



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 98303

(13) C2

(51) МПК

C07H 17/08 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2009 01136
(22) Дата подання заявки: 26.07.2007
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.05.2012
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 60/834,067, 06118159.0
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 28.07.2006, 31.07.2006
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, EP
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.03.2009, Бюл.№ 6
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.05.2012, Бюл.№ 9
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2007/057710, 26.07.2007

(72) Винахідник(и):
Блаттер Фріц (CH),
Бреннер Майнрад (CH),
Брінк Моніка (DE),
Флайшхауер Керстін (DE),
Ху Гуіксіан (CH),
Нідерманн Ханс Петер (DE),
Раґер Тімо (CH),
Швайзел Таня (DE),
Файт Стефан (DE),
Варрас Ральф (DE),
Веннешаймер Хайнц-Йорг (DE)
(73) Власник(и):
ІНТЕРВЕТ ІНТЕРНЕСОНАЛ Б.В.,
P. O. Box 31, NL-5831 AN Boxmeer, The Netherlands (NL),
МАЙКРОУБІЕЛ КЕМІСТРІ РІСЬОЧ
ФАУНДЕЙШОН,
3-14-23 Kamiosaki Shinagawa-ku, Tokyo, 141-0021, Japan (JP)
(74) Представник:
Войтенко Олександр Петрович, реєстр. №23
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 03027250 (A2)
GB 2135670 (A)
WO 9402496 (A1)
US 3459853 (A)
US 6514946 (B1)
EP 0240264 (A2)
US 4629786 (A)
LAWRENCE C. CREEMER ET AL.: JOURNAL OF ANTIBIOTICS, vol. 56, no. 5, 2003, pages 481-487.
MANUEL DEBONO, ET AL.: JOURNAL OF ANTIBIOTICS, vol. XLII, no. 8, 1989, pages 1253-1267.
H. A. KIRST ET AL.: JOURNAL OF ANTIBIOTICS, vol. XL, no. 6, 1987, pages 823-842.

UA 98303 C2

(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ МАКРОЛІДІВ

(57) Реферат:

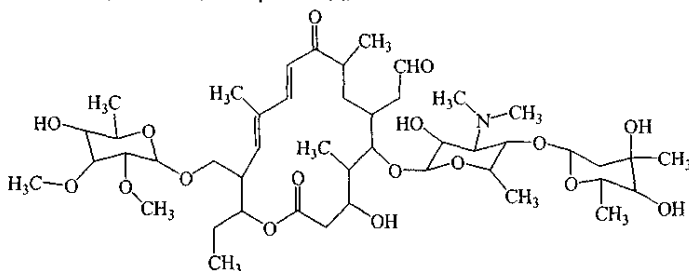
Винахід стосується способу одержання макролідів та, зокрема, способу одержання необов'язково заміщеного 20,23-дипіперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів та його похідних, а також винахід стосується застосування макролідів для виробництва медикаментів, способів

лікування, що застосовують макроліди, та способів виробництва проміжних продуктів, які, *inter alia*, можна застосовувати для одержання макролідів.

Для цього патенту заявляється пріоритет попередньої патентної заявки США за № 60/834,067 (поданої 28 липня 2006) та Європейської патентної заявки за № 06118159.0 (поданої 31 липня 2006). Увесь текст обох цих патентних заявок включено у цей патент шляхом посилання.

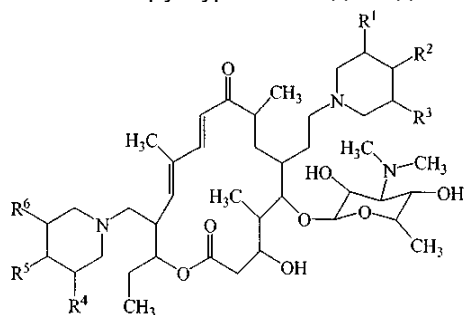
Цей винахід стосується способу одержання макролідів та, зокрема, способу одержання необов'язково заміщеного 20,23-дипіперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів та його похідних, а також способів лікування із застосуванням таких макролідів, застосування таких макролідів для виготовлення медикаментів та способів виробництва проміжних продуктів, які, *inter alia*, можна застосовувати для одержання макролідів.

Як було вже давно відомо, макроліди є ефективними для лікування інфекційних хвороб у людей, домашньої худоби, свійської птиці та інших тварин. Ранні макроліди включали макроліди з 16 членів, такі як, наприклад, тилозин А:



Дивись, наприклад, Патент США № 4920103 (колонка 5, рядки 12-38). Дивись також Патент США № 4820695 (колонка 7, рядки 1-32) та Європейський патент EP 0103465B1 (сторінка 5, рядок 3). З метою підвищення антибактеріальної активності та селективності, протягом років розробили різні похідні тилозину.

Похідні тилозину включають, наприклад, сполуки, що обговорюються у Патенті США № 6514946 та структура яких відповідає Формулі (I):

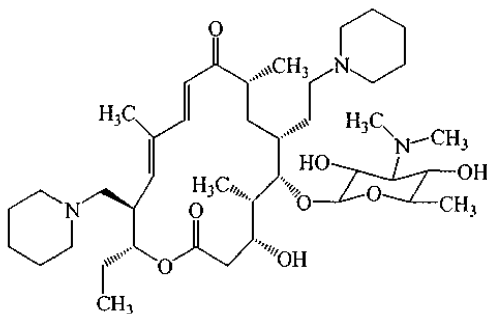


(I).

Тут:

кожен з R^1 та R^3 - це метил, та R^2 - це водень; кожен з R^1 та R^3 - це водень, та R^2 - це метил; або кожен з R^1 , R^2 та R^3 - це водень; та кожен з R^4 та R^6 - це метил, та R^5 - це водень; кожен з R^4 та R^6 - це водень, та R^5 - це метил; або кожен з R^4 , R^5 та R^6 - це водень.

Такі сполуки включають, наприклад, 20,23-дипіперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолід, який має наступну структуру:

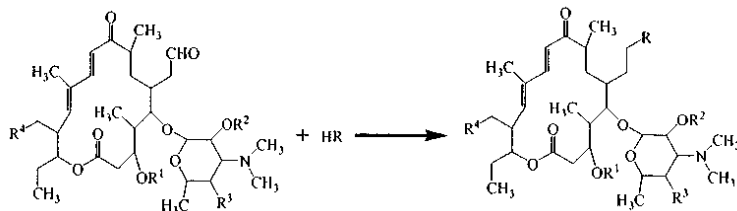


Вважають, що ці сполуки та, зокрема, 20,23-дипіперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолід, мають фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості для безпечного та ефективного лікування, наприклад, пастерельозу, респіраторної хвороби великої рогатої худоби та респіраторної хвороби свиней. Обговорення стосовно застосування цих сполук для лікування хвороб

домашніх тварин та свійської птиці включено до Патенту США № 6514946. Це обговорення включено шляхом посилання у цей патент.

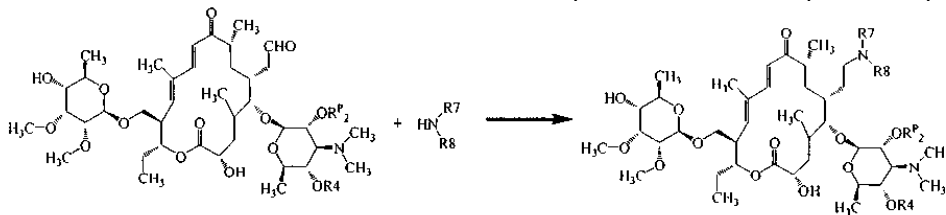
Повідомлялося про різні підходи для одержання макролідів.

У Європейському Патенті EP 0103465B1, наприклад, Debono et al., обговорюють різні етапи процесу одержання сполук у межах їх процитованого роду. Ці процеси включають, наприклад, наступне відновлення:



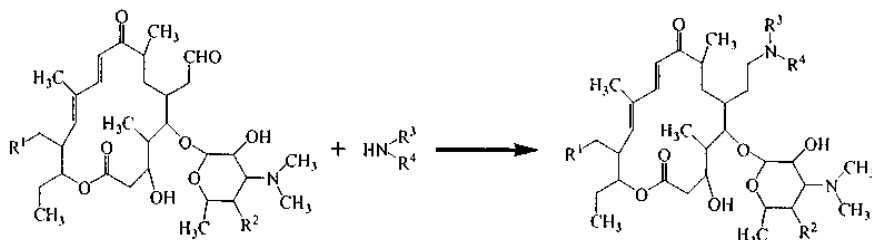
Тут R, R¹, R², R³ та R⁴ визначаються як різноманітні замісники. R, зокрема, визначається як азотовмісна кільцева система, що має до 3 ненасичених або насичених кілець, які необов'язково заміщені. Debono зі співавторами повідомляють, що переважним відновлювальним агентом є ціаноборгідрид та що ціаноборгідрид натрію - це "відновлювальний агент вибору". Debono зі співавторами також стверджують, що розчинником для цієї реакції звичайно буде інертний полярний розчинник, такий як C₁-C₄ алканол. Дивись сторінку 6, рядки 7-14. У пізніше зареєстрованому патенті у такій самій патентній родині Debono зі співавторами далі обговорюють гідроамінування різних альдегідних сполук (включаючи тилозин) аміном. Ціаноборгідрид натрію та боргідрид натрію називають придатними відновлювальними агентами, а безводний метанол називають придатним розчинником. Дивись Патент США № 4820695, колонка 7, рядки 60-68.

У Патенті США № 6664240 Phan зі співавторами також обговорюють гідроамінування:



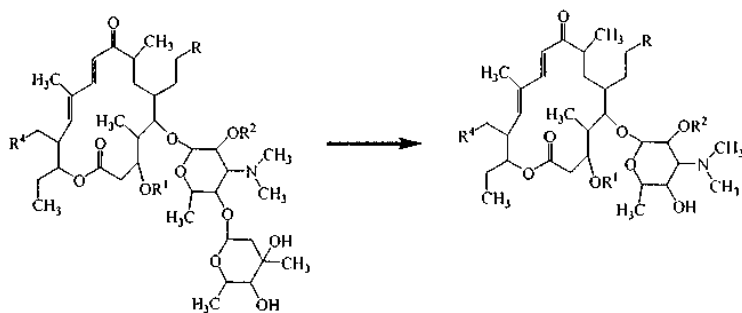
Тут R², R⁴, R⁷ та R⁸ визначаються як різноманітні замісники. Кожен з R⁷ та R⁸, зокрема, визначається як незалежні замісники, або, альтернативно, вони разом утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце. Phan зі співавторами обговорюють здійснення цієї реакції з боргідридним реагентом у спиртовому або ацетонітриловому розчиннику. Боргідрид натрію та ціаноборгідрид натрію включено до переліку як приклади боргідридних реагентів; а метанол, етанол та ізопропанол включено до переліку як приклади спиртових розчинників. Дивись, наприклад, від колонки 15, рядок 64, до колонки 16, рядок 42; та колонку 22, рядки 41-49.

В Європейському патенті EP 0240264B1 Тао зі співавторами також обговорюють гідроамінування:



Тут R¹, R², R³ та R⁴ визначаються як різноманітні замісники. Кожен з R³ та R⁴, зокрема, визначається як незалежні замісники, або, альтернативно, вони разом утворюють гетероциклічну кільцеву систему, що має до 3 необов'язково заміщених кілець. Тао зі співавторами повідомляють, що відновлення можна досягти із застосуванням мурашиної кислоти як відновлювального агента. Тао зі співавторами, крім того, повідомляють, що розчинник буде звичайно інертним полярним органічним розчинником. Амілацетат та ацетонітрил згадуються як приклади таких розчинників. Дивись від сторінки 4, рядок 57, до сторінки 5 рядок 10. Дивись також Патент США № 4921947 від колонки 3 рядок 62 до колонки 4 рядок 16.

В Європейському Патенті EP 0103465B1 Debono зі співавторами обговорюють наступну реакцію гідролізу:

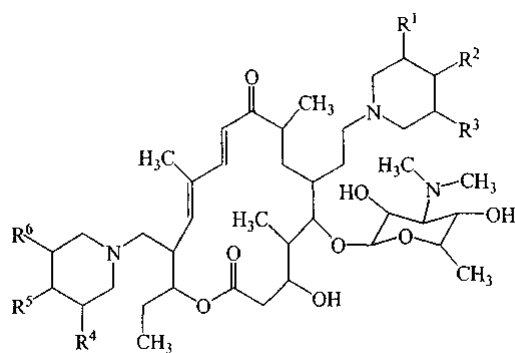


Тут R , R^1 , R^2 та R^4 визначаються як різноманітні замісники. Debono зі співавторами повідомляють, що цей "гідроліз можна здійснити, застосовуючи сильну водну мінеральну кислоту, таку як хлористоводнева кислота або сірчана кислота, або сильну органічну кислоту, таку як ьтолуолсульфонова кислота". Дивись сторінку 7, рядки 3-8. У пізніше зареєстрованому патенті з такої ж самої патентної родини Debono зі співавторами далі обговорюють гідроліз мікарози C-20-модифікованих похідних тилозину, макроцину та DOMM із застосуванням добре відомих способів кислотного гідролізу. Дивись Патент США № 4820695, колонка 8, рядки 35-43.

З точки зору важливості макролідів під час лікування плетори патологічних станів, все ще існує необхідність у застосуванні недорогих вискоєфективних процесів для одержання макролідів. Наступне розкриття суті винаходу стосується цієї потреби.

Цей винахід стосується процесів одержання макролідів та, зокрема, необов'язково заміщеного 20,23-дипіперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів та його похідних. Такі процеси включають процеси одержання саме макролідів, а також процеси одержання сполук, які, *inter alia*, можна застосовувати як проміжні сполуки для одержання різноманітних макролідів.

Стисло кажучи, цей винахід спрямований, в своїй частині, на процес одержання макролідів та їх солей. Ці макролідні сполуки відповідають за своєю структурою Формулі (I):



(I).

Тут:

щодо R^1 , R^2 та R^3 :

кожен з R^1 та R^3 - це метил, та R^2 - це водень,

кожен з R^1 та R^3 - це водень, та R^2 - це метил, або

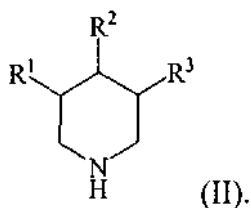
кожен з R^1 , R^2 та R^3 - це водень,

щодо R^4 , R^5 та R^6 :

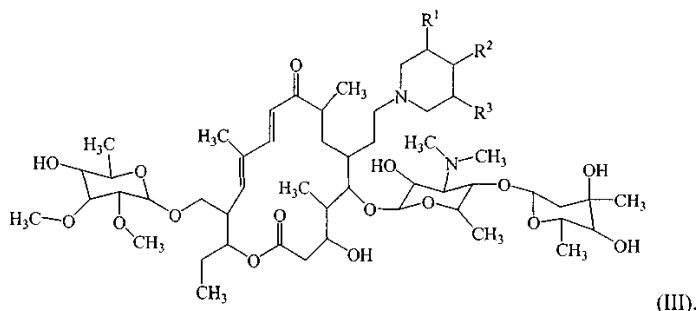
кожен з R^4 та R^6 - це метил, та R^5 - це водень,

кожен з R^4 та R^6 - це водень, та R^5 - це метил, або кожен з R^4 , R^5 та R^6 - це водень.

У деяких варіантах здійснення винаходу процес включає реакцію тилозину (наприклад, тилозину А або його солі), сполуки піперидинілу Формули (II) та мурашиної кислоти у присутності неполярного розчинника. У цих варіантах здійснення сполука піперидинілу Формули (II) відповідає за структурою:

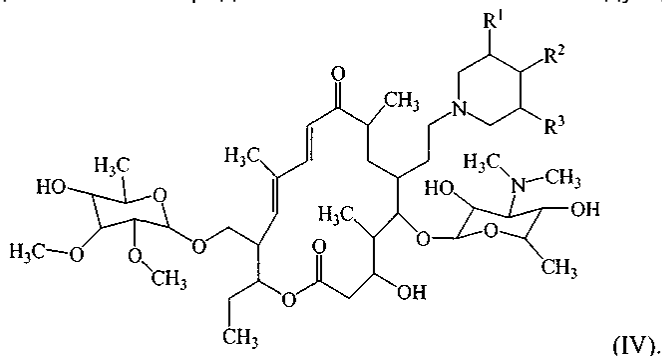


У деяких варіантах здійснення процес включає реакцію сполуки 20-піперидинілтилозину з кислотою. У цих варіантах здійснення сполука 20-піперидинілтилозину відповідає за структурою Формулі (III):



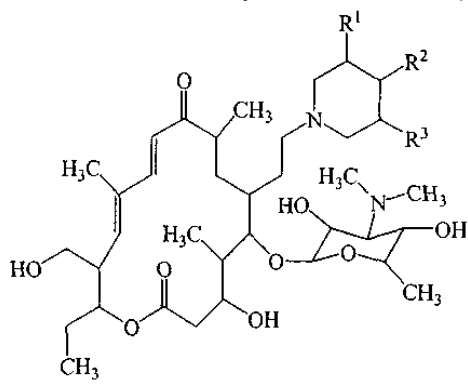
5

У деяких варіантах здійснення процес включає реакцію сполуки 23-О-міцінозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилоноліді з кислотою. У цих варіантах здійснення сполука 23-О-міцінозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилоноліді відповідає за структурою Формулі (IV):



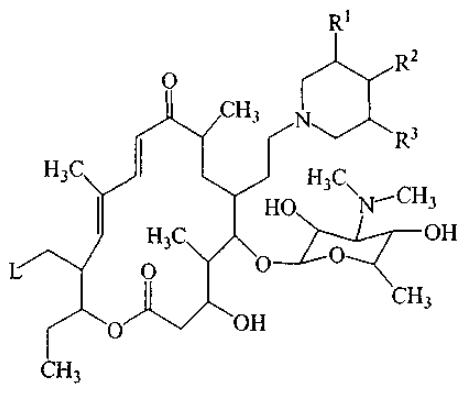
10

У деяких варіантах здійснення процес включає активацію сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилоноліді активуючим агентом для одержання активованої сполуки. У цих варіантах здійснення сполука 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилоноліді відповідає за структурою Формулі (V):



15

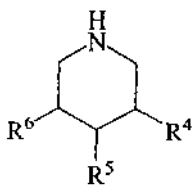
Активована сполука (також позначається як "сполука 23-L-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилоноліді") відповідає за структурою Формулі (VI):



(VI).

Та L - це група, що видаляється.

В інших варіантах здійснення процес включає реакцію активованої сполуки Формули (VI) зі сполукою піперидинілу Формули (VII). У цих варіантах здійснення сполука піперидинілу Формули (VII) відповідає за структурою:



(VII).

У деяких варіантах здійснення процес включає комбінацію вищезгаданих варіантів здійснення для одержання макролідів Формули (I) або їх солей.

У деяких варіантах здійснення процес включає один або більше вищезгаданих варіантів здійснення для одержання, наприклад, аморфної, кристалічної, ко-кристалічної або сольватованої форми макроліду Формули (I) або його солі.

Винахід також спрямовано, в своїй частині, на процес одержання сполуки 20-піперидинілтилозину Формули (III) або її солі. У цих варіантах здійснення процес включає реакцію тилозину (наприклад, тилозину А), сполуки піперидинілу Формули (II) та мурашиної кислоти у присутності неполярного розчинника.

Цей винахід також спрямовано, в своїй частині, на процес одержання сполуки 23-О-міцинозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів Формули (IV) або її солі. У цих варіантах здійснення процес включає реакцію сполуки 20-піперидинілтилозину Формули (III) з HBr.

Цей винахід також спрямовано, в своїй частині, на процес для одержання сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів Формули (V) або її солі. У цих варіантах здійснення процес включає реакцію сполуки 23-О-міцинозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів Формули (IV) з кислотою.

Цей винахід також спрямовано, в своїй частині, на процес одержання активованої сполуки Формули (VI) або її солі. У цих варіантах здійснення процес включає активацію сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів Формули (V) активуючим агентом.

Цей винахід також стосується застосування сполук Формули (I) (та їх фармацевтично прийнятних солей), виготовлених згідно з цим винаходом, у способах лікування хвороб, таких як пастерельоз, респіраторна хвороба свиней або респіраторна хвороба великої рогатої худоби. Більш специфічно, цей винахід спрямовано, в своїй частині, на спосіб, який включає одержання сполуки Формули (I) (або її фармацевтично прийнятної солі) згідно з одним або більше вищевказаних способів, а потім введення терапевтично ефективної кількості сполуки або її солі тварині, якій потрібне лікування. Цей винахід також спрямовано, в своїй частині, на застосування сполуки Формули (I) (або її фармацевтично прийнятної солі), виготовленої згідно з цим винаходом, для приготування медикаменту, зокрема медикаменту для застосування у вищевказаних випадках лікування.

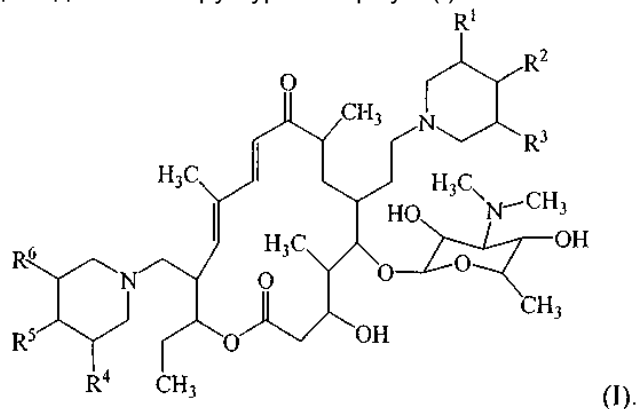
Наступні аспекти та переваги винаходу заявників стануть зрозумілими фахівцям у цій галузі після прочитання цього опису винаходу.

Цей докладний опис переважних варіантів здійснення винаходу призначений тільки для ознайомлення фахівців у галузі з винаходом заявників, його принципами та його практичним застосуванням, так щоб інші фахівці у галузі могли б адаптувати та застосовувати цей винахід у його численних формах, які б могли краще бути пристосовані до вимог певних застосувань. Цей докладний опис та його специфічні приклади, незважаючи на те, що вони вказують на

переважні варіанти здійснення цього винаходу, призначені тільки для ілюстрування. Цей винахід, отже, не обмежується переважними варіантами здійснення, описаними у цьому описі винаходу, та його можна модифікувати різноманітним чином.

А. Макроліди, які можна приготувати згідно з цим винаходом

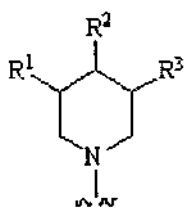
- 5 Сполуки, які можна приготувати за допомогою процесу цього винаходу, включають сполуки, які відповідають за структурою Формулі (I):



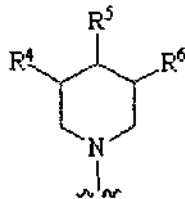
Тут:

- кожен з R^1 та R^3 - це метил, та R^2 - це водень; кожен з R^1 та R^3 - це водень, та R^2 - це метил;
 10 або кожен з R^1 , R^2 та R^3 - це водень; та
 кожен з R^4 та R^6 - це метил, та R^5 - це водень; кожен з R^4 та R^6 - це водень, та R^5 - це метил;
 або кожен з R^4 , R^5 та R^6 - це водень.

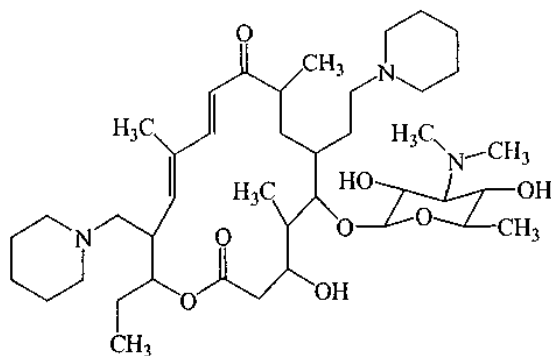
У деяких варіантах здійснення піперидинілові замісники Формули (I) є ідентичними, тобто



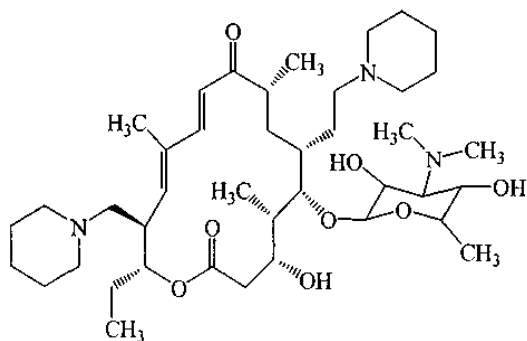
є таким же, що і



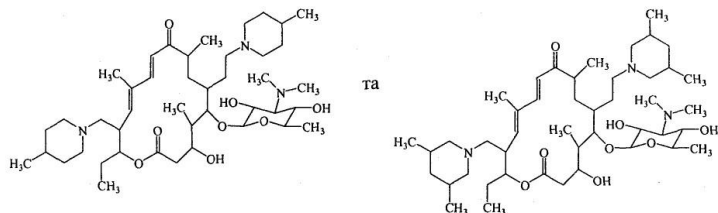
- 15 У деяких варіантах здійснення, наприклад, обидва піперидинілові замісники є піперидином (тобто, кожен з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та R^6 - це водень), так що сполука являє собою 20,23-дипіперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолід:



Такі сполуки включають, наприклад,



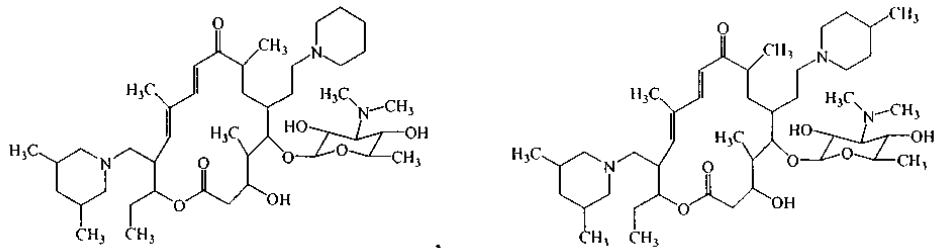
Інші сполуки, що мають ідентичні піперидинілові замісники, включають:

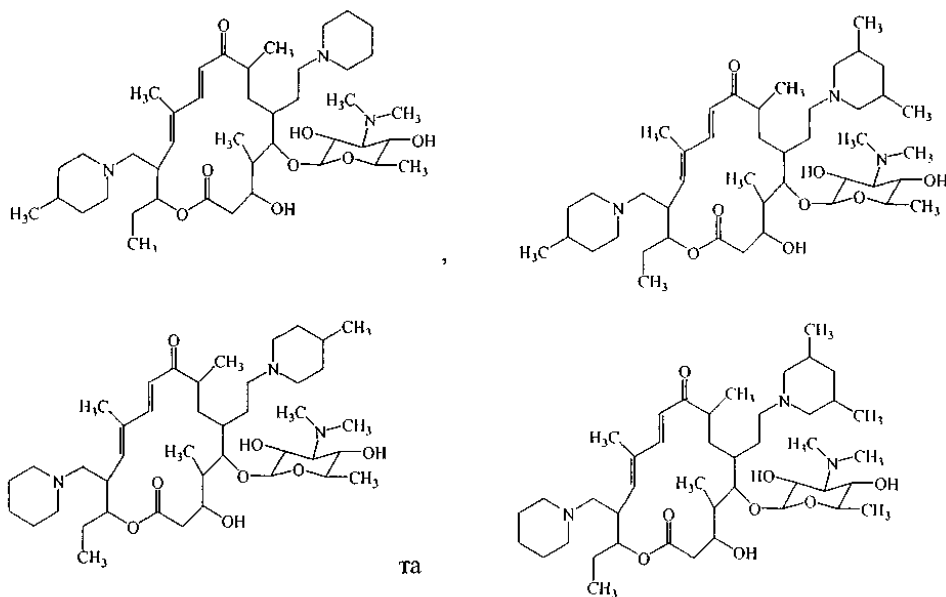


У деяких варіантах здійснення піперидинілові замісники Формули (I) не є ідентичними, а саме:



Сполуки, що мають відмінні піперидинілові замісники, включають:



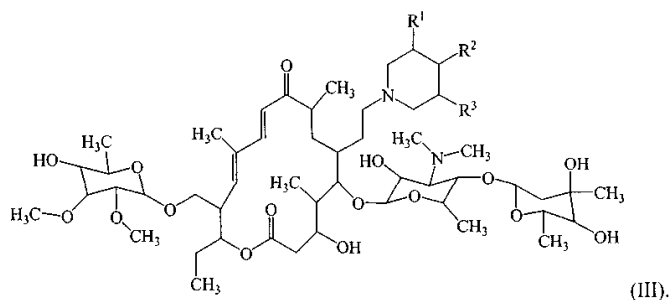


В. Синтез макроліду

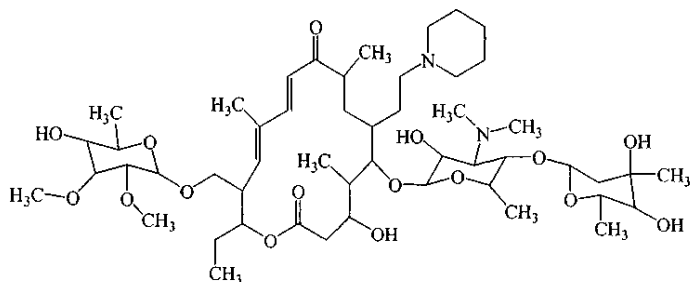
Цей винахід можна застосовувати для синтезу макролідів з матеріалів, звичайно доступних у галузі.

В-1. Одержання сполуки 20-піперидинілтилозину

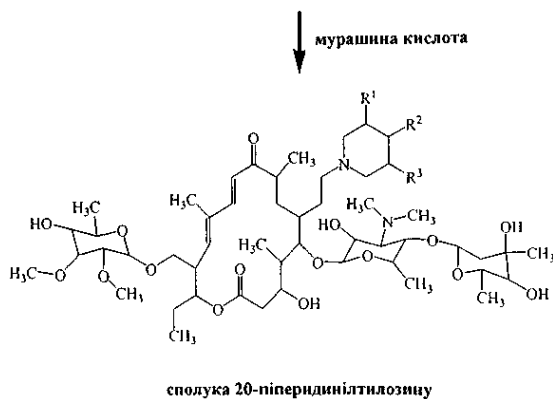
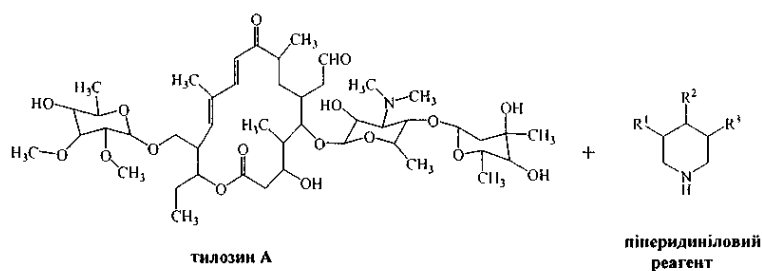
- 5 У деяких варіантах здійснення синтез макроліду починається з або включає одержання сполуки 20-піперидинілтилозину та, зокрема сполуки, яка відповідає за структурою Формулі (III):



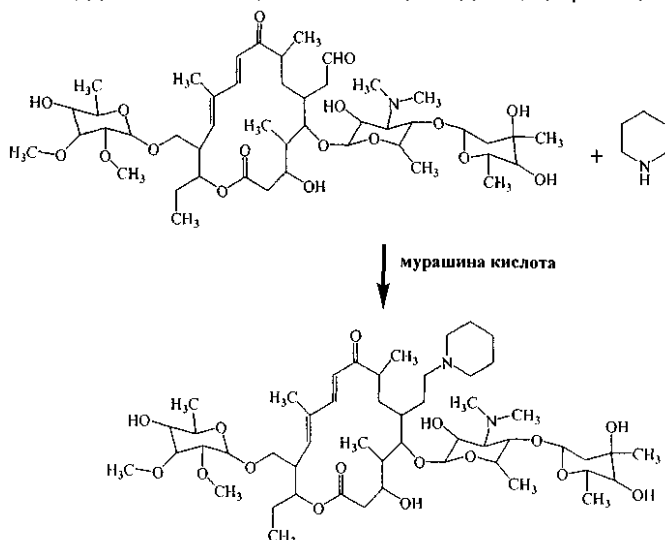
10 У деяких варіантах здійснення кожен з R^1 та R^3 - це метил, та R^2 - це водень; або кожен з R^1 та R^3 - це водень, а R^2 - це метил. В інших варіантах здійснення кожен з R^1 , R^2 , та R^3 - це водень, так що сполука відповідає за структурою



Сполуку 20-піперидинілтилозину можна приготувати з тилозину А та сполуки піперидинілу за допомогою реакції гідроамінування, застосовуючи відновлювальний агент, що включає мурашину кислоту (або "НСООН"):



Там, де кожен з R^1 , R^2 та R^3 - це водень, ця реакція буде наступною:



Тилозин А, сполуки піперидинілу та мурашина кислота є комерційно доступними.

- 5 Реагент тилозину А може, наприклад, бути чистим (або принаймні суттєво чистим) Тилозином А. Альтернативно, як визначається нижче у Розділі В-7, реагент тилозину А може бути частиною суміші, такої як, наприклад, суміш, що включає тилозин А, а також одне або більше похідних тилозину А, таких як тилозин В, тилозин С та/або тилозин D.

- 10 Тилозин А може бути у формі його вільної основи або, альтернативно, у формі солі. Подібним чином похідні тилозину А є необов'язково у формі однієї або більше солей. Передбачається, що придатними можуть бути різноманітні солі. У деяких варіантах здійснення, наприклад, сіль включає фосфатну сіль. В інших варіантах здійснення сіль включає сіль винної кислоти. У ще інших варіантах здійснення сіль включає лимоннокислу або сульфатну сіль. Додаткове обговорення стосовно солей можна знайти нижче у Розділі С.

- 15 Розчинник може включати один або більше розчинників. Незважаючи на те, що розчинник може включати один або більше полярних розчинників у деяких варіантах здійснення, розчинник переважно включає замість цього один або більше неполярних розчинників. "Неполярний розчинник" - це розчинник, який не іонізується достатньо для того, щоб проводити струм, та не може (або принаймні суттєво не може) розчиняти полярні сполуки (наприклад, різні неорганічні солі), проте може розчиняти неполярні сполуки (наприклад, вуглеводні та смоли).
- 20 Взагалі, розчинник переважно не реагує з реагентами, продуктами та будь-якими іншими

інгредієнтами у реакційній суміші. Розчинник може включати, наприклад, хлороформ (або " CHCl_3 "); тетрагідрофуран (або "THF"); дихлорметан (або " CH_2Cl_2 " або "DCM", або "метиленхлорид"); тетрахлорид вуглецю (або " CCl_4 "); етилацетат (або " $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ "); діетиловий етер (або " $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ "); циклогексан (або " C_6H_{12} "); або ароматичні вуглеводневі розчинники, такі як бензол (або " C_6H_6 "), толуол (або " $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ "), ксилол (або " $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)_2$ " або "диметилбензол" (включаючи 1,3-диметилбензол (або "m-ксилол"), 1,2-диметилбензол (або "o-ксилол"), або 1,4-диметилбензол (або "p-ксилол")), етилбензол або їх суміші (наприклад, суміші m-ксилолу, o-ксилолу, p-ксилолу та/або етилбензолу). У деяких варіантах здійснення розчинник включає дихлорметан, хлороформ або етилацетат. В інших варіантах здійснення розчинник включає ксилол. У ще інших варіантах здійснення розчинник включає толуол. У деяких таких варіантах здійснення толуол є особливо переважним, тому що він полегшує застосування звичайних реакційних температур.

У деяких варіантах здійснення розчинник включає суміш розчинників. У деяких таких варіантах здійснення, наприклад, розчинник включає суміш толуолу та дихлорметану. У цьому описі толуол/дихлорметан можуть бути у співвідношенні, наприклад, від приблизно 1:1 до приблизно 100:1 або від приблизно 5:1 до приблизно 8:1 (в об'ємному співвідношенні). У деяких цих варіантах здійснення це співвідношення, наприклад, становить приблизно 8:1 (в об'ємному співвідношенні). В інших варіантах здійснення це співвідношення, наприклад, становить 5,3:1 (в об'ємному співвідношенні).

З метою здійснення амінування реагент тилозину А, сполуку піперидинілу, мурашину кислоти (або джерело мурашиної кислоти) та розчинник звичайно завантажують до реактора та змішують. Ці інгредієнти можна звичайно завантажувати до реактора у будь-якій послідовності.

Реактор може включати різні типи реакторів. У деяких варіантах здійснення, наприклад, реактор - це реактор змішування. Скляні та емальовані реактори часто є переважними, оскільки можна застосовувати будь-який склад, який є стійким до впливу реакційної суміші. Наприклад, також можна застосовувати реактори з нержавіючої сталі.

Звичайно можуть застосовуватися еквімолярні кількості реагенту Тилозину А сполуки піперидинілу та мурашиної кислоти. Проте, як правило, застосовують надлишкові кількості сполуки піперидинілу та мурашиної кислоти відносно молярної кількості реагенту Тилозину А.

У деяких варіантах здійснення від 1 до приблизно 3 еквівалентів (або від 1,05 до приблизно 3 еквівалентів) сполуки піперидинілу завантажуються до реактора. У деяких таких варіантах здійснення, наприклад, до реактора завантажуються від 1,05 до приблизно 1,2 еквівалента сполуки піперидинілу. В інших таких варіантах здійснення до реактора завантажуються від 1,07 до приблизно 1,5 еквівалента сполуки піперидинілу. Тут до реактора можуть бути завантажені, наприклад, приблизно 1,3 еквівалента сполуки піперидинілу. У деяких варіантах здійснення сполуку піперидинілу завантажують до реактора двома або більше порціями, при цьому переважно, щоб наступні порції були меншими ніж перша порція. У деяких варіантах здійснення, наприклад, сполуку піперидинілу завантажують до реактора двома порціями, при цьому кількість другої порції становить приблизно 10% від першої порції. Автори винаходу визначили, що це може сприяти підвищенню перетворенню.

У деяких варіантах здійснення застосовується від 1 до приблизно 10 еквівалентів (або від 1,05 до приблизно 10 еквівалентів, від приблизно 2 до приблизно 5 еквівалентів або від приблизно 2,5 до приблизно 4,5 еквівалента) мурашиної кислоти. У деяких таких варіантах здійснення, наприклад, застосовується приблизно 4,5 еквівалента мурашиної кислоти. У деяких таких варіантах здійснення застосовується від приблизно 2,5 до приблизно 4 еквівалентів мурашиної кислоти. Наприклад, у деяких таких варіантах здійснення застосовується приблизно 3,0 еквіваленти мурашиної кислоти.

Звичайно, кількість розчинника є достатньою для того, щоб, наприклад, попередити (або суттєво попередити) прилипання реагентів, продуктів та інших інгредієнтів реакційної суміші до реактора, або для того, щоб сприяти гомогенному розподіленню реагентів. У деяких варіантах здійснення кількість розчинника становить приблизно 1 л на кг реагенту тилозину А (або там, де реагент тилозину А є частиною суміші реагенту тилозину А та його похідних, на кг загальної тилозинової суміші). Кількість розчинника взагалі становить менш ніж приблизно 40 л на кг реагенту тилозину А (або тилозинової суміші). У деяких варіантах здійснення кількість розчинника становить від приблизно 2 до приблизно 15 л (або від приблизно 5 до приблизно 15 л, від приблизно 5 до приблизно 12 л, від приблизно 5 до приблизно 10 л або від приблизно 8 до приблизно 10 л) на кг реагенту тилозину А (або тилозинової суміші). Для ілюстрації, у деяких таких варіантах здійснення розчинник включає толуол або суміш толуолу та дихлорметану, та кількість розчинника становить від приблизно 8 до приблизно 10 л на кг реагенту тилозину А

(або тилозинової суміші). У цьому описі, наприклад, кількість розчинника може становити приблизно 8 л на кг реагенту тилозину А (або тилозинової суміші).

Принаймні частину реакції (або всю реакцію) звичайно виконують при температурі більш ніж приблизно 20°C, більш ніж приблизно 25°C або більш ніж приблизно 60°C. Взагалі, принаймні частину реакції (або всю реакцію) виконують при температурі, яка не перебільшує точку кипіння розчинника, та більш типово, при температурі, меншій за точку кипіння. Коли, наприклад, розчинник - це толуол, принаймні частину реакції (або всю реакцію) звичайно виконують при температурі, меншій ніж 110°C. Для подальшої ілюстрації, коли розчинник - це ксилол, принаймні частину реакції (або всю реакцію) звичайно виконують при температурі, що становить менше приблизно 165°C. Взагалі, принаймні частину реакції (або всю реакцію) виконують при температурі від приблизно 60°C до приблизно 95°C, від приблизно 70 до приблизно 85°C, від приблизно 70 до приблизно 80°C або від приблизно 75 до приблизно 80°C. У деяких варіантах здійснення, наприклад, температура реакції для принаймні частини реакції (або усієї реакції) становить приблизно 80°C. У деяких варіантах здійснення, наприклад, температура реакції для принаймні частини реакції (або усієї реакції) становить приблизно 76°C. Хоча можна застосовувати температури, що є меншими ніж перелічені вище діапазони, такі температури мають тенденцію відповідати більш повільним швидкостям реакції. Та, хоча можна застосовувати температури, що є вищими ніж перелічені вище діапазони, такі температури мають тенденцію відповідати більш високому виробництву небажаних побічних продуктів.

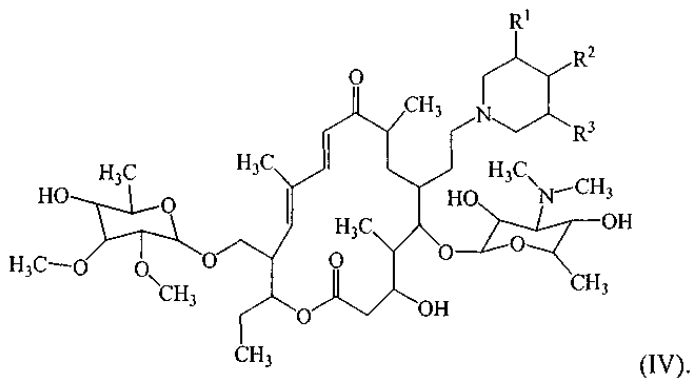
Цю реакцію можна виконувати в широкому діапазоні тиску, включаючи атмосферний тиск, менший, ніж атмосферний тиск, та більший, ніж атмосферний тиск. Звичайно переважно, проте, виконувати реакцію при тиску, що наближається до атмосферного тиску. У переважних варіантах здійснення цю реакцію виконують в умовах інертної атмосфери (наприклад, N₂).

Тривалість реакції може залежати від різних факторів, включаючи, наприклад, температуру реакції, характеристики розчинника, відносну кількість інгредієнтів та бажане перетворення. У реакторі періодичної дії тривалість реакції взагалі становить принаймні приблизно 1 хвилину, звичайно принаймні приблизно 5 хвилин та більш типово принаймні приблизно 1 годину. Тривалість реакції взагалі становить менш ніж приблизно 24 години. У деяких варіантах здійснення, наприклад, тривалість реакції становить від приблизно 0,5 до приблизно 12 годин або від приблизно 1 до приблизно 4 годин. У деяких таких варіантах здійснення тривалість реакції становить приблизно 3,5 години. В інших таких варіантах здійснення тривалість реакції становить від приблизно 1 до приблизно 3 годин. У цих варіантах здійснення тривалість реакції може, наприклад, становити приблизно 2 години. Хоча можна застосовувати меншу тривалість реакції, ніж ці діапазони, така тривалість реакції має тенденцію відповідати меншому ступеню перетворення. Та, хоча, можна застосовувати більшу тривалість реакції, така тривалість реакції має тенденцію відповідати більш високому виробництву забруднень та неефективному застосуванню обладнання та людської праці.

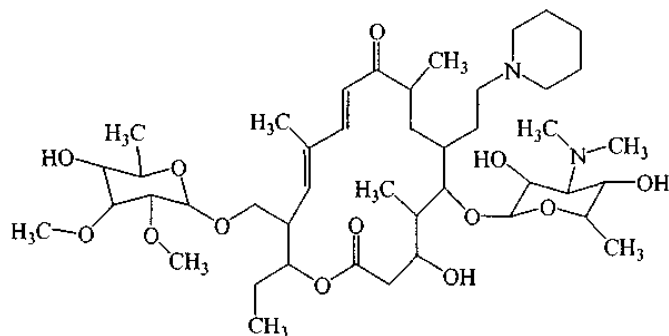
Очищення або виділення продукту можна досягти, застосовуючи, наприклад, різні відомі у галузі способи. Альтернативно, продукт можна застосовувати на наступному етапі без подальшого очищення або виділення.

В-2. Одержання сполуки 23-О-міцинозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилоноліді (Гідроліз замісника мікарозилоксиди)

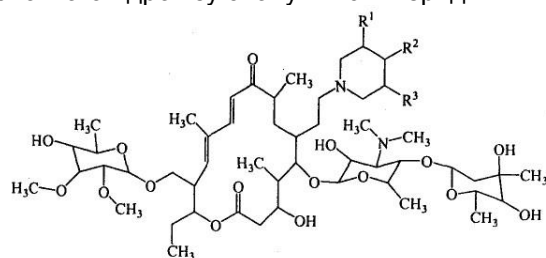
У деяких варіантах здійснення синтез макролідіду розпочинається або включає одержання сполуки 23-О-міцинозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилоноліді та, зокрема, сполуки, що відповідає за структурою Формулі (IV):



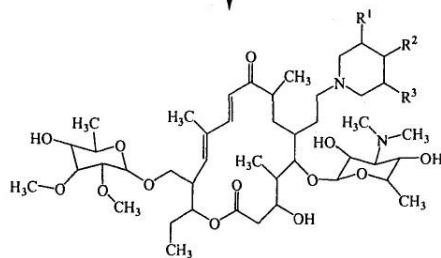
У деяких варіантах здійснення кожен з R^1 та R^3 - це метил, та R^2 - це водень; кожен з R^1 та R^3 - це водень, та R^2 - це метил. В інших варіантах здійснення кожен з R^1 , R^2 та R^3 - це водень, при цьому сполука відповідає за структурою:



- 5 Сполуку 23-О-міцинозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилоноліді можна приготувати шляхом кислотного гідролізу сполуки 20-піперидинілтилозину:

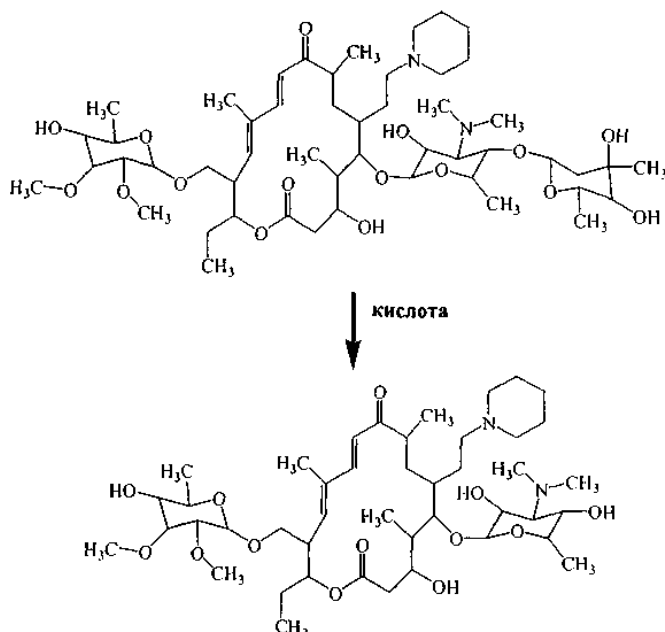


сполука 20-піперидинілтилозину



сполука 23-О-міцинозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилоноліді

Де кожен з R^1 , R^2 та R^3 - це водень, при цьому ця реакція є наступною:



Сполуку 20-піперидинілтилозину, яку застосовують у вищеописаній реакції, можна приготувати, застосовуючи процес, що обговорюється вище у Розділі В-1, можна приготувати, застосовуючи різні процеси (наприклад, процес, що застосовує боргідрид як відновлювальний агент), або отримати від комерційного постачальника. У деяких переважних варіантах здійснення сполуку 20-піперидинілтилозину отримують, застосовуючи процес, описаний вище у Розділі В-1.

Кислота може, наприклад, бути сильною мінеральною кислотою, такою як хлористоводнева кислота (або "HCl"), азотна кислота (або "HNO₃"), фторборна кислота (або "HBF₄"), сірчана кислота (або "H₂SO₄"), фосфорна кислота (або "H₃PO₄"), поліфосфонова кислота (або "PPA") або бромистоводнева кислота (або "HBr"); або сильною органічною кислотою, такою як р-толуолсульфонова кислота або трифтороцтова кислота ("CF₃COOH"). У деяких варіантах здійснення кислота включає HCl. У деяких варіантах здійснення кислота включає HBr. Застосування HBr має тенденцію відповідати меншій кількості забруднень у суміші продукту порівняно з продуктом, одержаним завдяки застосуванню, наприклад, HCl. У деяких варіантах здійснення застосовується суміш кислот (зокрема сильної кислоти з іншою кислотою).

Взагалі, достатня кількість кислоти змішується зі сполукою 20-піперидинілтилозину, для того щоб гідролізувати (тобто, розщепити) замісник мікарозилокси, щоб утворилася гідроксильна група. Звичайно, кількість кислоти буде принаймні становити приблизно один еквівалент на основі кількості сполуки 20-піперидинілтилозину. Взагалі, кислоту додають до реакційної суміші у формі концентрованої композиції. Концентрація звичайно становить не більш ніж приблизно 50% (маси/об'єму), не більш ніж приблизно 48% (маси/об'єму), від приблизно 1 до приблизно 30% (маси/об'єму) або від приблизно 1 до приблизно 24% (маси/об'єму). У деяких варіантах здійснення, наприклад, кислота - це HBr, та концентрація кислотного розчину, що додається до реакційної суміші, становить приблизно 24% (маси/об'єму). У деяких варіантах здійснення концентрована кислота включає суміш кислот, таких як, наприклад, HBr з іншою кислотою.

Інгредієнти можна взагалі завантажувати до реактора у будь-якій послідовності. Реактор може включати різні типи реакторів. У деяких випадках, наприклад, реактор - це реактор змішування. Скляні та емальовані реактори часто є переважними, хоча можна застосовувати будь-який склад, що є стійким до кислотної реакційної суміші.

Принаймні частину гідролізу (або увесь гідроліз) звичайно виконують при температурі, яка перебільшує точку замерзання суміші, що дозволяє змішувати суміш та робити її гомогенною. Переважною звичайно є температура, яка становить принаймні приблизно 10°C (або більш ніж 15°C, або більш ніж 25°C). Взагалі, температура реакції не перебільшує точку кипіння розчинника (наприклад, води) та звичайно становить менше, ніж точка кипіння. У деяких варіантах здійснення принаймні частина реакції (або уся реакція) виконується при температурі, що не перебільшує приблизно 100°C (або не перебільшує приблизно 65°C). У деяких варіантах здійснення, де кислота - це HCl або HBr, температура реакції протягом принаймні частини реакції (або усієї реакції) становить від приблизно 20 до приблизно 60°C. У деяких варіантах здійснення температура реакції протягом принаймні частини реакції (або усієї реакції) не

перебільшує приблизно 40°C. У таких випадках температура реакції протягом принаймні частини реакції (або усієї реакції) може бути, наприклад, від приблизно 20 до приблизно 40°C, від приблизно 25 до приблизно 40°C або від приблизно 30 до приблизно 40°C. У інших варіантах здійснення, де кислота - це HCl або HBr, температура реакції протягом принаймні частини реакції (або усієї реакції) становить від приблизно 45 до приблизно 60°C або від приблизно 50 до приблизно 56°C. Для ілюстрації, у таких варіантах здійснення температура реакції протягом принаймні частини реакції (або усієї реакції) може становити, наприклад, приблизно 56°C. Хоча більш високі температури, ніж ці температурні діапазони, можна застосовувати, такі температури мають тенденцію відповідати більш високому виробництву небажаних побічних продуктів. Та хоча можна застосовувати більш низькі температури, ніж ці температурні діапазони, такі температури мають тенденцію відповідати більш низьким швидкостям реакції. Такі швидкості, проте, можуть бути придатними, враховуючи легкість, з якою цей гідроліз виникає.

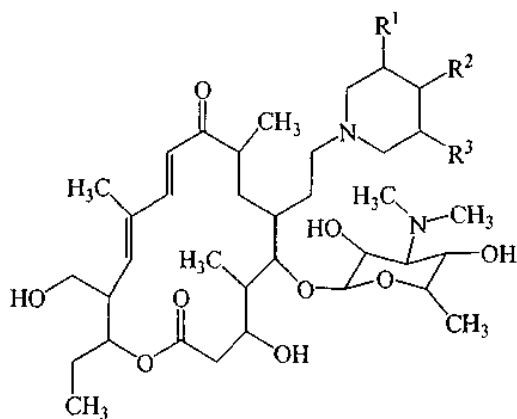
Реакційну суміш можна підтримувати при температурі, яка є незначно меншою, ніж бажана температура реакції, поки кислоту завантажують до реактора. У таких варіантах здійснення температура має тенденцію підвищуватися, коли кислоту завантажили до реактора.

Цю реакцію можна виконувати в широкому діапазоні тиску, включаючи атмосферний тиск, менший, ніж атмосферний тиск, та більший, ніж атмосферний тиск. Звичайно, переважно, проте, виконувати реакцію при приблизно атмосферному тиску.

Тривалість реакції може залежати від різних факторів, включаючи, наприклад, температуру реакції, характеристики розчинника, відносну кількість інгредієнтів та бажане перетворення. У реакторі періодичної дії тривалість реакції може бути менше, ніж хвилина, суттєво спонтанною або спонтанною. Взагалі, проте, тривалість реакції становить принаймні приблизно 1 хвилину, більш типово принаймні приблизно 5 хвилин та іще більш типово принаймні приблизно 15 хвилин. Звичайно, тривалість реакції становить менше, ніж приблизно 3 години. У деяких варіантах здійснення, наприклад, тривалість реакції становить від приблизно 0,25 до приблизно 2 годин, від приблизно 0,25 до приблизно 1,5 години або від приблизно 0,25 до приблизно 1,1 години. Хоча можна застосовувати меншу тривалість реакції, така тривалість реакції має тенденцію відповідати меншому ступеню перетворення. Та, хоча, можна застосовувати більші тривалості реакції, така тривалість реакції має тенденцію відповідати більш високому виробництву забруднень та неефективному застосуванню обладнання та людської праці. Очищення або виділення продукту можна досягти, застосовуючи, наприклад, різні відомі у галузі способи. Альтернативно, продукт можна застосовувати на наступному етапі без подальшого очищення або виділення.

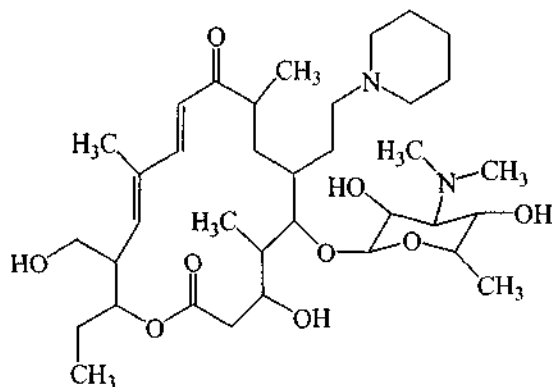
В-3. Одержання сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів (Гідроліз замісника міцинозилоксиди)

У деяких варіантах здійснення синтез макролідів розпочинається або включає одержання сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів та, зокрема, сполуки, що відповідає за структурою Формулі (V):

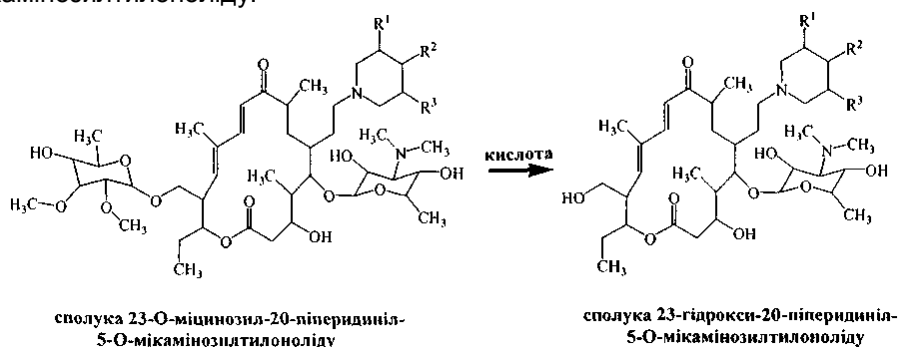


(V).

У деяких варіантах здійснення кожен з R^1 та R^3 - це метил, та R^2 - це водень; кожен з R^1 та R^3 - це водень, та R^2 - це метил. В інших варіантах здійснення кожен з R^1 , R^2 та R^3 - це водень:

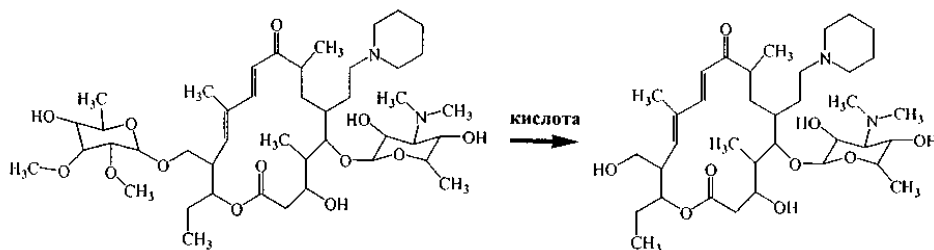


Сполуку 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилоноліді можна приготувати шляхом реакції кислотного гідролізу зі сполуки 23-О-міцинозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилоноліді:



5

Коли кожен R^1 , R^2 та R^3 - це водень, тоді ця реакція є наступною:



Сполуку 23-О-міцинозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилоноліді, яку застосовують у вищезазначеній реакції, можна приготувати, застосовуючи процес, що обговорюється вище у Розділі В-2, приготувати, застосовуючи інший процес або отримати від комерційного постачальника. У деяких переважних варіантах здійснення сполуку 23-О-міцинозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилоноліді готують, застосовуючи процес, що обговорюється вище у Розділі В-2.

10

Кислота може, наприклад, бути сильною мінеральною кислотою, такою як хлористоводнева кислота, азотна кислота, фторборна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, поліфосфонова кислота або бромистоводнева кислота; або сильною органічною кислотою, такою як р-толуолсульфонова кислота або трифтороцтова кислота. У деяких варіантах здійснення кислота включає HCl. У деяких переважних варіантах здійснення кислота включає HBr. Як і у випадку з гідролізом, що обговорюється вище у Розділі В-2, така перевага відбувається завдяки тенденції HBr відповідати меншій кількості забруднень у суміші продукту порівняно з продуктом, одержаним завдяки застосуванню, наприклад, HCl. У деяких варіантах здійснення застосовується суміш кислот (зокрема сильної кислоти з іншою кислотою).

15

20

У варіантах здійснення, де гідроліз міцинозилокси виникає після кислотного гідролізу мікарозилокси, що обговорюється вище у Розділі В-2, кислоти, що застосовуються у реакціях гідролізу міцинозилокси та мікарозилокси, можуть бути різними, хоча звичайно більш переважно, щоб кислоти були однаковими. У деяких варіантах здійснення, наприклад, в обох реакціях застосовується HCl. У інших варіантах здійснення в обох реакціях застосовується HBr.

25

Взагалі, достатня кількість кислоти змішується зі сполукою 23-О-міцинозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилоноліді, для того щоб гідролізувати замісник міцинозилокси для утворення

гідроксильної групи. Звичайно, кількість кислоти буде більшою, ніж приблизно один еквівалент, на основі молярної кількості сполуки 23-О-міцинозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолід. Взагалі, кислоту додають до реакційної суміші у формі концентрованої композиції. Концентрація звичайно становить не більш ніж приблизно 50% (маси/об'єму), не більш ніж приблизно 48% (маси/об'єму), від приблизно 1 до приблизно 30% (маси/об'єму) або від приблизно 1 до приблизно 24% (маси/об'єму). У деяких варіантах здійснення, наприклад, кислота - це HBr, та концентрація кислотного розчину, що додається до реакційної суміші, становить приблизно 24% (маси/об'єму). У деяких варіантах здійснення концентрована кислота включає суміш кислот, таких як, наприклад, HBr з іншою кислотою.

Інгредієнти можна взагалі завантажувати до реактора у будь-якій послідовності. Реактор може включати різні типи реакторів. У деяких випадках, наприклад, реактор - це реактор змішування. Скляні та емальовані реактори часто є переважними, хоча можна застосовувати будь-який склад, що є стійким до кислотної реакційної суміші.

Суміш звичайно підтримують при температурі, що перебільшує точку замерзання суміші, що дозволяє суміші змішуватися та бути гомогенною. Температура реакції протягом, принаймні, частини реакції (або усієї реакції) переважно не перебільшує точку кипіння розчинника (наприклад, води) та звичайно є меншою за точку кипіння. Взагалі, принаймні частину реакції (або всю реакцію) виконують при температурі, що становить принаймні приблизно 10°C, більш ніж приблизно 25°C або принаймні приблизно 48°C. Температура реакції протягом принаймні частини реакції (або усієї реакції) звичайно не перебільшує приблизно 100°C або не перебільшує приблизно 65°C. У деяких варіантах здійснення, наприклад, температура реакції протягом принаймні частини реакції (або усієї реакції) становить від приблизно 10 до 100°C. У деяких варіантах здійснення, коли кислота - це HCl або HBr, температура реакції протягом принаймні частини реакції (або усієї реакції) становить від приблизно 48 до приблизно 60°C. У деяких варіантах здійснення, наприклад, температура протягом принаймні частини реакції (або усієї реакції) становить від приблизно 55 до приблизно 60°C. В інших таких варіантах здійснення температура протягом принаймні частини реакції (або усієї реакції) становить від приблизно 51 до приблизно 57°C (наприклад, 54°C). В іще інших таких варіантах здійснення температура реакції протягом принаймні частини реакції (або усієї реакції) становить від приблизно 50 до 56°C. Хоча можна застосовувати більш низькі температури, ніж ці температурні діапазони, такі температури мають тенденцію відповідати більш низьким швидкостям реакції. Та, хоча більш високі температури, ніж ці температурні діапазони, можна застосовувати, такі температури мають тенденцію відповідати більш високому виробництву небажаних побічних продуктів.

Як і у випадку з гідролізом мікарозилокси, що обговорюється вище у Розділі В-2, реакційну суміш гідролізу міцинозилокси можна підтримувати при температурі, яка є незначно нижчою, ніж бажана температура реакції, у той час, коли принаймні частина кислоти (або уся кислота) завантажуються до реактора.

Цю реакцію можна виконувати у широкому діапазоні тиску, включаючи атмосферний тиск, менший, ніж атмосферний тиск, та більший, ніж атмосферний тиск. Звичайно, переважно, проте виконувати реакцію при приблизно атмосферному тиску.

Тривалість реакції може залежати від різних факторів, включаючи, наприклад, температуру реакції, відносну кількість інгредієнтів та бажане перетворення. У реакторі періодичної дії тривалість реакції звичайно становить менш ніж приблизно 1 хвилину, та більш типово принаймні приблизно 15 хвилин. Звичайно тривалість реакції становить менш ніж приблизно 7 годин. У деяких варіантах здійснення, наприклад, тривалість реакції становить від приблизно 0,5 до приблизно 7 годин. У деяких таких варіантах здійснення, наприклад, тривалість реакції становить від приблизно 1 до приблизно 5 годин або від приблизно 3 до приблизно 5 годин. Хоча можна застосовувати меншу тривалість реакції, ніж ці діапазони, така тривалість реакції має тенденцію відповідати меншому ступеню перетворення. Та, хоча, можна застосовувати більш високі показники тривалості реакції, така тривалість реакції має тенденцію відповідати більш високому виробництву забруднень та неефективному застосуванню обладнання та людської праці.

Коли гідроліз міцинозилокси виникає після гідролізу мікарозилокси, який обговорюється вище у Розділі В-2, тоді дві реакції (тобто, реакції, описані вище у Розділі В-2 та цьому Розділі В-3) можна виконувати як два окремі етапи або як єдину реакцію. Коли реакції виконують як єдину реакцію, тоді реакційну суміш можна підтримувати при однаковій температурі або змінювати (звичайно підвищувати) протягом часу. Якщо реакційна суміш підтримується при однаковій температурі, тоді суміш зазвичай підтримується при температурі, яка становить принаймні приблизно 10°C, звичайно більш ніж приблизно 25°C, більш типово принаймні приблизно 30°C та іще більш типово принаймні приблизно 45°C. У деяких варіантах здійснення

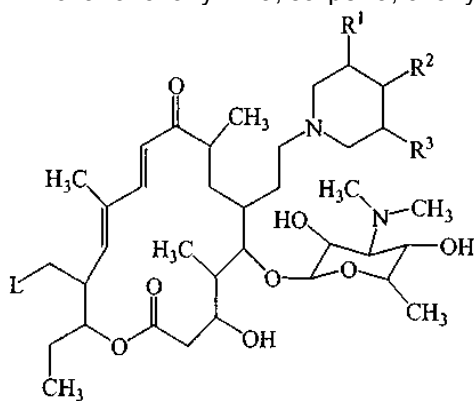
температура підтримується від приблизно 10 до приблизно 100°C. У деяких таких варіантах здійснення, наприклад, температура становить від приблизно 48 до приблизно 70°C. В інших таких варіантах здійснення, наприклад, температура становить від приблизно 50 до 56°C. В інших таких варіантах здійснення, наприклад, температура становить від приблизно 55 до 60°C. В ще інших таких варіантах здійснення температура становить від приблизно 65 до приблизно 70°C. Якщо температура суміші підвищується паротягом часу, тоді температура суміші на початку гідролізу зазвичай становить принаймні приблизно 15 °C або принаймні приблизно 25°C. Коли реакція відбувається від гідролізу мікарозилоксиду до гідролізу міцинозилоксиду, температура переважно підвищується до принаймні приблизно 30°C, принаймні приблизно 45°C або від приблизно 48 до приблизно 70°C. У деяких таких варіантах здійснення підвищена температура становить від приблизно 50 до приблизно 56°C. У інших таких варіантах здійснення підвищена температура становить від приблизно 55 до приблизно 60°C. У ще інших таких варіантах здійснення підвищена температура становить від приблизно 65 до приблизно 70°C. У деяких таких варіантах здійснення реакційна суміш підтримується при температурі, яка є незначно нижчою, ніж бажана температура реакції, поки кислота завантажується до реактора. У таких варіантах здійснення температура має тенденцію підвищуватися після того, як кислоту завантажено до реактора.

Загальна тривалість реакції, коли дві реакції гідролізу об'єднуються, залежить від різних факторів, включаючи температуру реакції, відносну кількість інгредієнтів та бажаний ступень конверсії. Взагалі, проте, тривалість реакції для об'єднаних реакцій гідролізу у реакторі періодичної дії становить принаймні приблизно 4 години. У деяких варіантах здійснення тривалість об'єднаних реакцій становить від приблизно 4 до приблизно 6 годин. У деяких таких варіантах здійснення, наприклад, тривалість об'єднаних реакцій становить приблизно 4 години. Така тривалість реакцій може бути особливо придатною там, де, наприклад, температура реакції становить від приблизно 65 до 70°C. В інших варіантах здійснення тривалість реакції становить приблизно 5 годин. Така тривалість реакції може бути особливо придатною там, де, наприклад, температура реакції становить від приблизно 55 до приблизно 60°C.

Очищення або виділення продукту можна досягти, застосовуючи, наприклад, різні відомі у галузі способи. Альтернативно, продукт можна застосовувати на наступному етапі без подальшого очищення або виділення.

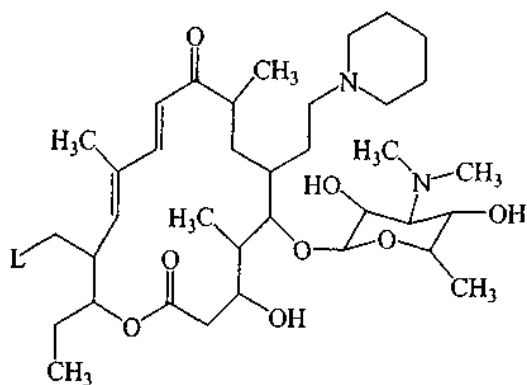
B-4. Одержання активованої сполуки

У деяких варіантах здійснення синтез макролідів розпочинається або включає одержання активованої сполуки та, зокрема, сполуки, яка відповідає за структурою Формулі (VI):



(VI).

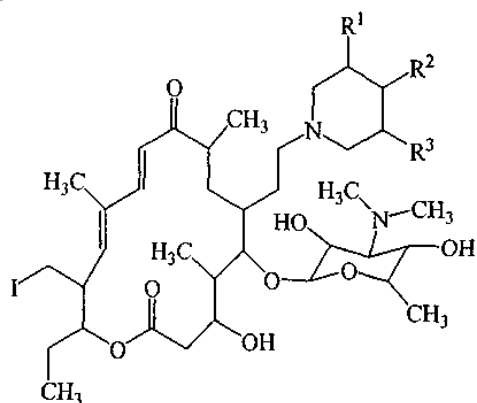
У деяких варіантах здійснення кожен з R¹ та R³ - це метил, та R² - це водень; або кожен з R¹ та R³ - це водень, та R² - це метил. В інших варіантах здійснення кожен з R¹, R² та R - це водень, так що сполука відповідає за структурою:



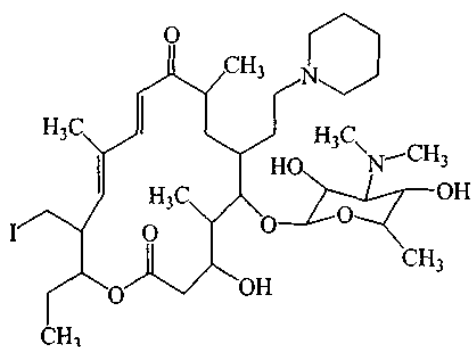
L - це група, що видаляється. Зазвичай, група, що видаляється, - це група, що може заміщуватися групою піперидинілу (звичайно шляхом нуклеофільного заміщення), застосовуючи піперидин у реакції амінування, такий як реакція амінування, що обговорюється

5 нижче у Розділі В-5. У деяких варіантах здійснення, наприклад, L - це йод (-I), бром (-Br), алкілсульфонат та арилсульфонат. Алкілсульфонат та арилсульфонат необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що незалежно вибрані з групи, яка складається з галогену, алкілу та галогеналкілу. У деяких таких варіантах здійснення, наприклад, L - це йод, бром, метилсульфонат (або "-OS(O)₂CH₃" або "мезилат"), трифторметилсульфонат (або "-OS(O)₂CF₃" або "трифлат") або 4-метилфенілсульфонат (або "p-толуолсульфонат" або "тозилат"). У деяких

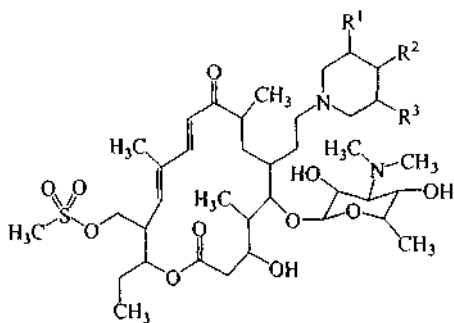
10 варіантах здійснення, L - це йод, та активована сполука відповідає за структурою:



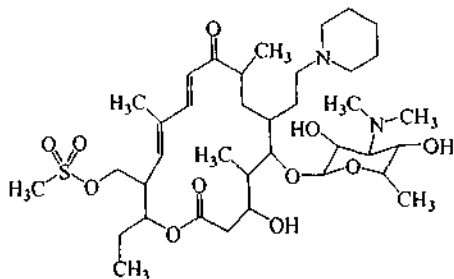
або, коли кожен R¹, R² та R³ - це водень, відповідає за структурою:



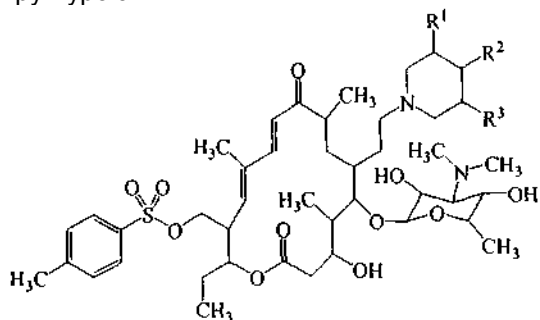
15 У деяких варіантах здійснення, L - це мезилат, та активована сполука відповідає за структурою:



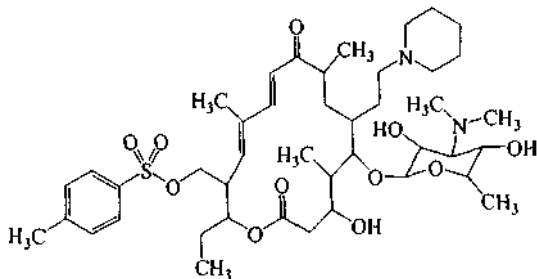
або, коли кожен R^1 , R^2 та R^3 - це водень, відповідає за структурою:



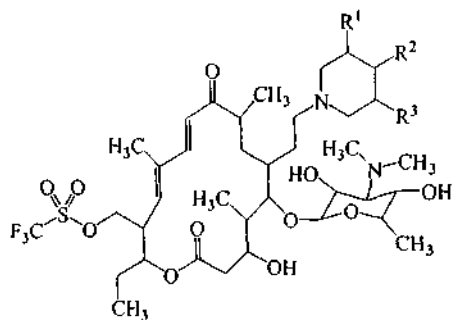
У деяких варіантах здійснення L - це тозилат, та активована сполука відповідає за структурою:



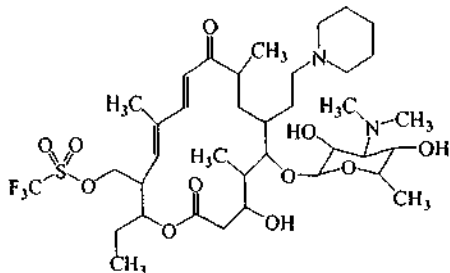
або, коли кожен R^1 , R^2 та R^3 - це водень, відповідає за структурою:



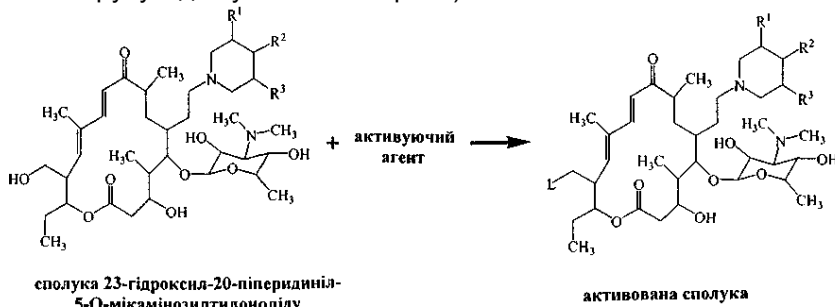
У деяких варіантах здійснення, L - це трифлат, та активована сполука відповідає за структурою:



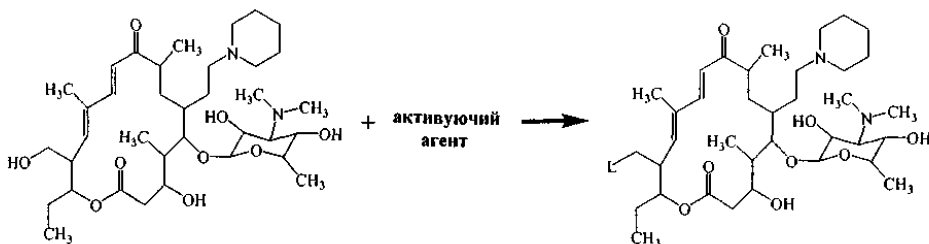
або, коли кожен R^1 , R^2 та R^3 - це водень, відповідає за структурою:



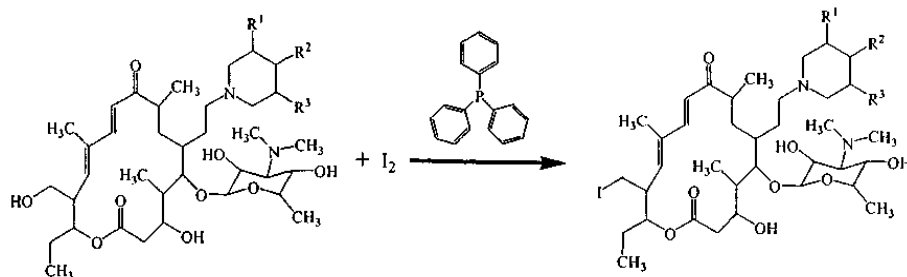
- 5 Активовану сполуку можна приготувати за допомогою реакції активації зі сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів та активуючого агента (тобто, сполуки, яка включає групу відтягування електрона):



Коли кожен R^1 , R^2 та R^3 - це водень, тоді ця реакція є наступною:



- 10 Сполуку 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів, що застосовується у вищевказаній реакції, можна приготувати, застосовуючи процес, що обговорюється вище у Розділі В-3, приготувати, застосовуючи інший процес, або отримати від комерційного постачальника. У деяких варіантах здійснення сполуку 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів отримують, застосовуючи процес, що обговорюється вище у Розділі В-3.
- 15 У деяких варіантах здійснення L - це йод, та активуючий агент утворюється шляхом змішування I_2 та трифенілфосфіну:



Звичайно цю реакцію проводять у присутності одного або більше розчинників. Зазвичай, розчинник переважно не реагує з реагентами, продуктами та будь-якими іншими інгредієнтами у реакційній суміші (хоча, як вказано нижче, розчинник може, наприклад, діяти як допоміжна основа). Розчинник може бути, наприклад, одним або декількома з наступних: дихлорметану ("DCM"), ацетону, ацетонітрилу ("ACN"), трет-бутилметилового етеру (або "tBME"), толуолу та піридину. У деяких варіантах здійснення, наприклад, розчинник включає тетрагідрофуран ("THF"). В інших варіантах здійснення, розчинник включає піридин, який також може діяти як допоміжна основа. У ще інших варіантах здійснення розчинник включає дихлорметан. У деяких таких варіантах здійснення, наприклад, розчинник включає як дихлорметан, так і толуол. У деяких варіантах здійснення відношення дихлорметану до толуолу становить, наприклад, принаймні приблизно 1:1, від приблизно 3:1 до приблизно 10:1 або від приблизно 3:1 до приблизно 5:1. У деяких варіантах здійснення принаймні частина розчинника включає розчинник з етапу процесу, який застосовувався під час одержання та/або очищення сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолід.

Взагалі, кількість розчинника є достатньою для, наприклад, запобігання (або суттєвого запобігання) прилипанню до реактора реагентів, продуктів та інших інгредієнтів реакційної суміші, для розчинення реагентів (зокрема сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолід) та для сприяння гомогенному розподіленню реагентів. Кількість розчинника зазвичай становить принаймні приблизно 1л на кілограм сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолід. Кількість розчинника зазвичай не перебільшує приблизно 100 л на кілограм сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолід.

У деяких варіантах здійснення кількість розчинника становить від приблизно 5 до приблизно 20 л (або від приблизно 5 до приблизно 15 л, або від приблизно 10 до приблизно 12 л) на кілограм сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолід.

Для ілюстрації, у деяких варіантах здійснення кількість розчинника становить приблизно 10 л DCM на кілограм. У інших варіантах здійснення кількість розчинника становить приблизно 12 л DCM на кілограм. У ще інших варіантах здійснення розчинник - це суміш DCM та толуолу (приблизно 4:1 в об'ємному співвідношенні), та кількість розчинника становить приблизно 10 л на кілограм.

Як вказано вище, цю реакцію можна виконувати у присутності основи (або "допоміжної основи"). Основа може бути єдиною основою або комбінацією основ. Основа може включати, наприклад, триетиламін, піридин, імідазол, карбонат калію та/або 4-диметиламінопіридин (або "DMAP"). Присутність основи може підвищувати швидкість реакції. У деяких варіантах здійснення основа включає піридин. У деяких таких варіантах здійснення, наприклад, активуючий агент включає б та трифенілфосфін. У інших варіантах здійснення основа включає імідазол. В інших варіантах здійснення основа включає комбінацію карбонату калію та 4-диметиламінопіридину. У деяких таких варіантах здійснення, наприклад, активуючий агент включає р-толуолсульфонілхлорид. У деяких варіантах здійснення допоміжна основа приєднується до твердого носія (наприклад, смоли).

Коли застосовується основа, молярна кількість основи становить зазвичай принаймні еквівалент молярної кількості сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолід. У деяких варіантах здійснення кількість основи становить принаймні 1,05 еквівалента. Наприклад, у деяких варіантах здійснення молярна кількість основи становить від приблизно 1,1 до приблизно 10 еквівалентів, від приблизно 1,1 до приблизно 5 еквівалентів або від приблизно 1,1 до приблизно 3 еквівалентів. У деяких варіантах здійснення молярна кількість основи становить від приблизно 1,1 до приблизно 1,4 еквівалента (наприклад, приблизно 1,15 або приблизно 1,3 еквівалента). В інших таких варіантах здійснення молярна кількість основи становить приблизно 2,8 еквівалента. Коли застосовують комбінацію основ, загальна молярна кількість основи переважно відповідає діапазонам, описаним вище. Наприклад, коли джерело активуючого агента включає р-толуолсульфонілхлорид, приклад передбаченої кількості основи становить приблизно 1,5 еквівалента карбонату калію та приблизно 1,0 еквівалента 4-

диметиламінопіридину, в розрахунку на кількість сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамшозилтилонолід.

Коли джерело активуючого агента - це I_2 та трифенілфосфін, I_2 , трифенілфосфін, тоді основа (якщо є присутньою) зазвичай спочатку поєднуються у присутності розчинника, щоб утворити активуючий агент до того, як вони об'єднуються зі сполукою 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамшозилтилонолід. Реактор, у якому утворюється активуючий агент, може бути таким самим реактором, що і реактор, у якому активуючий агент поєднується зі сполукою 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамшозилтилонолід. Альтернативно, активуючий агент можна утворити в іншому реакторі, а потім завантажити до реактора, до якого завантажуються сполука 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамшозилтилонолід. I_2 можна додати однією або більше порціями до трифенілфосфіну або навпаки. У деяких варіантах здійснення I_2 додається до трифенілфосфіну двома або більше порціями (наприклад, 5 порціями) або навпаки. Кількість порцій може бути однаковою або різною. Взагалі, поєднання I_2 та трифенілфосфіну відбувається у присутності розчинника, який може, наприклад, включати розчинник (розчинники), що застосовується у реакції заміщення. Якщо основа є присутньою (наприклад, піридин), тоді вона зазвичай поєднується з трифенілфосфіном до початку додавання I_2 . Суміш переважно підтримується при температурі від приблизно 15°C до приблизно 35°C (або від приблизно 20 до приблизно 30°C, наприклад, приблизно 25 °C) під час додавання I_2 до трифенілфосфіну, а потім підтримується при температурі від приблизно 15 до приблизно 35 °C (або від приблизно 20 до приблизно 30°C, наприклад, приблизно 25°C) після додавання протягом принаймні приблизно 1 хвилини (наприклад, 2 хвилин), або протягом принаймні приблизно 5 хвилин, від приблизно 5 до приблизно 60 хвилин, або від приблизно 30 до приблизно 60 хвилин (наприклад, приблизно 40 хвилин). Після цього температура переважно доводиться до температури, що приблизно дорівнює температурі, при якій слід розпочинати реакцію заміщення.

Для того, щоб виконати реакцію заміщення можна взагалі застосовувати еквімолярні кількості сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамшозилтилонолід та активуючого агента. Зазвичай, проте, застосовується надмірна кількість активуючого агента, та типово застосовується принаймні 1,5 еквівалента, зумовлюючись на молярній кількості сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамшозилтилонолід.

У деяких варіантах здійснення, коли активуючий агент утворюється з I_2 та трифенілфосфіну, молярна кількість I_2 та трифенілфосфіну становить для кожного принаймні 1,05 еквівалента, що зумовлюється молярною кількістю сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамшозилтилонолід. Наприклад, у деяких таких варіантах здійснення молярна кількість I_2 та трифенілфосфіну становить для кожного від приблизно 1,05 до приблизно 10 еквівалентів, від приблизно 1,05 до приблизно 5 еквівалентів або від приблизно 1,05 до приблизно 3 еквівалентів. Хоча еквіваленти кожного з I_2 та трифенілфосфіну можуть бути однаковими, еквіваленти трифенілфосфіну звичайно перебільшують еквіваленти I_2 . Для ілюстрації, придатна молярна кількість I_2 та трифенілфосфіну може становити приблизно 2,5 та 2,6 еквівалента, відповідно, що зумовлюється молярною кількістю сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамшозилтилонолід. В інших варіантах здійснення придатна молярна кількість I_2 та трифенілфосфіну становить приблизно 1,9 та 2,0 еквіваленти, відповідно, що зумовлюється молярною кількістю сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамшозилтилонолід. У ще інших варіантах здійснення придатна молярна кількість I_2 становить від 1,05 до приблизно 1,2 еквівалента, що зумовлюється молярною кількістю сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамшозилтилонолід; а придатна кількість трифенілфосфіну становить від приблизно 1,09 до приблизно 1,25 еквівалента, що зумовлюється молярною кількістю сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамшозилтилонолід. Наприклад, придатна молярна кількість I_2 та трифенілфосфіну може становити приблизно 1,06 та приблизно 1,13 еквівалента, відповідно, що зумовлюється молярною кількістю сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамшозилтилонолід. Наступним прикладом може служити те, що придатна молярна кількість I_2 та трифенілфосфіну може альтернативно становити приблизно 1,2 та приблизно 1,25 еквівалента, відповідно, що зумовлюється молярною кількістю сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамшозилтилонолід.

У деяких варіантах здійснення, коли активуючий агент - це р-толуолсульфонілхлорид, тоді молярна кількість р-толуолсульфонілхлориду становить від приблизно 1,1 до приблизно 10 еквівалентів, від приблизно 1,2 до приблизно 5 еквівалентів або від приблизно 1,2 до приблизно 3 еквіваленти, що зумовлюється молярною кількістю сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамшозилтилонолід. Придатна молярна кількість р-толуолсульфонілхлориду може становити, наприклад, 1,2 еквівалента.

Реакцію заміщення можна виконувати у широкому діапазоні тиску, включаючи атмосферний тиск, менший, ніж атмосферний тиск, або більший, ніж атмосферний тиск. Зазвичай переважно, проте, виконувати реакцію при приблизно атмосферному тиску.

Температура реакції для принаймні частини реакції заміщення (або усієї реакції заміщення) зазвичай перебільшує точку замерзання розчинника. Взагалі, температура реакції протягом принаймні частини заміщення (або усього заміщення) не перебільшує точку кипіння розчинника, та зазвичай є меншою, ніж точка кипіння. У деяких варіантах здійснення, наприклад, розчинник - це дихлорментан, та принаймні частина реакції (або уся реакція) виконується при температурі, яка не перебільшує приблизно 45°C. У деяких варіантах здійснення, принаймні частина реакції (або уся реакція) виконується при температурі, яка не перебільшує приблизно 32°C або не перебільшує приблизно 25°C. У деяких таких варіантах здійснення, наприклад, принаймні частина реакції (або уся реакція) виконується при температурі від приблизно -10°C до приблизно 25°C. Наприклад, у деяких варіантах здійснення принаймні частина реакції (або уся реакція) виконується при температурі від приблизно 0°C до приблизно 20°C або від приблизно 12 до приблизно 18°C (наприклад, приблизно 13°C). В інших варіантах здійснення принаймні частина реакції (або уся реакція) виконується при температурі від приблизно -10 до приблизно 45°C або від приблизно 25 до приблизно 45°C. У ще інших варіантах здійснення принаймні частина реакції (або уся реакція) виконується при температурі від приблизно -10 до приблизно 0°C або від приблизно -6 до приблизно -5°C. Хоча можна застосовувати температури, що є нижчими ніж ці діапазони, такі температури мають тенденцію відповідати повільнішим швидкостям реакції. Та, хоча можна застосовувати більш високі температури; ніж ці діапазони, такі температури мають тенденцію відповідати більш високому виробництву небажаних побічних продуктів. Застосування деяких джерел активуючого агента (наприклад, толуолсульфонілхлориду) може, проте, дозволити застосовувати більш високі температури (наприклад, від приблизно 25 до приблизно 45°C). Коли активуючий агент - це йод, зазвичай переважно виконувати реакцію заміщення у температурному діапазоні, внаслідок застосування якого не утворюється неприйнятний рівень забруднень, який є наслідком ди-йодування сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолід.

Тривалість реакції залежить від різних факторів, включаючи, наприклад, температуру реакції, характеристики розчинника, відносну кількість інгредієнтів та бажаний рівень перетворення. У реакторі періодичної дії загальна тривалість реакції зазвичай становить принаймні приблизно 1 хвилину або більш типово принаймні приблизно 45 хвилин. Взагалі, загальна тривалість реакції становить менш ніж приблизно 24 години. У деяких варіантах здійснення, наприклад, загальна тривалість реакції становить менш ніж приблизно 5 годин. Для ілюстрації, у деяких варіантах здійснення тривалість реакції становить від приблизно 45 хвилин до приблизно 5 годин або від приблизно 1 години до приблизно 3 годин. У деяких варіантах здійснення, наприклад, тривалість реакції становить від приблизно 2 до приблизно 3 годин або від приблизно 2 до 2,5 години (наприклад, від приблизно 2 до приблизно 2,2 години). В інших варіантах здійснення тривалість реакції становить від приблизно 5 до приблизно 10 годин, від приблизно 6 до приблизно 10 годин, від приблизно 7 до приблизно 10 годин або від приблизно 7 до приблизно 8 годин. Хоча можна застосовувати менші показники тривалості реакції, такі показники тривалості реакції мають тенденцію відповідати меншим ступеням перетворення. Та, хоча можна застосовувати більші показники тривалості реакції, такі показники тривалості реакції мають тенденцію відповідати більш високому ступеню виробництва забруднень та неефективному застосуванню обладнання та людської праці.

Внаслідок екзотермічної природи реакції заміщення у деяких варіантах здійснення (зокрема, у тих, де застосовується реактор періодичної дії) сполука 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолід поєднується з активуючим агентом скоріше протягом часу (або при численних окремих дозах), а не вся та одразу. У деяких варіантах здійснення це відбувається протягом періоду, що становить принаймні 1 хвилину, принаймні 5 хвилин, від приблизно 5 до приблизно 60 хвилин або від приблизно 30 до приблизно 60 хвилин (наприклад, приблизно 50 хвилин). Для ілюстрації, у деяких варіантах здійснення реакція заміщення виконується при максимальній температурі, що становить приблизно 25°C, та дозування активуючого агента відбувається протягом від приблизно 0,5 до приблизно 1 години, після чого реакція триває протягом ще приблизно 1 додаткової години. В інших варіантах здійснення реакція заміщення виконується при максимальній температурі, що становить приблизно -5°C, та дозування активуючого агента відбувається протягом від приблизно 0,7 до приблизно 1 години, після чого реакція триває протягом приблизно ще 7 додаткових годин.

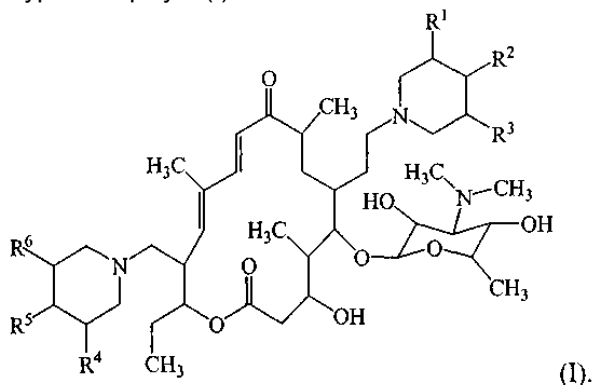
У деяких варіантах здійснення реакцію заміщення гасять, щоб інактивувати залишок йоду та, внаслідок цього, зменшити (та переважно запобігти) утворення побічних продуктів, що є

наслідком такого залишку йоду. Наприклад, у деяких таких варіантах здійснення реакцію гасять водним сульфідом натрію (тобто, Na_2SO_3). Очищення або виділення продукту можна досягти, застосовуючи, наприклад, різні відомі у галузі способи. Альтернативно, продукт можна застосовувати на наступному етапі без подальшого очищення або виділення.

5 Як реакцію утворення активуючого агента, так і реакцію заміщення можна виконувати у реакторах різного типу. У деяких варіантах здійснення, наприклад, реактор - це реактор змішування. Реактор може бути виготовленим з будь-якого складу, що залишається стійким під час впливу реакційної суміші. Такі матеріали включають, наприклад, різні матеріали, такі як скло (включаючи емаль) або нержавіючу сталь.

10 В-5. Одержання макролідів

Як зазначалося вище, макроліди, одержані згідно з цим винаходом, відповідають за структурою Формулі (I):



Тут:

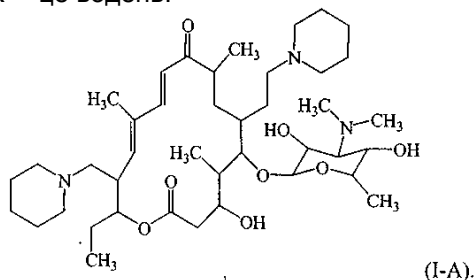
щодо R^1 , R^2 та R^3 :

кожен з R^1 та R^3 - це метил, та R^2 - це водень,
кожен з R^1 та R^3 - це водень, та R^2 - це метил, або
кожен з R^1 , R^2 та R^3 - це водень; щодо R^4 , R^5 та R^6 :

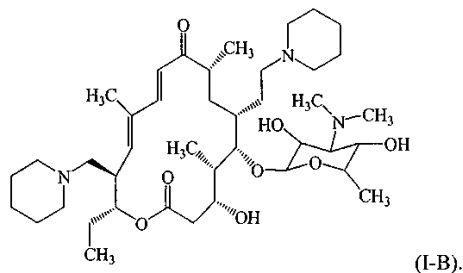
кожен з R^4 та R^6 - це метил, та R^5 - це водень,

кожен з R^4 та R^6 - це водень, та R^5 - це метил, або

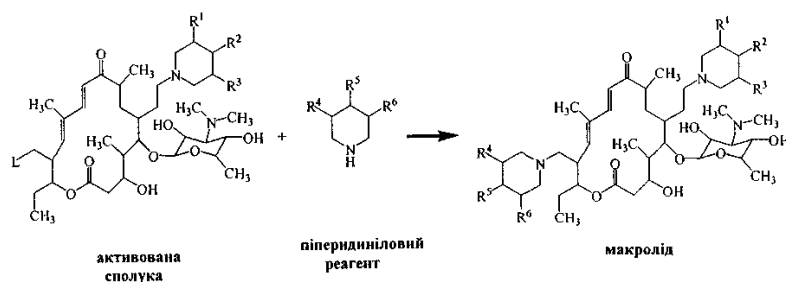
кожен з R^4 , R^5 та R^6 - це водень. У деяких варіантах здійснення кожен з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та R^6 - це водень:



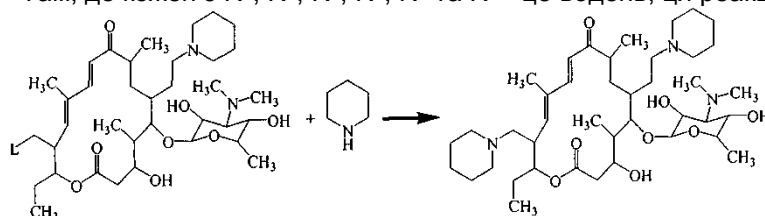
У деяких таких варіантах здійснення, наприклад, сполука відповідає за структурою наступній формулі:



У деяких варіантах здійснення одержання макролідів розпочинається або включає реакцію амінування активованої сполуки сполукою піперидинілу:



Там, де кожен з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та R^6 - це водень, ця реакція є наступною:



Активовану сполуку, що застосовується у вищевказаній реакції, можна приготувати, застосовуючи процес, що обговорюється вище у Розділі В-4, приготувати, застосовуючи інший процес, або отримати від комерційного постачальника. У деяких переважних варіантах здійснення активовану сполуку отримують, застосовуючи процес, що обговорюється вище у Розділі В-4.

Зазвичай, цю реакцію виконують у присутності одного або більше розчинників. Взагалі, розчинник не реагує з реагентами (наприклад, активованою сполукою), продуктами та будь-якими іншими інгредієнтами у реакційній суміші. Розчинник може бути, наприклад, ацетонітрилом (або " CH_3CN "); хлороформом; дихлорметаном; тетрагідрофураном; кетоним розчинником, таким як ацетон (або " CH_3COCH_3 ") або вуглеводневим розчинником, таким як ароматичний вуглеводень (наприклад, толуол або ксилол); або основою, такою як піридин або піперидин. У деяких варіантах здійснення розчинник включає ацетонітрил. У деяких варіантах здійснення розчинник включає тетрагідрофуран. У деяких варіантах здійснення розчинник включає дихлорметан. У деяких варіантах здійснення розчинник включає ксилол. У деяких варіантах здійснення принаймні частина розчинника включає розчинник з етапу процесу, що застосовується під час одержання та/або очищення активованої сполуки.

Кількість розчинника може змінюватися у широкому діапазоні, від повної відсутності розчинника до кількості, при якій утворюються розведені реакційні суміші. Зазвичай, кількість розчинника є достатньою для, наприклад, запобігання (або суттєвого запобігання) прилипанню до реактора реагентів, продуктів та інших інгредієнтів реакційної суміші, або для сприяння гомогенного розподілення реагентів. У деяких варіантах здійснення присутнім є достатня кількість розчинника, так що комбінована кількість активуючого агента та макролідів становить від приблизно 5 до приблизно 50% (маси/об'єму) реакційної суміші. У деяких варіантах здійснення кількість розчинника становить принаймні приблизно 1 л на кілограм активованої сполуки. У деяких таких варіантах здійснення, наприклад, кількість розчинника становить від приблизно 1 до приблизно 100 л (або від приблизно 1 до приблизно 20 л) на кілограм активованої сполуки. Для ілюстрації, у деяких варіантах здійснення приблизно 5 л розчинника (наприклад, ксилолу або тетрагідрофурану) застосовується на кілограм активованої сполуки. Ілюструючи далі, в інших варіантах здійснення приблизно 10 л розчинника (наприклад, ацетонітрилу) застосовується на кілограм активованої сполуки.

У деяких варіантах здійснення амінування виконують у присутності основи. У деяких варіантах здійснення основа включає негідровану основу. Основа може бути, наприклад, карбонатом калію (або " K_2CO_3 "), карбонатом натрію (або " Na_2CO_3 ") або третинним аміном. Присутність такої основи має тенденцію відповідати більш високій швидкості реакції та меншому виробництву забруднень. Вважають, що такі переваги можуть зумовлюватися основою, що вивільнює від протонів сполуку піперидинілу з протонами. Основа переважно не є такою сильною, щоб спричиняти гідроліз лактону у ядрі макролідів. Взагалі, можна застосовувати еквімолярні кількості активованої сполуки та основи. Звичайно, проте, застосовується надлишок основи. У деяких варіантах здійснення застосовується принаймні 1,05 (або від приблизно 1,1 до приблизно 50, від приблизно 2 до приблизно 30, від приблизно 2 до приблизно 20 або від приблизно 2 до приблизно 10) еквівалента основи, що зумовлюється молярною кількістю активованої сполуки, що завантажується до реактора. У деяких таких

варіантах здійснення застосовується приблизно 6,2 еквівалента основи. В інших деяких таких варіантах здійснення застосовується приблизно 10 еквівалентів основи. В ще інших таких варіантах здійснення застосовується від приблизно 1,1 до приблизно 10 (або від приблизно 2 до приблизно 8, або від приблизно 4 до приблизно 6) еквівалентів основи, що зумовлюється молярною кількістю активованої сполуки, що завантажується до реактора. Для ілюстрації, придатна кількість основи може, наприклад, становити принаймні 5 еквівалентів.

Щоб виконати амінування, активовану сполуку, сполуку піперидинілу та розчинник, а також будь-яку основу (що обмежується переліченими у цьому описі) зазвичай завантажують до реактора та змішують. Ці інгредієнти можна взагалі завантажувати до реактора у будь-якій послідовності. Реактор може включати різні типи реакторів. У деяких варіантах здійснення, наприклад, реактор - це реактор змішування. Переважними часто є реактори зі скла, нержавіючої сталі, емальовані реактори, хоча можна застосовувати будь-який склад, що є стійким під впливом реакційної суміші.

Взагалі, можна застосовувати еквімолярні кількості активованої сполуки та сполуки піперидинілу. Зазвичай, проте, застосовують надлишок сполуки піперидинілу. У деяких варіантах здійснення застосовують принаймні 1,05 (або від приблизно 1,1 до приблизно 50, від приблизно 2 до приблизно 30, від приблизно 2 до приблизно 20 або від приблизно 2 до приблизно 10) еквівалента сполуки піперидинілу, що зумовлюється молярною кількістю активованої сполуки, що завантажується до реактора. У деяких таких варіантах здійснення застосовується приблизно 10 еквівалентів сполуки піперидинілу. В інших таких варіантах здійснення застосовується від приблизно 2 до приблизно 8 (або від приблизно 4 до приблизно 6) еквівалентів, що зумовлюється молярною кількістю активованої сполуки, що завантажується до реактора. Для ілюстрації, придатна кількість сполуки піперидинілу може, наприклад, становити приблизно 4,7 еквівалента. Передбачувана придатна кількість сполуки піперидинілу також може, наприклад, становити приблизно 5,7 - 5,8 еквівалента.

Принаймні частина реакції (або уся реакція) зазвичай виконується при температурі, що перебільшує приблизно 20°C або перебільшує приблизно 25°C. Оптимальна температура реакції залежить від, наприклад, розчинника. Зазвичай, принаймні частина реакції (або уся реакція) виконується при температурі, яка не перебільшує точку кипіння розчинника, та зазвичай є меншою, ніж точка кипіння. Взагалі, принаймні частина реакції (або уся реакція) виконується при від приблизно 50 до приблизно 110°C. У деяких варіантах здійснення, наприклад, принаймні частина реакції (або уся реакція) виконується при від приблизно 60 до приблизно 110°C або від приблизно 75 до приблизно 110°C. Для ілюстрації, коли розчинник включає ацетонітрил або толуол, тоді придатна передбачувана температура реакції для принаймні частини реакції (або усієї реакції) становитиме від приблизно 78 до приблизно 110°C (наприклад, 78°C). Для ілюстрації, коли розчинник включає ксилол, тоді придатна передбачувана температура реакції для принаймні частини реакції (або усієї реакції) становитиме від приблизно 95 до приблизно 105°C, та придатна тривалість реакції становитиме приблизно 15 годин. В інших варіантах здійснення розчинник включає тетрагідрофуран, та принаймні частина реакції (або уся реакція) виконується при температурі від приблизно 55 до приблизно 75°C. Хоча можна застосовувати більш низькі температури, ніж ці діапазони, такі показники температури мають тенденцію відповідати більш низьким швидкостям реакції. Та, хоча можна застосовувати більш високі температури, ніж ці діапазони, такі показники температури мають тенденцію відповідати більш високому ступеню виробництва небажаних побічних продуктів. Зазвичай, більш низькі температури можна застосовувати з розчинниками, що мають більшу полярність. Фахівець у галузі зможе відрегулювати температуру відповідним чином.

У деяких варіантах здійснення реакцію амінування виконують при більш ніж одному значенні температури. Наприклад, реакцію можна виконувати спочатку при одній температурі, а потім повільно підвищувати до іншої температури у ході реакції.

Амінування можна виконувати в широкому діапазоні тиску, включаючи атмосферний тиск, тиск, що є меншим ніж атмосферний тиск, та тиск, що перебільшує атмосферний тиск. Зазвичай переважно, проте, виконувати реакцію при приблизно атмосферному тиску.

Тривалість реакції залежить від різних факторів, включаючи, наприклад, температуру реакції, характеристики розчинника, відносну кількість інгредієнтів та бажаний ступень перетворення. У реакторі періодичної дії тривалість реакції становить звичайно принаймні приблизної хвилину, принаймні приблизно 5 хвилин або принаймні приблизно 45 хвилин. Тривалість реакції зазвичай не перебільшує приблизно 24 години. У деяких варіантах здійснення тривалість реакції становить від приблизно 2 до приблизно 15 годин. В інших варіантах здійснення тривалість реакції становить від приблизно 1 до приблизно 5 годин, від

приблизно 2 до приблизно 4 годин або від приблизно 2 до приблизно 3 годин (наприклад, приблизно 2,5 години). В інших таких варіантах здійснення тривалість реакції становить від приблизно 6 до приблизно 15 годин. Хоча можна застосовувати більш низькі показники тривалості реакції, такі показники тривалості реакції мають тенденцію відповідати меншому

5

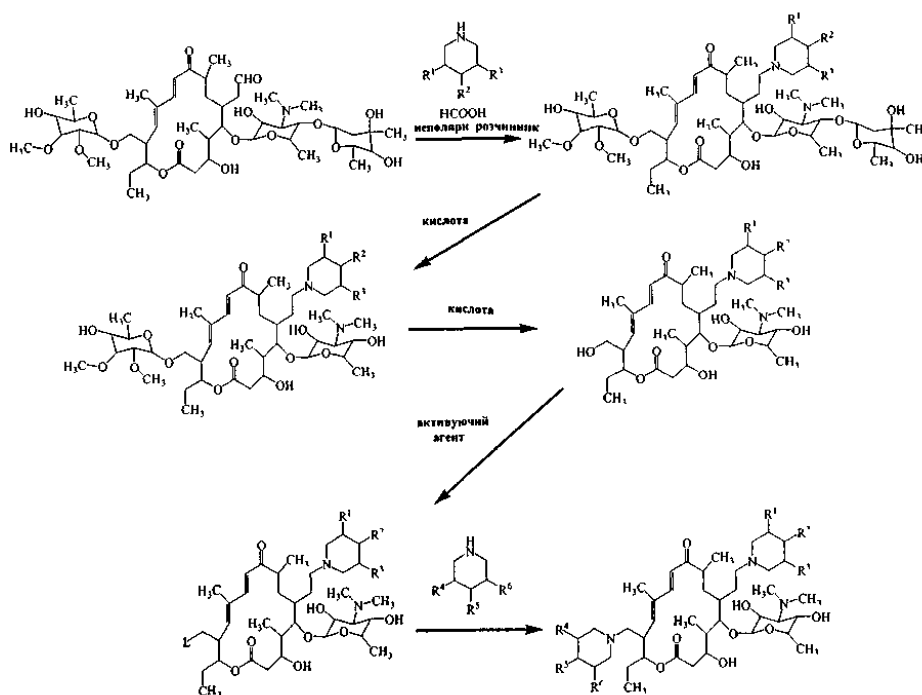
ступеню перетворення. Подальшого очищення або виділення продукту можна досягти, наприклад, різними відомими у галузі способами.

В-6 Приклади передбачуваних схем реакції

10

Цей винахід передбачає будь-які процеси, що застосовують будь-які з вищезазначених реакцій. У деяких варіантах здійснення процес буде включати одну з вищезазначених реакцій. В інших варіантах здійснення процес буде включати дві, три, чотири або усі з вищезазначених реакцій. Наступна Схема I взагалі ілюструє сценарій, при якому застосовуються усі вищезазначені реакції:

Схема I



15

Тут:

щодо R^1 , R^2 та R^3 :

кожен з R^1 та R^3 - це метил, та R^2 - це водень,

кожен з R^1 та R^3 - це водень, та R^2 - це метил, або кожен з R^1 , R^2 та R^3 - це водень; щодо R^4 , R^5 та R^6 :

20

кожен з R^4 та R^6 - це метил, та R^5 - це водень,

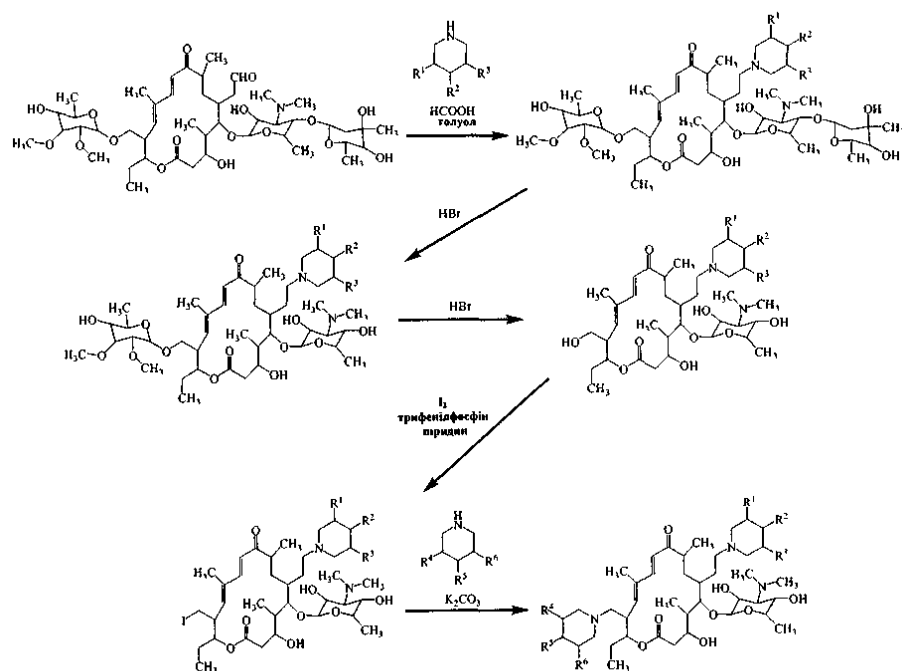
кожен з R^4 та R^6 - це водень, та R^5 - це метил,

або кожен з R^4 , R^5 та R^6 - це водень; L - це група, що видаляється.

Наступна Схема II взагалі ілюструє вищезазначений сценарій, при якому неполярний розчинник у відновлювальному амінуванні включає толуол; кислоти у реакціях гідролізу включають HBr; джерело активуючого агента включає I_2 , трифенілфосфін та піридин; та суміш кінцевої реакції амінування включає карбонат калію:

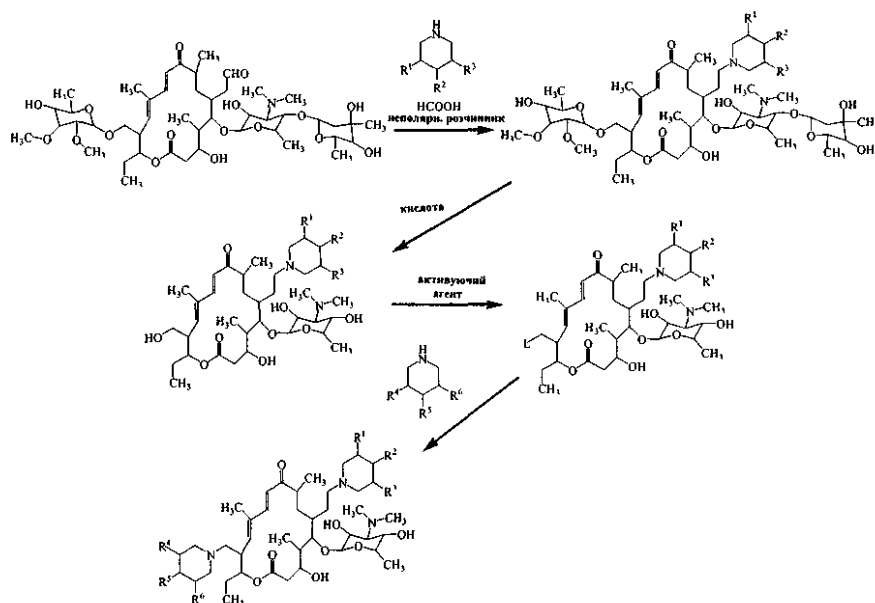
25

Схема II



Наступна Схема III взагалі ілюструє сценарій Схеми I, при якому дві реакції гідролізу виконуються без зупинки першого гідролізу або без виділення продукту з першого гідролізу до початку виконання другого гідролізу:

Схема III

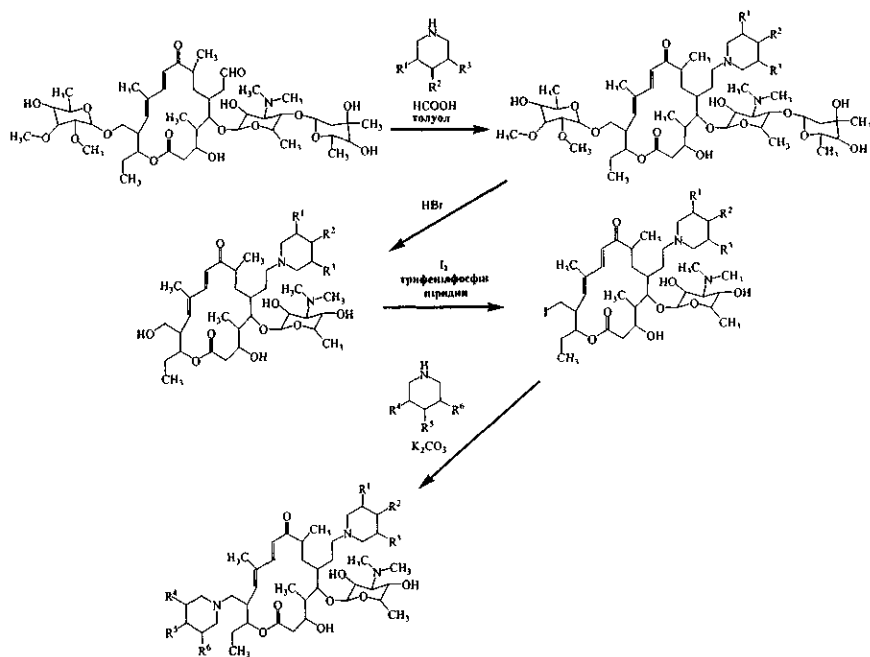


5

Наступна Схема IV взагалі ілюструє сценарій за Схемою I, при якому неполярний розчинник у відновлювальному амінуванні включає толуол; кислоти у реакціях гідролізу включають HBr ; перший гідроліз не припиняється, та продукт першого гідролізу не виділяється перед виконанням другого гідролізу; джерело активуючого агента включає I_2 , трифенілфосфін та піридин; та суміш кінцевої реакції амінування включає карбонат калію:

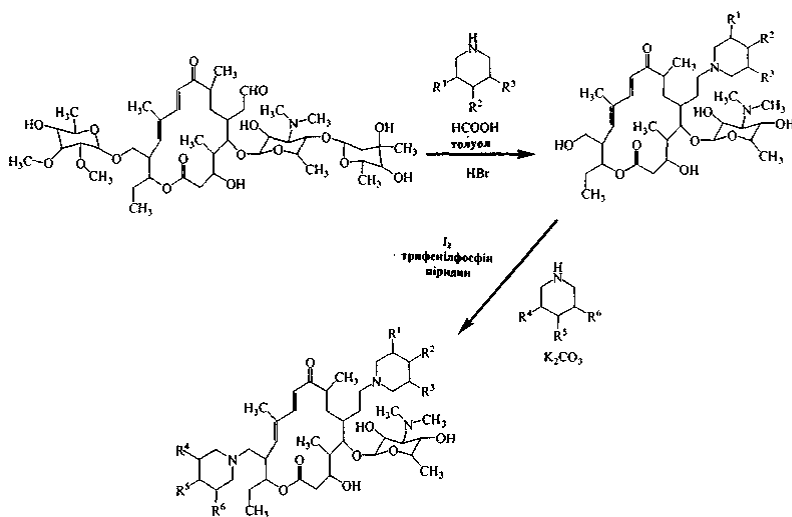
10

Схема IV



Наступна Схема V взагалі ілюструє двоетапний сценарій за Схемою I, при якому неполярний розчинник у відновлювальному амінуванні включає толуол; кислоти у реакціях гідролізу включають HBr; відновлювальне амінування та перший гідроліз не припиняються, та продукти відновлювального амінування та першого гідролізу не виділяються перед початком виконання другого гідролізу; джерело активуючого агента включає I_2 , трифенілфосфін та піридин; суміш кінцевої реакції амінування включає карбонат калію; та реакція активації не припиняється, та продукт реакції активації не виділяється перед виконанням кінцевої реакції амінування:

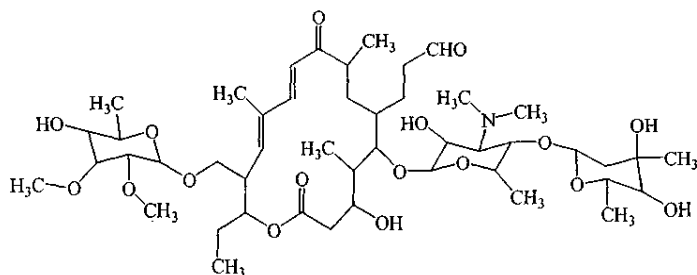
Схема V



10

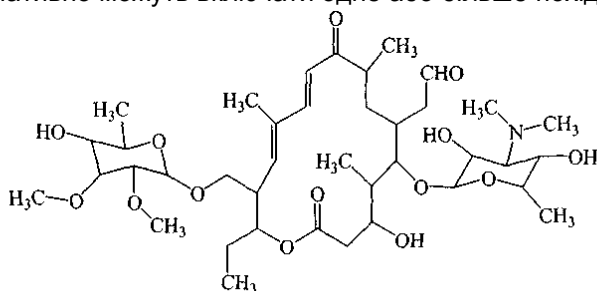
В-7. Тилозиновий реагент

Взагалі, тилозиновий реагент, що застосовується у процесі цього винаходу, включає тилозин А (або його сіль):



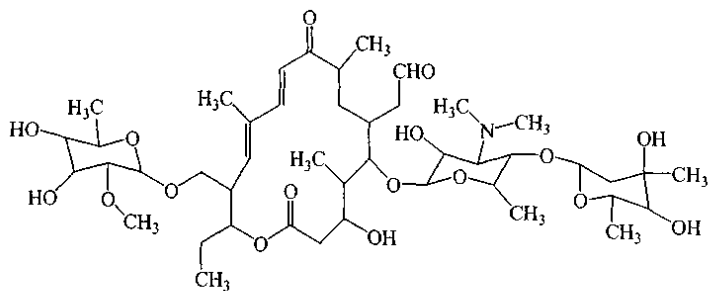
Тилозин А.

Хоча цей винахід передбачає застосування чистого (або принаймні суттєво чистого) тилозину А (або його солі), різні комерційно доступні тилозинові композиції додатково або альтернативно можуть включати одне або більше похідних тилозину А, включаючи:

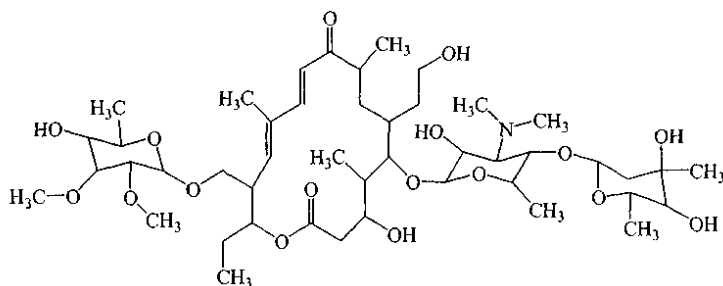


тилозин В (також називається дезмікоцин),

5



тилозин С (також називається макроцин), та



тилозин D (також називається реломіцин).

Взагалі, ці похідні, якщо вони є присутніми, є присутніми тільки у невеликих кількостях. У деяких варіантах здійснення масове відношення тилозину А до загальної комбінованої кількості похідних тилозину А у композиції становить принаймні 1:1. У деяких таких варіантах здійснення, наприклад, це відношення становить принаймні приблизно 4:1, принаймні приблизно 10:1, принаймні приблизно 95:5, принаймні приблизно 98:2 або принаймні приблизно 99:1. В інших таких варіантах здійснення приблизно 100% (за масою) сполук тилозину (тобто, тилозину А та похідних тилозину А) у композиції складається з тилозину А. Передбачаються інші варіанти здійснення, де тилозин А складає менш ніж 50% (за масою) сполук тилозину у композиції. Для ілюстрації, у деяких таких варіантах здійснення масове відношення тилозину D до загальної комбінованої кількості тилозину А та інших похідних тилозину А становить принаймні приблизно 1:1, принаймні приблизно 4:1, принаймні приблизно 9:1, принаймні приблизно 95:5, принаймні приблизно 98:2 або принаймні приблизно 99:1. В інших таких варіантах здійснення приблизно 100% (за масою) сполук тилозину у композиції складаються з тилозину D.

Способи, що обговорюються вище для одержання 20,23-дипіперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів з тилозину А, взагалі можна застосовувати (та до бажаного ступеню модифікувати) для одержання 20,23-дипіперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів з тилозину В, С та/або D на додаток до (або замість) тилозину А.

5 Тилозин В, наприклад, має гідроксил замість замісника мікарозили на 5-мікамінозилі. Отже, проміжний продукт 20-піперидиніл, що походить з тилозину В, не потребує першої реакції гідролізу, що обговорюється вище у Розділі В-2. До деякого ступеню такий проміжний продукт зазнає способу гідролізу, що обговорюється у Розділі В-2, при цьому проміжний продукт буде взагалі залишатися нереактивним або розпочне гідролізуватися на заміснику 23-міцінозилокси.

10 Тилозин С має гідроксил на відміну від метокси на 3-позиції замісника 23-міцінозилокси. Ця різниця взагалі не має впливу стосовно вищезгаданих способів. Цукор звичайно буде розщеплюватися (тобто, гідролізуватися) таким самим чином та при таких самих умовах, що і 23-міцінозилокси тилозину А під час гідролізу, описаного вище у Розділі В-3.

15 Тилозин D має гідроксил на відміну від карбонілу на 20-позиції. Цей гідроксил взагалі не трансформується у піперидиніл при застосуванні способу гідроамінування, описаного вище у Розділі В-1. Залежно від умов реакції, проте, він може стати активованим під час реакції активації, описаній вище у Розділі В-4, а потім амінованим піперидином на 23-позиції під час способу амінування, описаного вище у Розділі В-5.

С. Солі проміжних продуктів та макролідів

20 Цей винахід можна застосовувати для одержання сполук макролідів або проміжних продуктів як у формі вільних сполук, так і у формі солей. Крім того, реагенти, що застосовуються у цьому винаході, можуть бути у формі солей. Солі можуть бути, наприклад, кислотно-адитивними солями. Взагалі, кислотно-адитивні солі можна приготувати, застосовуючи будь-яку неорганічну або органічну кислоту. Залежно від певної сполуки (та/або її кристалічної структури) сіль сполуки може бути переважною внаслідок однієї або більше хімічних або фізичних властивостей солі, таких як стабільність при різних температурах та вологості або бажаної розчинності у воді, олії або іншому розчиннику. У деяких випадках сіль сполуки можна також застосовувати як допоміжний засіб під час виділення або очищення сполуки. У деяких варіантах здійснення (особливо коли сіль призначена для введення тварині, як протилежність до, наприклад, застосування у контексті *in vitro*) сіль є фармацевтично прийнятною.

Солі звичайно можна утворити шляхом, наприклад, змішування вільної макролідної сполуки або проміжної сполуки з кислотою, застосовуючи різні відомі у галузі способи. Приклади часто придатних неорганічних кислот включають хлористоводневу, бромистоводневу, йодистоводневу, азотну, вугільну, сірчану та фосфорну кислоту. Приклади часто придатних органічних кислот включають, наприклад, аліфатичний, циклоаліфатичний, ароматичний, арілаліфатичний, гетероциклічний, карбоксильний та сульфоновий класи органічних кислот. Специфічні приклади часто придатних органічних солей включають холат, сорбат, лаурат, ацетат, трифторацетат (або "CF₃COOH" або "TFA"), формиат, пропіонат, сукцинат, гліколят, глюконат, диглюконат, лактат, малат, тартрат (та його похідні, такі як дибензоїлтартрат), цитрат, аскорбат, глюкоронат, малеат, фумарат, піруват, аспартат, глютамат, бензоат, солі антранілової кислоти, мезилат, стеарат, саліцилат, р-гідроксибензоат, фенілацетат, манделат (та його похідні), ембонат (памоат), етансульфонат, бензолсульфонат, пантотенат, 2-гідроксіетансульфонат, сульфанилат, циклогексиламіноссульфонат, солі (3-гідроксимасляної кислоти, галактарат, галактуронат, адипат, альгінат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропіонат, додецилсульфат, глікогептаноат, гліцерофосфат, гептаноат, гексаноат, нікотинат, 2-нафталсульфонат, оксалат, пальмоат, пектинат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, тіоціанат, тозилат та ундеканоат. У деяких варіантах здійснення сіль включає сіль гідрохлорату, трифторацетату, мезилату, тозилату, тартрату та цитрату.

50 D. Одержання медикаментів та способи лікування із застосуванням макролідів

Макроліди, одержані за вищеописаними процесами, можна взагалі застосовувати, наприклад, для лікування пастерельозу у тварин, зокрема домашньої худоби та свійської птиці. У деяких варіантах здійснення такий макролід (макроліди) застосовується для лікування тварин великої рогатої худоби, що мають бичачу респіраторну хворобу, пов'язану з *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* та *Histophilus somni*. В інших варіантах здійснення такий макролід (макроліди) застосовується для лікування тварин свиней, що мають респіраторну хворобу свиней, пов'язану з *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* та *Bordetella bronchiseptica*.

60 Взагалі, терапевтично ефективна кількість одного або більше таких макролідів вводиться тварині-реципієнту. Як застосовується у цьому патенті, термін "терапевтично ефективна

кількість" складає кількість, що є достатньою для запобігання, зменшення ризику або для уповільнення початку, покращення стану, пригнічення або знищення патогенної інфекції-мішені (мішеней). Взагалі, терапевтично ефективна кількість визначається як кількість, що є необхідною для досягнення концентрації, що є ефективною для контролю патогену-мішені (патогенів-мішеней) на ділянці інфекції (або, коли її застосовують для запобігання, для зменшення ризику або уповільнення початку інфекції на ділянці, сприйнятливої до інфекції). Концентрація на ділянці інфекції (або на ділянці, сприйнятливій до інфекції) переважно принаймні дорівнює рівню MIC₉₀ (мінімальна інгібіторна концентрація, тобто концентрація, що інгібує ріст 90% патогену-мішені) макролідів для патогену-мішені. Таку кількість можна вводити тварині-реципієнту двома або декількома окремими дозами, хоча переважно вводити єдиною дозою. Коли макролід(-и) вводиться з іншим(-и) активним(-и) інгредієнтом(-ами), термін "терапевтично ефективна кількість" позначає загальну кількість макролідів (макролідів), об'єднаних з іншим активним інгредієнтом (інгредієнтами), що є достатньою для запобігання, зменшення ризику, уповільнення початку, покращення стану, пригнічення або знищення патогенної інфекції-мішені (мішеней).

Фактори, що впливають на переважний режим дозування, включають тип (наприклад, вид та порода), вік, вагу, стать, режим харчування, активність та стан тварини-реципієнта; суворість патологічного стану; пристрій, що застосовується для введення композиції, а також спосіб введення, що застосовується, фармакологічні властивості, такі як активність, ефективність, фармакокінетичні та токсикологічні профілі певної композиції, що вводиться; існування додаткового активного інгредієнта (інгредієнтів) у композиції; та те, чи вводиться композиція як частина комбінації ліків та/або вакцини. Отже, дозування, що насправді застосовується, може бути різним для специфічних тварин-пацієнтів, та внаслідок цього може відхилятися від звичайного дозування, на яке вказано вище. Застосовуючи традиційні засоби фахівця у галузі визначити такі регулювання дози.

Взагалі, макролід (макроліди) можна вводити тварині один раз, хоча передбачається, що його можна вводити численну кількість разів.

Для великої рогатої худоби загальна кількість макролідів (макролідів), що вводиться, зазвичай становить від приблизно 0,1 до приблизно 40 мг на кг маси тіла, та більш типово від приблизно 1 до приблизно 10 мг на кілограм маси тіла. Наприклад, у деяких варіантах здійснення кількості, що вводиться великій рогатій худобі, становить приблизно 4 мг на кг маси тіла. Хоча макролід (макроліди) можна вводити великій рогатій худобі у будь-якому віці, у деяких варіантах здійснення макролід (макроліди) вводиться великій рогатій худобі, вік якої становить від приблизно 1 місяця до приблизно 1,5 року або від приблизно 6 місяців до приблизно 1 року. У деяких варіантах здійснення макролід (макроліди) вводиться телятам, яких відняли від вимені та які входять до годувальної ділянки (часто у віці приблизно 6 місяців). В інших варіантах здійснення велика рогата худоба - це телята віком від приблизно 2 до приблизно 12 тижнів, та макролід (макроліди) вводиться з метою профілактики у дозі, що становить від приблизно 1 до приблизно 10 мг на кг маси тіла; або з метою лікування існуючої інфекції у дозі від приблизно 2 до приблизно 20 мг на кг маси тіла.

Для свиней загальна кількість макролідів (макролідів), що вводиться, зазвичай становить від приблизно 0,1 до приблизно 50 мг на кг маси тіла, та більш типово від приблизно 1 до приблизно 10 мг на кг маси тіла. Наприклад, у деяких варіантах здійснення кількості, що вводиться свиням, становить приблизно 4 мг на кг маси тіла. В інших варіантах здійснення кількості, що вводиться свиням, становить приблизно 5 мг на кг маси тіла. Хоча макролід (макроліди) можна вводити свиням у будь-якому віці, у деяких варіантах здійснення макролід (макроліди) вводяться дорослим поросяткам.

Спосіб введення може різнитися залежно від тварин, та у випадку з великими ссавцями, такими як велика рогата худоба, свині та коні, його переважно вводять перорально або парентерально. "Парентеральне введення" включає, наприклад, підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні ін'єкції, внутрішньом'язові ін'єкції, надчеревні ін'єкції, підслизові ін'єкції та інфузії. У деяких варіантах здійснення, наприклад, тварина-реципієнт є представником великої рогатої худоби, та макролідна композиція вводиться підшкірно, а саме у шию. В інших варіантах здійснення, наприклад, тварина-реципієнт є свинею, та макролідна композиція вводиться шляхом внутрішньом'язової ін'єкції.

Макролід(-и) можна застосовувати для утворення фармацевтичної композиції (або "медикаменту"). Передбачається, що така композиція може взагалі включати один або декілька макролідів. Зазвичай, проте, композиція включає також інші інгредієнти.

Інші інгредієнти у композиції можуть включати, наприклад, інші активні інгредієнти. Альтернативно (або додатково), такі інші інгредієнти можуть включати один або декілька

фармацевтично прийнятних носіїв, наповнювачів та/або ад'ювантів (усі разом називаються "ексципієнтами"). Вибір таких ексципієнтів буде залежати від різних факторів, таких як режим введення; пристрій, що застосовується для введення композиції; фармакологічних властивостей, таких як активність, ефективність, фармакокінетичні та токсикологічні профілі певної композиції; існування додаткового активного інгредієнта(-ів) у композиції; та того факту, чи вводиться композиція як частина комбінації ліків та/або вакцини.

Тверді макролідні композиції можуть включати, наприклад, сахариди, такі як лактоза, глюкоза та цукроза; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль та картопляний крохмаль; похідні целюлози, такі як карбоксиметилцелюлоза натрію, етилцелюлоза та ацетат целюлози; тощо.

Рідкі макролідні композиції можуть включати, наприклад, воду, ізотонічний фізіологічний сольовий розчин, розчин Рінгера, етиловий спирт та/або розчин з фосфатним буфером. Такі композиції можуть також включати олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, соняшникова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія та соєва олія, та/або багатоатомні спирти, такі як гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт, маніт, поліетиленгліколь та полі(етиленгліколь-2-пропіленгліколь-2-поліетиленгліколь). Також, наприклад, може бути бажаним у деяких випадках, щоб композиція включала один або більше консервантів. Присутність консерванту може, наприклад, надавати переваги композиціям або розчинникам, які можуть бути композиціями або розчинниками, які можна зберігати протягом тривалих періодів часу, наприклад, днів, тижнів, місяців або років. Коли необхідно вибрати придатний консервант, фактори, які слід враховувати, включають, наприклад, його протимікробну активність; діапазон рН, при якому він має бажану протимікробну активність; мінімальну концентрацію, при якій він має бажану протимікробну активність; його розчинність у воді та інші фізичні характеристики (наприклад, спроможність утворювати піну); його придатність для парентерального застосування; його можливі взаємодії з активним інгредієнтом (інгредієнтами) (наприклад, його вплив на розчинність активного інгредієнта); його можливі взаємодії з неактивними інгредієнтами (наприклад, його вплив на стабільність розчинника); та інші урядові правила, які можуть бути прийнятними, коли композицію або розчинник виробляють, продають або застосовують. Передбачені консерванти включають, наприклад, парабени, пропіленгліколь, бензалконію хлорид, фенілетанол, хлоркрезол, метакрезол, етанол, феноксіетанол та бензиловий спирт.

Додаткове обговорення стосовно фармацевтично прийнятних ексципієнтів, які можуть бути придатними для макролідної композиції, можна знайти у, наприклад, "Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (20th Edition, 2000), яку включено шляхом посилання до цього опису винаходу. Для ілюстрації, інші придатні ексципієнти можуть включати, наприклад, барвники; ароматизатори; та згущувачі, такі як повідонкарбоксиметилцелюлоза та/або гідроксипропілметилцелюлоза.

Зазвичай, макролід(-и) становлять принаймні приблизно 0,5% маси фармацевтичної композиції. Наприклад, у деяких варіантах здійснення для застосування щодо свиней придатні концентрації макроліду для парентерального введення можуть становити, наприклад, від приблизно 5 до приблизно 500 мг/мл, від приблизно 10 до приблизно 100 мг/мл або від приблизно 20 до приблизно 60 мг/мл (наприклад, приблизно 40 мг/мл).

Наводячи додаткові приклади, у деяких варіантах здійснення для застосування щодо великої рогатої худоби придатні концентрації макроліду можуть становити для парентерального введення, наприклад, від приблизно 5 мг/мл до приблизно 2 г/мл, від приблизно 10 мг/мл до приблизно 1,0 г/мл, від приблизно 50 до приблизно 500 мг/мл або від приблизно 100 до приблизно 300 мг/мл (наприклад, 180 мг/мл).

Слід відзначити, що концентрацію макроліду можна змінювати залежно від форми дози. Коли, наприклад, макролід(-и) вводять парентерально, концентрація макроліду є переважно достатньою для забезпечення бажаною терапевтично ефективною кількістю макроліду(-ів) в об'ємі, що є прийнятним для парентерального введення. Максимальний прийнятний об'єм може варіюватися залежно від, наприклад, пристрою, що застосовується для введення, типу парентерального введення, розміру тварини-реципієнта та кінцевої мети користувача.

Наступне обговорення стосовно застосування 20,23-дипіперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів та його похідних для лікування хвороб домашньої худоби та свійської птиці, можна знайти, наприклад, у Патенті США № 6514946. Як вказано раніше, це обговорення включено шляхом посилання до цього патенту.

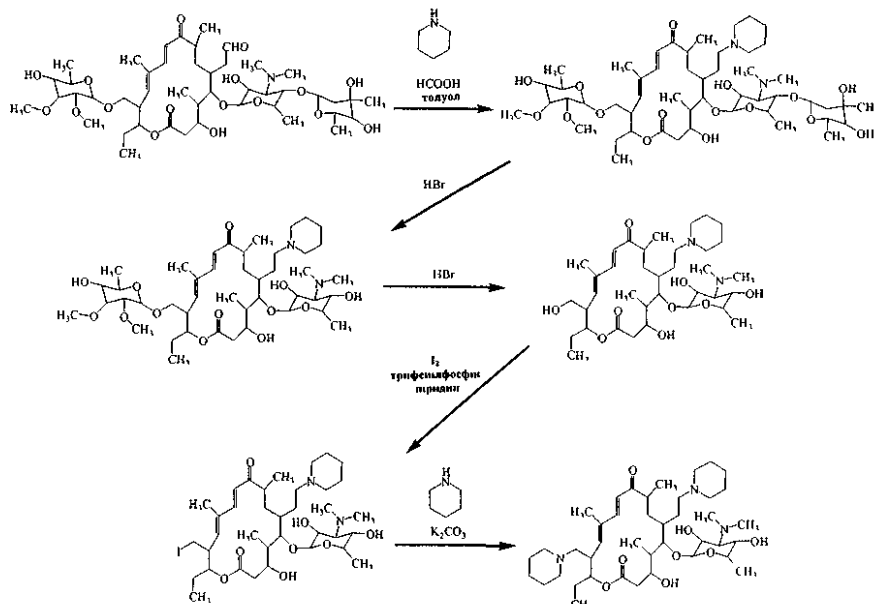
Цей винахід також спрямовано на набори, які є, наприклад, придатними для застосування під час виконання способів лікування, описаних вище. Набір включає терапевтично ефективну кількість принаймні одного з вищеописаних макролідів та інструкції щодо поєднання макроліду(-ів) з принаймні одним ексципієнтом, такі як, наприклад, інструкції для розчинення або суспендування макроліду (макролідів) у рідкому ексципієнті. Набір може далі (або

альтернативно) включати додаткові компоненти, такі як, наприклад, один або декілька пристроїв (наприклад, шприц) для введення композиції, яка включає (або походить від) макролід (макроліди), один або більше додаткових фармацевтичних або біологічних матеріалів, один або більше ексципієнтів та/або один або більше діагностичних засобів.

5 Приклади

Наступні приклади тільки ілюструють варіанти здійснення винаходу та в жодному сенсі не обмежують решту цього опису.

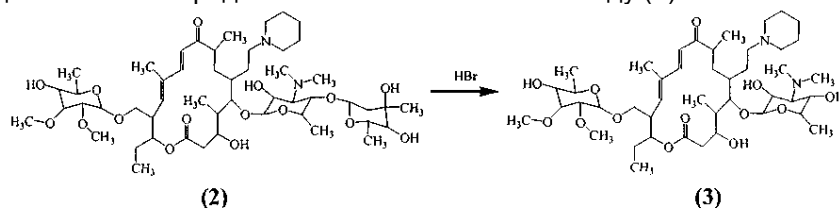
Приклади 1. Одержання 20,23-дипіперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів з тилозину А.



10 Частина А. Гідроамінування. Одержання сполуки 23-О-міцінозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів (2).

Толуол (19,2 кг), тилозин А (1) (3,68 кг; $\geq 80\%$ тилозину А; $\geq 95\%$ тилозину А, В, С та D), піперидин (0,40 кг) та мурашину кислоту (0,55 кг) завантажили до реактора. Суміш нагрівали до 70 - 80°C, при цьому перемішуючи. Перемішування потім продовжили при такій температурі протягом іще 1 - 2 годин. Утворення сполуки 20-піперидинілтилозину (2) контролювали шляхом вискоєфективної рідинної хроматографії. Після завершення реакції ($\leq 2\%$ тилозину А (1)) суміш продукту охолодили до кімнатної температури.

Частина В. Кислотний гідроліз замісника мікарозилоксиди. Одержання сполуки 23-О-міцінозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів (3).

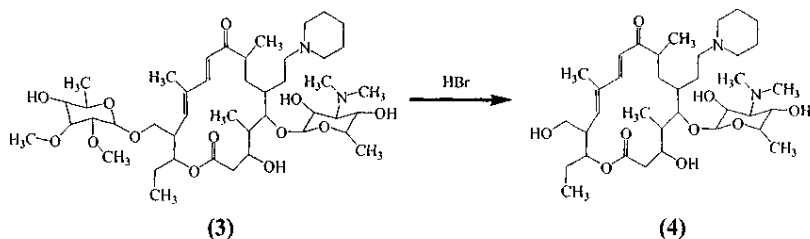


20

HBr (48% HBr, розведена до 24%) додавали до суміші продукту з Частини А, при цьому перемішуючи та підтримуючи суміш при температурі менш ніж 40°C. Після цього фази суміші продукту розділили, застосовуючи період розділення фаз тривалістю 20 хвилин. Температура суміші продукту становила 20-25°C під час розділення фаз. Вискоєфективну рідинну хроматографію нижньої фази застосовували для підтвердження завершення реакції ($\leq 2\%$ сполуки 20-піперидинілтилозину (2)).

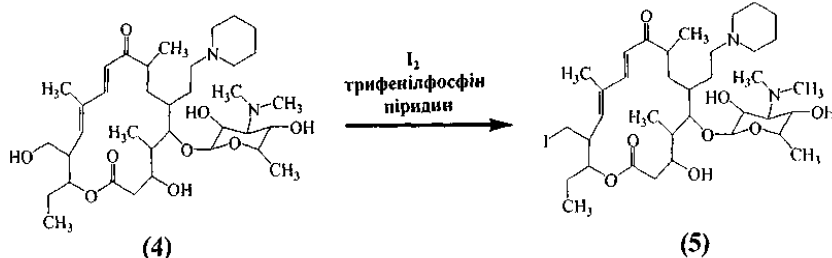
25

Частина С. Кислотний гідроліз замісника міцінозилоксиди. Одержання сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів (4).



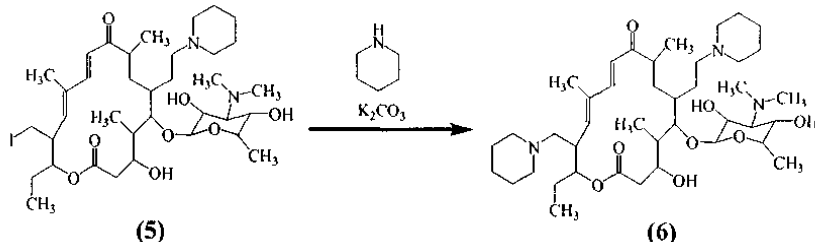
24%-ий HBr (18,4 л) додали при кімнатній температурі до водної фази, одержаної з Частини В, після цього нагрівали до $54 \pm 3^\circ\text{C}$ протягом приблизно 1 години, при цьому перемішуючи. Перемішування продовжували при цій температурі протягом ще 2-4 годин, при цьому реакцію контролювали, застосовуючи вискоєфективну рідинну хроматографію. Після завершення реакції ($\leq 2\%$ сполуки 23-О-міцінозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолід (3)) суміш охолодили до кімнатної температури, застосовуючи охолоджувальну сорочку -10°C . Після охолодження суміш екстрагували дихлорметаном тричі (9,8 кг кожного разу). Водний продукт охолодили до $4-8^\circ\text{C}$, а потім повільно додавали 6 N NaOH (33,6 кг), щоб довести pH до ≥ 10 . Одержану суміш екстрагували дихлорметаном тричі (32,6 кг, 29,3 кг та 24,5 кг) при кімнатній температурі. Об'єднані органічні фази завантажили до окремого реактора. Додали сульфат натрію (2,9 кг; Na_2SO_4) та профільтрували. Потім додали дихлорметан (4,9 кг) та його видалили шляхом дистиляції. Одержаний сирий продукт розчинили та двічі перекристалізували у трет-бутилметиловому етері (6,1 кг кожного разу) при кімнатній температурі. Після цього продукт виділили на фільтрі Nutsch, промили двічі трет-бутилметилним етером (1,0 кг кожного разу) та висушували у поличній сушці в умовах вакууму протягом ночі при 40°C . Кінцевий продукт проаналізували за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії.

Частина D. Йодування. Одержання активованої сполуки (5).



Трифенілфосфін (0,9 кг) та піридин (0,3 кг; вільний від води) розчинили у дихлорметані (11,7 кг) при кімнатній температурі. Потім додали йод (0,8 кг). Одержану суміш потім перемішували, доки не розчинився увесь йод. Суміш потім охолодили до 13°C . Охолоджену суміш додавали до продукту з Частини С у дихлорметані (11,7 кг), при цьому перемішуючи при $15 \pm 3^\circ\text{C}$. Реакцію контролювали за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії та за 2 - 2,5 години визначили, що вона завершилася ($\leq 2\%$ сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолід).

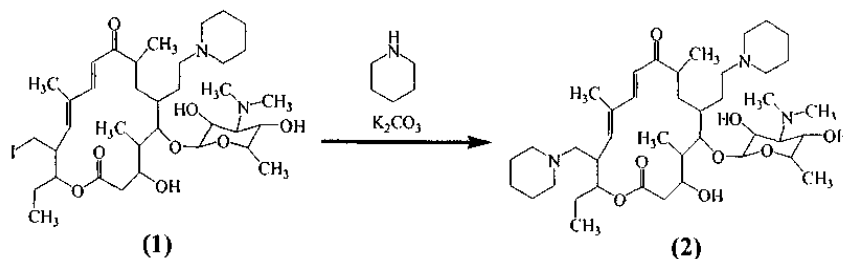
Частина E. Амінування. Одержання 20,23-дипіперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолід (6).



Карбонат калію (1,8 кг), ацетонітрил (16,7 кг) та піперидин (1,1 кг) додали до продукту з Частини D. Одержану суміш потім нагрівали до 78°C , при цьому вилучаючи дихлорметан шляхом дистиляції. Після заміни розчинника на ацетонітрил суміш перемішували протягом 2-2,5 годин при нагріванні зі зворотним холодильником, а потім охолодили до кімнатної температури. Після цього залишок карбонату калію відфільтрували, осад на фільтрі промили ацетонітрилом (2,8 кг) та розчинник вилучили за допомогою дистиляції в умовах вакууму при температурі сорочки 50°C . Одержаний залишок розчинили в етилацетаті (15,8 кг) та змішали з 0,5 N HCl (35,6 кг). Фази розділили при кімнатній температурі та нижню водну фазу екстрагували тричі етилацетатом (15,8 кг застосовували кожного разу). Одержану водну фазу довели до pH 11

шляхом додавання 6 N NaOH (6,4 кг) та екстрагували тричі дихлорметаном (18,7 кг кожного разу) при кімнатній температурі. Об'єднані нижні органічні фази знов завантажили до реактора з сульфатом натрію (5,3 кг). Суміш потім профільтрували, внаслідок чого утворився осад на фільтрі, який, у свою чергу, промили дихлорметаном (4,9 кг) та висушили в умовах вакууму при температурі сорочки 50°C, внаслідок чого отримали макролідний продукт. Цей продукт, у свою чергу, змішали з ацетонітрилом (21,7 л) та перекристалізували. Одержані кристали виділили на фільтрі Natusch, промили двічі холодним ацетонітрилом (3,5 л кожного разу) та висушували в умовах вакууму при 40°C протягом ночі, внаслідок чого отримали макролідний продукт (5). Склад продукту підтвердили шляхом високоефективної рідинної хроматографії.

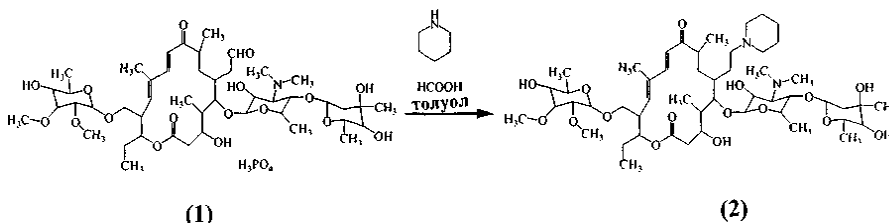
Приклад 2. Альтернативне амінування. Одержання 20,23-дипіперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів (2).



Карбонат калію (0,94 кг), ксилол (5 л) та піперидин (0,55 кг) додали до 1,0 кг активованої сполуки (1), одержаної згідно зі способом у Частині D. Одержану суміш потім нагрівали до 95-105°C протягом 15 годин. Обробка включає розчинення K_2CO_3 у воді; видалення надлишку піперидину; екстрагування у розведений HCl; екстрагування у трет-бутилметилового етеру при pH 11; здійснення переключення розчинника на етанол; та преципітацію, виділення та висушування сирого продукту. Продукт потім перекристалізовують з метилацетату або етилацетату. Склад продукту підтверджується шляхом високоефективної рідинної хроматографії.

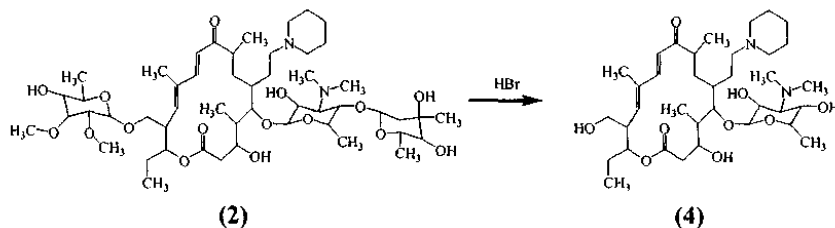
Приклад 3. Інше ілюстративне одержання 20,23-дипіперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів.

Частина А. Відновлювальне амінування. Одержання сполуки 23-О-міцінозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів (2).



Фосфат тилозину (1) та дихлорметан (1,3 л на кг фосфату тилозину) завантажили до реактора. Одержану суміш перемішували, внаслідок чого отримали прозорий розчин. Потім піперидин (1,2 еквіваленти, на основі фосфату тилозину), мурашину кислоту (4,5 еквіваленти, на основі фосфату тилозину) та толуол (6,7 л на кг фосфату тилозину) послідовно завантажували до реактора. Одержану суміш нагрівали до 76°C, при цьому перемішуючи. Перемішування потім продовжили при цій температурі протягом 2,5 годин. Додатковий піперидин (0,1 еквівалент, на основі фосфату тилозину) потім завантажили та одержану суміш перемішували при 76°C протягом 1 додаткової години. Суміш продукту охолодили до 50°C.

Частина В. Кислотний гідроліз замісника мікарозилокси. Одержання 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів (4).

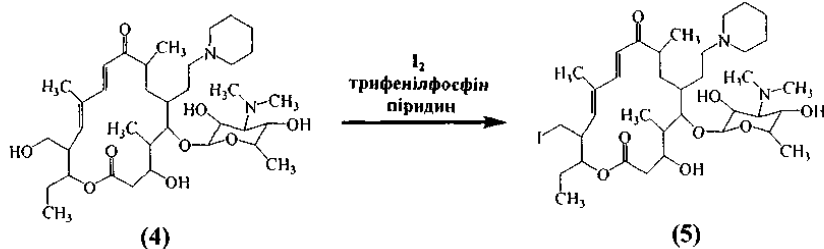


Водну HBr (23,3 еквіваленти, на основі фосфату тилозину, що застосовується у Частині А) додали до суміші продукту з Частини А при 50°C. Одержану суміш перемішували при 56°C протягом 5 годин. Високоефективну рідинну хроматографію застосовували для контролювання реакції.

Коли досягли бажаного перетворення, суміш продукту охолодили. Водну фазу екстрагували двічі дихлорметаном при 25-30°C. Водну фазу потім охолодили до 0°C та рН довели до 10-10,5 за допомогою NaOH при $\leq 5^\circ\text{C}$. Після цього водну фазу екстрагували двічі дихлорметаном при 20°C. Одержані об'єднані органічні фази екстрагували двічі водним NaHCO_3 . Дихлорметан потім видалили з об'єднаних органічних фаз шляхом дистиляції та замінили його ізопропіловим спиртом. Після цього, для того, щоб розпочати преципітацію, додали гептан при 45°C. Суміш потім перемішували при 0°C. Після цього кристалічний продукт виділили шляхом фільтрування. Виділені кристали промили гептаном та ізопропіловим спиртом, висушили та проаналізували за допомогою високоефективної рідинної хроматографії.

Внаслідок вищевказаної процедури отримали 0,23 кг продукту на кілограм фосфату тилозину, що застосовується у Частині А. Цей продукт може містити ізопропіловий спирт. Для того, щоб видалити ізопропіловий спирт, продукт можна розчинити у толуолі та дихлорметані, а потім дистилювати.

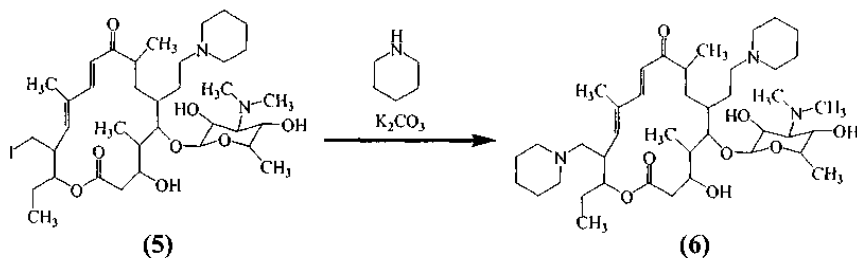
Частина С. Йодування. Одержання активованої сполуки (5).



Трифенілфосфін (0,41 кг на кг продукту з Частини В) розчинили у дихлорметані (12 л на кг трифенілфосфіну, $\leq 100 \text{ млн}^{-1}$ (ррт) H_2O) при 25°C. Потім додали піридин (0,3 кг на кг трифенілфосфіну). Потім додавали йод (0,9 кг на кг трифенілфосфіну) 5 порціями при 25°C. Одержану суміш перемішували протягом 40 хвилин при 25°C, а потім охолоджували до -6°C. Суміш потім додавали до продукту з Частини В протягом 50 хвилин, при цьому перемішуючи при -6°C. Після цього перемішування продовжили протягом 7 годин, при цьому підтримуючи суміш при -5°C. Реакцію контролювали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (якщо достатнє перетворення не досягнute, суміш можна перемішувати при -5°C протягом додаткового періоду часу, наприклад, 1,5 години).

Коли бажане перетворення досягнуто, суміш продукту промили водним розчином Na_2SO_3 при -5°C. Дихлорметан потім видалили з органічної фази шляхом дистиляції та замінили тетрагідрофураном.

Частина D. Амінування. Одержання 20,23-дипіперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолід (6).



Піперидин (0,55 кг на кг продукту з Частини В) додали до продукту з Частини С, а потім додали карбонат калію (0,94 кг на кг продукту з Частини В). Одержану суміш нагрівали до 55°C та потім підтримували цю температуру протягом 3 годин, при цьому перемішуючи. Після цього суміш нагрівали до 72°C протягом 1 години, а потім перемішували при цій температурі протягом 6 годин. Склад продукту проаналізували, застосовуючи високоефективну рідинну хроматографію.

Слова "включають", "включає" та "що включає" у цьому патенті (включаючи формулу винаходу) слід інтерпретувати як "включати", а не "виключати". Наполягаємо, що ця інтерпретація мусить бути такою ж самою, як і інтерпретація цих слів, що надана у патентному законодавстві Сполучених Штатів.

Термін "фармацевтично прийнятний" застосовується як прикметник у цьому патенті, та він позначає, що модифікований іменник відповідає застосуванню у фармацевтичному продукті. Коли він застосовується, наприклад, для опису ексципієнта або солі, він характеризує ексципієнт або сіль так, що вони мають перевагу (переваги), що перебільшують будь-який шкідливий ефект (ефекти), які цей ексципієнт або сіль можуть мати стосовно тварини-реципієнта.

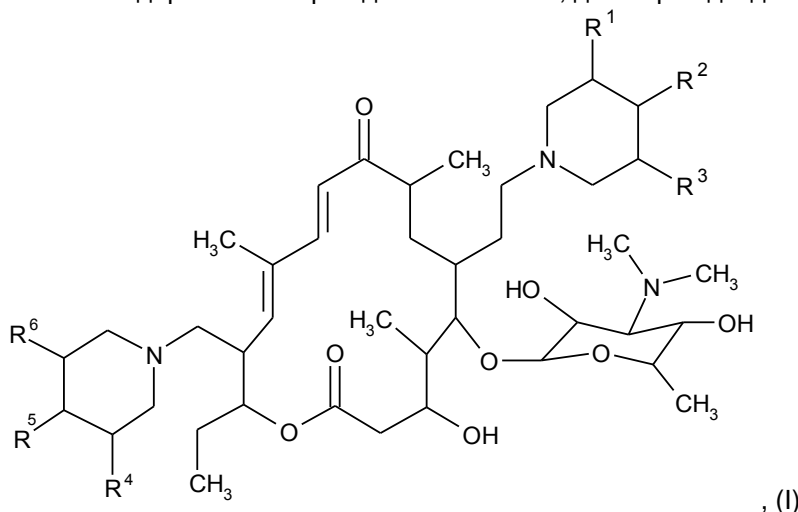
Якщо у цьому патенті не характеризується інакше, термін "кімнатна температура" означає температуру від приблизно 20 до приблизно 25°C.

Усі посилання, що цитуються у цьому патенті, включено шляхом посилання до цього патенту.

- 5 Наведений вище докладний опис переважних варіантів здійснення призначений тільки для ознайомлення інших фахівців у галузі з цим винаходом, його принципами та його практичним застосуванням, так що інші фахівці у галузі можуть адаптувати та застосовувати цей винахід у його численних формах, так що вони можуть найкращим способом адаптувати до вимог певного застосування. Цей винахід, отже, не обмежується вищевказаними варіантами здійснення, та
10 його можна модифікувати різним чином.

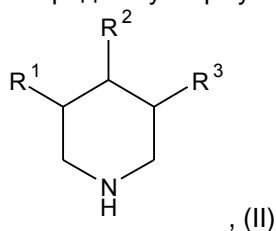
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання макролідів або їх солей, де макролід відповідає за структурою Формулі (I):

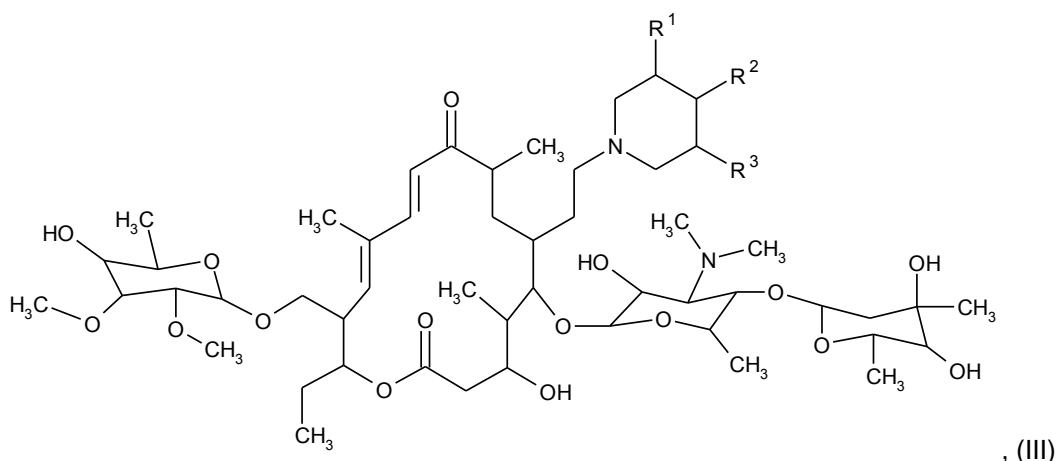


при цьому в способі здійснюють:

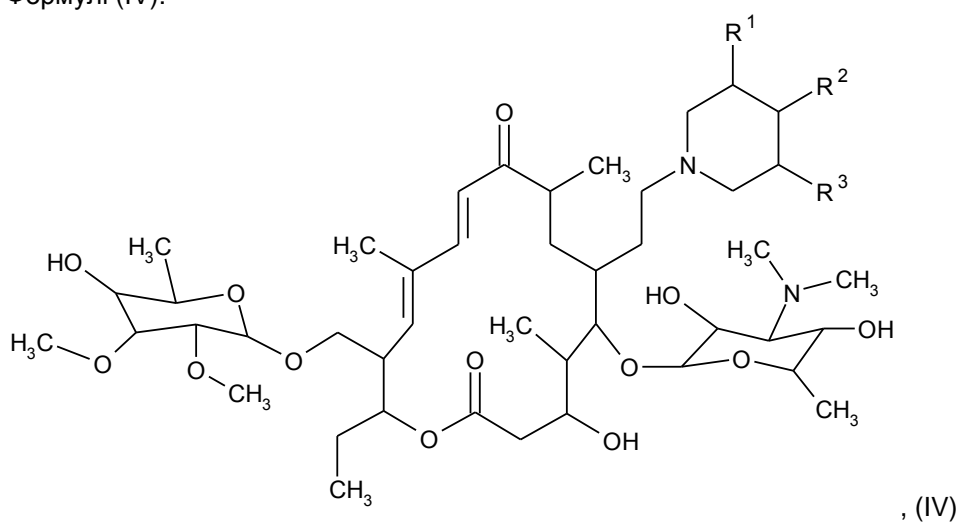
- реакцію тилозину А (або його солі), сполуки піперидинілу Формули (II) та мурашиної кислоти у присутності неполярного розчинника, внаслідок чого утворюється сполука 20-піперидинілтилозину,
20 реакцію сполуки 20-піперидинілтилозину з кислотою, внаслідок чого утворюється сполука 23-О-міцінозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів,
реакцію сполуки 23-О-міцінозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів з кислотою, внаслідок чого утворюється сполука 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів,
25 активацію сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилонолідів активуючим агентом, внаслідок чого утворюється активована сполука, та
реакцію активованої сполуки зі сполукою піперидинілу Формули (VII); при цьому сполука піперидинілу Формули (II) відповідає за структурою:



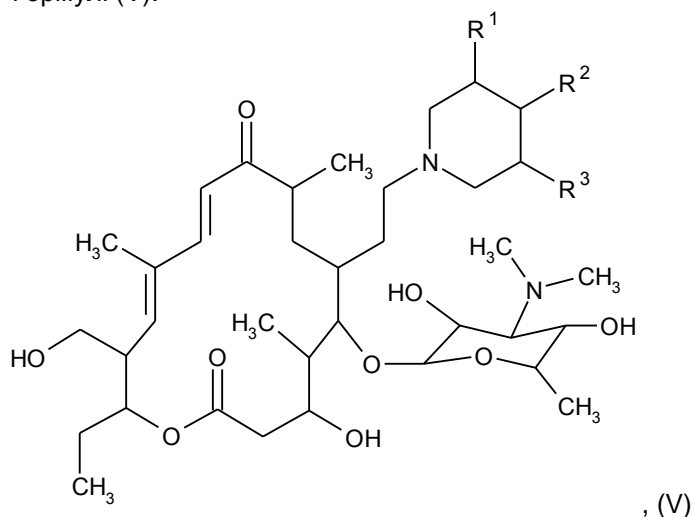
сполука 20-піперидинілтилозину відповідає за структурою Формулі (III):



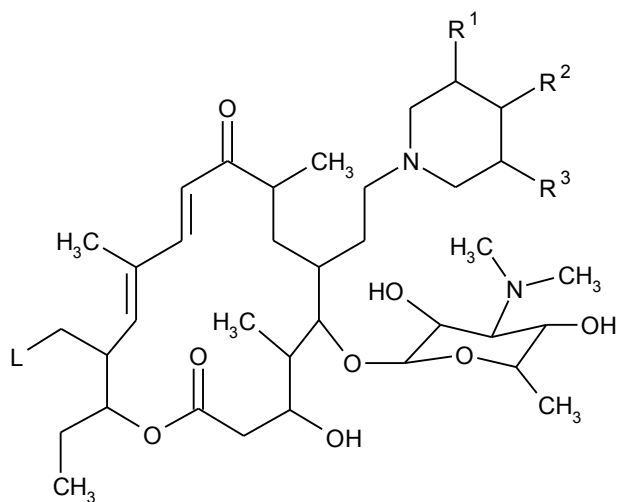
сполука 23-О-міцинозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилоноліді відповідає за структурою Формулі (IV):



5 сполука 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилоноліді відповідає за структурою Формулі (V):

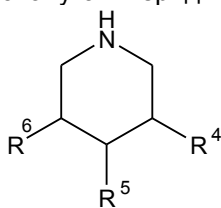


активована сполука відповідає за структурою Формулі (VI):



, (VI)

сполука піперидинілу Формули (VII) відповідає за структурою:



, (VII)

L - це група, що видалається;

- 5 щодо R^1 , R^2 та R^3 :
 кожен з R^1 та R^3 - це метил, та R^2 - це водень,
 кожен з R^1 та R^3 - це водень, та R^2 - це метил, або
 кожен з R^1 , R^2 та R^3 - це водень;
 щодо R^4 , R^5 та R^6 :
 10 кожен з R^4 та R^6 - це метил, та R^5 - це водень,
 кожен з R^4 та R^6 - це водень, та R^5 - це метил, або
 кожен з R^4 , R^5 та R^6 - це водень.

2. Спосіб за п. 1, де в способі також здійснюють:

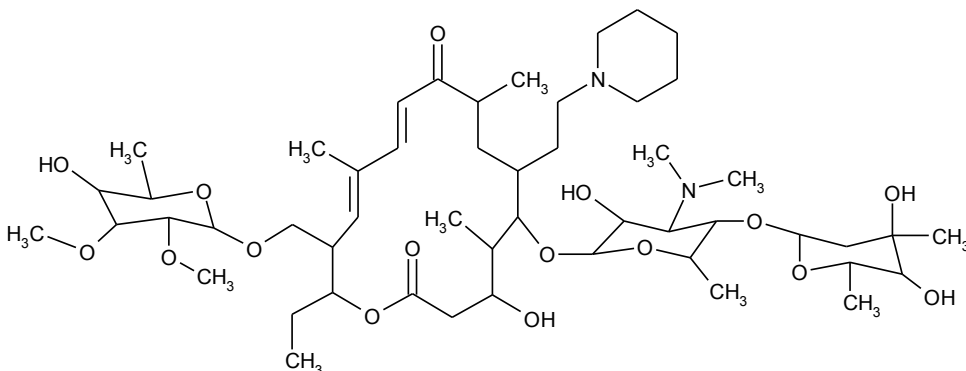
реакцію тилозину А (або його солі), піперидину та мурашиної кислоти у присутності толуолу;

15 реакцію сполуки 20-піперидинілтилозину з HBr;

реакцію сполуки 23-О-міцинозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилоноліді з HBr, та

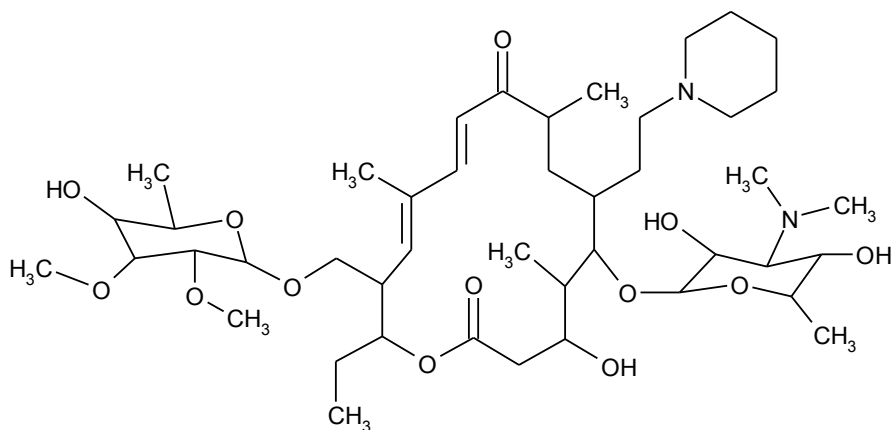
активацію сполуки 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилоноліді активуючим агентом;
 при цьому

сполука 20-піперидинілтилозину відповідає за структурою Формулі (III-A):



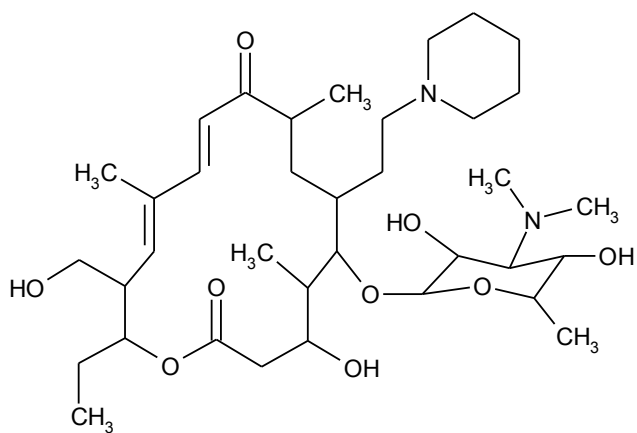
, (III-A)

сполука 23-О-міцинозил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилоноліді відповідає за структурою Формулі (IV-A):



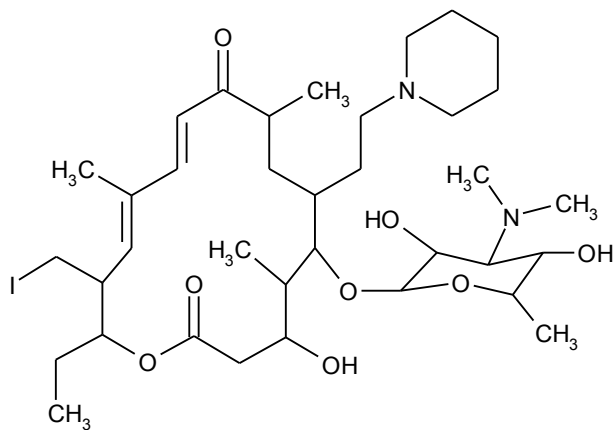
, (IV-A)

сполука 23-гідроксил-20-піперидиніл-5-О-мікамінозилтилоноліді відповідає за структурою Формулі (V-A):



, (V-A)

5 активована сполука відповідає за структурою Формулі (VI-A):

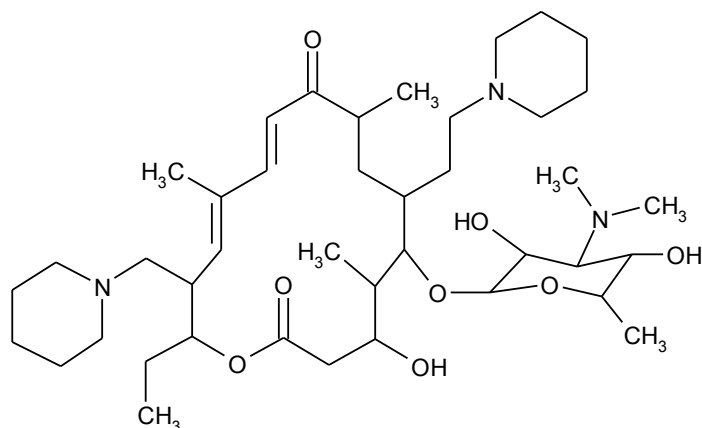


, (VI-A)

активуючий агент одержують шляхом процесу, який включає змішування I₂, трифенілфосфіну та піридину;

сполука піперидинілу Формули (VII) включає піперидин; та

10 макролід відповідає за структурою Формулі (I-A)



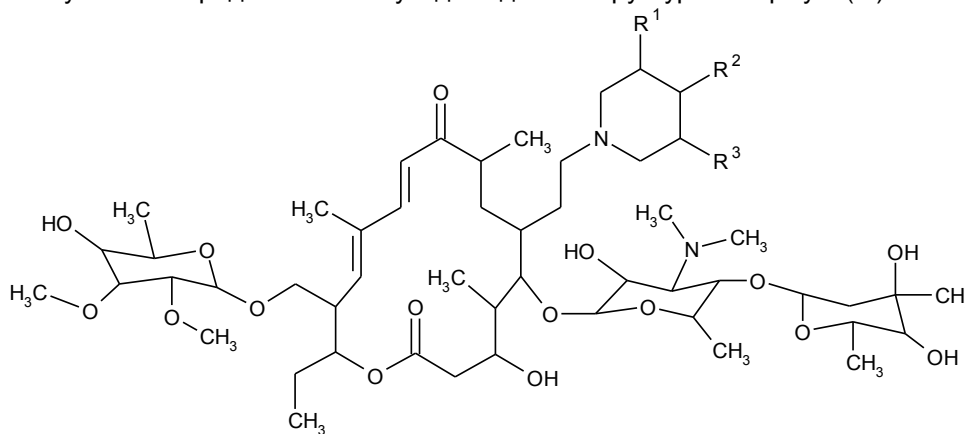
(I-A).

3. Спосіб лікування хвороби, де хворобу вибирають з групи, що складається з пастерельозу, респіраторної хвороби свиней та респіраторної хвороби великої рогатої худоби; причому спосіб включає:

5 одержання макроліду або його фармацевтично прийнятної солі згідно з будь-яким з пп. 1, 2; та введення терапевтично ефективної кількості макроліду або його солі тварині, що потребує такого лікування.

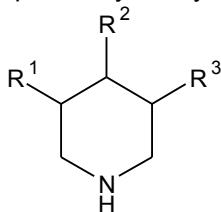
4. Спосіб одержання сполуки 20-піперидинілтилозину або її солі, де:

10 сполука 20-піперидинілтилозину відповідає за структурою Формулі (III):



, (III)

при цьому в способі здійснюють реакцію тилозину А (або його солі), сполуки піперидинілу Формули (II) та мурашиної кислоти у присутності неполярного розчинника; при цьому сполука піперидинілу Формули (II) відповідає структурі:



, (II)

15 та щодо R^1 , R^2 та R^3 :

кожен з R^1 та R^3 - це метил, та R^2 - це водень,

кожен з R^1 та R^3 - це водень, та R^2 - це метил, або

кожен з R^1 , R^2 та R^3 - це водень.

20 5. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 2 і 4, де неполярний розчинник включає толуол.

6. Спосіб за п. 1, де L - це йод.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 2 і 4, де кожен з R^1 , R^2 та R^3 - це водень.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 2 і 4, де кожен з R^4 , R^5 та R^6 - це водень.

9. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 2 і 4, де кожен з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та R^6 - це водень.

Комп'ютерна верстка Л. Купенко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601