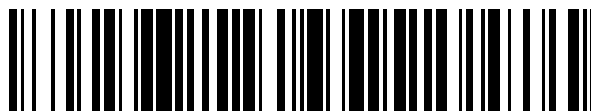


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 950**

51 Int. Cl.:
C07H 17/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07787934 .4**
96 Fecha de presentación: **26.07.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2089408**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2009**

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE MACROLIDOS.**

30 Prioridad:
28.07.2006 US 834067 P
31.07.2006 EP 06118159

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.02.2012

73 Titular/es:
INTERVET INTERNATIONAL B.V.
WIM DE KÖRVERSTRAAT 31
5831 AN BOXMEER, NL y
MICROBIAL CHEMISTRY RESEARCH
FOUNDATION

72 Inventor/es:
BLATTER, Fritz;
BRENNER, Meinrad;
BRINK, Monika;
FLEISCHHAUER, Kerstin;
HU, Guixian;
NIEDERMANN, Hans Peter;
RAGER, Timo;
SCHWEISEL, Tanja;
VEIT, Stephan;
WARRASS, Ralf y
WENNESHEIMER, Heinz-Jörg

74 Agente: **Ungría López, Javier**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 374 950 T3

DESCRIPCIÓN

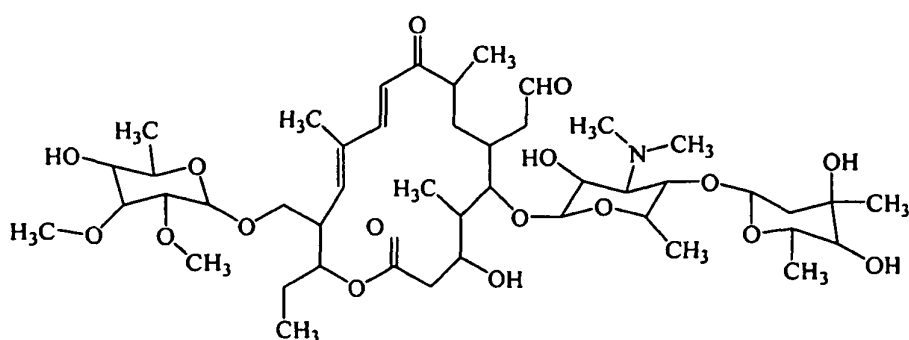
Procedimiento de síntesis de macrólidos

5 **Campo de la invención**

Esta invención se relaciona con un método para preparar macrólidos y, en particular, con un método para preparar 20,23-dipiperidinil-5-O-micaminosiltionolida eventualmente substituida y derivados de la misma.

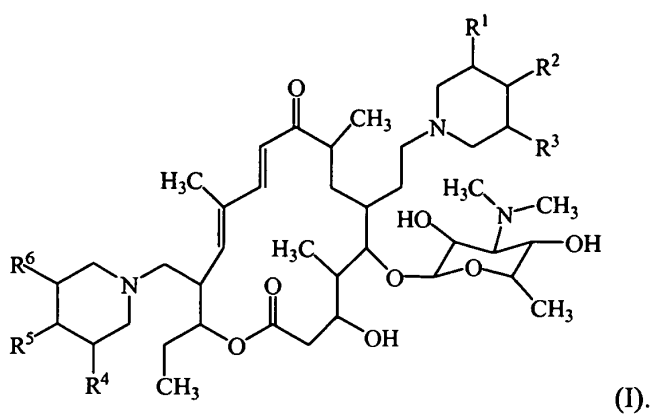
10 **Antecedentes de la invención**

Se sabe desde hace mucho tiempo que los macrólidos son efectivos para el tratamiento de enfermedades infecciosas en humanos, ganado, aves de corral y otros animales. Los primeros macrólidos incluían macrólidos de 16 miembros, tales como, por ejemplo, la tilosina A:



Véase, v.g., la Patente EE.UU. N° 4.920.103 (col. 5, líneas 12-38). Véanse también la Patente EE.UU. N° 4.820.695 (col. 7, líneas 1-32) y EP 0.103.465B1 (página 5, línea 3). A lo largo de los años, se han desarrollado diversos derivados de tilosina con el objetivo de aumentar la actividad y la selectividad antibacterianas.

Como derivados de tilosina, se incluyen, por ejemplo, los compuestos discutidos en la Patente EE.UU. N° 6.514.946, que corresponden en estructura a la Fórmula (I):

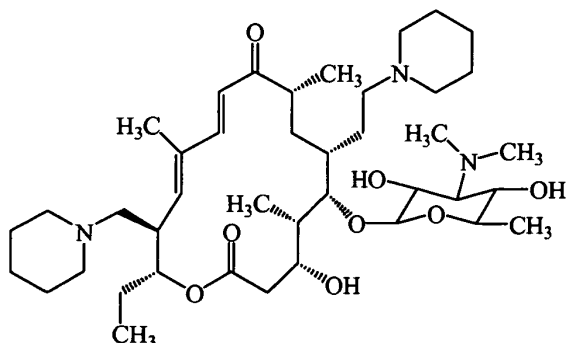


(I).

Aquí:

R¹ y R³ son cada uno metilo y R² es hidrógeno; R¹ y R³ son cada uno hidrógeno y R² es metilo; o R¹, R² y R³ son cada uno hidrógeno; y R⁴ y R⁶ son cada uno metilo, y R⁵ es hidrógeno; R⁴ y R⁶ son cada uno hidrógeno y R⁵ es metilo; o R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno hidrógeno.

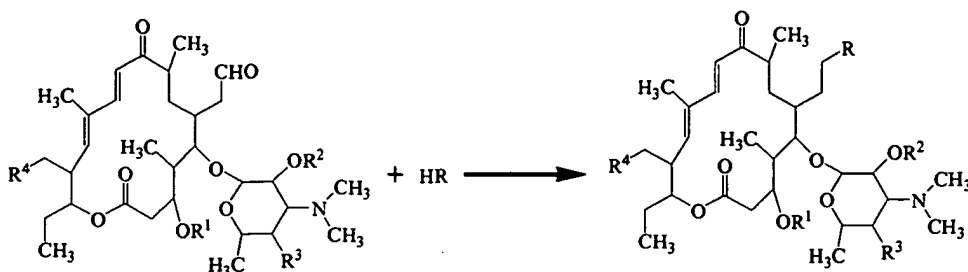
Dichos compuestos incluyen, por ejemplo, la 20,23-dipiperidinil-5-O-micaminosiltionolida, que tiene la siguiente estructura:



Se cree que estos compuestos, y particularmente la 20,23-dipiperidinil-5-O-micaminosiltionolida, tienen atributos farmacocinéticos y farmacodinámicos para un tratamiento seguro y efectivo de, por ejemplo, la pasteurelosis, la enfermedad respiratoria bovina y la enfermedad respiratoria porcina. Se incluye una discusión relacionada con el uso de estos compuestos para tratar enfermedades del ganado y de las aves de corral en la Patente EE.UU. N° 6.514.946.

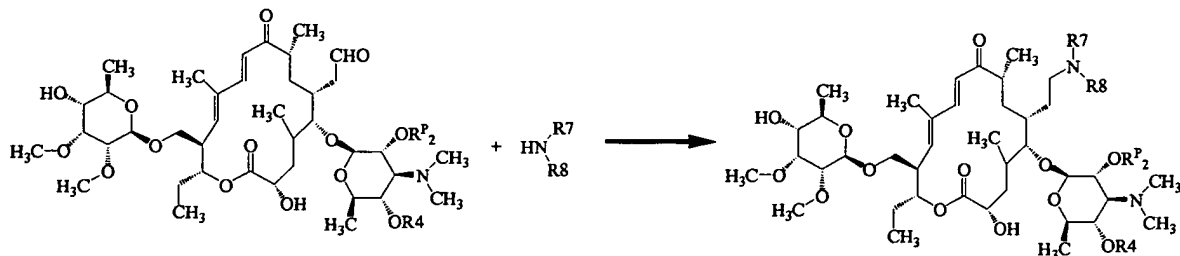
Se han indicado diversas aproximaciones para preparar macrólidos.

En EP 0.103.465B1, por ejemplo, Debono et al. discuten varias etapas de procedimiento para preparar compuestos en su género indicado. Estos procedimientos incluyen, por ejemplo, la siguiente reducción:



Aquí, R, R¹, R², R³ y R⁴ se definen como diversos sustituyentes. R, en particular, se define como un sistema de anillo que contiene nitrógeno que tiene hasta 3 anillos insaturados o saturados eventualmente sustituidos. Debono et al. indican que el agente reductor preferido es un cianoborohidruro y que el cianoborohidruro de sodio es "el agente reductor de elección." Debono et al. también indican que el solvente para esta reacción será normalmente un solvente polar inerte, tal como un alcohol C₁-C₄. Véase la página 6, líneas 7-14. En una patente posteriormente solicitada en la misma familia de patentes, Debono et al. discuten además la aminación reductora de diversos compuestos aldehído (incluyendo la tilosina) con una amina. Se citan el cianoborohidruro de sodio y el borohidruro de sodio como agentes reductores adecuados, y se cita el metanol anhidro como solvente adecuado. Véase la Patente EE.UU. N° 4.820.695, col. 7, líneas 60-68.

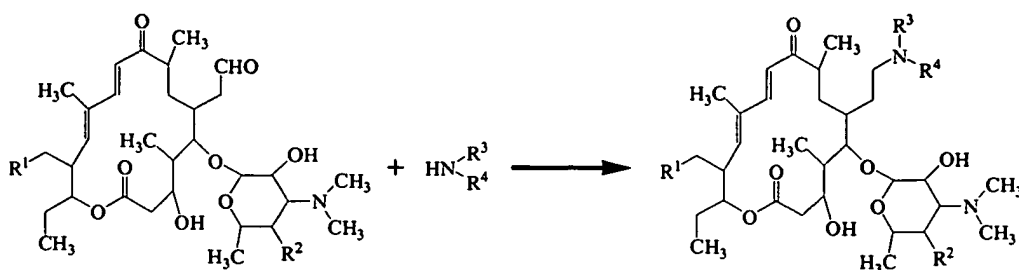
En la Patente EE.UU. N° 6.664.240, Phan et al. también discuten una aminación reductora:



Aquí, R², R₄, R₇ y R₈ se definen como diversos sustituyentes. R₇ y R₈, en particular, se definen cada uno como sustituyentes independientes, o alternativamente como que forman juntos un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros. Phan et al. discuten la realización de esta reacción con un reactivo borohidruro en un solvente alcohólico o de acetonitrilo. Se citan el borohidruro de sodio y el cianoborohidruro de sodio como ejemplos de reactivos

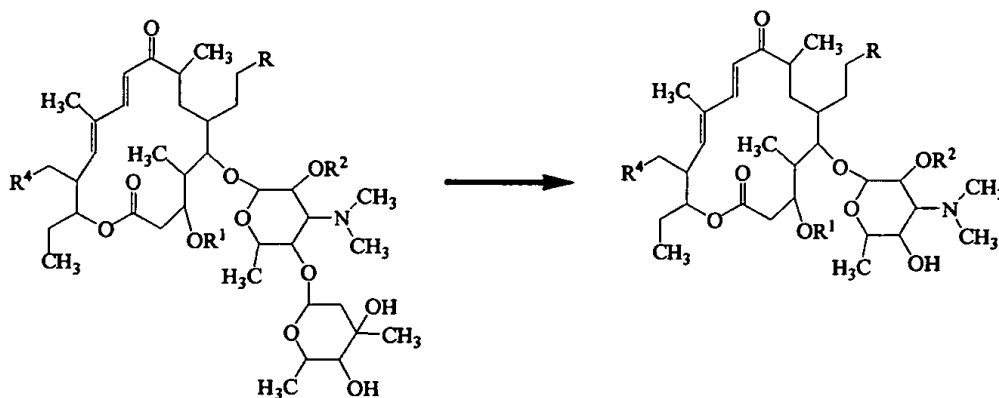
borohidruro y se citan el metanol, el etanol y el isopropanol como ejemplos de solventes alcohólicos. Véanse, v.g., la col. 15, línea 64, a la col. 16, línea 42, y la col. 22, líneas 41-49.

En EP 0.240.264B1, Tao et al. también discuten una aminación reductora:



Aquí, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se definen como diversos sustituyentes. R^3 y R^4 , en particular, se definen como sustituyentes independientes cada uno de ellos, o alternatively como que forman juntos un sistema de anillo heterocíclico de hasta 3 anillos eventualmente sustituidos. Tao et al. indican que se puede conseguir esta reducción usando ácido fórmico como agente reductor. Tao et al. indican además que el solvente será de manera ordinaria un solvente orgánico polar inerte. Se citan el acetato de amilo y el acetonitrilo como ejemplos de dicho solvente. Véase la página 4, línea 57, a la página 5, línea 10. Véase también la Patente EE.UU. N° 4.921.947, col. 3, línea 62, a col. 4, línea 16.

En EP 0.103.465B1, Debono et al. discuten la siguiente reacción de hidrólisis:



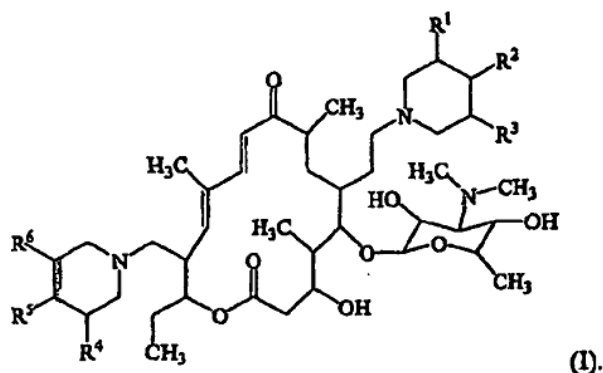
Aquí, R , R^1 , R^2 y R^4 se definen como diversos sustituyentes. Debono et al. indican que esta "hidrólisis puede ser efectuada usando un ácido mineral acuoso fuerte, como el ácido clorhídrico o sulfúrico, o un ácido orgánico fuerte, tal como el ácido *p*-toluensulfónico". Véase la página 7, líneas 3-8. En una patente posteriormente solicitada de la misma familia de patentes, Debono et al. discuten además la hidrólisis de la micarosa de derivados modificados en C-20 de tilosina, macrocina y DOMM usando procedimientos "bien conocidos" para hidrólisis ácida. Véase la Patente EE.UU. N° 4.820.695, col. 8, líneas 35-43.

A la vista de la importancia de los macrólidos en el tratamiento de una plétora de condiciones patológicas, siguen necesitándose procedimientos de alto rendimiento efectivos en cuanto a costes para la preparación de macrólidos. La siguiente descripción trata esta necesidad.

Resumen de la invención

Esta invención se relaciona con procedimientos para preparar macrólidos, y en particular 20,23-dipiperidinil-5-O-micaminosiltionolida eventualmente sustituida y derivados de la misma.

Resumiendo, esta invención se dirige, en parte, a un procedimiento para preparar un macrólido y sales del mismo. El macrólido corresponde en estructura a la Fórmula (I):



Aquí:

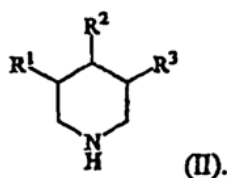
En cuanto a R^1 , R^2 y R^3 :

R^1 y R^3 son cada uno metilo y R^2 es hidrógeno,
 R^1 y R^3 son cada uno hidrógeno y R^2 es metilo, o
 R^1 , R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno.

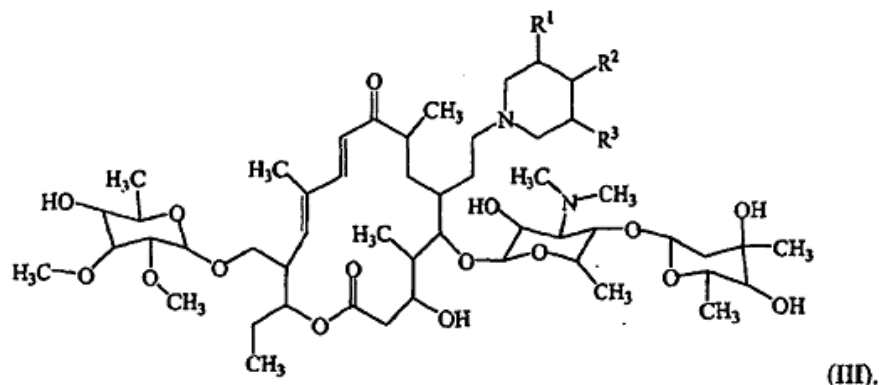
En cuanto a R^4 , R^5 y R^6 :

R^4 y R^6 son cada uno metilo y R^5 es hidrógeno,
 R^4 y R^6 son cada uno hidrógeno y R^5 es metilo, o
 R^4 , R^5 y R^6 son cada uno hidrógeno.

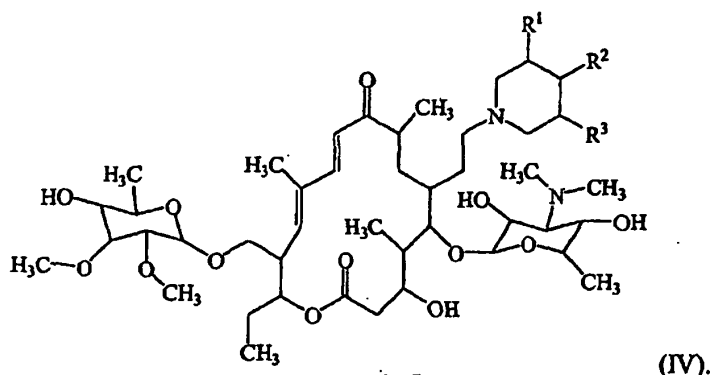
El procedimiento de la invención consiste en la reacción de tilosina (v.g., tilosina A o una sal de la misma), un compuesto piperidinílico de Fórmula (II) y ácido fórmico en presencia de un solvente no polar. En estas realizaciones, el compuesto piperidinílico de Fórmula (II) corresponde en estructura a:



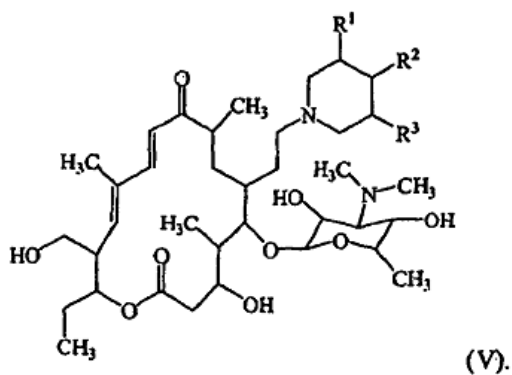
El procedimiento de la invención consiste en la reacción de un compuesto de 20-piperidiniltilosina con un ácido. En estas realizaciones, el compuesto de 20-piperidiniltilosina corresponde en estructura a la Fórmula (III):



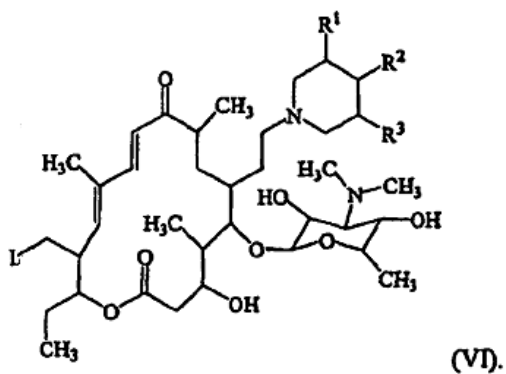
El procedimiento de la invención consiste en la reacción de un compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida con un ácido. En estas realizaciones, el compuesto de 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida corresponde en estructura a la Fórmula (IV):



El procedimiento de la invención consiste en la activación de un compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida con un agente activante para formar un compuesto activado. En estas realizaciones, el compuesto de 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida corresponde en estructura a la Fórmula (V):

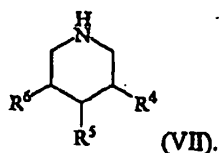


El compuesto activado (al que también se hace referencia como un "compuesto de 23-L-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida") corresponde en estructura a la Fórmula (VI):



Y L es un grupo saliente.

El procedimiento de la invención consiste en la reacción de un compuesto activado de Fórmula (VI) con un compuesto piperidinílico de Fórmula (VII). En estas realizaciones, el compuesto piperidinílico de Fórmula (VII) corresponde en estructura a:



El procedimiento de la invención da como resultado un macrólido de Fórmula (I) o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el procedimiento de la invención da como resultado, por ejemplo, una forma amorfa, cristalina, cocrystalina o de solvato del macróido de Fórmula (I) o de una sal del mismo.

El procedimiento de la invención da lugar a compuestos de Fórmula (I) (y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) que pueden ser usados en métodos para tratar una enfermedad, tal como la pasteurelisis, la enfermedad respiratoria porcina o la enfermedad respiratoria bovina. Más específicamente, esta invención se dirige, en parte, a un método que consiste en preparar un compuesto de Fórmula (I) (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) según uno o más de los métodos antes citados y en administrar luego una cantidad terapéuticamente efectiva de compuesto o sal a un animal que necesite el tratamiento. Esta invención se dirige también, en parte, a la utilización de un compuesto de Fórmula (I) (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) preparado según esta invención para preparar un medicamento, particularmente un medicamento para uso en los anteriores tratamientos.

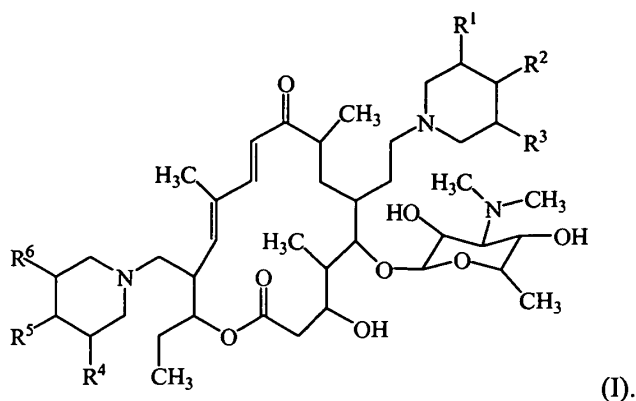
Otros aspectos y beneficios de la invención de los Solicitantes resultarán aparentes para un experto en la técnica al leer esta descripción.

Descripción de las realizaciones preferidas

Esta descripción detallada de realizaciones preferidas está sólo destinada a familiarizar a otros expertos en la técnica con la invención de los Solicitantes, sus principios y su aplicación práctica, de tal forma que otros expertos en la técnica puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas, según puedan resultar mejor adecuadas para los requerimientos de un uso particular. Esta descripción detallada y sus ejemplos específicos, al mismo tiempo que indican realizaciones preferidas de esta invención, están destinados a fines únicamente ilustrativos. Esta invención, por lo tanto, no se limita a las realizaciones preferidas descritas en esta memoria descriptiva y puede ser modificada de diversas formas.

A. Macrólidos que pueden ser preparados mediante esta invención

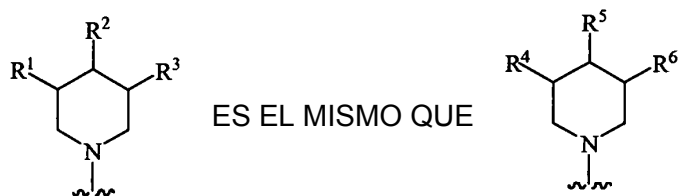
Como compuestos que pueden ser preparados mediante el procedimiento de esta invención, se incluyen compuestos correspondientes en estructura a la Fórmula (I):



Aquí:

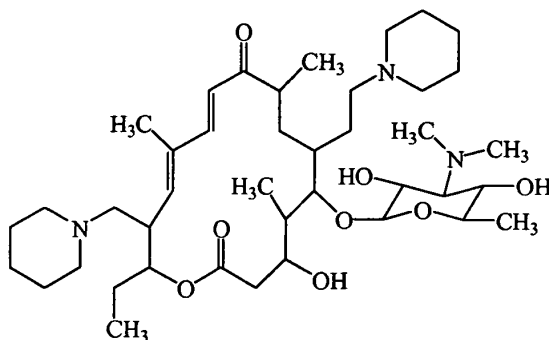
R^1 y R^3 son cada uno metilo y R^2 es hidrógeno; R^1 y R^3 son cada uno hidrógeno y R^2 es metilo, o R^1 , R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno; y
 R^4 y R^6 son cada uno metilo y R^5 es hidrógeno; R^4 y R^6 son cada uno hidrógeno y R^5 es metilo, o R^4 , R^5 y R^6 son cada uno hidrógeno.

En algunas realizaciones, los sustituyentes piperidinilo de Fórmula (I) son idénticos, es decir:

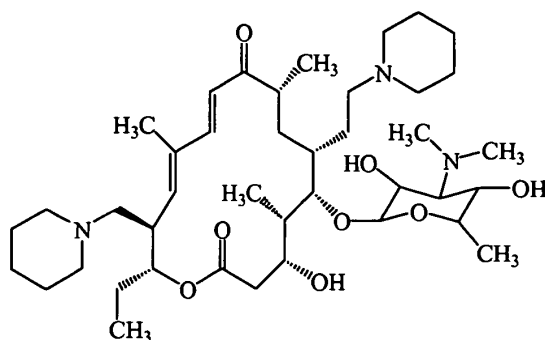


En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, ambos substituyentes piperidinilo son piperidina (es decir, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno hidrógeno), de tal modo que el compuesto es 20,23-dipiperidinil-5-O-micaminosiltionolida:

5

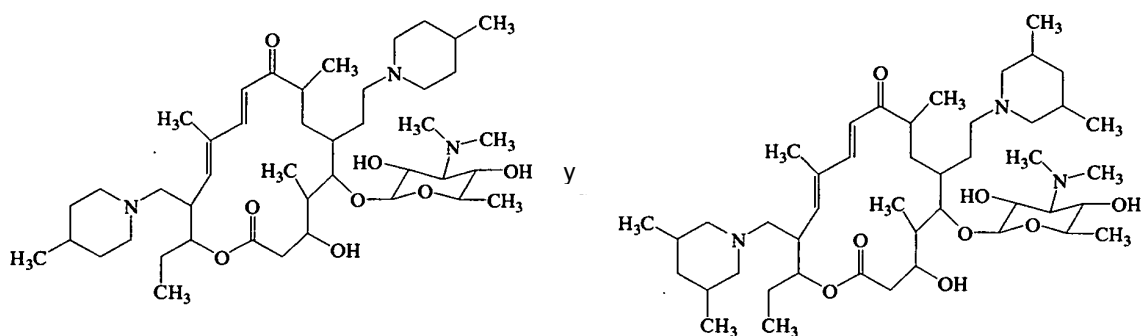


Dichos compuestos incluyen, por ejemplo:



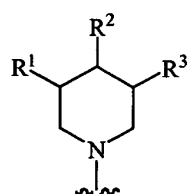
10

Otros compuestos que tienen substituyentes piperidinilo idénticos incluyen:

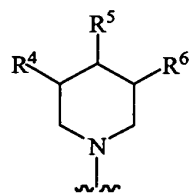


15

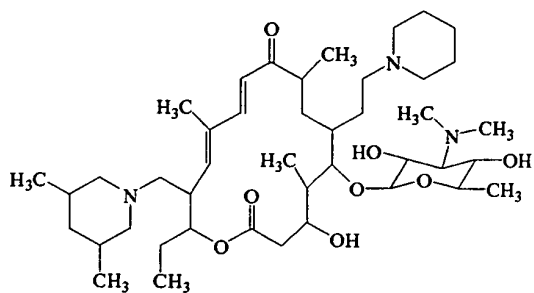
En algunas realizaciones, los substituyentes piperidinilo de Fórmula (I) no son idénticos, es decir:



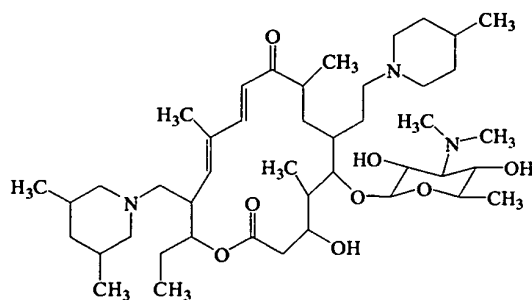
ES DIFERENTE DE



Como compuestos que tienen diferentes substituyentes piperidinilo, se incluyen:

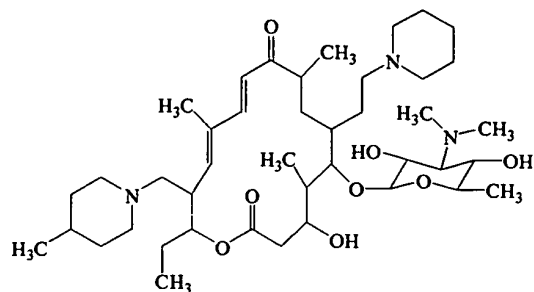


,

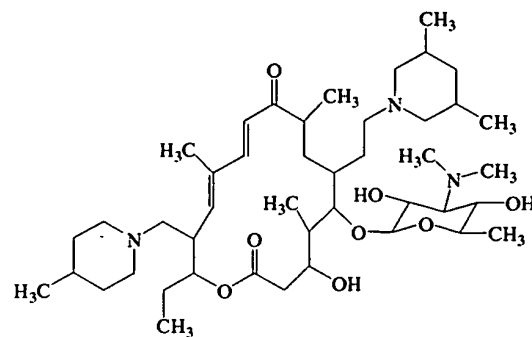


,

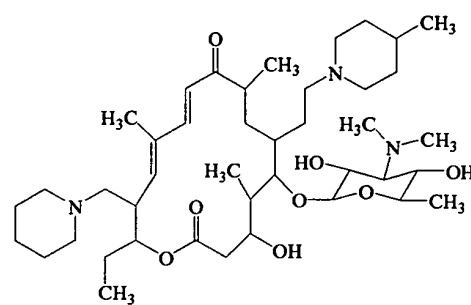
5



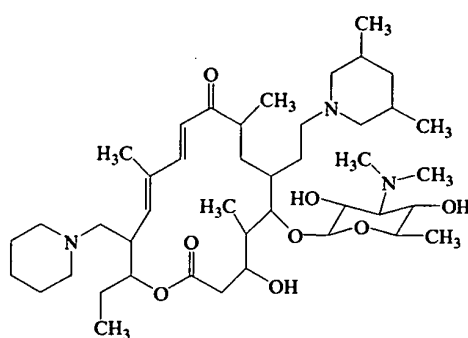
,



,



y



10

B. Síntesis de macrólidos

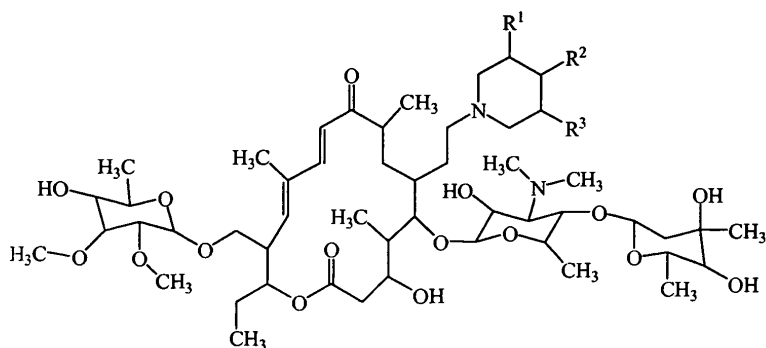
Esta invención puede ser utilizada para sintetizar macrólidos a partir de materiales generalmente disponibles en la técnica.

15

B-1. Preparación del compuesto 20-piperidiniltiosina

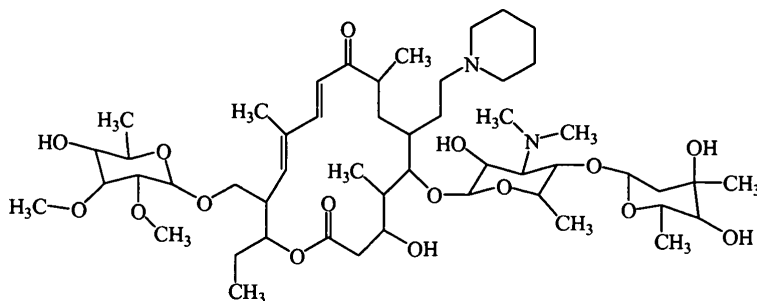
En algunas realizaciones, la síntesis de macrólidos se inicia con, o incluye, la preparación de un compuesto 20-piperidiniltiosina, y particularmente un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (III):

20

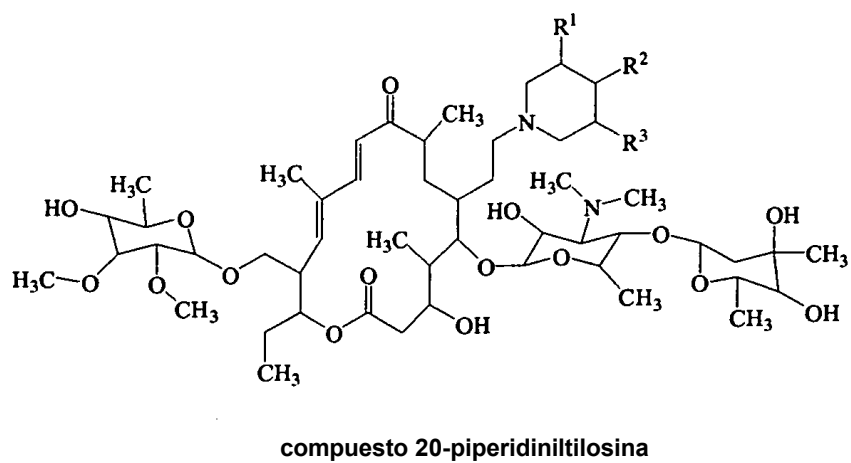
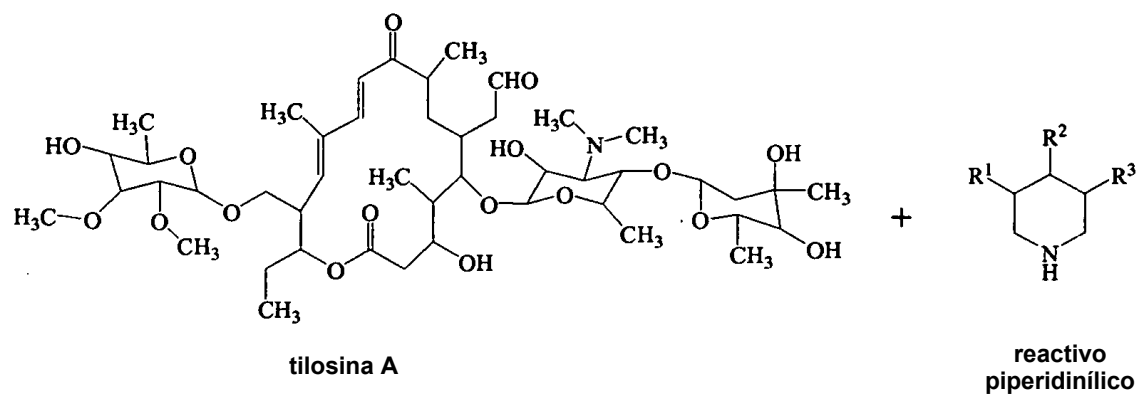


(III).

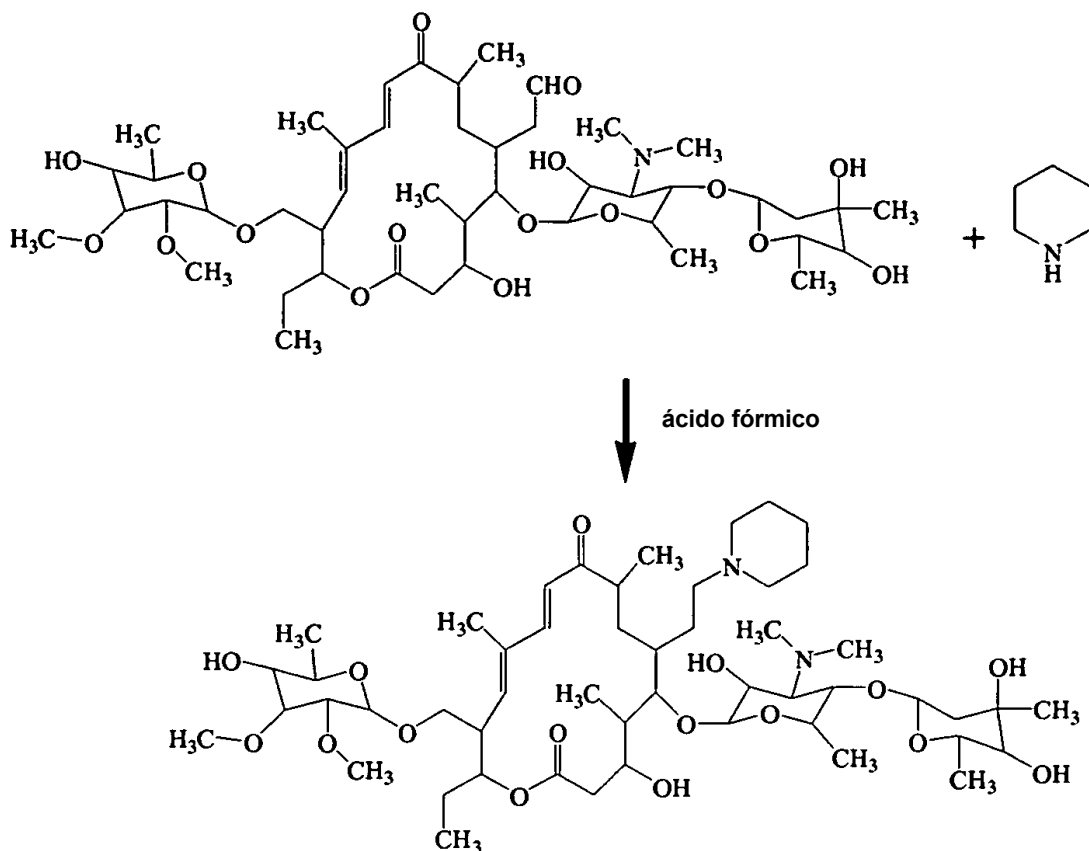
En algunas realizaciones, R^1 y R^3 son cada uno metilo y R^2 es hidrógeno, o R^1 y R^3 son cada uno hidrógeno y R^2 es metilo. En otras realizaciones, R^1 , R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno, de tal forma que el compuesto corresponde en estructura a:



El compuesto 20-piperidiniltilosina puede ser preparado a partir de tilosina A y un compuesto piperidinílico a través de una reacción de aminación reductora usando un agente reductor que incluye ácido fórmico (o "HCOOH"):



Cuando R^1 , R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno, esta reacción es como sigue:



La tilosina A, los compuestos piperidinílicos y el ácido fórmico pueden ser adquiridos comercialmente.

- 5 El reactivo tilosina A puede, por ejemplo, ser tilosina A pura (o al menos esencialmente pura). Alternativamente, como se indica más adelante en la Sección B-7, el reactivo tilosina A puede ser parte de una mezcla, tal como, por ejemplo, una mezcla que contenga tilosina A, así como uno o más derivados de la tilosina A, tales como la tilosina B, la tilosina C y/o la tilosina D.
- 10 La tilosina A puede estar en forma de su base libre o, alternativamente, en forma de una sal. Los derivados de la tilosina A igualmente están eventualmente en forma de una o más sales. Se contempla que una variedad de sales pueden resultar adecuadas. En algunas realizaciones, por ejemplo, la sal consiste en una sal fosfato. En otras realizaciones, la sal consiste en una sal tartrato. En aún otras realizaciones, la sal consiste en una sal citrato o sulfato. Se puede encontrar una mayor discusión en relación a sales más adelante en la Sección C.
- 15 El solvente puede comprender uno o más solventes. Aunque el solvente puede comprender uno o más solventes polares en algunas realizaciones, el solvente preferiblemente comprende en lugar de ello uno o más solventes no polares. Un "solvente no polar" es un solvente que no se ioniza suficientemente como para ser eléctricamente conductor, y que no puede (o al menos esencialmente no puede) disolver compuestos polares (v.g., diversas sales inorgánicas), pero puede disolver compuestos no polares (v.g., hidrocarburos y resinas). En general, el solvente es
- 20 preferiblemente no reactivo con respecto a los reactivos, productos y cualquier otro ingrediente en la mezcla de reacción. El solvente puede incluir, por ejemplo, cloroformo (o " CHCl_3 "), tetrahidrofurano (o "THF"), diclorometano (o " CH_2Cl_2 " o "DCM" o "cloruro de metileno"), tetracloruro de carbono (o " CCl_4 "), acetato de etilo (o " $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ "), éter dietílico (o " $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ "), ciclohexano (o " C_6H_{12} ") o solventes hidrocarbonados aromáticos, tales como benceno (o " C_6H_6 "), tolueno (o " $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ "), xileno (o " $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)_2$ " o "dimetilbenceno" (incluyendo 1,3-dimetilbenceno (o "*m*-xileno"), 1,2-dimetilbenceno (u "*o*-xileno"), o 1,4-dimetilbenceno (o "*p*-xileno")), etilbenceno o sus mezclas (v.g., mezclas de *m*-xileno, *o*-xileno, *p*-xileno y/o etilbenceno). En algunas realizaciones, el solvente consiste en diclorometano, cloroformo o acetato de etilo. En otras realizaciones, el solvente consiste en xileno. En aún otras realizaciones, el solvente consiste en tolueno. En algunas de tales realizaciones, se prefiere particularmente el
- 30 tolueno debido a su facilidad de uso a temperaturas típicas de reacción.

En algunas realizaciones, el solvente consiste en una mezcla de solventes. En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, el solvente consiste en una mezcla de tolueno y DCM. Aquí, la razón tolueno/DCM puede ser, por ejemplo,

de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 100:1, o de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 8:1 (v/v). En algunas de estas realizaciones, la razón es, por ejemplo, de aproximadamente 8:1 (v/v). En otras, la razón es, por ejemplo, de aproximadamente 5,3:1 (v/v).

- 5 Para llevar a cabo la aminación, se cargan normalmente el reactivo de tilosina A, el compuesto piperidinílico, el ácido fórmico (o una fuente de ácido fórmico) y el solvente en un reactor y se mezclan. Se pueden cargar generalmente estos ingredientes en el reactor en cualquier secuencia.

- 10 El reactor puede comprender varios tipos de reactor. En algunas realizaciones, por ejemplo, el reactor es un reactor de tanque agitado. Se prefieren con frecuencia reactores de vidrio y revestidos de vidrio, aunque se puede usar cualquier composición estable cuando se expone a la mezcla de reacción. Por ejemplo, se pueden usar también en general reactores de acero inoxidable.

- 15 Típicamente, se pueden usar cantidades equimolares del reactivo de tilosina A, del compuesto piperidinílico y del ácido fórmico. Normalmente, sin embargo, se usan cantidades en exceso del compuesto piperidinílico y del ácido fórmico en relación a la cantidad molar del reactivo de tilosina A.

- 20 En algunas realizaciones, se cargan de 1 a aproximadamente 3 equivalentes (o de 1,05 a aproximadamente 3 equivalentes) del compuesto piperidinílico en el reactor. En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, se cargan de 1,05 a aproximadamente 1,2 equivalentes de compuesto piperidinílico en el reactor. En otras de tales realizaciones, se cargan de aproximadamente 1,07 a aproximadamente 1,5 equivalentes de compuesto piperidinílico en el reactor. Aquí, por ejemplo, se pueden cargar aproximadamente 1,3 equivalentes del compuesto piperidinílico en el reactor. En algunas realizaciones, se carga el compuesto piperidinílico en el reactor en dos o más cargas separadas en el tiempo, preferiblemente siendo la(s) carga(s) posterior(es) menor(es) que la primera carga. En algunas realizaciones, por ejemplo, se carga el compuesto piperidinílico en el reactor en dos cargas, siendo la cantidad de la segunda carga aproximadamente un 10% de la primera carga. Los Solicitantes han descubierto que esto puede resultar beneficioso para aumentar la conversión.

- 30 En algunas realizaciones, se usan de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 equivalentes (o de 1,05 a aproximadamente 10 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 equivalentes o de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes) de ácido fórmico. En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, se usan aproximadamente 4,5 equivalentes de ácido fórmico. En otras de tales realizaciones, se usan de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4 equivalentes de ácido fórmico. Por ejemplo, en algunas de tales realizaciones, se usan aproximadamente 3,0 equivalentes de ácido fórmico.

- 35 Típicamente, la cantidad de solvente es suficiente para, por ejemplo, evitar (o evitar esencialmente) que los reactivos, productos y otros ingredientes en la mezcla de reacción se peguen al reactor y promover la distribución homogénea de los reactivos. En algunas realizaciones, la cantidad de solvente es de al menos aproximadamente 1 L por kg de reactivo de tilosina A (o, cuando el reactivo de tilosina A es parte de una mezcla de reactivo de tilosina A y derivados de la misma, por kg de la mezcla de tilosina total). La cantidad de solvente es generalmente menor de aproximadamente 40 L por kg de reactivo de tilosina A (o mezcla de tilosina). En algunas realizaciones, la cantidad de solvente es de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 L (o de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 L, de aproximadamente 5 a aproximadamente 12 L, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 L o de aproximadamente 8 a aproximadamente 10 L) por kg de reactivo de tilosina A (o mezcla de tilosina). Para ilustrar, en algunas de tales realizaciones, el solvente consiste en tolueno o una mezcla de tolueno y DCM, y la cantidad de solvente es de aproximadamente 8 a aproximadamente 10 L por kg de reactivo de tilosina A (o mezcla de tilosina). Aquí, por ejemplo, la cantidad de solvente puede ser de aproximadamente 8 L por kg de reactivo de tilosina A (o mezcla de tilosina).

- 50 Al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es típicamente realizada a más de aproximadamente 20°C, más de aproximadamente 25°C o más de aproximadamente 60°C. En general, al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es realizada a una temperatura no superior al punto de ebullición del solvente, y más típicamente inferior al punto de ebullición. Cuando, por ejemplo, el solvente es tolueno, al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es típicamente realizada a menos de aproximadamente 110°C. Ilustrando aún más, cuando el solvente es xileno, al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es normalmente realizada a menos de aproximadamente 165°C. En general, al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es realizada a de aproximadamente 60 a aproximadamente 95°C, de aproximadamente 70 a aproximadamente 85°C, de aproximadamente 70 a aproximadamente 80°C o de aproximadamente 75 a aproximadamente 80°C. En algunas realizaciones, por ejemplo, la temperatura de reacción para al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es de aproximadamente 80°C. En otras realizaciones, por ejemplo, la temperatura de reacción para al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es de aproximadamente 76°C. Aunque se pueden usar temperaturas inferiores a los rangos anteriores, dichas temperaturas tienden a coincidir con velocidades de reacción más lentas. Y, aunque se pueden usar temperaturas superiores a los rangos anteriores, dichas temperaturas tienden a coincidir con una mayor producción

de subproductos no deseados.

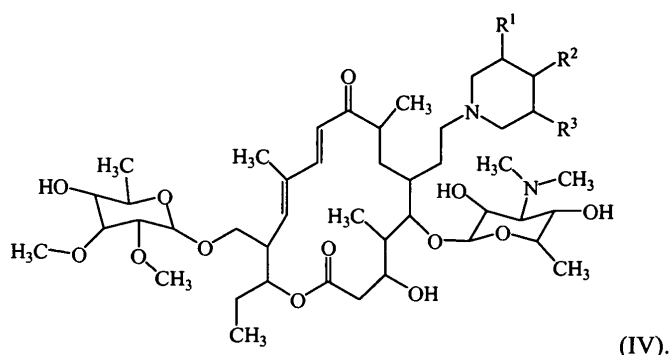
Se puede llevar a cabo esta reacción en un amplio rango de presiones, incluyendo la presión atmosférica, por debajo de la presión atmosférica y por encima de la presión atmosférica. Se prefiere típicamente, sin embargo, llevar a cabo la reacción a aproximadamente la presión atmosférica. En realizaciones preferidas, esta reacción es llevada a cabo bajo una atmósfera inerte (v.g., N₂).

El tiempo de reacción puede depender de varios factores, incluyendo, por ejemplo, la temperatura de reacción, las características del solvente, las cantidades relativas de los ingredientes y la conversión deseada. En un reactor de lotes, el tiempo de reacción es generalmente de al menos aproximadamente 1 minuto, típicamente de al menos aproximadamente 5 minutos y más típicamente de al menos aproximadamente 1 hora. El tiempo de reacción es generalmente inferior a aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones, por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 12 horas, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas. En algunas de tales realizaciones, el tiempo de reacción es de aproximadamente 3,5 horas. En otras de tales realizaciones, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas. En estas realizaciones, el tiempo de reacción puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 2 horas. Aunque se pueden usar tiempos de reacción inferiores a estos rangos, dichos tiempos de reacción tienden a coincidir con conversiones menores. Y, aunque se pueden usar tiempos de reacción superiores, dichos tiempos de reacción tienden a coincidir con una mayor producción de impurezas y un uso ineficaz de equipo y mano de obra.

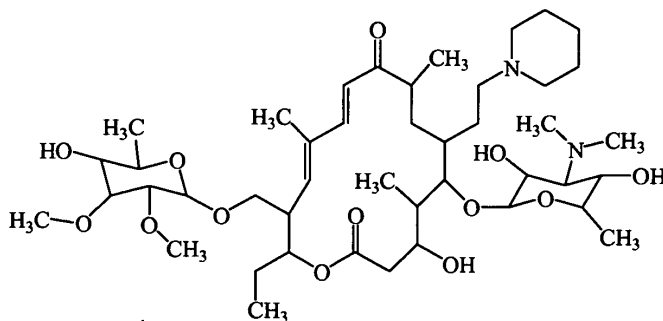
Se puede conseguir la purificación o el aislamiento del producto usando, por ejemplo, diversos métodos conocidos en la técnica. Alternativamente, se puede usar el producto en la siguiente etapa sin mayor purificación o aislamiento.

B-2. Preparación del compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida (hidrólisis del sustituyente micarosiloxi)

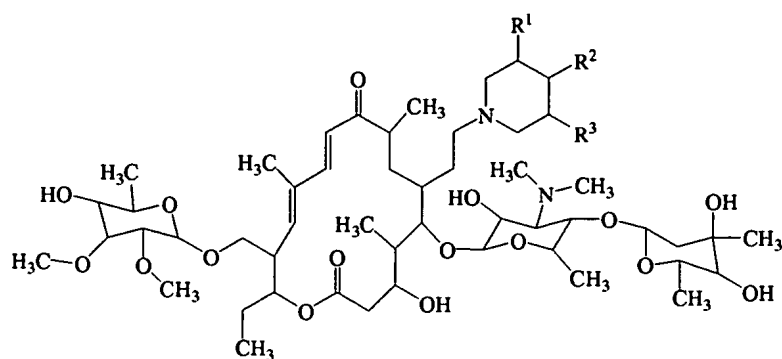
En algunas realizaciones, la síntesis de macrólidos comienza con, o incluye, la preparación de un compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida, y particularmente de un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (IV):



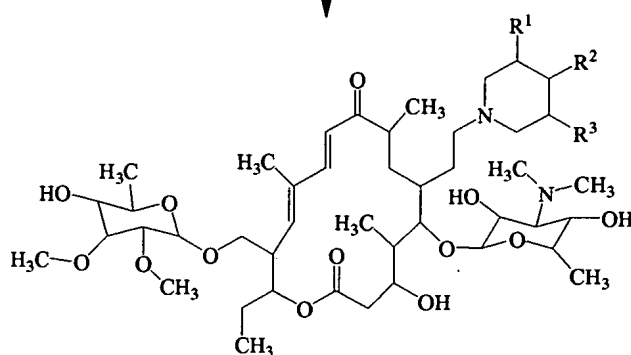
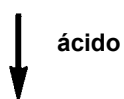
En alguna realización, R¹ y R³ son cada uno metilo y R² es hidrógeno, o R¹ y R³ son cada uno hidrógeno y R² es metilo. En otras realizaciones, R¹, R² y R³ son cada uno hidrógeno, de tal forma que el compuesto corresponde en estructura a:



El compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida puede ser preparado por hidrólisis ácida de un compuesto 20-piperidiniltilosina:

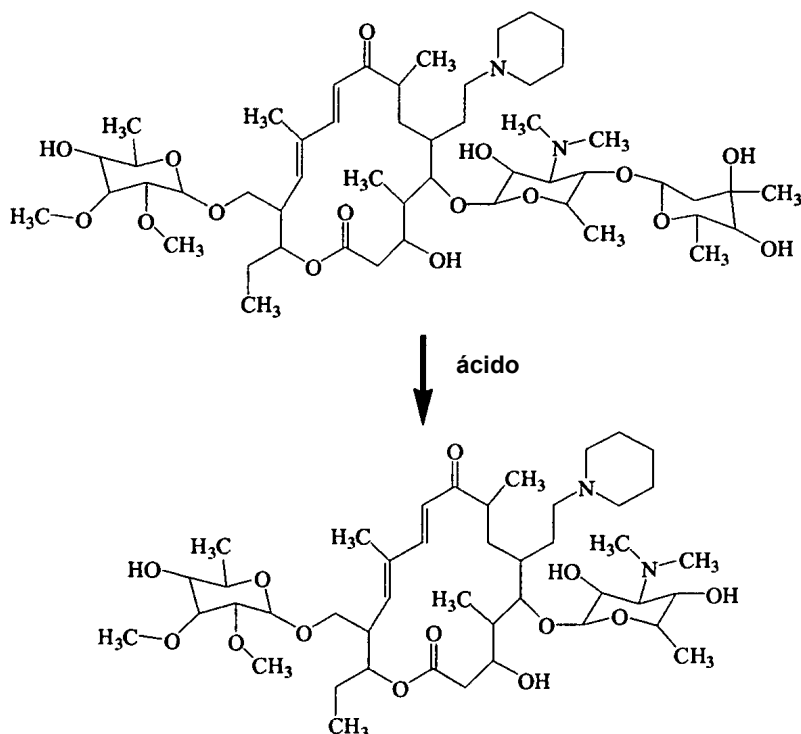


compuesto 20-piperidiniltilosina



compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida

Cuando R^1 , R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno, esta reacción es como sigue:



El compuesto 20-piperidiniltosina usado en la anterior reacción puede ser preparado usando un procedimiento discutido anteriormente en la Sección B-1, preparado usando un procedimiento diferente (v.g., un procedimiento que utiliza un borohidruro como agente reductor) u obtenido a partir de un vendedor comercial. En algunas realizaciones preferidas, el compuesto 20-piperidiniltosina es preparado usando un procedimiento discutido anteriormente en la Sección B-1.

El ácido puede, por ejemplo, ser un ácido mineral fuerte, tal como el ácido clorhídrico (o "HCl"), el ácido nítrico (o "HNO₃"), el ácido fluorobórico (o "HBF₄"), el ácido sulfúrico (o "H₂SO₄"), el ácido fosfórico (o "H₃PO₄"), el ácido polifosfónico (o "PPA") o el ácido bromhídrico (o "HBr"), o un ácido orgánico fuerte, tal como el ácido *p*-toluensulfónico o el ácido trifluoroacético ("CF₃COOH"). En algunas realizaciones, el ácido consiste en HCl. En otras realizaciones, el ácido consiste en HBr. El uso de HBr tiende a coincidir con una menor cantidad de impurezas en la mezcla de producto en relación al producto obtenido usando, por ejemplo, HCl. En algunas realizaciones, se usa una mezcla de ácidos (particularmente un ácido fuerte con otro ácido).

En general, se mezcla suficiente ácido con el compuesto 20-piperidiniltosina para hidrolizar (es decir, escindir) el sustituyente micarosiloxi y formar un grupo hidroxilo. Típicamente, la cantidad de ácido será de al menos aproximadamente un equivalente, en base a la cantidad de compuesto 20-piperidiniltosina. En general, se añade el ácido a la mezcla de reacción en forma de una composición concentrada. La concentración es típicamente no superior a aproximadamente el 50% (masa/vol.), no superior a aproximadamente el 48% (masa/vol.), de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 30% (masa/vol.) o de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 24% (masa/vol.). En algunas realizaciones, por ejemplo, el ácido es HBr y la concentración de la solución de ácido añadida a la mezcla de reacción es de aproximadamente el 24% (masa/vol.). En algunas realizaciones, el ácido concentrado consiste en una mezcla de ácidos, tal como, por ejemplo, HBr con otro ácido.

Los ingredientes pueden ser cargados, en general, en el reactor en cualquier secuencia. El reactor puede comprender varios tipos de reactor. En algunas realizaciones, por ejemplo, el reactor es un reactor de tanque agitado. Se prefieren con frecuencia reactores de vidrio y revestidos de vidrio, aunque se puede usar cualquier combinación que sea estable cuando se expone a la mezcla de reacción ácida.

Se lleva a cabo al menos una porción de la hidrólisis (o la totalidad de la hidrólisis) normalmente a una temperatura que es superior al punto de congelación de la mezcla, que permite agitar la mezcla y que permite que la mezcla sea homogénea. Se prefiere típicamente una temperatura de al menos aproximadamente 10°C (o superior a aproximadamente 15°C, o superior a aproximadamente 25°C). En general, la temperatura de reacción no es superior al punto de ebullición del solvente (v.g., agua), y típicamente es inferior al punto de ebullición. En algunas realizaciones, se realiza al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) a una temperatura que no

es superior a aproximadamente 100°C (o no superior a aproximadamente 65°C). En algunas realizaciones donde el ácido es HCl o HBr, la temperatura de reacción sobre al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es de aproximadamente 20 a aproximadamente 60°C. En algunas de tales realizaciones, la temperatura de reacción sobre al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) no es superior a aproximadamente 40°C. En tales casos, la temperatura de reacción sobre al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 40°C, de aproximadamente 25 a aproximadamente 40°C o de aproximadamente 30 a aproximadamente 40°C. En otras realizaciones donde el ácido es HCl o HBr, la temperatura de reacción sobre al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es de aproximadamente 45 a aproximadamente 60°C, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 56°C. Para ilustrar, en tales realizaciones, la temperatura de reacción sobre al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 56°C. Aunque se pueden usar temperaturas superiores a estos rangos, dichas temperaturas tienden a coincidir con una mayor producción de subproductos no deseados. Y, aunque se pueden usar temperaturas inferiores a estos rangos, dichas temperaturas tienden a coincidir con velocidades de reacción más lentas. Dichas velocidades, sin embargo, pueden aún ser adecuadas, dada la facilidad con la que se produce esta hidrólisis.

Se puede mantener la mezcla de reacción a una temperatura ligeramente inferior a la temperatura de reacción deseada mientras se está cargando el ácido en el reactor. En tales realizaciones, la temperatura tiende a aumentar una vez se ha cargado el ácido en el reactor.

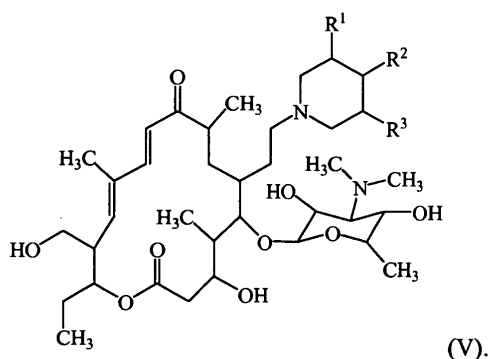
Se puede llevar a cabo esta reacción en un amplio rango de presiones, incluyendo la presión atmosférica, por debajo de la presión atmosférica y por encima de la presión atmosférica. Se prefiere típicamente, sin embargo, llevar a cabo la reacción a aproximadamente la presión atmosférica.

El tiempo de reacción dependerá de diversos factores, incluyendo, por ejemplo, la temperatura de reacción, las cantidades relativas de los ingredientes y la conversión deseada. En un reactor de lotes, el tiempo de reacción puede ser inferior a un minuto, esencialmente espontáneo o espontáneo. En general, sin embargo, el tiempo de reacción es de al menos aproximadamente 1 minuto, más típicamente de al menos aproximadamente 5 minutos y aún más típicamente de al menos aproximadamente 15 minutos. Normalmente, el tiempo de reacción es inferior a aproximadamente 3 horas. En algunas realizaciones, por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,5 horas o de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,1 horas. Aunque se pueden usar tiempos menores de reacción, dichos tiempos de reacción pueden coincidir con conversiones inferiores. Y, aunque se pueden usar tiempos mayores de reacción, dichos tiempos de reacción tienden a coincidir con una mayor producción de impurezas y un uso ineficaz de equipo y mano de obra.

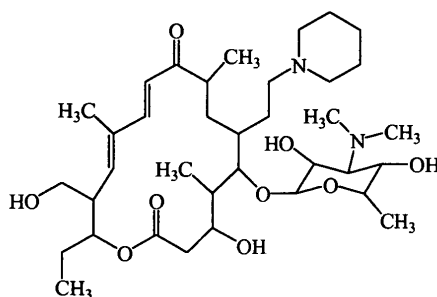
Se puede conseguir la purificación o el aislamiento del producto usando, por ejemplo, diversos métodos conocidos en la técnica. Alternativamente, el producto puede ser utilizado en la etapa siguiente sin mayor purificación o aislamiento.

B-3. Preparación del compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida (hidrólisis del sustituyente micinosiloxi)

En algunas realizaciones, la síntesis de macrólidos comienza con, o incluye, la preparación de un compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida, y particularmente un compuesto correspondiente en estructura a la Fórmula (V):

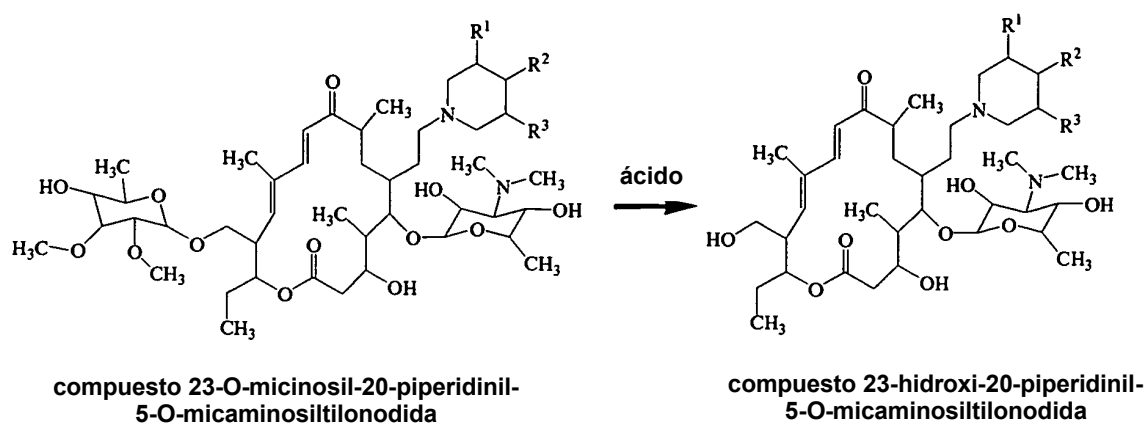


En algunas realizaciones, R¹ y R³ son cada uno metilo y R² es hidrógeno, o R¹ y R³ son cada uno hidrógeno y R² es metilo. En otras realizaciones, R¹, R² y R³ son cada uno hidrógeno:

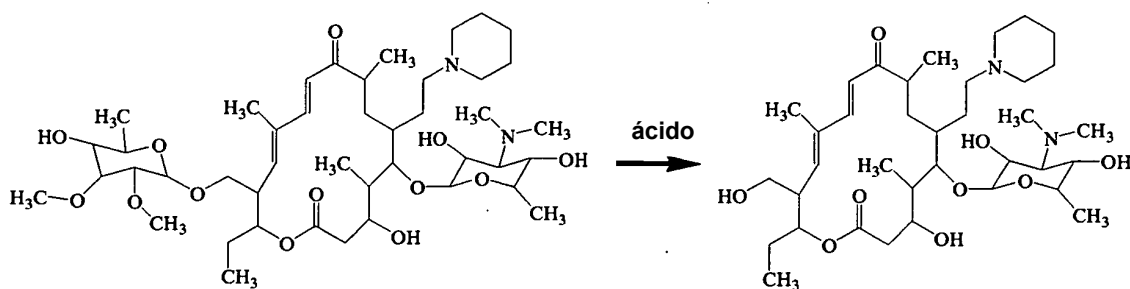


El compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida puede ser preparado por una reacción de hidrólisis ácida a partir de un compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida:

5



Cuando R^1 , R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno, esta reacción es como sigue:



10

El compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida utilizado en la anterior reacción puede ser preparado usando un procedimiento discutido anteriormente en la Sección B-2, preparado usando un procedimiento diferente u obtenido a partir de un vendedor comercial. En algunas realizaciones preferidas, el compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida es preparado usando un procedimiento discutido anteriormente en la Sección B-2.

15

El ácido puede ser, por ejemplo, un ácido mineral fuerte, tal como el ácido clorhídrico, el ácido nítrico, el ácido fluorobórico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido polifosfónico o el ácido bromhídrico, o un ácido orgánico fuerte, tal como el ácido *p*-toluensulfónico o el ácido trifluoroacético. En algunas realizaciones, el ácido consiste en HCl. En algunas realizaciones preferidas, el ácido consiste en HBr. Como con la hidrólisis discutida anteriormente en la Sección B-2, esta preferencia surge de la tendencia del HBr a coincidir con una cantidad menor de impurezas en la mezcla de producto en relación, por ejemplo, al HCl. En algunas realizaciones, se usa una mezcla de ácidos (particularmente una mezcla de un ácido fuerte con otro ácido).

25

En realizaciones donde la hidrólisis del micinosiloxi se produce tras la hidrólisis ácida del micarosiloxi antes discutida en la Sección B-2, los ácidos utilizados en las reacciones de hidrólisis del micinosiloxi y del micarosiloxi pueden ser diferentes, aunque es más preferible generalmente que los ácidos sean los mismos. En algunas realizaciones, por ejemplo, se usa HCl en ambas reacciones. En otras realizaciones, se usa HBr en ambas reacciones.

En general, se mezcla suficiente ácido con el compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida para hidrolizar el sustituyente micinosiloxi y formar un grupo hidroxilo. Típicamente, la cantidad de ácido será mayor de aproximadamente un equivalente, en base a la cantidad molar de compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida. En general, se añade el ácido a la mezcla de reacción en forma de una composición concentrada. La concentración típicamente es no superior a aproximadamente el 50% (masa/vol.), no superior a aproximadamente el 48% (masa/vol.), de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 30% (masa/vol.) o de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 24% (masa/vol.). En algunas realizaciones, por ejemplo, el ácido es HBr y la concentración de la solución de ácido añadida a la mezcla de reacción es de aproximadamente el 24% (masa/vol.). En algunas realizaciones, el ácido concentrado consiste en una mezcla de ácidos, tal como, por ejemplo, HBr con otro ácido.

Los ingredientes pueden ser generalmente cargados en el reactor en cualquier secuencia. El reactor puede comprender diversos tipos de reactores. En algunas realizaciones, por ejemplo, el reactor es un reactor de tanque agitado. Se prefieren con frecuencia reactores de vidrio y revestidos de vidrio, aunque se puede usar cualquier composición que sea estable cuando se expone a la mezcla de reacción ácida.

Normalmente, se mantiene la mezcla a una temperatura que es superior al punto de congelación de la mezcla, que permite agitar la mezcla y que permite que la mezcla sea homogénea. La temperatura de reacción sobre al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) preferiblemente es no superior al punto de ebullición del solvente (v.g., agua), y típicamente es inferior al punto de ebullición. En general, al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es llevada a cabo a una temperatura de al menos aproximadamente 10°C, más de aproximadamente 25°C o al menos aproximadamente 48°C. La temperatura de reacción sobre al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) típicamente es no superior a aproximadamente 100°C, o no superior a aproximadamente 65°C. En algunas realizaciones, por ejemplo, la temperatura de reacción sobre al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es de aproximadamente 10 a aproximadamente 100°C. En algunas realizaciones, cuando el ácido es HCl o HBr, la temperatura de reacción sobre al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es preferiblemente de aproximadamente 48 a aproximadamente 60°C. En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, la temperatura sobre al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es de aproximadamente 55 a aproximadamente 60°C. En otras de tales realizaciones, la temperatura sobre al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es de aproximadamente 51 a aproximadamente 57°C (v.g., aproximadamente 54°C). En aún otras de tales realizaciones, la temperatura sobre al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es de aproximadamente 50 a aproximadamente 56°C. Aunque se pueden usar temperaturas inferiores a estos rangos, dichas temperaturas tienden a coincidir con velocidades de reacción más lentas. Y, aunque se pueden usar temperaturas superiores a estos rangos, dichas temperaturas tienden a coincidir con una mayor producción de subproductos no deseados.

Como con la hidrólisis del micarosiloxi discutida anteriormente en la Sección B-2, se puede mantener la mezcla de reacción de la hidrólisis del micinosiloxi a una temperatura ligeramente inferior a la temperatura de reacción deseada mientras se está cargando al menos una porción del ácido (o todo el ácido) en el reactor.

Se puede llevar a cabo esta reacción en un amplio rango de presiones, incluyendo la presión atmosférica, por debajo de la presión atmosférica y por encima de la presión atmosférica. Típicamente se prefiere, sin embargo, llevar a cabo la reacción a aproximadamente la presión atmosférica.

El tiempo de reacción depende de varios factores, incluyendo, por ejemplo, la temperatura de reacción, las cantidades relativas de los ingredientes y la conversión deseada. En un reactor de lotes, el tiempo de reacción es generalmente de al menos aproximadamente 1 minuto, y más típicamente de al menos aproximadamente 15 minutos. Típicamente, el tiempo de reacción es inferior a aproximadamente 7 horas. En algunas realizaciones, por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7 horas. En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 horas. Aunque se pueden usar tiempos de reacción inferiores a estos rangos, dichos tiempos de reacción tienden a coincidir con conversiones menores. Y, aunque se pueden usar tiempos de reacción superiores, dichos tiempos de reacción tienden a coincidir con una mayor producción de impurezas y un uso ineficaz de equipo y mano de obra.

Cuando la hidrólisis del micinosiloxi se produce tras la hidrólisis del micarosiloxi discutida anteriormente en la Sección B-2, se pueden llevar a cabo las dos reacciones (es decir, las antes descritas en la Sección B-2 y esta Sección B-3) como dos etapas discretas o como una sola reacción. Cuando se llevan a cabo las reacciones como una sola reacción, se puede mantener la mezcla de reacción a la misma temperatura o se puede cambiar (típicamente aumentar) a lo largo del tiempo. Si se mantiene la mezcla de reacción a la misma temperatura, se mantiene la mezcla normalmente a una temperatura de al menos aproximadamente 10°C, típicamente superior a aproximadamente 25°C, más típicamente de al menos aproximadamente 30°C y aún más típicamente de al menos aproximadamente 45°C. En algunas realizaciones, se mantiene la temperatura a de aproximadamente 10 a aproximadamente 100°C. En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, la temperatura es de aproximadamente 48

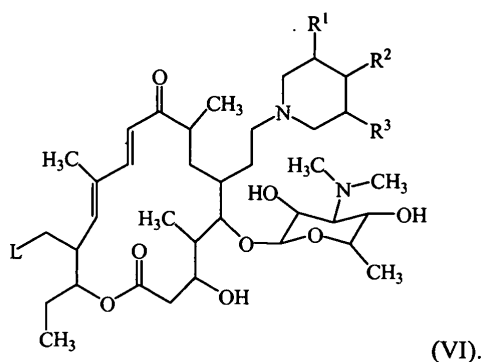
a aproximadamente 70°C. En otras de tales realizaciones, por ejemplo, la temperatura es de aproximadamente 50 a aproximadamente 56°C. En otras de tales realizaciones, por ejemplo, la temperatura es de aproximadamente 55 a aproximadamente 60°C. En aún otras de tales realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 65 a aproximadamente 70°C. Si la temperatura de la mezcla aumenta en el tiempo, la temperatura de la mezcla al comienzo de la hidrólisis es normalmente de al menos aproximadamente 15°C, o de al menos aproximadamente 25°C. A medida que la reacción progresa de la hidrólisis del micarosiloxi a la hidrólisis del micinosiloxi, la temperatura aumenta preferiblemente a al menos aproximadamente 30°C, a al menos aproximadamente 45°C o a de aproximadamente 48 a aproximadamente 70°C. En algunas de tales realizaciones, la mayor temperatura es de aproximadamente 50 a aproximadamente 56°C. En otras de tales realizaciones, la mayor temperatura es de aproximadamente 55 a aproximadamente 60°C. En aún otras de tales realizaciones, la mayor temperatura es de aproximadamente 65 a aproximadamente 70°C. En algunas realizaciones, se mantiene la mezcla de reacción a una temperatura ligeramente inferior a la temperatura de reacción deseada mientras de está cargando el ácido en el reactor. En esas realizaciones, la temperatura tiende a aumentar una vez se ha cargado el ácido en el reactor.

El tiempo total de reacción cuando se combinan las dos reacciones de hidrólisis depende de diversos factores, incluyendo, por ejemplo, la temperatura de reacción, las cantidades relativas de los ingredientes y la conversión deseada. En general, sin embargo, el tiempo de reacción para las reacciones de hidrólisis combinadas en un reactor de lotes es de al menos aproximadamente 4 horas. En algunas realizaciones, el tiempo de las reacciones combinadas es de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 horas. En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, el tiempo de las reacciones combinadas es de aproximadamente 4 horas. Dicho tiempo de reacción puede resultar particularmente adecuado cuando, por ejemplo, la temperatura de reacción es de aproximadamente 65 a aproximadamente 70°C. En otras realizaciones, el tiempo de reacción es de aproximadamente 5 horas. Dicho tiempo de reacción puede resultar particularmente adecuado cuando, por ejemplo, la temperatura de reacción es de aproximadamente 55 a aproximadamente 60°C.

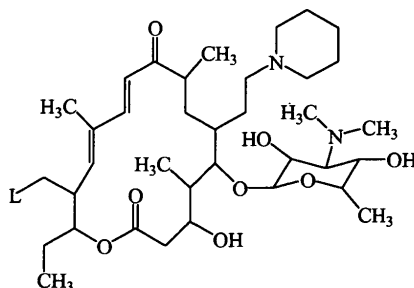
Se puede conseguir la purificación o el aislamiento del producto usando, por ejemplo, diversos métodos conocidos en la técnica. Alternativamente, el producto puede ser usado en la etapa siguiente sin mayor purificación o aislamiento.

B-4. Preparación del compuesto activado

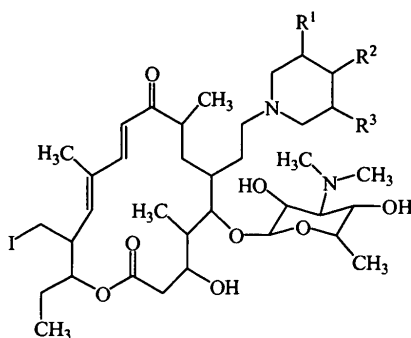
En algunas realizaciones, la síntesis de macrólidos comienza por, o incluye, la preparación de un compuesto activado, y particularmente de un compuesto que corresponde en estructura a la Fórmula (VI):



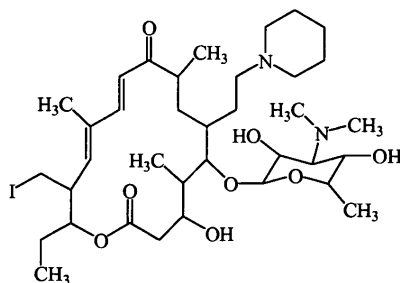
En algunas realizaciones, R^1 y R^3 son cada uno metilo y R^2 es hidrógeno, o R^1 y R^3 son cada uno hidrógeno y R^2 es metilo. En otras realizaciones, R^1 , R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno, de tal manera que el compuesto corresponde en estructura a:



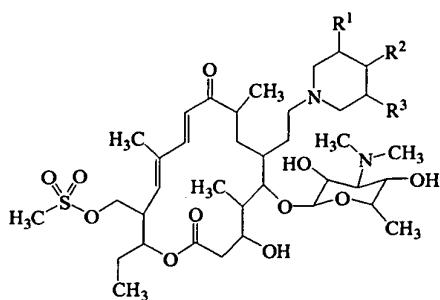
L es un grupo saliente. En general, el grupo saliente es un grupo que puede ser substituido con un grupo piperidinilo (normalmente por desplazamiento nucleofílico) usando piperidina en una reacción de aminación, tal como la reacción de aminación que se discute más adelante en la Sección B-5. En algunas realizaciones, por ejemplo, L es yodo (-I), bromo (-Br), alquilsulfonato y arilsulfonato. El alquilsulfonato y el arilsulfonato están eventualmente substituidos con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en halo, alquilo y haloalquilo. En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, L es yodo, bromo, metilsulfonato (o "-OS(O)₂CH₃" o "mesilato"), trifluorometilsulfonato (o "-OS(O)₂CF₃" o "triflato") o 4-metilfenilsulfonato (o "*p*-toluensulfonato" o "tosilato"). En algunas realizaciones, L es yodo y el compuesto activado corresponde en estructura a:



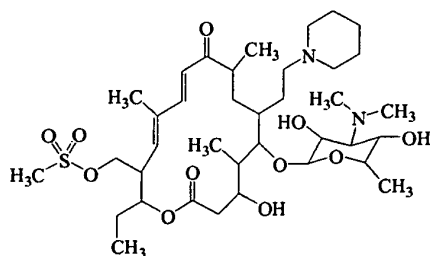
o, cuando R¹, R² y R³ son cada uno hidrógeno, corresponde en estructura a:



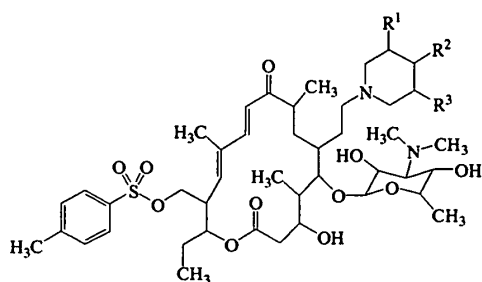
En algunas realizaciones, L es mesilato y el compuesto activado corresponde en estructura a:



o, cuando R¹, R² y R³ son cada uno hidrógeno, corresponde en estructura a:

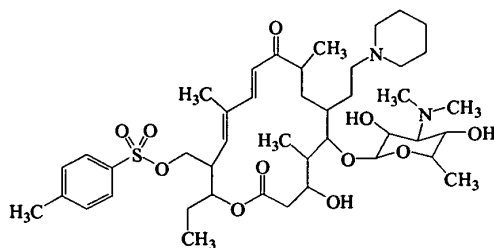


En algunas realizaciones, L es tosilato y el compuesto activado corresponde en estructura a:



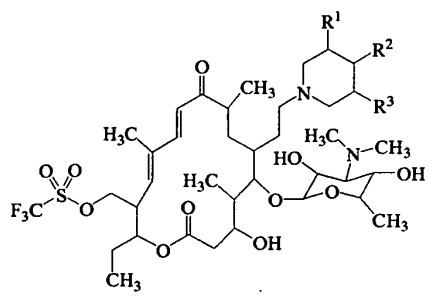
5

o, cuando R¹, R² y R³ son cada uno hidrógeno, corresponde en estructura a:



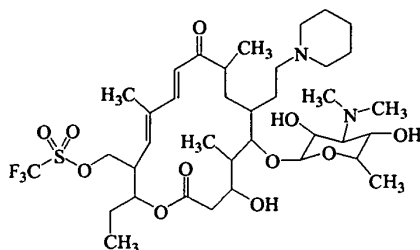
10

En algunas realizaciones, L es triflato y el compuesto activado corresponde en estructura a:

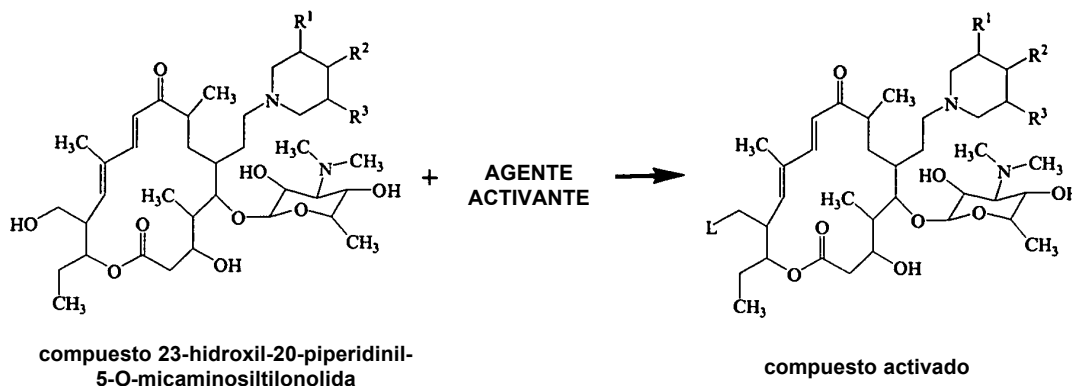


15

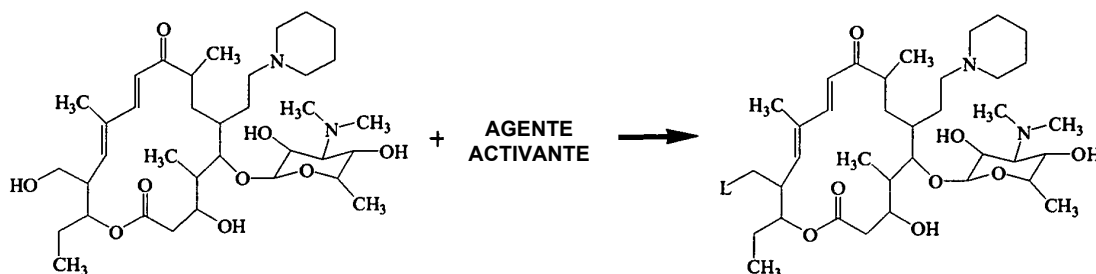
o, cuando R¹, R² y R³ son cada uno hidrógeno, corresponde en estructura a:



El compuesto activado puede ser preparado por una reacción de activación a partir de un compuesto 23-hidroxi-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida y un agente activante (es decir, un compuesto que tiene un grupo retirador de electrones):



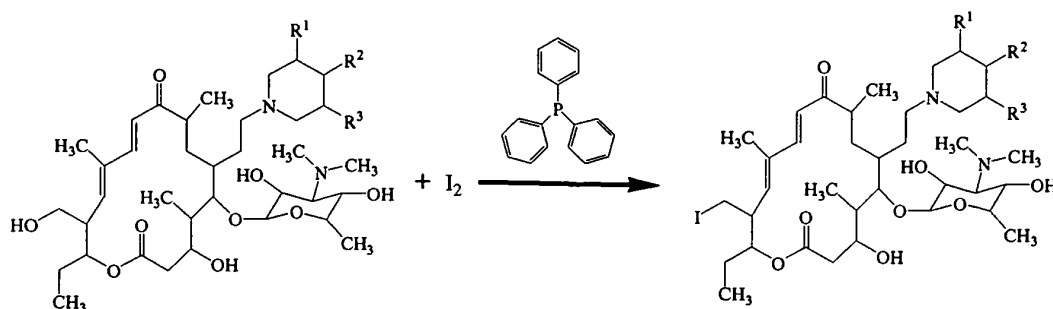
Cuando R^1 , R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno, esta reacción es como sigue:



El compuesto 23-hidroxi-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida utilizado en la anterior reacción puede ser preparado usando un procedimiento discutido anteriormente en la Sección B-3, ser preparado usando un procedimiento diferente u obtenido de un vendedor comercial. En algunas realizaciones preferidas, el compuesto 23-hidroxi-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida es preparado usando un procedimiento discutido anteriormente en la Sección B-3.

15

En algunas realizaciones, L es yodo y el agente activante se forma mezclando I_2 y trifenilfosfina:



Típicamente, esta reacción es llevada a cabo en presencia de uno o más solventes. En general, el solvente no reacciona con los reactivos, los productos y cualquier otro ingrediente en la mezcla de reacción (aunque, como se indica más adelante, el solvente puede, por ejemplo, actuar como una base de ayuda). El solvente puede ser, por ejemplo, uno o más de diclorometano ("DCM"), acetona, acetonitrilo ("ACN"), *terc*-butil metil éter (o "tBME"), tolueno y piridina. En algunas realizaciones, por ejemplo, el solvente consiste en tetrahidrofurano ("THF"). En otras realizaciones, el solvente consiste en piridina, que también puede actuar como una base de ayuda. En aún otras realizaciones, el solvente consiste en diclorometano. En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, el solvente consiste tanto en diclorometano como en tolueno. En algunas realizaciones, la razón de diclorometano a tolueno es, por ejemplo, de al menos aproximadamente 1:1, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 10:1 o de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 5:1. En algunas realizaciones, al menos una porción del solvente consiste en solvente de una etapa de procedimiento usado durante la preparación y/o purificación del compuesto 23-hidroxi-

25

30

20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida.

En general, la cantidad de solvente es suficiente para, por ejemplo, evitar (o evitar esencialmente) que los reactivos, los productos y otros ingredientes en la mezcla de reacción se peguen al reactor, disolver los reactivos (particularmente el compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida) y promover la distribución homogénea de los reactivos. La cantidad de solvente típicamente es de al menos aproximadamente 1 L por kilogramo del compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida. La cantidad de solvente es típicamente no superior a aproximadamente 100 L por kilogramo del compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida. En algunas realizaciones, la cantidad de solvente es de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 L (o de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 L, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 12 L) por kilogramo de compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida. Para ilustrar, en algunas realizaciones, la cantidad de solvente es de aproximadamente 10 L de DCM por kilogramo. En otras realizaciones, la cantidad de solvente es de aproximadamente 12 L de DCM por kilogramo. En aún otras realizaciones, el solvente es una mezcla de DCM y tolueno (aproximadamente 4:1 vol/vol) y la cantidad de solvente es de aproximadamente 10 L por kilogramo.

Como se ha indicado anteriormente, se puede llevar a cabo esta reacción en presencia de una base (o "base de ayuda"). La base puede ser una sola base o una combinación de bases. Esta base puede consistir, por ejemplo, en trietilamina, piridina, imidazol, carbonato de potasio y/o 4-dimetilaminopiridina (o "DMAP"). La presencia de la base puede aumentar la velocidad de reacción. En algunas realizaciones, la base consiste en piridina. En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, el agente activante consiste en I_2 y trifetilfosfina. En otras realizaciones, la base consiste en imidazol. En otras realizaciones, la base consiste en una combinación de carbonato de potasio y 4-dimetilaminopiridina. En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, el agente activante consiste en cloruro de *p*-toluensulfonilo. En algunas realizaciones, la base de ayuda se une a un soporte sólido (v.g., una resina).

Cuando se usa una base, la cantidad molar de la base es típicamente al menos equivalente a la cantidad molar de compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida. En algunas realizaciones, la cantidad de la base es de al menos 1,05 equivalentes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la cantidad molar de la base es de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 10 equivalentes, de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 5 equivalentes o de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 3 equivalentes. En algunas de tales realizaciones, la cantidad molar de base es de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,4 equivalentes (v.g., aproximadamente 1,15 o aproximadamente 1,3 equivalentes). En otras de tales realizaciones, la cantidad molar de la base es de aproximadamente 2,8 equivalentes. Cuando se usa una combinación de bases, la cantidad molar total de base preferiblemente queda dentro de los rangos antes descritos. Por ejemplo, cuando la fuente del agente activante consiste en cloruro de *p*-toluensulfonilo, un ejemplo de una cantidad contemplada de base es de aproximadamente 1,5 equivalentes de carbonato de potasio y aproximadamente 1,0 equivalentes de 4-dimetilaminopiridina, en base a la cantidad del compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida.

Cuando la fuente del agente activante es I_2 y trifetilfosfina, típicamente se combinan en primer lugar el I_2 , la trifetilfosfina y la base (si está presente) en presencia de solvente para formar el agente activante antes de combinarlos con el compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida. El reactor en el que se forma el agente activante puede ser el mismo reactor en el que se combina el agente activante con el compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida. Alternativamente, se puede formar el agente activante en un reactor diferente y cargarlo luego en el reactor en el que se carga el compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida. Se puede añadir el I_2 en una o más dosis a la trifetilfosfina o viceversa. En algunas realizaciones, se añade el I_2 a la trifetilfosfina en dos o más porciones (v.g., 5 porciones) o viceversa. Las porciones pueden ser de cantidades iguales o diferentes. En general, la combinación del I_2 y la trifetilfosfina tiene lugar en presencia de un solvente, que puede, por ejemplo, consistir en el/los solvente(s) utilizado(s) en la reacción de sustitución. Si está presente una base (v.g., piridina), ésta se combina típicamente con la trifetilfosfina antes de añadir el I_2 . Se mantiene la mezcla preferiblemente a de aproximadamente 15 a aproximadamente 35°C (o de aproximadamente 20 a aproximadamente 30°C, v.g., aproximadamente 25°C) durante la adición de I_2 a la trifetilfosfina, y se mantiene luego a una temperatura de aproximadamente 15 a aproximadamente 35°C (o de aproximadamente 20 a aproximadamente 30°C, v.g., aproximadamente 25°C) tras la adición durante al menos aproximadamente un minuto (v.g., aproximadamente 2 minutos), o durante al menos aproximadamente 5 minutos, de aproximadamente 5 a aproximadamente 60 minutos o de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 minutos (v.g., aproximadamente 40 minutos). Posteriormente, se ajusta preferiblemente la temperatura a una temperatura que es aproximadamente igual a la temperatura a la que se ha de iniciar la reacción de sustitución.

Para llevar a cabo la reacción de sustitución, se pueden usar generalmente cantidades equimolares del compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida y del agente activante. Normalmente, sin embargo, se usa un exceso del agente activante, y típicamente se usan al menos 1,05 equivalentes, en base a la cantidad molar de compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida.

En algunas realizaciones, cuando el agente activante se forma a partir de I_2 y trifetilfosfina, las cantidades molares

de I₂ y trifenilfosfina son cada una de al menos 1,05 equivalentes, en base a la cantidad molar de compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida. Por ejemplo, en algunas de tales realizaciones, las cantidades molares de I₂ y trifenilfosfina son cada una de 1,05 a aproximadamente 10 equivalentes, de 1,05 a aproximadamente 5 equivalentes o de 1,05 a aproximadamente 3 equivalentes. Aunque los equivalentes de cada uno del I₂ y la trifenilfosfina pueden ser los mismos, los equivalentes de trifenilfosfina típicamente exceden de los equivalentes de I₂. Para ilustrar, pueden ser cantidades molares adecuadas de I₂ y trifenilfosfina aproximadamente 2,5 y 2,6 equivalentes, respectivamente, en base a la cantidad molar de compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida. En otras realizaciones, son cantidades molares adecuadas de I₂ y trifenilfosfina aproximadamente 1,9 y 2,0 equivalentes, respectivamente, en base a la cantidad molar de compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida. En aún otras realizaciones, una cantidad molar adecuada de I₂ es de 1,05 a aproximadamente 1,2 equivalentes, en base a la cantidad molar de compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida, y una cantidad adecuada de trifenilfosfina es de aproximadamente 1,09 a aproximadamente 1,25 equivalentes, en base a la cantidad molar de compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida. Por ejemplo, pueden ser cantidades molares adecuadas de I₂ y trifenilfosfina aproximadamente 1,06 y aproximadamente 1,13 equivalentes, respectivamente, en base a la cantidad molar de compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida. Para dar más ejemplos, pueden ser alternativamente cantidades molares adecuadas de I₂ y trifenilfosfina aproximadamente 1,2 y aproximadamente 1,25 equivalentes, respectivamente, en base a la cantidad molar de compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida.

En algunas realizaciones, cuando el agente activante es cloruro de *p*-toluensulfonilo, la cantidad molar de cloruro de *p*-toluensulfonilo es de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 10 equivalentes, de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 5 equivalentes o de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 3 equivalentes, en base a la cantidad molar de compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida. Una cantidad molar adecuada de cloruro de *p*-toluensulfonilo puede ser, por ejemplo, de 1,2 equivalentes.

Se puede llevar a cabo la reacción de sustitución en un amplio rango de presiones, incluyendo la presión atmosférica, por debajo de la presión atmosférica y por encima de la presión atmosférica. Se prefiere típicamente, sin embargo, llevar a cabo la reacción a aproximadamente la presión atmosférica.

La temperatura de reacción para al menos una porción de la reacción de sustitución (o la totalidad de la reacción de sustitución) es típicamente mayor que el punto de congelación del solvente. En general, la temperatura de reacción sobre al menos una porción de la sustitución (o la totalidad de la sustitución) no es superior al punto de ebullición del solvente, y es típicamente inferior al punto de ebullición. En algunas realizaciones, por ejemplo, el solvente es diclorometano y al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es llevada a cabo a una temperatura no mayor de aproximadamente 45°C. En algunas realizaciones, al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es llevada a cabo a una temperatura no mayor de aproximadamente 32°C, o no mayor de aproximadamente 25°C. En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es llevada a cabo a de aproximadamente -10°C a aproximadamente 25°C. Por ejemplo, en algunas realizaciones, al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es llevada a cabo a de aproximadamente cero a aproximadamente 20°C, o de aproximadamente 12 a aproximadamente 18°C (v.g., aproximadamente 13°C). En otras realizaciones, al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es llevada a cabo a de aproximadamente -10°C a aproximadamente 45°C, o de aproximadamente 25 a aproximadamente 45°C. En aún otras realizaciones, al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es llevada a cabo a de aproximadamente -10 a aproximadamente 0°C, o de aproximadamente -6 a aproximadamente -5°C. Aunque se pueden usar temperaturas inferiores a estos rangos, dichas temperaturas tienden a coincidir con velocidades de reacción más lentas. Y, aunque se pueden usar temperaturas superiores a estos rangos, dichas temperaturas tienden a coincidir con una mayor producción de subproductos no deseados. El uso de algunas fuentes del agente activante (v.g., cloruro de toluensulfonilo), sin embargo, puede permitir el uso de temperaturas superiores (v.g., de aproximadamente 25 a aproximadamente 45°C). Cuando el agente activante es yodo, se prefiere típicamente llevar a cabo la reacción de sustitución en un rango de temperatura que no produzca un nivel inaceptable de impurezas resultantes de la diiodación del compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida.

El tiempo de reacción depende de varios factores, incluyendo, por ejemplo, la temperatura de reacción, las características del solvente, las cantidades relativas de los ingredientes y la conversión deseada. En un reactor de lotes, el tiempo de reacción total es típicamente de al menos aproximadamente 1 minuto, y más típicamente de al menos aproximadamente 45 minutos. En general, el tiempo de reacción total es inferior a aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones, por ejemplo, el tiempo de reacción total es inferior a aproximadamente 5 horas. Para ilustrar, en algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 5 horas, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas. En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 horas, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 2,5 horas (v.g., aproximadamente 2 o aproximadamente 2,2 horas). En otras realizaciones, el tiempo de reacción es de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 horas, de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 horas, de aproximadamente 7 a aproximadamente 10 horas o de aproximadamente 7 a

aproximadamente 8 horas. Aunque se pueden usar tiempos de reacción inferiores a estos rangos, dichos tiempos de reacción tienden a coincidir con conversiones menores. Y, aunque se pueden usar tiempos de reacción superiores, dichos tiempos de reacción tienden a coincidir con una mayor producción de impurezas y un uso ineficaz de equipo y mano de obra.

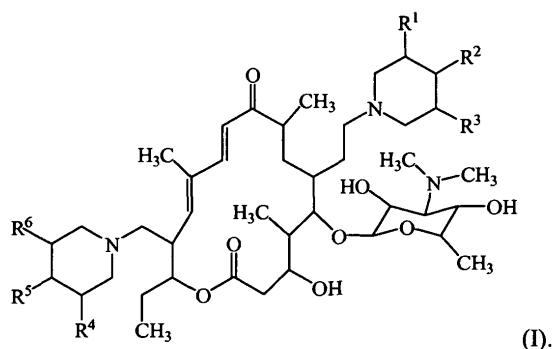
Debido a la naturaleza exotérmica de la reacción de sustitución, en algunas realizaciones (particularmente las que utilizan un reactor de lotes) se combina el compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida con el agente activante a lo largo del tiempo (o en múltiples dosis separadas) más que todo de una vez. En algunas realizaciones, esto ocurre a lo largo de un período de al menos un minuto, al menos 5 minutos, de aproximadamente 5 a aproximadamente 60 minutos o de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 minutos (v.g., aproximadamente 50 minutos). Para ilustrar, en algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción de sustitución a una temperatura máxima de aproximadamente 25°C y la dosificación del agente activante se produce a lo largo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 hora, seguido de un tiempo de reacción adicional de aproximadamente 1 hora. En otras realizaciones, la reacción de sustitución es llevada a cabo a una temperatura máxima de aproximadamente -5°C y la dosificación del agente activante se produce a lo largo de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1 hora, seguido de un tiempo de reacción adicional de aproximadamente 7 horas.

En algunas realizaciones, se detiene la reacción de sustitución para inactivar cualquier yodo residual y, por lo tanto, reducir (y preferiblemente evitar) la formación de subproductos debida a dicho yodo residual. Por ejemplo, en algunas de tales realizaciones, se detiene la reacción con sulfito de sodio (es decir, Na₂SO₃) acuoso. Se puede conseguir la purificación o el aislamiento del producto usando, por ejemplo, diversos métodos conocidos en la técnica. Alternativamente, se puede usar el producto en la etapa siguiente sin mayor purificación o aislamiento.

Tanto la reacción de formación del agente activante como la reacción de sustitución pueden ser llevadas a cabo en diversos tipos de reactor. En algunas realizaciones, por ejemplo, el reactor es un reactor de tanque agitado. El reactor puede estar hecho de cualquier composición que permanezca estable cuando se expone a la mezcla de reacción. Dichos materiales incluyen, por ejemplo, diversos materiales, tales como el vidrio (incluyendo el revestimiento de vidrio) o el acero inoxidable.

B-5. Preparación del macróido

Como se ha indicado anteriormente, los macróidos preparados según esta invención corresponden en estructura a la Fórmula (I):



Aquí:

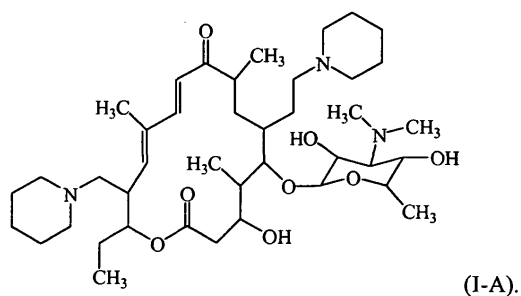
En cuanto a R¹, R² y R³:

R¹ y R³ son cada uno metilo y R² es hidrógeno;
R¹ y R³ son cada uno hidrógeno y R² es metilo; o
R¹, R² y R³ son cada uno hidrógeno.

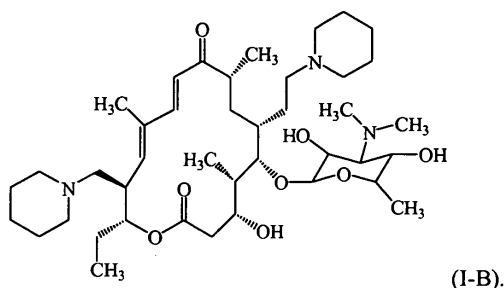
En cuanto a R⁴, R⁵ y R⁶:

R⁴ y R⁶ son cada uno metilo y R⁵ es hidrógeno;
R⁴ y R⁶ son cada uno hidrógeno y R⁵ es metilo; o
R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno hidrógeno.

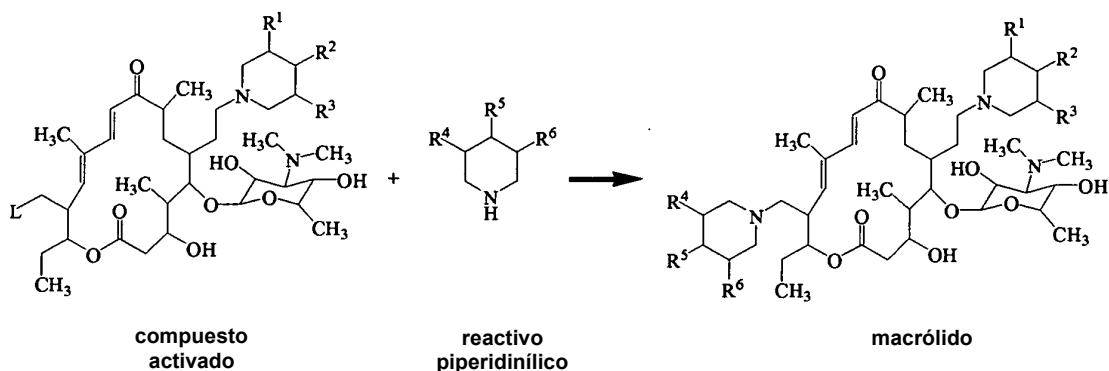
En algunas realizaciones, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno hidrógeno:



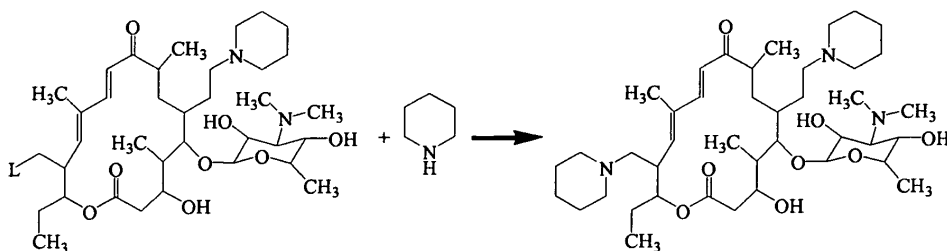
En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, el compuesto corresponde en estructura a la fórmula siguiente:



En algunas realizaciones, la preparación del macrólido comienza por, o incluye, una reacción de aminación de un compuesto activado con un compuesto piperidinílico:



Cuando R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno hidrógeno, esta reacción es como sigue:



El compuesto activado utilizado en la anterior reacción puede ser preparado usando un procedimiento discutido anteriormente en la Sección B-4, preparado usando un procedimiento diferente u obtenido de un vendedor comercial. En algunas realizaciones preferidas, se prepara el compuesto activado usando un procedimiento discutido anteriormente en la Sección B-4.

Típicamente, esta reacción es llevada a cabo en presencia de uno o más solventes. En general, el solvente no

reacciona con los reactivos (v.g., el compuesto activado), los productos y cualquier otro ingrediente en la mezcla de reacción. El solvente puede ser, por ejemplo, acetonitrilo (o " CH_3CN "), cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, un solvente cetónico, tal como acetona (o " CH_3COCH_3 "), un solvente hidrocarbonado, tal como un solvente hidrocarbonado aromático (v.g., tolueno o xileno), o una base, tal como piridina o piperidina. En algunas realizaciones, el solvente consiste en acetonitrilo. En algunas realizaciones, el solvente consiste en tetrahidrofurano. En algunas realizaciones, el solvente consiste en diclorometano. En algunas realizaciones, el solvente consiste en xileno. En algunas realizaciones, al menos una porción del solvente consiste en solvente de una etapa de procedimiento usado durante la preparación y/o purificación del compuesto activado.

La cantidad de solvente puede variar ampliamente, desde ningún solvente en absoluto hasta cantidades que crean mezclas de reacción diluidas. Típicamente, la cantidad de solvente es suficiente para, por ejemplo, evitar (o evitar esencialmente) que los reactivos, productos y otros ingredientes en la mezcla de reacción se peguen al reactor y promover la distribución homogénea de los reactivos. En algunas realizaciones, hay presencia de suficiente solvente como para que la cantidad combinada de reactivo activante y macróido sea de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 50% (masa/volumen) de la mezcla de reacción. En algunas realizaciones, la cantidad de solvente es de al menos aproximadamente 1 L por kilogramo de compuesto activado. En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, la cantidad de solvente es de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 L (o de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 L) por kilogramo de compuesto activado. Para ilustrar, en algunas realizaciones, se usan aproximadamente 5 L de solvente (v.g., xileno o tetrahidrofurano) por kilogramo de compuesto activado. Ilustrando más, en otras realizaciones, se usan aproximadamente 10 L de solvente (v.g., acetonitrilo) por kilogramo de compuesto activado.

En algunas realizaciones, se lleva a cabo la aminación en presencia de una base. En algunas realizaciones, la base consiste en una base no hidratada. La base puede ser, por ejemplo, carbonato de potasio (o " K_2CO_3 "), carbonato de sodio (o " Na_2CO_3 ") o una amina terciaria. La presencia de tal base tiende a coincidir con una mayor velocidad de reacción y una menor producción de impurezas. Se cree que dichas ventajas pueden surgir de la desprotonación por la base del compuesto piperidinílico protonado. La base preferiblemente no es tan fuerte como para causar la hidrólisis de la lactona en el núcleo del macróido. En general, se pueden usar cantidades equimolares del compuesto activado y de la base. Normalmente, sin embargo, se usa un exceso de base. En algunas realizaciones, se usan al menos 1,05 (o de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 50, de aproximadamente 2 a aproximadamente 30, de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 o de aproximadamente 2 a aproximadamente 10) equivalentes de base, en base a la cantidad molar de compuesto activado cargada en el reactor. En algunas de tales realizaciones, se usan aproximadamente 6,2 equivalentes de base. En otras de tales realizaciones, se usan aproximadamente 10 equivalentes de base. En aún otras de tales realizaciones, se usan de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 10 (o de aproximadamente 2 a aproximadamente 8, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 6) equivalentes de base, en base a la cantidad molar de compuesto activado cargada en el reactor. Para ilustrar, una cantidad adecuada de base puede ser, por ejemplo, aproximadamente 5 equivalentes.

Para realizar la aminación, normalmente se cargan en un reactor el compuesto activado, el compuesto piperidinílico y el solvente, así como cualquier base (en la medida en que esté presente), y se mezclan. En general, se pueden cargar estos ingredientes en el reactor en cualquier secuencia. El reactor puede consistir en diversos tipos de reactores. En algunas realizaciones, por ejemplo, el reactor es un reactor de tanque agitado. Se prefieren con frecuencia reactores de vidrio, revestidos de vidrio y de acero inoxidable, aunque se puede usar cualquier composición estable cuando se expone a la mezcla de reacción.

En general, se pueden usar cantidades equimolares del compuesto activado y del compuesto piperidinílico. Normalmente, sin embargo, se usa un exceso del compuesto piperidinílico. En algunas realizaciones, se usan al menos 1,05 (o de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 50, de aproximadamente 2 a aproximadamente 30, de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 o de aproximadamente 2 a aproximadamente 10) equivalentes del compuesto piperidinílico, en base a la cantidad molar de compuesto activado cargada en el reactor. En algunas de tales realizaciones, se usan aproximadamente 10 equivalentes del compuesto piperidinílico. En otras de tales realizaciones, se usan de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 (o de aproximadamente 4 a aproximadamente 6) equivalentes, en base a la cantidad molar de compuesto activado cargada en el reactor. Para ilustrar, una cantidad adecuada de compuesto piperidinílico puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 4,7 equivalentes. Una cantidad adecuada contemplada de compuesto piperidinílico puede ser también, por ejemplo, de aproximadamente 5,7-5,8 equivalentes.

Se lleva a cabo al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) normalmente a más de aproximadamente 20°C , o más de aproximadamente 25°C . La temperatura óptima de reacción depende, por ejemplo, del solvente. Típicamente, se lleva a cabo al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) a una temperatura no superior al punto de ebullición del solvente, y típicamente es inferior al punto de ebullición. En general, se lleva a cabo al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) a de aproximadamente 50 a aproximadamente 110°C . En algunas realizaciones, por ejemplo, se lleva a cabo al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) a de aproximadamente 60 a aproximadamente 110°C , o de

aproximadamente 75 a aproximadamente 110°C. Para ilustrar, cuando el solvente consiste en acetonitrilo o tolueno, una temperatura de reacción adecuada contemplada para al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es de aproximadamente 78°C a aproximadamente 110°C (v.g., aproximadamente 78°C). Para ilustrar aún más, cuando el solvente consiste en xileno, una temperatura de reacción adecuada contemplada para al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es de aproximadamente 95 a aproximadamente 105°C, y un tiempo de reacción adecuado para la reacción es de aproximadamente 15 horas. En otras realizaciones, el solvente consiste en tetrahidrofurano, y al menos una porción de la reacción (o la totalidad de la reacción) es llevada a cabo a de aproximadamente 55 a aproximadamente 75°C. Aunque se pueden usar temperaturas inferiores a estos rangos, dichas temperaturas tienden a coincidir con velocidades de reacción más lentas. Y, aunque se pueden usar temperaturas superiores a estos rangos, dichas temperaturas tienden a coincidir con una mayor producción de subproductos no deseados. Típicamente, se pueden usar temperaturas inferiores con solventes que tienen mayores polaridades. Un experto en la técnica puede adaptar la temperatura en consecuencia.

En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción de aminación a más de una temperatura. Por ejemplo, se puede llevar a cabo la reacción a una temperatura inicialmente y aumentar luego lentamente a otra temperatura a medida que progresa la reacción.

Se puede llevar a cabo la aminación en un amplio rango de presiones, incluyendo la presión atmosférica, por debajo de la presión atmosférica y por encima de la presión atmosférica. Típicamente se prefiere, sin embargo, llevar a cabo la reacción a aproximadamente la presión atmosférica.

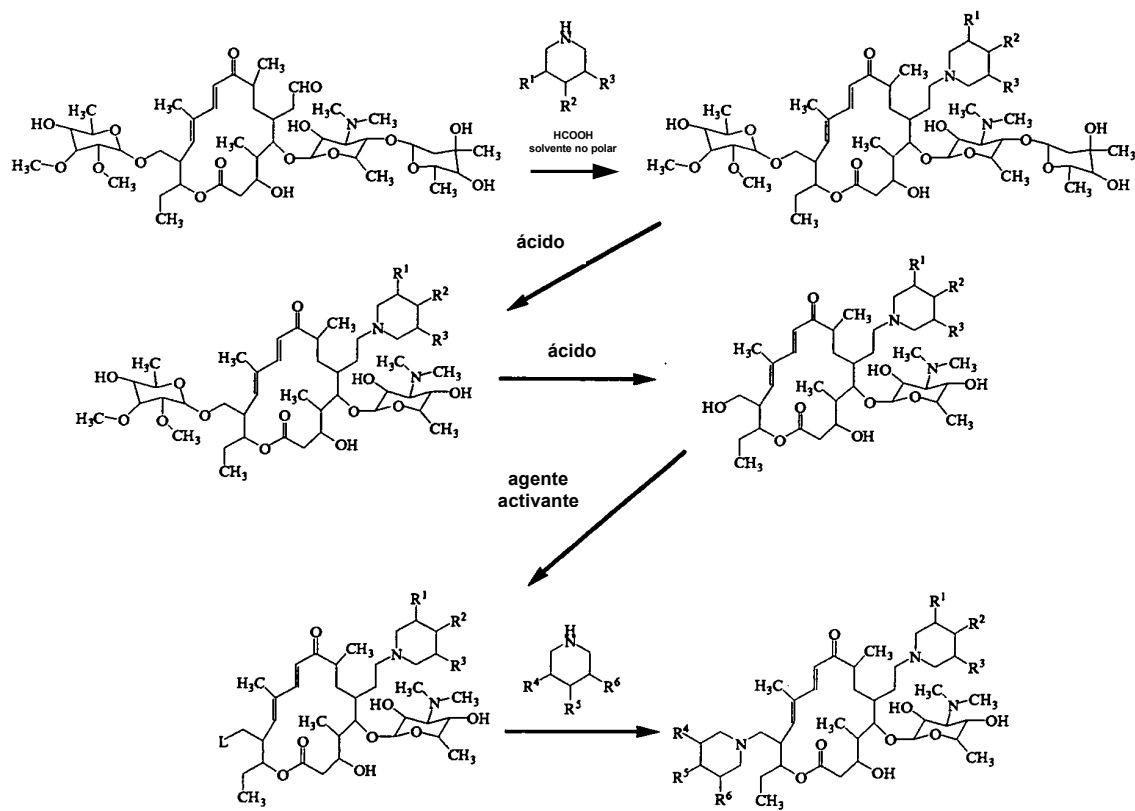
El tiempo de reacción depende de diversos factores, incluyendo, por ejemplo, la temperatura de reacción, las características del solvente, las cantidades relativas de los ingredientes y la conversión deseada. En un reactor de lotes, el tiempo de reacción es generalmente de al menos aproximadamente 1 minuto, al menos aproximadamente 5 minutos o al menos aproximadamente 45 minutos. El tiempo de reacción es generalmente no superior a aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 horas. En otras realizaciones, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 horas o de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 horas (v.g., aproximadamente 2,5 horas). En otras de tales realizaciones, el tiempo de reacción es de aproximadamente 6 a aproximadamente 15 horas. Aunque se pueden usar tiempos de reacción inferiores a estos rangos, dichos tiempos de reacción tienden a coincidir con menores conversiones.

Se puede conseguir una mayor purificación o aislamiento del producto utilizando, por ejemplo, diversos métodos conocidos en la técnica.

B-6. Ejemplos de esquemas de reacción contemplados

Esta invención contempla cualquier procedimiento que emplee cualquiera de las reacciones anteriores. En algunas realizaciones, el procedimiento incluirá una de las reacciones anteriores. En otras realizaciones, el procedimiento incluirá dos, tres, cuatro o todas las reacciones anteriores. El siguiente Esquema I ilustra de manera genérica un escenario en el que se usan todas las reacciones anteriores:

Esquema I



Aquí:

5 En cuanto a R¹, R² y R³:

R¹ y R³ son cada uno metilo y R² es hidrógeno;
R¹ y R³ son cada uno hidrógeno y R² es metilo; o
R¹, R² y R³ son cada uno hidrógeno.

10

En cuanto a R⁴, R⁵ y R⁶:

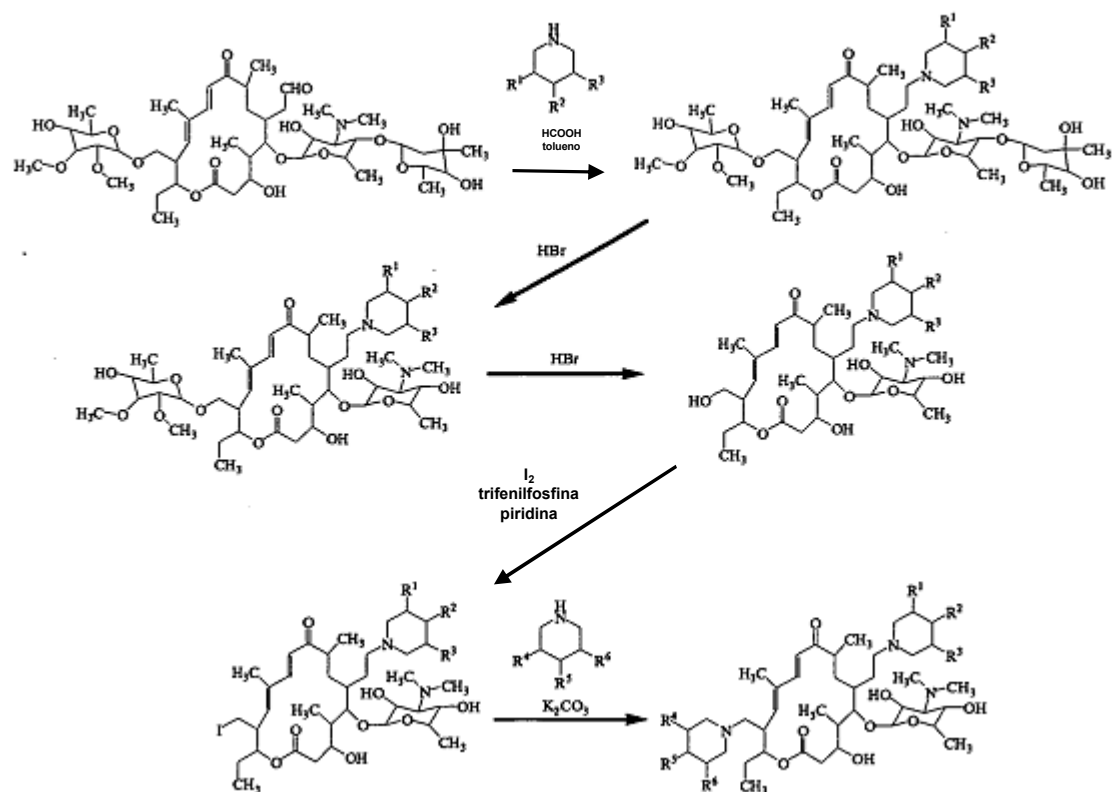
R⁴ y R⁶ son cada uno metilo y R⁵ es hidrógeno;
R⁴ y R⁶ son cada uno hidrógeno y R⁵ es metilo; o
R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno hidrógeno.

15

L es un grupo saliente.

20 El siguiente Esquema II ilustra de manera genérica el anterior escenario donde el solvente no polar en la aminación reductora consiste en tolueno, los ácidos en las reacciones de hidrólisis consisten en HBr, la fuente del agente activante consiste en I₂, trifenilfosfina y piridina y la mezcla de reacción de aminación final contiene carbonato de potasio:

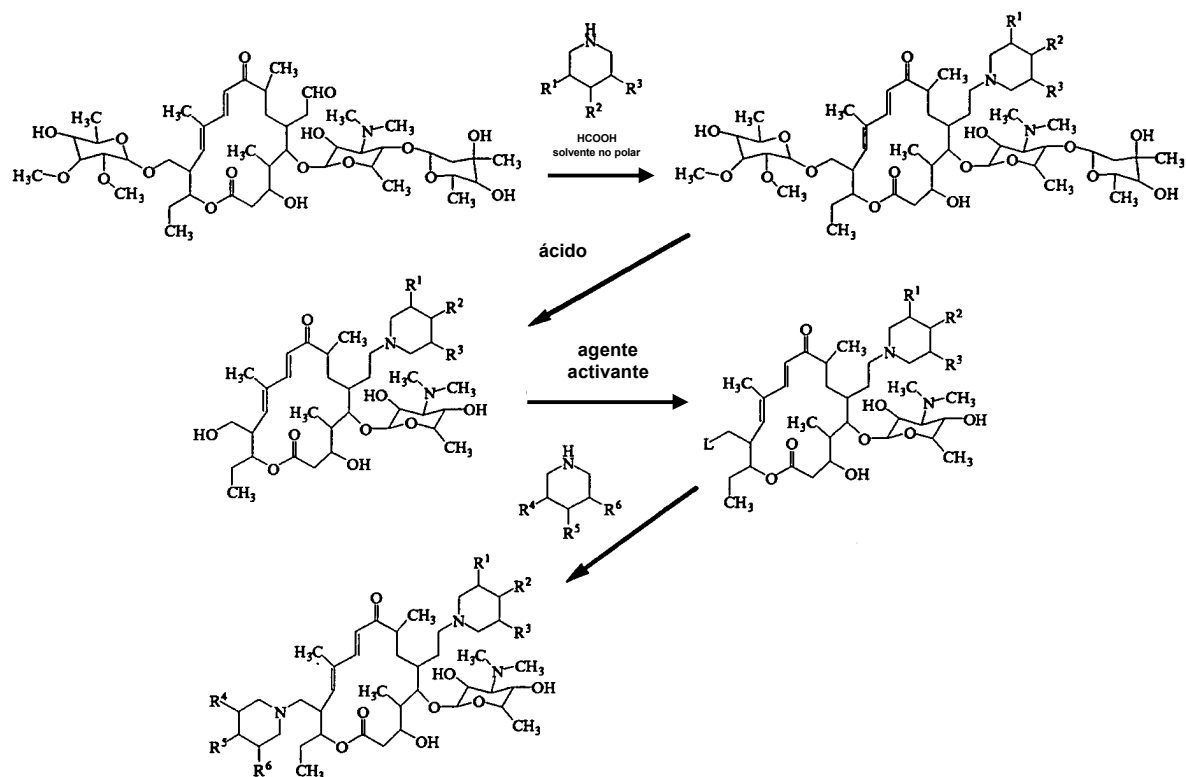
Esquema II



El siguiente Esquema III ilustra de manera genérica el escenario del Esquema I donde las dos reacciones de hidrólisis son llevadas a cabo sin detener la primera hidrólisis o aislar el producto de la primera hidrólisis antes de llevar a cabo la segunda hidrólisis:

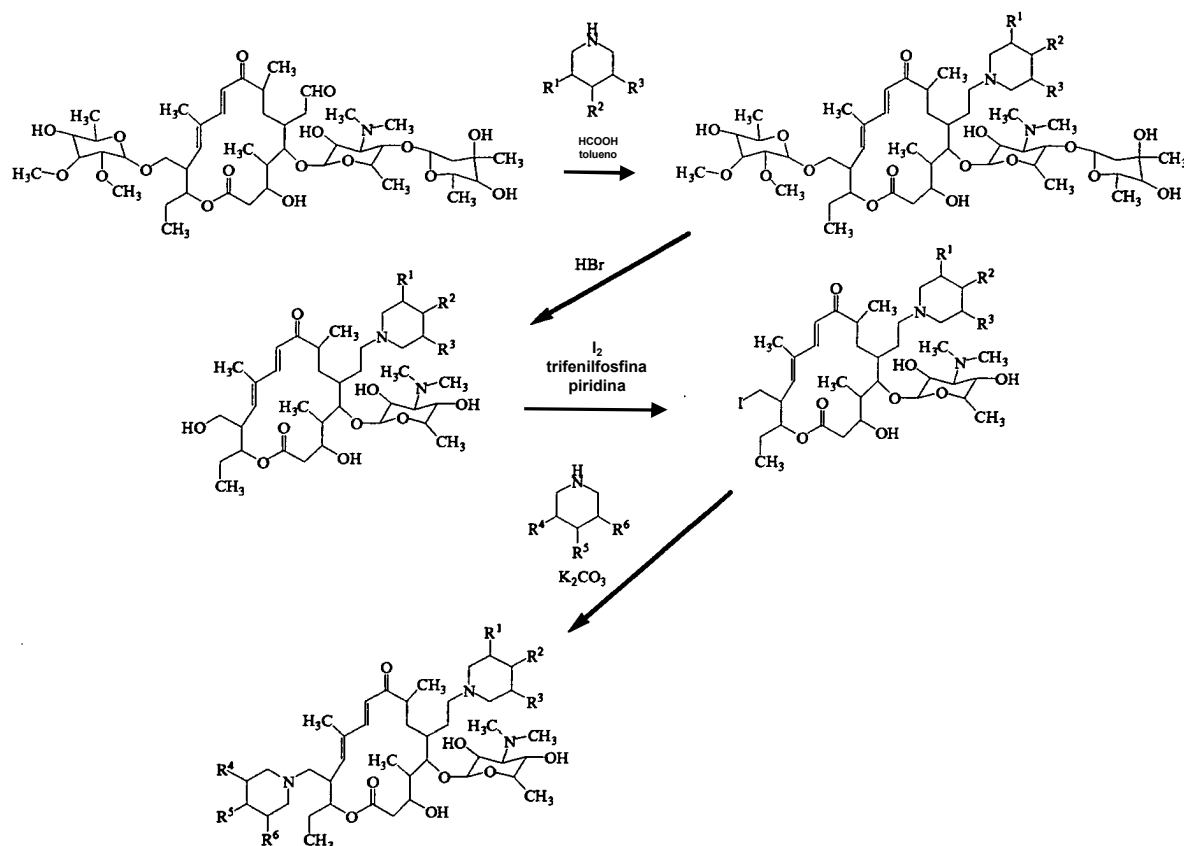
5

Esquema III



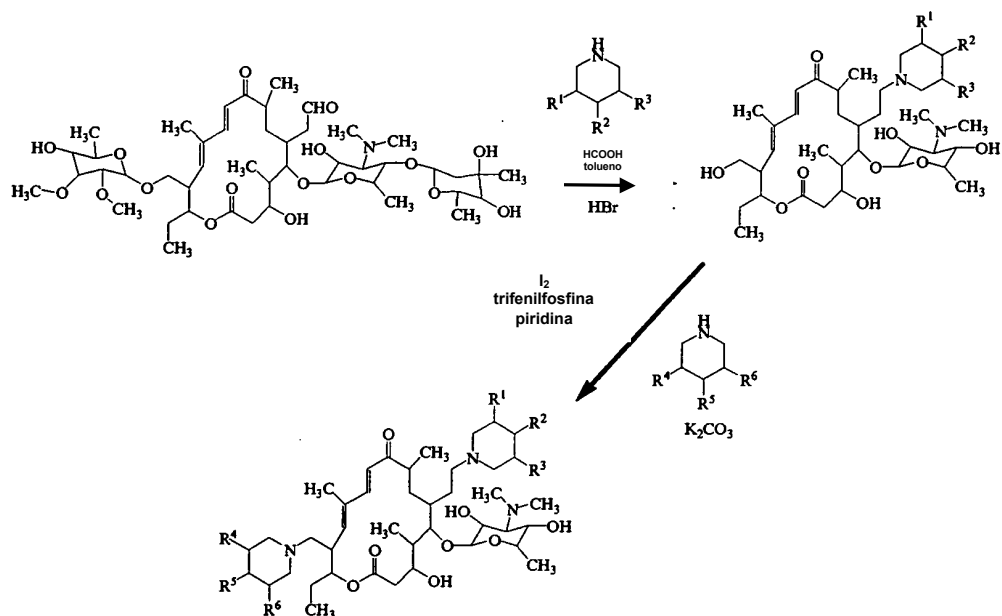
5 El siguiente Esquema IV ilustra genéricamente el escenario del Esquema I donde el solvente no polar en la aminación reductora consiste en tolueno, los ácidos en las reacciones de hidrólisis consisten en HBr, no se detiene la primera hidrólisis y no se aísla el producto de la primera hidrólisis antes de llevar a cabo la segunda hidrólisis, la fuente del agente activante consiste en I₂, trifenilfosfina y piridina y la mezcla de reacción de aminación final contiene carbonato de potasio:

Esquema IV



El siguiente Esquema V ilustra de manera genérica un escenario en 2 etapas del Esquema I donde el solvente no polar en la aminación reductora consiste en tolueno, los ácidos en las reacciones de hidrólisis consisten en HBr, no se detienen la aminación reductora y la primera hidrólisis y no se aíslan los productos de la aminación reductora y de la primera hidrólisis antes de realizar la segunda hidrólisis, la fuente del agente activante consiste en I₂, trifenilfosfina y piridina, la mezcla de reacción de aminación final contiene carbonato de potasio y no se detiene la reacción de activación y no se aísla el producto de la reacción de activación antes de realizar la reacción de aminación final:

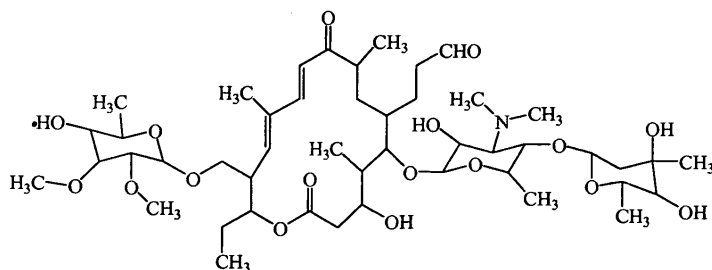
Esquema V



B-7. Reactivo de tilosina

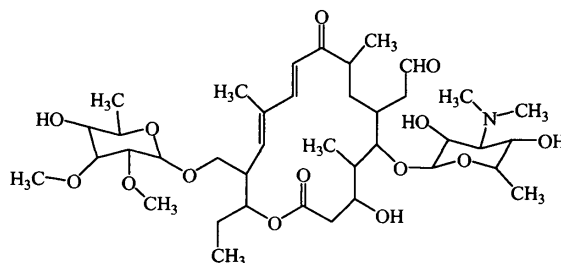
En general, el reactivo de tilosina utilizado en los procedimientos de esta invención consiste en tilosina A (o una sal de la misma):

5



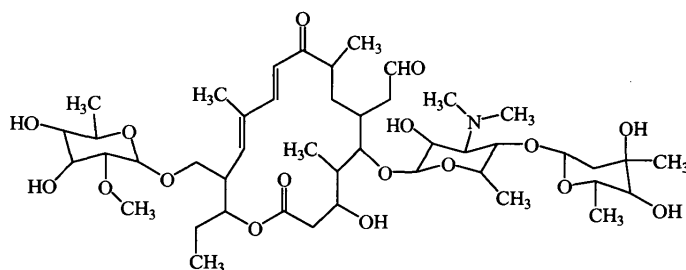
Tilosina A.

- 10 Aunque esta invención contempla el uso de tilosina A pura (o al menos esencialmente pura) (o una sal de la misma), diversas composiciones comerciales de tilosina pueden incluir adicional o alternatively uno o más derivados de tilosina A, incluyendo:

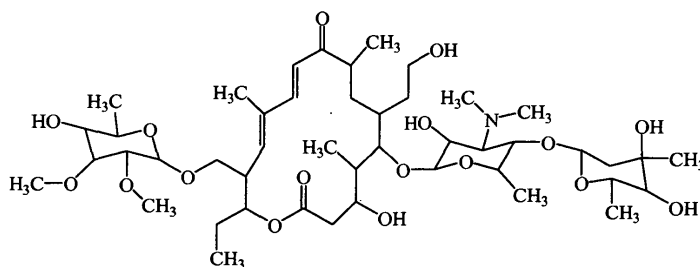


15

Tilosina B (también conocida como desmicocina),



Tilosina C (también conocida como macrocina), y



Tilosina D (también conocida como relomicina).

En general, estos derivados, si están presentes, lo están en sólo pequeñas cantidades. En algunas realizaciones, la razón ponderal de tilosina A a la cantidad combinada total de derivados de tilosina A en la composición es de al menos aproximadamente 1:1. En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, la razón es de al menos aproximadamente 4:1, al menos aproximadamente 10:1, al menos aproximadamente 95:5, al menos aproximadamente 98:2 o al menos aproximadamente 99:1. En otras de tales realizaciones, aproximadamente un 100% (en peso) de los compuestos de tilosina (es decir, tilosina A y derivados de tilosina A) en la composición consiste en tilosina A. Se contemplan otras realizaciones donde la tilosina A constituye menos de un 50% (en peso) de los compuestos de tilosina en la composición. Para ilustrar, en algunas de tales realizaciones, la razón ponderal de tilosina D a las cantidades combinadas totales de tilosina A y otros derivados de tilosina A es de al menos aproximadamente 1:1, al menos aproximadamente 4:1, al menos aproximadamente 9:1, al menos aproximadamente 95:5, al menos aproximadamente 98:2 o al menos aproximadamente 99:1. En otras de tales realizaciones, aproximadamente un 100% (en peso) de los compuestos de tilosina en la composición consiste en tilosina D.

Los métodos discutidos anteriormente para preparar 20,23-dipiperidinil-5-O-micaminosiltilonolida a partir de tilosina A pueden ser en general utilizados (y, en la medida deseable, modificados) para preparar 20,23-dipiperidinil-5-O-micaminosiltilonolida a partir de tilosina B, C y/o D además de (o en lugar de) tilosina A.

La tilosina B, por ejemplo, tiene un sustituyente hidroxilo en lugar de uno micarosilo sobre el 5-micaminosilo. Así, un intermediario 20-piperidinilo derivado de la tilosina B no requiere la primera reacción de hidrólisis antes discutida en la Sección B-2. En la medida en que dicho intermediario se exponga al método de hidrólisis discutido en la Sección B-2, el intermediario generalmente permanecerá no reactivo o comenzará a hidrolizarse en el sustituyente 23-micinosiloxi.

La tilosina C tiene un hidroxilo más que un metoxi en la posición 3 del sustituyente 23-micinosiloxi. Esta diferencia generalmente no tiene efecto con respecto a los métodos antes descritos. El azúcar normalmente se escindiría (es decir, hidrolizará) del mismo modo y en las mismas condiciones que el 23-micinosiloxi de la tilosina A durante la hidrólisis antes descrita en la Sección B-3.

La tilosina D tiene un hidroxilo más que un carbonilo en la posición 20. Este hidroxilo generalmente no se transforma en un piperidinilo usando el método de aminación reductora antes descrito en la Sección B-1. Dependiendo de las condiciones de reacción, sin embargo, puede activarse durante la reacción de activación antes descrita en la Sección B-4 y ser luego aminado con piperidina junto con la posición 23 durante el método de aminación antes descrito en la Sección B-5.

C. Sales de intermediarios y macrólidos

Esta invención puede ser usada para preparar compuestos o intermediarios macrólidos tanto en forma de compuestos libres como en forma de sales. Además, los reactivos utilizados en esta invención pueden estar en

forma de sales. Las sales pueden ser, por ejemplo, sales de adición de ácido. En general, se puede preparar una sal de adición de ácido utilizando cualquier ácido inorgánico u orgánico. Dependiendo del compuesto particular (y/o su estructura cristalina), una sal de un compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades químicas o físicas de la sal, tales como la estabilidad a diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua, aceite u otro solvente. En algunos casos, también se puede utilizar una sal de un compuesto como ayuda en el aislamiento o la purificación de un compuesto. En algunas realizaciones (particularmente cuando la sal está destinada a ser administrada a un animal, en contraposición, por ejemplo, a ser utilizada en un contexto *in vitro*), la sal es farmacéuticamente aceptable.

Se pueden formar sales típicamente, por ejemplo, mezclando el macrólido libre o el compuesto intermediario con un ácido empleando diversos métodos conocidos en la técnica. Como ejemplos de ácidos inorgánicos frecuentemente adecuados, se incluyen el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Como ejemplos de ácidos orgánicos frecuentemente adecuados, se incluyen, por ejemplo, clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos. Como ejemplos específicos de sales orgánicas frecuentemente adecuadas, se incluyen colato, sorbato, laurato, acetato, trifluoroacetato (o "CF₃COOH" o "TFA"), formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, tartrato (y sus derivados, tales como el dibenzoiltartrato), citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato (y sus derivados), embonato (pamoato), etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, 2-hidroxietanosulfonato, sulfanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido β-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, gliceroheptanoato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato y undecanoato. En algunas realizaciones, la sal consiste en una sal clorhidrato, trifluoroacetato, mesilato, tosilato, tartrato o citrato.

D. Preparación de medicamentos y métodos de tratamiento utilizando macrólidos

Se pueden utilizar generalmente los macrólidos preparados mediante los procedimientos antes descritos, por ejemplo, para tratar la pasteurelosis en animales, particularmente ganado y aves de corral. Dicho(s) macrólido(s) es/son utilizados para tratar bóvidos que tienen la enfermedad respiratoria bovina (ERB) asociada a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*. Dicho(s) macrólido(s) es/son utilizados para tratar suidos que tienen la enfermedad respiratoria porcina asociada a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* y *Bordetella bronchiseptica*.

En general, se ha de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de tales macrólidos al animal receptor. Tal como se usa en esta patente, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" constituye una cantidad que resulta suficiente para prevenir, reducir el riesgo de, retrasar la aparición de, mejorar, suprimir o erradicar una infección por patógeno(s) diana. En general, la cantidad terapéuticamente efectiva se define como la cantidad necesaria para alcanzar una concentración eficaz para controlar el/los patógeno(s) diana en el sitio de infección (o, cuando se usa para prevenir, reducir el riesgo de, o retrasar la aparición de, la infección, en un sitio susceptible de infección). La concentración en el sitio de infección (o en un sitio susceptible de infección) es preferiblemente al menos igual al nivel de la CMI₉₀ (concentración mínima inhibitoria, es decir, la concentración que inhibe el crecimiento de un 90% del patógeno diana) del macrólido para el patógeno diana. Dicha cantidad puede ser administrada al animal receptor en dos o más dosis separadas, aunque se administra preferiblemente en una sola dosis. En la medida en que se administre(n) el/los macrólido(s) con otro(s) principio(s) activo(s), el término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad total del/de los macrólido(s) combinado(s) con el/los otro(s) principio(s) activo(s) que resulta suficiente para prevenir, reducir el riesgo de, retrasar la aparición de, mejorar, suprimir o erradicar una infección por patógeno(s) diana.

Como factores que afectan al régimen preferido de dosificación, se incluyen el tipo (v.g., especie y raza), la edad, el peso, el sexo, la dieta, la actividad y la condición del animal receptor, la gravedad de la condición patológica, el aparato utilizado para administrar la composición, así como el tipo de administración empleada, consideraciones farmacológicas, tales como la actividad, la eficacia y los perfiles farmacocinéticos y toxicológicos de la composición particular administrada, la existencia de principio(s) activo(s) adicional(es) en la composición y si la composición está siendo administrada como parte de una combinación de fármacos y/o vacunas. Así, la dosificación realmente empleada puede variar para pacientes animales específicos, y, por lo tanto, puede desviarse de las dosificaciones típicas establecidas anteriormente. La determinación de tales ajustes de dosificación está generalmente dentro de la capacidad de los expertos en la técnica utilizando medios convencionales.

En general, el/los macrólido(s) puede(n) ser administrado(s) una vez a un animal, aunque se contempla que pueda(n) ser en lugar de ello administrado(s) múltiples veces.

Para el ganado vacuno, la cantidad total de macrólido(s) administrado(s) es típicamente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 40 mg por kg de peso corporal, y más típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10

mg por kg de peso corporal. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la cantidad administrada al ganado vacuno es de aproximadamente 4 mg por kg de peso corporal. Aunque se puede(n) dar el/los macrólido(s) al ganado vacuno a cualquier edad, en algunas realizaciones, se administra(n) el/los macrólido(s) a vacuno de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 1,5 años de edad, o de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 1 año de edad. En algunas realizaciones, se administra(n) el/los macrólido(s) a terneros destetados que entran en los lotes de engorde (con frecuencia a aproximadamente 6 meses de edad). En aún otras realizaciones, el ganado vacuno son terneros de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 semanas de edad, y el/los macrólido(s) es/son administrado(s) como profilaxis a una dosificación de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal, o como tratamiento de una infección existente a una dosificación de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 mg por kg de peso corporal.

Para cerdos, la cantidad total de macrólido(s) administrado(s) es típicamente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal, y más típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la cantidad administrada a cerdos es de aproximadamente 4 mg por kg de peso corporal. En otras realizaciones, la cantidad administrada a cerdos es de aproximadamente 5 mg por kg de peso corporal. Aunque se puede(n) dar el/los macrólido(s) a cerdos a cualquier edad, en algunas realizaciones, se administra(n) el/los macrólido(s) a cerdos en etapa de crecimiento-finalización.

Se puede variar el método de administración dependiendo de los animales, pero en el caso de grandes mamíferos, tales como vacas, cerdos y caballos, se administra preferiblemente oral o parenteralmente. La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales, inyecciones submucosales e infusión. En algunas realizaciones, por ejemplo, el animal receptor es un bóvido y se administra la composición de macrólido subcutáneamente, tal como en el cuello. En otras realizaciones, por ejemplo, el animal receptor es un suido y se administra la composición de macrólido intramuscularmente.

Se puede(n) usar el/los macrólido(s) para formar una composición farmacéutica (o "medicamento"). Se contempla que dicha composición pueda consistir por entero en uno o más macrólidos. Normalmente, sin embargo, la composición incluye también otros ingredientes.

Otros ingredientes en la composición pueden incluir, por ejemplo, otros principios activos. Alternativamente (o además), tales otros ingredientes pueden comprender uno o más soportes, vehículos y/o adyuvantes (a los que se hace referencia de forma colectiva como "excipientes") farmacéuticamente aceptables. La selección de tales excipientes dependerá de varios factores, tales como el modo de administración, el aparato utilizado para administrar la composición, consideraciones farmacológicas, tales como la actividad, la eficacia y los perfiles farmacocinéticos y toxicológicos de la composición particular, la existencia de principio(s) activo(s) adicional(es) en la composición y si se está administrando la composición como parte de una combinación de fármacos y/o vacunas.

Las composiciones sólidas de macrólidos pueden incluir, por ejemplo, sacáridos, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; etc.

Las composiciones líquidas de macrólidos pueden incluir, por ejemplo, agua, solución salina fisiológica isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico y/o solución tampón de fosfatos. Dichas composiciones pueden incluir también aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja, y/o alcoholes polihídricos, tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, manitol, polietilenglicol y poli(etilenglicol-2-propilenglicol-2-polietilenglicol). También puede ser deseable, por ejemplo, en algunos casos que la composición contenga uno o más conservantes. La presencia de un conservante puede, por ejemplo, proporcionar un beneficio para composiciones o solventes que pueden ser almacenados a lo largo de largos períodos de tiempo, v.g., días, semanas, meses o años. Al seleccionar un conservante adecuado, como factores que se han de considerar, se incluyen, por ejemplo, su actividad antimicrobiana, el rango de pH al que tiene la actividad antimicrobiana deseada, la concentración mínima a la que tiene la actividad antimicrobiana deseada, su solubilidad acuosa y otras características físicas (v.g., potencial para causar formación de espuma), su adecuación para uso parenteral, sus posibles interacciones con el/los principio(s) activo(s) (v.g., su efecto sobre la solubilidad de un principio activo), sus posibles interacciones con los ingredientes no activos (v.g., su efecto sobre la estabilidad del solvente) y cualquier regulación gubernamental que pueda ser aplicable cuando se está fabricando, vendiendo o utilizando la composición o el solvente. Como conservantes contemplados, se incluyen, por ejemplo, parabenos, propilenglicol, cloruro de benzalconio, feniletanol, clorocresol, metacresol, etanol, fenoxietanol y alcohol bencílico.

Se puede encontrar una mayor discusión en cuanto a excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden ser adecuados para la composición de macrólido, por ejemplo, en "Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (20ª Edición, 2000). Para ilustrar, otros excipientes adecuados pueden incluir, por ejemplo, agentes colorantes, agentes saborizantes y agentes espesantes, tales como povidona carboximetilcelulosa y/o

hidroxipropilmetilcelulosa.

Normalmente, el/los macrólido(s) ocupa(n) al menos aproximadamente un 0,5% en peso de la composición farmacéutica. Por ejemplo, en algunas realizaciones para uso porcino, concentraciones adecuadas de macrólido para administración parenteral pueden ser, por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/ml o de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 mg/ml (v.g., aproximadamente 40 mg/ml). Para dar más ejemplos, en algunas realizaciones para uso bovino, concentraciones adecuadas de macrólido para administración parenteral pueden ser, por ejemplo, de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 2,0 g/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 1,0 g/ml, de 50 a aproximadamente 500 mg/ml o de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg/ml (v.g., 180 mg/ml).

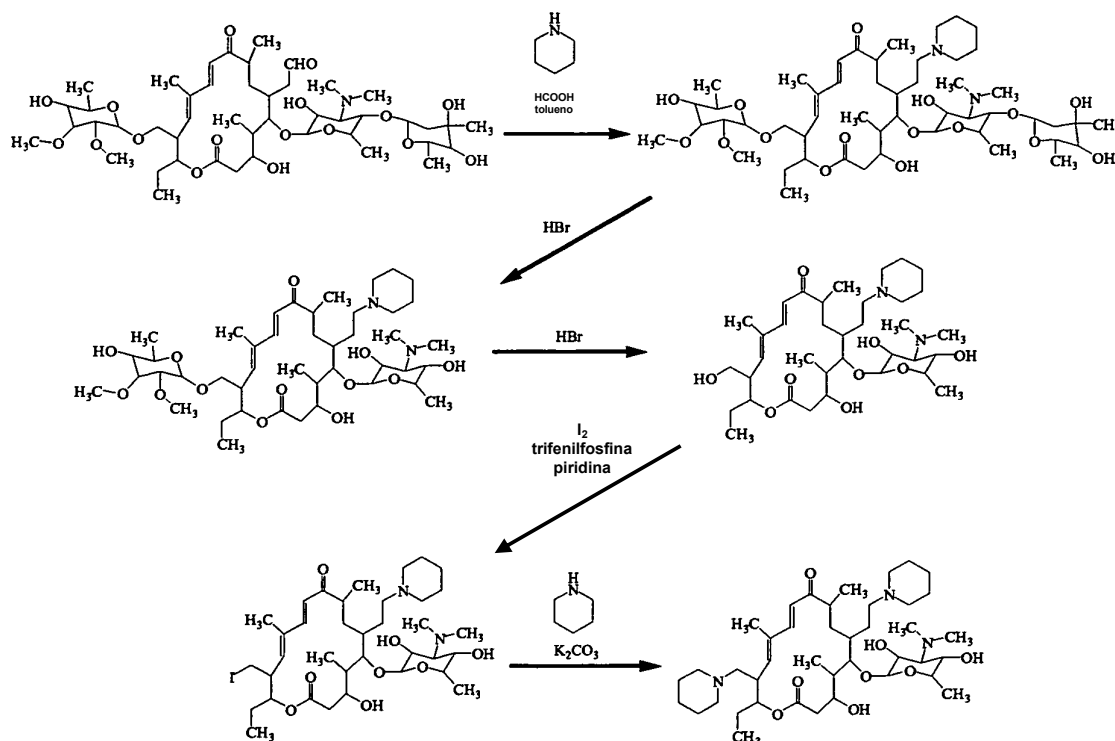
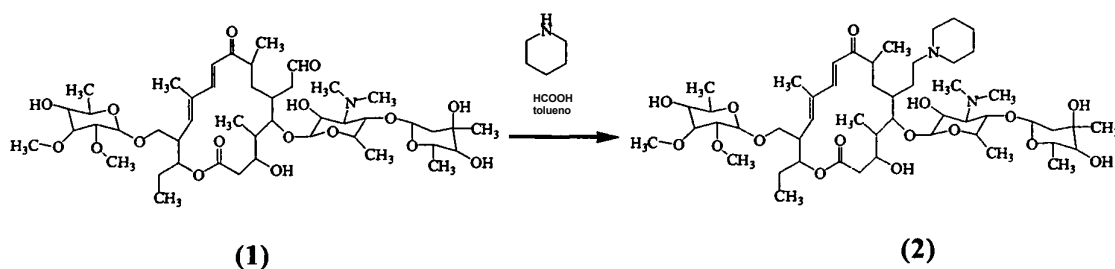
Habría que reconocer que se puede variar la concentración de macrólido(s) dependiendo de la forma de dosificación. Cuando, por ejemplo, se administra(n) el/los macrólido(s) parenteralmente, la concentración de macrólido(s) preferiblemente es suficiente para proporcionar la cantidad terapéuticamente efectiva deseada del/de los macrólido(s) en un volumen aceptable para administración parenteral. El volumen máximo aceptable puede variar dependiendo de, por ejemplo, el aparato que se esté utilizando para la administración, el tipo administración parenteral, el tamaño del animal receptor y los deseos subjetivos del usuario.

Se puede encontrar una mayor discusión en cuanto al uso de 20,23-dipiperidinil-5-O-micaminosiltionolida y sus derivados para tratar enfermedades del ganado y de las aves de corral en, por ejemplo, la Patente EE.UU. N° 6.514.946.

También se describen kits que son, por ejemplo, adecuados para uso en la realización de los métodos de tratamiento descritos anteriormente. El kit incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los macrólidos antes descritos e instrucciones para combinar el/los macrólido(s) con al menos un excipiente, tales como, por ejemplo, instrucciones para disolver o suspender el/los macrólido(s) en un excipiente líquido. El kit puede incluir además (o alternativamente) componentes adicionales, tales como, por ejemplo, uno o más aparatos (v.g., una jeringa) para administrar una composición que contiene (o deriva de) el/los macrólido(s), uno o más materiales farmacéuticos o biológicos adicionales, uno o más excipientes y/o una o más herramientas de diagnóstico.

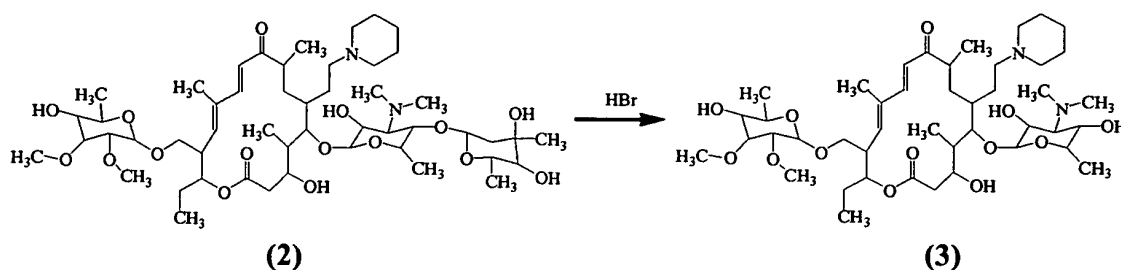
Ejemplos

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos de realizaciones de la invención y no limitantes del resto de esta descripción en modo alguno.

Ejemplo 1. Preparación de 20,23-dipiperidinil-5-O-micaminosiltanolida a partir de tilosina A.5 **Parte A. Aminación reductora.** Preparación del compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltanolida (2).

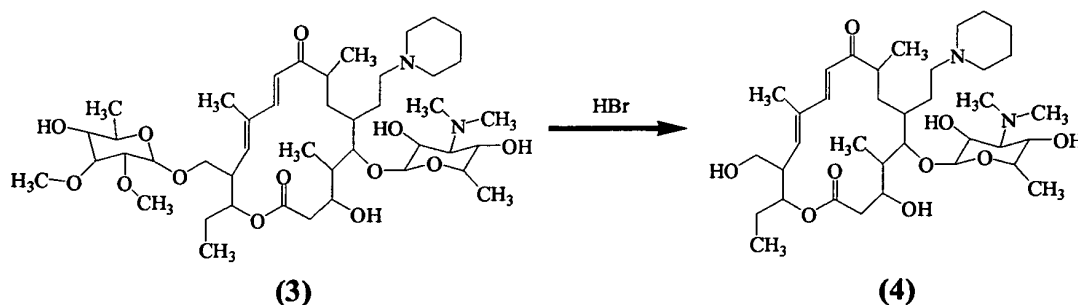
10 Se cargaron tolueno (19,2 kg), tilosina A (1) (3,68 kg; $\geq 80\%$ de tilosina A; $\geq 95\%$ de tilosina A, B, C y D), piperidina (0,40 kg) y ácido fórmico (0,55 kg) en un reactor. Se calentó la mezcla a 70-80°C mientras se agitaba. Se continuó entonces agitando a esa temperatura durante 1-2 horas más. Se monitorizó la formación del compuesto de 20-piperidiniltilosina (2) por HPLC. Tras completarse la reacción ($\leq 2\%$ de tilosina A (1)), se enfrió la mezcla producto hasta la temperatura ambiente.

15 **Parte B. Hidrólisis ácida del sustituyente micarosiloxi.** Preparación del compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltanolida (3).



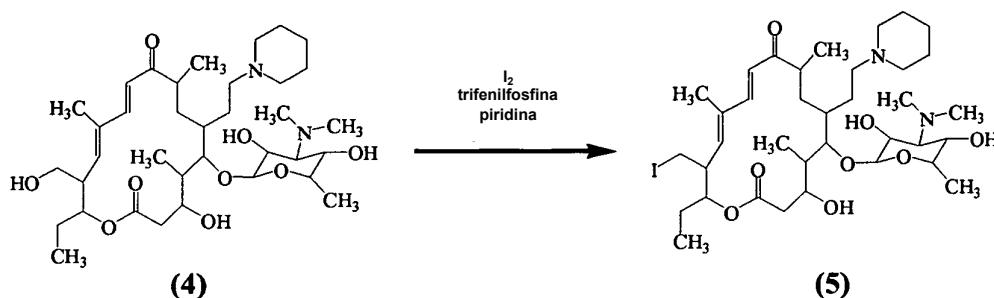
Se añadió HBr (HBr al 48% diluido al 24%) a la mezcla producto de la Parte A con agitación y manteniendo la mezcla a menos de 40°C. Posteriormente, se separaron las fases de la mezcla producto utilizando un período de separación de fases de 20 minutos. La mezcla producto estuvo a 20-25°C durante esta separación de fases. Se empleó HPLC de la fase inferior para confirmar la compleción de la reacción ($\leq 2\%$ de compuesto de 20-piperidiniltosina (2)).

Parte C. Hidrólisis ácida del sustituyente micinosiloxi. Preparación de 23-hidroxi-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida (4).



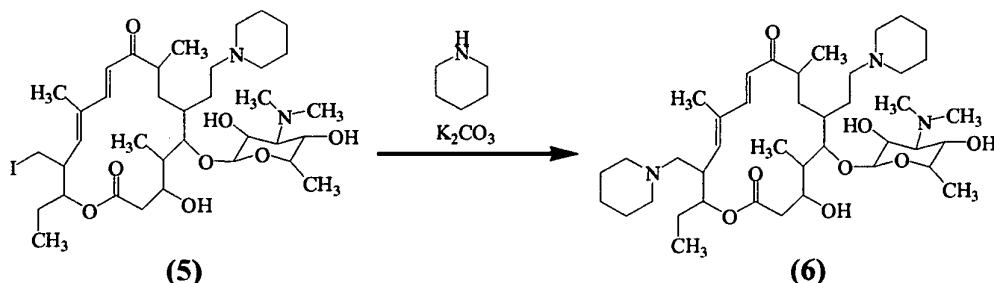
Se añadió HBr al 24% (18,4 L) a temperatura ambiente a la fase acuosa obtenida en la Parte B, seguido de calentamiento a $54 \pm 3^\circ\text{C}$ en aproximadamente 1 hora con calentamiento. Se continuó agitando a esta temperatura durante 2-4 horas más, mientras se monitorizaba la reacción utilizando HPLC. Tras completarse la reacción ($\leq 2\%$ de compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida (3)), se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente usando una camisa refrigeradora a -10°C . Después de enfriar, se extrajo la mezcla con diclorometano tres veces (9,8 kg cada vez). Se enfrió el producto acuoso a $4-8^\circ\text{C}$ y se añadió luego lentamente NaOH 6 N (33,6 kg) para ajustar el pH a ≥ 10 . Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano tres veces (con 32,6 kg, 29,3 kg y 24,5 kg) a temperatura ambiente. Se cargaron las fases orgánicas combinadas en un reactor independiente. Se añadió sulfato de sodio (2,9 kg; Na_2SO_4) y se filtró. Se añadió entonces diclorometano (4,9 kg) y se eliminó por destilación. Se disolvió el producto bruto resultante y se recristalizó dos veces en *tert*-butil metil éter (6,1 kg cada vez) a temperatura ambiente. Posteriormente, se aisló el producto en un filtro Nutsch, se lavó dos veces con *tert*-butil metil éter (1,0 kg cada vez) y se secó en una secadora de bandejas a vacío durante la noche a 40°C . Se analizó el producto final utilizando HPLC.

Parte D. Yodación. Preparación del compuesto activado (5).



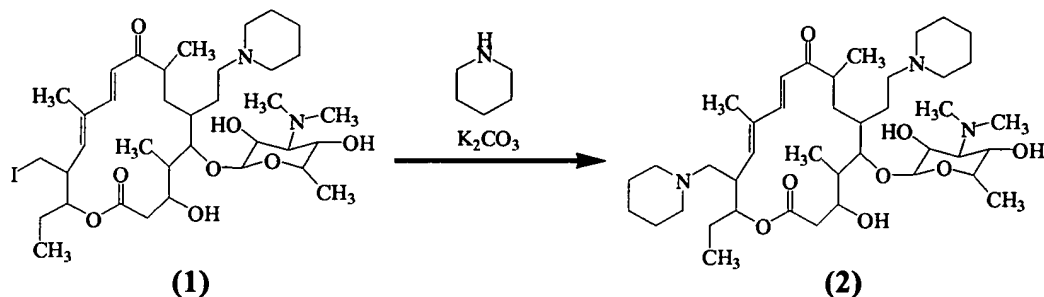
Se disolvieron triphenilfosfina (0,9 kg) y piridina (0,3 kg; libre de agua) en diclorometano (11,7 kg) a temperatura ambiente. Se añadió entonces yodo (0,8 kg). Se agitó luego la mezcla resultante hasta que se hubo disuelto todo el yodo. Se enfrió entonces la mezcla a 13°C . Se añadió la mezcla enfriada al producto de la Parte C en diclorometano (11,7 kg) con agitación a $15 \pm 3^\circ\text{C}$. Se monitorizó la reacción por HPLC y se determinó que se había completado en 2-2,5 horas ($\leq 2\%$ de compuesto 23-hidroxi-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida).

Parte E. Aminación. Preparación de 20,23-dipiperidinil-5-O-micaminosiltionolida (6).



- 5 Se añadieron carbonato de potasio (1,8 kg), acetonitrilo (16,7 kg) y piperidina (1,1 kg) al producto de la Parte D. Se calentó entonces la mezcla resultante a 78°C mientras se destilaba el diclorometano. Después de un intercambio de solvente a acetonitrilo, se agitó la mezcla durante 2-2,5 horas a reflujo y se enfrió luego hasta la temperatura ambiente. Posteriormente, se filtró el carbonato de potasio residual, se lavó la torta del filtro con acetonitrilo (2,8 kg) y se destiló el solvente a vacío a una temperatura de camisa de 50°C. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (15,8 kg) y se mezcló con HCl 0,5 N (35,6 kg). Se separaron las fases a temperatura ambiente y se extrajo la fase acuosa inferior tres veces con acetato de etilo (se usaron 15,8 kg cada vez). Se ajustó la fase acuosa resultante a un pH de 11 por adición de NaOH 6 N (6,4 kg) y se extrajo tres veces con diclorometano (18,7 kg cada vez) a temperatura ambiente. Se volvieron a cargar las fases orgánicas inferiores combinadas en el reactor con sulfato de sodio (5,3 kg). Se filtró entonces la mezcla para formar una torta, que a su vez fue lavada con diclorometano (4,9 kg) y secada a vacío a una temperatura de camisa de 50°C para formar un producto macrólido. Se mezcló este producto, a su vez, con acetonitrilo (21,7 L) y se recrystalizó. Se aislaron los cristales resultantes en un filtro Nutsch, se lavaron dos veces con acetonitrilo frío (3,5 L cada vez) y se secaron a vacío a 40°C durante la noche, para formar producto macrólido (5). Se confirmó la composición del producto utilizando HPLC.

20 **Ejemplo 2.** Aminación alternativa. Preparación de 20,23-dipiperidinil-5-O-micaminosiltionolida (2).

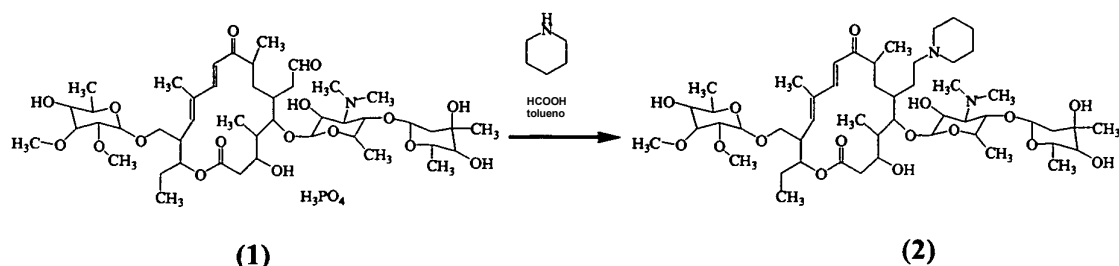


- 25 Se añaden carbonato de potasio (0,94 kg), xileno (5 L) y piperidina (0,55 kg) a 1,0 kg de compuesto activado (1) preparado según el procedimiento de la Parte D. Se calienta entonces la mezcla resultante a 95-105°C durante 15 horas. Las operaciones incluyen la disolución del K₂CO₃ en agua, la eliminación del exceso de piperidina, la extracción en HCl diluido, la extracción en *tert*-butil metil éter a un pH de 11, la realización de un cambio de solvente a etanol y la precipitación, el aislamiento y la desecación del producto bruto. Se recrystaliza entonces el producto con acetato de metilo o acetato de etilo. Se confirma la composición del producto utilizando HPLC.

30

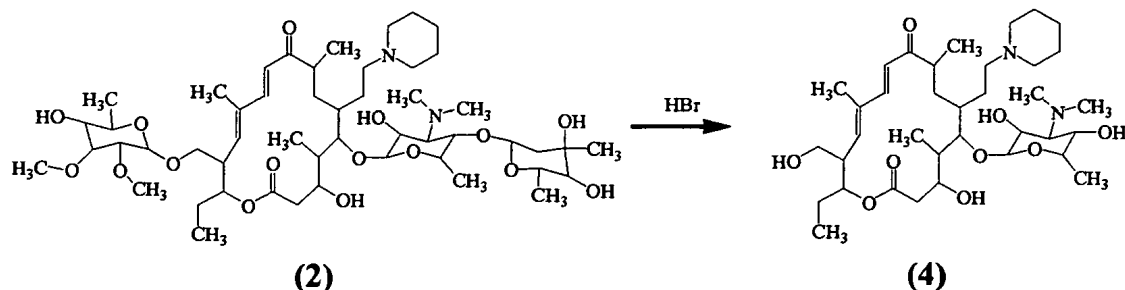
Ejemplo 3. Otra preparación ilustrativa de 20,23-dipiperidinil-5-O-micaminosiltilonolida.

Parte A. Aminación reductora. Preparación del compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida (2).



Se cargaron fosfato de tilosina (1) y diclorometano (1,3 L por kg de fosfato de tilosina) en un reactor. Se agitó la mezcla resultante para producir una solución transparente. A continuación, se cargaron secuencialmente en el reactor piperidina (1,2 eq., en base al fosfato de tilosina), ácido fórmico (4,5 eq., en base al fosfato de tilosina) y tolueno (6,7 L por kg de fosfato de tilosina). Se calentó la mezcla resultante a 76°C con agitación. Se continuó luego agitando a esa temperatura durante 2,5 horas. Se cargó entonces piperidina adicional (0,1 eq., en base al fosfato de tilosina) y se agitó la mezcla resultante a 76°C durante una hora más. Se enfrió la mezcla producto a 50°C.

Parte B. Hidrólisis ácida del sustituyente micarosiloxi. Preparación de 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida (4).



Se añadió HBr acuoso (23,3 eq., en base al fosfato de tilosina usado en la Parte A) a la mezcla producto de la Parte A a 50°C. Se agitó la mezcla resultante a 56°C durante 5 horas. Se utilizó HPLC para monitorizar la reacción.

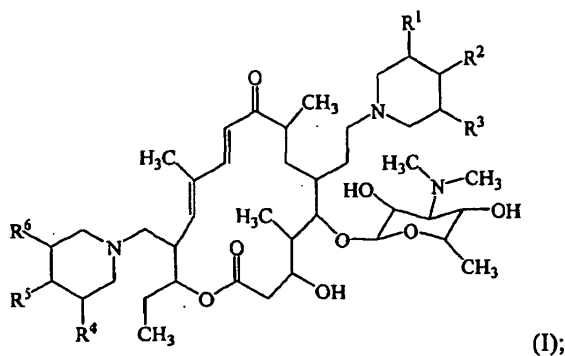
Una vez obtenida la conversión deseada, se enfrió la mezcla producto. Se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano a 25-30°C. Se enfrió entonces la fase acuosa a 0°C y se ajustó el pH a 10-10,5 con NaOH a ≤5°C. A continuación, se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano a 20°C. Se extrajeron las fases orgánicas combinadas resultantes dos veces con NaHCO₃ acuoso. Se eliminó luego el diclorometano de las fases orgánicas combinadas por destilación y se substituyó con alcohol isopropílico. Posteriormente, se añadió heptano a 45°C para iniciar la precipitación. Se agitó entonces la mezcla a 0°C. Se aisló después el producto cristalino por filtración. Se lavaron los cristales aislados con heptano y alcohol isopropílico, se secaron y se analizaron utilizando HPLC.

El procedimiento anterior produjo 0,23 kg de producto por kilogramo de fosfato de tilosina empleado en la Parte A. Este producto puede contener alcohol isopropílico. Para eliminar el alcohol isopropílico, se puede disolver el producto en tolueno y diclorometano, seguido de destilación.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un macrólido o una sal del mismo, donde:

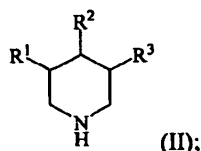
5 el macrólido corresponde en estructura a la Fórmula (I):



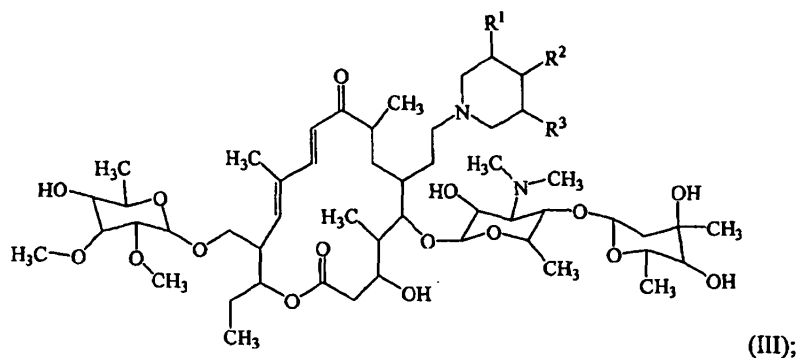
el procedimiento consiste en:

hacer reaccionar tilosina A (o una sal de la misma), un compuesto piperidinílico de Fórmula (II) y ácido fórmico en presencia de un solvente no polar para formar un compuesto 20-piperidiniltilosina; hacer reaccionar un compuesto 20-piperidiniltilosina con un ácido para formar un compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida; hacer reaccionar un compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida con un ácido para formar un compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida; activar un compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida con un agente activante para formar un compuesto activado, y hacer reaccionar un compuesto activado con un compuesto piperidinílico de Fórmula (VII);

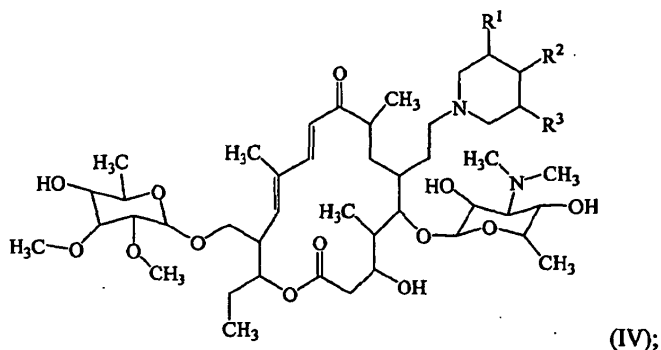
el compuesto piperidinílico de Fórmula (II) corresponde en estructura a:



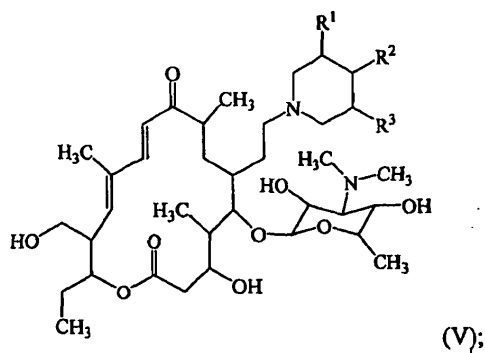
el compuesto 20-piperidiniltilosina corresponde en estructura a la Fórmula (III):



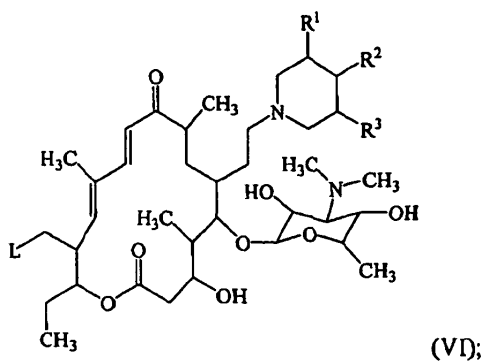
el compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida corresponde en estructura a la Fórmula (IV):



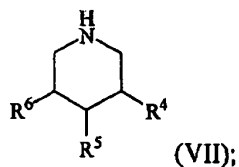
el compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltionolida corresponde en estructura a la Fórmula (V):



el compuesto activado corresponde en estructura a la Fórmula (VI):



el compuesto piperidinílico de Fórmula (VII) corresponde en estructura a:



L es un grupo saliente;

en cuanto a R¹, R² y R³:

R¹ y R³ son cada uno metilo y R² es hidrógeno,
R¹ y R³ son cada uno hidrógeno y R² es metilo, o
R¹, R² y R³ son cada uno hidrógeno; y

en cuanto a R^4 , R^5 y R^6 :

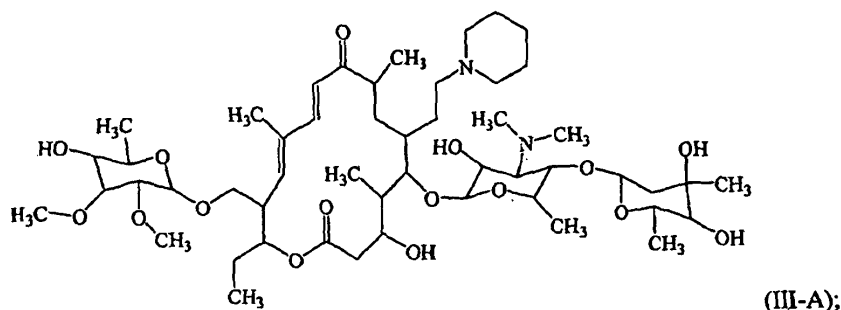
R^4 y R^6 son cada uno metilo y R^5 es hidrógeno,
 R^4 y R^6 son cada uno hidrógeno y R^5 es metilo, o
 R^4 , R^5 y R^6 son cada uno hidrógeno.

2. Un procedimiento de la reivindicación 1, donde:

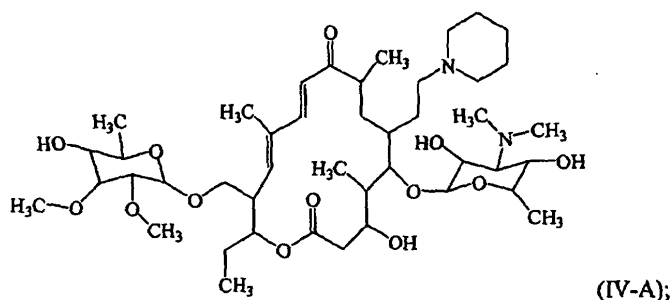
el procedimiento incluye además:

la reacción de tilosina A (o una sal de la misma), piperidina y ácido fórmico en presencia de tolueno;
la reacción del compuesto 20-piperidiniltilosina con HBr;
la reacción del compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida con HBr; y
la activación del compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida con un agente activante;

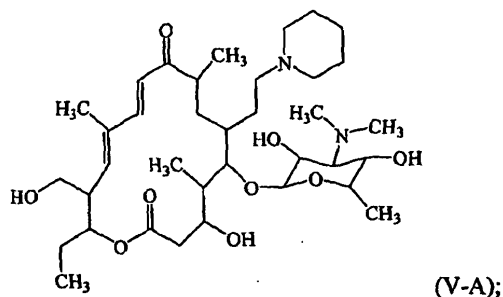
el compuesto 20-piperidiniltilosina corresponde en estructura a la Fórmula (III-A):



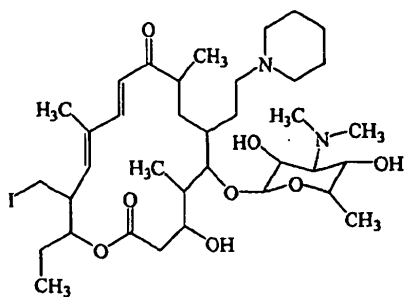
el compuesto 23-O-micinosil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida corresponde en estructura a la Fórmula (IV-A):



el compuesto 23-hidroxil-20-piperidinil-5-O-micaminosiltilonolida corresponde en estructura a la Fórmula (V-A):



el compuesto activado corresponde en estructura a la Fórmula (VI-A):

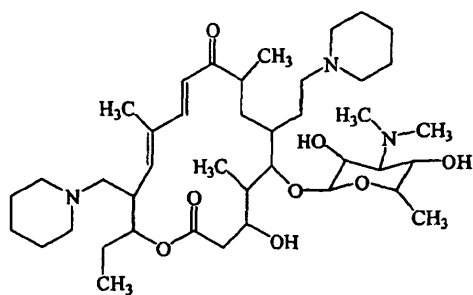


(VI-A);

el agente activante es preparado mediante un procedimiento consistente en la mezcla de I_2 , trifenilfosfina y piridina;

el compuesto piperidinílico de Fórmula (VII) consiste en piperidina; y

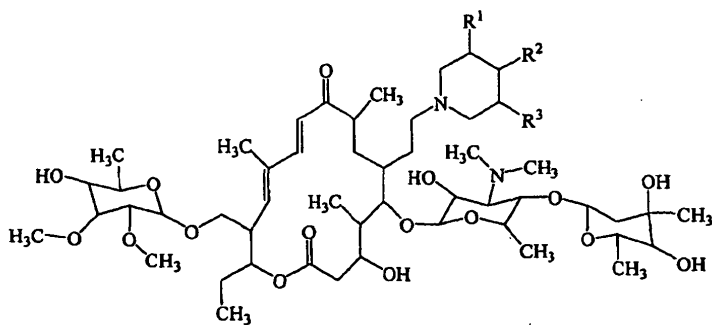
el macrólido corresponde en estructura a la Fórmula (I-A):



(I-A).

3. Un procedimiento para preparar un compuesto 20-piperidiniltilosina o una sal del mismo, donde:

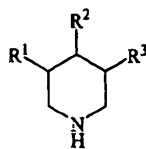
el compuesto 20-piperidiniltilosina corresponde en estructura a la Fórmula (III):



(III);

el procedimiento consiste en la reacción de tilosina A (o una sal de la misma), un compuesto piperidinílico de Fórmula (II) y ácido fórmico en presencia de un solvente no polar;

el compuesto piperidinílico de Fórmula (II) corresponde en estructura a:



(II);

y
en cuanto a R^1 , R^2 y R^3 :

R^1 y R^3 son cada uno metilo y R^2 es hidrógeno,
 R^1 y R^3 son cada uno hidrógeno y R^2 es metilo, o

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno.

4. Un procedimiento de las reivindicaciones 1 y 3, donde el solvente no polar consiste en tolueno.

5 5. Un procedimiento de la reivindicación 1, donde L es yodo.

6. Un procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, donde R^1 , R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno.

7. Un procedimiento de la reivindicación 1, donde R^4 , R^5 y R^6 son cada uno hidrógeno.

10

8. Un procedimiento de la reivindicación 1, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno hidrógeno.