



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2006106910/04, 15.07.2004

(30) Конвенционный приоритет:
07.08.2003 US 60/493,249

(43) Дата публикации заявки: 20.09.2007 Бюл. № 26

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
07.03.2006(86) Заявка РСТ:
US 2004/022860 (15.07.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/016935 (24.02.2005)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой, рег.№ 513

(71) Заявитель(и):
УАЙТ (US)(72) Автор(ы):
ЧЬЮ Уоррен (CA),
ШО Чиа-Ченг (CA)

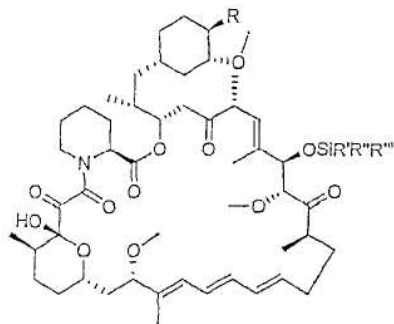
(54) РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ CCI-779

(57) Формула изобретения

1. Способ получения сложного 42-эфира рапамицина, который включает
(а) ацилирование 31-силилового эфира рапамицина соединением формулы
 $\text{HOOC.CR}^7\text{R}^8\text{R}^9$
или его смешанным ангидридом,
где R^7 представляет собой водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, алкинил с 2-7 атомами углерода, $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_f\text{OR}^{10}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{F}$ или $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;
 R^{10} представляет собой водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, алкинил с 2-7 атомами углерода, трифенилметил, бензил, алкоксиметил с 2-7 атомами углерода, хлорэтил или тетрагидропиранил;
 R^8 и R^9 , взятые вместе, образуют X;
X представляет собой 2-фенил-1,3,2-диоксаборинан-5-ил или 2-фенил-1,3,2-диоксаборинан-4-ил, где фенил может быть необязательно замещенным;
 R^{12} и R^{13} каждый, независимо, представляет собой водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, алкинил с 2-7 атомами углерода, трифторметил или $-\text{F}$; и $f = 0-6$;
для образования 42-эфирбороната 31-силилового эфира рапамицина;
(б) селективный гидролиз 42-эфирбороната 31-силилового эфира в умеренно кислых условиях для получения 42-эфирбороната рапамицина; и
(с) обработку 42-эфирбороната рапамицина подходящим диолом для получения сложного 42-эфира рапамицина.
2. Способ по п.1, в котором полученный сложный 42-эфир рапамицина представляет

собой CCI-779, и в котором указанная стадия ацилирования (а) включает ацилирование 31-силилового эфира рапамицина 5-метил-2-фенил-1,3,2-диоксаборинан-5-карбоновой кислотой или смешанным ангидридом 5-метил-2-фенил-1,3,2-диоксаборинан-5-карбоновой кислоты для получения 42-эфирбороната 31-О-силилового эфира рапамицина.

3. Способ по п.1 или 2, где 31-силилэфирный фрагмент соответствует формуле $-\text{OSiR}'\text{R}''\text{R}'''$,
в которой R', R'' и R''' являются одинаковыми или различными, выбранными из алкила с 1-6 атомами углерода, фенила и бензила.
4. Способ по п.1 или 2, где 31-силиловый эфир представляет собой триметилсилиловый эфир.
5. Способ по п.1 или 2, где ацилирование на стадии (а) выполнено с 5-метил-2-фенил-1,3,2-диоксаборинан-5-карбоновой кислотой.
6. Способ по п.1 или 2, где ацилирование на стадии (а) выполнено с использованием 2,4,6-трихлорбензоильного смешанного ангидрида 5-метил-2-фенил-1,3,2-диоксаборинан-5-карбоновой кислоты.
7. Способ по п.1 или 2, где ацилирование на стадии (а) выполнено при менее чем примерно 20°C.
8. Способ по п.7, который выполнен при температуре от примерно -50°C до примерно 20°C.
9. Способ по п.1 или 2, в котором стадия (а) выполнена в растворителе, включающем метиленхлорид.
10. Способ по п.1 или 2, где кислота на стадии (b) представляет собой разбавленную неорганическую кислоту.
11. Способ по п.10, где кислота представляет собой серную, хлористоводородную или фосфорную кислоту.
12. Способ по п.11, где примененная на стадии (b) кислота представляет собой серную кислоту.
13. Способ по п.10, где примененная на стадии (b) кислота представляет собой кислоту от примерно 0,1 н. до примерно 3 н.
14. Способ по п.13, где примененная на стадии (b) кислота представляет собой кислоту от примерно 0,2 н. до примерно 2 н.
15. Способ по п.13, где примененная на стадии (b) кислота представляет собой 0,5 н. кислоту.
16. Способ по п.1 или 2, где стадия (b) выполнена в однофазной системе водная кислота/органический растворитель.
17. Способ по п.16, где органическим растворителем является ацетон.
18. Способ по п.1 или 2, где стадия (b) выполнена при температуре от примерно 25°C или ниже.
19. Способ по п.18, где стадия (b) выполнена при температуре от примерно -5°C до примерно 10°C.
20. Способ по п.18, где стадия (b) выполнена при температуре от примерно 0°C до примерно 5°C.
21. Способ по п.1 или 2, в котором примененный на стадии (c) диол представляет собой 1,2-, 1,3-, 1,4- или 1,5-диол.
22. Способ по п.21, в котором диол представляет собой 2-метил-2,4-пентандиол.
23. Способ по п.1 или 2, в котором диол на стадии (c) применен в количестве от примерно 1 до примерно 5 моль-эквивалентов.
24. Способ по п.1 или 2, в котором стадия (c) выполнена при температуре от примерно -5°C до примерно +25°C.
25. Способ по любому одному из пп.1-24, в котором стадия (c) выполнена в присутствии тетрагидрофуранового растворителя.
26. Способ по п.1 или 2, который выполнен в присутствии эфирного растворителя.
27. Способ по п.1, в котором 42-эфирборонат 31-О-триметилсилилового эфира рапамицина соответствует формуле



в которой

R представляет собой $-O-C=O.CR^7R^8R^9$, где

R^7 представляет собой водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, алкинил с 2-7 атомами углерода, $-(CR^{12}R^{13})_fOR^{10}$, $-CF_3$, $-F$ или $-CO_2R^{10}$;

R^{10} представляет собой водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, алкинил с 2-7 атомами углерода, трифенилметил, бензил, алкоксиметил с 2-7 атомами углерода, хлорэтил или тетрагидропиранил;

R^8 и R^9 , взятые вместе, образуют X;

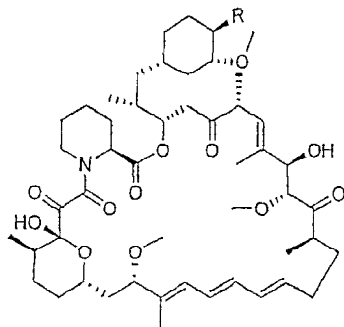
X представляет собой 2-фенил-1,3,2-диоксаборинан-5-ил или 2-фенил-1,3,2-диоксаборинан-4-ил, где фенил может быть необязательно замещенным;

R^{12} и R^{13} каждый, независимо, представляет собой водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, алкинил с 2-7 атомами углерода, трифторметил или $-F$;

$f = 0-6$, и

R' , R'' и R''' являются одинаковыми или различными и выбраны из алкила с 1-6 атомами углерода, фенила и бензила.

28. Способ по п.1, в котором 42-эфирборонат рапамицина соответствует формуле



в которой

R представляет собой $-O-C=O.CR^7R^8R^9$, где

R^7 представляет собой водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, алкинил с 2-7 атомами углерода, $-(CR^{12}R^{13})_fOR^{10}$, $-CF_3$, $-F$ или $-CO_2R^{10}$;

R^{10} представляет собой водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, алкинил с 2-7 атомами углерода, трифенилметил, бензил, алкоксиметил с 2-7 атомами углерода, хлорэтил или тетрагидропиранил;

R^8 и R^9 , взятые вместе, образуют X;

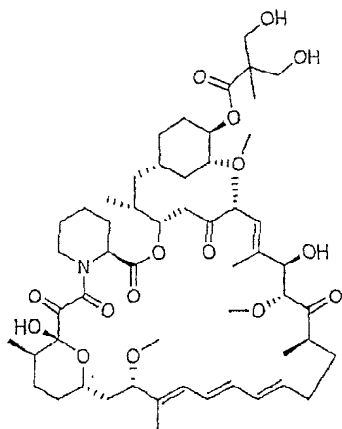
X представляет собой 2-фенил-1,3,2-диоксаборинан-5-ил или 2-фенил-1,3,2-диоксаборинан-4-ил, где фенил может быть необязательно замещенным;

R^{12} и R^{13} каждый, независимо, представляет собой водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, алкинил с 2-7 атомами углерода, трифторметил или $-F$; и $f = 0-6$.

29. Способ получения соединения формулы

RU 2006106910 A

RU 2006106910 A



который включает обработку 42-эфирбороната 31-силилового эфира рапамицина подходящим диолом.

30. Способ по п.29, в котором примененный диол представляет собой 1,2-, 1,3-, 1,4- или 1,5-диол.

31. Способ по п.29 или 30, в котором диол представляет собой 2-метил-2,4-пентандиол.

32. Способ по п.29, в котором диол применен в количестве от примерно 1 до примерно 5 моль-эквивалентов.

33. Способ по п.29, который выполнен при температуре от примерно -5°C до примерно +25°C.

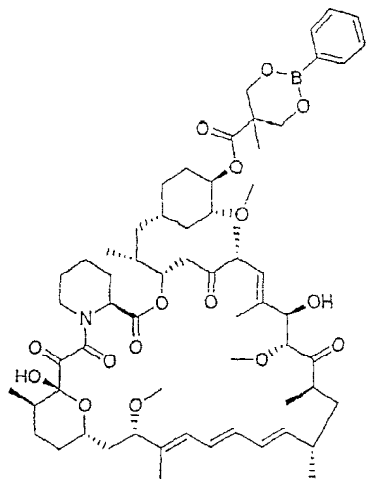
34. Способ по п.29, который выполнен в присутствии тетрагидрофуранового растворителя.

35. Способ по п.29, который выполнен в присутствии эфирного растворителя.

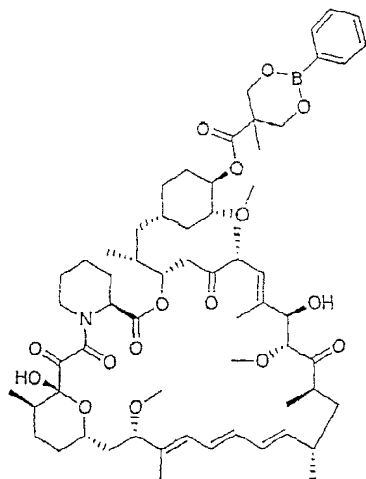
36. Способ получения 5-метил-2-фенил-1,3,2-диоксаборинан-5-карбоновой кислоты, который включает взаимодействие 2,2-бис(гидроксиметил)пропионовой кислоты с фенилбороновой кислотой.

37. Способ по п.36, который выполнен в присутствии тетрагидрофуранового растворителя.

38. Способ повышения чистоты соединения формулы

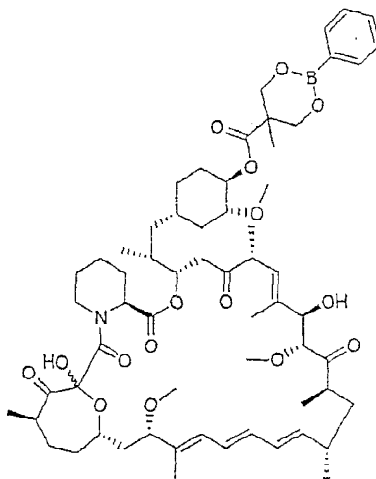


в растворе, содержащем изомеры В и С в соотношении < примерно 10:1,



В изомер

и



С изомер

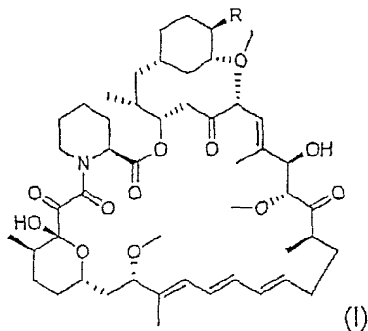
включающий стадию доведения значения pH раствора до pH, равного примерно от 5 до 6.

39. Способ по п.38, который выполнен в присутствии ацетонового растворителя.

40. Способ по п.38 или 39, который выполнен в присутствии натрияцетатного буфера.

41. Способ по п.38 или 39, который выполнен в присутствии бикарбоната натрия или уксусной кислоты.

42. Соединение формулы (I)



в которой R выбран из
-O-C=O.CR⁷R⁸R⁹, где

R⁷ представляет собой водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, алкинил с 2-7 атомами углерода, -(CR¹²R¹³)_fOR¹⁰, -CF₃, -F или -CO₂R¹⁰;

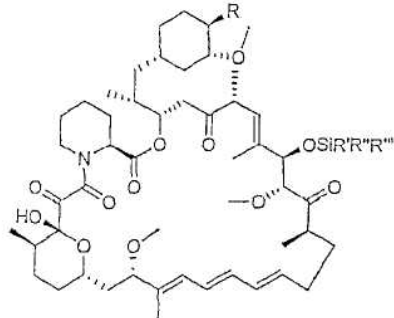
R¹⁰ представляет собой водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, алкинил с 2-7 атомами углерода, трифенилметил, бензил, алкоксиметил с 2-7 атомами углерода, хлорэтил или тетрагидропиранил;

R⁸ и R⁹, взятые вместе, образуют X;

X представляет собой 2-фенил-1,3,2-диоксаборинан-5-ил или 2-фенил-1,3,2-диоксаборинан-4-ил, где фенил может быть необязательно замещенным;

R¹² и R¹³ представляют собой каждый, независимо, водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, алкинил с 2-7 атомами углерода, трифторметил или -F; и f = 0-6.

43. Соединение формулы



в которой R выбран из

$-\text{O}-\text{C}=\text{O}.\text{CR}^7\text{R}^8\text{R}^9$, где

R^7 представляет собой водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, алкинил с 2-7 атомами углерода, $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_f\text{OR}^{10}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{F}$ или $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;

R^{10} представляет собой водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, алкинил с 2-7 атомами углерода, трифенилметил, бензил, алкоксиметил с 2-7 атомами углерода, хлорэтил или тетрагидропиранил;

R^8 и R^9 , взятые вместе, образуют X;

X представляет собой 2-фенил-1,3,2-диоксаборинан-5-ил или 2-фенил-1,3,2-диоксаборинан-4-ил, где фенил может быть необязательно замещенным;

R^{12} и R^{13} представляют собой каждый, независимо, водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-7 атомами углерода, алкинил с 2-7 атомами углерода, трифторметил или $-\text{F}$; и $f = 0-6$;

и где R' , R'' и R''' являются одинаковыми или различными и выбраны из алкила с 1-6 атомами углерода, фенила и бензила.

44. Соединение, которое представляет собой сложный 42-эфир рапамицина с 5-метил-2-фенил-1,3,2-диоксаборинан-5-карбоновой кислотой.

45. Соединение, которое представляет собой сложный 42-эфир 31-О-триметилсилилового эфира рапамицина с 5-метил-2-фенил-1,3,2-диоксаборинан-5-карбоновой кислотой.

46. Соединение формулы



в которой R^7 , R^8 и R^9 принимают значения, определенные в п.1, или его смешанное ангидридное производное.

47. Соединение по п.46, которое представляет собой 5-метил-2-фенил-1,3,2-диоксаборинан-5-карбоновую кислоту, где фенил является необязательно замещенным; или ее 2,4,6-трихлорбензоильное смешанное ангидридное производное.

48. Соединение по п.46, которое представляет собой 5-метил-2-фенил-1,3,2-диоксаборинан-5-карбоновую кислоту или ее 2,4,6-трихлорбензоильное смешанное ангидридное производное.