



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2571506 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/70 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

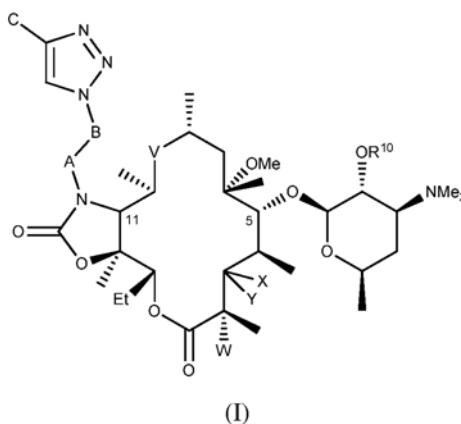
(21)	Translation Published	2017.10.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.05.10
(86)	European Application Nr.	11784318.5
(86)	European Filing Date	2011.05.20
(87)	The European Application's Publication Date	2013.03.27
(30)	Priority	2010.05.20, US, 346664 P
(84)	Designated Contracting States:	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Proprietor	Cempra Pharmaceuticals, Inc., 6320 Quadrangle Drive, Suite 360, Chapel Hill, NC 27517, US-USA
(72)	Inventor	PEREIRA, David, E., 103 Lansbrooke Lane, Apex, NC 27502, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Orsnes Patent ApS, Forskerparken 10, DK-5230 ODENSE, Danmark

(54)	Title	PROSESSER FOR Å PREPARERE MAKROLIDER OG KETOLIDER SAMT INTERMEDIATER DERAU
(56)	References Cited:	EP-A1- 1 167 375 WO-A1-2004/101587 WO-A1-2006/050643 WO-A1-2006/050941 WO-A1-2006/050942 WO-A1-2009/055557 WO-A2-03/004509 US-B2- 6 515 116 ZHU Z J ET AL: "Structure-activity relationships of macrolides against Mycobacterium tuberculosis", TUBERCULOSIS, ELSEVIER, GB, vol. 88, 1 August 2008 (2008-08-01), pages S49-S63, XP024518327, ISSN: 1472-9792, DOI: 10.1016/S1472-9792(08)70036-2 [retrieved on 2008-08-01]

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Prosess for å preparere en forbindelse av formel (I),



eller farmasøytisk akseptabel salt derav, hvori:

R^{10} er hydrogen eller acyl;

X er H; og Y er OR^7 ; der R^7 er monosakkarid, disakkarid, alkyl, arylalkyl eller heteroarylalkyl, der hver av dem eventuelt erstattes, eller acyl eller $C(O)NR^8R^9$; der R^8 og R^9 er hver uavhengig valgt fra gruppene bestående av hydrogen, hydroksy, alkyl, heteroalkyl, alkoksy, aryl, arylalkyl, heteroaryl og heteroarylalkyl, der hver av dem eventuelt erstattes, og dimetylaminoalkyl, acyl, sulfonyl, ureido og karbamoyl; eller R_8 og R_9 taes sammen med festet nitrogen for å danne en eventuell erstattet heterosyklus; eller X og Y taes sammen med det festede karbonet for å danne karbonyl;

V er $C(O)$, $C(=NR^{11})$, $CH(NR^{12}R^{13})$ eller $N(R^{14})CH_2$; hvori $N(R^{14})$ festes til C-10 karbonet; hvori R^{11} er hydroksy eller alkoksy; R^{12} og R^{13} velges hver uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksy, alkyl, alkoksy, heteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl og heteroarylalkyl, hver av dem erstattes eventuelt, og dimetylaminoalkyl, acyl, sulfonyl, ureido og karbamoyl; R^{14} er hydrogen, hydroksy, alkyl, alkoksy, heteroalkyl,

aryl, arylalkyl, heteroaryl eller heteroarylalkyl, der hver av dem eventuelt erstattes, eller dimetylaminoalkyl, acyl, sulfonyl, ureido eller karbamoyl;

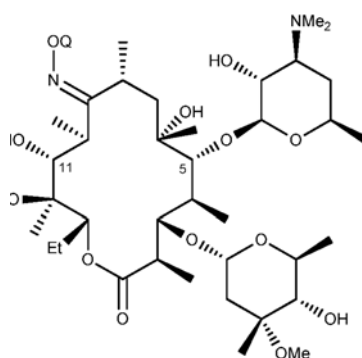
W er H, F, Cl, Br, I eller OH;

A er CH_2 , $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$, $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$, eller $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2$;

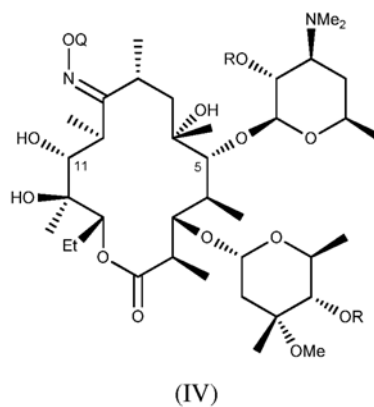
B er $(\text{CH}_2)_n$, hvori n er et helt tall fra 0 til 10; eller en umettet karbonkjede med 2 til 10 karboner; og

C er hydrogen, hydroksy, alkyl, alkoksy, heteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl eller heteroarylalkyl, der hver av dem eventuelt erstattes, eller acyl, acyloksy, sulfonyl, ureido eller karbamoyl; prosessen omfattende

(a) trinnet med å koble en forbindelse av formel (III),

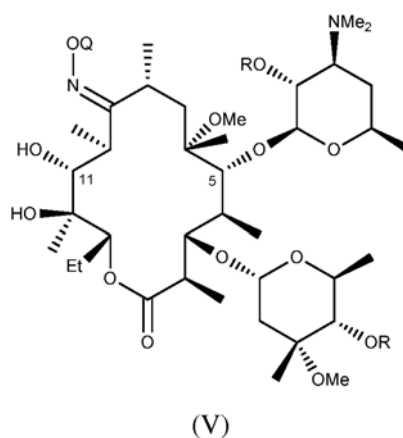


eller et syretilsatt salt derav, hvori Q sammen med oximoksygen danner et acetal eller ketal, eller Q er tropyl, med et asyleringsmiddel for å danne en forbindelse av formel (IV)



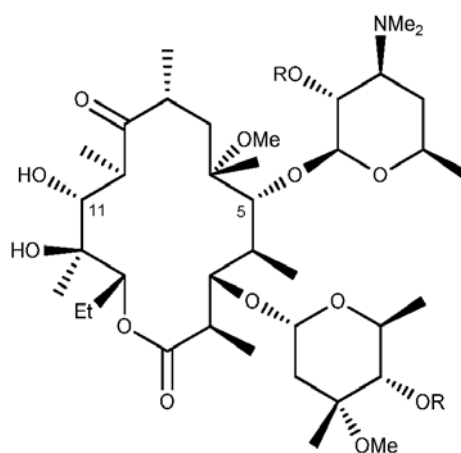
eller et syretilsatt salt derav, hvori R er en acylgruppe;

(b) trinnet med å koble en forbindelse av formel (IV), eller et syretilsatt salt derav, med asyleringsmiddel for å danne en forbindelse av formel (V)



eller et syretilsatt salt derav; og

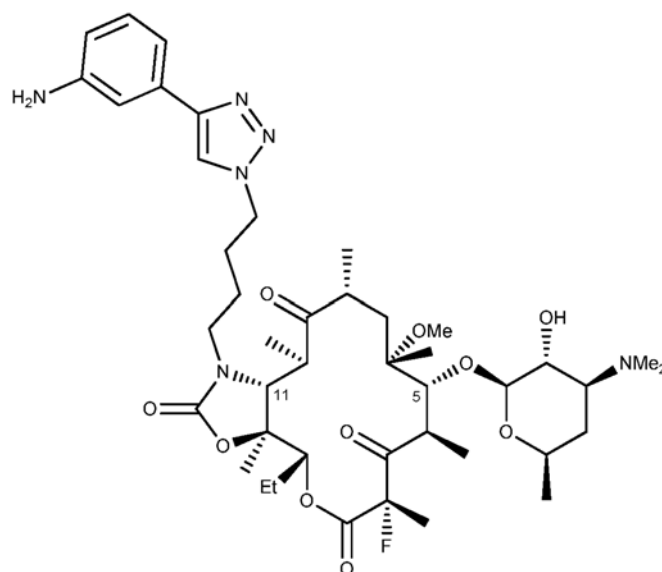
(c) trinnet med å koble en forbindelse av formel (V), eller et syretilsatt salt derav, med deoksimeringsmiddel for å danne en forbindelse av formel (II)



(II)

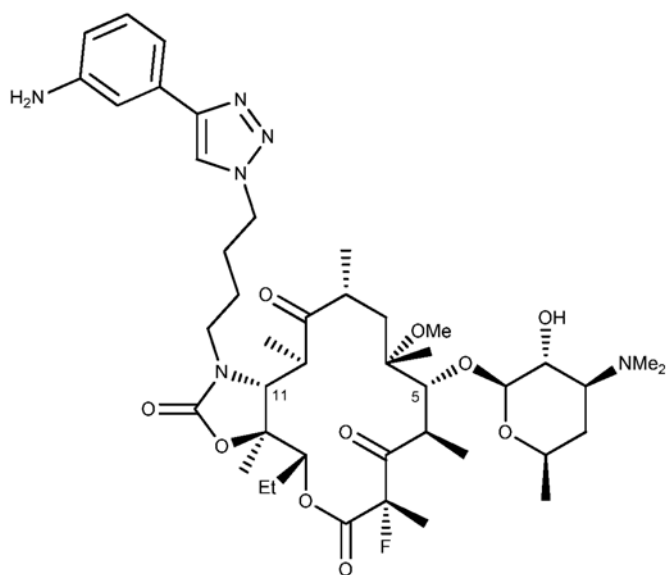
eller et syretilsatt salt derav.

2. Prosessen ifølge krav 1, hvori R^{10} er hydrogen.
3. Prosessen ifølge krav 1 eller 2, hvori X og Y taes sammen med det festede karbonet for å danne karbonyl.
4. Prosessen ifølge hvilket som helst 1 til 3, hvori V er C(O).
5. Prosessen ifølge hvilket som helst 1 til 4, hvori W er H eller F, fortrinnsvis F.
6. Prosessen ifølge hvilket som helst 1 til 5, hvori A is CH₂.
7. Prosessen ifølge hvilket som helst krav 1 til 6, hvori B er (CH₂)_n, der n er 2 til 6, fortrinnsvis 2 til 5, mer foretrukket 2 til 4, mer foretrukket 2 til 3 eller mer foretrukket 3.
8. Prosessen ifølge hvilket som helst 1 til 7, hvori C er aminofenyl, fortrinnsvis 3-aminofenyl.
9. Prosessen ifølge krav 1, hvori forbindelsen i formel (I) er av formelen

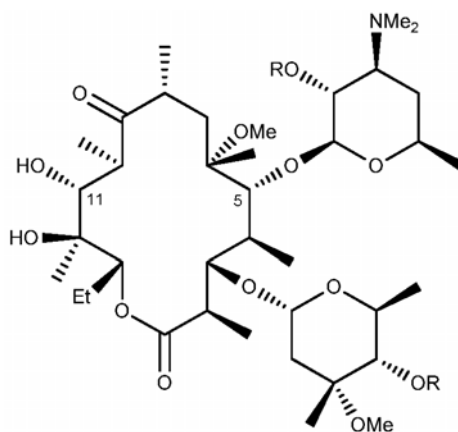


eller farmasøytisk akseptabel salt derav.

- 10.** Prosessen ifølge krav 1, hvori forbindelsen i formel (I) er av formelen



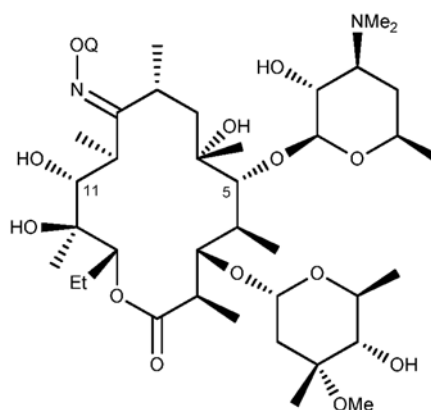
- 11.** Prosess for å preparere en forbindelse av formel (II);



(II)

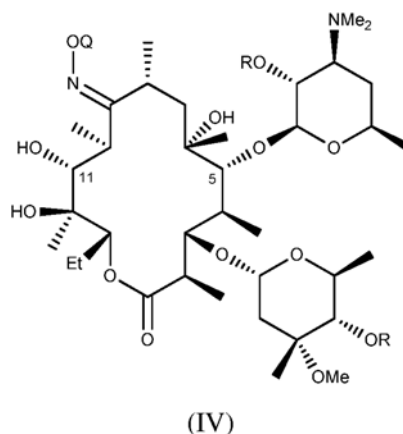
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R er en acylgruppe; prosessen omfattende

(a) trinnet med å koble en forbindelse av formel (III),

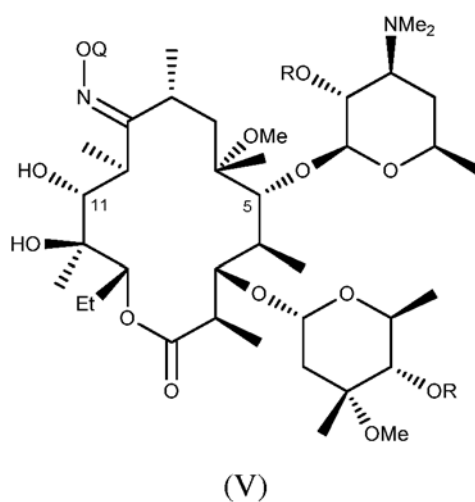


(III)

eller et syretilsatt salt derav, hvori Q sammen med oximoksygen danner et acetal eller ketal, eller Q er troyl, med et asyleringsmiddel for å danne en forbindelse av formel (IV)



eller et syretilsatt salt derav;
 (b) trinnet med å koble en forbindelse av formel (IV),
 eller et syretilsatt salt derav, med asyleringsmiddel
 for å danne en forbindelse av formel (V)



eller et syretilsatt salt derav; og
 (c) trinnet med å koble en forbindelse av formel (V),
 eller et syretilsatt salt derav, med deoksimeringsmiddel
 for å danne en forbindelse av formel (II).

12. Prosessen ifølge hvilket som helst 1 til 11, hvori asyleringsmidlet er et anhydrid.
13. Prosessen ifølge et hvilket som helst krav 1 til 12, hvori metyleringsmidlet i trinn (b) er metylbromid, metyliodid,

demetylsulfat, metyl p-toluensulfonat eller metylmetanesulfonat; fortrinnsvis metyliodid.

14. Prosessen ifølge hvilket som helst 1 til 13, hvori deoksimeringsmidlet i trinn (c) omfatter et reduksjonsmiddel.
15. Prosessen ifølge et hvilket som helst krav 1 til 13, hvori deoksimeringsmidlet i trinn (c) omfatter en uorganisk svoveloksidforbindelse, fortrinnsvis natriumhydrogensulfitt, natriumpyrosulfat, natriumtiosulfat, natriumsulfitt, natriumhydrosulfitt, natriummetabisulfitt, natriumbisulfitt, natriumditionat, kaliumhydrogensulfitt, kaliumtiosulfat, kaliummetabisulfitt eller blandinger derav, mer foretrukket natriummetabisulfitt eller natriumbisulfitt eller en kombinasjon derav, og enda mer foretrukket natriumbisulfitt.
16. Prosessen eller forbindelse ifølge hvilket som helst 1 til 15, hvori Q er 2-metoksy-2-propyl, 1-metoksysykloheksyl eller 1-isopropoksysykloheksyl, fortrinnsvis 2-metoksy-2-propyl.
17. Prosessen eller forbindelse ifølge hvilket som helst 1 til 16, hvori R er benzoyl.