РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2007 143 164** (13) **A**

(51) МПК
C07C 231/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: **2007143164/04, 25.05.2006**

(30) Конвенционный приоритет:
27.05.2005 US 60/685,291

(43) Дата публикации заявки: **10.07.2009** Бюл. № **19**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: **27.12.2007**

(86) Заявка PCT:
US 2006/020540 (25.05.2006)

(87) Публикация PCT:
WO 2006/130501 (07.12.2006)

Адрес для переписки:
190068, Санкт-Петербург, ул. Садовая, 51, офис 303, ООО "ПАТЕНТИКА", пат. пов. М.И.Ниловой

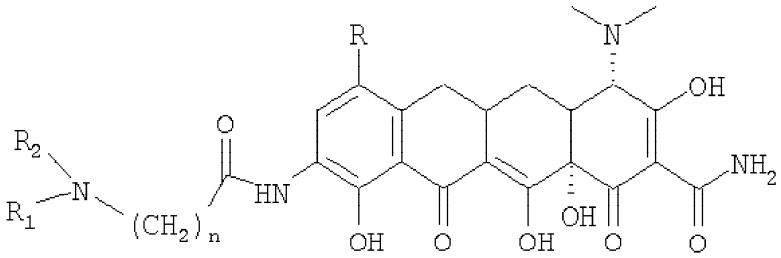
(71) Заявитель(и):
ВАЙЕТ (US)

(72) Автор(ы):
КРИШНАН Лалита (US),
САМ Файк-Инг (US),
ДЕЙГНОЛТ Сильвэйн (CA),
БЕРНАТЧЕЗ Мишель (CA),
ПИЛЧЕР Энтони Скот (US),
ХОРН Джефри Маршал (US),
ТАПЕР Адам Джозеф (US),
МАККАЛЕЙ Джозеф Джеймс III (US),
МИЧАУД Адам П. (US)

(54) ТАЙГЕЦИКЛИН И СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ 9-НИТРОМИНОЦИКЛИНА

(57) Формула изобретения

1. Способ получения по меньшей мере одного соединения формулы 1,



1

или его фармацевтически допустимой соли,

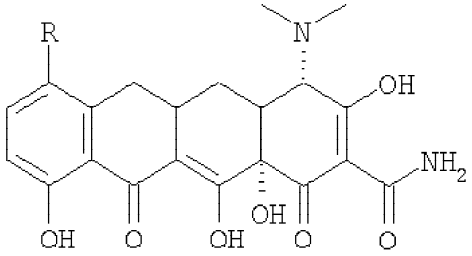
где каждый из R_1 и R_2 независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил с прямой и разветвленной цепью и циклоалкил, или R_1 и R_2 совместно с N образуют гетероцикл; R представляет собой $-NR_3R_4$, где каждый из R_3 и R_4 независимо выбирают из группы, включающей водород и (C_1-C_4)алкил с прямой и разветвленной цепью, а n принимает значение от 1 до 4,

включающий:

RU 2007143164 A

RU 2007143164 A

(а) реакцию по меньшей мере одного нитрующего агента с по меньшей мере одним соединением формулы 2



2

или его солью

для получения реакционной смеси, содержащей промежуточное соединение, и

(б) последующую реакцию промежуточного соединения для получения по меньшей мере одного соединения формулы 1,

при этом промежуточное соединение не выделяют из реакционной смеси.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что R_1 представляет собой водород, R_2 представляет собой t-бутил, R_3 представляет собой метил, R_2 представляет собой метил, а n равно 1.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что указанное по меньшей мере одно соединение формулы 1 представляет собой тайгециклин или тайгециклин HCl.

4. Способ по пп.1-3, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один нитрующий агент выбирают из группы, включающей азотную кислоту и ее соли.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один нитрующий агент представляет собой азотную кислоту.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что азотная кислота имеет концентрацию по меньшей мере 80%.

7. Способ по пп.1-3, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один нитрующий агент присутствует в молярном избытке по отношению к указанному по меньшей мере одному соединению формулы 2.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что молярный избыток составляет по меньшей мере 1,05 эквивалента.

9. Способ по пп.1-3, отличающийся тем, что реакцию (а) проводят в присутствии кислоты.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что указанная кислота представляет собой серную кислоту.

11. Способ по пп.1-3, отличающийся тем, что реакцию (а) проводят при температуре в пределах от 5 до 15°C.

12. Способ по пп.1-3, отличающийся тем, что указанное по меньшей мере одно соединение формулы 2 представляет собой соль.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что соль указанного по меньшей мере одного соединения формулы 2 выбирают из группы, включающей соли хлороводородной, бромоводородной, йодоводородной, ортофосфорной, азотной, серной, уксусной, бензойной, лимонной, цистеиновой, фумаровой, гликолевой, малеиновой, янтарной, винной, серной и хлорбензолсульфоновой кислот.

14. Способ по п.12, отличающийся тем, что соль указанного по меньшей мере одного соединения формулы 2 выбирают из группы, включающей алкилсульфоновые и арилсульфоновые соли.

15. Способ по пп.1-3, отличающийся тем, что промежуточное соединение

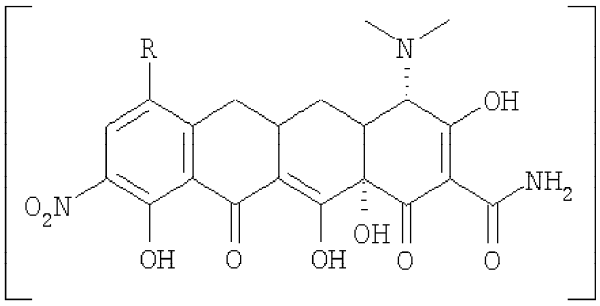
RU 2007143164 A

RU 2007143164 A

представляет собой соль.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что промежуточное соединение представляет собой соль серной кислоты.

17. Способ по пп.1-3, отличающийся тем, что промежуточное соединение представляет собой по меньшей мере одно сединение формулы 3



3

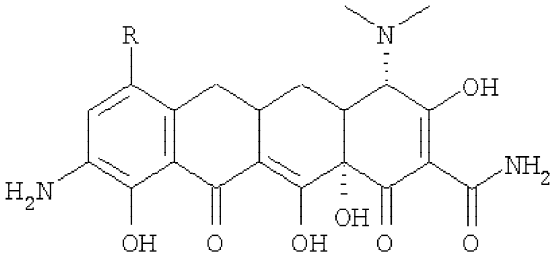
или его соль.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что указанное по меньшей мере одно соединение формулы 3 присутствует в количестве по меньшей мере 80% относительно общего содержания органических компонентов согласно анализу методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

19. Способ по п.17, отличающийся тем, что реакционная смесь содержит C_4-эпимер формулы 3 в количестве менее 10% согласно анализу методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

20. Способ по пп.1-3, 5-6, 8, 10, 13-14, 18-19, отличающийся тем, что последующая реакция (б) включает восстановление промежуточного соединения.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что в результате восстановления образуется по меньшей мере одно соединение формулы 4,



4

или его соль.

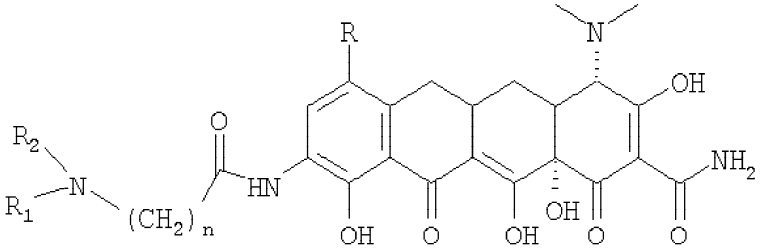
22. Способ по п.20, отличающийся тем, что дополнительно включает ацилирование восстановленного промежуточного соединения.

23. Способ по пп.1-3, 5-6, 8, 10, 13-14, 18-19, 21-22, отличающийся тем, что в результате реакции (а) указанное по меньшей мере одно соединение формулы 2 образуется в количестве по меньшей мере 1 г.

24. Способ получения по меньшей мере одного соединения формулы 1,

RU 2007143164 A

RU 2007143164 A



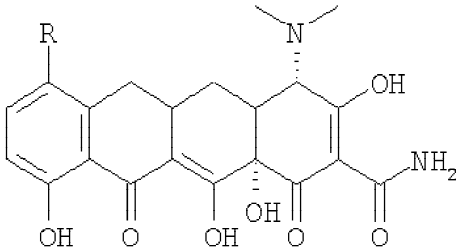
1

или его фармацевтически допустимой соли,

где R_1 представляет собой водород, R_2 представляет собой t-бутил, R представляет собой $-NR_3R_4$, где R_3 представляет собой метил, R_4 представляет собой метил, а n равно 1,

включающий:

(а) реакцию по меньшей мере одного нитрующего агента с по меньшей мере одним соединением формулы 2



2

или его солью,

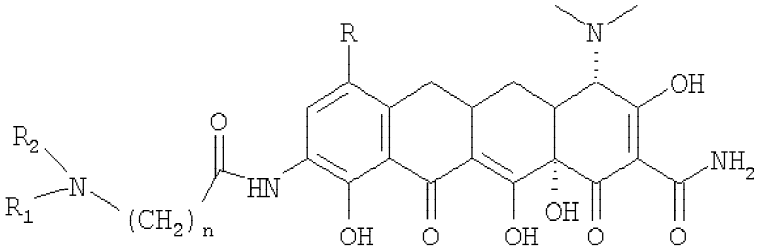
для получения реакционной смеси, содержащей промежуточное соединение, и

(б) последующую реакцию промежуточного соединения для получения по меньшей мере одного соединения формулы 1,

при этом промежуточное соединение не выделяют из реакционной смеси.

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что указанное по меньшей мере одно соединение формулы 1 представляет собой тайгециклин или тайгециклин HCl.

26. Способ получения по меньшей мере одного соединения формулы 1,



1

или его фармацевтически допустимой соли,

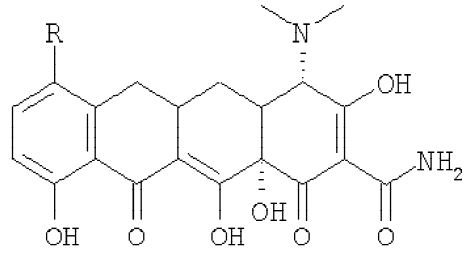
где каждый из R_1 и R_2 независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил с прямой и разветвленной цепью и циклоалкил, или R_1 и R_2 совместно с N образуют гетероцикл; R представляет собой $-NR_3R_4$, где каждый из R_3 и R_4 независимо выбирают из группы, включающей водород и (C_1-C_4) алкил с прямой и разветвленной цепью, а n принимает значение от 1 до 4,

включающий:

RU 2007143164 A

RU 2007143164 A

(а) реакцию по меньшей мере одного нитрующего агента с по меньшей мере одним соединением формулы 2



2

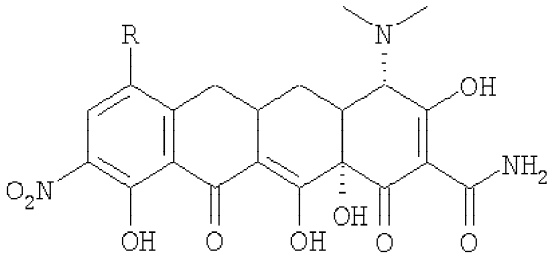
или его солью для получения суспензии и

(б) последующую реакцию суспензии для получения по меньшей мере одного соединения формулы 1.

27. Способ по п.26, отличающийся тем, что R_1 представляет собой водород, R_2 представляет собой t-бутил, R представляет собой $-NR_3R_4$, где R_3 представляет собой метил, R_4 представляет собой метил, а n равно 1.

28. Способ по п.26, отличающийся тем, что указанное по меньшей мере одно соединение формулы 1 представляет собой тайгециклин или тайгециклин HCl.

29. Способ получения по меньшей мере одного соединения формулы 3 или его соли

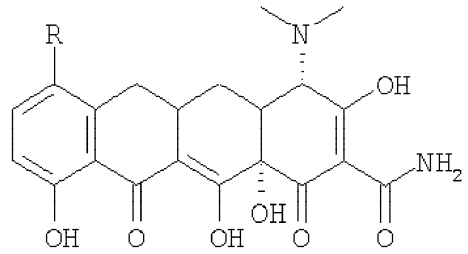


3

причем R представляет собой $-NR_3R_4$, где каждый из каждый из R_3 и R_4 независимо выбирают из группы, включающей водород и (C_1-C_4) алкил с прямой и разветвленной цепью,

включающий:

реакцию по меньшей мере одного нитрующего агента с по меньшей мере одним соединением формулы 2 или его солью



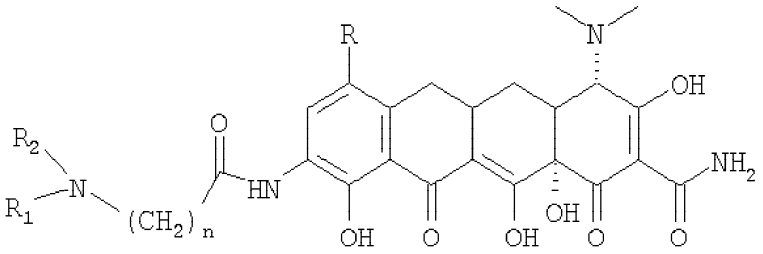
2

при этом реакцию проводят при температуре в пределах от 5 до 15°C.

30. Способ получения по меньшей мере одного соединения формулы 1,

RU 2007143164 A

RU 2007143164 A



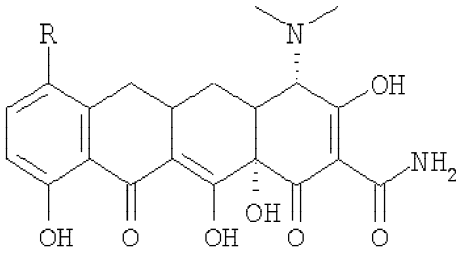
1

или его фармацевтически допустимой соли,

причем каждый из каждый из R_1 и R_2 независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил с прямой и разветвленной цепью и циклоалкил, или R_1 и R_2 совместно с N образуют гетероцикл; R представляет собой -NR_3R_4, где каждый из R_3 и R_4 независимо выбирают из группы, включающей водород и (C_1-C_4) алкил с прямой и разветвленной цепью, а n принимает значение от 1 до 4,

включающий:

(а) реакцию по меньшей мере одного нитрующего агента с по меньшей мере одним соединением формулы 2 или его солью для получения реакционной смеси, содержащей промежуточное соединение, и



2

(б) последующую реакцию промежуточного соединения для получения по меньшей мере одного соединение формулы 1,

при этом реакцию (а) проводят при температуре в пределах от 5 до 15°C.

31. Способ по п.30, отличающийся тем, что R_1 представляет собой водород, R2 представляет собой t-бутил, R_3 представляет собой метил, R4 представляет собой метил, а n равно 1.

32. Соединение или его соль, полученные способом по пп.1-31.

33. Соединение по п.32, отличающееся тем, что R_1 представляет собой водород, R_2 представляет собой t-бутил, R_3 представляет собой метил, R_4 представляет собой метил, а n равно 1.

34. Соединение по п.33, отличающееся тем, что указанное по меньшей мере одно соединение формулы 1 представляет собой тайгециклин или тайгециклин HCl.

35. Состав, содержащий соединение или его соль, полученные способом по пп.1-31.

36. Состав по п.35, отличающийся тем, что R_1 представляет собой водород, R_2 представляет собой t-бутил, R_3 представляет собой метил, R_4 представляет собой метил, а n равно 1.

37. Состав по п.36, отличающийся тем, что указанное по меньшей мере одно соединение формулы 1 представляет собой тайгециклин или тайгециклин HCl.

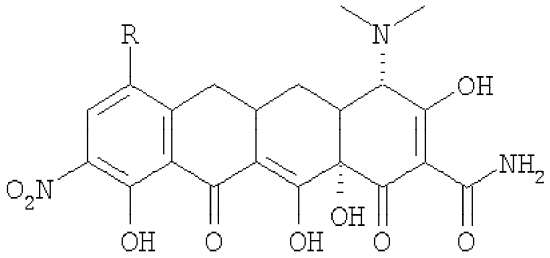
38. Состав по п.35, отличающийся тем, что дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически допустимый носитель.

RU 2007143164 A

RU 2007143164 A

39. Состав, содержащий:

по меньшей мере одно соединение формулы 3



3

или его соль,

причем R представляет собой $-NR_3R_4$, где каждый из R_3 и R_4 независимо выбирают из группы, включающей водород и (C_1-C_4)алкил с прямой и разветвленной цепью,

где C_4-эпимер формулы 3 присутствует в количестве менее 10%, согласно анализу методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

40. Состав по п.39, отличающийся тем, что R_1 представляет собой водород, R_2 представляет собой t-бутил, R представляет собой $-NR_3R_4$, где R_3 представляет собой метил, R_4 представляет собой метил, а n равно 1.

RU 2007143164 A

RU 2007143164 A