

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2015138797, 15.03.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
15.03.2013 US 61/786,914

(43) Дата публикации заявки: 24.04.2017 Бюл. № 12

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.10.2015(86) Заявка РСТ:
US 2014/029932 (15.03.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/145210 (18.09.2014)Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, BOX 1125,
"ПАТЕНТИКА"

(71) Заявитель(и):

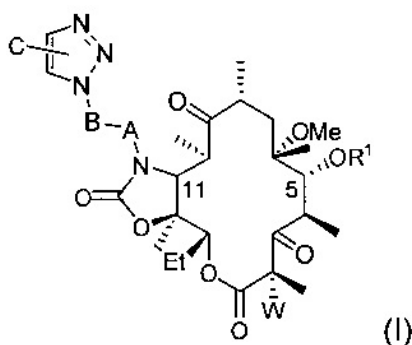
СЕМПРА ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК.
(US)

(72) Автор(ы):

ПЕРЕЙРА Дэвид Е. (US)(54) **КОНВЕРГЕНТНЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ МАКРОЛИДНЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ**

(57) Формула изобретения

1. Способ получения соединения формулы (I)



или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, причем

 R^1 представляет собой дезозамин или производное дезозамина;А представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2-$;В представляет собой $-(\text{CH}_2)_n-$, где n представляет собой целое число в диапазоне 0-10; или В представляет собой насыщенный C_2-C_{10} радикал; или В представляет собой ненасыщенный C_2-C_{10} радикал, содержащий одну или более алкенильных или

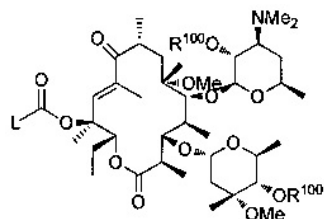
алкинильных групп; или -А-В- совместно представляют собой алкилен, циклоалкилен или арилен;

С представляет 1 или 2 заместителя, в каждом случае независимо выбранных из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы, ацила, ацилокси, сульфонил, уреила, и карбамоила, и алкила, алкокси, гетероалкила, арила, гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен; и

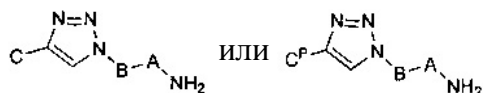
W представляет собой водород, F, Cl, Br, I или OH;

где указанный способ включает этап

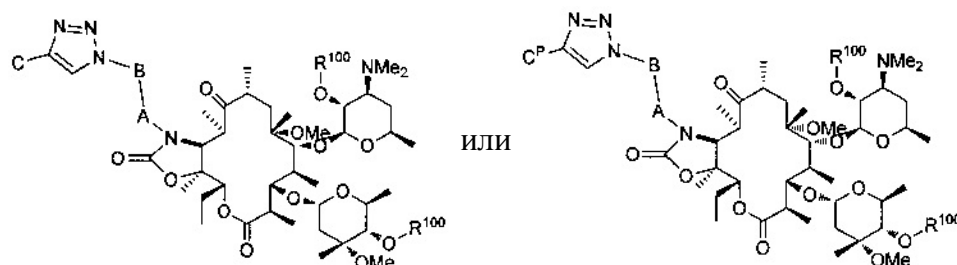
(A) приведения соединения формулы



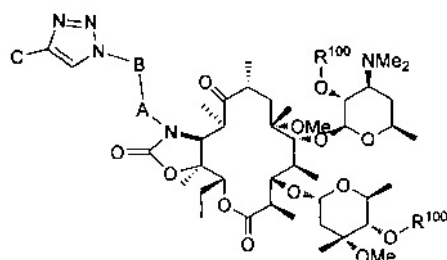
или соли указанного соединения, где R^{100} представляет собой защитную группу для гидроксильной группы, и L представляет собой уходящую группу, в контакт с соединением формулы



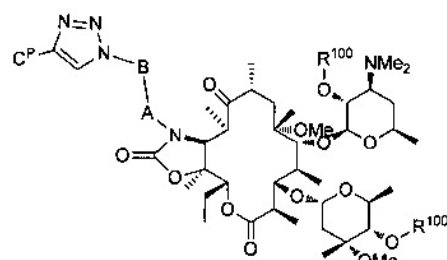
или солью указанного соединения, где С определен выше, и C^P представляет собой защищенную форму С, и основанием с получением соединения формулы



или соли указанного соединения; или
(B) приведения соединения формулы

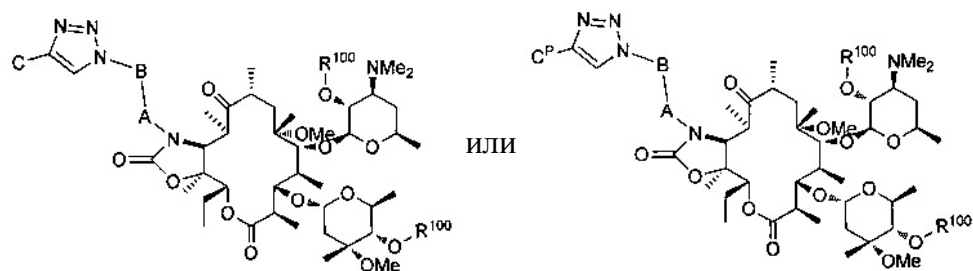


или соли указанного соединения в контакт с одним или более агентами, обеспечивающими образование защитной группы, с получением соединения формулы

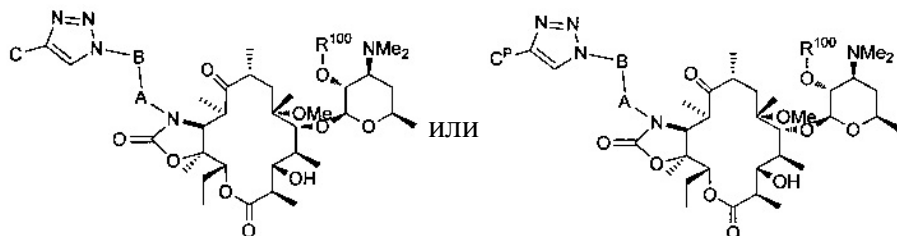


или соли указанного соединения; или

(C) приведения соединения формулы

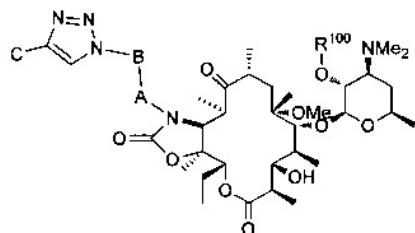


или соли указанного соединения в контакт с кислотой с получением соединения формулы

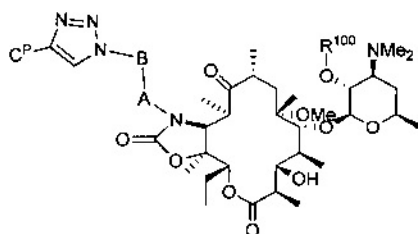


или соли указанного соединения; или

(D) приведения соединения формулы

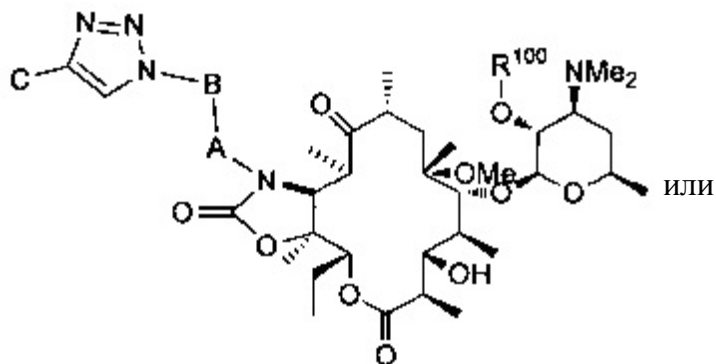


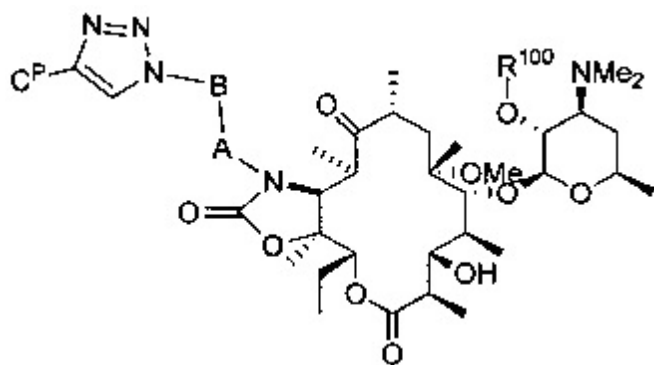
или соли указанного соединения в контакт с одним или более агентами, обеспечивающими образование защитной группы, с получением соединения формулы



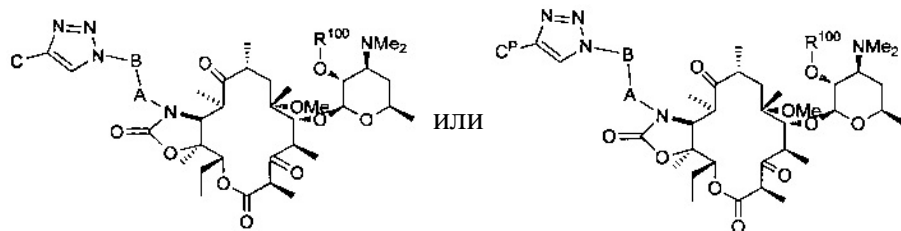
или соли указанного соединения; или

(E) приведения соединения формулы

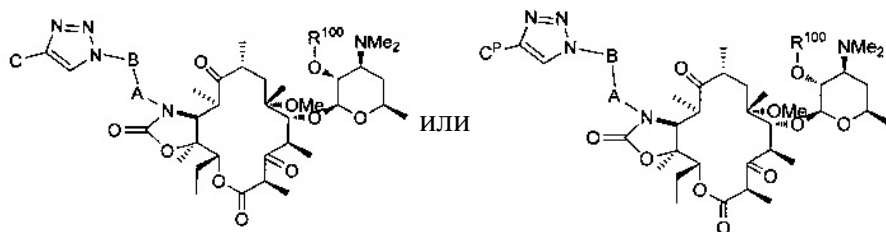




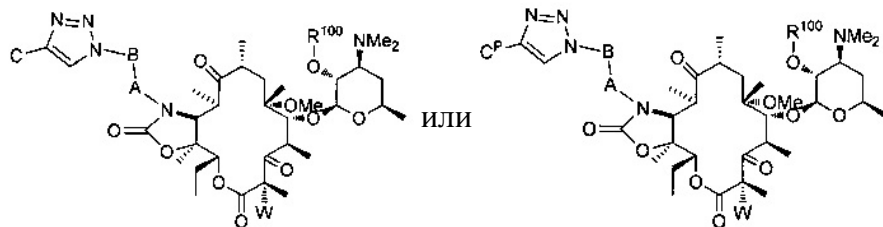
или соли указанного соединения в контакт с окисляющим агентом с получением соединения формулы



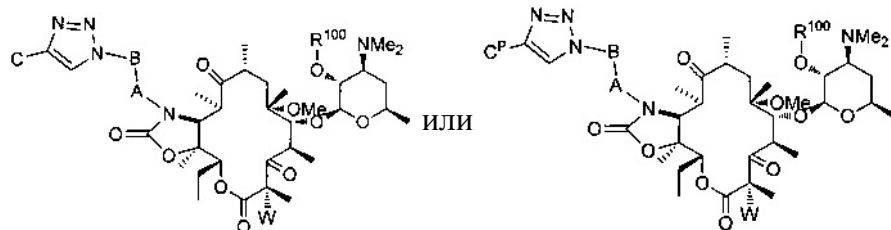
или соли указанного соединения; или
(F) приведения соединения формулы



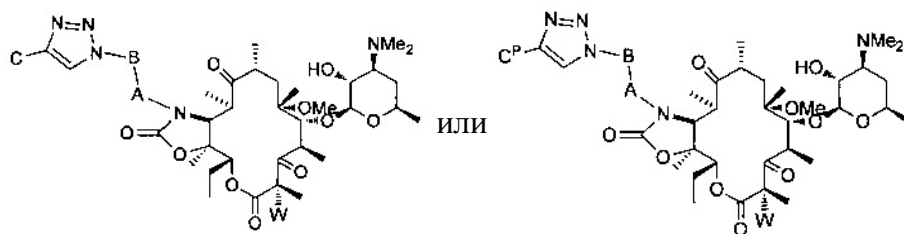
или соли указанного соединения в контакт с гидроксилирующим или галогенирующим агентом с получением соединения формулы



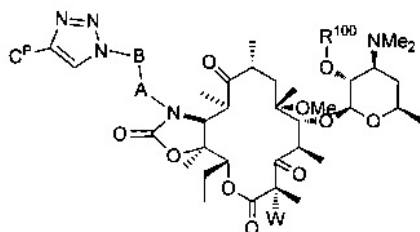
или соли указанного соединения; или
(G1) приведения соединения формулы



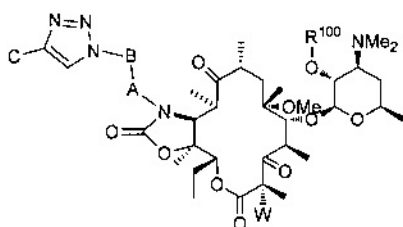
или соли указанного соединения в контакт с агентом, обеспечивающим снятие защитной группы с гидроксильной группы, с получением соединения формулы



или соли указанного соединения; или
(G2) приведения соединения формулы



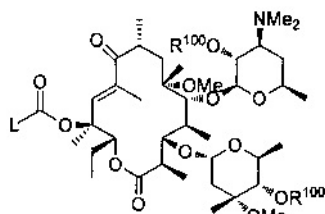
или соли указанного соединения в контакт с одним или более агентами, обеспечивающими снятие защитной группы, с получением соответствующего незащищенного соединения формулы



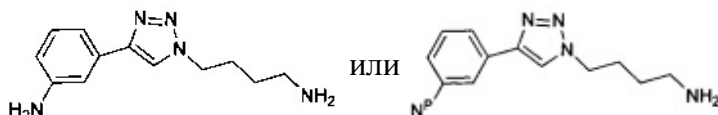
или соли указанного соединения; или
любую комбинацию вышеупомянутых этапов.

2. Способ получения соединения формулы (I) по п. 1, где указанный способ включает этап

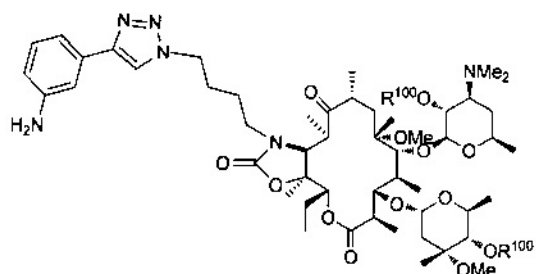
(а) приведения соединения формулы



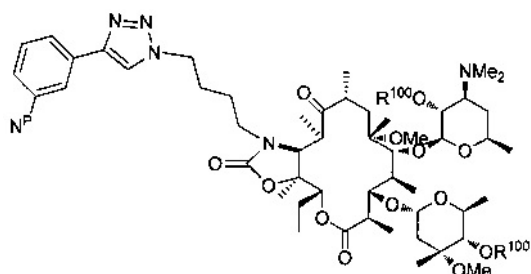
или соли указанного соединения, где R^{100} представляет собой защитную группу для гидроксильной группы, и L представляет собой уходящую группу, в контакт с соединением формулы



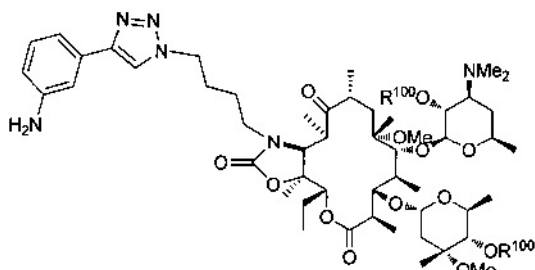
или солью указанного соединения, где N^P представляет собой защищенный амин, и основанием с получением соединения формулы



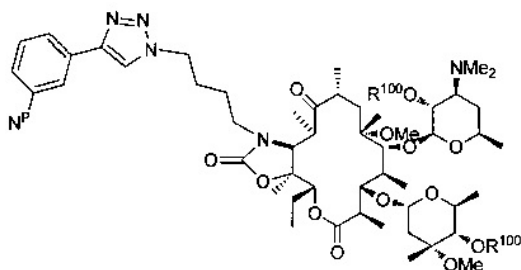
ИЛИ



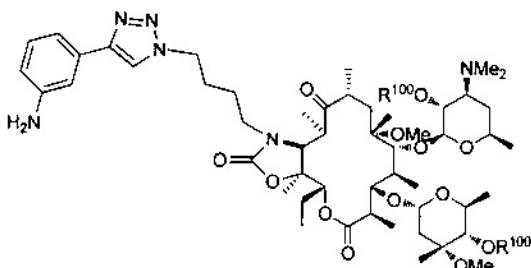
или соли указанного соединения; или
(b) приведения соединения формулы



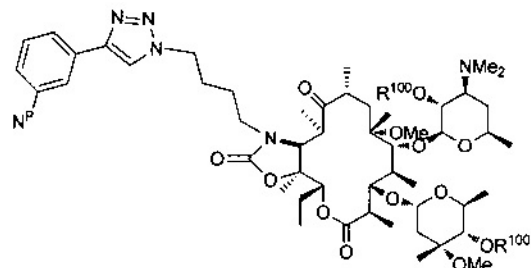
или соли указанного соединения в контакт с агентом, обеспечивающим образование
защитной группы для амина, с получением соединения формулы



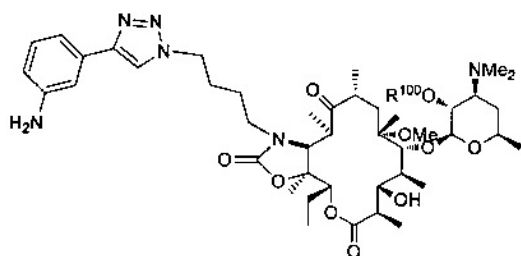
или соли указанного соединения; или
(с) приведения соединения формулы



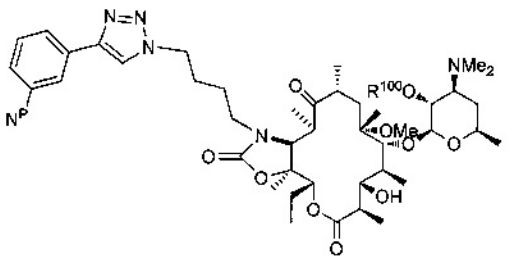
ИЛИ



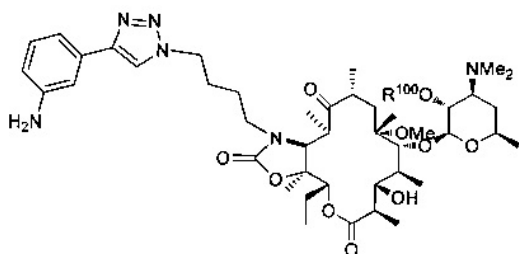
или соли указанного соединения в контакт с кислотой с получением соединения
формулы



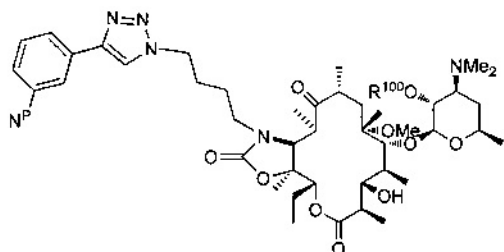
ИЛИ



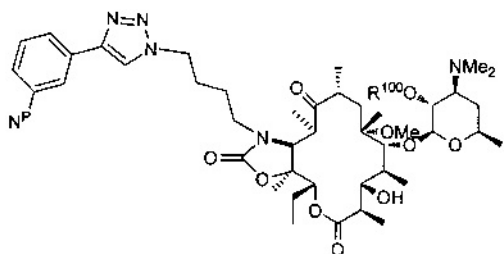
или соли указанного соединения; или
(d) приведения соединения формулы



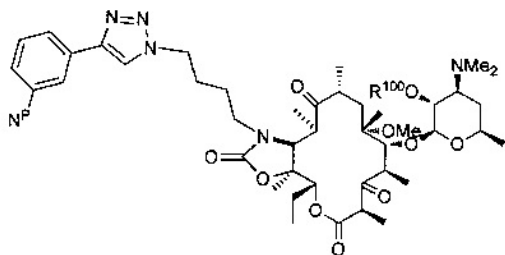
или соли указанного соединения в контакт с агентом, обеспечивающим образование защитной группы для амина, с получением соединения формулы



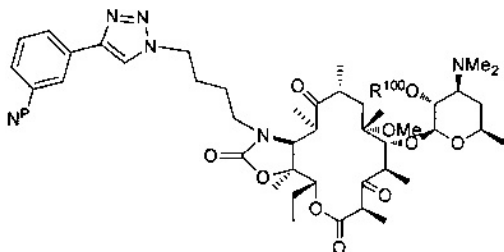
или соли указанного соединения; или
(е) приведения соединения формулы



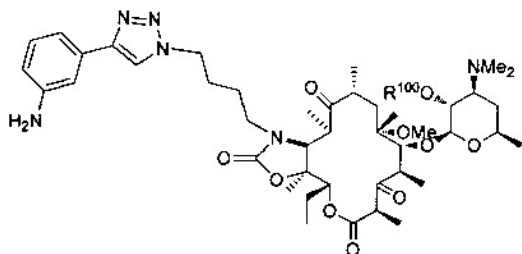
или соли указанного соединения в контакт с окисляющим агентом с получением соединения формулы



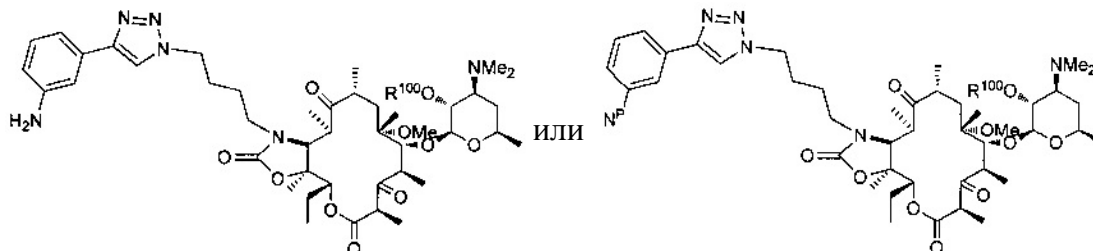
или соли указанного соединения; или
(f) приведения соединения формулы



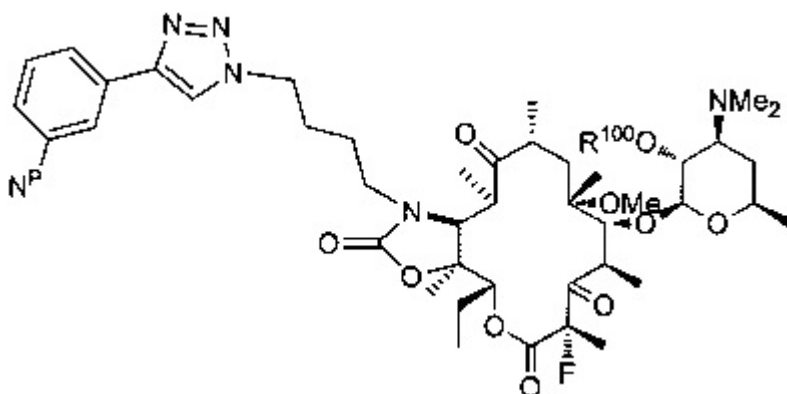
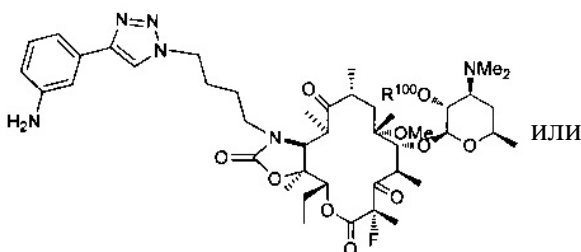
или соли указанного соединения в контакт с агентом, обеспечивающим снятие защитной группы с амина, с получением соединения формулы



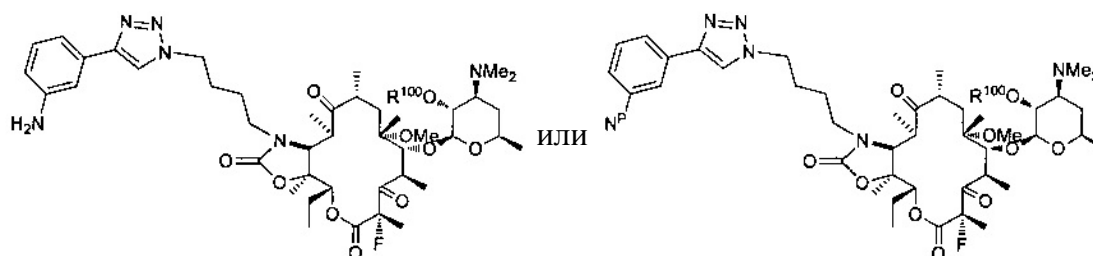
или соли указанного соединения; или
(g) приведения соединения формулы



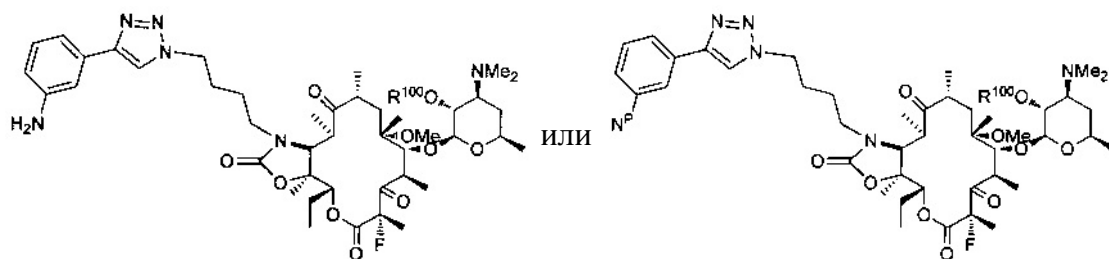
или соли указанного соединения в контакт с фторирующим агентом с получением соединения формулы



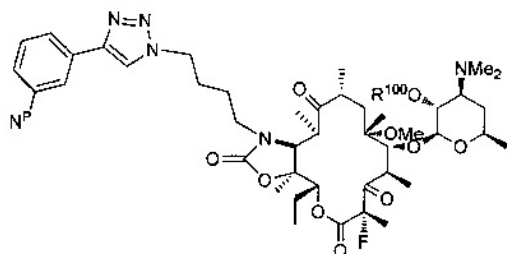
или соли указанного соединения; или
(h1) приведения соединения формулы



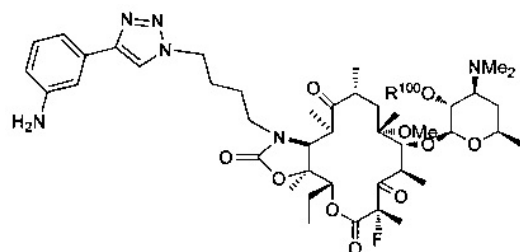
или соли указанного соединения в контакт с агентом, обеспечивающим снятие защитной группы с гидроксильной группы, с получением соединения формулы



или соли указанного соединения; или
(h2) приведения соединения формулы



или соли указанного соединения в контакт с агентом, обеспечивающим снятие защитной группы с амина, с получением соединения формулы

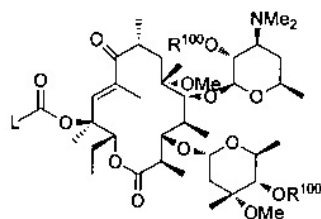


или соли указанного соединения; или
любую комбинацию вышеупомянутых этапов.

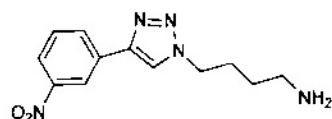
3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что N^P представляет собой $NHC(O)CF_3$.

4. Способ получения соединения формулы (I) по п. 1, где указанный способ включает этап

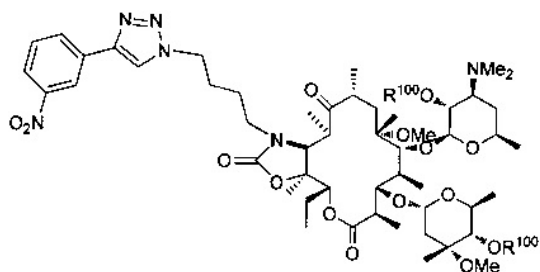
(a') приведения соединения формулы



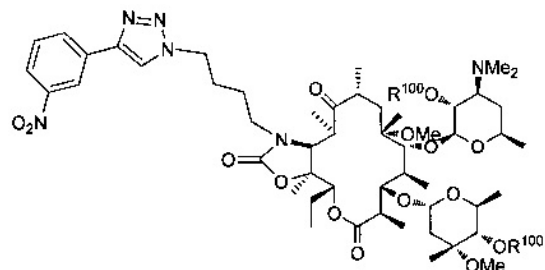
или соли указанного соединения, где R^{100} представляет собой защитную группу для гидроксильной группы, и L представляет собой уходящую группу, в контакт с соединением формулы



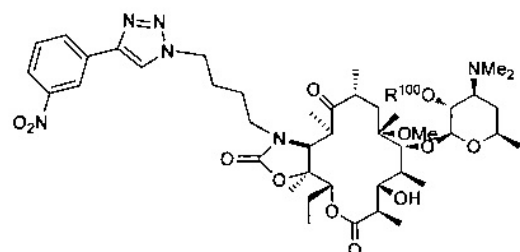
или солью указанного соединения и основанием с получением соединения формулы



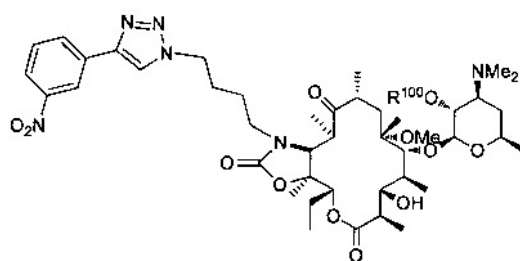
или соли указанного соединения; или
(b') приведения соединения формулы



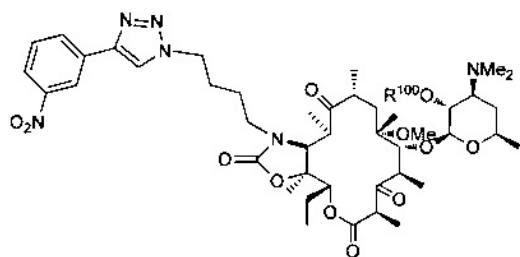
или соли указанного соединения в контакт с кислотой с получением соединения формулы



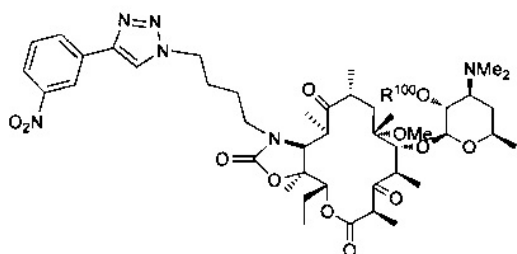
или соли указанного соединения; или
(c') приведения соединения формулы



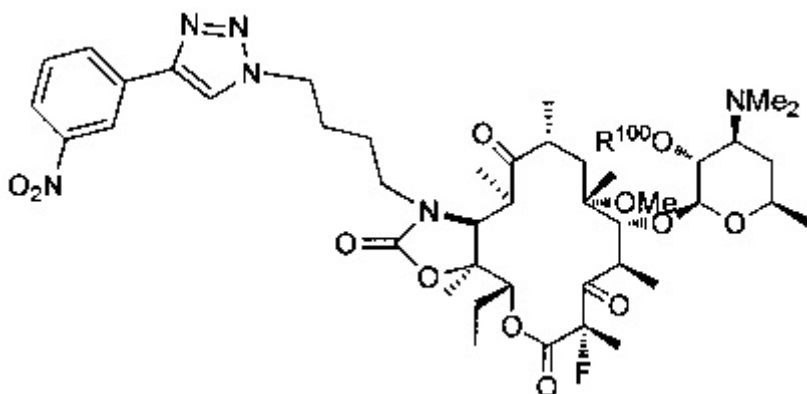
или соли указанного соединения в контакт с окисляющим агентом с получением соединения формулы



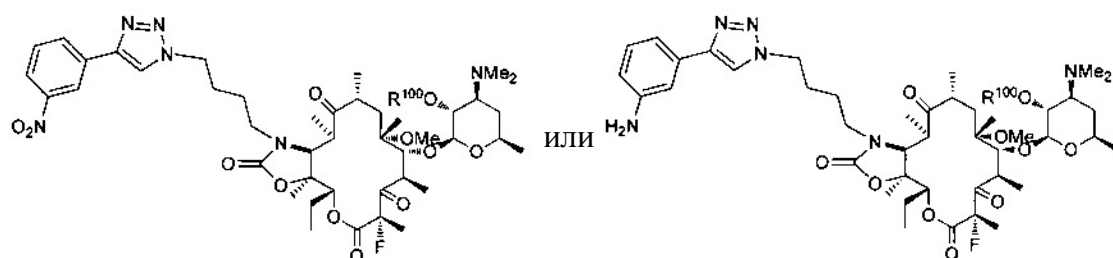
или соли указанного соединения; или
(d') приведения соединения формулы



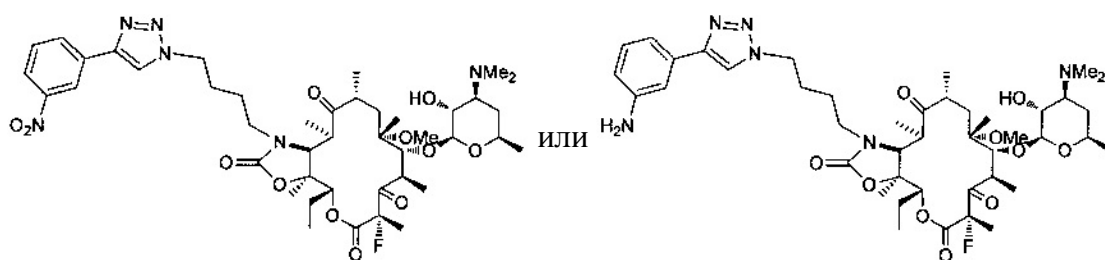
или соли указанного соединения в контакт с фторирующим агентом с получением соединения формулы



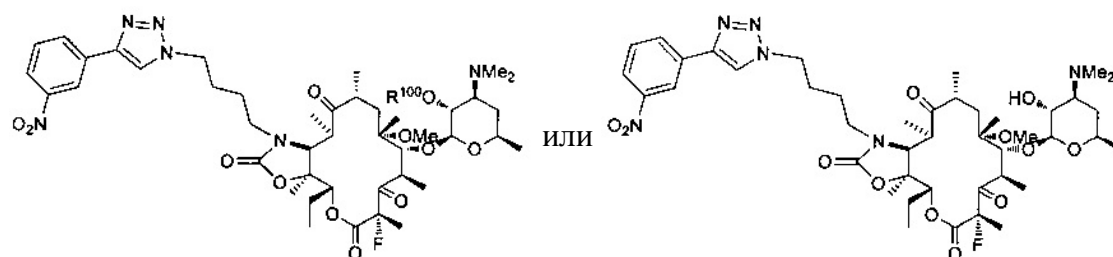
или соли указанного соединения; или
(e') приведения соединения формулы



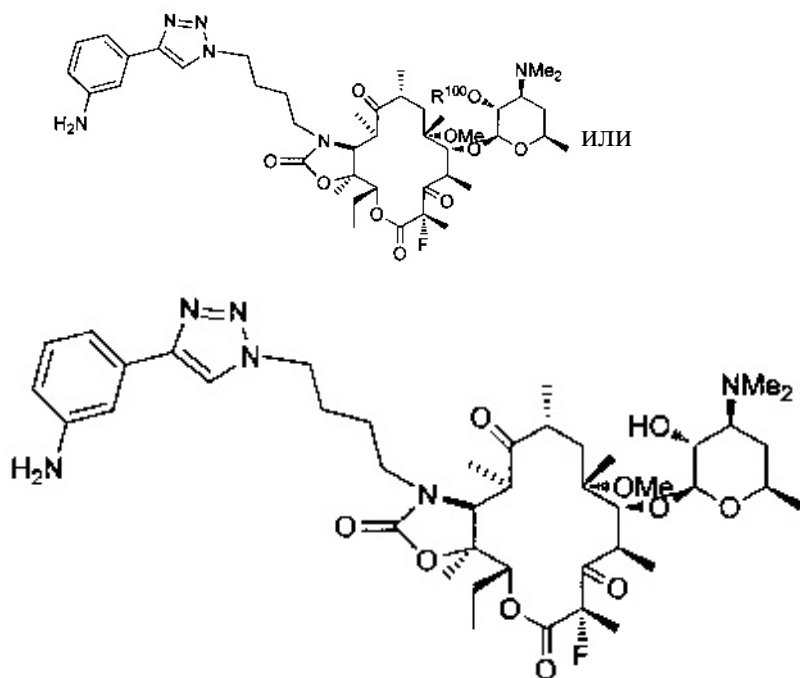
или соли указанного соединения в контакт с агентом, обеспечивающим снятие защитной группы с гидроксильной группы, с получением соединения формулы



или соли указанного соединения; или
(f') приведения соединения формулы



или соли указанного соединения в контакт с восстанавливающим агентом с получением соединения формулы



или соли указанного соединения; или

любую комбинацию вышеупомянутых этапов.

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что уходящая группа представляет собой галоген, пентафторфенокси, сульфонат, такой как трифлат, гидроксиамино, такой как HOBt, или имидазол-1-ил.

6. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что уходящая группа представляет собой имидазол-1-ил.

7. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что основание представляет собой ДБУ.

8. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что кислота представляет собой водный раствор HCl, такой как 5% раствор HCl, необязательно, с органическим соразтворителем, таким как кетон, такой как ацетон.

9. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что агент, обеспечивающий образование амида, представляет собой ТФУА.

10. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что окисляющий агент представляет собой трифторуксусный ангидрид в пиридине, ПХХ, реактив для окисления по Джонсу, TEMPO/NaOCl, реактив для окисления по Сверну, реактив Десса-Мартина или реактив Кори-Кима.

11. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что фторирующий агент представляет собой NFSI, F-TEDA или Selectfluor.

12. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что агент, обеспечивающий снятие защитной группы с амина, представляет собой водород и металлический катализатор.

13. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что агент, обеспечивающий снятие защитной группы с амина, представляет собой аммиак.

14. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что агент, обеспечивающий снятие защитной группы с гидроксильной группы, представляет собой спирт.

15. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что восстанавливающий агент представляет собой водород и металлический катализатор.

16. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что С представляет собой арил, гетероарил, ариалкил или гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен.

17. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что А представляет собой CH₂.

18. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что В представляет собой $(\text{CH}_2)_n$.

19. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что В представляет собой $(\text{CH}_2)_n$, и n представляет собой целое число от 3 до 4.

20. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что В представляет собой $(\text{CH}_2)_n$, и n составляет 3.

21. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что R^{100} представляет собой ацил.

22. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что R^{100} представляет собой алкилкарбонил или необязательно замещенный бензоил.

23. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что R^{100} представляет собой ацетил или бензоил.

24. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что W представляет собой Н или F.

25. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что W представляет собой F.