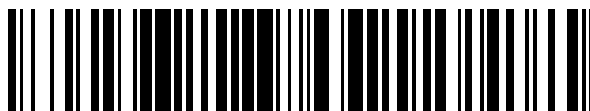


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 926**

51 Int. Cl.:
C07C 231/12 (2006.01)
C07C 237/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08826197 .9**
96 Fecha de presentación: **07.07.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2176216**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2010**

54 Título: **Métodos para sintetizar minociclina9-sustituida**

30 Prioridad:
06.07.2007 US 948385 P
10.06.2008 US 60351

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.09.2012

73 Titular/es:
PARATEK PHARMACEUTICALS, INC.
75 KNEELAND STREET
BOSTON, MA 02111, US

72 Inventor/es:
SEYEDI, Farzaneh;
WARCHOL, Tadeusz y
GRIER, Mark

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 386 926 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Métodos para sintetizar minociclina 9-sustituida

Antecedentes de la Invención

5 El desarrollo de los antibióticos de tetraciclina fue el resultado directo de una selección sistemática de muestras de suelo recolectadas de muchas partes del mundo para la evidencia de microorganismos capaces de producir composiciones bactericidas y/o bacteriostáticas. El primero de estos novedosos compuestos fue introducido en 1948 bajo el nombre clortetraciclina. Dos años después, la oxitetraciclina llegó a estar disponible. La elucidación de la estructura química de estos compuestos confirmó su similitud y proporcionó la base analítica para la producción de un tercer miembro de este grupo en 1952, la tetraciclina. En 1957, se preparó una nueva familia de compuestos de tetraciclina, sin el grupo metilo unido al anillo, presente en las anteriores tetraciclinas y se hizo disponible al público en 1967; y la minociclina se encontró en uso en 1972.

15 Recientemente, los esfuerzos de la investigación se han centrado en el desarrollo de nuevas composiciones de antibióticos de tetraciclina efectivas en diversas condiciones terapéuticas y rutas de administración. También se han investigado nuevos análogos de la tetraciclina que puedan llegar a ser iguales o más efectivos que los compuestos de tetraciclina introducidos originalmente. Ejemplos incluyen U.S. Patent Nos. 2,980,584; 2,990,331; 3,062,717; 3,165,531; 3,454,697; 3,557,280; 3,674,859; 3,957,980; 4,018,889; 4,024,272; y 4,126,680. Estas patentes son representativas del rango de composiciones activas farmacéuticamente de análogos de la tetraciclina y de la tetraciclina.

20 Históricamente, poco después de su desarrollo inicial y de su introducción, se encontró que las tetraciclinas eran altamente efectivas farmacológicamente contra rickettsias; un número de bacterias gram-positivas y gram-negativas; y los agentes responsables del linfogranuloma venéreo, conjuntivitis de inclusión, y psitacosis. Por lo tanto, las tetraciclinas se conocen como antibióticos de "amplio espectro". Con el subsiguiente establecimiento de su actividad antimicrobiana in vitro, la eficacia en infecciones experimentales, y propiedades farmacológicas, rápidamente las tetraciclinas como una clase, llegaron a ser utilizadas con fines terapéuticos. Sin embargo, este uso generalizado de las tetraciclinas tanto para las enfermedades mayores y menores como para las enfermedades, condujo directamente a la emergencia de la resistencia a estos antibióticos, incluso entre especies de bacterias altamente susceptibles tanto comensales como patógenas (*por ejemplo*, neumococos y Salmonella). El surgimiento de organismos resistentes a la tetraciclina ha resultado en un decline general en el uso de composiciones de tetraciclinas y análogos de la tetraciclina como antibióticos de elección.

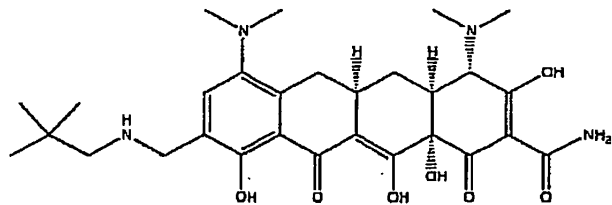
30 La WO 2005/075439 A revela ciertos derivados de la quinazolina, composiciones farmacéuticas que contienen el derivado de la quinazolina, el uso de los derivados de la quinazolina como medicamentos y los procesos para la preparación del derivado de la quinazolina. Se indica que los derivados de la quinazolina son útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como un cáncer.

La WO 2007014154 A revela los compuestos de tetraciclina 10-sustituidos.

35 Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 13, No. 11, 1 June 2005, pages 3627-3639, revela experimentos en los cuales dos series de ligandos basados en tetrazol y tiazolidinediona fueron evaluados por su capacidad para recuperar la potencia y eficacia para tres de los mutantes asociados con RTH más comunes, TR β (R320C), TR β (R320H), y TR β (R316H), en ensayos basados en células. Fue identificado un nuevo ligando AH-9 basado en la tiazolidinediona.

Resumen de la Invención

40 La invención se relaciona con un método de síntesis de un compuesto de minociclina 9-sustituido, de la fórmula:



que comprende:

a) reacción de un intermedio reactivo de minociclina bajo condiciones apropiadas con monóxido de carbono, un catalizador de paladio, un silano y una base para generar un compuesto de minociclina 9-carboxaldehído sustituido;

5 b) reacción de dicho compuesto de minociclina 9-carboxaldehído sustituido de la etapa a) bajo condiciones de acoplamiento catalizado con paladio, condiciones de hidrogenólisis o condiciones de aminación reductiva para generar dicho compuesto de minociclina 9-sustituido de la citada fórmula..

10 En una realización, el intermedio reactivo de minociclina es un intermedio de minociclina 9-halogenado. El intermedio de minociclina 9- halogenado puede ser un intermedio de minociclina 9-yodo sustituido, un intermedio de minociclina 9-cloro sustituido, o un intermedio de minociclina 9-bromo sustituido. El intermedio reactivo puede ser un intermedio triflato sustituido.

En una realización, el método que comprende la reacción de dicho compuesto de minociclina 9-carboxaldehído sustituido de la etapa a) bajo condiciones de aminación reductiva.

15 En algunas realizaciones, el método de la invención, además incluye la adición de un ácido de Lewis con el monóxido de carbono, el catalizador de paladio, el ligando de fosfina, el silano y la base. Por ejemplo, el ácido de Lewis es InCl_3 . En algunas realizaciones, un ácido de Lewis se utiliza en la presencia de una base de trialkilamina.

Un ejemplo de un catalizador de paladio es $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Un ejemplo de un ligando de fosfina es un ligando de xantphos, tal como xantphos. Ejemplos del silano incluyen Ph_2SiH_2 y Et_3SiH . Ejemplos de la base incluyen bases de carbonato y bases de trialkilamina. Por ejemplo, la base puede ser carbonato de sodio o diisopropilamina.

20 En diferentes realizaciones de la invención, el compuesto de minociclina sustituido se sintetiza en al menos aproximadamente 90% de rendimiento. En otros ejemplos, el compuesto de minociclina sustituido se sintetiza en aproximadamente 91%, 92 %, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de rendimiento.

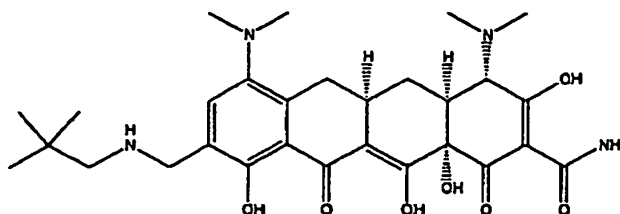
Por ejemplo, el catalizador de paladio es $\text{PdCl}_2(\text{tBu}_2\text{PPh})_2$ [diclorobis(di-ter-butilfenilfosfina paladio (II)] o $\text{PdCl}_2(\text{DPEPhos})$ [bis(difenilfosfinofenil)éter paladio (II) cloruro].

25 En una realización, el silano es Et_3SiH . En una realización, la base es una base de carbonato, por ejemplo, carbonato de sodio.

En una realización, el método además comprende la etapa de precipitación del compuesto de minociclina carboxaldehído sustituido en un solvente, tal como un solvente no-polar. Ejemplos de solventes no-polares incluyen éter dietílico, MBTE, heptano y combinaciones de estos.

30 En una realización, el compuesto de minociclina sustituido tiene al menos aproximadamente 51% de pureza. Por ejemplo, el compuesto de minociclina sustituido tiene aproximadamente 55 %, 60 %, 65 %, 69 %, o 70% de pureza.

Esta invención identifica una vía eficiente para la síntesis de las siguientes minociclinas 9-amino-metil -sustituidas, Compuesto 1:



Descripción Detallada de la Invención

35 La funcionalización regioselectiva del sitio del anillo-D en la clase tetraciclina de agentes terapéuticos ha sido un impedimento significativo para superar en el desarrollo de la metodología de síntesis práctica. La diversidad química que se puede lograr a través de la funcionalización selectiva puede tener un impacto importante en el descubrimiento de compuestos novedosos de interés farmacéutico. Las técnicas convencionales en la instalación de productos químicos regioselectivos "manipulados" en las posiciones C7 y C9 del anillo-D de las tetraciclinas, por lo

40 general implican el uso de grupos de bloqueo temporal u otra funcionalidad (*por ejemplo*, un grupo NH_2), que puede tener desventajas importantes en términos de regioselectividad, rendimiento y funcionalidad. A este respecto, la necesidad de una metodología que pueda cubrir estos problemas y complementar las transformaciones bien

establecidas, beneficiaría enormemente el desarrollo de nuevos compuestos de tetraciclina químicamente diferentes.

El avance en el desarrollo de reacciones de acoplamiento de paladio ha hecho un impacto importante en la derivatización de la tetraciclina práctica, particularmente en las posiciones C7 y C9 en el anillo-D. La funcionalización del carboxaldehído de las tetraciclinas a gran escala práctica se ha enfrentado a impedimentos importantes ya que el método actual no es propicio en un proceso a escala. Dado que los compuestos de tetraciclina sustituidos con un carboxaldehído en las posiciones C7 y C9 son intermedios importantes en la síntesis de un amplio alcance de las bibliotecas, la necesidad de una metodología mejorada que sea propicia para un proceso a escala es de suma importancia. La tradicional carbonilación de las tetraciclinas utiliza como agente reductor Bu_3SnH , pero esta metodología tiene inconvenientes significantes en un proceso a escala y por lo general su uso se evita en la síntesis de productos farmacéuticos. A este respecto, es importante el desarrollo de procesos que utilizan reactivos reductores alternativos, catalizadores de paladio y aditivos que puedan cubrir los problemas inherentes con reactivos basados en estaño.

El uso de reactivos reductores basados en el silicio en carbonilaciones catalizadas por paladio es una alternativa viable a los agentes reductores de organoestaño. En términos de costo, un reactivo reductor basado en el silicio es un sustituto atractivo para Bu_3SnH y se ha probado que es satisfactorio en la formación de carboxaldehído con los compuestos de tetraciclina. Utilizando condiciones similares a aquellas de la metodología de Bu_3SnH , se pueden obtener los compuestos de tetraciclina carboxaldehído deseados, con altos rendimientos. Los agentes reductores basados en el silicio muestran buenas cualidades en comparación con Bu_3SnH , cuando la formación del carboxaldehído deseado fue muy favorecida sobre el subproducto reducido prematuro, lo que se observa en gran medida en la reacción de Bu_3SnH . Además, la incidencia de epimerización de la posición C4 ha sido un problema principal en la derivatización de la tetraciclina y puede tener un profundo efecto en la reducción del rendimiento global. El uso de un ácido de Lewis quelante como un aditivo puede prevenir la epimerización y exhibe efectos protectores.

Por lo general, el procedimiento de ensayo acuoso convencional en el método de Bu_3SnH resulta en alguna descomposición y la rápida epimerización, que agrava aún más el efecto nocivo en la reducción del rendimiento global. Por consiguiente, otro desarrollo mejorado en el uso de agentes reductores basados en el silicio en comparación con la metodología tradicional de organoestaño está en la facilidad del aislamiento del producto deseado en un solvente no-polar, obviando así la cromatografía consumidora de tiempo.

Este nuevo método para sintetizar las tetraciclinas sustituidas utiliza un agente reductor menos tóxico, así como una baja carga del catalizador, y da el producto en una pureza y rendimiento de epímero deseable. La combinación de rendimientos mejorados, mejor perfil de toxicidad y costos de mano de obra reducidos tienen un profundo efecto en el proceso a escala de síntesis de tetraciclinas sustituidas.

Se investigó un reactivo reductor alternativo que pueda superar los problemas inherentes con los reactivos basados en estaño. Las yodotetraciclinas de fácil acceso son sustratos para la conversión en carboxaldehídos de tetraciclina.

Por ejemplo, el catalizador derivado del $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y el ligando xantphos se utilizan en el proceso de formilación con varios silanos comunes. Se puede utilizar una variedad de reactivos de silicio bajo condiciones similares a las del método de estaño, para producir la tetraciclina carboxaldehído deseada con altos rendimientos con un tratamiento final simple. El atributo de formación favorecida del carboxaldehído resulta en una mejora significativa en el rendimiento y los tiempos de reacción son más cortos, lo que evita la epimerización del producto deseado. El producto se puede aislar fácilmente con una pureza aceptable, mediante la precipitación del producto en una mezcla de MTBE y heptano. Este tratamiento final evita la tediosa filtración y la cromatografía, y el tratamiento final acuoso resulta en una menor descomposición y epimerización que la del método de Bu_3SnH (mejorando así el rendimiento). La combinación de rendimientos mejorados, mejor perfil de toxicidad y costos de mano de obra reducidos afectan profundamente el proceso de síntesis de las tetraciclinas carboxaldehído.

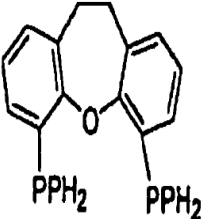
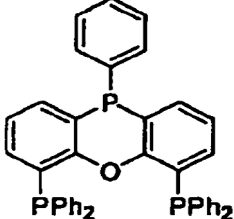
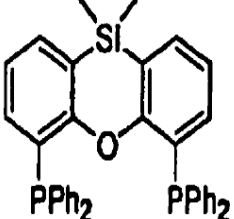
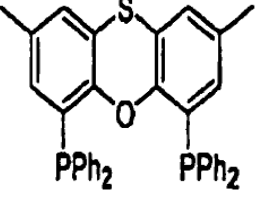
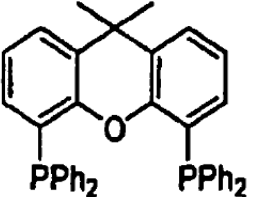
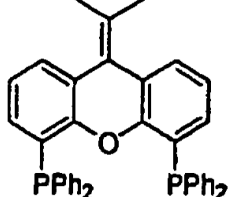
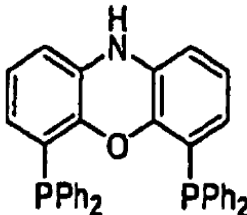
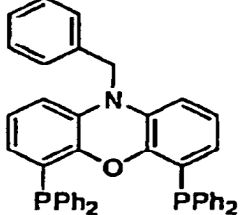
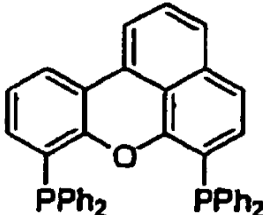
Una reacción de carbonilación catalizada por paladio se llevó a cabo sobre 9-yodominociclina, lo que resulta en alto rendimiento con poca o ninguna epimerización.

El término "condiciones apropiadas" incluye cualquiera de las condiciones que sean apropiadas para llevar a cabo la reacción de convertir el intermedio reactivo de minociclina a la minociclina carboxaldehído sustituida. Las condiciones apropiadas incluyen cualquier solvente apropiado, temperatura, catalizadores y reactivos. Un experto en la técnica sería capaz de determinar las condiciones apropiadas para llevar a cabo los métodos de la invención.

El término "intermedio reactivo de minociclina", incluye compuestos de minociclina que son químicamente reactivos y experimentan la reacción deseada para formar el compuesto de minociclina sustituido de la invención.

- 5 El término "catalizador de paladio" incluye cloruro de paladio (II) (PdCl_2), bis(acetonitrilo)dichloropaladio, acetato de paladio (II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), 2-(dodiclohexilfosfino)bifenil, complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dichloropaladio(II), dicloruro bis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II), bis (trifenilfosfina)paladio(II) diacetato, tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio(O), dímero de cloruro de alilpaladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(O), dicloruro bis[tris(4-(heptadecafluorooctil)fenil)fosfina]paladio(II) o dicloruro bis [tris(3-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)fenil)fosfina]paladio(II). El término "catalizador de paladio" también incluye cualquier catalizador de paladio que puede ser apropiado para catalizar la conversión del intermedio reactivo de tetraciclina con el compuesto de tetraciclina carboxaldehído sustituido. En una realización particular, el catalizador de paladio es el acetato de paladio (II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$).
- 10 El término "catalizador de paladio" también incluye catalizadores de paladio (II) que contienen fosfina tales como PdCl_2 (tBu_2PhP)₂ diclorobis(di-ter-butilfenilfosfina) paladio (II) y PdCl_2 (DPEPhos) [bis(difenilfosfinofenil) éter cloruro de paladio (II)]. El término "catalizador de paladio" también incluye cualquier catalizador de paladio que pueda ser apropiado para catalizar la conversión del intermedio reactivo de minociclina al compuesto de minociclina carboxaldehído sustituido.
- 15 El término "ligando de fosfina" incluye ligandos de fosfina quirales y no-quirales quelantes que contienen uno o más átomos de fósforo unidos de manera trivalente a un grupo alquilo, alqueniilo, alquinilo o arilo. El término "ligando de fosfina" también incluye cualquier ligando de fosfina que pueda ser apropiado para ser utilizado en la conversión del intermedio reactivo de tetraciclina a los compuestos de tetraciclina carboxaldehído sustituidos. En una realización, el ligando de fosfina es un ligando de xantphos. Ejemplos de ligandos de xantphos se muestran en la Tabla 2. En una
- 20 realización particular, el ligando de xantphos es el xantphos.

Tabla 2

 <p>Homoxantphos</p>	 <p>Phosxantphos</p>	 <p>Sixantphos</p>
 <p>Thixantphos</p>	 <p>Xantphos</p>	 <p>Isopropoxantphos</p>
 <p>Nixantphos</p>	 <p>Benzylnixantphos</p>	 <p>Benzoxantphos</p>

El término "silano" incluye compuestos con la fórmula química R_2SiH_2 o R_3SiH , en los cuales cada R es independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ de cadena lineal o ramificada o arilo $\text{C}_5\text{-C}_{14}$. Ejemplos de silanos incluyen, por

ejemplo, tripropilsilano (Pr_3SiH), triisopropilsilano ($i\text{Pr}_3\text{SiH}$), benzildimetilsilano, di-ter-butilsilano ($t\text{Bu}_2\text{SiH}_2$), trietilsilano (Et_3SiH), ciclohexildimetilsilano, dimetilfenilsilano, dietilisopropilsilano, metilfenilsilano, dimetilisopropilsilano, dietilmetsilano, dimetiletilsilano, dietilsilano (Et_2SiH_2), trioctilsilano, dimetiloctadecilsilano, trihexilsilano, trifenilsilano (Ph_3SiH), diisopropiloctilsilano, metildifenilsilano, triisobutilsilano ($i\text{Bu}_3\text{SiH}$), tributilsilano (Bu_3SiH), difenilsilano (Ph_2SiH_2) y dimetilfenetilsilano. En una realización particular, el silano es Ph_2SiH_2 o Et_3SiH .

El término "base," incluye especies químicas que aceptan protones, tales como bases de carbonato y trialkilaminas. Ejemplos de bases de carbonato incluyen, por ejemplo, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, carbonato estroncio y carbonato de lantano. En una realización, la base de carbonato es carbonato de sodio. Ejemplos de trialkilaminas incluyen, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, tributilamina, triisopropilamina, dimetiletilamina, diisopropiletilamina, dietilmetilamina, dimetilisopropilamina y dimetilbutilamina. En una realización, la trialkilamina es la diisopropiletilamina.

La frase "condiciones de acoplamiento catalizado con paladio" se refiere a las condiciones de reacción que incluyen un catalizador de paladio y convierte un intermedio de minociclina en un compuesto de minociclina S-Sustituido mediante la formación de un enlace carbono-carbono en la posición 9 del compuesto de minociclina. Ejemplos de las condiciones de acoplamiento catalizado con paladio incluyen aminaciones reductivas, reacciones de Stille, reacciones de acoplamiento de Suzuki y reacciones de Heck. Un experto en la técnica debería ser capaz de determinar otras condiciones aplicables de acoplamiento catalizado con paladio para la conversión de un compuesto de minociclina de la invención a un compuesto de minociclina sustituido. En una realización, las condiciones de acoplamiento catalizado con paladio incluyen un compuesto organoestaño (*por ejemplo*, $\text{Bu}_3\text{SnR}'$, en donde R' es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ de cadena lineal o ramificada, un alquenilo o alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ de cadena lineal o ramificada, o un grupo arilo $\text{C}_5\text{-C}_{14}$), un compuesto halógeno o triflato sustituido (*por ejemplo*, un compuesto de minociclina halógeno sustituido o un compuesto de minociclina triflato sustituido), un catalizador de paladio (*por ejemplo*, Pd/C , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) y un solvente. En otra realización, las condiciones de acoplamiento catalizado con paladio incluyen un alqueno (*por ejemplo*, $\text{R}^1\text{C}=\text{CR}^2$, en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ de cadena lineal o ramificada, un alquenilo o alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ de cadena lineal o ramificada, o un grupo arilo $\text{C}_5\text{-C}_{14}$), un compuesto halógeno o triflato sustituido (*por ejemplo*, compuesto aril, bencil, o vinil halógeno o triflato, tal como, por ejemplo, un compuesto de minociclina halógeno sustituido o un compuesto de minociclina triflato sustituido), un catalizador de paladio (*por ejemplo*, Pd/C , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PdCl_2 o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$), un ligando de fosfina (*por ejemplo*, trifenilfosfina o 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil (BINAP)), una base (*por ejemplo*, trietilamina, carbonato de potasio o acetato de sodio) y un solvente. En incluso otra realización, la reacción de acoplamiento catalizada con paladio incluye un arilo o ácido vinil borónico (*por ejemplo*, un compuesto de la fórmula $\text{R}^3\text{B}(\text{OH})_2$ en los cuales R^3 puede ser, por ejemplo, un alquenilo o alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ de cadena lineal o ramificada, o un grupo arilo $\text{C}_5\text{-C}_{14}$), un arilo o vinil haluro o triflato (*por ejemplo*, un haluro o triflato sustituido alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ de cadena lineal o ramificada, grupo arilo $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ haluro o triflato sustituido o un compuesto de minociclina halógeno sustituido o un compuesto de minociclina triflato sustituido), un catalizador de paladio (*por ejemplo*, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) y un solvente.

La frase "condiciones de hidrogenólisis" se refiere a condiciones de reacción que convierten un compuesto de minociclina a un compuesto de minociclina sustituido mediante la adición de una molécula de hidrógeno en cualquier posición lo que permite que el compuesto de minociclina sustituido de la invención desarrolle su función pretendida. Un experto en la técnica debería ser capaz de determinar otras condiciones aplicables de hidrogenólisis para la conversión de un compuesto de minociclina a un compuesto de minociclina sustituido. En una realización, las condiciones de hidrogenólisis incluyen un catalizador de paladio (*por ejemplo*, complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) ($\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})$)), un compuesto de amonio (*por ejemplo*, amonio formato) y uno o más solventes (*por ejemplo*, 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) y agua). En algunos ejemplos, paladio sobre carbono (Pd/C) es el catalizador de la hidrogenólisis. En otros ejemplos, un agente de borohidruro es el catalizador de la hidrogenólisis.

La frase "condiciones de aminación reductiva" se refiere a condiciones de reacción que involucran la conversión de un grupo carbonilo (*por ejemplo*, una fracción carboxaldehído) con una amina en la posición 9 del compuesto de tetraciclina.

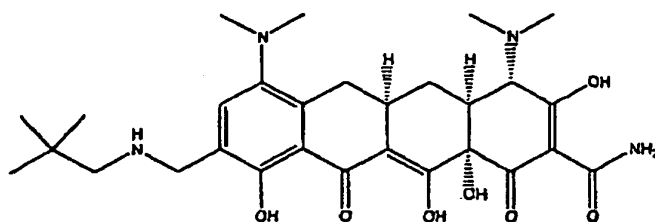
Un experto en la técnica debería ser capaz de determinar otras condiciones aplicables de aminación reductiva para la conversión de un compuesto de minociclina de la invención a un compuesto de minociclina sustituido. En una realización, las condiciones de aminación reductiva incluyen un agente reductor (*por ejemplo*, cianoborohidruro de sodio o triacetato de borohidruro de sodio), una amina secundaria o primaria, en donde la amina es una alquil amina $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ de cadena lineal o ramificada (*por ejemplo*, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, isopropilamina, diisopropilamina, t-butilamina, propilamina, butilamina y similares) o aril amina $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ (*por ejemplo*, fenilamina, difenilamina y similares), y un solvente (*por ejemplo*, dimetilformamida (DMF) o 1,2-dicloroetano). En algunas realizaciones, la aminación reductiva se realiza en la presencia de Pd/C . En algunas reacciones, Pd/C no se incluye en la reacción de aminación reductiva.

En una realización, el método para sintetizar el compuesto de minociclina sustituido provee el deseado compuesto de minociclina sustituido con alto rendimiento. Por ejemplo, el rendimiento es al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 91%, al menos aproximadamente 92%, al menos aproximadamente 93%, al menos

aproximadamente 94%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, o al menos aproximadamente 99%. En otra realización, la deseada tetraciclina sustituida se sintetiza en unos rendimientos cuantitativos.

- 5 En una realización, el método para sintetizar el compuesto de minociclina sustituido provee el deseado compuesto de minociclina sustituido con alto rendimiento. Por ejemplo, el rendimiento es al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 91%, al menos aproximadamente 92%, al menos aproximadamente 93%, al menos aproximadamente 94%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, o al menos aproximadamente 99%. En otra realización, la deseada minociclina sustituida se sintetiza en unos rendimientos cuantitativos.
- 10 En una realización, el compuesto de minociclina 9-aminometil sintetizado por el método de la invención es sustancialmente puro. Por ejemplo, la pureza es mayor del 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 69%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 99%.
- 15 En incluso otra realización, el método para sintetizar los compuestos de minociclina de la invención además comprende la etapa de precipitación del compuesto de minociclina sustituido en un solvente, tal como, por ejemplo, un solvente no-polar. El término "solvente no-polar" incluye aquellos solventes que tienen una constante dieléctrica de menos de aproximadamente 15. Ejemplos de solventes no-polares incluyen, por ejemplo, hexanos, heptano, benceno, tolueno, éter dietílico (Et₂O), cloroformo, acetato de etilo, diclorometano y metil t-butil éter (MBTE, o TMBE)
- 20 o combinaciones de estos. En una realización, el solvente es Et₂O, MBTE, heptano o una combinación de estos.

Esta invención identifica una vía eficiente para la síntesis de la siguiente minociclina 9-amino-metil-sustituido, Compuesto 1:



- 25 El método de la invención emplea un catalizador de paladio-fosfina selectivo, tal como PdCl₂(tBu₂PhP)₂ o PdCl₂(DPEPhos) para convertir el compuesto 9-yodo al compuesto 9-formil. Este método resulta en una conversión selectiva y mucho más alta de yodominociclina a formilminociclina relativa que la síntesis descrita previamente. La alta calidad de la formilminociclina que se produce mediante estos métodos, conduce a la correspondiente mejora en la calidad y rendimiento de la subsiguiente aminación reductiva. La aminación reductiva se puede llevar a cabo con una variedad de aminas, por ejemplo, la neopentil amina se puede utilizar para generar el Compuesto 1.
- 30 En una realización, el método para sintetizar los compuestos de minociclina de la invención además comprende la adición de un ácido de Lewis con el monóxido de carbono, el catalizador de paladio, el ligando de fosfina, el silano y una base. El término "ácido de Lewis" incluye bromuro de aluminio (III) (AlBr₃), cloruro de aluminio (III) (AlCl₃), cloruro de boro (III) (BCl₃), fluoruro de boro (III) (BF₃), bromuro de hierro (III), cloruro de hierro (III), cloruro de estaño (IV) (SnCl₄), cloruro de titanio (IV) (TiCl₄) o cloruro de indio (III) (InCl₃). En una realización, el ácido de Lewis es InCl₃.
- 35 En otra realización, el ácido de Lewis se utiliza cuando la base es una trialkilamina (*por ejemplo*, diisopropilamina).

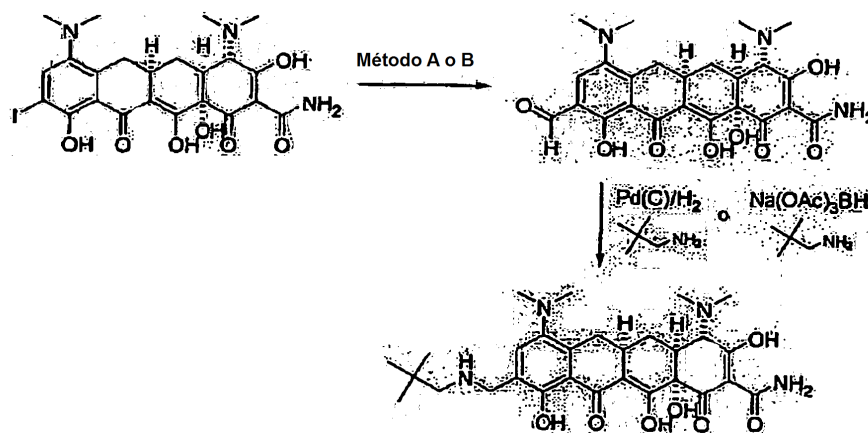
- 40 En incluso otra realización, el método para sintetizar los compuestos de minociclina de la invención además comprende la etapa de precipitación del compuesto de tetraciclina sustituido en un solvente, tal como, por ejemplo, un solvente no-polar. El término "solvente no-polar" incluye aquellos solventes que tienen una constante dieléctrica de menos de aproximadamente 15.

Ejemplos de solventes no-polares incluyen, por ejemplo, hexanos, heptano, benceno, tolueno, éter dietílico (Et₂O), cloroformo, acetato de etilo, diclorometano y metil t-butil éter (MBTE) o combinaciones de estos. En una realización, el solvente es Et₂O, MBTE, heptano o una combinación de estos.

Ejemplos

45 Ejemplo 1

Preparación del Compuesto 1



Método A Procedimiento para la Preparación del 9-Carboxaldehídominociclina.

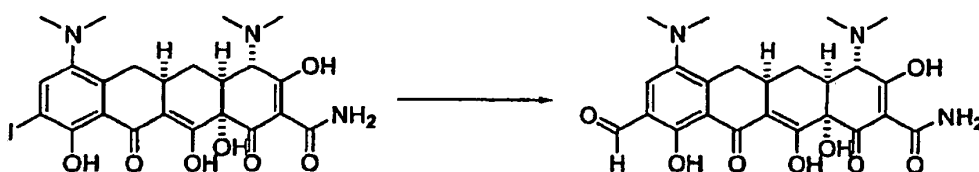
5 Una solución de la base libre de 9-yodominociclina anhidra (14.6 g, 25.0 mmol), InCl_3 anhidro (11.1 g, 50.0 mmol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ anhidro (8.73 mL, 50.0 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.11 g, 0.50 mmol) y xantphos (0.29 g, 0.50 mmol) en NMP anhidro (100 mL) en un matraz seco de 3 bocas con termómetro interno, se purgó con CO para saturar la solución, luego se colocó un balón grande de monóxido de carbono en la parte superior del matraz para mantener una presión positiva. La solución se calentó para obtener una temperatura interna de $70\text{ }^\circ\text{C}$, en cuyo momento se le adicionó Et_3SiH (4.44 mL, 27.5 mmol) a través de una bomba de jeringa durante un periodo de 90 min. Después de completar la reacción, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH_3CN (50 mL). La solución fue transferida a otro matraz y mientras se agita vigorosamente, se adicionó lentamente Et_2O (aprox. 500 mL) para precipitar el producto. La suspensión resultante se recolectó sobre un embudo fritado fino enjuagado con Et_2O . El producto además se secó con alto vacío para proporcionar 12.1 g con 99% de rendimiento.

Método B Procedimiento para la Preparación de 9-Carboxaldehídominociclina.

15 A una solución de la base libre de 9-yodominociclina anhidra (14.6 g, 25.0 mmol), Na_2CO_3 anhidro (10.6 g, 100.0 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.11 g, 0.50 mmol) y xantphos (0.29 g, 0.50 mmol) en NMP anhidro (100 mL) en un matraz de 3 bocas seco con termómetro interno se purgó con CO para saturar la solución, luego un balón grande de monóxido de carbono se colocó en la parte superior del matraz para mantener una presión positiva. La solución se calentó para obtener una temperatura interna de $70\text{ }^\circ\text{C}$, en cuyo momento se le adicionó Et_3SiH (4.44 mL, 27.5 mmol) a través de una bomba de jeringa durante un periodo de 90 min. Después de completar la reacción, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH_3CN (50 mL) y se filtró a través de un embudo fritado. La solución fue transferida a otro matraz y mientras se agita vigorosamente, se adicionó lentamente MTBE/heptano 1:1 (aprox. 500 mL) para precipitar el producto. La suspensión resultante se recolectó sobre un embudo fritado fino enjuagado con MTBE/heptano 1:1. El producto además se secó con alto vacío, para proporcionar 12.1 g con 99% de rendimiento.

Ejemplo 2. Preparación Alternativa del Compuesto 1

9-Carboxaldehídominociclina



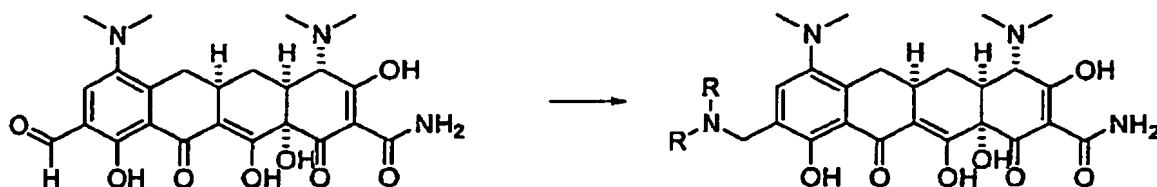
30 Un reactor de presión de 2L, equipado con manta de calentamiento, varilla de agitación mecánica y que lleva un agitador, sonda de temperatura, embudo de adición, condensador y válvula de entrada múltiple de gas, se purgó con CO (g). Se cargaron 625 mL de THF/DMF 4/1 al reactor de presión seguido por 70 g de 9-yodominociclina (120

5 mmol), 24.18 g de Na_2CO_3 (228 mmol), y 0.76 g de PdCl_2 [tBu_2PhP] $_2$ (1.2 mmol) y se agitó con agitación fuerte. Se cargaron 15.32 g de Trietilsilano (132 mmol) al embudo de adición y la mezcla de reacción se purgó tres veces con 30 psi de CO (g) y luego se presurizó a 30 psi y se calentó a 70°C , mientras se agita. Una vez que se alcanzó una temperatura de 70°C , el embudo de adición se abrió para permitir la adición gota a gota de trietilsilano durante 2 horas y la reacción se agitó durante la noche a 70°C bajo 30 psi de CO (g).

10 La terminación de la reacción se verificó por LCMS y la solución de reacción se dejó volver gradualmente a temperatura ambiente antes de filtrarla sobre un lecho de celite. La torta de celite se lavó con 1000 mL de THF y el filtrado se adicionó lentamente a 8000 mL de TBME (ter butil metil éter) en un matraz de fondo redondo de 12 L, para precipitar la 9-formilminociclina cruda. La solución se agitó y se enfrió con un baño de hielo durante 30 minutos antes de filtrar. La torta del filtrado se enjuagó con 1000 mL de TBME y luego se filtró por goteo en un embudo Buchner con una chapa dental de látex antes de secar en un horno con vacío a temperatura ambiente durante la noche. Rendimiento Teórico =58.2 g; Rendimiento Actual=90.4g; Pureza=97% mediante AUC en LCMS.

Ejemplo 3

Preparación de los Derivados de 9-Aminometilminociclina



15 Una mezcla de 9-formilminociclina, neopentil amina (9.34 mL), 5% de Pd-C (Degussa E-196), *wet* (10 g) y metanol (100 mL) se hidrogenó a 30 psi en un agitador Paar. Después de 18 hrs y una conversión del 13%, se adicionó más catalizador (5 g) y la reacción se continuó por otras 24 hrs. Después de este tiempo se completó la conversión.

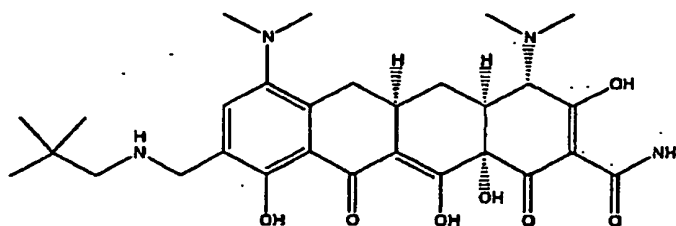
20 La mezcla de reacción se diluyó con 10 % de Na_2SO_3 y se filtró. El embudo se lavó con MeOH y agua, produciendo un total de 300 mL de filtrado.

El pH del filtrado se ajustó a 4.5 y se extrajo con diclorometano (DCM) (2 x 100 mL), los extractos se descartaron y el pH de la fase acuosa se llevó a 7.5.

25 Esta solución se extrajo otra vez con DCM (4 x 180 mL) y los extractos combinados se evaporaron y secaron para proporcionar el sólido de color amarillo-verdoso (5.41 g). Parte de este sólido se volvió a disolver en DCM y se precipitó a partir de TBME/pentano, se filtró, se secó y analizó, pureza (% peso/peso) = 64.91 %.

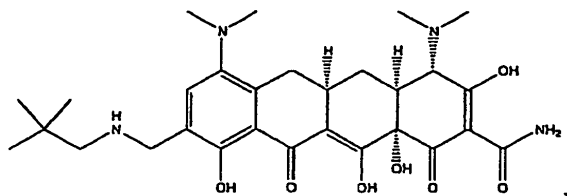
La aplicación de esta invención resulta en un rendimiento de 59 g del Compuesto 1 crudo, a partir de 100 g de minociclina en comparación con un rendimiento de 44 g de crudo de la correspondiente entrada de minociclina en el conocido proceso de hidroximetilftalamida (US7553828, ejemplo 1). Después de la corrección para el ensayo de la salida del Compuesto 1 es 38g en comparación con 22 g en el proceso de hidroximetilftalamida.

30 El ensayo del Compuesto 1 crudo, producido mediante esta invención fue del 69% en comparación con el 50% del proceso de hidroximetilftalamida.



REIVINDICACIONES

1. Un método de síntesis de un compuesto de minociclina 9-sustituido de la fórmula:



que comprende:

- 5 a) reacción de un intermedio reactivo de minociclina bajo condiciones apropiadas con monóxido de carbono, un catalizador de paladio, un silano y una base para generar un compuesto de minociclina 9-carboxaldehído sustituido; y
- 10 b) reacción de dicho compuesto de minociclina 9-carboxaldehído sustituido a partir de la etapa a) bajo condiciones de acoplamiento catalizado con paladio, condiciones de hidrogenólisis o condiciones de aminación reductiva para generar dicho compuesto de minociclina 9-sustituido de la citada fórmula.
2. El método de la reivindicación 1, en donde dicho intermedio reactivo de minociclina es un intermedio de minociclina 9-halogenado.
3. El método de la reivindicación 2, en donde dicho intermedio de minociclina 9-halogenado es un intermedio de minociclina 9-yodo sustituido, un intermedio de minociclina 9-cloro sustituido, o un intermedio de minociclina 9-bromo sustituido.
- 15 4. El método de la reivindicación 1, en donde dicho catalizador de paladio es el PdCh(tBu₂PhP)₂ [diclorobis(di-ter-butilfenilfosfina paladio (II))] o PdCl₂(DPEPhos) [bis(difenilfosfinofenil)éter cloruro de paladio (II)].
5. El método de la reivindicación 1, que comprende la reacción de dicho compuesto de minociclina 9-carboxaldehído sustituido de la etapa a) bajo condiciones de aminación reductiva.