

PROCESOS PARA PREPARAR FLUOROCETÓLIDOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 La presente solicitud reivindica el beneficio según 35 U.S.C. § 119(e) de la solicitud provisional de los Estados Unidos con número de serie 62/129.305, presentada el 6 de marzo de 2015, cuya descripción se incorpora en la presente por referencia.

10 CAMPO TÉCNICO

La invención descrita en la presente pertenece a procesos e intermediarios para preparar compuestos de fluorocetólido.

15 ANTECEDENTES Y SÍNTESIS DE LA INVENCION

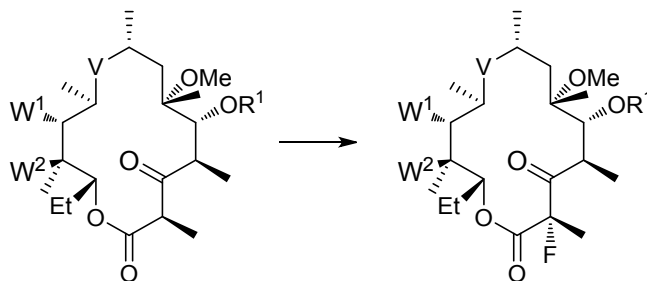
Se ha informado que los compuestos de fluorocetólido son muy eficaces para el tratamiento de infecciones bacterianas y de protozoos. Más aún, se ha informado que los compuestos de fluorocetólido son
20 particularmente eficaces en el tratamiento de infecciones bacterianas y de protozoos resistentes en comparación con los correspondientes no fluorocetólidos, macrólidos y azálidos. Sin embargo, los procesos de fabricación informados para cetólidos proceden con baja conversión, lo cual lleva a veces a problemas de purificación insuperables para separar
25 el producto fluorado del material de partida no fluorado. Además, los procesos de fabricación informados para cetólidos tienden a producir altas cantidades de productos secundarios no deseados, tales como productos secundarios N-desmetilados. En conjunto, los procesos de fabricación informados para cetólidos pueden ser incapaces de
30 proporcionar las necesidades a nivel mundial.

Debido a la importancia de estos compuestos para la salud humana y de otros animales, son necesarios procesos alternativos y/o

mejorados para su preparación. En particular, se necesitan procesos para preparar fluorocetólidos en escalas de fabricación comercialmente relevantes a fin de satisfacer la necesidad no cumplida de obtener estos compuestos importantes para la salud humana y animal.

5 En la presente, se ha descubierto inesperadamente que los procesos que incluyen bases aminadas proporcionan altas tasas de conversión en fluorocetólidos, con menores productos secundarios. Debido a altas tasas de conversión y menor cantidad de productos secundarios, los procesos descritos en la presente se pueden usar para
10 preparar cantidades en multikilogramos de fluorocetólidos, que se pueden aislar por simple precipitación, más que por cromatografía o recristalización por fraccionamiento, cada uno de los cuales son costosos y/o pueden llevar a pérdidas significativas en el rendimiento aislado.

15 En una forma de realización ilustrativa de la invención descrita con anterioridad, se describen procesos para preparar compuestos de fluorocetólido por fluoración en C2 del macrociclo. En otra forma de realización, los procesos descritos en la presente incluyen la siguiente etapa:



20

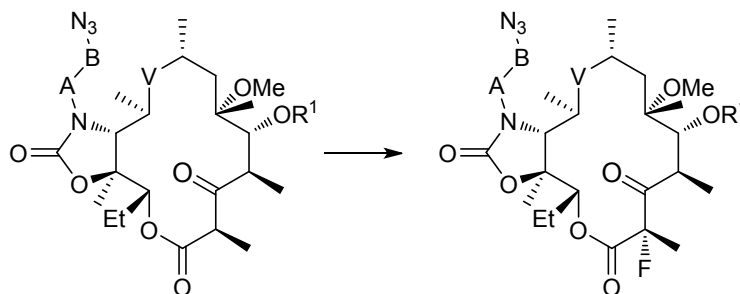
incluyendo sales de cada uno de los anteriores, en donde:

R^1 es H o acilo o R^1 es un monosacárido, tales como un metilamino o dimetilamino con contenido de monosacárido;

V es $CH_2-N(R)$, $C=Q$ o $C=NQ^1$; donde Q es O o (NR, H); donde R
25 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; y Q^1 es hidroxilo o uno de sus derivados o amino o uno de sus derivados; y

W^1 es hidroxilo o uno de sus derivados; y W^2 es H o hidroxilo o uno de sus derivados; o W^1 y W^2 se toman junto con los átomos de carbono unidos para formar un heterociclo que contiene oxígeno y/o nitrógeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

5 En otra forma de realización, los procesos incluyen la siguiente etapa:



incluyendo sales de cada uno de los anteriores, en donde:

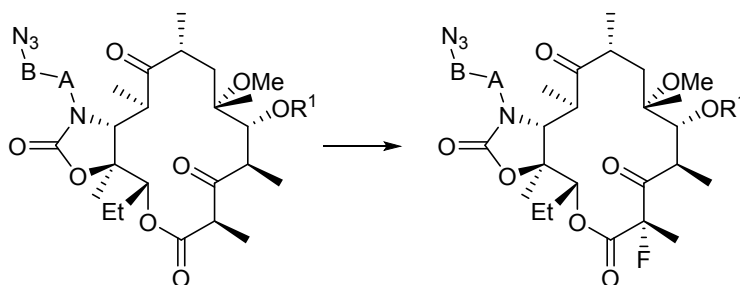
R^1 es H o acilo o R^1 es un monosacárido, tales como un metilamino o dimetilamino con contenido de monosacárido;

V es $CH_2-N(R)$, $C=Q$ o $C=NQ^1$; donde Q es O o (NR, H); donde R es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; y Q^1 es hidroxilo o uno de sus derivados o amino o uno de sus derivados;

15 A es un enlace o A es un ligador opcional formado a partir de O, C(O), CR, CR_2 y NR y sus combinaciones, donde cada R se selecciona en cada instancia, de modo independiente, de ausente para formar un enlace doble o triple, que es hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido; y

20 B es un enlace o B es un alquilenilo opcionalmente sustituido, alquilenilo opcionalmente sustituido o alquinileno opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización, los procesos incluyen la siguiente etapa:



incluyendo sales de cada uno de los anteriores, en donde:

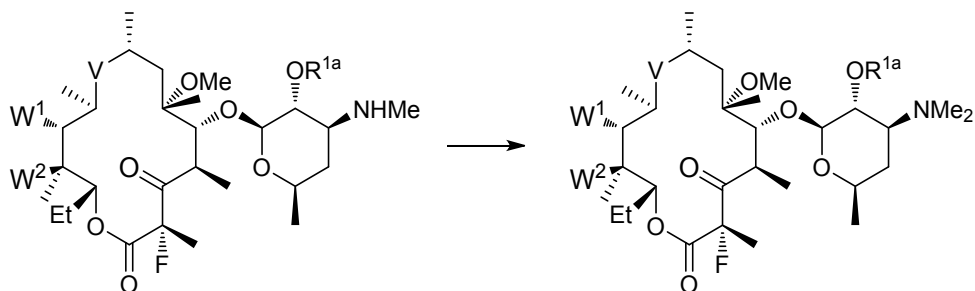
R^1 es H o acilo o R^1 es un monosacárido, tales como un metilamino o dimetilamino con contenido de monosacárido;

5 A es un enlace o A es un ligador opcional formado a partir de O, C(O), CR, CR₂ y NR y sus combinaciones, donde cada R se selecciona en cada instancia, de modo independiente, de ausente para formar un enlace doble o triple, que es hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido; y

10 B es un enlace o B es un alquileo opcionalmente sustituido, alquencileno opcionalmente sustituido o alquinileno opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización, se describen en la presente procesos para preparar compuestos de fluorocetólido por N-metilación in situ. En otra forma de realización, los procesos incluyen la siguiente etapa:

15



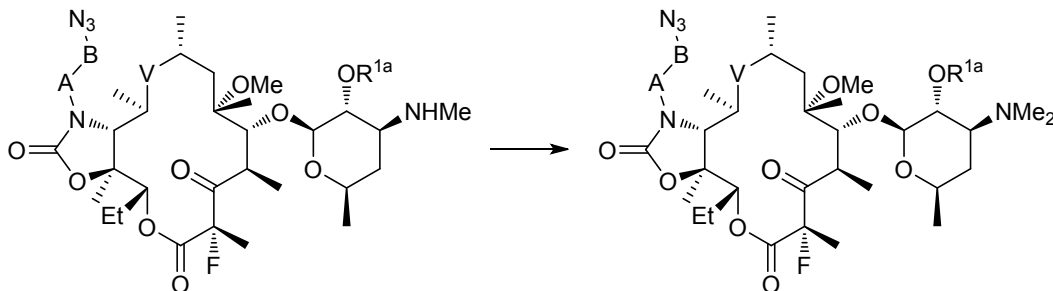
incluyendo sales de cada uno de los anteriores, en donde:

R^{1a} es H o acilo;

20 V es CH₂-N(R), C=Q o C=NQ¹; donde Q es O o (NR, H); donde R es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; y Q¹ es hidroxilo o uno de sus derivados o amino o uno de sus derivados;

W^1 es hidroxilo o uno de sus derivados; y W^2 es H o hidroxilo o uno de sus derivados; o W^1 y W^2 se toman junto con los átomos de carbono unidos para formar un heterociclo que contiene oxígeno y/o nitrógeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

5 En otra forma de realización, los procesos incluyen la siguiente etapa:



incluyendo sales de cada uno de los anteriores, en donde:

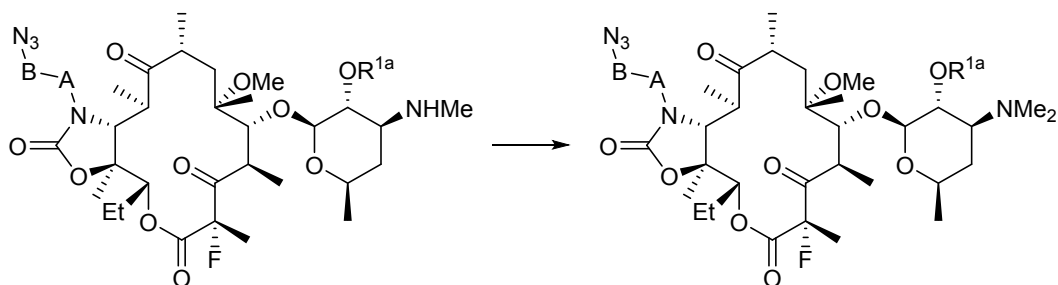
R^{1a} es H o acilo;

10 V es $CH_2-N(R)$, $C=Q$ o $C=NQ^1$; donde Q es O o (NR, H); donde R es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; y Q^1 es hidroxilo o uno de sus derivados o amino o uno de sus derivados;

A es un enlace o A es un ligador opcional formado a partir de O, C(O), CR, CR₂ y NR y sus combinaciones, donde cada R se selecciona
15 en cada instancia, de modo independiente, de ausente para formar un enlace doble o triple, que es hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido; y

B es un enlace o B es un alquilenlo opcionalmente sustituido, alquilenlo opcionalmente sustituido o alquilenlo opcionalmente
20 sustituido.

En otra forma de realización, los procesos incluyen la siguiente etapa:



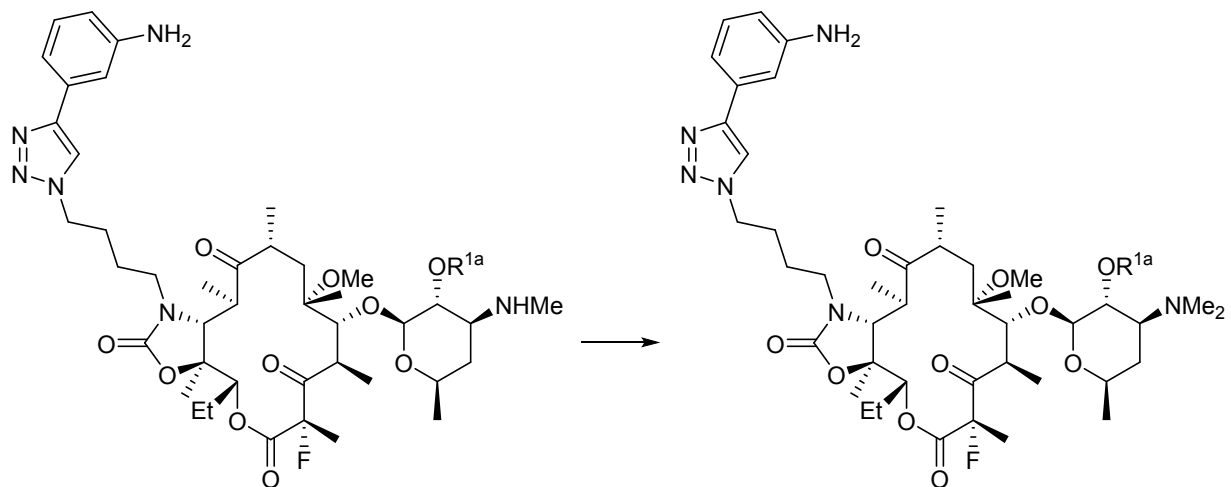
incluyendo sales de cada uno de los anteriores, en donde:

R^{1a} es H o acilo;

A es un enlace o A es un ligador opcional formado a partir de
 5 O, C(O), CR, CR_2 y NR y sus combinaciones, donde cada R se selecciona en cada instancia, de modo independiente, de ausente para formar un enlace doble o triple, que es hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido; y

10 B es un enlace o B es un alquilenio opcionalmente sustituido, alquenileno opcionalmente sustituido o alquinileno opcionalmente sustituido.

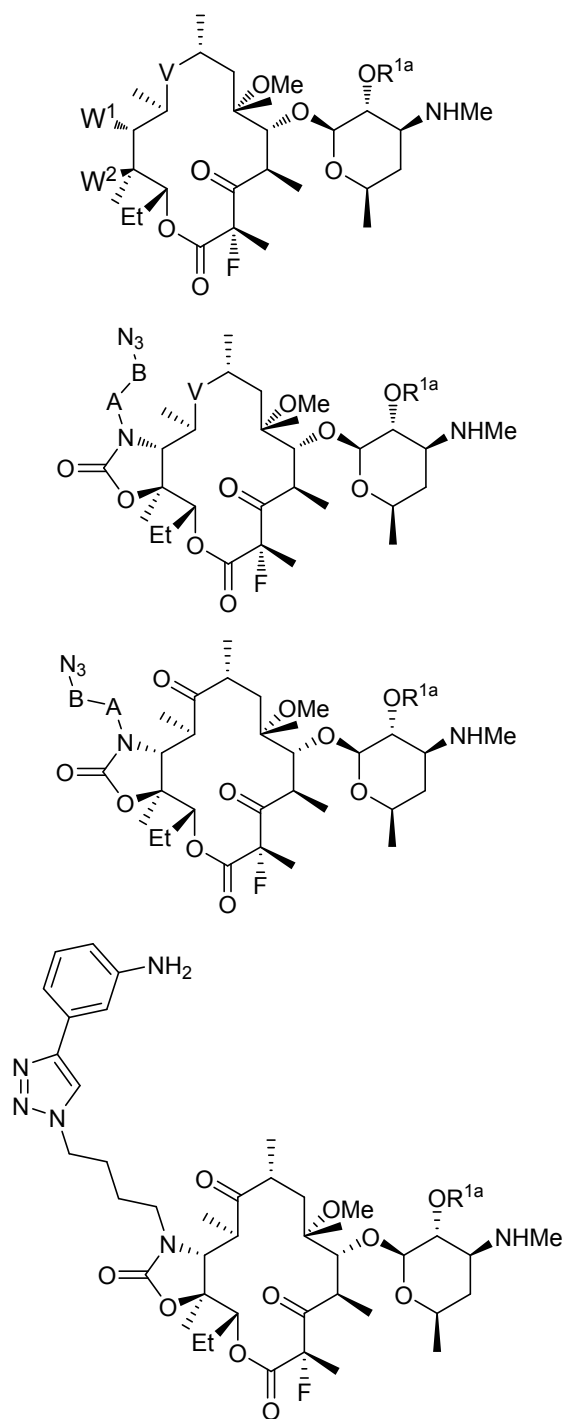
En otra forma de realización, los procesos incluyen la siguiente etapa:



15 incluyendo sales de cada uno de los anteriores, en donde R^{1a} es H o acilo.

En otra forma de realización, se describen en la presente intermediarios para preparar compuestos de fluorocetólido. Los

intermediarios ilustrativos son de las fórmulas



5

y sus sales, en donde R^{1a} , V, W^1 , W^2 , A y B son como se definen en la presente.

En otra forma de realización, también se describen en la presente composiciones farmacéuticas que contienen uno o varios de los

compuestos. Se ha de comprender que las composiciones pueden incluir otros componentes y/o ingredientes, incluyendo, pero sin limitación, otros compuestos terapéuticamente activos, y/o uno o varios portadores, diluyentes, excipientes, y similares y sus combinaciones.

5 En otra forma de realización, también se describen en la presente métodos para tratar animales huésped con una infección bacteriana o de protozoos, donde los métodos incluyen la administración de uno o varios de los compuestos y/o composiciones descritas en la presente al animal huésped. En otra forma de realización, se describen
10 también en la presente los usos de los compuestos y composiciones en la fabricación de un medicamento para tratar animales huésped con una infección bacteriana o de protozoos. En otra forma de realización, los medicamentos incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de los uno o varios compuestos y/o composiciones para tratar un animal huésped con
15 una infección bacteriana o de protozoos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

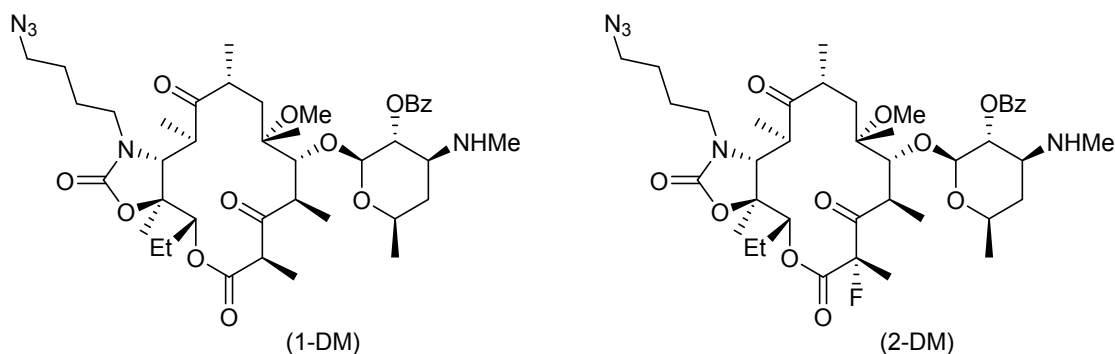
 Ciertos fluorocetólidos y procesos para preparar
20 fluorocetólidos se describen en el documento WO 2004/080391. Los procesos para preparar fluorocetólidos también se describen en el documento WO 2009/055557. Se ha descubierto que los procesos descritos para la fluoración en C2 de la estructura central de los macrólidos en las publicaciones anteriores fallan al completarse. Además, se
25 descubrió que los intentos por efectuar una fluoración completa en C2 lleva a mayores y mayores cantidades de formación de productos secundarios, tales como N-desmetilación de azúcares en C5, tales como desmetilación de desosamina y descomposición cuando las condiciones de reacción se vuelven más vigorosas. De esta manera, la cuestión para
30 resolver el problema de conversión incompleta lleva a al menos otros dos problemas, formación de productos secundarios y menores

rendimientos generales. Más aún, también se descubrió de modo inesperado que el material de partida no fluorado y el producto fluorado son esencialmente inseparables, en especial usando técnicas de purificación comercialmente relevantes que son necesarias para las grandes escalas requeridas para producir antibióticos para un mercado a nivel mundial. Como la única diferencia entre el material de partida y el producto deseado es un simple átomo de flúor, la separación de los dos compuestos es bastante difícil y sólo se puede llevar a cabo por cromatografía en columna cuidadosamente o por recristalizaciones por fraccionamiento, que dan como resultado cada una de ellas una sustancial pérdida de material y, en consecuencia, una pérdida general de rendimiento. También se ha descubierto de modo inesperado que el producto secundario de N-desmetilo también es muy difícil de remover usando técnicas de purificación comercialmente relevantes que son necesarias para las grandes escalas requeridas para producir antibióticos para un mercado mundial. Las técnicas de purificación comercialmente relevantes incluyen evaporaciones, precipitaciones y cristalizaciones, mientras que la cromatografía o la cristalización por fraccionamiento, cada una de ellas mucho menos costosas y llevan a sustanciales reducciones de rendimiento, ventajosamente son evitadas.

Además, se descubrió que, en muchas instancias, el análogo no fluorado correspondiente del fluorocetólido deseado es sustancialmente menos activo que el compuesto fluorado deseado, en especial contra patógenos resistentes. De modo similar, se descubrió que, en casi todas las instancias, el análogo N-desmetilado correspondiente del fluorocetólido deseado es sustancialmente menos activo que el compuesto de N,N-dimetilo deseado. De esta manera, se entiende que la fluoración completa es deseable para asegurar que el producto sea puro y también que no esté contaminado con análogos menos activos que pueden afectar el rendimiento del fármaco, en especial cuando la cantidad relativa de aquellos análogos menos activos puede variar de entre múltiples lotes.

De modo similar, se entiende que es deseable evitar la desmetilación para asegurar que el producto sea puro y también que no esté contaminado con análogos menos activos que pueden afectar el rendimiento del fármaco, en especial cuando la cantidad relativa de aquellos análogos menos activos puede variar de entre múltiples lotes.

La solución del problema de fluoración incompleta requiere reactivos más vigorosos y condiciones de reacción, tales como mayores temperaturas, más equivalentes de base y/o más equivalentes de agente de fluoración. Sin embargo, esas mismas modificaciones del proceso exacerban el problema acompañante al aumentar la cantidad de productos N-desmetilados no deseados, tanto del compuesto de partida no fluorado, por ejemplo (1-DM), como el compuesto de producto fluorado, por ejemplo (2-DM).



Además, el uso de esos mismos reactivos más vigorosos y condiciones de reacción lleva a la descomposición, otros productos secundarios no deseados y en consecuencia, una pérdida general de rendimiento.

De modo similar, la resolución del problema de N-desmetilación no deseada requiere reactivos menos vigorosos y condiciones de reacción. Sin embargo, esa misma solución exacerba el problema acompañante reduciendo la conversión de compuesto no fluorado en el compuesto de producto fluorado.

También se ha descubierto que incluso cuando el proceso informado en el documento WO 2009/055557 se modifica para favorecer la conversión y la N-desmetilación concomitante, falla de remetilación in

situ. En consecuencia, es necesario aislar los múltiples productos de la mezcla de reacción y realizar una etapa separada de remetilación que lleva a pérdidas adicionales de material, una caída general de rendimiento, mayores costos y tiempos de fabricación más largos.

5 La necesidad de fluorocetólidos para el tratamiento de infecciones bacterianas y de protozoos a nivel mundial requiere de un proceso de fabricación que es tanto rentable como de producción en gran escala. Sin esos atributos, los suministros de fluorocetólidos serán insuficientes para satisfacer las necesidades a nivel mundial y/o evitar
10 el uso de fluorocetólidos en las regiones más pobres del mundo, donde las infecciones bacterianas o de protozoos son a menudo más prevalentes y llevan a peores rendimientos.

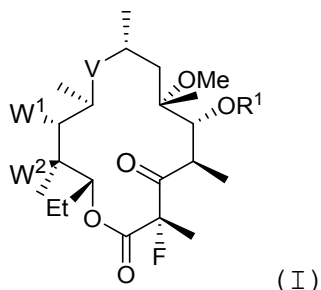
 Se necesitan nuevos procesos para preparar fluorocetólidos. Sin tales procesos mejorados para obtener mayores rendimientos de
15 antibióticos de fluorocetólidos altamente puros, hay un riesgo de que millones de pacientes con infecciones bacterianas o de protozoos queden sin tratamiento debido al corto suministro, fabricación retrasada y/o costos de tratamiento que son demasiado altos.

 Se ha descubierto inesperadamente en la presente que los
20 procesos de fluoración descritos en la presente proporcionan una conversión sustancialmente mayor de material de partida no fluorado en los fluorocetólidos necesarios. También se descubrió inesperadamente en la presente que los procesos de fluoración descritos en la presente proporcionan cantidades sustancialmente menores de productos
25 secundarios N-demetilados. Además, se descubrió inesperadamente en la presente que los procesos de fluoración descritos en la presente se pueden adaptar para incluir la remetilación in situ para seguir mejorando los rendimientos generales al recapturar los productos secundarios N-demetilados. En consecuencia, los productos de N-
30 desmetilación no deseados, incluyendo por ejemplo (1-DM) y (2-DM), son de utilidad como materiales de partida para preparar fluorocetólidos.

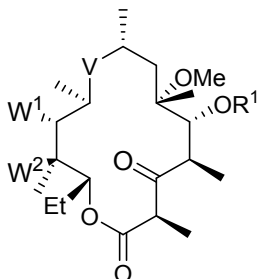
Los procesos descritos en la presente proporcionan cetólidos fluorados en altos rendimientos, con alta pureza y son adaptables a escalas de producción comercial grandes en multikilogramos.

5 Varias formas de realización ilustrativas de la invención se describen por medio de las siguientes cláusulas:

Un proceso para preparar un fluorocetólido de la fórmula (I)



que comprende la etapa de poner en contacto un compuesto de la fórmula



10 con un agente de fluoración y una base de amina; en donde

R^1 es H o acilo o R^1 es un monosacárido, tales como metilamino o dimetilamino con contenido de monosacárido;

15 V es $CH_2-N(R)$, $C=Q$ o $C=NQ^1$; donde Q es O o (NR, H); donde R es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; y Q^1 es hidroxilo o uno de sus derivados o amino o uno de sus derivados; y

W^1 es hidroxilo o uno de sus derivados; y W^2 es H o hidroxilo o uno de sus derivados; o W^1 y W^2 se toman junto con los átomos de carbono unidos para formar un heterociclo que contiene oxígeno y/o nitrógeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

20 Cualquiera de los procesos precedentes, en los que la base aminada es una base aminada no aromática, cíclica o una base con una pKa de ácido conjugado de al menos aproximadamente 11, al menos

aproximadamente 11,5, al menos aproximadamente 12, al menos aproximadamente 12,5 o al menos aproximadamente 13 o una combinación de los anteriores.

5 Cualquiera de los procesos precedentes, en los que la base es una amina cíclica.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que la base es una amina bicíclica.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que la base está estéricamente impedida.

10 Cualquiera de los procesos precedentes, en los que la base está conformacionalmente restringida.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que la base es una diamina.

15 Cualquiera de los procesos precedentes, en los que la base incluye al menos un nitrógeno que no tiene un hidrógeno.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que la base no incluye ningún grupo NH.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que la base incluye al menos un grupo C=N.

20 Cualquiera de los procesos precedentes, en los que la base se selecciona del grupo que consiste en 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN) y 3,3,6,9,9-pentametil-2,10-diazabicyclo[4,4,0]dec-1-eno (PMDBD), quinuclidina y sus combinaciones.

25 Cualquiera de los procesos precedentes, en los que la base es DBN o DBU o una de sus combinaciones.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que la base es DBU.

30 Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el agente de fluoración se selecciona del grupo que consiste en NFSi, Selectfluor y F-TEDA y sus combinaciones.

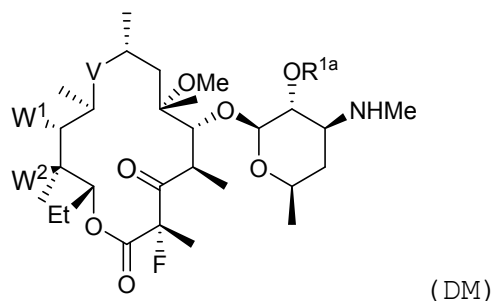
Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el agente de fluoración se selecciona del grupo que consiste en NFSi y Selectfluor y sus combinaciones.

5 Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el agente de fluoración es una combinación de NFSi y Selectfluor.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el agente de fluoración es NFSi.

10 Cualquiera de los procesos precedentes, en los que la temperatura está entre aproximadamente -30°C y aproximadamente -20°C . Se observó que a temperaturas cercanas a temperaturas ambiente, se comienzan a formar una mayor cantidad de productos secundarios.

Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I), que comprende la etapa o que también comprende la etapa de poner en contacto un compuesto de la fórmula (DM)



15

incluyendo sales de cada uno de los anteriores, con un agente de metilación; en donde:

R^{1a} es H o acilo;

20 V es CH₂-N(R), C=Q o C=NQ¹; donde Q es O o (NR, H); donde R es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; y Q¹ es hidroxilo o uno de sus derivados o amino o uno de sus derivados;

25 W¹ es hidroxilo o uno de sus derivados; y W² es H o hidroxilo o uno de sus derivados; o W¹ y W² se toman junto con los átomos de carbono unidos para formar un heterociclo que contiene oxígeno y/o nitrógeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el agente

de metilación es $\text{CH}_2\text{O}/\text{HCO}_2\text{H}$.

Cualquiera de los procesos precedentes realizados en un solvente, en donde el solvente comprende una cetona, tales como acetona, MEK o MTBK.

5 Cualquiera de los procesos precedentes realizados en un solvente, en donde el solvente comprende un éter, tales como MTBE, THF, Me-THF o un glicoléter, tales como dimetoxietano, dietoxietano o un compuesto de la fórmula $\text{R}^1\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OR}^2$, donde R^1 es alquilo, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo; y R^2 es H, metilo, etilo,
 10 propilo, isopropilo o butilo; o un compuesto de la fórmula $\text{R}^1[\text{O}-(\text{CH}_2)_2-]_2\text{OR}^2$, donde R^1 es alquilo, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo; y R^2 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo.

Cualquiera de los procesos precedentes realizados en un solvente, en donde el solvente comprende un éster, tales como EtOAc,
 15 iPrOAc.

Cualquiera de los procesos precedentes realizados en un solvente, en donde el solvente comprende una amida, tales como DMF, DMA, NMP.

Cualquiera de los procesos precedentes realizados en un
 20 solvente, en donde el solvente comprende a mezcla de una amida y un éster, tales como iPrOAc/DMF o iPrOAc/DMF ilustrativamente en una relación en el rango de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1 o de aproximadamente 3:2 a aproximadamente 2:3 o de aproximadamente 1:1.

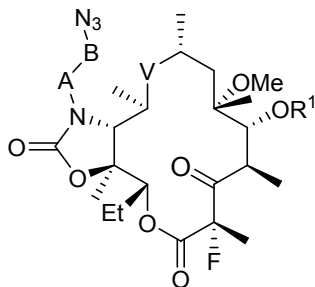
Cualquiera de los procesos precedentes realizados en un
 25 solvente, en donde el solvente está sustancialmente libre o libre de solventes clorados, tales como CH_2Cl_2 (DCM), CHCl_3 , y/o CCl_4 .

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que W^1 y W^2 se toman junto con los átomos de carbono unidos para formar carbamato, donde su nitrógeno está sustituido con un radical de la fórmula $\text{N}_3\text{-B-}$
 30 A, donde A es un enlace o A es un ligador opcional formado a partir de O, C(O), CR, CR_2 y NR y sus combinaciones, donde cada R se selecciona

en cada instancia, de modo independiente, de ausente para formar un enlace doble o triple, que es hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido; y B es un enlace o B es un alquilenos opcionalmente sustituido, alquilenos opcionalmente sustituido o alquilenos opcionalmente sustituido.

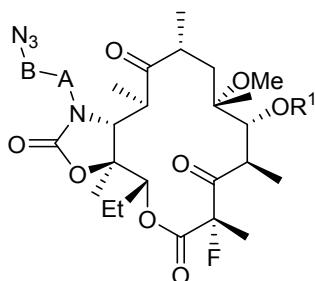
Cualquiera de los procesos precedentes, en los que W^1 y W^2 se toman junto con los átomos de carbono unidos para formar carbamato, donde su nitrógeno está sustituido con un radical de la fórmula T-B-A, donde A es un enlace o A es un ligador opcional formado a partir de O, C(O), CR, CR₂ y NR y sus combinaciones, donde cada R se selecciona en cada instancia, de modo independiente, de ausente para formar un enlace doble o triple, que es hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido; B es un enlace o B es un alquilenos opcionalmente sustituido, alquilenos opcionalmente sustituido o alquilenos opcionalmente sustituido; T es un grupo arilo opcionalmente sustituido, incluyendo pero sin limitación, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, fenilo, bencimidazolilo, benztriazolilo, y similares y donde la sustitución opcional, incluye, pero sin limitación, arilo opcionalmente sustituido, tales como fenilo, aminofenilo, bencimidazolilo, benztriazolilo, bencimidazolilmetilo, benztriazolilmetilo, y similares.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el compuesto de la fórmula (I) es



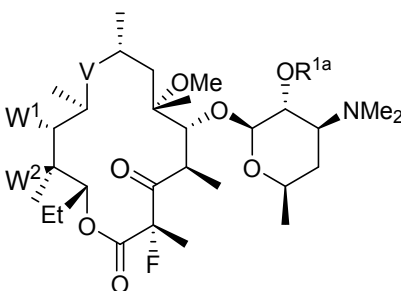
o una de sus sales.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el compuesto de la fórmula (I) es



o una de sus sales.

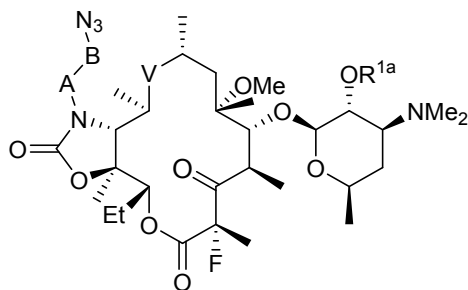
Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el compuesto de la fórmula (I) es



5

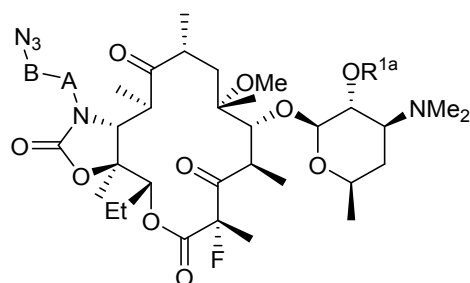
o una de sus sales.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el compuesto de la fórmula (I) es



10 o una de sus sales.

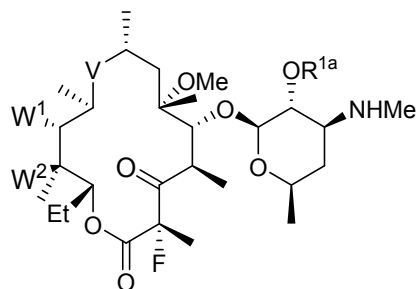
Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el compuesto de la fórmula (I) es



o una de sus sales.

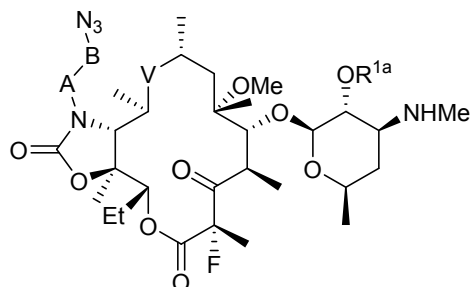
Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el compuesto de la fórmula (I) es solitromicina o una de sus sales.

5 Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el compuesto de la fórmula (DM) es



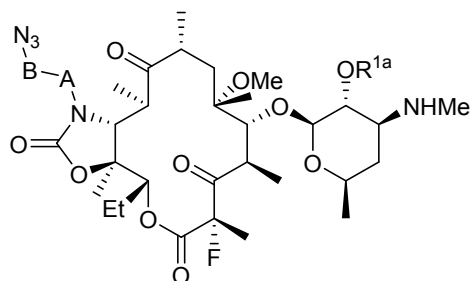
o una de sus sales.

10 Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el compuesto de la fórmula (DM) es



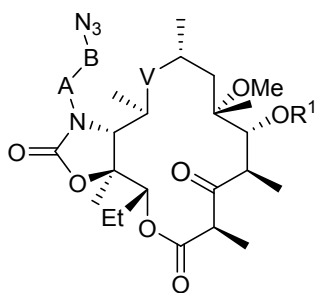
o una de sus sales.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el compuesto de la fórmula (DM) es



o una de sus sales.

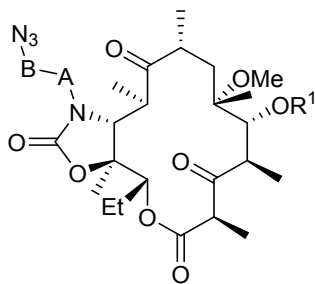
Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el compuesto de partida es de la fórmula



5

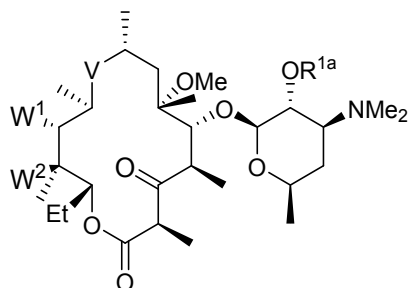
o una de sus sales.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el compuesto de partida es de la fórmula



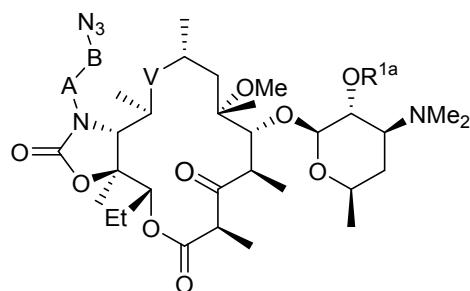
10 o una de sus sales.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el compuesto de partida es de la fórmula



o una de sus sales.

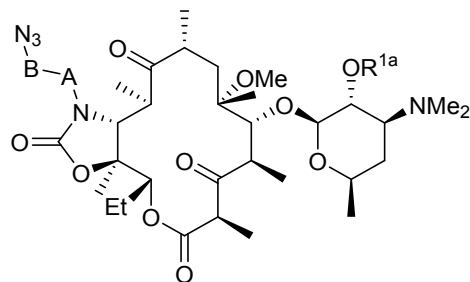
Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el compuesto de partida es de la fórmula



5

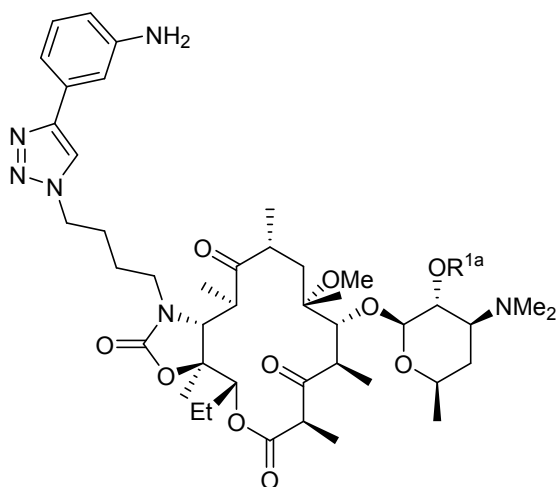
o una de sus sales.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el compuesto de partida es de la fórmula



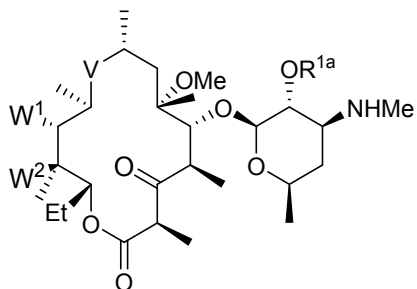
10 o una de sus sales.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el compuesto de partida es de la fórmula



o una de sus sales.

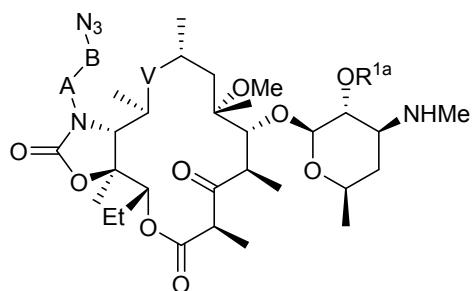
Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el compuesto de partida es de la fórmula



5

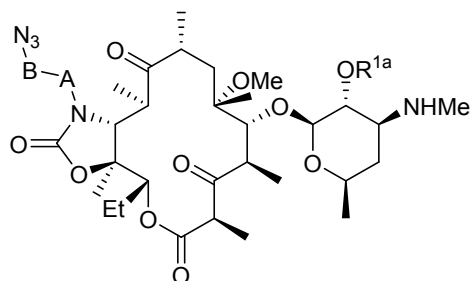
o una de sus sales o el análogo de C2-fluoro de los anteriores.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el compuesto de partida es de la fórmula



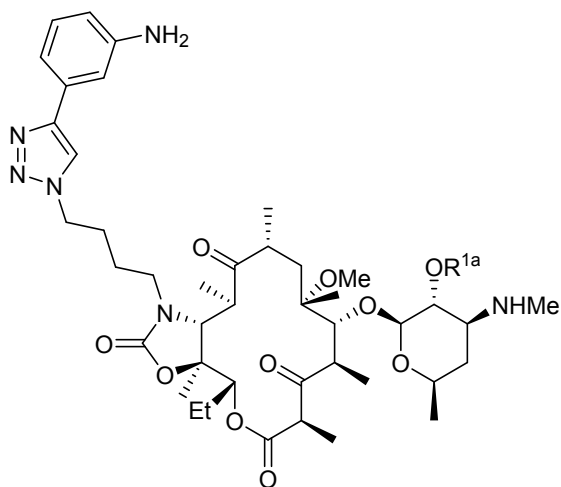
10 o una de sus sales o el análogo de C2-fluoro de los anteriores.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el compuesto de partida es de la fórmula



o una de sus sales o el análogo de C2-fluoro de los anteriores.

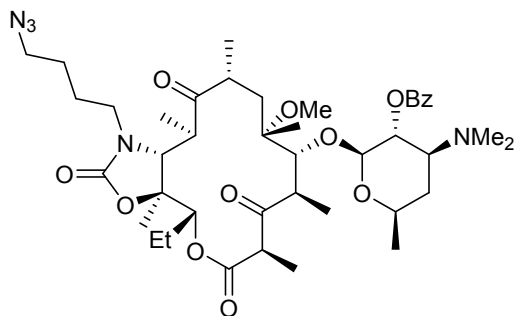
Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el compuesto de partida es de la fórmula



5

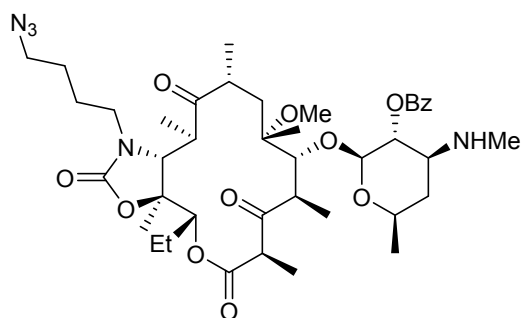
o una de sus sales o el análogo de C2-fluoro de los anteriores.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el compuesto es de la fórmula



10 o una de sus sales.

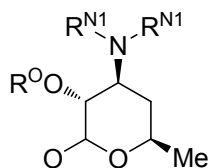
Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el compuesto es de la fórmula



o una de sus sales.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que el monosacárido es una hexosa, tales como D-glucosa, D-mannosa, D-xilosa, D-galactosa, L-fucosa, y similares; una pentosa tales como D-ribosa, D-arabinosa, y similares; una cetosa tales como D-ribulosa, D-fructosa, y similares; incluyendo sus derivados de aminometilo y dimetilamino, tales como glucosamina, galactosamina, acetilglucosa, acetilgalactosa, N-acetilglucosamina, N-acetil-galactosamina, galactosil-N-acetilglucosamina, ácido N-acetilneuramínico (ácido siálico), micaminosa, desosamina, L-vancosamina, 3-desmetil-vancosamina, 3-epi-vancosamina, 4-epi-vancosamina, acosamina, 3-amino-glucosa, 4deoxi-3-amino-glucosa, actinosamina, daunosamina, 3-epi-daunosamina, ristosamina, N-metil-D-glucamina, y similares; y sus derivados de aminometilo y dimetilamino.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que OR¹ es de la fórmula



donde cada R^{N1} se selecciona en cada instancia, de modo independiente, de H y acilo y alquilo, cicloalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; y R⁰ es H o acilo o alquilo, cicloalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En otra forma de realización,

al menos un R^{N1} es metilo. En otra forma de realización, ambos R^{N1} son metilo. En otra forma de realización, R^0 es H o acilo. En otra forma de realización, R^0 es H.

5 Cualquiera de los procesos precedentes, en los que R^1 es desosaminilo.

Cualquiera de los procesos precedentes, en los que R^1 es N-desmetil desosaminilo.

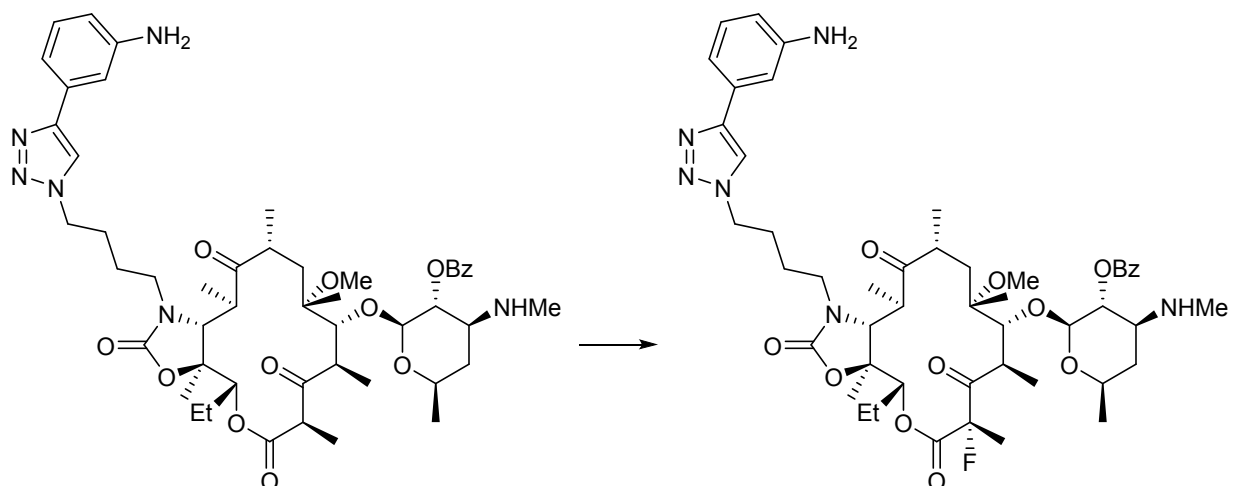
Una composición que comprende solitromicina que está sustancialmente libre o libre de desfluoro solitromicina.

10 Una composición que comprende solitromicina comprende menos de aproximadamente el 1%, menos de aproximadamente el 0,5%, menos de aproximadamente el 0,4%, menos de aproximadamente el 0,3%, menos de aproximadamente el 0,2%, menos de aproximadamente el 0,15%, menos de aproximadamente el 0,1%, menos de aproximadamente el 0,05% o menos de
15 aproximadamente el 0,03% de desfluoro solitromicina.

Una composición que comprende solitromicina que está sustancialmente libre o libre de N-desmetil solitromicina.

Una composición que comprende solitromicina que comprende menos de aproximadamente el 1%, menos de aproximadamente el 0,5%, menos
20 de aproximadamente el 0,4%, menos de aproximadamente el 0,3%, menos de aproximadamente el 0,2%, menos de aproximadamente el 0,15%, menos de aproximadamente el 0,1%, menos de aproximadamente el 0,05% o menos de aproximadamente el 0,03% de N-desmetil solitromicina.

25 También se describe en la presente un proceso para preparar benzoato de solitromicina o una de sus sales, donde el proceso incluye la etapa



incluyendo sales de cada uno de los anteriores.

También se describe en la presente un proceso para preparar solitromicina o una de sus sales, donde el proceso incluye la
 5 preparación de un compuesto fluorado descrito en la presente y la conversión de ese compuesto fluorado en solitromicina o una de sus sales.

En cada una de las anteriores y cada una de las siguientes formas de realización, a menos que se indique otra cosa, se ha de
 10 entender que las fórmulas incluyen y representan no sólo todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, sino también incluyen todos y cada uno de los hidratos y/o solvatos de las fórmulas del compuesto. Se aprecia que ciertos grupos funcionales, tales como el grupo hidroxilo, amino y grupos similares formen complejos y/o compuestos
 15 de coordinación con agua y/o varios solventes, en las diversas formas físicas de los compuestos. Por consiguiente, las fórmulas anteriores se han de entender como una descripción de tales hidratos y/o solvatos, incluyendo solvatos farmacéuticamente aceptables.

En cada una de las anteriores y cada una de las siguientes
 20 formas de realización, a menos que se indique otra cosa, también se entiende que las fórmulas incluyen y representan todas y cada una de las formas cristalinas, formas parcialmente cristalinas y las formas no cristalinas y/o amorfas de los compuestos.

En cada una de las anteriores y cada una de las siguientes formas de realización, a menos que se indique otra cosa, también se entiende que las fórmulas incluyen y representan cada isómero posible, tales como estereoisómeros e isómeros geométricos, tanto
5 individualmente como en todas y cada una de las mezclas posibles.

Como se usa en la presente, el término "solvatos" se refiere a compuestos descritos en la presente complejados con una molécula de solvente. Se apreciará que los compuestos descritos en la presente puedan formar tales complejos con solventes simplemente mezclando los
10 compuestos con un solvente o disolviendo los compuestos en un solvente. Se apreciará que cuando los compuestos se han de usar como productos farmacéuticos, estos solventes sean solventes farmacéuticamente aceptables. También se apreciará que cuando los compuestos se han de usar como productos farmacéuticos, la cantidad relativa de solvente que
15 forma el solvato debería ser inferior a las directivas establecidas para tales usos farmacéuticos, tales como inferior a la International Conference on Harmonization (ICH) Guidelines. Se ha de entender que los solvatos se pueden aislar del exceso de solvente por evaporación, precipitación y/o cristalización. En algunas formas de realización, los
20 solvatos son amorfos y en otras formas de realización, los solvatos son cristalinos.

Se ha de entender que cada una de las formas de realización anteriores se puede combinar de formas químicamente relevantes para generar subgrupos de las formas de realización descritas en la presente.
25 Por consiguiente, también se ha de comprender que todos esos subgrupos también son formas de realización ilustrativas de la invención descrita en la presente.

Los compuestos descritos en la presente pueden contener uno o varios centros quirales o de otro modo pueden ser capaces de existir
30 como estereoisómeros múltiples. Se ha de entender que en una forma de realización, la invención descrita en la presente no está limitada a

ningún requerimiento estereoquímico particular y que los compuestos y composiciones, métodos, usos y medicamentos que los incluyen pueden ser ópticamente puros o pueden ser de cualquier variedad de mezclas estereoisoméricas, incluyendo mezclas racémicas y otras mezclas de enantiómeros, otras mezclas de diastereómeros, y similares. También se ha de entender que tales mezclas de estereoisómeros pueden incluir una configuración estereoquímica simple en uno o varios centros quirales, mientras que se incluyen mezclas de configuración estereoquímica en uno o varios otros centros quirales.

De modo similar, los compuestos descritos en la presente pueden incluir centros geométricos, tales como enlaces dobles cis, trans, E y Z. Se ha de entender que, en otra forma de realización, la invención descrita en la presente no está limitada a ningún requerimiento particular de isómeros geométricos y que los compuestos y composiciones, métodos, usos y medicamentos que los incluyen pueden ser puros o pueden ser de cualquier variedad de mezclas de isómeros geométricos. También se ha de entender que tales mezclas de isómeros geométricos pueden incluir una configuración simple en uno o varios enlaces dobles, mientras se incluyen mezclas de geometría en uno o varios otros enlaces dobles.

Como se usa en la presente, el término "alquilo" incluye una cadena de átomos de carbono, que está opcionalmente ramificada. Como se usa en la presente, los términos "alquenilo" y "alquinilo" incluyen cada uno una cadena de átomos de carbono, que está opcionalmente ramificada e incluyen al menos un enlace doble o enlace triple, respectivamente. Se ha de entender que alquinilo también puede incluir uno o varios enlaces dobles. También se ha de entender que, en determinadas formas de realización, el alquilo es ventajosamente de longitud limitada, incluyendo C_1-C_{24} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 y C_1-C_4 y C_2-C_{24} , C_2-C_{12} , C_2-C_8 , C_2-C_6 y C_2-C_4 , y similares. Ilustrativamente, estos grupos alquilo de longitud particularmente limitada, incluyendo C_1-C_8 , C_1-C_6 y

C₁-C₄ y C₂-C₈, C₂-C₆ y C₂-C₄, y similares se pueden referir como alquilo inferior. También se ha de entender que en determinadas formas de realización alquenilo y/o alquinilo pueden ser cada uno de longitud ventajosamente limitada, incluyendo C₂-C₂₄, C₂-C₁₂, C₂-C₈, C₂-C₆ y C₂-C₄ y C₃-C₂₄, C₃-C₁₂, C₃-C₈, C₃-C₆ y C₃-C₄, y similares. Ilustrativamente, aquellos grupos alquenilo y/o alquinilo de longitud particularmente limitada, incluyendo C₂-C₈, C₂-C₆ y C₂-C₄ y C₃-C₈, C₃-C₆ y C₃-C₄, y similares se pueden mencionar como alquenilo y/o alquinilo inferior. Se apreciará en la presente que grupos alquilo, alquenilo y/o alquinilo más cortos puedan ayudar a añadir menos lipofilicidad al compuesto y por consiguiente, tendrán un comportamiento farmacocinético diferente. En formas de realización de la invención descritos en la presente, se ha de entender, en cada caso, que la mención de alquilo se refiere a alquilo como se define en la presente y opcionalmente alquilo inferior.

En formas de realización de la invención descritas en la presente, se ha de entender, en cada caso, que la mención de alquenilo se refiere a alquenilo como se define en la presente y opcionalmente alquenilo inferior. En formas de realización de la invención descritas en la presente, se ha de entender, en cada caso, que la mención de alquinilo se refiere a alquinilo como se define en la presente y opcionalmente alquinilo inferior. Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ilustrativos son, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, y similares y los correspondientes grupos que contienen uno o varios enlaces dobles y/o enlaces triples o una de sus combinaciones.

Como se usa en la presente, el término "alquilenilo" incluye una cadena divalente de átomos de carbono, que está opcionalmente ramificada. Como se usa en la presente, el término "alquenilenilo" y "alquinilenilo" incluye una cadena divalente de átomos de carbono, que está opcionalmente ramificada e incluye al menos un enlace doble o

enlace triple, respectivamente. Se ha de entender que el alquinileno también puede incluir uno o varios enlaces dobles. También se ha de entender que en determinadas formas de realización, el alquileno es ventajosamente de longitud limitada, incluyendo C₁-C₂₄, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆ y C₁-C₄ y C₂-C₂₄, C₂-C₁₂, C₂-C₈, C₂-C₆ y C₂-C₄, y similares. Ilustrativamente, estos grupos alquileno de longitud particularmente limitada, incluyendo C₁-C₈, C₁-C₆ y C₁-C₄ y C₂-C₈, C₂-C₆ y C₂-C₄, y similares se pueden mencionar como alquileno inferior. También se ha de entender que en determinadas formas de realización, el alquenileno y/o alquinileno pueden ser cada uno de longitud ventajosamente limitada, incluyendo C₂-C₂₄, C₂-C₁₂, C₂-C₈, C₂-C₆ y C₂-C₄ y C₃-C₂₄, C₃-C₁₂, C₃-C₈, C₃-C₆ y C₃-C₄, y similares. Ilustrativamente, estos grupos alquenileno y/o alquinileno de longitud particularmente limitada, incluyendo C₂-C₈, C₂-C₆ y C₂-C₄ y C₃-C₈, C₃-C₆ y C₃-C₄, y similares se pueden mencionar como alquenileno y/o alquinileno inferiores. Se ha de apreciar en la presente que los grupos alquileno, alquenileno y/o alquinileno más cortos pueden ayudar con una menor lipofilicidad en el compuesto y por consiguiente, tendrán un comportamiento farmacocinético diferente. En formas de realización de la invención descritos en la presente, se ha de entender, en cada caso, que la mención de alquileno, alquenileno y alquinileno se refiere a alquileno, alquenileno y alquinileno como se define en la presente y opcionalmente alquileno, alquenileno y alquinileno inferiores. Los grupos alquilo ilustrativos son, pero sin limitación, metileno, etileno, n-propileno, isopropileno, n-butileno, isobutileno, sec-butileno, pentileno, 1,2-pentileno, 1,3-pentileno, hexileno, heptileno, octileno, y similares.

Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo" incluye una cadena de átomos de carbono, que está opcionalmente ramificada, donde al menos una porción de la cadena es cíclica. Se ha de entender que cicloalquilalquilo es un subgrupo de cicloalquilo. Se ha de entender que cicloalquilo puede ser policíclico. El cicloalquilo ilustrativo

incluye, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metilciclopropilo, ciclopentilet-2-ilo, adamantilo, y similares. Como se usa en la presente, el término "cicloalquenilo" incluye una cadena de átomos de carbono, que está opcionalmente ramificada e incluye al menos un enlace doble, donde al menos una porción de la cadena es cíclica. Se ha de entender que los uno o varios enlaces dobles pueden estar en la porción cíclica de cicloalquenilo y/o la porción no cíclica de cicloalquenilo. Se ha de entender que cicloalquenalquilo y cicloalquilalqueno son cada uno subgrupos de cicloalquenilo. Se ha de entender que el cicloalquilo puede ser policíclico. Los cicloalquenos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, ciclopentenilo, ciclohexilet-2-ilo, cicloheptenilpropenilo, y similares. También se ha de entender que la cadena que forma cicloalquilo y/o cicloalquenilo es ventajosamente de longitud limitada, incluyendo C₃-C₂₄, C₃-C₁₂, C₃-C₈, C₃-C₆ y C₅-C₆. Se ha de apreciar en la presente que las cadenas de alquilo y/o alquenilo más cortas que forman cicloalquilo y/o cicloalquenilo, respectivamente, pueden ayudar con una menor lipofilicidad en el compuesto y por consiguiente, tendrán un comportamiento farmacocinético diferente.

Como se usa en la presente, el término "heteroalquilo" incluye una cadena de átomos que incluye tanto carbono como al menos un heteroátomo y está opcionalmente ramificada. Los heteroátomos ilustrativos incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. En determinadas variaciones, los heteroátomos ilustrativos también incluyen fósforo y selenio. Como se usa en la presente, el término "cicloheteroalquilo" incluyendo heterociclilo y heterociclo, incluye una cadena de átomos que incluye tanto carbono como al menos un heteroátomo, tales como heteroalquilo y está opcionalmente ramificada, donde al menos una porción de la cadena es cíclica. Los heteroátomos ilustrativos incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. En determinadas variaciones, los heteroátomos ilustrativos también incluyen fósforo y selenio. Los

cicloheteroalquilos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, tetrahidropiraniilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, quinuclidinilo, y similares.

5 Como se usa en la presente, el término "arilo" incluye grupos carbocíclico aromáticos monocíclicos y policíclicos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Los grupos carbocíclicos aromáticos ilustrativos descritos en la presente incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, y similares. Como se usa en la presente,
10 el término "heteroarilo" incluye grupos heterocíclicos aromáticos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Los grupos heterocíclicos aromáticos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo,
15 oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, y similares.

 Como se usa en la presente, el término "amino" incluye el
20 grupo NH_2 , alquilamino y dialquilamino, donde los dos grupos alquilo en el dialquilamino pueden ser iguales o diferentes, es decir, alquilalquilamino. Ilustrativamente, el amino incluye metilamino, etilamino, dimetilamino, metiletilamino, y similares. Además, se ha de entender que, cuando el amino modifica o es modificado por otro término,
25 tales como aminoalquilo o acilamino, las variaciones anteriores del término amino están incluidas en la presente. Ilustrativamente, aminoalquilo incluye H_2N -alquilo, metilaminoalquilo, etilaminoalquilo, dimetilaminoalquilo, metiletilaminoalquilo, y similares. Ilustrativamente, acilamino incluye acilmetilamino, aciletilamino, y
30 similares.

 Como se usa en la presente, el término "amino y sus derivados"

incluye amino como se describe en la presente y alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, heteroalquilamino, heteroalquenilamino, heteroalquinilamino, cicloalquilamino, cicloalquenilamino, cicloheteroalquilamino, cicloheteroalquenilamino, arilamino, arilalquilamino, arilalquenilamino, arilalquinilamino, heteroarilamino, heteroarilalquilamino, heteroarilalquenilamino, heteroarilalquinilamino, acilamino, y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. La expresión "derivado de amino" también incluye urea, carbamato, y similares.

10 Como se usa en la presente, el término "hidroxi y sus derivados" incluye OH y alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, heteroalquiloxi, heteroalqueniloxi, heteroalquiniloxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, cicloheteroalquiloxi, cicloheteroalqueniloxi, ariloxi, arilalquiloxi, arilalqueniloxi, arilalquiniloxi, 15 heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilalqueniloxi, heteroarilalquiniloxi, aciloxi, y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. La expresión "derivado de hidroxi" también incluye carbamato, y similares.

Como se usa en la presente, el término "tio y sus derivados" 20 incluye SH y alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, heteroalquiltio, heteroalqueniltio, heteroalquiniltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, cicloheteroalquiltio, cicloheteroalqueniltio, ariltio, arilalquiltio, arilalqueniltio, arilalquiniltio, heteroariltio, heteroarilalquiltio, heteroarilalqueniltio, 25 heteroarilalquiniltio, aciltio, y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. La expresión "derivado de tio" también incluye tiocarbamato, y similares.

Como se usa en la presente, el término "acilo" incluye formilo y alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, 30 heteroalquilcarbonilo, heteroalquenilcarbonilo, heteroalquinilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquenilcarbonilo,

cicloheteroalquilcarbonilo, cicloheteroalquenilcarbonilo,
 arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, arilalquenilcarbonilo,
 arilalquinilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilalquilcarbonilo,
 heteroarilalquenilcarbonilo, heteroarilalquinilcarbonilo,
 5 acilcarbonilo, y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente
 sustituido.

Como se usa en la presente, la expresión "carbonilo y sus
 derivados" incluye el grupo C(O), C(S), C(NH) y sus derivados de amino
 sustituidos.

10 Como se usa en la presente, la expresión "ácido carboxílico
 y sus derivados" incluye el grupo CO₂H y sus sales y sus ésteres y
 amidas y CN.

Como se usa en la presente, la expresión "ácido sulfínico o
 uno de sus derivados" incluye SO₂H y sus sales y sus ésteres y amidas.

15 Como se usa en la presente, la expresión "ácido sulfónico o
 uno de sus derivados" incluye SO₃H y sus sales y sus ésteres y amidas.

Como se usa en la presente, el término "sulfonilo" incluye
 alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo,
 heteroalquilsulfonilo, heteroalquenilsulfonilo,
 20 heteroalquinilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquenilsulfonilo,
 cicloheteroalquilsulfonilo, cicloheteroalquenilsulfonilo,
 arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, arilalquenilsulfonilo,
 arilalquinilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilalquilsulfonilo,
 heteroarilalquenilsulfonilo, heteroarilalquinilsulfonilo,
 25 acilsulfonilo, y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente
 sustituido.

Como se usa en la presente, la expresión "ácido fosfínico o
 uno de sus derivados" incluye P(R)O₂H y sus sales y sus ésteres y amidas,
 donde R es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo,
 30 heteroalquilo, heteroalquenilo, cicloheteroalquilo,
 cicloheteroalquenilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo o

heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

Como se usa en la presente, la expresión "ácido fosfónico o uno de sus derivados" incluye PO_3H_2 y sus sales y sus ésteres y amidas.

5 Como se usa en la presente, la expresión "hidroxilamino y sus derivados" incluye NHOH y alquiloxilNH alqueniloxilNH alquiniloxilNH heteroalquiloxilNH heteroalqueniloxilNH heteroalquiniloxilNH cicloalquiloxilNH cicloalqueniloxilNH cicloheteroalquiloxilNH cicloheteroalqueniloxilNH ariloxilNH arilalquiloxilNH
 10 arilalqueniloxilNH arilalquiniloxilNH heteroariloxilNH heteroarilalquiloxilNH heteroarilalqueniloxilNH heteroarilalquiniloxilNH aciloxi, y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

Como se usa en la presente, la expresión "hidrazino y sus
 15 derivados" incluye alquilNHNH, alquenilNHNH, alquinilNHNH, heteroalquilNHNH, heteroalquenilNHNH, heteroalquinilNHNH, cicloalquilNHNH, cicloalquenilNHNH, cicloheteroalquilNHNH, cicloheteroalquenilNHNH, arilNHNH, arilalquilNHNH, arilalquenilNHNH, arilalquinilNHNH, heteroarilNHNH, heteroarilalquilNHNH,
 20 heteroarilalquenilNHNH, heteroarilalquinilNHNH, acilNHNH, y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

La expresión "opcionalmente sustituido" como se usa en la presente incluye el reemplazo de átomos de hidrógeno con otros grupos funcionales en el radical que está opcionalmente sustituido. Estos otros
 25 grupos funcionales ilustrativamente incluyen, pero sin limitación, amino, hidroxilo, halo, tiol, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilheteroalquilo, nitro, ácidos sulfónicos y sus derivados, ácidos carboxílicos y sus derivados, y similares. Ilustrativamente,
 30 cualquiera de amino, hidroxilo, tiol, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilo,

heteroarilalquilo, heteroarilheteroalquilo, y/o ácido sulfónico está opcionalmente sustituido.

Como se usa en la presente, las expresiones "arilo opcionalmente sustituido" y "heteroarilo opcionalmente sustituido" incluyen el reemplazo de átomos de hidrógeno con otros grupos funcionales en el arilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido. Estos otros grupos funcionales, también mencionados en la presente como sustituyentes de arilo o sustituyentes de heteroaril, respectivamente, incluyen de forma ilustrativa, pero sin limitación, amino, hidroxilo, halo, tio, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilheteroalquilo, nitro, ácidos sulfónicos y sus derivados, ácidos carboxílicos y sus derivados, y similares. Ilustrativamente, cualquiera de amino, hidroxilo, tio, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilheteroalquilo, y/o ácido sulfónico está opcionalmente sustituido.

Los sustituyentes ilustrativos incluyen, pero sin limitación, un radical $-(CH_2)_xZ^x$, donde x es un número entero de 0-6 y Z^x se selecciona de halógeno, hidroxilo, alcanoiloxi, incluyendo alcanoiloxi C_1-C_6 , aroiloxi opcionalmente sustituido, alquilo, incluyendo alquilo C_1-C_6 , alcoxi, incluyendo alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo, incluyendo cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalcoxi, incluyendo cicloalcoxi C_3-C_8 , alquenilo, incluyendo alquenilo C_2-C_6 , alquinilo, incluyendo alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo, incluyendo haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi, incluyendo haloalcoxi C_1-C_6 , halocicloalquilo, incluyendo halocicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalcoxi, incluyendo halocicloalcoxi C_3-C_8 , amino, alquil C_1-C_6 -amino, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino, alquilcarbonilamino, N-(alquil C_1-C_6)alquilcarbonilamino, aminoalquilo, alquil C_1-C_6 -aminoalquilo, (alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)aminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, N-(alquil C_1-C_6)alquilcarbonilaminoalquilo, ciano y nitro; o Z^x se

selecciona de $-\text{CO}_2\text{R}^4$ y $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, donde R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno, de modo independiente entre cada aparición, de hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y heteroaril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

La expresión "grupo protector" como se usa en la presente
5 general se refiere a cualquier radical que está reversiblemente ligado con un grupo funcional y se usa para bloquear o parcialmente bloquear la reactividad de ese grupo funcional en un grupo de condiciones predeterminadas, tales como condiciones de reacción. Ilustrativamente, los grupos protectores de nitrógeno están ligados reversiblemente con
10 aminas para bloquear o parcialmente bloquear la reactividad de la amina en un grupo de condiciones predeterminadas. Los grupos protectores de nitrógeno ilustrativos incluyen, pero sin limitación, carbamatos, tales como t-Boc, Fmoc, y similares.

Como se usa en la presente, el término "grupo saliente" se
15 refiere a un grupo funcional reactivo que genera un sitio electrofílico en el átomo con el que está unido, de modo que los nucleófilos se pueden añadir al sitio electrofílico en el átomo. Los grupos salientes ilustrativos incluyen, pero sin limitación, halógenos, fenoles opcionalmente sustituidos, grupos aciloxi, grupos sulfonoxi, y
20 similares. Se ha de entender que cada grupo saliente puede estar en un alquilo, acilo, y similares. Tales grupos salientes también se pueden mencionar en la presente como grupos activantes, como cuando el grupo saliente está presente en el acilo. Además, los agentes de acoplamiento de péptidos, amidas y ésteres convencionales, tales como pero sin
25 limitación PyBop, BOP-Cl, BOP, pentafluorofenol, isobutilcloroformiato, y similares, forman diversos intermediarios que incluyen un grupo saliente, como se define en la presente, en un grupo carbonilo.

Se ha de entender que en cada instancia revelada en la presente, la mención de un rango de números enteros para cada variable
30 describe el rango mencionado, cada miembro individual en el rango y cada posible subrango para esa variable. Por ejemplo, la mención de que

n es un número entero de 0 a 8, describe ese rango, los valores individuales y seleccionables de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8, de modo que n es 0 o n es 1 o n es 2, etc. Además, la mención de que n es un número entero de 0 a 8 también describe todos y cada uno de los subrangos, cada uno de los cuales puede ser la base de otra forma de realización, de modo que n es un número entero de 1 a 8, de 1 a 7, de 1 a 6, de 2 a 8, de 2 a 7, de 1 a 3, de 2 a 4, etc.

Como se usa en la presente, las expresiones "tratar", "poner en contacto" o "reaccionar", cuando hacen referencia a una reacción química, significan en general añadir o mezclar dos o más reactivos en condiciones apropiadas que permiten que tenga lugar una transformación química o una reacción química y/o que se produzca el producto indicado y/o deseado. Se ha de entender que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no necesariamente resultar directamente de la combinación de dos reactivos que fueron añadidos inicialmente. En otras palabras, puede haber uno o varios intermediarios que se producen en la mezcla que por último lleva a la formación del producto indicado y/o deseado.

Como se usa en la presente, el término "composición" se refiere en general a cualquier producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Se ha de entender que las composiciones descritas en la presente se pueden preparar de compuestos aislados descritos en la presente o de sales, soluciones, hidratos, solvatos y otras formas de los compuestos descritos en la presente. También se ha de entender que las composiciones se pueden preparar a partir de varias formas amorfas, no amorfas, parcialmente cristalinas, cristalinas y/u otras formas morfológicas de los compuestos descritos en la presente. También se ha de entender que las composiciones se pueden preparar a partir de varios

hidratos y/o solvatos de los compuestos descritos en la presente. Por consiguiente, se ha de entender que estas composiciones farmacéuticas que mencionan compuestos descritos en la presente incluyen cada una o cada combinación de las diversas formas morfológicas y/o formas de solvato o hidrato de los compuestos descritos en la presente. Además, se ha de entender que las composiciones se pueden preparar a partir de varios cocristales de los compuestos descritos en la presente.

Ilustrativamente, las composiciones pueden incluir uno o varios portadores, diluyentes y/o excipientes. Los compuestos descritos en la presente o las composiciones que los contienen se pueden formular en una cantidad terapéuticamente eficaz en cualquier forma de dosis convencional apropiada para los métodos descritos en la presente. Los compuestos descritos en la presente o las composiciones que los contienen, incluyendo estas formulaciones, se pueden administrar por medio de una amplia variedad de vías convencionales para los métodos descritos en la presente y en una amplia variedad de formatos de dosis, utilizando procedimientos conocidos (ver, en general, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (21st ed., 2005)).

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en la presente, se refiere a tal cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que está siendo investigado por un investigador, veterinario, doctor u otro médico que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o el trastorno tratados. En un aspecto, la cantidad terapéuticamente eficaz es aquella que puede tratar o aliviar la enfermedad o los síntomas de la enfermedad en una relación de riesgo-beneficio razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, se ha de entender que el uso diario total de los compuestos y las composiciones descritos en la presente puede ser decidido por el médico tratante dentro del alcance del juicio médico adecuado. El nivel específico de dosis terapéuticamente eficaz para cualquier paciente

particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo el trastorno tratado y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente: el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentalmente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos por el investigador, el veterinario, el doctor u otro médico experto en la técnica.

También se apreciará que la cantidad terapéuticamente eficaz, ya sea que se refiera a monoterapia o terapia combinada, se selecciona ventajosamente con referencia a cualquier toxicidad u otro efecto colateral indeseable, que se pudiera producir durante la administración de uno o varios de los compuestos descritos en la presente. Además, se aprecia que las coterapias descritas en la presente pueden permitir la administración de menores dosis de compuestos que muestran tal toxicidad u otro efecto colateral indeseable, donde esas menores dosis están por debajo de umbrales de toxicidad o son inferiores en la ventana terapéutica que cuando se administran de otro modo en ausencia de una coterapia.

Además de las dosis y los protocolos de dosificación ilustrativos descritos en la presente, se ha de entender que una cantidad eficaz de cualquiera o de una mezcla de los compuestos descritos en la presente pueden ser determinados con facilidad por el médico o por el experto en diagnóstico tratante mediante el uso de técnicas conocidas y/u observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad o la dosis eficaz, el médico o diagnosticador considerarán una cantidad de factores, incluyendo, pero sin limitación la especie de mamífero, incluyendo ser humano, su tamaño, su edad y su estado general de salud, la enfermedad

o el trastorno específicos implicados, el grado o la implicancia o la gravedad de la enfermedad o del trastorno, la respuesta del paciente individual, el compuesto particular administrado, el modo de administración, las características de biodisponibilidad de la preparación administrada, el régimen posológico seleccionado, el uso de medicación concomitante y otras circunstancias relevantes.

La dosis de cada compuesto de las combinaciones reivindicadas depende de varios factores, incluyendo: el método de administración, la condición por tratar, la gravedad de la condición, ya sea si la condición se ha de tratar o prevenir y la edad, el peso y la salud de la persona por tratar. Adicionalmente, la información farmacogenómica (el efecto del genotipo sobre el perfil farmacocinético, farmacodinámico o de eficacia de un agente terapéutico) sobre un paciente particular puede afectar la dosis usada.

El término "administración" como se usa en la presente incluye todos los medios de introducción de los compuestos y composiciones descritos en la presente al animal huésped, incluyendo, pero sin limitación, oral (po), intravenoso (iv), intramuscular (im), subcutáneo (sc), transdérmico, inhalación, bucal, ocular, sublingual, vaginal, rectal, y similares. Los compuestos y composiciones descritos en la presente se pueden administrar en formas de unidad de dosis y/o formulaciones que contienen portadores, adyuvantes y/o vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables.

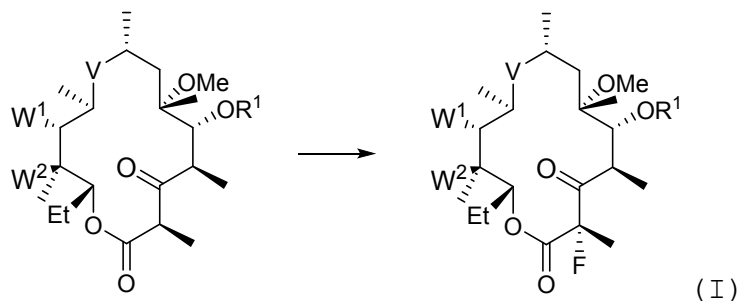
Los formatos ilustrativos para administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, elixires, jarabes, y similares.

Las vías ilustrativas para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, epidural, intrauretral, intraesternal, intramuscular y subcutánea, así como cualquier otra vía reconocida de administración parenteral.

Los siguientes ejemplos también ilustran las formas de realización específicas de la invención; sin embargo, los siguientes

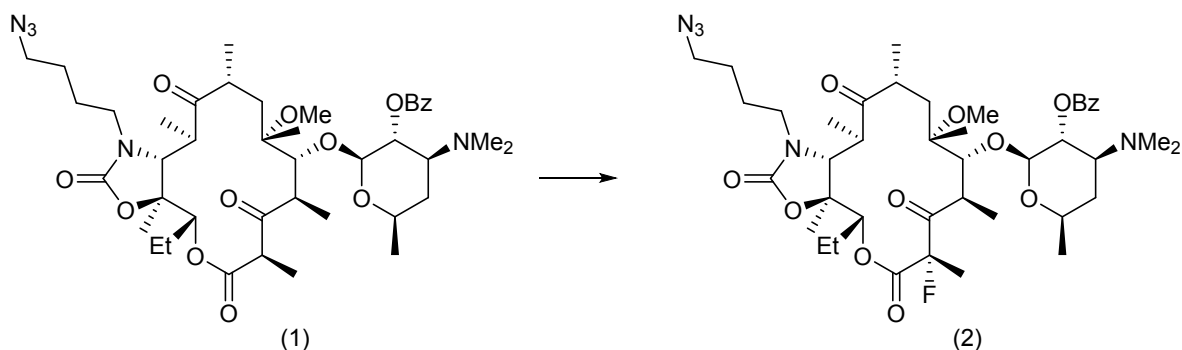
ejemplos ilustrativos no se han de interpretar de modo alguno como limitativos de la invención.

EJEMPLOS



EJEMPLO. Procedimiento general para preparar fluorocetólidos.

Una solución de material de partida se enfría hasta a temperatura en el rango de aproximadamente -15°C a aproximadamente -40°C . Una base aminada descrita en la presente (2-3 eq) se añade. Un reactivo de fluoración (1-2 eq) o solución de un agente de fluoración se añade. Después de una conversión aceptable o completa, la reacción se neutraliza con agua. El compuesto de la fórmula (I) se aísla de la capa orgánica y opcionalmente se precipita de una mezcla de alcohol/agua.



EJEMPLO. (11-N-(4-azido-butil)-5-(2'-benzoil-desosaminil)-3-oxo-2-fluoro-6-O-metil-eritronólido A, carbamato 11,12-cíclico) (CEM-276, compuesto (2)). CEM-275 (compuesto (1), 1,0 eq) se añade a DMF, acetato de isopropilo o una mezcla de DMF/acetato de isopropilo (2-10 volúmenes) y se agita a temperatura ambiente para dar una solución transparente. Se ha de entender que las concentraciones anteriores no

son críticas. La solución se enfría y se mantiene a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ con agitación. DBU (2-3 eq) se añade, luego se agregan una solución de NFSI (1,1-1,5 eq) en DMF, acetato de isopropilo o un mezcla de DMF/acetato de isopropilo (1-3 volúmenes). La mezcla se agita hasta observar una
5 conversión aceptable o completa, como por TLC, HPLC, y similares. El acetato de isopropilo (2-7 volúmenes) y agua enfriada rápidamente (2-10 volúmenes) se añaden, opcionalmente por etapas. La capa orgánica se remueve y la capa acuosa se extrae con acetato de isopropilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua. Formaldehído (0,1-0,3 eq) y
10 ácido fórmico (0,5-1,0 eq) se añaden a la solución a temperatura ambiente, luego la mezcla se calienta hasta $45-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta observar una conversión aceptable o completa, como por TLC, HPLC, y similares. La solución se enfría hasta temperatura ambiente, se añade agua y el pH se ajusta a 7-8 con amoníaco acuoso. La capa acuosa se remueve y la
15 capa orgánica se lava con agua. La capa orgánica se concentra al vacío. Isopropanol (IPA) se añade y la mezcla se calienta. Se añade agua y la suspensión resultante se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra. El sólido resultante se lava con agua y se seca al vacío para dar CEM-276.

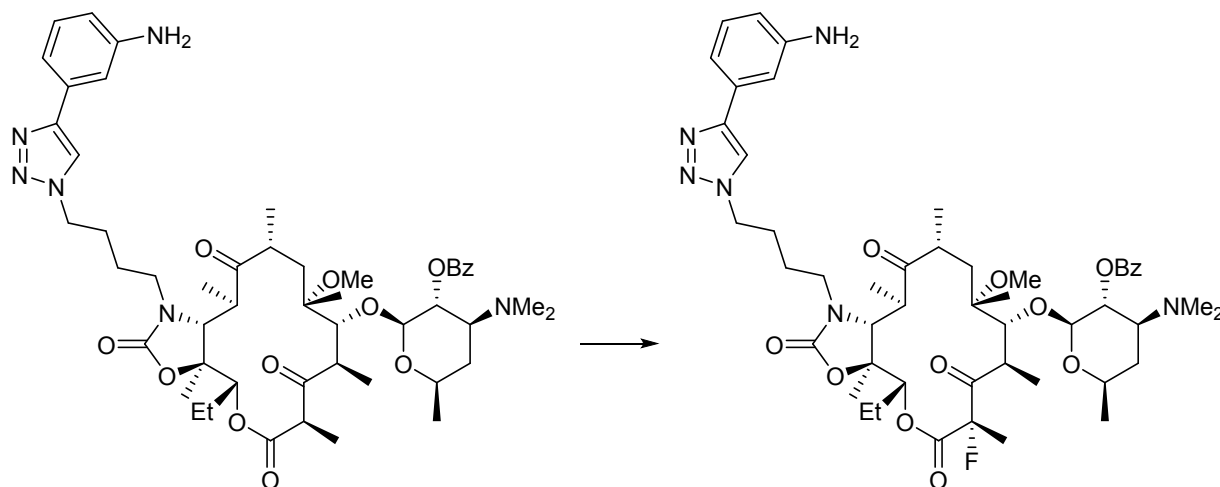
20 EJEMPLO. El proceso general descrito en la presente se llevó a cabo en una escala de 50 g (2 corridas independientes) seguido por metilación in situ para proporcionar (2) con un rendimiento aislado del 90-92% con 98% de pureza por HPLC, con (1) en el rango de aproximadamente el 0,05-0,1%. No se detectó (1-DM) ni (2-DM).

25 EJEMPLO. El proceso general descrito en la presente se llevó a cabo en una escala comercial de 100 g (3 corridas independientes) seguido por metilación in situ para proporcionar (2) un rendimiento aislado del 89-90% con 98-99% de pureza por HPLC, con (1) en el rango de aproximadamente el 0,07-0,18%. No se detectó (1-DM) ni (2-DM).

30 EJEMPLO. El proceso general descrito en la presente se llevó a cabo en una escala comercial de 200 g (2 corridas independientes)

seguido por metilación in situ para proporcionar (2) un rendimiento aislado consistente del 88% con 98-99% de pureza por HPLC, consistentemente con (1) al 0,07% y (1-DM) y (2-DM) consistentemente no detectable.

5 EJEMPLO. El proceso general descrito en la presente se llevó a cabo en una escala comercial de 3 kg seguido por metilación in situ para proporcionar (2) con un rendimiento aislado del 93% con 98,4% de pureza por HPLC.



10 EJEMPLO. 11-N-(3-amino-fenil-1-il-[1,2,3]-triazol-1-il]butil)-5-(2'-benzoildesosaminil)-3-oxo-2-fluoro-eritronólido A, carbamato 11,12-cíclico. 11-N-(3-amino-fenil-1-il-[1,2,3]-triazol-1-il]butil)-5-(2'-benzoildesosaminil)-3-oxo-eritronólido A, carbamato 11,12-cíclico se preparó de acuerdo con el documento WO 2009/055557 a partir de (1) y 3-etinilfenilamina. El proceso general descrito en la
15 presente se llevó a cabo para proporcionar una conversión del 97%, 90% de rendimiento aislado del compuesto del título, sólo quedando 0,36% de material de partida no fluorado y 2,3% de N-desmetilo antes de la metilación in situ.

20 EJEMPLO. 11-N-(3-amino-fenil-1-il-[1,2,3]-triazol-1-il]butil)-5-(2'-benzoildesosaminil)-3-oxo-2-fluoro-eritronólido A, carbamato 11,12-cíclico. 11-N-(4-azidobutil)-5-(2'-benzoildesosaminil)-3-oxo-2-fluoro-6-O-metileritronólido A, carbamato

11,12-cíclico, 3-etinilfenilamina, yoduro de cobre y diisopropiletilamina se hacen reaccionar en acetonitrilo como se describe en el documento WO 2009/055557 para preparar 11-N-(3-amino-fenil-1-il-[1,2,3]-triazol-1-il]butil)-5-(2'-benzoildesosaminil)-3-oxo-2-fluoro-eritronólido A, carbamato 11,12-cíclico.

EJEMPLO. Solitromicina. 11-N-(3-amino-fenil-1-il-[1,2,3]-triazol-1-il]butil)-5-(2'-benzoildesosaminil)-3-oxo-2-fluoro-eritronólido A, carbamato 11,12-cíclico se disuelve en metanol y se calienta a reflujo, como se describe en el documento WO 2009/055557 para preparar solitromicina.

EJEMPLO COMPARATIVO. Un proceso para preparar (2) a partir de (1) se describe en el documento WO 2009/055557. El proceso se llevó a cabo como se describe en una escala de 10 g (2 corridas independientes) para proporcionar un rendimiento del 65% de (2) con 89% de pureza por HPLC y contaminado con el 9,9% de material de partida (1) sin reaccionar.

EJEMPLO. El proceso anterior se adaptó usando NFSI y ter-butóxido de litio como la base. La conversión en (2) estaba incompleta con 9-11% restante de (1).

EJEMPLO COMPARATIVO. El proceso escrito en el documento WO 2009/055557 se modificó usando pentóxido de potasio como la base. La conversión en (2) era muy baja o no se observó. Además, se formaron uno o varios productos secundarios desconocidos.

EJEMPLO COMPARATIVO. El proceso escrito en el documento WO 2009/055557 se modificó usando ter-butóxido de litio como la base. La conversión en (2) era muy baja con 9-11% de (1) restante sin reaccionar. Además, también se formaron productos secundarios desconocidos.

EJEMPLO COMPARATIVO. El proceso escrito en el documento WO 2009/055557 se modificó usando NaH como la base. La conversión en (2) era muy baja con significativa descomposición en productos secundarios desconocidos.

EJEMPLO COMPARATIVO. El proceso escrito en el documento WO 2009/055557 se modificó usando Selectfluor como el agente de fluoración. La conversión en (2) era comparable con el 29% restante de (1) sin reaccionar.

5 EJEMPLO COMPARATIVO. El proceso escrito en el documento WO 2009/055557 se modificó usando NaHMDS como la base. La conversión en (2) era muy baja con significativa descomposición en productos secundarios desconocidos.

10 EJEMPLO COMPARATIVO. El proceso escrito en el documento WO 2009/055557 se modificó usando K_2CO_3 como la base. La conversión en (2) no se observó. En vez de ello, se observó significativa descomposición en uno o varios productos secundarios desconocidos.

15 EJEMPLO COMPARATIVO. El proceso escrito en el documento WO 2009/055557 se modificó usando K_2CO_3 como la base en tolueno/agua con bromuro de tetra-n-butilamonio (TBAB) como catalizador de transferencia de fases. La conversión en (2) no se observó. Además, se formaron uno o varios productos secundarios desconocidos.

20 EJEMPLO COMPARATIVO. El proceso escrito en el documento WO 2009/055557 se modificó usando NFSI o Selectfluor y un ácido de Lewis o un catalizador de metal de transición, tales como $MgClO_4$, $Ti(iOPR)_4$, $Pd(OAc)_2$, y similares, en vez de la base. La conversión en (2) no se observó. Además, se formaron uno o varios productos secundarios desconocidos.

25 EJEMPLO COMPARATIVO. El proceso escrito en el documento WO 2009/055557 se modificó usando DMF como el solvente. La conversión en (2) era baja con 24% de (1) restante sin reaccionar.

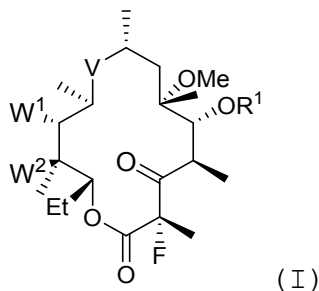
30 EJEMPLO COMPARATIVO. El proceso escrito en el documento WO 2009/055557 se modificó usando 1:1 THF/DCM como el solvente. La conversión en (2) era baja con 12-15% de (1) restante sin reaccionar. Además, también se formaron productos secundarios desconocidos.

Cada publicación mencionada en la presente se incorpora en la

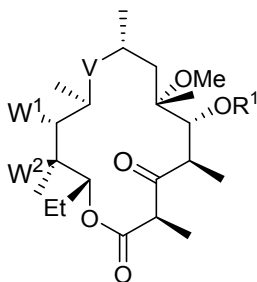
presente por referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un fluorocetólido de la fórmula (I)



que comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula



con un agente de fluoración y una base de amina; en donde

R^1 es H o acilo o R^1 es un monosacárido, tales como metilamino o dimetilamino con contenido de monosacárido;

V es $CH_2-N(R)$, $C=Q$ o $C=NQ^1$; donde Q es O o (NR, H); donde R es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; y Q^1 es hidroxilo o uno de sus derivados o amino o uno de sus derivados; y

W^1 es hidroxilo o uno de sus derivados; y W^2 es H o hidroxilo o uno de sus derivados; o W^1 y W^2 se toman junto con los átomos de carbono unidos para formar un heterociclo que contiene oxígeno y/o nitrógeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la base aminada es una base aminada no aromática, cíclica o una base con una pKa de ácido conjugado de al menos aproximadamente 11, al menos aproximadamente 11,5, al menos aproximadamente 12, al menos

aproximadamente 12,5 o al menos aproximadamente 13 o una combinación de los anteriores.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
5 la base está estéricamente impedida.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la base es una diamina.

10 5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la base incluye al menos un nitrógeno que no tiene un hidrógeno.

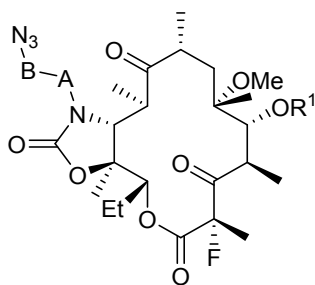
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la base incluye al menos un grupo C=N.

15

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la base es DBN o DBU o una de sus combinaciones.

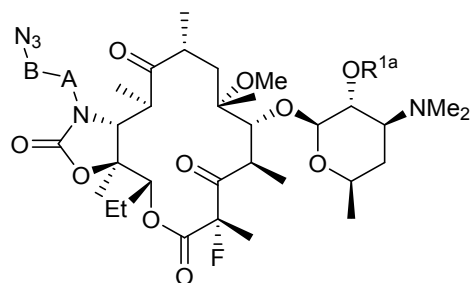
8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las
20 reivindicaciones 1 a 7, en donde el agente de fluoración se selecciona del grupo que consiste en NFSi, Selectfluor y F-TEDA y sus combinaciones.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde
25 el compuesto de la fórmula (I) es



o una de sus sales.

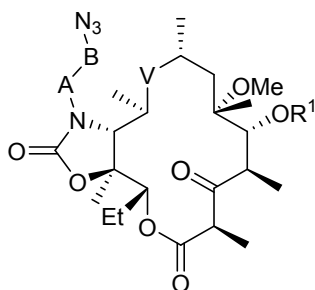
10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el compuesto de la fórmula (I) es



o una de sus sales.

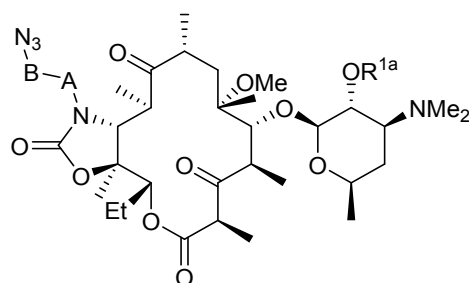
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el compuesto de la fórmula (I) es solitromicina o una de sus sales.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el compuesto de partida es de la fórmula



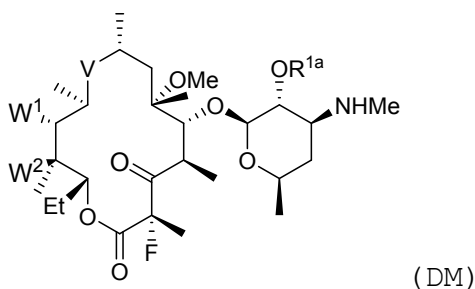
o una de sus sales.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el compuesto de partida es de la fórmula



o una de sus sales.

14. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I),
 5 que comprende o que también comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula (DM)



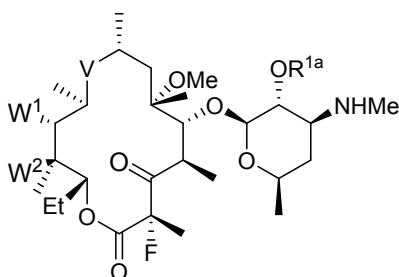
incluyendo sales de cada uno de los anteriores, con un agente de metilación; en donde:

10 R^{1a} es H o acilo;

V es $CH_2-N(R)$, $C=Q$ o $C=NQ^1$; donde Q es O o (NR, H); donde R es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; y Q^1 es hidroxilo o uno de sus derivados o amino o uno de sus derivados;

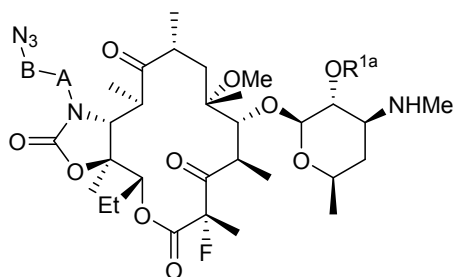
15 W^1 es hidroxilo o uno de sus derivados; y W^2 es H o hidroxilo o uno de sus derivados; o W^1 y W^2 se toman junto con los átomos de carbono unidos para formar un heterociclo que contiene oxígeno y/o nitrógeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

20 15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el compuesto de la fórmula (DM) es



o una de sus sales.

16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde
5 el compuesto de la fórmula (DM) es



o una de sus sales.

17. Una composición que comprende solitromicina que está
10 sustancialmente libre o libre de desfluoro solitromicina.

18. Una composición que comprende solitromicina que está
sustancialmente libre o libre de N-desmetil solitromicina.

RESUMEN

En la presente, se describen procesos e intermediarios para preparar compuestos de fluorocetólido.