



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2020141025, 09.05.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

07.05.2015 US 62/158,506;

05.02.2016 US 62/291,918

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:

2017142100 04.12.2017

(43) Дата публикации заявки: 28.12.2020 Бюл. № 1

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО

"Юридическая фирма Городисский и

Партнеры"

(71) Заявитель(и):

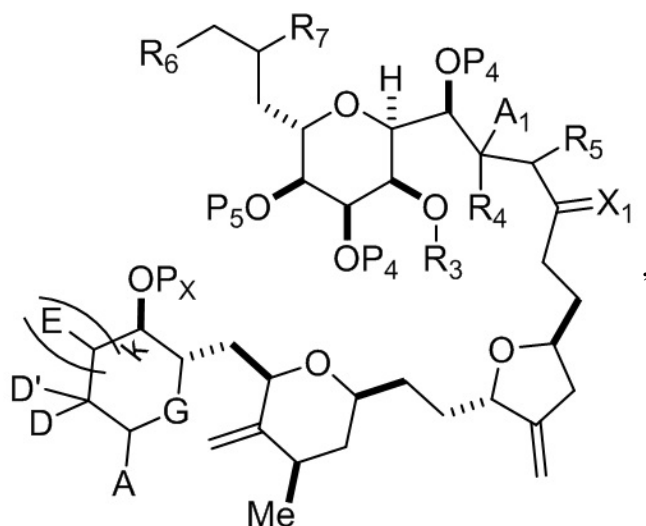
**ЭЙСАЙ Ар ЭНД Ди МЕНЕДЖМЕНТ КО.,
ЛТД. (JP)**

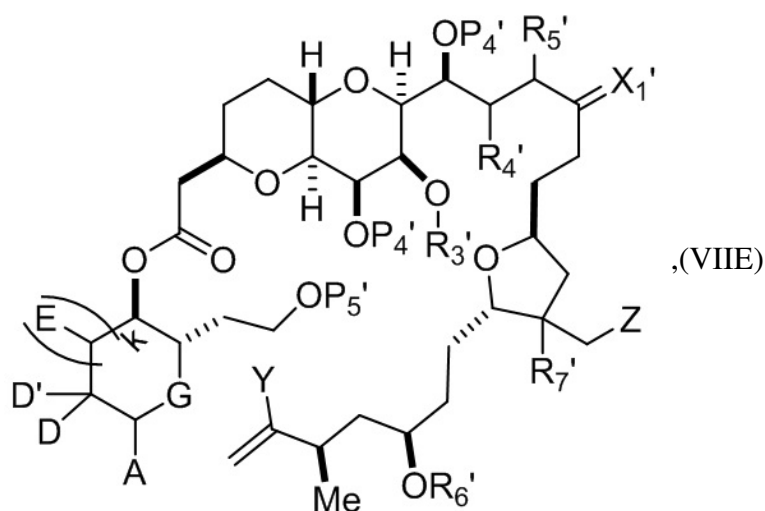
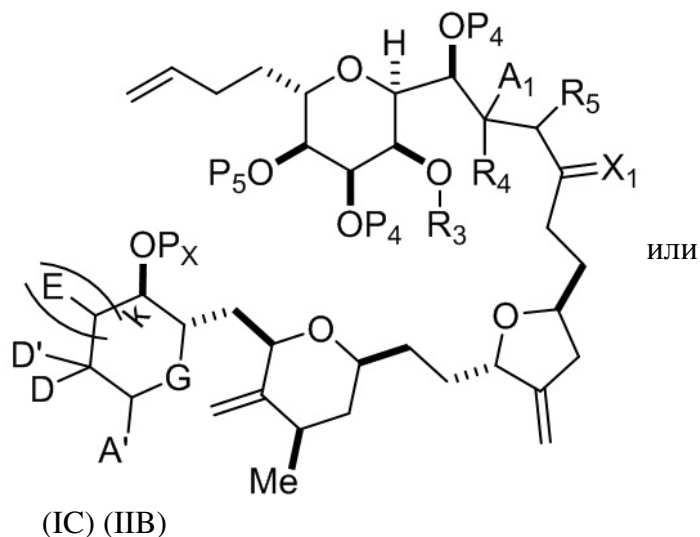
(72) Автор(ы):

ФАН, Фрэнсис, Дж. (US),**ЧЕЙЗ, Чарлз, И. (US),****КИМ, Дае-Сик (US),****ЧОЙ, Хиеонг-Вок (US)**(54) **РЕАКЦИИ МАКРОЦИКЛИЗАЦИИ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ДРУГИЕ
ФРАГМЕНТЫ, ПОЛЕЗНЫЕ В СИНТЕЗЕ МАКРОЛИДОВ ГАЛИХОНДРИНОВ**

(57) Формула изобретения

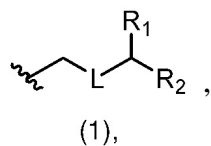
1. Соединение формулы (IC), формулы (IIВ) или формулы (VIIЕ)





или его соль или таутомер,

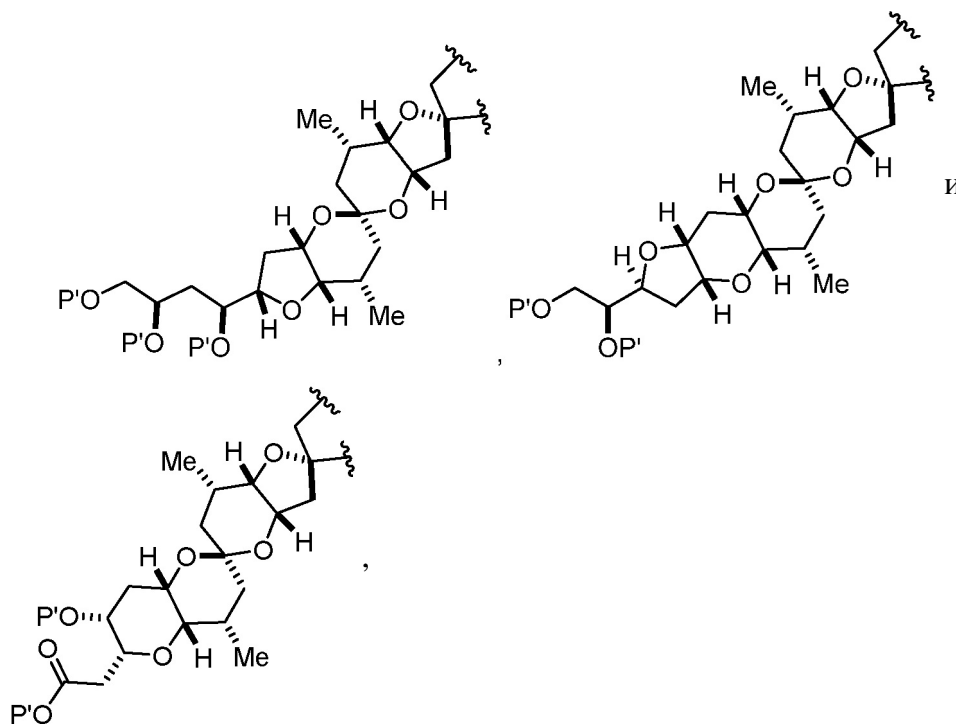
где каждый из D и D' независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил или OP_1 , при условии, что только один из D и D' представляет собой OP_1 , где P_1 представляет собой H, алкил или гидроксил-защитную группу; A представляет собой группу формулы (1) или C_{1-6} насыщенный или C_{2-6} ненасыщенный углеводородный скелет, где указанный скелет является незамещенным или содержит от 1 до 10 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из циано, галогена, азида, оксо и Q_1 , при этом группа формулы (1) имеет структуру



где L представляет собой $-(CH(OP_2))-$ или $-C(O)-$;

R_1 представляет собой H, или R_1 и P_1 объединяются с образованием связи;

R_2 представляет собой H или $-(CH_2)_nOP_3$, и каждый из P_2 и P_3 независимо представляет собой необязательно замещенный алкил или гидроксил-защитную группу, или P_2 и P_3 вместе с атомами, с которыми связана каждая из этих групп, объединяются с образованием кетала, циклического карбоната, дикарбонил-диоксо или силилен-диоксо; или R_2 и P_2 объединяются с образованием необязательно замещенного этилена или структуры, выбранной из группы, состоящей из



где каждый P' независимо представляет собой гидроксил-защитную группу;
 E представляет собой необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный алкокси;

G представляет собой O , S , CH_2 или NR_N , где R_N представляет собой H , N -защитную группу или необязательно замещенный алкил;

каждый Q_1 независимо представляет собой OR_A , SR_A , SO_2R_A , OSO_2R_A , NR_BR_A , $NR_B(CO)R_A$, $NR_B(CO)(CO)R_A$, $NR_A(CO)NR_BR_A$, $NR_B(CO)OR_A$, $(CO)OR_A$, $O(CO)R_A$, $(CO)NR_BR_A$ или $O(CO)NR_BR_A$, где каждый из R_A и R_B независимо представляет собой H , алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, арил, галогенарил, гидроксидарил, алкоксидарил, арилалкил, алкиларил, галогенарилалкил, алкилгалогенарил, (алкоксидарил) алкил, гетероциклический радикал или гетероциклический радикал-алкил;

P_X представляет собой H или гидроксил-защитную группу;

k имеет значение 0 или 1;

n имеет значение 0, 1 или 2;

A_1 и R_4 объединяются с образованием оксо, R_3 представляет собой H или гидроксил-защитную группу, и R_5 представляет собой H ;

или

A_1 представляет собой H или OP , и:

(i) R_3 представляет собой H или гидроксил-защитную группу, и R_4 и R_5 объединяются с образованием двойной связи;

или

(ii) R_3 и R_4 объединяются с образованием связи, и R_5 представляет собой H или OP ;

R_6 представляет собой OP , и R_7 представляет собой H , или R_6 и R_7 объединяются с образованием двойной связи;

каждый P_4 независимо представляет собой гидроксил-защитную группу, и X_1 представляет собой оксо, или X_1 вместе с атомом углерода, с которым он связан, представляет собой $-(CH(OP_Y))-$, где P_Y представляет собой H или гидроксил-защитную группу; или обе P_4 группы и X_1 вместе с атомами, с которыми связана каждая из этих

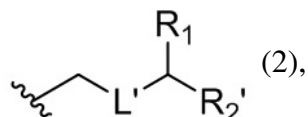
групп, объединяются с образованием кетала; и

P_5 представляет собой гидроксил-защитную группу;

каждый P_i независимо представляет собой H или гидроксил-защитную группу;

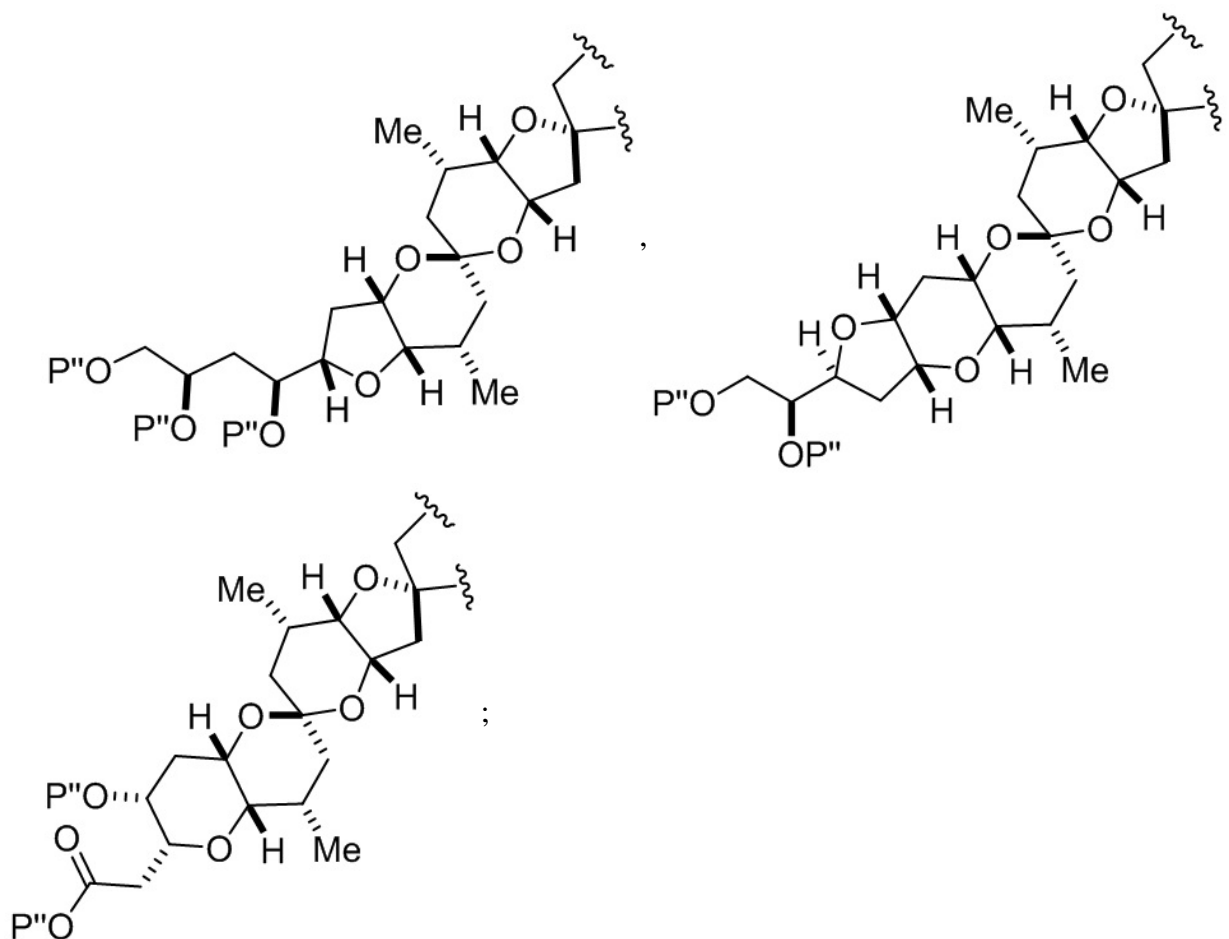
A' представляет собой группу формулы (2) или C_{1-6} насыщенный или C_{2-6}

ненасыщенный углеводородный скелет, где указанный скелет является незамещенным или содержит от 1 до 10 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из циано, галогена, азида, оксо и Q_1 , при этом группа формулы (2) имеет структуру



где L' представляет собой $-(CH(OP_2'))-$, $-(C(OH)(OP_2'))-$ или $-C(O)-$;

R_2' представляет собой H или $-(CH_2)_nOP_3$, и каждый из P_2' и P_3' представляет собой независимо H, необязательно замещённый алкил или гидроксил-защитную группу, или P_2' и P_3' , вместе с атомами, с которыми связана каждая из этих групп, объединяются с образованием кетала, циклического карбоната, дикарбонил-диоксо или силилен-диоксо; или R_2' и P_2' объединяются с образованием необязательно замещенного этилена или структуры, выбранной из группы, состоящей из



Y представляет собой иодид, бромид или трифторметансульфонат;

P_5' представляет собой H или гидроксил-защитную группу;

(a1) R_3' представляет собой H или гидроксил-защитную группу, R_4' и R_5'

объединяются с образованием двойной связи, каждый P_4' представляет собой независимо H или гидроксил-защитную группу, и X_1' , вместе с атомом углерода, с которым он связан, образует карбонил или $-(CH(OR_8))-$, где R_8 представляет собой H или гидроксил-

защитную группу;

или (a2) R_3' и R_4' объединяются с образованием связи, R_5' представляет собой H, и каждый P_4' представляет собой независимо H или гидроксил-защитную группу, и X_1' , вместе с атомом углерода, с которым он связан, образует карбонил или $-(CH(OR_8))$ –;

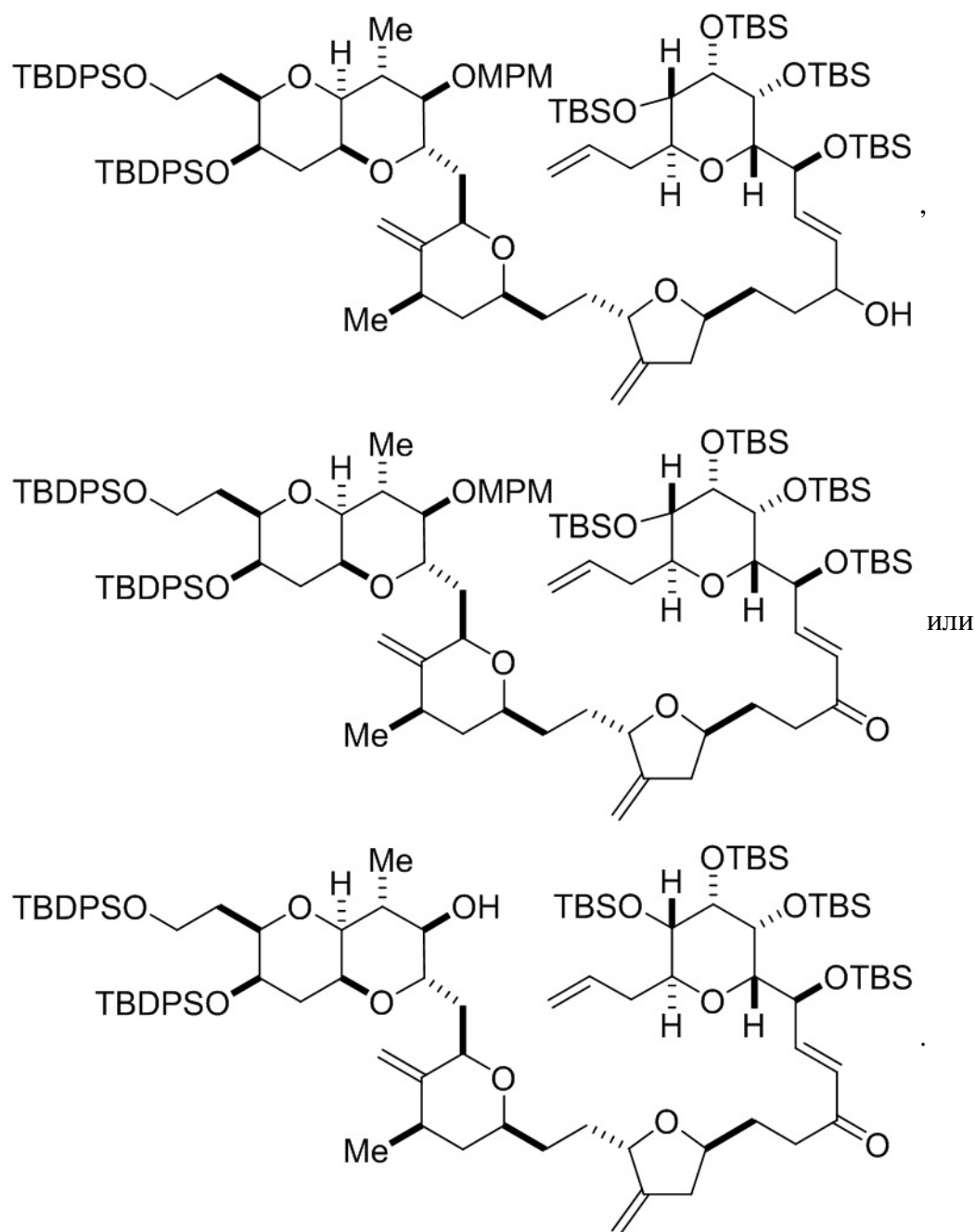
или обе P_4' группы и X_1' , вместе с атомами, с которыми связана каждая из этих групп, объединяются с образованием кетала; и

(b1) Z представляет собой хлорид, бромид или иодид, и R_6' и R_7' объединяются с образованием связи;

или (b2) Z и R_7' объединяются с образованием двойной связи, и R_6' представляет собой H или гидроксил-защитную группу.

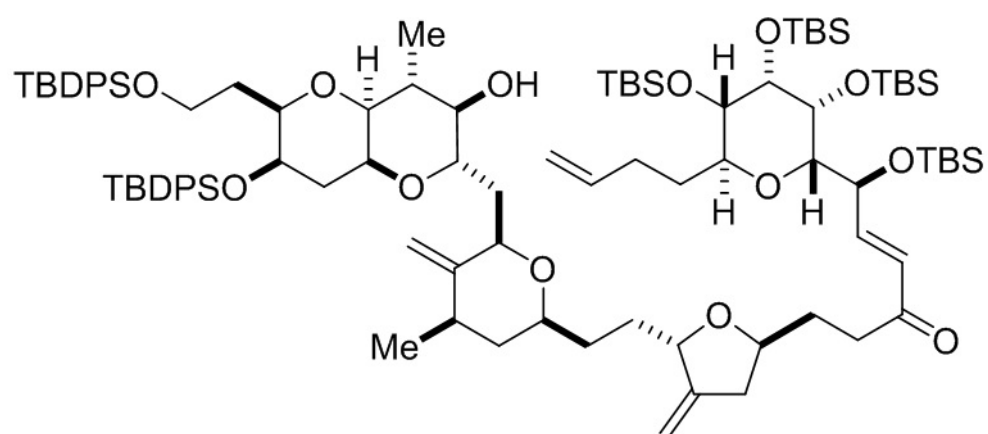
2. Соединение по п. 1, формула которого представляет собой (IC).

3. Соединение по п. 2, формула которого представляет собой

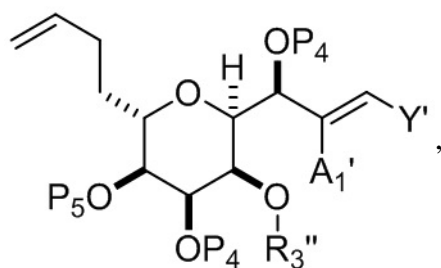


4. Соединение по п. 1, формула которого представляет собой (IIB).

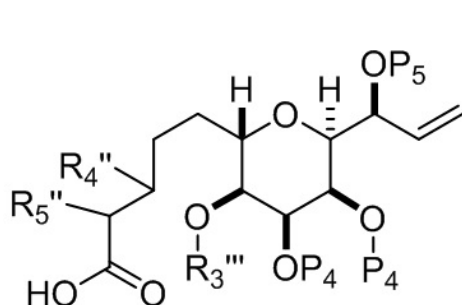
5. Соединение по п. 4, формула которого представляет собой



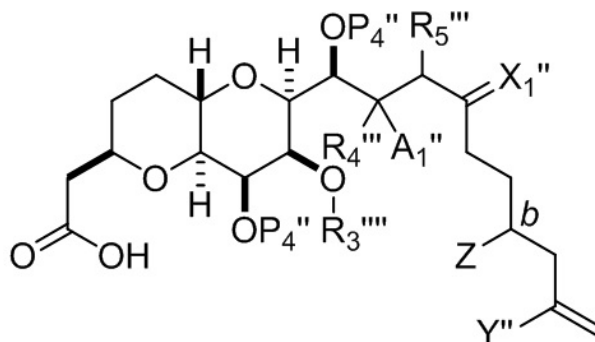
Chemical structures of compounds 1 and 2 are shown. Compound 1 is a substituted tetrahydropyran with a side chain containing R_6'' and R_7'' , and a vinyl group with substituent Y . Compound 2 is a substituted tetrahydropyran with a vinyl group and a vinyl group with substituent Y' .



(IF) (IIC) (IICa)



или



(IVD) (VIC),

или его таутомер,

где каждый R_3'' , P_4 , и P_5 представляет собой независимо гидроксил-защитную группу;

A_1 представляет собой Н или OP' , где P' представляет собой гидроксил-защитную группу;

A_1' представляет собой Н или OP'' , где P'' представляет собой Н или гидроксил-защитную группу;

A_1'' представляет собой Н, OP'' , или объединяется с R_4''' с образованием охо;

R_6'' представляет собой OP_5 , и R_7'' представляет собой Н, или R_6'' и R_7''

объединяются с образованием двойной связи;

Y представляет собой хлор, бром, иод, трифторметансульфонат или триалкилсилан;

Y' представляет собой хлор, бром, иод или трифторметансульфонат;

Y'' представляет собой иод бром, или трифторметансульфонат;

R_3''' , R_4'' , и R_5'' определены следующим образом:

(i) R_3''' представляет собой гидроксил-защитную группу, R_4'' представляет собой алкиловый эфир, и R_5'' представляет собой Н;

(ii) R_3''' представляет собой гидроксил-защитную группу, и R_4'' и R_5'' объединяются с образованием двойной связи;

или (iii) R_3''' и R_4'' объединяются с образованием связи, и R_5'' представляет собой Н;

R_3''' , R_4'' , и R_5'' определены следующим образом:

(i) R_3''' представляет собой Н или гидроксил-защитную группу, и R_4''' и R_5''' объединяются с образованием двойной связи;

или (ii) R_3''' и R_4''' объединяются с образованием связи, и R_5''' представляет собой Н;

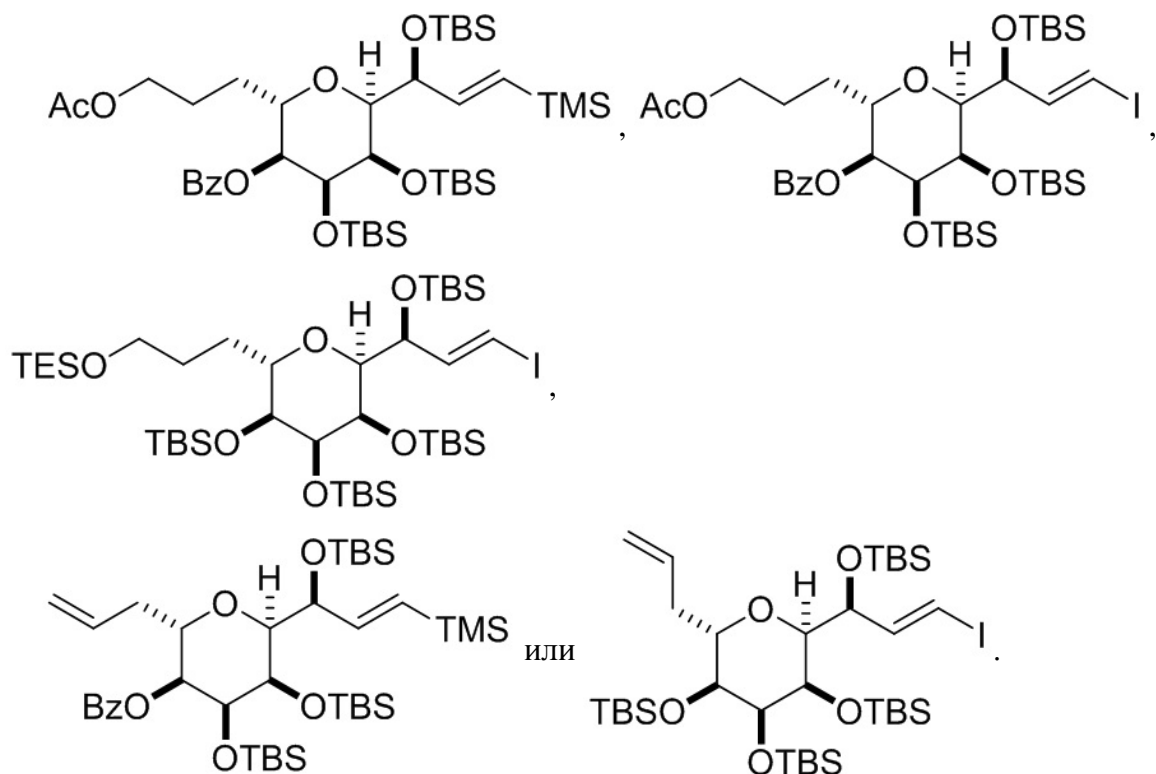
каждый P_4'' представляет собой независимо гидроксил-защитную группу, и X_1'' представляет собой О или X_1'' , вместе с атомом углерода, с которым он связан, представляет собой $-(CH(OP_Y))-$, где P_Y представляет собой Н или гидроксил-защитную

группу; или обе P_4'' группы и X_1'' , вместе с атомами, с которыми связана каждая из этих групп, объединяются с образованием кетала; и

b обозначает (R)-стереогенный центр, и Z представляет собой сульфат, хлор, бром или иод; или b обозначает (S)-стереогенный центр, и Z представляет собой OR_6''' , где R_6''' представляет собой гидроксил-защитную группу.

8. Соединение по п. 7, формула которого представляет собой (IF).

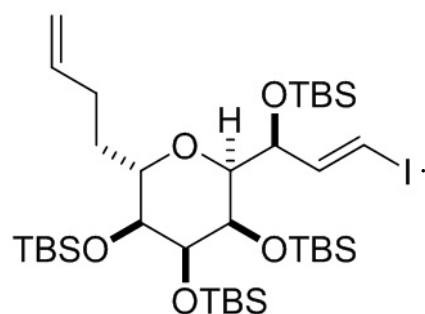
9. Соединение по п. 8, формула которого представляет собой



10. Соединение по п. 7, формула которого представляет собой (IIC).

11. Соединение по п. 7, формула которого представляет собой (IICa).

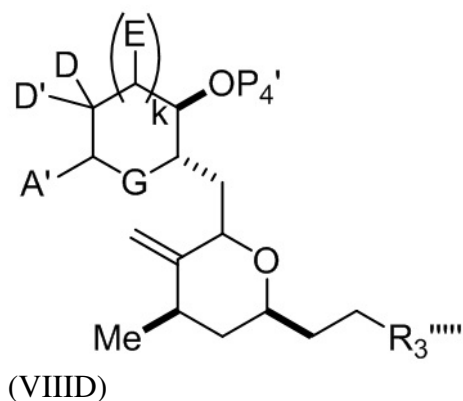
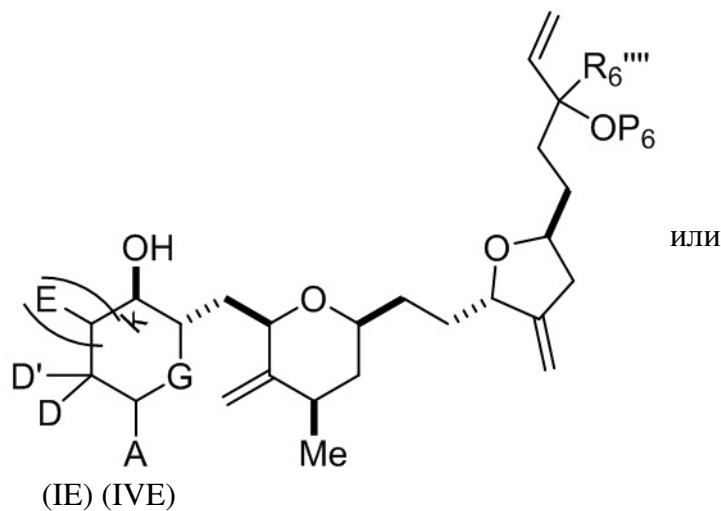
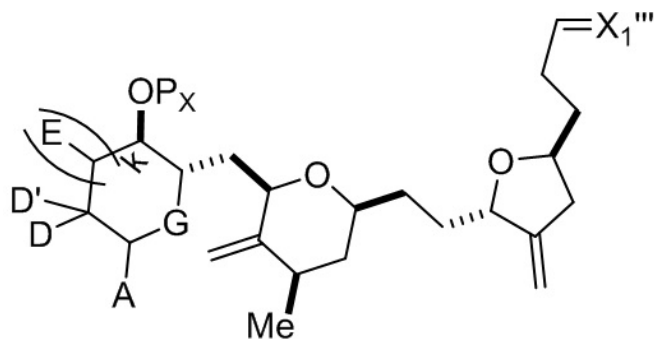
12. Соединение по п. 11, формула которого представляет собой



13. Соединение по п. 7, формула которого представляет собой (IVD).

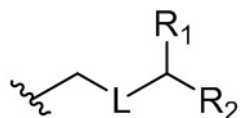
14. Соединение по п. 7, формула которого представляет собой (VIC).

15. Соединение формулы (IE), формулы (IVE) или формулы (VIID)



или его соль,

где каждый из D и D' представляет собой независимо H, необязательно замещённый алкил, или OP_1 , при условии, что только один из D и D' представляет собой OP_1 , где P_1 представляет собой H, алкил, или гидроксил-защитную группу; A представляет собой группу формулы (1) или C_{1-6} насыщенный или C_{2-6} ненасыщенный углеводородный скелет, где указанный скелет является незамещённым или содержит от 1 до 10 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из циано, галогена, азида, оксо и Q_1 , при этом группа формулы (1) имеет структуру



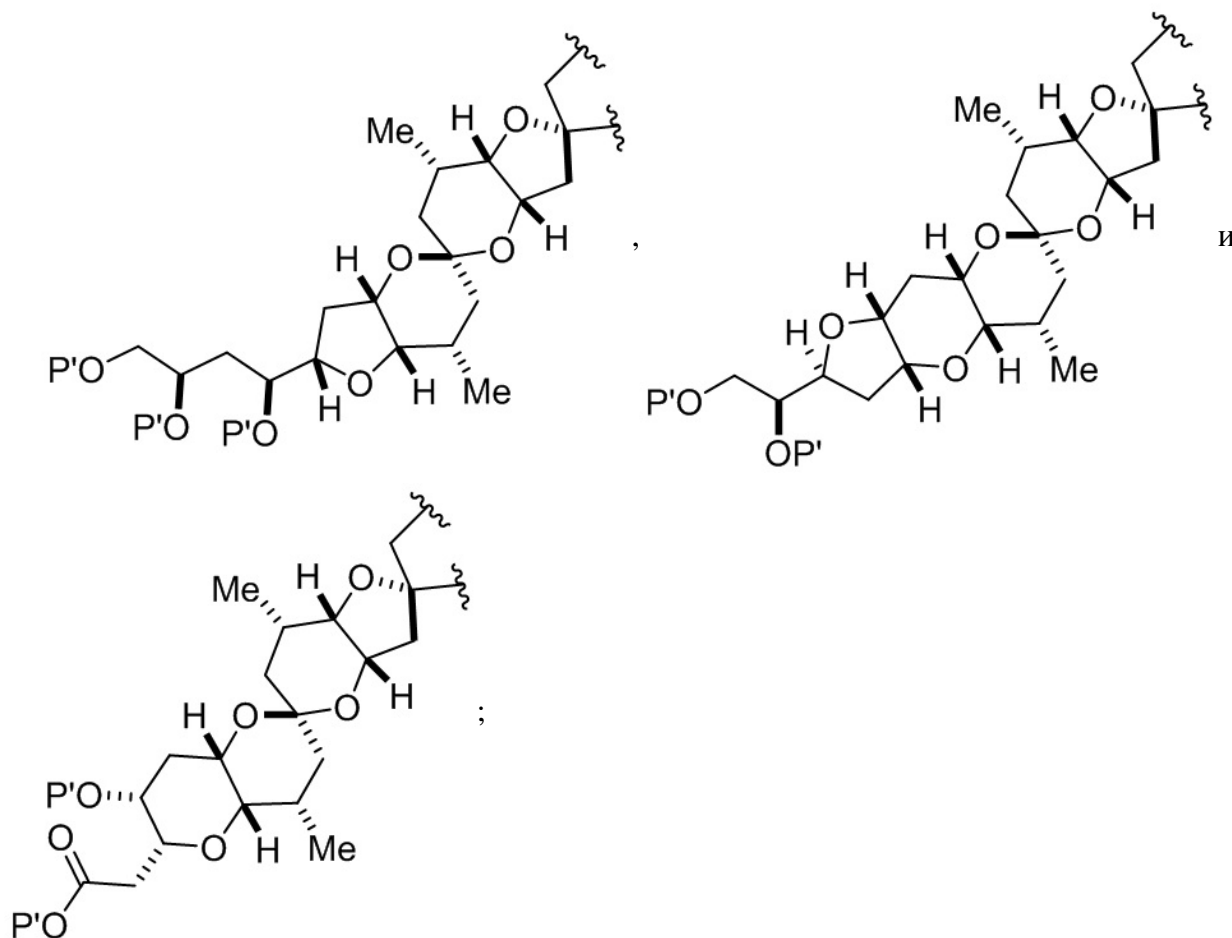
(1),

где L представляет собой $-(CH(OP_2))-$, или $-C(O)-$;

R_1 представляет собой H, или R_1 и P_1 объединяются с образованием связи;

R_2 представляет собой H или $-(CH_2)_nOP_3$, и каждый из P_2 и P_3 представляет собой

независимо необязательно замещённый алкил или гидроксил-защитную группу, или P_2 и P_3 , вместе с атомами, с которыми связана каждая из этих групп, объединяются с образованием кеталя, циклического карбоната, дикарбонил-диоксо или силилен-диоксо; или R_2 и P_2 объединяются с образованием необязательно замещённого этилена или структуры, выбранной из группы, состоящей из



каждый P' представляет собой независимо гидроксил-защитную группу;

E представляет собой необязательно замещённый алкил или необязательно замещённый алкокси;

G представляет собой O , S , CH_2 или NR_N , где R_N представляет собой H , N -защитную группу или необязательно замещённый алкил;

каждый Q_1 представляет собой независимо OR_A , SR_A , SO_2R_A , OSO_2R_A , NR_BR_A , $NR_B(CO)R_A$, $NR_B(CO)(CO)R_A$, $NR_A(CO)NR_BR_A$, $NR_B(CO)OR_A$, $(CO)OR_A$, $O(CO)R_A$, $(CO)NR_BR_A$ или $O(CO)NR_BR_A$, где каждый из R_A и R_B представляет собой независимо H , алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, арил, галогенарил, гидроксипарил, алкоксипарил, арилалкил, алкиларил, галогенарилалкил, алкилгалогенарил, (алкоксипарил) алкил, гетероциклический радикал или гетероциклический радикал-алкил;

P_X представляет собой гидроксил-защитную группу;

k представляет собой 0 или 1;

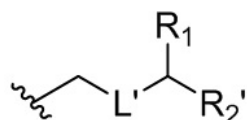
n представляет собой 0, 1, или 2; и

X_1''' представляет собой оксо;

R_6'''' представляет собой H , и P_6 представляет собой H или гидроксил-защитную группу; или R_6'''' и P_6 объединяются с образованием двойной связи;

A' представляет собой группу формулы (2) или C_{1-6} насыщенный или C_{2-6}

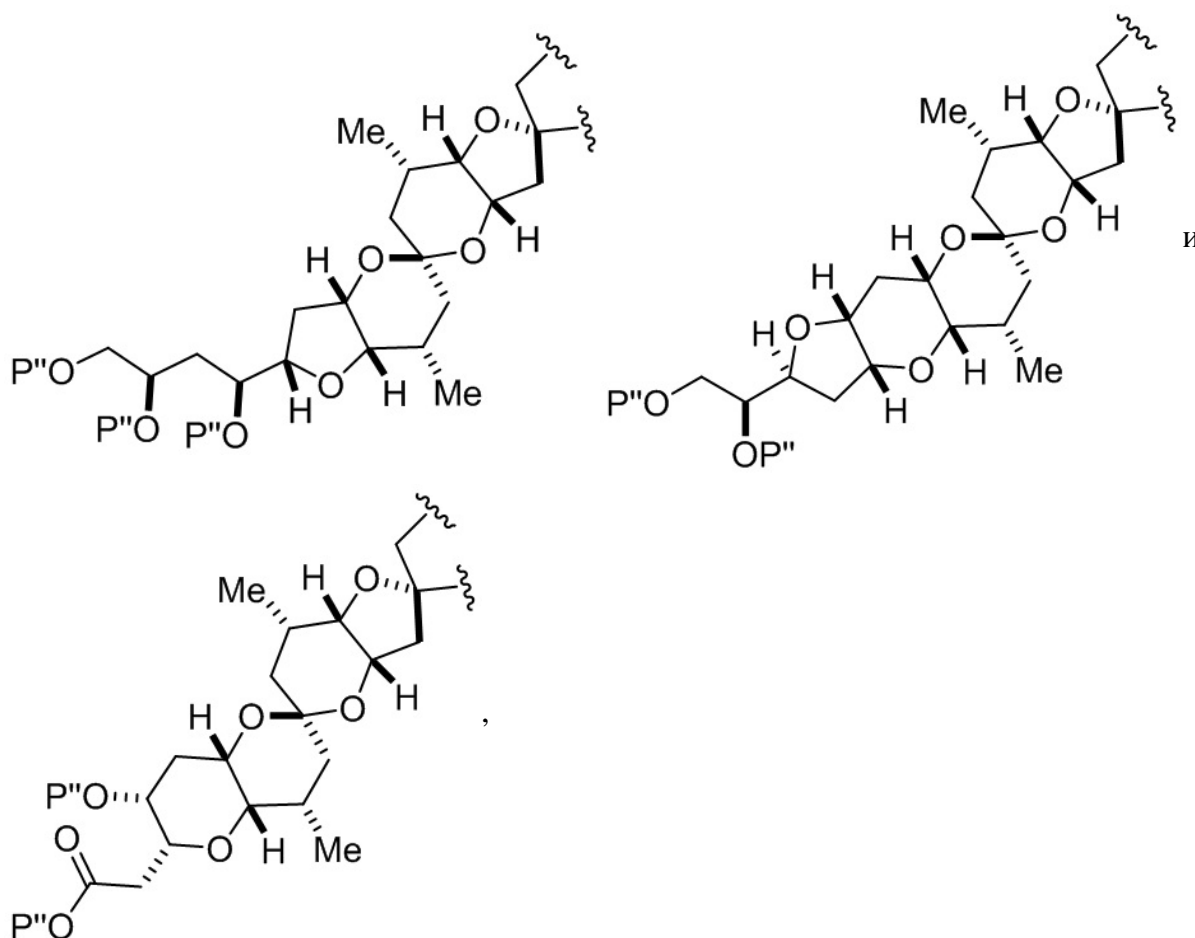
ненасыщенный углеводородный скелет, где указанный скелет является незамещенным или содержит от 1 до 10 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из циано, галогена, азида, оксо и Q₁, при этом группа формулы (2) имеет структуру



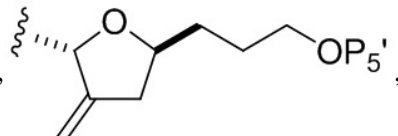
(2),

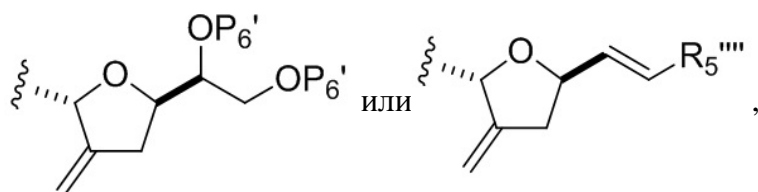
где L' представляет собой $-(\text{CH}(\text{OP}_2'))-$, $-(\text{C}(\text{OH})(\text{OP}_2'))-$, или $-\text{C}(\text{O})-$;

R₂' представляет собой H или $-(\text{CH}_2)_n\text{OP}_3'$, и каждый из R₂' и R₃' представляет собой независимо H, необязательно замещенный алкил, или гидроксил-защитную группу, или R₂' и R₃', вместе с атомами, с которыми связана каждая из этих групп, объединяются с образованием кетала, циклического карбоната, дикарбонил-диоксо или силилен-диоксо; или R₂' и R₂' объединяются с образованием необязательно замещенного этилена или структуры, выбранной из группы, состоящей из



где каждый P'' представляет собой независимо H или гидроксил-защитную группу; R₄' представляет собой H или гидроксил-защитную группу; и

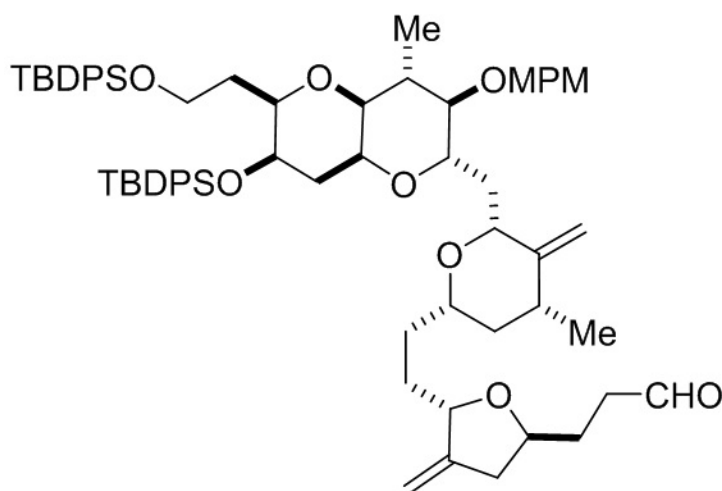
R₃''''' представляет собой $-\text{CH}_2-\text{OP}_5'$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, ,



где P_5' представляет собой H или гидроксил-защитную группу; каждый P_6' представляет собой независимо гидроксил-защитную группу, или обе P_6' группы, вместе с атомами, с которыми связана каждая из этих групп, объединяются с образованием циклического защищенного диола; и R_5''' представляет собой H или $-CH_2X_1''''CH_2CH=CH_2$, где X_1'''' представляет собой O, $-CH_2-$, или NP_7 , где P_7 представляет собой сульфонил.

16. Соединение по п. 15, формула которого представляет собой (IE).

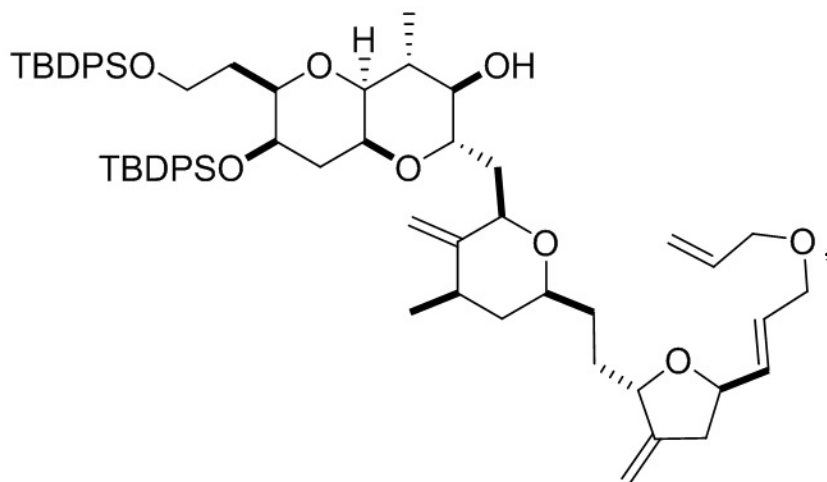
17. Соединение по п. 16, формула которого представляет собой

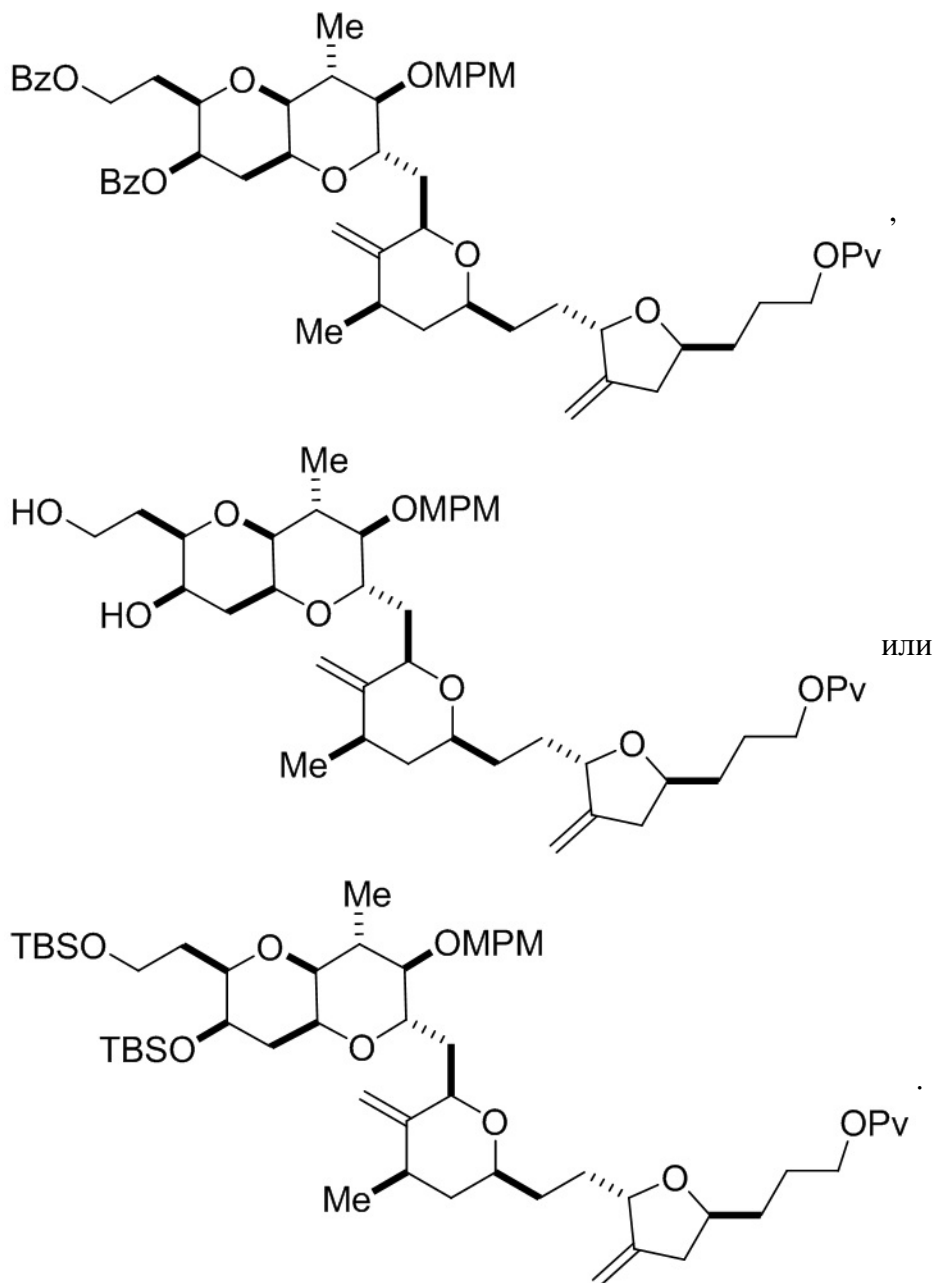


18. Соединение по п. 15, формула которого представляет собой (IVE).

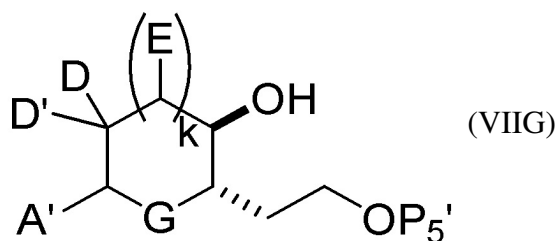
19. Соединение по п. 15, формула которого представляет собой (VIID).

20. Соединение по п. 19, формула которого представляет собой



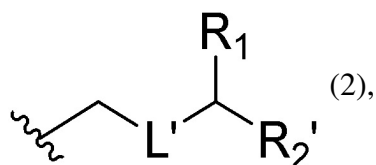


21. Соединение формулы (VIIG):



или его соль,

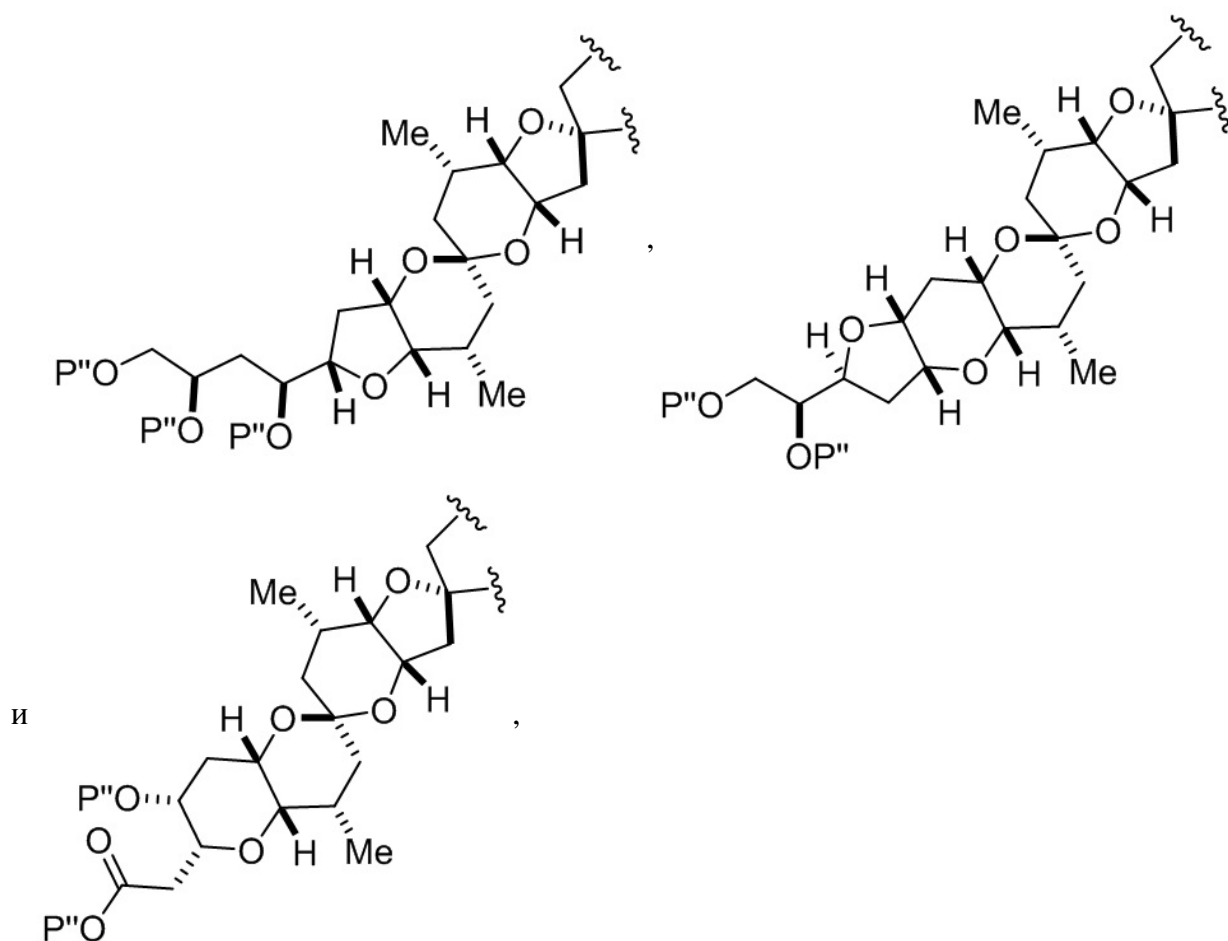
каждый из D и D' представляет собой независимо H, необязательно замещённый алкил, или OP_1 , при условии, что только один из D и D' представляет собой OP_1 , где P_1 представляет собой H, алкил, или гидроксил-защитную группу; A' представляет собой группу формулы (2) или C_{1-6} насыщенный или C_{2-6} ненасыщенный углеводородный скелет, где указанный скелет является незамещённым или содержит от 1 до 10 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из циано, галогена, азида, оксо и Q_1 , при этом группа формулы (2) имеет структуру



где L' представляет собой $-(\text{CH}(\text{OR}_2'))-$, $-(\text{C}(\text{OH})(\text{OR}_2'))-$, или $-\text{C}(\text{O})-$;

R₁ представляет собой H, или R₁ и P₁ объединяются с образованием связи;

R₂' представляет собой H или $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_3'$, и каждый из R₂' и R₃' представляет собой независимо H, необязательно замещённый алкил, или гидроксил-защитную группу, или R₂' и R₃', вместе с атомами, с которыми связана каждая из этих групп, объединяются с образованием кетала, циклического карбоната, дикарбонил-диоксо или силилен-диоксо; или R₂' и P₂' объединяются с образованием необязательно замещённого этилена или структуры, выбранной из группы, состоящей из



где каждый P'' представляет собой независимо H или гидроксил-защитную группу;
E представляет собой необязательно замещённый алкил или необязательно замещённый алкокси;

G представляет собой O, S, CH₂, или NR_N, где R_N представляет собой H, N-защитную группу, или необязательно замещённый алкил;

каждый Q₁ представляет собой независимо OR_A, SR_A, SO₂R_A, OSO₂R_A, NR_BR_A, NR_B(CO)R_A, NR_B(CO)(CO)R_A, NR_A(CO)NR_BR_A, NR_B(CO)OR_A, (CO)OR_A, O(CO)R_A, (CO)NR_BR_A, или O(CO)NR_BR_A, где каждый из R_A и R_B представляет собой независимо H, алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, арил, галогенарил, гидроксипарил, алкоксипарил, арилалкил, алкиларил, галогенарилалкил, алкилгалогенарил, (алкоксипарил) алкил, гетероциклический радикал или гетероциклический радикал-алкил;

k представляет собой 0 или 1;
n представляет собой 0, 1, или 2; и
R₅' представляет собой Н или гидроксил-защитную группу.

R U 2 0 2 0 1 4 1 0 2 0 5 A

R U 2 0 2 0 1 4 1 0 2 5 A