

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6773672号
(P6773672)

(45) 発行日 令和2年10月21日 (2020. 10. 21)

(24) 登録日 令和2年10月5日 (2020. 10. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 H 17/08 (2006. 01)

C O 7 H 17/08 B

A 6 1 P 31/04 (2006. 01)

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 33/02 (2006. 01)

A 6 1 P 33/02

A 6 1 K 31/7056 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7056

C O 7 B 53/00 (2006. 01)

C O 7 B 53/00 C

請求項の数 6 (全 32 頁)

(21) 出願番号 特願2017-546856 (P2017-546856)
 (86) (22) 出願日 平成28年3月5日 (2016. 3. 5)
 (65) 公表番号 特表2018-508537 (P2018-508537A)
 (43) 公表日 平成30年3月29日 (2018. 3. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/021085
 (87) 国際公開番号 W02016/144833
 (87) 国際公開日 平成28年9月15日 (2016. 9. 15)
 審査請求日 平成31年3月5日 (2019. 3. 5)
 (31) 優先権主張番号 62/129, 305
 (32) 優先日 平成27年3月6日 (2015. 3. 6)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 511100970
 センブラ ファーマシューティカルズ、イ
 ンコーポレイテッド
 アメリカ合衆国、ノースカロライナ州 2
 7 5 1 7, チャペル ヒル, スイート 3
 6 0, 6 3 2 0 クアドラングル ドライ
 ブ
 (74) 代理人 100114775
 弁理士 高岡 亮一
 (74) 代理人 100121511
 弁理士 小田 直
 (74) 代理人 100202751
 弁理士 岩堀 明代
 (74) 代理人 100191086
 弁理士 高橋 香元

最終頁に続く

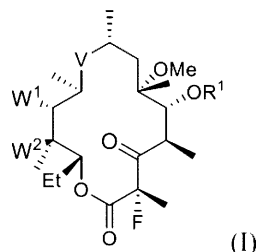
(54) 【発明の名称】 フルオロケトライドを調製するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

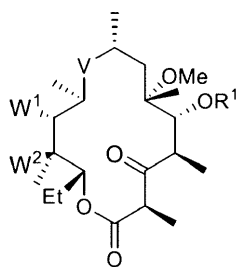
式 (I)

【化 1】



のフルオロケトライドを調製するための方法であり、
 次式の化合物

【化 2】



10

をフッ素化剤およびアミン塩基と接触させることを含み；式中、

R^1 がHもしくはアシルであり、または R^1 が単糖類であり；

V が $CH_2 - N(R)$ 、 $C = Q$ または $C = NQ^1$ であり；式中、Q がOまたは(NR, H)であり；式中、R が水素または任意に置換アルキルであり；および Q^1 がヒドロキシもしくはその誘導体またはアミノもしくはその誘導体であり；および

W^1 がヒドロキシまたはその誘導体であり；および W^2 がH、またはヒドロキシもしくはその誘導体であり；または結合した炭素原子を介して W^1 および W^2 が統合されて酸素および/もしくは窒素含有複素環を形成し、それぞれが任意に置換され、

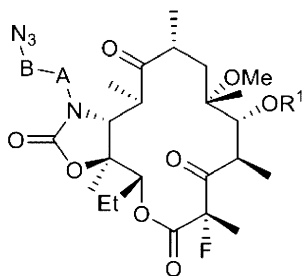
前記アミン塩基はDBNもしくはDBU、またはこれらの組合せである、方法。

【請求項 2】

20

式(I)の前記化合物が

【化 3】



30

またはその塩であり、

式中、Aは原子間の結合であり、またはAはO、C(O)、CR、CR₂、およびNR、ならびにこれらの組合せから形成される任意のリンカーであり、それぞれのRは独立して選択され、それぞれの事例において、存在しないことで二重または三重結合を形成し、水素であり、または任意に置換アルキルであり、および

Bは原子間の結合であり、またはBは任意に置換アルキレン、任意に置換アルケニレン、もしくは任意に置換アルキニレンである、

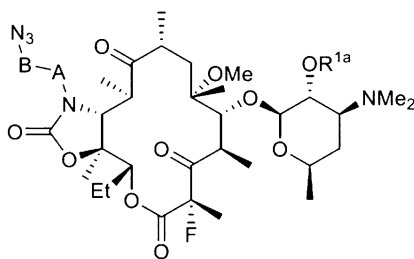
請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

40

式(I)の前記化合物が

【化 4】



10

またはその塩であり、

式中、Aは原子間の結合であり、またはAはO、C(O)、CR、CR₂、およびNR、ならびにこれらの組合せから形成される任意のリンカーであり、それぞれのRは独立して選択され、それぞれの事例において、存在しないことで二重または三重結合を形成し、水素であり、または任意に置換アルキルであり、および

Bは原子間の結合であり、またはBは任意に置換アルキレン、任意に置換アルケニレン、もしくは任意に置換アルキニレンであり、R^{1a}は水素またはアシルである、

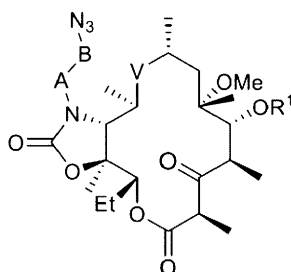
請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

出発化合物が次式

20

【化 5】



またはその塩であり、

30

式中、Aは原子間の結合であり、またはAはO、C(O)、CR、CR₂、およびNR、ならびにこれらの組合せから形成される任意のリンカーであり、それぞれのRは独立して選択され、それぞれの事例において、存在しないことで二重または三重結合を形成し、水素であり、または任意に置換アルキルであり、および

Bは原子間の結合であり、またはBは任意に置換アルキレン、任意に置換アルケニレン、もしくは任意に置換アルキニレンである、

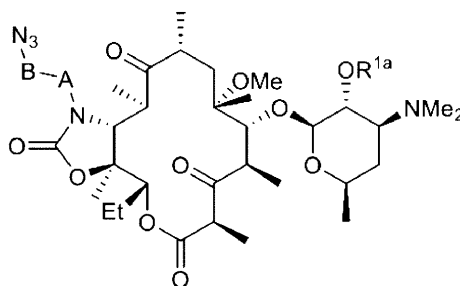
請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

前記出発化合物が次式

【化 6】

40



50

またはその塩であり、

式中、Aは原子間の結合であり、またはAはO、C(O)、CR、CR₂、およびNR、ならびにこれらの組合せから形成される任意のリンカーであり、それぞれのRは独立して選択され、それぞれの事例において、存在しないことで二重または三重結合を形成し、水素であり、または任意に置換アルキルであり、および

Bは原子間の結合であり、またはBは任意に置換アルキレン、任意に置換アルケニレン、もしくは任意に置換アルキニレンであり、R^{1 a}は水素またはアシルである、

請求項1に記載の方法。

【請求項6】

式(I)の前記化合物がソリスロマイシンまたはその塩である、請求項1~5のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連案件の相互参照

本出願は、米国特許法第119条(e)に基づいて、2015年3月6日出願された米国仮出願シリアル番号62/129,305の利益を主張し、その開示は、参考として本明細書に組み込まれている。

【0002】

本明細書に記載される発明は、フルオロケトライド化合物を調製するための方法及び中

【背景技術】

【0003】

フルオロケトライド化合物は、細菌感染及び原虫感染を治療することについて高い効果があると報告されている。更に、フルオロケトライド化合物は、対応する非フルオロケトライド、マクロライド、及びアザライドと比較して、耐性細菌感染及び耐性原虫感染の治療に特に効果があると報告されている。しかし、報告されているケトライドの製造方法は低い変換率で進行し、これが非フッ素化出発物質からのフッ素化生成物の分離において、時に克服できない精製の課題をもたらす。加えて、報告されているケトライドの製造方法は、N-脱メチル化した副生成物などの大量の不必要な副生成物を製造する傾向がある。これらを考慮すると、報告されているケトライドの製造方法は、世の中の需要を満たすことができない場合がある。

【0004】

ヒト及びその他の動物の健康に対するこれらの化合物の重要性によって、これらの化合物を調製するための代替物及び/又は改善された方法が求められている。特に、これらのヒト及び動物の健康に重要な化合物の未達成の需要を満たすための、商業的に該当する製造スケールのフルオロケトライドを調製するための方法が求められている。

【発明の概要】

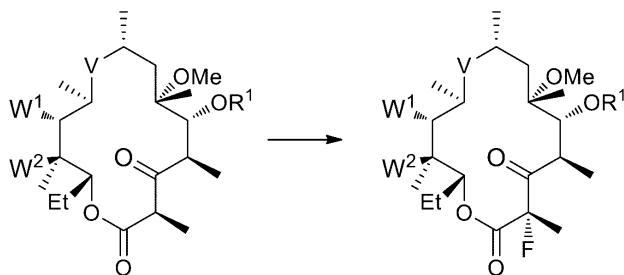
【0005】

アミン塩基を含む方法でフルオロケトライドが高変換率で得られ、かつ副生成物がより少ないことが、本明細書で予想外に判明した。高変換率かつより少ない副生成物により、本明細書に記載される方法を使用して数キログラム量のフルオロケトライドを調製でき、これは、それぞれ高価であり、かつ/又は単離収率で著しい損失をもたらす得るクロマトグラフィー又は分別再結晶によってではなく簡易な沈殿によって分離され得る。

【0006】

本明細書に記載される発明の1つの例示的实施形態では、大員環におけるC2でのフッ素化によるフルオロケトライド化合物を調製するための方法が記載される。別の実施形態では、本明細書で記載される方法は、以下の工程を含み：

【化 1】



上述の式のそれぞれの塩を含み、式中：

10

R^1 が H 若しくはアシルであり、又は R^1 がメチルアミノ若しくはジメチルアミノ含有単糖類などの単糖類であり；

V は $CH_2 - N(R)$ 、 $C = Q$ 又は $C = NQ^1$ であり；式中、 Q は O 又は (NR, H) であり；式中、 R は水素又は任意に置換アルキルであり；及び Q^1 はヒドロキシ若しくはその誘導体又はアミノ若しくはその誘導体であり；及び

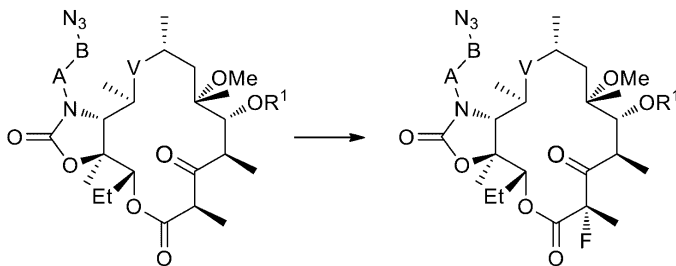
W^1 はヒドロキシ又はその誘導体であり；及び W^2 は H、又はヒドロキシ若しくはその誘導体であり；又は結合した炭素原子を介して W^1 及び W^2 が統合されて酸素及び / 若しくは窒素含有複素環を形成し、それぞれが任意に置換される。

【0007】

別の実施形態では、本方法は、以下の工程を含み：

20

【化 2】



上述の式のそれぞれの塩を含み、式中：

30

R^1 が H 若しくはアシルであり、又は R^1 がメチルアミノ若しくはジメチルアミノ含有単糖類などの単糖類であり；

V は $CH_2 - N(R)$ 、 $C = Q$ 又は $C = NQ^1$ であり；式中、 Q は O 又は (NR, H) であり、 R は水素又は任意に置換アルキルであり；及び Q^1 はヒドロキシ若しくはその誘導体又はアミノ若しくはその誘導体であり；

A は結合であり、又は A は O、 $C(O)$ 、 CR 、 CR_2 、及び NR 、並びにこれらの組合せから形成される任意のリンカーであり、式中、それぞれの R は独立して選択され、それぞれの事例において、存在しないことで二重又は三重結合を形成し、水素であり、又は任意に置換アルキルであり；及び

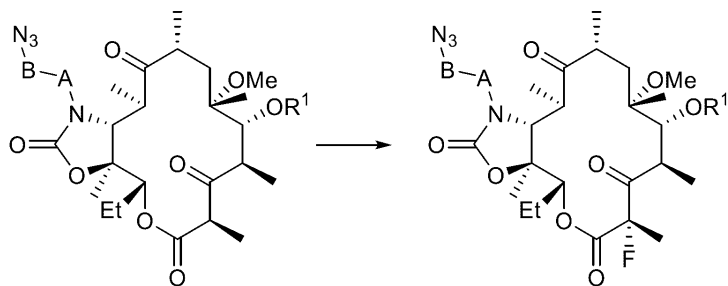
B は結合であり、又は B は任意に置換アルキレン、任意に置換アルケニレン、若しくは任意に置換アルキニレンである。

40

【0008】

別の実施形態では、本方法は、以下の工程を含み：

【化 3】



上述の式のそれぞれの塩を含み、式中：

R^1 がH若しくはアシルであり、又は R^1 がメチルアミノ若しくはジメチルアミノ含有単糖類などの単糖類であり；

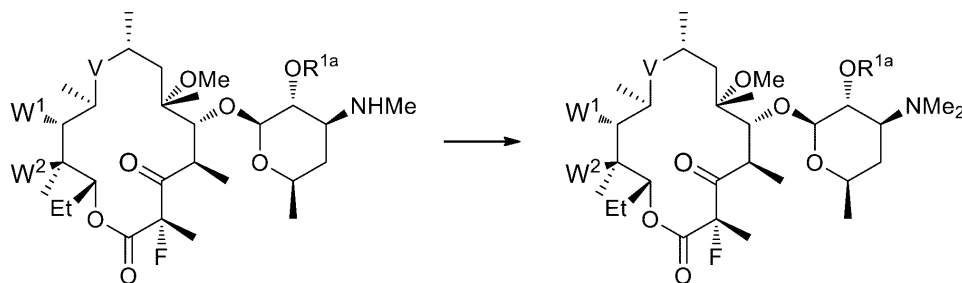
Aは結合であり、又はAはO、C(O)、CR、CR₂、及びNR、並びにこれらの組合せから形成される任意のリンカーであり、式中、それぞれのRは独立して選択され、それぞれの事例において、存在しないことで二重又は三重結合を形成し、水素であり、又は任意に置換アルキルであり；及び

Bは結合であり、又はBは任意に置換アルキレン、任意に置換アルケニレン、若しくは任意に置換アルキニレンである。

【0009】

別の実施形態では、*in situ* N-メチル化によるフルオロケトライド化合物を調製するための方法が記載される。別の実施形態では、本方法は、以下の工程を含み：

【化 4】



上述の式のそれぞれの塩を含み、式中：

R^{1a} がH又はアシルであり；

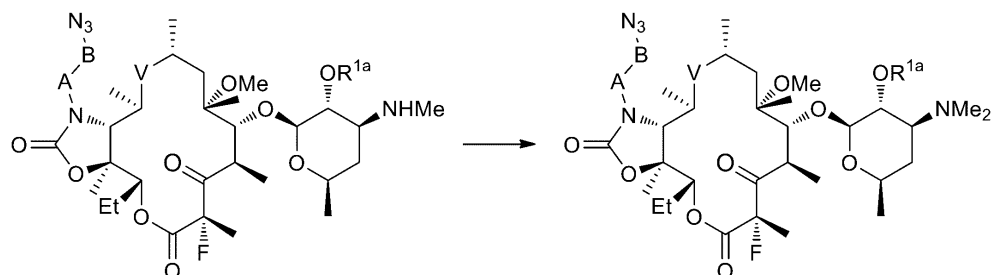
VはCH₂-N(R)、C=Q又はC=NQ¹であり；式中、QはO又は(NR, H)であり；式中、Rは水素又は任意に置換アルキルであり；及びQ¹はヒドロキシ若しくはその誘導体又はアミノ若しくはその誘導体であり；

W¹はヒドロキシ又はその誘導体であり；及びW²はH、又はヒドロキシ若しくはその誘導体であり；又は結合した炭素原子を介してW¹及びW²が統合されて酸素及び/若しくは窒素含有複素環を形成し、それぞれが任意に置換される。

【0010】

別の実施形態では、本方法は、以下の工程を含み：

【化 5】



上述の式のそれぞれの塩を含み、式中：

R^{1a} がH又はアシルであり；

Vは $CH_2 - N(R)$ 、 $C=Q$ 又は $C=NQ^1$ であり；式中、QはO又は (NR, H) であり；式中、Rは水素又は任意に置換アルキルであり；及び Q^1 はヒドロキシ若しくはその誘導体又はアミノ若しくはその誘導体であり；

Aは結合であり、又はAはO、 $C(O)$ 、 CR 、 CR_2 、及びNR、並びにこれらの組合せから形成される任意のリンカーであり、式中、それぞれのRは独立して選択され、それぞれの事例において、存在しないことで二重又は三重結合を形成し、水素であり、又は任意に置換アルキルであり；及び

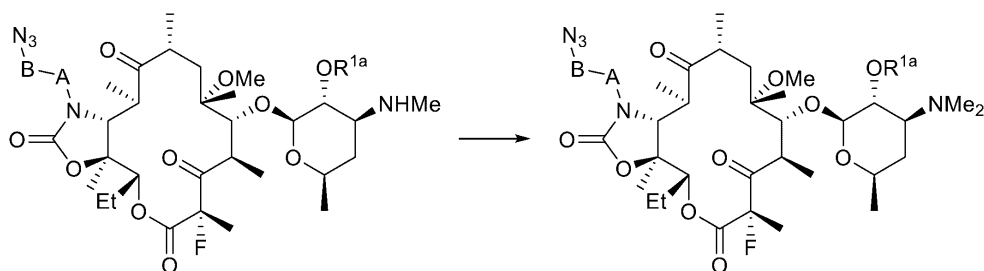
Bは結合であり、又はBは任意に置換アルキレン、任意に置換アルケニレン、若しくは任意に置換アルキニレンである。

10

【0011】

別の実施形態では、本方法は、以下の工程を含み：

【化6】



20

上述の式のそれぞれの塩を含み、式中：

R^{1a} がH又はアシルであり；

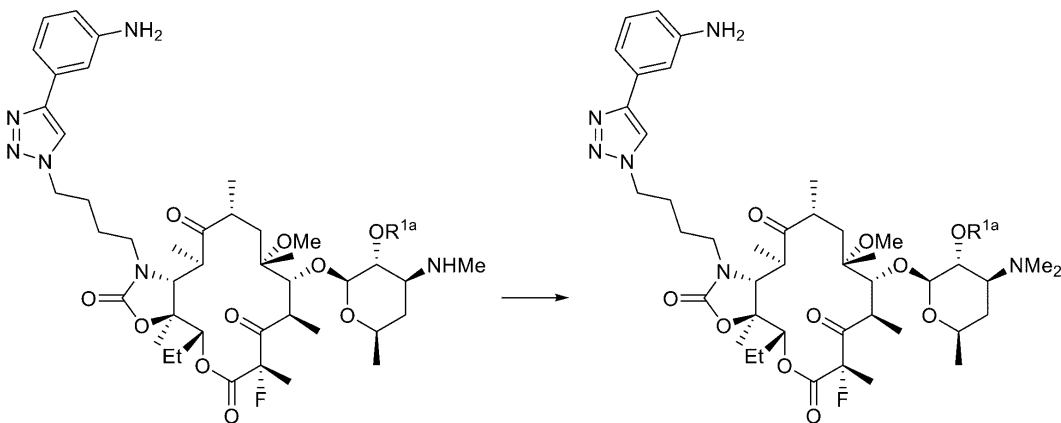
Aは結合であり、又はAはO、 $C(O)$ 、 CR 、 CR_2 、及びNR、並びにこれらの組合せから形成される任意のリンカーであり、式中、それぞれのRは独立して選択され、それぞれの事例において、存在しないことで二重又は三重結合を形成し、水素であり、又は任意に置換アルキルであり；及び

Bは結合であり、又はBは任意に置換アルキレン、任意に置換アルケニレン、若しくは任意に置換アルキニレンである。

【0012】

別の実施形態では、本方法は、以下の工程を含み：

【化7】



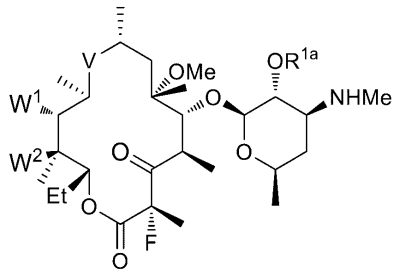
40

上述の式のそれぞれの塩を含み、式中： R^{1a} がH又はアシルである。

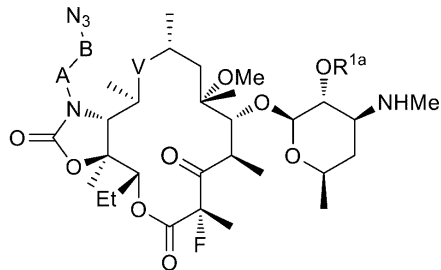
【0013】

別の実施形態では、フルオロケトライド化合物を調製するための中間体が記載されている。例示的な中間体は次式

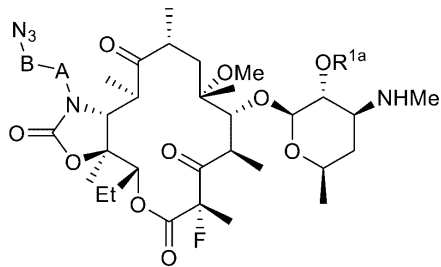
【化 8】



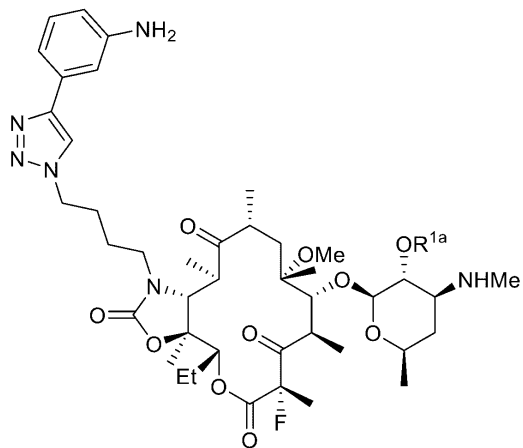
10



20



30



及びそれらの塩であり、式中、 R^{1a} 、 V 、 W^1 、 W^2 、 A 、及び B は本明細書に定義されるとおりである。

40

【0014】

別の実施形態では、1つ以上の化合物を含有する医薬組成物もまた本明細書に記載される。本組成物は他の治療効果のある化合物、及び/又は1つ以上の担体、希釈剤、賦形剤など、及びこれらの組合せを含むがこれらに限定されない、他の構成成分及び/又は構成材料を含んでよいことを理解すべきである。

【0015】

別の実施形態では、細菌感染又は原虫感染した宿主動物を治療するための方法も本明細書に記載され、ここで、その方法は、この宿主動物に本明細書に記載される1つ以上の化合物及び/又は組成物を投与することを含む。別の実施形態では、細菌感染又は原虫感染した宿主動物を治療するための薬剤の製造における化合物及び組成物の使用も本明細書で

50

記載される。別の実施形態では、薬剤は、細菌感染又は原虫感染した宿主動物を治療するための1つ以上の化合物又は組成物の治療上有効な量を含む。

【発明を実施するための形態】

【0016】

ある種のフルオロケトライド及びフルオロケトライドを調製するための方法がWO 2004/080391に記載されている。フルオロケトライドを調製するための方法はWO 2009/055557にもまた記載されている。上述の公報におけるマクロライドコア構造のC2でのフッ素化に関して記載された方法は完結できないことが判明している。加えて、C2でのフッ素化を完全に行う試みは、デソサミンの脱メチル化のような、C5での糖のN-脱メチル化などの非常に大量の副生成物を形成し、反応条件がより活発になることによる分解をもたらすことが判明している。したがって、不完全な変換の課題を解決するための探求は、その他の少なくとも2つの課題である、副生成物の形成かつより低い総収率をもたらす。更に、非フッ素化出発物質及びフッ素化生成物は基本的に分離できず、特に、世界的な市場に向けた抗生物質を製造するために必要とされる大スケール用に必要な商業的に該当する精製技術を用いて分離できないことも、予想外に判明した。出発物質及び所望の生成物の唯一の違いは単一のフッ素原子であるため、この2つの化合物の分離は非常に難しく、かつ念入りのカラムクロマトグラフィー又は分別再結晶によってしか分離できず、これはそれぞれ著しい物質の損失、及び結果的に収率の全体的な損失をもたらす。N-デスメチル副生成物もまた、世界的な市場に向けた抗生物質を製造するために必要とされる大スケール用に必要な商業的に該当する精製技術を用いて除去することが非常に難しいことも、予想外に判明した。商業的に該当する精製技術としては、蒸発、沈殿、及び結晶化が含まれるのに対して、クロマトグラフィー、又は分別結晶化はそれぞれ、はるかに高価であり収率の著しい減少をもたらし、有利に回避される。

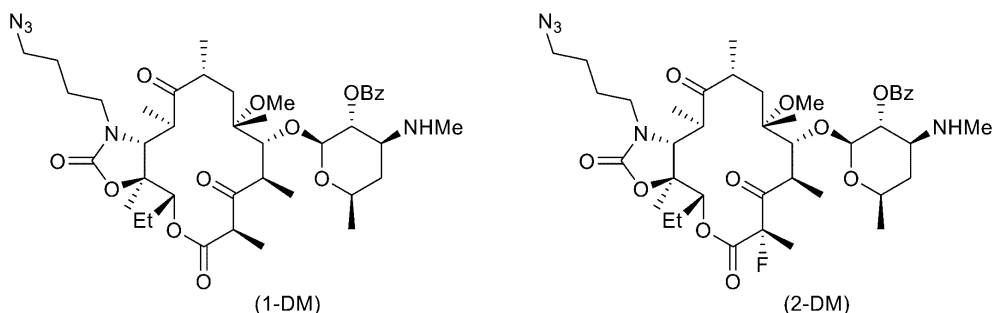
【0017】

加えて、多くの場合、所望のフルオロケトライドに対応する非フッ素化類似体は、特に耐性病原体に対して、所望のフッ素化物より実質的に不活性であることが判明している。同様に、ほぼすべての場合、所望のフルオロケトライドに対応するN-脱メチル化した類似体は、所望のN,N-ジメチル化合物より実質的に不活性であることが判明している。したがって、生成物が確実に純粋であり、また特にこれらのより不活性な類似体の相対量が複数のバッチにわたって異なり得る場合に、薬剤の性能に影響し得る、より不活性な類似体が混入しないことを徹底するために、完全なフッ素化が望ましいと理解される。同様に、生成物が確実に純粋であり、また特にこれらのより不活性な類似体の相対量が複数のバッチにわたって異なり得る場合に、薬剤の性能に影響し得る、より不活性な類似体が混入しないことを徹底するために、脱メチル化を回避することが望ましいと理解される。

【0018】

不完全なフッ素化の課題を解決するためには、より高い温度、より多くの当量の塩基、及び/又はより多くの当量のフッ素化剤などの、より活発な試薬及び反応条件を必要とする。しかし、これらの同じ方法変更は、不必要なN-脱メチル化生成物、出発物質の非フッ素化物、例えば(1-DM)、及び生成物のフッ素化物、例えば(2-DM)の双方のN-脱メチル化生成物の量を増大することによって付随の問題を悪化させる。

【化9】



10

20

30

40

50

加えてこれらの同じより活発な試薬及び反応条件を用いることは、分解、他の不必要な副生成物をもたらす、及び結果的に、収率の全体的な損失をもたらす。

【 0 0 1 9 】

同様に、不必要な N - 脱メチル化の課題を解決するためには、より不活発な試薬及び反応条件を必要とする。しかし、この同じ解決方法は、生成物であるフッ素化物への非フッ素化物の変換率を減少させることによって付随の問題を悪化させる。

【 0 0 2 0 】

W O 2 0 0 9 / 0 5 5 5 5 7 で報告されている方法を有利な変換に変更しても、N - 脱メチル化をとめない、*i n s i t u*再メチル化はできないこともまた判明している。したがって、反応混合物から複数の生成物を分離し、かつ別の再メチル化工程を行う必要があり、これはさらなる物質の損失、収率の全体的な落ち込み、より高い費用、及びより長い製造時間をもたらす。

10

【 0 0 2 1 】

世界的な細菌及び原虫感染を治療するためのフルオロケトライドの需要は、コスト効率が高くかつ大規模で実施可能な製造方法を必要とする。これらの特質がないと、フルオロケトライドの供給は世の中の需要を満たすのに不十分であり、及び / 又は世界のより貧困な地域でのフルオロケトライドの使用を不可能にし、そこで細菌又は原虫感染が更に頻繁に流行し、不幸な結果をもたらす。

【 0 0 2 2 】

フルオロケトライドを調製するための新しい方法が求められている。より高い収率の高純度のフルオロケトライド抗生物質を提供するこのような改善された方法がなければ、供給不足、製造の遅れ及び / 又は非常に高い治療費のせいで細菌又は原虫感染している数百万の患者が治療を受けられない危険がある。

20

【 0 0 2 3 】

本明細書で記載されるフッ素化方法は、必要とされるフルオロケトライドへの非フッ素化出発物質の実質的により高い変換をもたらすことが本明細書で予想外に判明した。本明細書で記載されるフッ素化方法は、実質的により低い量の N - 脱メチル化副生成物をもたらすことも本明細書で予想外に判明した。加えて、本明細書で記載されるフッ素化方法は、N - 脱メチル化副生成物を回収することにより総収率を更に改善するための *i n s i t u*再メチル化を含むよう適合させ得ることが本明細書で予想外に判明した。したがって、例えば (1 - D M) 及び (2 - D M) を含む、不必要な脱メチル化生成物は、フルオロケトライドを調製するための出発物質として有用である。本明細書で記載される方法は、高い収率と高純度でフッ素化されたケトライドを提供し、かつ大きな数キログラムの商業的な製造スケールに適合できる。

30

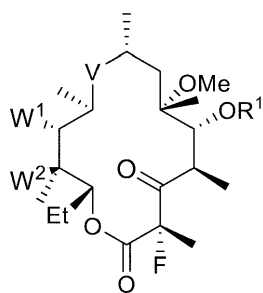
【 0 0 2 4 】

いくつかの例示的な本発明の実施形態は、以下の文節に記載される。：

【 0 0 2 5 】

式 (I) のフルオロケトライドを調製するための方法であって

【 化 1 0 】

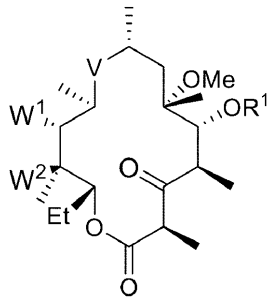


(I)

次式の化合物

40

【化 1 1】



10

をフッ素化剤及びアミン塩基と接触させる工程を含み；式中

R^1 がH若しくはアシルであり、又は R^1 がメチルアミノ若しくはジメチルアミノ含有単糖類などの単糖類であり；

Vは $CH_2 - N(R)$ 、 $C = Q$ 又は $C = NQ^1$ であり；式中、QはO又は (NR, H) であり；式中、Rは水素又は任意に置換アルキルであり；及び Q^1 はヒドロキシ若しくはその誘導体又はアミノ若しくはその誘導体であり；及び

W^1 はヒドロキシ又はその誘導体であり；及び W^2 はH、又はヒドロキシ若しくはその誘導体であり；又は結合した炭素原子を介して W^1 及び W^2 が統合されて酸素及び/若しくは窒素含有複素環を形成し、それぞれが任意に置換される、方法。

【0026】

20

アミン塩基が環状、非芳香族アミン塩基、又は少なくとも約11、少なくとも約11.5、少なくとも約12、少なくとも約12.5、若しくは少なくとも約13の pK_a の共役酸との塩基、又は上述の組合せである、前述した方法の任意の1つ。

【0027】

塩基が環状アミンである、前述した方法の任意の1つ。

【0028】

塩基が二環式アミンである、前述した方法の任意の1つ。

【0029】

塩基が立体的に障害される、前述した方法の任意の1つ。

【0030】

30

塩基が立体配座的に制約される、前述した方法の任意の1つ。

【0031】

塩基がジアミンである、前述した方法の任意の1つ。

【0032】

塩基が、水素を有さない窒素を少なくとも1つ含む、前述した方法の任意の1つ。

【0033】

塩基がNH基をまったく含まない、前述した方法の任意の1つ。

【0034】

塩基が少なくとも1つの $C = N$ 基を含む、前述した方法の任意の1つ。

【0035】

40

塩基が1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1, 5 - ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン-5-エン(DBN)、3, 3, 6, 9, 9 - ペンタメチル-2, 10 - ジアザビシクロ[4.4.0]デカン-1-エン(PMDBD)、キヌクリジン、及びこれらの組合せからなる群から選択される、前述した方法の任意の1つ。

【0036】

塩基がDBN若しくはDBU、又はこれらの組合せである、前述した方法の任意の1つ。

【0037】

塩基がDBUである、前述した方法の任意の1つ。

50

【 0 0 3 8 】

フッ素化剤が NF Si 、セレクトフルオル、及び F-TEDA 、並びにこれらの組合せからなる群から選択される、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 3 9 】

フッ素化剤が NF Si 及びセレクトフルオル、並びにこれらの組合せからなる群から選択される、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 4 0 】

フッ素化剤が NF Si 及びセレクトフルオルの組合せである、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 4 1 】

フッ素化剤が NF Si である、前述した方法の任意の 1 つ。

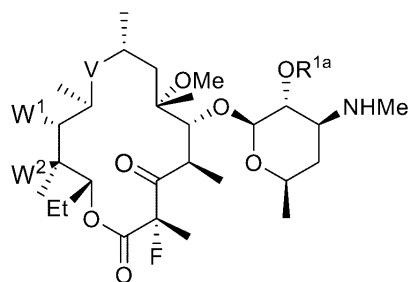
【 0 0 4 2 】

温度が約 -30 と約 -20 の間である、前述した方法の任意の 1 つ。周囲温度に近い温度において、ますます多くの副生成物が形成し始めることが観察された。

【 0 0 4 3 】

式 (I) の化合物を調製するための方法であって、本方法がそのそれぞれの塩を含む次式 (DM)

【 化 1 2 】



の化合物をメチル化剤と接触させる工程を含む又はこの工程を更に含み；式中：

R^{1a} が H 又はアシルであり；

V は $\text{CH}_2 - \text{N}(\text{R})$ 、 $\text{C} = \text{Q}$ 又は $\text{C} = \text{NQ}^1$ であり；式中、Q は O 又は (NR, H) であり；式中、R は水素又は任意に置換アルキルであり；及び Q^1 はヒドロキシ若しくはその誘導体又はアミノ若しくはその誘導体であり；

W^1 はヒドロキシ又はその誘導体であり；及び W^2 は H、又はヒドロキシ若しくはその誘導体であり；又は結合した炭素原子を介して W^1 及び W^2 が統合されて酸素及び / 若しくは窒素含有複素環を形成し、それぞれが任意に置換される、方法。

【 0 0 4 4 】

メチル化剤が $\text{CH}_2\text{O} / \text{HCO}_2\text{H}$ である、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 4 5 】

アセトン、MEK、又は MTBK などのケトンを含む溶媒中で実施される、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 4 6 】

MTBE、THF、Me-THF などのエーテル、若しくはジメトキシエタン、ジエトキシエタンなどのグリコールエーテル、又は次式 $\text{R}^1\text{O} - (\text{CH}_2)_2 - \text{OR}^2$ の化合物であって、式中、 R^1 がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル又はブチルなどのアルキルであり；及び R^2 が H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、又はブチルである化合物；又は次式 $\text{R}^1[\text{O} - (\text{CH}_2)_2 -]_2\text{OR}^2$ の化合物であって、式中、 R^1 がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、又はブチルなどのアルキルであり；及び R^2 が H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、又はブチルである化合物を含む溶媒中で実施される、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 4 7 】

EtOAc、iPrOA などのエステルを含む溶媒中で実施される、前述した方法の任

10

20

30

40

50

意の 1 つ。

【 0 0 4 8 】

DMF、DMA、NMPなどのアミドを含む溶媒中で実施される、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 4 9 】

例示的に約 1 : 2 ~ 約 2 : 1、又は約 3 : 2 ~ 約 2 : 3、又は約 1 : 1 の範囲の比率で *i*PrOAc / DMF、又は *i*PrOAc / DMF などのアミド及びエステルの混合物を含む溶媒中で実施される、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 5 0 】

CH₂Cl₂ (DCM)、CHCl₃、及び / 又は CCl₄ などの塩素系溶媒を実質的に含まない又は含まない溶媒中で実施される、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 5 1 】

W¹ 及び W² は結合した炭素原子を介して統合されてカルバメートを形成し、この場合その窒素は式 N₃ - B - A のラジカルで置換され、A は結合であり、又は A は O、C (O)、CR、CR₂、及び NR、並びにこれらの組合せから形成される任意のリンカーであり、式中、それぞれの R は独立して選択され、それぞれの事例において存在しないことで二重又は三重結合を形成し、水素であり、又は任意に置換アルキルであり；並びに B は結合であり、又は B は任意に置換アルキレン、任意に置換アルケニレン、若しくは任意に置換アルキニレンである、前述した方法の任意の 1 つ。

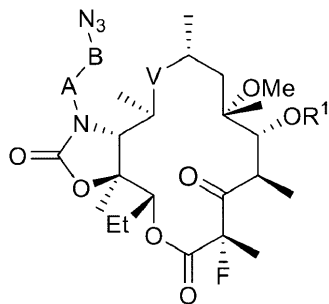
【 0 0 5 2 】

W¹ 及び W² は結合した炭素原子を介して統合されてカルバメートを形成し、この場合その窒素は、次式 T - B - A のラジカルで置換され、A は結合であり、又は A は O、C (O)、CR、CR₂、及び NR、並びにこれらの組合せから形成される任意のリンカーであり、式中、それぞれの R は独立して選択され、それぞれの事例において存在しないことで二重又は三重結合を形成し、水素であり、又は任意に置換アルキルであり；B は結合であり、又は B は任意に置換アルキレン、任意に置換アルケニレン、若しくは任意に置換アルキニレンであり；T はイミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、フェニル、ベンズイミダゾリル、ベンズトリアゾリルなどを含むがこれらに限定されないアリール基で任意に置換され、及び任意の置換は、フェニル、アミノフェニル、ベンズイミダゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズイミダゾリルメチル、ベンズトリアゾリルメチルなどの、任意に置換されたアリールを含むがこれらに限定されない、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 5 3 】

式 (I) の化合物が、

【 化 1 3 】



又はその塩である、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 5 4 】

式 (I) の化合物が、

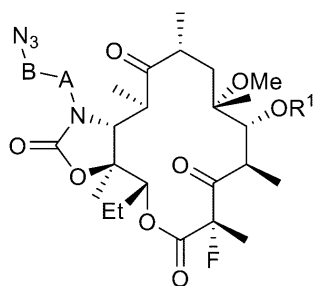
10

20

30

40

【化 1 4】



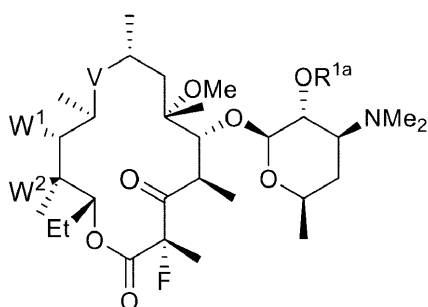
10

又はその塩である、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 5 5】

式 (I) の化合物が、

【化 1 5】



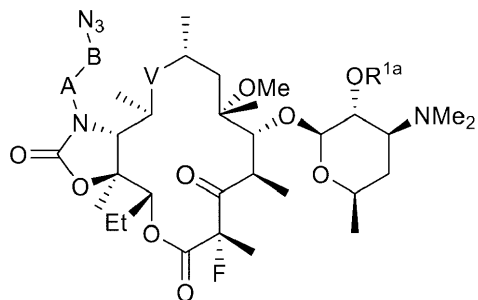
20

又はその塩である、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 5 6】

式 (I) の化合物が、

【化 1 6】



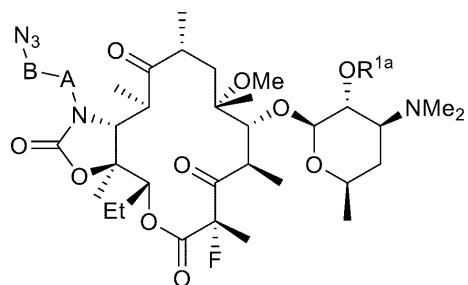
30

又はその塩である、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 5 7】

式 (I) の化合物が、

【化 1 7】



40

又はその塩である、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 5 8】

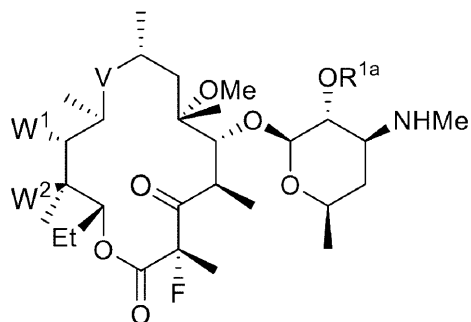
50

式 (I) の化合物がソリスロマイシン又はその塩である、前述した方法の任意の 1 つ。

【0059】

式 (DM) の化合物が、

【化18】



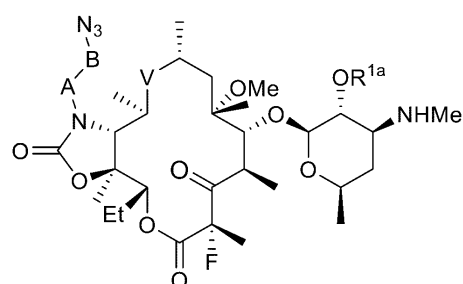
10

又はその塩である、前述した方法の任意の 1 つ。

【0060】

式 (DM) の化合物が、

【化19】



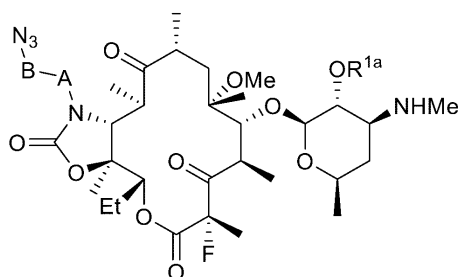
20

又はその塩である、前述した方法の任意の 1 つ。

【0061】

式 (DM) の化合物が、

【化20】



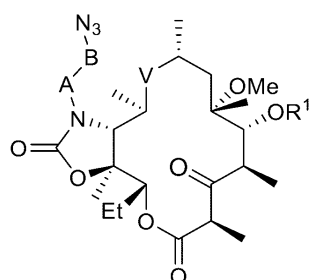
30

又はその塩である、前述した方法の任意の 1 つ。

【0062】

出発化合物が次式

【化21】



40

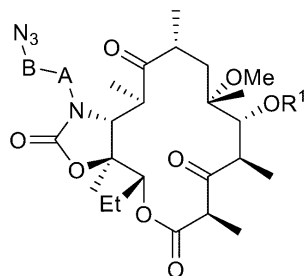
又はその塩である、前述した方法の任意の 1 つ。

50

【 0 0 6 3 】

出発化合物が次式

【 化 2 2 】



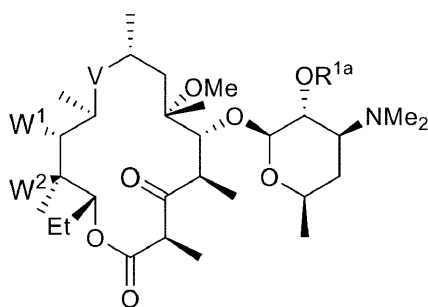
10

又はその塩である、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 6 4 】

出発化合物が次式

【 化 2 3 】



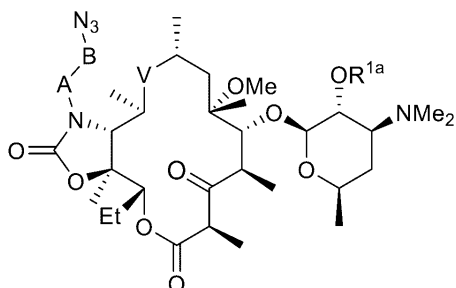
20

又はその塩である、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 6 5 】

出発化合物が次式

【 化 2 4 】



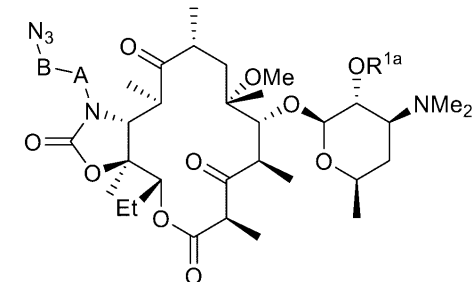
30

又はその塩である、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 6 6 】

出発化合物が次式

【 化 2 5 】



40

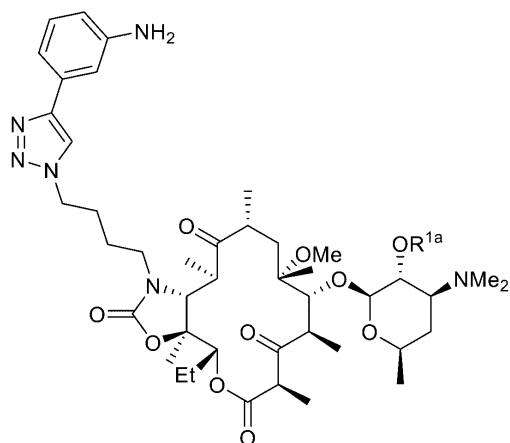
又はその塩である、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 6 7 】

50

出発化合物が次式

【化 2 6】



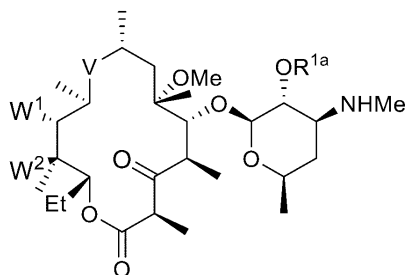
10

又はその塩である、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 6 8】

出発化合物が次式

【化 2 7】



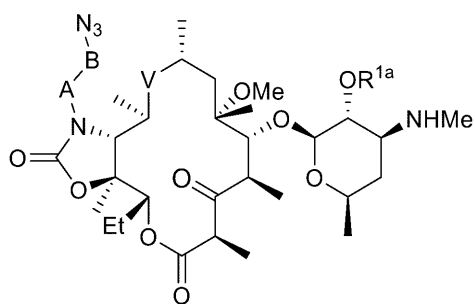
20

又はその塩、又は上述の式の C 2 - フルオロ類似体である、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 6 9】

出発化合物が次式

【化 2 8】



30

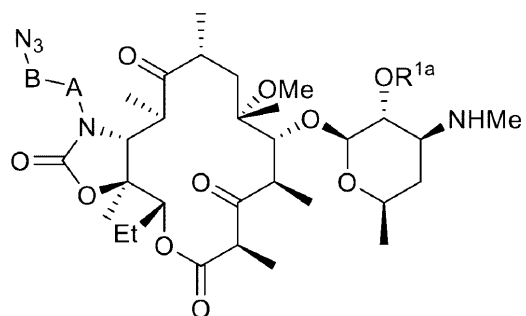
又はその塩、又は上述の式の C 2 - フルオロ類似体である、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 7 0】

出発化合物が次式

40

【化 2 9】



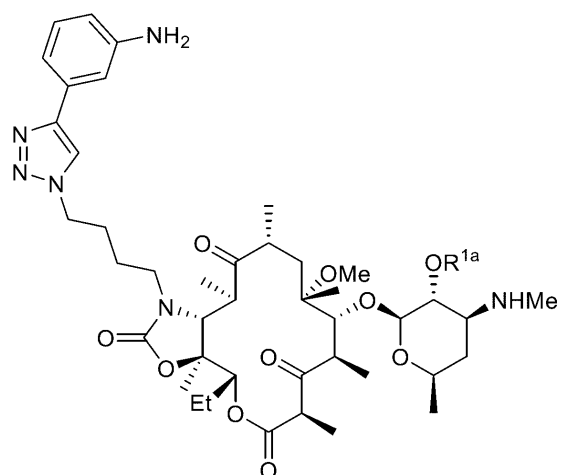
10

又はその塩、又は上述の式の C 2 - フルオロ類似体である、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 7 1】

出発化合物が次式

【化 3 0】



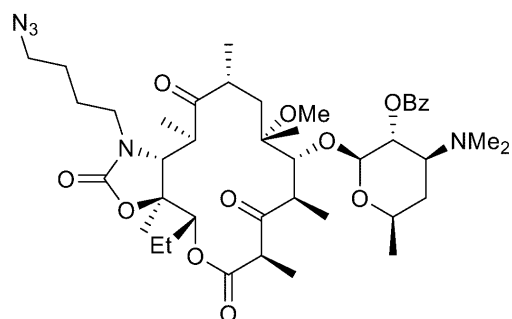
20

又はその塩、又は上述の式の C 2 - フルオロ類似体である、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 7 2】

化合物が次式

【化 3 1】



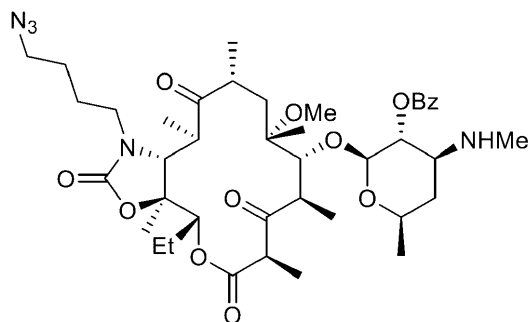
40

又はその塩である、前述した方法の任意の 1 つ。

【 0 0 7 3】

化合物が次式

【化 3 2】



10

又はその塩である、前述した方法の任意の 1 つ。

【0074】

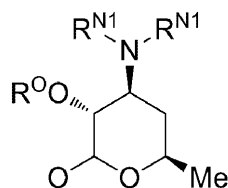
単糖が D - グルコース、D - マンノース、D - キシロース、D - ガラクトース、L - フコースなどのヘキソース；D - リボース、D - アラビノースなどのペントー；、D - リブローース、D - フルクトースなどのケトースであり；グルコサミン、ガラクトサミン、アセチルグルコース、アセチルガラクトース、N - アセチルグルコサミン、N - アセチル - ガラクトサミン、ガラクトシル - N - アセチルグルコサミン、N - アセチルノイラミン酸（シアル酸）、ミカミノース、デソサミン、L - パンコサミン、3 - デスメチル - パンコサミン、3 - エピ - パンコサミン、4 - エピ - パンコサミン、アコサミン、3 - アミノ - グルコース、4 - デオキシ - 3 - アミノ - グルコース、アクチノサミン、ダウノサミン、3 - エピ - ダウノサミン、リストサミン、N - メチル - D - グルカミンなどの、そのアミノメチル及びジメチルアミノ誘導体を含み；並びにそのアミノメチル及びジメチルアミノ誘導体である、前述した方法の任意の 1 つ。

20

【0075】

OR¹ が次式

【化 3 3】



30

である、前述した方法の任意の 1 つであり、式中、それぞれの R^{N1} は、それぞれの事例において H 及びアシル、並びにアルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、並びにヘテロアルキルから独立して選択され、それぞれが任意に置換され；並びに R^O が水素又はアシル、又はアルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、及びヘテロアルキルであり、それぞれは任意に置換される。別の実施形態では、少なくとも 1 つの R^{N1} がメチルである。別の実施形態では、R^{N1} の双方がメチルである。別の実施形態では、R^O が水素又はアシルである。別の実施形態では、R^O が水素である。

40

【0076】

R¹ がデソサミニルである、前述した方法の任意の 1 つ。

【0077】

R¹ が N - デスメチルデソサミニルである、前述した方法の任意の 1 つ。

【0078】

デスフルオロソリスロマイシンを実質的に含まない又は含まないソリスロマイシンを含む組成物。

【0079】

約 1 % 未満、約 0 . 5 % 未満、約 0 . 4 % 未満、約 0 . 3 % 未満、約 0 . 2 % 未満、約 0 . 1 5 % 未満、約 0 . 1 % 未満、約 0 . 0 5 % 未満、又は約 0 . 0 3 % 未満のデスフル

50

オロソリスロマイシンを含むソリスロマイシンを含む組成物。

【0080】

N - デスメチルソリスロマイシンを実質的に含まない又は含まないソリスロマイシンを含む組成物。

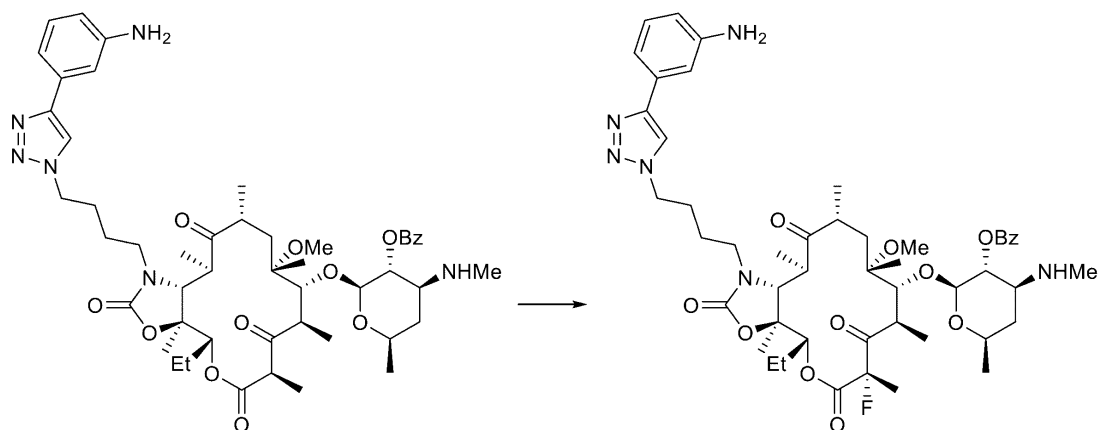
【0081】

約1%未満、約0.5%未満、約0.4%未満、約0.3%未満、約0.2%未満、約0.15%未満、約0.1%未満、約0.05%未満、又は約0.03%未満のN - デスメチルソリスロマイシンを含むソリスロマイシンを含む組成物。

【0082】

ソリスロマイシンベンゾエート、又はその塩を調製するための方法もまた本明細書で記載され、本方法は、以下の工程

【化34】



を含み、上述のそれぞれの塩を含む。

【0083】

ソリスロマイシン又はその塩を調製するための方法もまた本明細書に記載され、本方法は、本明細書に記載されるフッ素化物を調製すること、及びそのフッ素化物をソリスロマイシン、又はその塩に変換することを含む。

【0084】

上述及び以下のそれぞれの実施形態で、特に指示がない限り、式は化合物のすべての薬剤として許容される塩を含みかつ表すだけでなく、化合物の式の水和物及び／又は溶媒和物のすべてを含むと理解すべきである。ヒドロキシ、アミノ、及び類似の基などのある種の官能基は、化合物の種々の物理的形態で、水及び／又は種々の溶媒と錯体及び／又は配位化合物を形成すると理解される。したがって、上記の式は、このような水合物及び／又は溶媒和物の記述であり、製薬上許容できる溶媒和物を含むと理解されるべきである。

【0085】

上述及び以下のそれぞれの実施形態で、特に指示がない限り、式は化合物のすべての結晶形態、部分的な結晶形態、並びに非結晶形態及び／又は非晶形態を含みかつ表すとも理解すべきである。

【0086】

上述及び以下のそれぞれの実施形態で、特に指示がない限り、式は、立体異性体及び幾何異性体などのそれぞれ可能な異性体を単独で及びすべての可能な混合物での両方で含みかつ表すとも理解すべきである。

【0087】

本発明で使用する場合、用語「溶媒和物」は、溶媒分子と複合体形成した本明細書に記載される化合物を指す。本明細書に記載される化合物は、化合物を溶媒と単純に混合することによって、又は化合物を溶媒中に溶解することによって、溶媒とのこのような複合体を形成し得ると理解される。この化合物が薬剤として用いられる場合、このような溶媒は製薬上許容できる溶媒であると理解される。この化合物が薬剤として用いられる場合、溶

媒和物を形成する溶媒の相対量は、このような薬剤使用のために確立されたガイドライン未満、例えば International Conference on Harmonization (ICH) Guidelines 未満でなければならないと更に理解される。溶媒和物は、蒸発、沈殿、及び/又は結晶化によって、過剰な溶媒から分離し得ると理解すべきである。いくつかの実施形態では、溶媒和物はアモルファスであり、他の実施形態では、溶媒和物は結晶質である。

【0088】

それぞれの上述の実施形態は、化学的に関連のある方法で組み合わされて、本明細書で記載される実施形態の部分集合を作製し得ることを理解すべきである。したがって、すべてのこのような部分集合は、本明細書に記載される発明の例示的实施形態でもあると更に理解すべきである。

10

【0089】

本明細書で記載される化合物は1つ以上のキラル中心を含有してよく、そうでなければ複数の立体異性体として存在できるようであってよい。一実施形態では、本明細書に記載される発明はいずれかの特定の立体化学的な必要条件に限定されず、また化合物、及び組成物、方法、用途、並びにそれらを含む薬剤は任意に純粋であってよく、又は胸像異性体のラセミ混合物及びその他の混合物、ジアステレオマーの他の混合物などを含む種々の立体異性体の混合物のいずれかであってよいと理解すべきである。このような立体異性体の混合物は1つ以上のキラル中心において単一の立体配置を含んでよく、一方で1つ以上のキラル中心において混合した立体配置を含むこともまた理解すべきである。

20

【0090】

同様に、本明細書で記載される化合物は、シス、トランス、E及びZの二重結合などの幾何学的中心を含んでよい。別の実施形態では、本明細書に記載される発明はいずれかの特定の幾何異性体の必要条件に限定されず、また化合物、及び組成物、方法、用途、並びにそれらを含む薬剤は任意に純粋であってよく、又は種々の幾何異性体の混合物のいずれかであってよいと理解すべきである。このような幾何異性体の混合物は1つ以上の二重結合において単一の配置を含んでよく、一方で1つ以上のその他の二重結合において幾何的配置の混合物を含むこともまた理解すべきである。

【0091】

本発明で使用する場合、用語「アルキル」は炭素原子の鎖を含み、これは任意に分岐している。本明細書で使用する場合、用語「アルケニル」及び「アルキニル」はそれぞれ炭素原子の鎖を含み、これは任意に分岐しており、それぞれ少なくとも1つの二重結合又は三重結合を含む。アルキニルはまた1つ以上の二重結合を含んでもよいことを理解すべきである。ある実施形態では、アルキルは、有利に限られた長さであり、 $C_1 \sim C_{24}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、及び $C_1 \sim C_4$ 、並びに $C_2 \sim C_{24}$ 、 $C_2 \sim C_{12}$ 、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ 、及び $C_2 \sim C_4$ などを含むことを更に理解すべきである。例示的に、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、及び $C_1 \sim C_4$ 、及び $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ 、及び $C_2 \sim C_4$ などを含む、このような特に限られた長さのアルキル基を低級アルキルと呼んでよい。ある実施形態では、アルケニル及び/又はアルキニルはそれぞれ、有利に限られた長さであってよく、 $C_2 \sim C_{24}$ 、 $C_2 \sim C_{12}$ 、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ 、及び $C_2 \sim C_4$ 、並びに $C_3 \sim C_{24}$ 、 $C_3 \sim C_{12}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、及び $C_3 \sim C_4$ などを含むと更に理解すべきである。例示的に、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ 、及び $C_2 \sim C_4$ 、並びに $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、及び $C_3 \sim C_4$ などを含む、そのような特に限られた長さのアルケニル及び/又はアルキニル基を、低級アルケニル及び/又はアルキニルと呼んでよい。より短いアルキル、アルケニル、及び/又はアルキニル基は化合物により低い親油性を付与する場合があります、したがって異なる薬物動態学的挙動を有するであろうと本明細書で理解される。本明細書に記載の発明の実施形態では、それぞれの場合において、アルキルの記述は、本明細書において定義するとおりのアルキル、及び任意に低級アルキルを指すことを理解すべきである。本明細書に記載の発明の実施形態では、それぞれの場合において、アルケニルの記述は、本明細書において定義するとおりのアルケニル

30

40

50

、及び任意に低級アルケニルを指すことを理解すべきである。本明細書に記載の発明の実施形態では、それぞれの場合において、アルキニルの記述は、本明細書において定義するおりのアルキニル、及び任意に低級アルキニルを指すことを理解すべきである。例示的なアルキル、アルケニル、及びアルキニル基は、これらに限定されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなど、及び1つ以上の二重及び/又は三重結合を含有する対応する基、並びにその組合せである。

【0092】

本明細書で使用する場合、用語「アルキレン」は炭素原子の二価の鎖を含み、これは任意に分岐している。本明細書で使用する場合、用語「アルケニレン」及び「アルキニレン」は炭素原子の二価の鎖を含み、これは任意に分岐しており、それぞれ少なくとも1つの二重結合又は三重結合を含む。アルキニレンはまた1つ以上の二重結合を含んでもよいことを理解すべきである。ある種の実施形態では、アルキルは、有利に限られた長さであり、 $C_1 \sim C_{24}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、及び $C_1 \sim C_4$ 、並びに $C_2 \sim C_{24}$ 、 $C_2 \sim C_{12}$ 、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ 、及び $C_2 \sim C_4$ などを含むことを更に理解すべきである。例示的に、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、及び $C_1 \sim C_4$ 、並びに $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ 、及び $C_2 \sim C_4$ などを含む、このような特に限られた長さのアルキレン基を低級アルキレンと呼んでよい。ある種の実施形態では、アルケニレン及び/又はアルキニレンはそれぞれ、有利に限られた長さであってよく、 $C_2 \sim C_{24}$ 、 $C_2 \sim C_{12}$ 、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ 、及び $C_2 \sim C_4$ 、並びに $C_3 \sim C_{24}$ 、 $C_3 \sim C_{12}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、及び $C_3 \sim C_4$ などを含むと更に理解すべきである。例示的に、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ 、及び $C_2 \sim C_4$ 、並びに $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、及び $C_3 \sim C_4$ などを含む、このような特に限られた長さのアルケニレン及び/又はアルキニレン基を、低級アルケニレン及び/又はアルキニレンと呼んでよい。より短いアルキレン、アルケニレン、及び/又はアルキニレン基は化合物により低い親油性を付与する場合があります、したがって、異なる薬物動態学的挙動を有するであろうと本明細書で理解される。本明細書に記載の発明の実施形態では、それぞれの場合において、アルキレン、アルケニレン、及びアルキニレンの記述は、本明細書において定義するおりのアルキレン、アルケニレン、及びアルキニレン、並びに任意に低級アルキレン、アルケニレン、及びアルキニレンを指すことを理解すべきである。例示的なアルキル基は、これらに限定されないが、メチレン、エチレン、*n*-プロピレン、イソプロピレン、*n*-ブチレン、イソブチレン、*sec*-ブチレン、ペンチレン、1,2-ペンチレン、1,3-ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレンなどである。

【0093】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキル」は炭素原子の鎖を含み、これは任意に分岐しており、この場合少なくとも鎖の一部が環状である。シクロアルキルアルキルは、シクロアルキルの部分集合であることを理解すべきである。シクロアルキルは多環式であってもよいことを理解すべきである。例示的なシクロアルキルは、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、2-メチルシクロプロピル、シクロペンチルエト-2-イル、アダマンチルなどを含む。本明細書で使用する場合、用語「シクロアルケニル」は炭素原子の鎖を含み、これは任意に分岐しており、少なくとも1つの二重結合を含み、この場合少なくとも鎖の一部が環状である。1つ以上の二重結合はシクロアルケニルの環状部分及び/又はシクロアルケニルの非環状部分にあってよいことを理解すべきである。シクロアルケニルアルキル及びシクロアルキルアルケニルはそれぞれ、シクロアルケニルの部分集合であることを理解すべきである。シクロアルキルは多環式であってもよいことを理解すべきである。例示的なシクロアルケニルは、これらに限定されないが、シクロペンテニル、シクロヘキシルエテン-2-イル、シクロヘプテニルプロベニルなどを含む。シクロアルキル及び/又はシクロアルケニルを形成する鎖は有利に限られた長さであり、 $C_3 \sim C_{24}$ 、 $C_3 \sim C_{12}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、及び C

$C_5 \sim C_6$ を含むことを更に理解すべきである。シクロアルキル及びノ又はシクロアルケニルを形成するより短いアルキル及びノ又はアルケニル鎖は、それぞれ、化合物により低い親油性を付与する場合があります、したがって、異なる薬物動態学的挙動を有するであろうと本明細書で理解される。

【0094】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアルキル」は炭素及び少なくとも1つのヘテロ原子の双方を含む原子の鎖を含み、かつ任意に分岐している。例示的なヘテロ原子は窒素、酸素、及び硫黄を含む。ある変形形態では、例示的なヘテロ原子はリン、及びセレンも含む。本明細書で使用する場合、ヘテロシクリル及び複素環を含む用語「シクロヘテロアルキル」は、ヘテロアルキルなど、炭素及び少なくとも1つのヘテロ原子の双方を含む原子の鎖を含み、かつ任意に分岐しており、この場合少なくとも鎖の一部が環状である。例示的なヘテロ原子は窒素、酸素、及び硫黄を含む。ある変形形態では、例示的なヘテロ原子はリン、及びセレンも含む。例示的なシクロヘテロアルキルは、これらに限定されないが、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、キヌクリジニルなどを含む。

【0095】

本明細書で使用する場合、用語「アリール」は単環式及び多環式芳香族炭素環基を含み、それぞれが任意に置換されてよい。本明細書に記載の例示的な芳香族炭素環基は、これらに限定されないが、フェニル、ナフチルなどを含む。本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリール」は芳香族複素環基を含み、それぞれが任意に置換されてよい。例示的な芳香族複素環基は、これらに限定されないが、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリルなどを含む。

【0096】

本明細書で使用する場合、用語「アミノ」は基 NH_2 、アルキルアミノ、及びジアルキルアミノを含み、この場合ジアルキルアミノ中の2つのアルキル基は同じであっても異なってもよく、例えばアルキルアルキルアミノであってよい。例示的に、アミノはメチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノなどを含む。加えて、アミノアルキル又はアシルアミノなど、別の用語によってアミノが改変しているか又は改変されている場合、用語アミノの上記変形は本明細書に含まれることを理解すべきである。例示的に、アミノアルキルは H_2N -アルキル、メチルアミノアルキル、エチルアミノアルキル、ジメチルアミノアルキル、メチルエチルアミノアルキルなどを含む。例示的に、アシルアミノはアシルメチルアミノ、アシルエチルアミノなどを含む。

【0097】

本明細書で使用する場合、用語「アミノ及びその誘導体」は本明細書に記載のとおりのアミノ、及びアルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、ヘテロアルケニルアミノ、ヘテロアルキニルアミノ、シクロアルキルアミノ、シクロアルケニルアミノ、シクロヘテロアルキルアミノ、シクロヘテロアルケニルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アリールアルケニルアミノ、アリールアルキニルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルケニルアミノ、ヘテロアリールアルキニルアミノ、アシルアミノなどを含み、それぞれが任意に置換される。用語「アミノ誘導体」は尿素、カルバメートなども含む。

【0098】

本明細書で使用する場合、用語「ヒドロキシ及びその誘導体」はOH、及びアルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、ヘテロアルケニルオキシ、ヘテロアルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、シクロヘテロアルキルオキシ、シクロヘテロアルケニルオキシ、アリールオキシ、アリール

アルキルオキシ、アリールアルケニルオキシ、アリールアルキニルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルケニルオキシ、ヘテロアリールアルキニルオキシ、アシルオキシなどを含み、それぞれが任意に置換される。用語「ヒドロキシ誘導体」はカルバメートなども含む。

【 0 0 9 9 】

本明細書で使用する場合、用語「チオ及びその誘導体」はS H、及びアルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、ヘテロアルキルチオ、ヘテロアルケニルチオ、ヘテロアルキニルチオ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニルチオ、シクロヘテロアルキルチオ、シクロヘテロアルケニルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールアルケニルチオ、アリールアルキニルチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールアルキルチオ、ヘテロアリールアルケニルチオ、ヘテロアリールアルキニルチオ、アシルチオなどを含み、それぞれが任意に置換される。用語「チオ誘導体」はチオカルバメートなども含む。

10

【 0 1 0 0 】

本明細書で使用する場合、用語「アシル」はホルミル、及びアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、ヘテロアルキルカルボニル、ヘテロアルケニルカルボニル、ヘテロアルキニルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルケニルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルケニルカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アリールアルケニルカルボニル、アリールアルキニルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールアルキルカルボニル、ヘテロアリールアルケニルカルボニル、ヘテロアリールアルキニルカルボニル、アシルカルボニルなどを含み、それぞれが任意に置換される。

20

【 0 1 0 1 】

本明細書で使用する場合、用語「カルボニル及びその誘導体」は基C (O)、C (S)、C (N H) 及びその置換アミノ誘導体を含む。

【 0 1 0 2 】

本明細書で使用する場合、用語「カルボン酸及びその誘導体」は基C O₂ H 及びその塩、並びにそのエステル及びアミド、並びにC Nを含む。

【 0 1 0 3 】

本明細書で使用する場合、用語「スルフィン酸又はその誘導体」はS O₂ H 及びその塩、並びにそのエステル及びアミドを含む。

30

【 0 1 0 4 】

本明細書で使用する場合、用語「スルホン酸又はその誘導体」はS O₃ H 及びその塩、並びにそのエステル及びアミドを含む。

【 0 1 0 5 】

本明細書で使用する場合、用語「スルホニル」はアルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、ヘテロアルキルスルホニル、ヘテロアルケニルスルホニル、ヘテロアルキニルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルケニルスルホニル、シクロヘテロアルキルスルホニル、シクロヘテロアルケニルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールアルケニルスルホニル、アリールアルキニルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアルキルスルホニル、ヘテロアリールアルケニルスルホニル、ヘテロアリールアルキニルスルホニル、アシルスルホニルなどを含み、それぞれが任意に置換される。

40

【 0 1 0 6 】

本明細書で使用する場合、用語「リン酸又はその誘導体」はP (R) O₂ H 及びその塩、並びにそのエステル及びアミドを含み、式中、R はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、又はヘテロアリールアルキルであり、それぞれが任意に置換される。

【 0 1 0 7 】

本明細書で使用する場合、用語「ホスホン酸又はその誘導体」はP O₃ H₂ 及びその塩

50

、並びにそのエステル及びアミドを含む。

【 0 1 0 8 】

本明細書で使用する場合、用語「ヒドロキシルアミノ及びその誘導体」は NH OH 、及びアルキルオキシ NH 、アルケニルオキシ NH 、アルキニルオキシ NH 、ヘテロアルキルオキシ NH 、ヘテロアルケニルオキシ NH 、ヘテロアルキニルオキシ NH 、シクロアルキルオキシ NH 、シクロアルケニルオキシ NH 、シクロヘテロアルキルオキシ NH 、シクロヘテロアルケニルオキシ NH 、アリールオキシ NH 、アリールアルキルオキシ NH 、アリールアルケニルオキシ NH 、アリールアルキニルオキシ NH 、ヘテロアリールオキシ NH 、ヘテロアリールアルキルオキシ NH 、ヘテロアリールアルケニルオキシ NH 、ヘテロアリールアルキニルオキシ NH 、アシルオキシなどを

10

【 0 1 0 9 】

本明細書で使用する場合、用語「ヒドラジノ及びその誘導体」はアルキル NHNH 、アルケニル NHNH 、アルキニル NHNH 、ヘテロアルキル NHNH 、ヘテロアルケニル NHNH 、ヘテロアルキニル NHNH 、シクロアルキル NHNH 、シクロアルケニル NHNH 、シクロヘテロアルキル NHNH 、シクロヘテロアルケニル NHNH 、アリール NHNH 、アリールアルキル NHNH 、アリールアルケニル NHNH 、アリールアルキニル NHNH 、ヘテロアリール NHNH 、ヘテロアリールアルキル NHNH 、ヘテロアリールアルケニル NHNH 、ヘテロアリールアルキニル NHNH 、アシル NHNH などを含み、それぞれが任意に置換される。

20

【 0 1 1 0 】

本明細書で使用する場合に用語「任意に置換される」は、任意に置換されるラジカル上での他の官能基と水素原子の置換を含む。このような他の官能基は、これらに限定されないが、アミノ、ヒドロキシル、ハロ、チオール、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、ニトロ、スルホン酸及びその誘導体、カルボン酸及びその誘導体などを例示的に含む。例示的に、アミノ、ヒドロキシル、チオール、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、及び/又はスルホン酸のいずれかが任意に置換される。

30

【 0 1 1 1 】

本明細書で使用する場合、用語「任意に置換されるアリール」及び「任意に置換されるヘテロアリール」は、任意に置換されるアリール又はヘテロアリール上での他の官能基と水素原子の置換を含む。本明細書でそれぞれ、アリール置換基又はヘテロアリール置換基とも呼ばれるこのような他の官能基は、例示的に、これらに限定されないが、アミノ、ヒドロキシ、ハロ、チオ、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、ニトロ、スルホン酸及びその誘導体、カルボン酸及びその誘導体などを含む。例示的に、アミノ、ヒドロキシ、チオ、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、及び/又はスルホン酸のいずれかが任意に置換される。

40

【 0 1 1 2 】

例示的な置換基は、これらに限定されないが、ラジカル - $(\text{CH}_2)_x \text{Z}^x$ を含み、式中、 x は 0 ~ 6 からの整数であり、 Z^x はハロゲン、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルカノイルオキシを含むアルカノイルオキシ、任意に置換されるアロイルオキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルを含むアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシを含むアルコキシ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキルを含むシクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルコキシを含むシクロアルコキシ、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルを含むアルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニルを含むアルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキルを含むハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシを含むハロアルコキシ、 C

50

$C_3 \sim C_8$ ハロシクロアルキルを含むハロシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ハロシクロアルコキシを含むハロシクロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、($C_1 \sim C_6$ アルキル)($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、アルキルカルボニルアミノ、N-($C_1 \sim C_6$ アルキル)アルキルカルボニルアミノ、アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノアルキル、($C_1 \sim C_6$ アルキル)($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノアルキル、アルキルカルボニルアミノアルキル、N-($C_1 \sim C_6$ アルキル)アルキルカルボニルアミノアルキル、シアノ、及びニトロから選択され；又は Z^X は、 CO_2R^4 及び $-CONR^5R^6$ から選択され、式中、 R^4 、 R^5 、及び R^6 はそれぞれ水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール- $C_1 \sim C_6$ アルキル、及びヘテロアリール- $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれの発生において独立して選択される。

10

【0113】

本発明で使用する場合、用語「保護基」は、官能基に可逆的に結合されかつ反応条件などの所定の一連の条件に対してこの官能基の反応性をブロック又は部分的にブロックするために用いられる、任意のラジカルを一般に指す。例示的に、窒素保護基はアミンに可逆的に結合されて、所定の一連の条件下でアミンの反応性をブロック又は部分的にブロックする。例示的な窒素保護基は、これらに限定されないが、t-Boc、Fmocなどのカルバメートを含む。

【0114】

本明細書で使用する場合、用語「脱離基」は、原子上の求電子性部位に求核試薬が付加され得るように、それが結合している原子上に求電子性部位を生成する反応性官能基を指す。例示的な脱離基は、これらに限定されないが、ハロゲン、任意に置換されるフェノール、アシルオキシ基、スルホンオキシ基などを含む。このような脱離基はアルキル、アシルなどの上にあり得ることを理解すべきである。このような脱離基を、本明細書において、脱離基がアシル上に存在する場合など、活性化基と呼んでもよい。加えて、これらに限定されないがPyBop、BOP-Cl、BOP、ペンタフルオロフェノール、イソブチルクロロホルメートなどの、従来のペプチド、アミド、及びエステルカップリング剤は、カルボニル基上に本明細書において定義するとおりの脱離基を含む種々の中間体を形成する。

20

【0115】

本明細書にて開示したすべての事例において、任意の変数に対する整数の範囲の記述は、記述した範囲、範囲内のすべての個々の部分、及びその変数に対するすべての可能な部分的な範囲を表すことを理解すべきである。例えば、nが0～8からの整数であるとの記述は、その範囲、0、1、2、3、4、5、6、7、及び8の個々のかつ選択可能な値を表し、例えばnは0である、又はnは1である、又はnは2であるなどである。加えて、nが0～8からの整数であるとの記述はまた、それぞれの及びすべての部分的な範囲も表し、それぞれはさらなる実施形態の基礎として、例えばnは1～8、1～7、1～6、2～8、2～7、1～3、2～4などの整数である。

30

【0116】

本発明で使用する場合、化学反応を指す場合の用語「処理すること」「接触させること」又は「反応させること」は、ある化学的形質転換又は化学反応が起こる、並びに/又は示された及び/若しくは所望の生成物を生成することができる適切な条件下で、2つ以上の試薬を添加する又は混合することを一般に意味する。示された及び/又は所望の生成物を生成する反応は、必ずしも、最初に添加された2つの試薬の組合せから直接的に起こる必要はないと理解すべきである。換言すれば、示された及び/又は所望の生成物の形成を最終的にもたらす混合物中で生成される1つ以上の中間体があってもよい。

40

【0117】

本発明で使用する場合、用語「組成物」は、特定の成分を特定の量で含む任意の生成物、並びに直接的又は間接的に、特定の成分の特定の量での組合せから得られる任意の生成物を一般に指す。本明細書で記載される組成物は、本明細書で記載される単離された化合物から又は本明細書で記載される化合物の塩、溶液、水和物、溶媒和物、及び他の形態か

50

ら調製され得ることを理解すべきである。組成物は、本明細書で記載される化合物の種々のアモルファス、非アモルファス、部分結晶、結晶、及び／又は他の形態学的な形態から調製され得ることもまた理解すべきである。組成物は、本明細書で記載される化合物の種々の水和物及び／又は溶媒和物から調製され得ることもまた理解すべきである。したがって、本明細書で記載される化合物を列挙するこのような医薬組成物は、本明細書で記載される化合物の種々の形態学的な形態及び／又は溶媒和物若しくは水和物形態のそれぞれ、又はその任意の組合せを含むと理解すべきである。加えて、組成物は、本明細書で記載される化合物の種々の共結晶から調製されてよいことを理解すべきである。

【0118】

例示的に、組成物は1つ以上の担体、希釈剤、及び／又は賦形剤を含んでよい。本明細書で記載される化合物、又はそれらを含む組成物は、治療的有效量で、本明細書で記載される方法に対して適切な任意の従来の投薬形態にて配合されてよい。これらの製剤を含む、本明細書で記載される化合物、又はそれらを含む組成物は、公知の手順を使用して、本明細書で記載される方法のための多種多様の従来の経路により、かつ多種多様の投薬形態で投与されてよい。(一般に、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (第21版, 2005)を参照のこと)。

【0119】

本明細書で使用される用語「治療的有效量」は、研究者、獣医師、医師又は他の臨床医により探究されている組織系、動物又はヒトにおいて生物学的な又は医薬的な応答を誘発する活性化合物又は医薬品の量を指し、この応答は治療される疾患又は障害の症状の軽減を含む。1つの態様では、治療的有效量は、いずれかの医学的処置に適用可能な合理的な利益／リスク比で、疾患又は疾患の症状を治療又は軽減できるものである。しかしながら、本明細書で記載される化合物及び組成物の一日の総使用量は担当医により、健全な医学的判断の範囲内で決定されてよいことを理解すべきである。任意の特定の患者に対する特定の治療的に有効な投与レベルは、治療される障害及び障害の重症度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康、性別及び食事；使用される特定の化合物の投与の時間、投与の経路、及び排泄の速度；治療の持続期間；使用される特定の化合物と組み合わせ、又は同時に使用される薬物；並びに通常の技術の研究者、獣医師、医師又は他の臨床医によく知られている同様の因子を含む、種々の因子に依存するであろう。

【0120】

治療的有效量は、単独療法か併用療法を指すかどうかに関係なく、本明細書で記載される化合物の1つ以上の投与中に起こり得る、任意の毒性、又は他の望ましくない副作用を参照して有利に選択されることもまた理解される。更に、本明細書で記載される併用療法は、このような毒性、又はその他の望ましくない副作用を示す化合物のより少ない用量の投与を可能にし、この場合そのようなより少ない用量は毒性の閾値未満であり、又は別様に併用療法なしで投与されるものよりも治療濃度域が低いことが理解される。

【0121】

本明細書で記載される例示的な用量及び投与プロトコルに加えて、本明細書で記載される化合物の任意の1つ又は混合物の有効量は、公知の技術を使用して及び／又は類似の状況下で得られる結果を観察することにより、担当診断医又は医師により容易に決定できることを理解すべきである。有効量又は用量の決定では、多くの因子が担当診断医又は医師により考慮され、これらに限定されないが、ヒトを含む哺乳類の種、そのサイズ、年齢、及び全体的な健康、関与する特定の疾患又は障害、疾患又は障害の関与又は重症度の程度、個々の患者の応答、投与される特定化合物、投与の方法、投与される調製物のバイオアベイラビリティ特性、選択される投与レジメン、併用薬物療法の使用、及び他の関連する状況を含む。

【0122】

特許請求される組合せのそれぞれの化合物の用量は、投与方法、治療される病状、病状

10

20

30

40

50

が治療されるか防止されるかに関係なく病状の重症度、及び治療される人物の年齢、体重、及び健康を含む、いくつかの因子に依存する。加えて、特定の患者についての薬理ゲノミクス（治療薬の薬物動態、薬力学的又は効力プロファイルに対する遺伝子型の影響）情報は、使用される投与量に影響を与え得る。

【 0 1 2 3 】

本発明で使用する場合、用語「投与する」は、本明細書で記載される化合物及び組成物を宿主動物に導入するすべての手段を含み、これらに限定されないが、経口（p o）、静脈内（i v）、筋肉内（i m）、皮下（s c）、経皮、吸入、頬側、眼内、舌下、腔内、直腸などを含む。本明細書で記載される化合物及び組成物は、従来の無毒性の薬学的に許容される担体、アジュバント、及び／又はビヒクルを含む単位投与形態及び／又は製剤で投与されてよい。

10

【 0 1 2 4 】

経口投与のための例示的な形式は錠剤、カプセル、エリキシル剤、シロップなどを含む。

【 0 1 2 5 】

非経口投与のための例示的な経路は静脈内、動脈内、腹腔内、硬膜外、尿道内、胸骨内、筋肉内及び皮下、並びに任意の他の当技術分野において認識される非経口投与経路を含む。

【 0 1 2 6 】

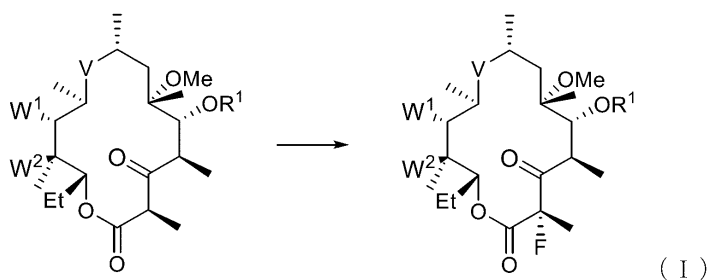
下記実施例は、更に発明の特定の実施形態を説明する；しかしながら、下記の例示的な例は、決して、本発明を制限するものと解釈されるべきではない。

20

【 0 1 2 7 】

実施例

【 化 3 5 】



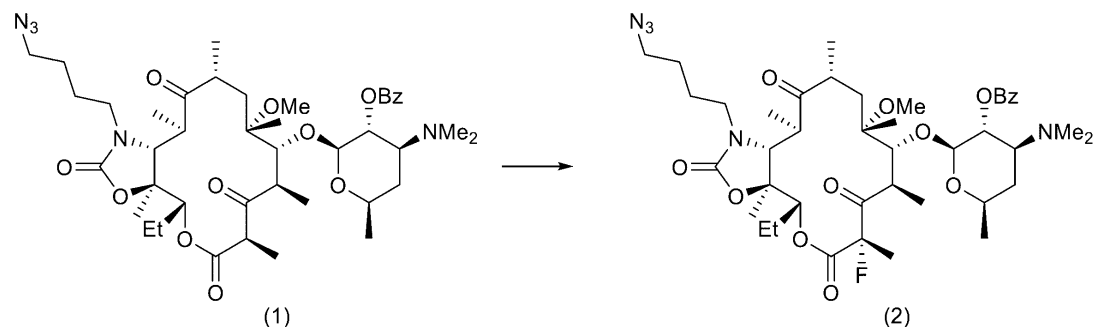
30

【 0 1 2 8 】

実施例。フルオロケトライドを調製するための基本的手順。出発物質の溶液を約 - 15 ~ 約 - 40 の範囲の温度に冷却する。本明細書で記載されるアミン塩基（2 ~ 3 当量）を添加する。フッ素化剤（1 ~ 2 当量）、又はフッ素化剤の溶液を添加する。許容可能な又は完全な変換の後で、本反応を水で停止する。式（I）の化合物を有機層から分離し、及びアルコール／水の混合物から任意に沈殿させる。

【 0 1 2 9 】

【 化 3 6 】



40

【 0 1 3 0 】

50

実施例。(11-N-(4-アジド-ブチル)-5-(2'-ベンゾイル-デソサミル)-3-オキソ-2-フルオロ-6-O-メチル-エリスロノリドA, 11, 12-環状カルバメート)(CEM-276、化合物(2))。CEM-275(化合物(1)、1.0当量)をDMF、イソプロピルアセテート、又はDMF/イソプロピルアセテートの混合物(2~10容積(volumes))に添加し、周囲温度にて攪拌し、透明溶液を得る。上述の濃度は重要でないことを理解すべきである。この溶液を冷却し、攪拌しながら-20~-30で維持する。DBU(2~3当量)を加え、次に、DMF、イソプロピルアセテート、又はDMF/イソプロピルアセテートの混合物(1~3容積(volumes))中のNF5I(1.1~1.5当量)の溶液を添加する。TLC、HPLCなどによって、許容可能な又は完全な変換が観察されるまで、この混合を攪拌する。イソプロピルアセテート(2~7容積(volumes))及び冷水(2~10容積(volumes))を、任意で段階的に、添加する。有機層を除去し、水層をイソプロピルアセテートで抽出する。合わせた有機層を水で洗浄する。この溶液にホルムアルデヒド(0.1~0.3当量)及びギ酸(0.5~1.0当量)を周囲温度にて添加し、次に、この混合物を、TLC、HPLCなどによって、許容可能な又は完全な変換が観察されるまで、45~50に加熱する。この溶液を周囲温度に冷却し、水を加え、pHをアンモニア水で7~8に調節する。水層を除去し、有機層を水で洗浄する。有機層を真空下で濃縮する。イソプロパノール(IPA)を添加し、この混合物を加熱する。水を添加し、得られたスラリーを周囲温度に冷却し、ろ過する。得られた固体を水で洗浄し、真空下で乾燥してCEM-276を得る。

10

20

【0131】

実施例。本明細書で記載される一般的な方法を50gスケールで実施し(独立した2回の実施)、続いて*in situ*でメチル化し、約0.05~0.1%の範囲の(1)をとともなう98%HPLC純度で90~92%単離収率の(2)を得た。(1-DM)と(2-DM)のどちらも検出されなかった。

【0132】

実施例。本明細書で記載される一般的な方法を100gの商業的スケールで実施し(独立した3回の実施)、続いて*in situ*でメチル化し、約0.07~0.18%の範囲の(1)をとともなう98~99%HPLC純度で89~90%単離収率の(2)を得た。(1-DM)と(2-DM)のどちらも検出されなかった。

30

【0133】

実施例。本明細書で記載される一般的な方法を200gの商業的スケールで実施し(独立した2回の実施)、続いて*in situ*でメチル化し、常に0.07%の(1)をとともなう98~99%HPLC純度で常に88%単離収率で(2)を得て、(1-DM)及び(2-DM)は一貫して検出されなかった。

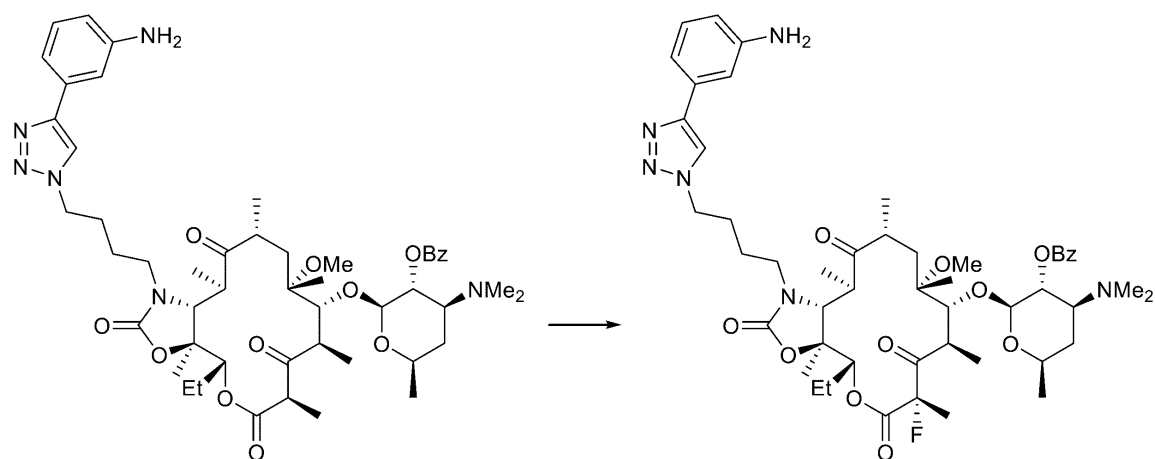
【0134】

実施例。本明細書で記載される一般的な方法を3kgの商業的スケールで実施し、続いて*in situ*でメチル化し、98.4%HPLC純度で93%単離収率の(2)を得た。

【0135】

40

【化 37】



10

【0136】

実施例。11 - N - (3 - アミノ - フェニル - 1 - イル - [1, 2, 3] - トリアゾール - 1 - イル] ブチル) - 5 - (2' - ベンゾイルデソサミニル) - 3 - オキソ - 2 - フルオロ - エリスロノリド A, 11, 12 - 環状カルバメート。11 - N - (3 - アミノ - フェニル - 1 - イル - [1, 2, 3] - トリアゾール - 1 - イル] ブチル) - 5 - (2' - ベンゾイルデソサミニル) - 3 - オキソ - エリスロノリド A, 11, 12 - 環状カルバメートを (1) 及び 3 - エチニルフェニルアミンから WO 2009/055557 にしたがって調製した。本明細書で記載される一般的な方法を実施し、97%の変換、90%単離収率の表題化合物、わずか0.36%の残留非フッ素化出発物質、及び *in situ* でのメチル化の前に2.3% N - デスメチルを得た。

20

【0137】

実施例。11 - N - (3 - アミノ - フェニル - 1 - イル - [1, 2, 3] - トリアゾール - 1 - イル] ブチル) - 5 - (2' - ベンゾイルデソサミニル) - 3 - オキソ - 2 - フルオロ - エリスロノリド A, 11, 12 - 環状カルバメート。11 - N - (4 - アジドブチル) - 5 - (2' - ベンゾイルデソサミニル) - 3 - オキソ - 2 - フルオロ - 6 - O - メチルエリスロノリド A, 11, 12 - 環状カルバメート、3 - エチニルフェニルアミン、ヨウ化銅、及びジイソプロピルエチルアミンを WO 2009/055557 に記載されているようにアセトニトリル中で反応させて11 - N - (3 - アミノ - フェニル - 1 - イル - [1, 2, 3] - トリアゾール - 1 - イル] ブチル) - 5 - (2' - ベンゾイルデソサミニル) - 3 - オキソ - 2 - フルオロ - エリスロノリド A, 11, 12 - 環状カルバメートを調製する。

30

【0138】

実施例。ソリスロマイシン。11 - N - (3 - アミノ - フェニル - 1 - イル - [1, 2, 3] - トリアゾール - 1 - イル] ブチル) - 5 - (2' - ベンゾイルデソサミニル) - 3 - オキソ - 2 - フルオロ - エリスロノリド A, 11, 12 - 環状カルバメートを WO 2009/055557 に記載されているように、メタノール中に溶解し、還流状態にて加熱してソリスロマイシンを調製する。

40

【0139】

比較実施例。(1) から (2) を調製するための方法が WO 2009/055557 で開示されている。この方法を10gのスケールで記載されているように実施し(独立した2回の実施)、89% HPLC 純度を有し、9.9%の未反応の出発物質(1)が混入した、65%収率の(2)を得た。

【0140】

実施例。上述の方法を、NFSI 及び塩基としてリチウム *tert* - ブトキシドを用いることによって適応させた。(2) への変換は、9 ~ 11%の(1)の残留をとめない不

50

完全だった。

【0141】

比較実施例。WO2009/055557で開示された方法を、塩基としてカリウムペントキシドを用いることによって変更した。(2)への変換は、非常に少なかったか又は観察されなかった。加えて、1つ以上の未知の副生成物が形成された。

【0142】

比較実施例。WO2009/055557で開示された方法を、塩基としてリチウムtert-ブトキシドを用いることによって変更した。(2)への変換は、9~11%の未反応の(1)の残留をともない非常に少なかった。加えて、未知の副生成物も形成された。

10

【0143】

比較実施例。WO2009/055557で開示された方法を、塩基としてNaHを用いることによって変更した。(2)への変換は、未知の副生成物への著しい分解をともない、非常に低かった。

【0144】

比較実施例。WO2009/055557で開示された方法を、フッ素化剤としてセレクトフルオルを用いることによって変更した。(2)への変換は、29%の未反応の(1)の残留と同程度であった。

【0145】

比較実施例。WO2009/055557で開示された方法を、塩基としてNaHMD Sを用いることによって変更した。(2)への変換は、未知の副生成物への著しい分解をともない、非常に低かった。

20

【0146】

比較実施例。WO2009/055557で開示された方法を、塩基としてK₂CO₃を用いることによって変更した。(2)への変換は観察されなかった。代わりに、1つ以上の未知の副生成物への著しい分解が観察された。

【0147】

比較実施例。WO2009/055557で開示された方法を、相関移動触媒であるテトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド(TBAB)と共にトルエン/水中で塩基としてK₂CO₃を用いることによって変更した。(2)への変換は観察されなかった。加えて、1つ以上の未知の副生成物が形成された。

30

【0148】

比較実施例。WO2009/055557で開示された方法を、塩基の代わりに、NFSI又はセレクトフルオル及びルイス酸又は、MgClO₄、Ti(iOPR)₄、Pd(OAc)₂などの遷移金属触媒を用いることによって変更した。(2)への変換は観察されなかった。加えて、1つ以上の未知の副生成物が形成された。

【0149】

比較実施例。WO2009/055557で開示された方法を、溶媒としてDMFを用いることによって変更した。(2)への変換は24%の未反応の(1)の残留をともない低かった。

40

【0150】

比較実施例。WO2009/055557で開示された本方法を、溶媒として1:1 THF/DCMを用いることによって変更した。(2)への変換は12~15%の未反応の(1)の残留をともない低かった。加えて、未知の副生成物も形成された。

【0151】

本明細書で引用したすべての刊行物は、参照により本明細書に組み込まれる。

フロントページの続き

- (72)発明者 ペレイラ, デイビッド ユージーン
アメリカ合衆国, ノース カロライナ州 27502, アベックス, 103 ランズブルーク レ
ーン
- (72)発明者 シュナイデル, ステファン イー.
アメリカ合衆国, ノース カロライナ州 27615, ローリー, 7405 ベイストーン コー
ト
- (72)発明者 デオ, ケシャブ
インド国, 390007, グジャラート, ヴァドーダラー, ナラヤン ガーデン, プラナフティ,
A 52

審査官 高森 ひとみ

- (56)参考文献 特表2011-500834(JP, A)
米国特許出願公開第2006/0100164(US, A1)
米国特許出願公開第2008/0096828(US, A1)
特表2014-507447(JP, A)
DENIS, A. et al., B-keto-ester chemistry and ketolides. Synthesis and antibacterial ac
tivity of 2-halogeno, 2-methyl and 2,3enol-ether ketolides, Bioorg. Med. Chem. Lett.,
2000年, Vol.10, pp.2019-2022
KANEKO, T. et al., Novel tethers in ketolide antibiotics, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2
007年, Vol.17, pp.5049-5053
XU, X. et al., Synthesis and antibacterial activity of C2-fluoro, C6-carbamate ketolid
es, and their C9-oximes, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005年, Vol.15, pp.883-887
ZHU, J. Z. et al., Structure-activity relationships of macrolides against mycobacteriu
m tuberculosis, Tuberculosis, 2008年, Vol.88, S49-S63, Suppl.

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H

CAplus/REGISTRY(STN)