



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21), (22) Заявка: **2007143157/04**, **25.05.2006**(30) Конвенционный приоритет:
27.05.2005 US 60/685,285(43) Дата публикации заявки: **10.07.2009** Бюл. № 19(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **27.12.2007**(86) Заявка РСТ:
US 2006/020229 (25.05.2006)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/130418 (07.12.2006)

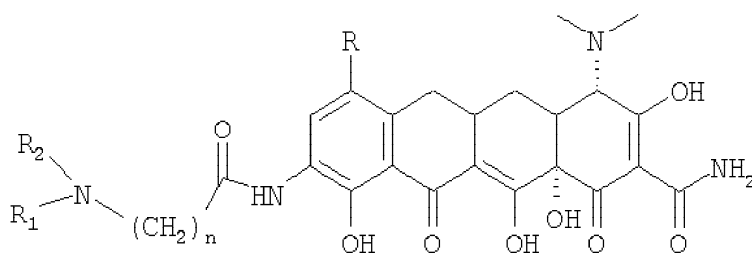
Адрес для переписки:
**190068, Санкт-Петербург, ул. Садовая, 51,
офис 303, ООО "ПАТЕНТИКА", пат. пов.
М.И.Ниловой**

(71) Заявитель(и):
ВАЙЕТ (US)

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

(54) ТАЙГЕЦИКЛИН И СПОСОБЫ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ**(57) Формула изобретения**

1. Способ получения по меньшей мере одного соединения формулы

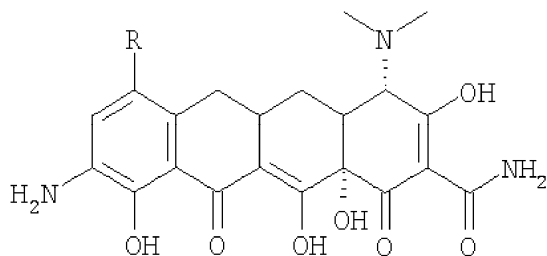


Формула 1

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 реакцию по меньшей мере одного соединения формулы 4:



Формула 4

или его соли,

по меньшей мере с одним аминоацильным соединением в реакционной среде, выбранной из водной среды и по меньшей мере одного основного растворителя при отсутствии реакционно-способного основания.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что n равно 1, R_1 представляет собой водород, R_2 представляет собой *t*-бутил, а каждый из R_3 и R_4 представляет собой метил.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что n равно 1, R_1 и R_2 совместно с N образуют группу пирролидинила, а каждый из R_3 и R_4 представляет собой метил.

4. Способ по пп.1-3, отличающийся тем, что соль по меньшей мере одного соединения формулы 4 представляет собой галогенированную соль.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что галогенированная соль представляет собой соль хлороводородной кислоты.

6. Способ по пп.1-3, отличающийся тем, что реакционная среда представляет собой водную среду.

7. Способ по пп.1-3, отличающийся тем, что реакционная среда представляет собой по меньшей мере один основной растворитель при отсутствии реакционно-способного основания.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что по меньшей мере один основной растворитель выбирают из группы, включающей полярный апротонный растворитель или смесь растворителей при условии присутствия по меньшей мере одного основного полярного апротонного растворителя.

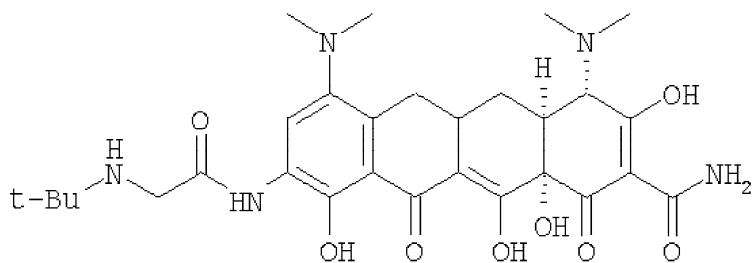
9. Способ по п.8, отличающийся тем, что по меньшей мере один основной растворитель представляет собой смесь ацетонитрила и N,N'-диметилпропиленмочевины.

10. Способ по п.8, отличающийся тем, что по меньшей мере один основной растворитель представляет собой N,N'-диметилпропиленмочевину.

11. Способ по п.7, отличающийся тем, что по меньшей мере один водный растворитель представляет собой воду.

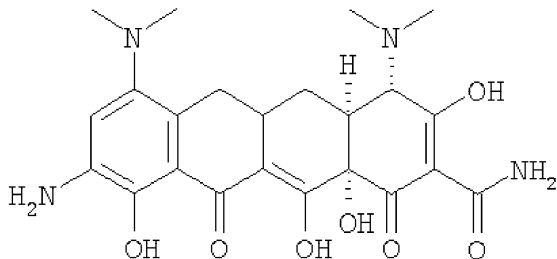
12. Способ по пп.1-3, 8-11, отличающийся тем, что реакция с указанным по меньшей мере одним аминоацильным соединением протекает при температуре в пределах от 0 до 6°C.

13. Способ получения тайгетиклина:



тайгециклин

или его фармацевтически допустимой соли,
включающий реакцию соединения формулы 4А:



Формула 4А

или его соли,

по меньшей мере с одним аминоацильным соединением в реакционной среде, выбранной из водной среды и по меньшей мере одного основного растворителя при отсутствии реакционно-способного основания.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что тайгециклин представляет собой тайгециклин гидрохлорид.

15. Способ по п.13 или 14, отличающийся тем, что соль по меньшей мере одного соединения формулы 4 представляет собой галогенированную соль.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что галогенированная соль представляет собой соль хлороводородной кислоты.

17. Способ по п.13, отличающийся тем, что реакционная среда представляет собой водную среду.

18. Способ по п.13, отличающийся тем, что реакционная среда представляет собой по меньшей мере один основной растворитель при отсутствии реакционно-способного основания.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один основной растворитель выбирают из группы, включающей полярный апротонный растворитель или смесь таких растворителей.

20. Способ по п.19, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один основной растворитель представляет собой смесь ацетонитрила и N,N'-диметилпропиленмочевины.

21. Способ по п.19, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один основной растворитель представляет собой N,N'-диметилпропиленмочевину.

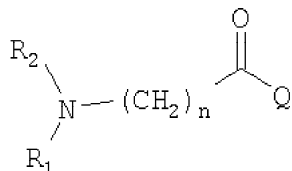
22. Способ по п.18, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один основной растворитель при отсутствии реакционно-способного основания представляет собой воду при отсутствии реакционно-способного основания.

23. Способ по пп.13-14, 16-22, отличающийся тем, что реакция с по меньшей мере одним аминоацильным соединением протекает при температуре в пределах от 0 до 6°C.

24. Способ по пп.1-3, 8-11, 16-22, отличающийся тем, что реакция с по меньшей мере одним аминокислотным соединением протекает в течение периода времени в пределах от 30 мин до 4 ч.

25. Способ по пп.1-3, 8-11, 16-22, отличающийся тем, что указанное по меньшей мере одно аминокислотное соединение выбирают из группы, включающей аминокислотные галогениды, аминокислотные ангидриды и смешанные аминокислотные ангидриды.

26. Способ по п.25, отличающийся тем, что указанное по меньшей мере одно аминокислотное соединение представляет собой по меньшей мере один аминокислотный галогенид формулы 6:



Формула 6

или его соль,

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, n принимает значение от 1 до 4, а Q представляет собой галоген, который выбирают из группы, включающей бром, хлор и йод.

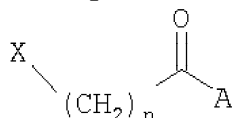
27. Способ по п.26, отличающийся тем, что Q представляет собой хлор.

28. Способ по п.26 или 27, отличающийся тем, что указанное по меньшей мере одно аминокислотное соединение представляет собой галогенированную соль.

29. Способ по п.28, отличающийся тем, что галогенированная соль представляет собой соль хлороводородной кислоты.

30. Способ по п.26 или 27, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один аминокислотный галогенид формулы 6 получают способом, который включает:

А) реакцию по меньшей мере одного сложного эфира формулы 7:



Формула 7

или его соли,

по меньшей мере с одним амином, R_1R_2NH , с получением по меньшей мере одной карбоновой кислоты,

причем 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, X представляет собой галоген, который выбирают из группы, включающей бром, хлор, фтор и йод, A представляет собой $-OR_6$, где R_6 выбирают из группы, включающей (C_1-C_6) алкил с прямой и разветвленной цепью и алкиларил, а n принимает значение от 1 до 4; и

Б) реакцию указанной по меньшей мере одной карбоновой кислоты по меньшей мере с одним хлорирующим агентом с получением по меньшей мере одного аминокислотного соединения формулы 6 или его соли.

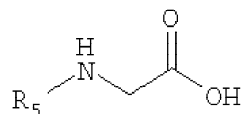
31. Способ по п.30, отличающийся тем, что каждый из R_5 и R_6 представляет собой

трет-бутил, n равно 1, а X представляет собой бром.

32. Способ по п.30 или 31, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один хлорирующий агент включает тионилхлорид.

33. Способ по п.31, отличающийся тем, что указанная соль представляет собой соль хлороводородной кислоты.

34. Способ по п.26 или 27, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один аминокислотный галоид формулы 6 получают способом, который включает: реакцию по меньшей мере одной карбоновой кислоты формулы 8:



Формула 8

или ее соли,

причем R_5 выбирают из группы, включающей ($\text{C}_1\text{-C}_6$) алкил с прямой или разветвленной цепью,

с по меньшей мере одним хлорирующим агентом для получения по меньшей мере одного аминокислотного галоида формулы 6 или его соли.

35. Способ по п.34, отличающийся тем, что каждый из R_5 и R_6 представляет собой трет-бутил.

36. Способ по п.34, отличающийся тем, что по меньшей мере один хлорирующий агент включает тионилхлорид.

37. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанная соль представляет собой соль хлороводородной кислоты.

38. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна карбоновая кислота формулы 8 имеет размер частиц менее 150 мкм.

39. Способ по п.38, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна карбоновая кислота формулы 8 имеет размер частиц менее 110 мкм.

40. Способ по п.38, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна карбоновая кислота формулы 8 имеет размер частиц в пределах от 50 до 100 мкм.

41. Способ по п.6, отличающийся тем, что дополнительно включает операцию регулирования pH водной среды до величины в пределах от 7,0 до 7,5.

42. Способ по п.41, отличающийся тем, что величина pH после регулирования составляет 7,2.

43. Способ по п.41 или 42, отличающийся тем, что дополнительно включает добавление в водную среду по меньшей мере одного органического растворителя или смеси растворителей.

44. Способ по п.43, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна органическая смесь растворителей содержит метанол и метилхлорид.

45. Способ по п.44, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна органическая смесь растворителей содержит метанол в пределах от 5 до 30%.

46. Способ по п.45, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна органическая смесь растворителей содержит 20% метанола.

47. Способ по п.45, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна органическая смесь растворителей содержит 30% метанола.

48. Способ по п.43, отличающийся тем, что дополнительно включает экстракцию водной среды смесью, содержащей по меньшей мере один полярный протонный растворитель и по меньшей мере один полярный апротонный растворитель.

49. Способ по п.48, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один полярный апротонный растворитель содержит метилхлорид, а указанный по

меньшей мере один полярный протонный растворитель содержит метанол.

50. Способ по п.43, отличающийся тем, что дополнительно включает экстракцию водной среды по меньшей мере одним полярным апротонным растворителем.

51. Способ по п.50, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один полярный апротонный растворитель содержит метиленхлорид.

52. Способ по пп.48-51, отличающийся тем, что экстракцию проводят при температуре в пределах от 0 до 5°C.

53. Способ по пп.48-51, отличающийся тем, что включает также корректировку pH водной среды в пределах от 7,0 до 7,5 после каждой экстракции.

54. Способ по п.53, отличающийся тем, что величина pH составляет 7,2.

55. Способ по пп.1-3, 8-11, 16-22, 26-27, 30-31, 35-42, 44-51, отличающийся тем, что дополнительно включает кристаллизацию по меньшей мере одного соединения формулы 1 в по меньшей мере одном органическом растворителе или в смеси растворителей.

56. Способ по п.55, отличающийся тем, что указанная органическая смесь растворителей содержит метанол и метиленхлорид.

57. Способ по п.55, отличающийся тем, что кристаллизация происходит при температуре в пределах от -15 до 15°C.

58. Способ по п.48, отличающийся тем, что дополнительно включает концентрирование смеси для получения суспензии и ее фильтрацию с получением по меньшей мере одного соединения формулы 1.

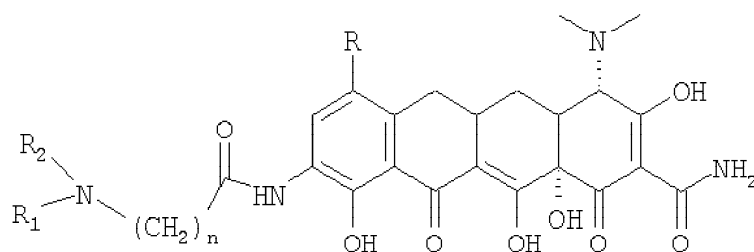
59. Способ по п.58, отличающийся тем, что концентрирование и фильтрацию проводят при температуре в пределах от 0 до 5°C.

60. Соединение, полученное способом по пп.1-59.

61. Состав, содержащий по меньшей мере одно соединение по п.60.

62. Состав по п.61, отличающийся тем, что содержит также фармацевтически допустимый носитель.

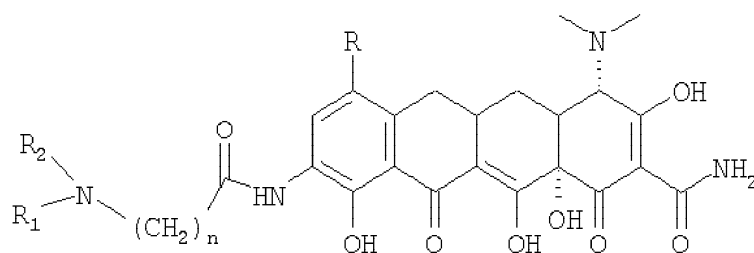
63. Состав по п.61 или 62, отличающийся тем, что по меньшей мере одно соединение по п.1 представляет собой по меньшей мере одно соединение формулы 1:



Формула 1

или его фармацевтически допустимую соль, при этом n равно 1, R₁ и R₂, совместно с N образуют трет-бутиловую группу, а каждый из R₃ и R₄ представляет собой метил.

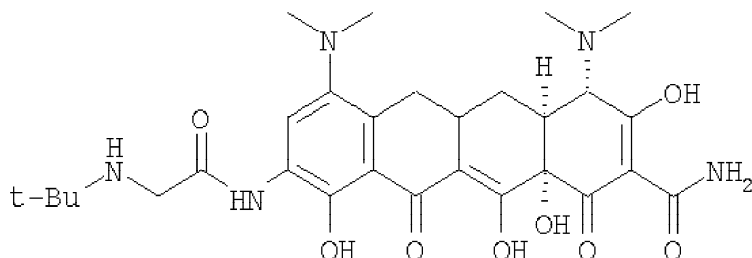
64. Состав, содержащий по меньшей мере одно соединение формулы



Формула 1

или его фармацевтически допустимую соль,
 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, и
 менее 0,5% C-4 эпимера по меньшей мере одного соединения формулы 1 или его
 фармацевтически допустимой соли.

65. Состав, содержащий тайгециклин:

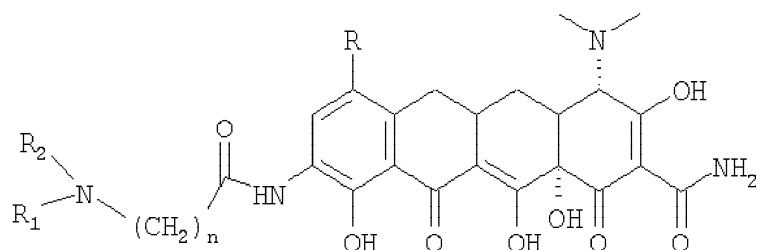


тайгециклин

или его фармацевтически допустимую соль и
 менее 0,5% C-4 эпимера тайгециклина или его фармацевтически допустимой соли.

66. Состав по п.65, отличающийся тем, что тайгециклин представляет собой
 тайгециклин гидрохлорид.

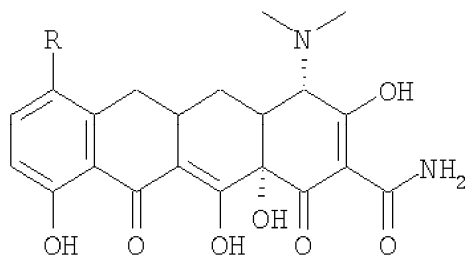
67. Способ получения по меньшей мере одного соединения формулы 1:



Формула 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:

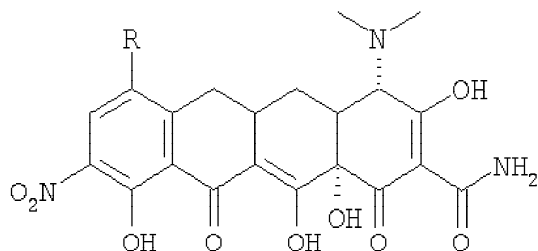
А) реакцию по меньшей мере одного нитрующего агента с по меньшей мере одним
 соединением формулы 2:



Формула 2

или его соль,

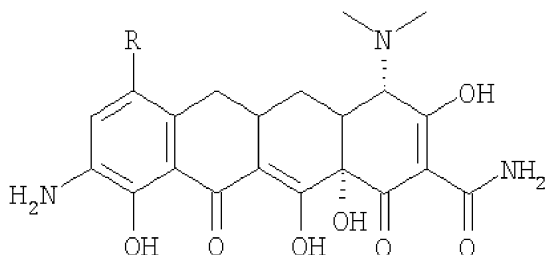
для получения суспензионной реакционной смеси, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы 3:



Формула 3

или его соль,

Б) объединение по меньшей мере одного восстановителя с суспензионной реакционной смесью для получения по меньшей мере одного соединения формулы 4

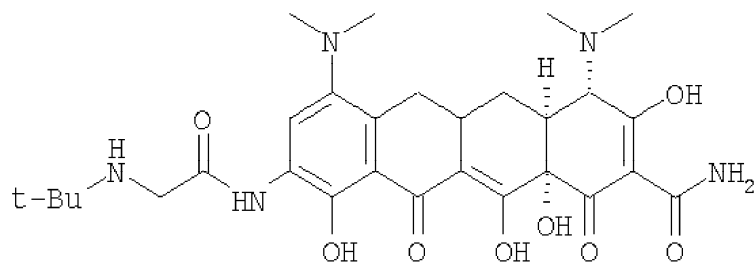


Формула 4

или его соли, и

В) реакцию по меньшей мере одного соединения формулы 4 с по меньшей мере одним аминокислотным соединением в реакционной среде, выбранной из водной среды и по меньшей мере одного основного растворителя при отсутствии реакционно-способного основания.

68. Способ получения тайгетиклина:

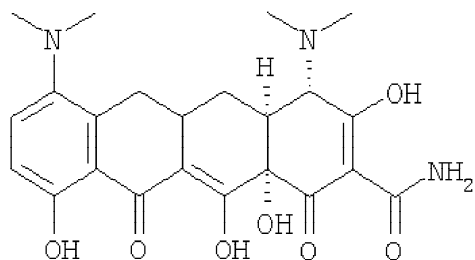


тайгетиклин

или его фармацевтически допустимой соли,

включающий:

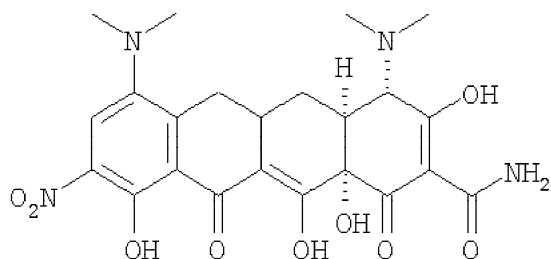
А) реакцию по меньшей мере одного нитрующего агента с по меньшей мере одним соединением формулы 2А:



Формула 2А

или его солью,

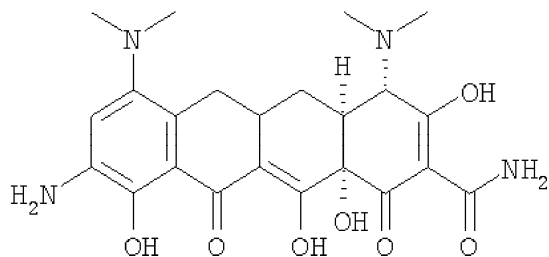
для получения суспензионной реакционной смеси, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы 3А:



Формула 3А

или его соль,

Б) объединение по меньшей мере одного восстановителя с суспензионной реакционной смесью для получения по меньшей мере одного соединения формулы 4А:



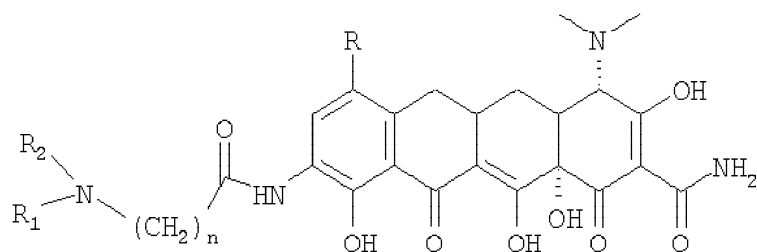
Формула 4А

или его соли, и

В) реакцию по меньшей мере одного соединения формулы 4А с по меньшей мере одним аминоацильным соединением в реакционной среде, выбранной из водной среды и по меньшей мере одного основного растворителя при отсутствии реакционно-способного основания.

69. Способ по п.68, отличающийся тем, что тайгециклин представляет собой тайгециклин гидрохлорид.

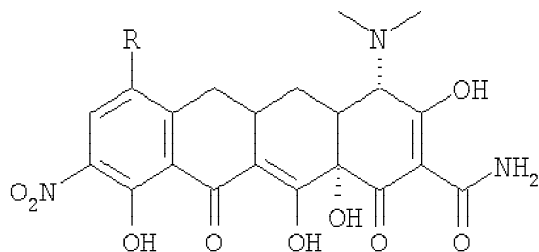
70. Способ получения по меньшей мере одного соединения формулы



Формула 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:

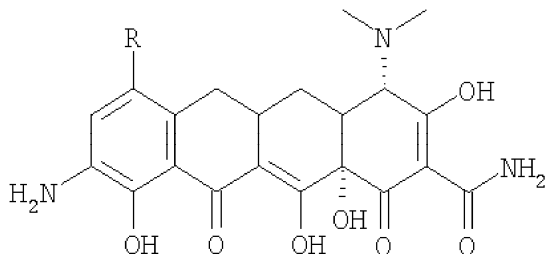
А) объединение по меньшей мере одного восстановителя с суспензионной
 реакционной смесью, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы 3:



Формула 3

или его соль,

для получения по меньшей мере одного соединения формулы 4:

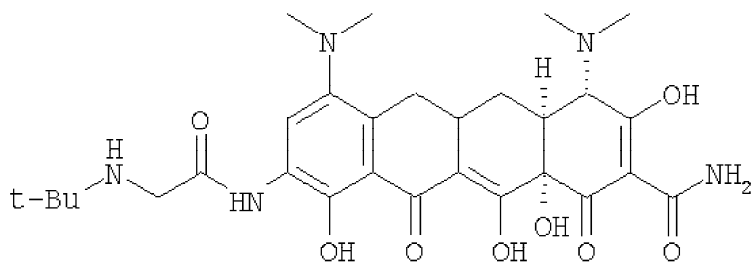


Формула 4

или его соли, и

Б) реакцию по меньшей мере одного соединения формулы 4 с по меньшей мере
 одним аминоацильным соединением в реакционной среде, выбранной из водной среды
 и по меньшей мере одного основного растворителя при отсутствии
 реакционно-способного основания.

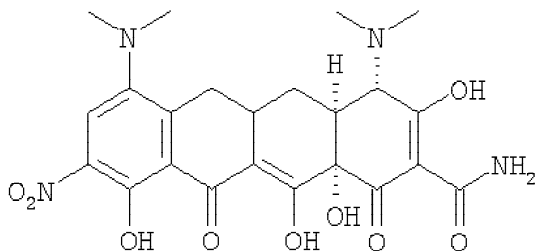
71. Способ получения тайгециклина:



тайгециклин

или его фармацевтически допустимой соли,
включающий:

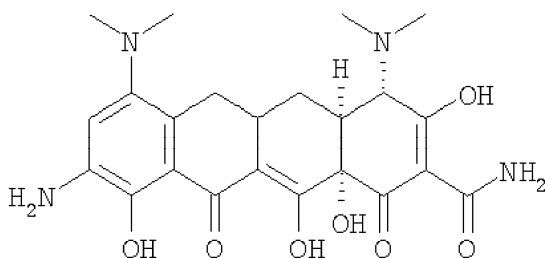
А) объединение по меньшей мере одного восстановителя с суспензионной реакционной смесью, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы 3А:



Формула 3А

или его соль,

для получения по меньшей мере одного соединения формулы 4А:



Формула 4А

или его соли, и

Б) реакцию по меньшей мере одного соединения формулы 4А с по меньшей мере одним аминокислотным соединением в реакционной среде, выбранной из водной среды и по меньшей мере одного основного растворителя при отсутствии реакционно-способного основания.

72. Способ по п.71, отличающийся тем, что тайгециклин представляет собой тайгециклин гидрохлорид.