



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0016893
(43) 공개일자 2008년02월22일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) Int. Cl.
C07C 231/02 (2006.01) C07C 237/26 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2007-7030596</p> <p>(22) 출원일자 2007년12월27일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2007년12월27일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2006/020540
국제출원일자 2006년05월25일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2006/130501
국제공개일자 2006년12월07일</p> <p>(30) 우선권주장
60/685,291 2005년05월27일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
와이어쓰
미합중국 뉴저지 매디슨 파이프 지랄다-팜즈 (우
편번호 07940-0874)</p> <p>(72) 발명자
크리쉬난 랄리타
미국 뉴욕주 10901 서펀 소니아 코트 2
섬 패익-앵
미국 뉴욕주 10970 포모나 챔벌라인 코트 16
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
이범래, 장훈</p> |
|---|---|

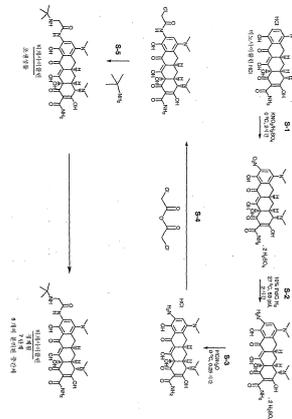
전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 티게사이클린 및 9-니트로미노사이클린의 제조방법

(57) 요약

테트라사이클린, 예를 들어, 티게사이클린의 제조방법 및 정제 방법이 기술된다. 또한, 이들 방법으로 제조되는 테트라사이클린 조성물, 예를 들어, 티게사이클린 조성물도 또한 기술된다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

다이그놀트 실바인

캐나다 퀘벡주 에이치7알 1지6 라발 테스 퍼플리어
스 201

베르나체 미셸

캐나다 퀘벡주 에이치1에이치 1씨6 몬트리얼-노드
볼리바드고우인-에스트 3990

필서 안토니 스코트

미국 버몬트주 5446 콜체스터 아버 레인 178

호른 제프리 마샬

미국 뉴욕주 12958 무어스 이스트 스트리트 3 피오
박스 288

투피 아담 조셉

미국 뉴욕주 12979 루즈 포인트 오크우드 드라이브
10

맥카울리 조셉 제임스 3세

미국 뉴욕주 12901 플랫츠버그 빅맨 스트리트 73

미쇼우드 아담 피

미국 버몬트주 05452 에섹스 정션 폼프렛 레인 3

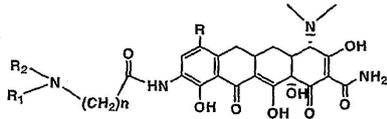
특허청구의 범위

청구항 1

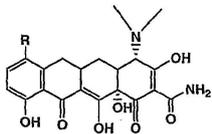
(a) 하나 이상의 니트로화제를 하나 이상의 화학식 2의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 중간체를 포함하는 반응 혼합물을 제조하고,

(b) 당해 중간체를 추가로 반응시켜 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 형성함을 포함하고, 여기서 중간체는 반응 혼합물로부터 분리되지 않는, 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법.

화학식 1



화학식 2



상기 화학식 1 및 2에서,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 및 측쇄 (C-C₆)알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되거나,

R₁ 및 R₂는 N과 함께 헤테로사이클을 형성하고,

R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택되고,

n은 1 내지 4이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R₁이 수소이고, R₂가 3급-부틸이고, R₃이 메틸이고, R₄가 메틸이고, n이 1인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물이 티게사이클린 또는 티게사이클린 HCl인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 니트로화제가 니트레이트 염 및 질산으로부터 선택되는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 하나 이상의 니트로화제가 질산으로부터 선택되는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 질산의 농도가 80% 이상인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 니트로화제가 하나 이상의 화학식 2의 화합물에 대해 몰 과량으로 존재하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 몰 과량이 1.05당량 이상인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)에서의 반응이 산의 존재하에 수행되는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 산이 황산인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)에서의 반응이 5 내지 15°C 범위의 온도에서 수행되는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 화학식 2의 화합물이 염으로부터 선택되는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 하나 이상의 화학식 2의 화합물의 염이 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 인산, 질산, 황산, 아세트산, 벤조산, 시트르산, 시스테인, 푸마르산, 글리콜산, 말레산, 석신산, 타르타르산, 설페이트 및 클로로벤젠설포네이트 염으로부터 선택되는 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 하나 이상의 화학식 2의 화합물의 염이 알킬설포산 및 아릴설포산 염으로부터 선택되는 방법.

청구항 15

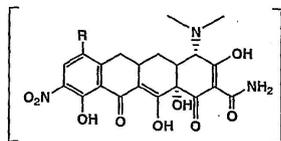
제1항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 있어서, 중간체가 염인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 중간체가 설페이트 염인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 있어서, 중간체가 하나 이상의 화학식 3의 화합물 또는 이의 염인 방법.
화학식 3



청구항 18

제17항에 있어서, 하나 이상의 화학식 3의 화합물이, 고성능 액체 크로마토그래피로 측정하여, 유기 성분 총량에 대해 80% 이상의 양으로 존재하는 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 반응 혼합물이, 고성능 액체 크로마토그래피로 측정하여, 화학식 3의 C-4 에피머를 10% 미만의 양으로 포함하는 방법.

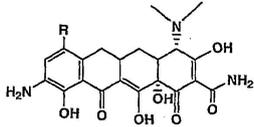
청구항 20

제1항 내지 제19항 중의 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)에서의 추가의 반응이 중간체를 환원시킴을 포함하는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 환원이 하나 이상의 화학식 4의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 방법.

화학식 4



청구항 22

제20항에 있어서, 환원된 중간체를 아실화시킴을 추가로 포함하는 방법.

청구항 23

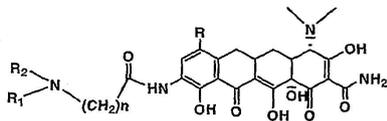
제1항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 있어서, 단계(a)에서의 반응이 하나 이상의 화학식 2의 화합물을 1g 이상의 양으로 제공함을 포함하는 방법.

청구항 24

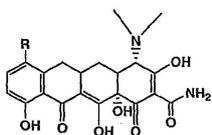
(a) 하나 이상의 니트로화제를 하나 이상의 화학식 2의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 중간체를 포함하는 반응 혼합물을 제조하고,

(b) 당해 중간체를 추가로 반응시켜 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 형성함을 포함하고, 여기서 중간체는 반응 혼합물로부터 분리되지 않는, 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법.

화학식 1



화학식 2



상기 화학식 1 및 2에서,

R₁은 수소이고,

R₂는 3급 부틸이고,

R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃은 메틸이고, R₄는 메틸이고,

n은 1이다.

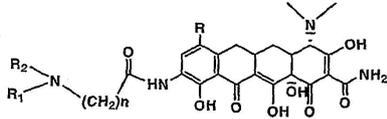
청구항 25

제24항에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물이 티게사이클린 또는 티게사이클린 HCl인 방법.

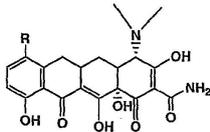
청구항 26

- (a) 하나 이상의 니트로화제를 하나 이상의 화학식 2의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 슬러리를 제조하고,
- (b) 당해 슬러리를 추가로 반응시켜 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 형성함을 포함하는, 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법.

화학식 1



화학식 2



상기 화학식 1 및 2에서,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 및 측쇄 (C-C₆)알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되거나,

R₁ 및 R₂는 N과 함께 헤테로사이클을 형성하고,

R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택되고,

n은 1 내지 4이다.

청구항 27

제26항에 있어서, R₁이 수소이고, R₂가 3급-부틸이고, R이 -NR₃R₄이고, R₃이 메틸이고, R₄가 메틸이고, n이 1인 방법.

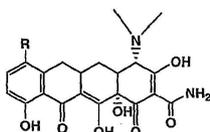
청구항 28

제26항에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물이 티게사이클린 또는 티게사이클린 HCl인 방법.

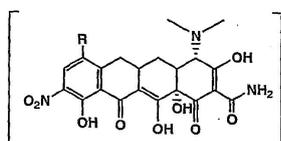
청구항 29

하나 이상의 니트로화제를 하나 이상의 화학식 2의 화합물 또는 이의 염과 반응시킴을 포함하고, 이때, 반응이 5 내지 15°C의 온도에서 수행되는, 하나 이상의 화학식 3의 화합물 또는 이의 염의 제조방법.

화학식 2



화학식 3



상기 화학식 2 및 3에서,

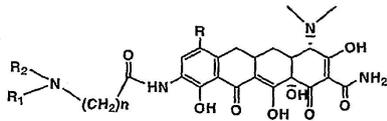
R은 $-NR_3R_4$ 이고, 여기서 R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 ($C-C_4$)알킬로부터 선택된다.

청구항 30

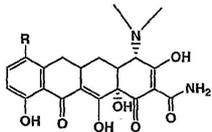
(a) 하나 이상의 니트로화제를 하나 이상의 화학식 2의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 중간체를 포함하는 반응 혼합물을 제조하고,

(b) 당해 중간체를 추가로 반응시켜 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 형성함을 포함하고, 이때, 단계 (a)에서의 반응이 5 내지 15°C의 온도에서 수행되는, 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법.

화학식 1



화학식 2



상기 화학식 1 및 2에서,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 및 측쇄 ($C-C_6$)알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되거나,

R_1 및 R_2 는 N과 함께 헤테로사이클을 형성하고,

R은 $-NR_3R_4$ 이고, 여기서 R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 ($C-C_4$)알킬로부터 선택되고,

n은 1 내지 4이다.

청구항 31

제30항에 있어서, R_1 이 수소이고, R_2 가 3급-부틸이고, R_3 이 메틸이고, R_4 가 메틸이고, n이 1인 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중의 어느 한 항에 따르는 방법에 의해 제조된 화합물 또는 이의 염.

청구항 33

제32항에 있어서, R_1 이 수소이고, R_2 가 3급-부틸이고, R_3 이 메틸이고, R_4 가 메틸이고, n이 1인 화합물.

청구항 34

제33항에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물이 티게사이클린 또는 티게사이클린 HCl인 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제31항 중의 어느 한 항에 따르는 방법에 의해 제조된 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서, R_1 이 수소이고, R_2 가 3급-부틸이고, R_3 이 메틸이고, R_4 가 메틸이고, n이 1인 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물이 티게사이클린 또는 티게사이클린 HCl인 조성물.

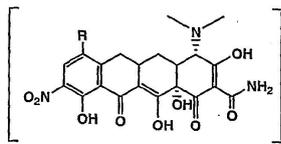
청구항 38

제35항에 있어서, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 39

하나 이상의 화학식 3의 화합물 또는 이의 염을 포함하고, 화학식 3의 C₄-에피머가, 고성능 액체 크로마토그래피로 측정하여, 10% 미만의 양으로 존재하는 조성물.

화학식 3



상기 화학식 3에서,

R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택된다.

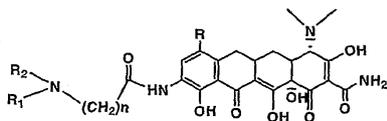
청구항 40

제39항에 있어서, R₁이 수소이고, R₂가 3급-부틸이고, R이 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃은 메틸이고, R₄는 메틸이고, n이 1인 조성물.

명세서

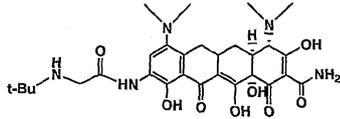
- <1> 본원은 전문이 본원에 참고로 인용되어 있는, 2005년 5월 27일에 출원된 미국 가출원 제60/685,291호의 이익을 청구한다.
- <2> 본 발명은 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 1



- <3>
- <4> 위의 화학식 1에서,
- <5> R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 및 측쇄 (C-C₆)알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되거나,
- <6> R₁ 및 R₂는 N과 함께 헤테로사이클을 형성하고,
- <7> R은 -NR₃R₄이고, 여기서, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택되고,
- <8> n은 1 내지 4이다.
- <9> 한 가지 양태에 있어서, R₁이 수소이고, R₂가 3급-부틸이고, R이 -NR₃R₄이고, 여기서, R₃은 메틸이고, R₄는 메틸이고, n이 1인, 예를 들면, 티게사이클린이다. R₁이 수소이고, R₂가 3급-부틸이고, R₃이 메틸이고, R₄가 메틸이고, n이 1인 티게사이클린, 즉 (9-(3급-부틸-글리실아미도)-모노사이클린, TBA-MINO) 또는 (4S,4aS,5aR,12aS)-9-[2-(3급-부틸아미노)아세트아미도]-4,7-비스(디메틸아미노)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타하이드로-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-디옥소-2-나프타센카복사미드이다. 티게사이클린은 글리실사이클린 항생제 및 반합성 테트라사이클린인 미노사이클린의 유사체이다. 티게사이클린은 아래 구조식에서 나타낸 바와 같

이, 미노사이클린의 9-3급-부틸글리실아미도 유도체이다:



<10>

<11>

티게사이클린

<12>

티게사이클린은 항생제에 대하여 생기는 내성의 전세계적 징후에 대응하여 개발되었다. 티게사이클린은 시험관 내 및 생체내 모두에서 확장된 광역 스펙트럼 항균 활성(expanded broad-spectrum antibacterial activity)을 갖는다. 글리실사이클린 항생제는 테트라사이클린 항생제와 마찬가지로 세균내에서 단백질 번역을 억제함으로써 작용한다.

<13>

티게사이클린은 테트라사이클린 균의 공지된 항생제 및 미노사이클린의 화학 유사체이다. 이는 약물-내성 세균에 대한 치료제로서 사용될 수 있으며, 이는 기타 항생제가 실패할 경우, 작용하는 것으로 나타났다. 예를 들면, 이는 메티실린-내성 스태필로코쿠스 아우레우스(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), 페니실린-내성 스트렙토코쿠스 뉴모니아에(penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*), 반코마이신-내성 엔테로코시(vancomycin-resistant enterococci)[참조: D.J. Beidenbach et. al., Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 40:173-177 (2001); H.W. Boucher et. al., Antimicrobial Agents & Chemotherapy 44:2225-2229 (2000); P.A. Bradford Clin. Microbiol. Newslett. 26:163-168 (2004); D. Milatovic et. al., Antimicrob. Agents Chemother. 47:400-404 (2003); R. Patel et. al., Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 38:177-179 (2000); P.J. Petersen et. al., Antimicrob. Agents Chemother. 46:2595-2601 (2002); and P.J. Petersen et. al., Antimicrob. Agents Chemother. 43:738-744(1999)]에 대해, 및 테트라사이클린 내성의 두가지 주요 형태인 유출 및 리보솜 보호 중의 어느 하나를 수반하는 유기체[참조: C. Betriu et. al., Antimicrob. Agents Chemother. 48:323-325 (2004); T. Hirata et. al. Antimicrob. Agents Chemother. 48:2179-2184 (2004); and P.J. Petersen et. al., Antimicrob. Agents Chemother. 43:738-744(1999)]에 대해 활성이다.

<14>

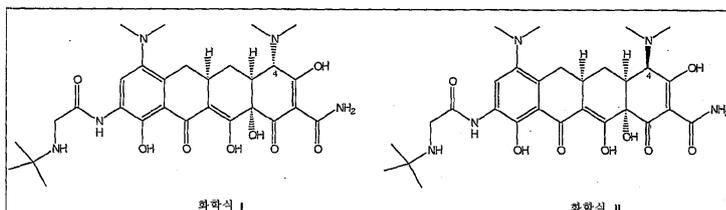
티게사이클린은 수많은 세균 감염, 예를 들면, 합병 복강내 감염(cIAI), 합병 피부 및 피부 구조 감염(cSSSI), 지역사회 감염성 폐렴(CAP) 및 그램-음성 및 그램-양성 병원체에 의해 유발될 수 있는 병원 감염성 폐렴(HAP) 징후, 무산소성균, 및 스태필로코쿠스 아우레우스의 메티실린-감수성 및 메티실린-내성 균주(MSSA 및 MRSA)의 처치시에 사용할 수 있다. 추가로, 티게사이클린은 TetM 및 TetK 내성 결정인자를 갖는 세균에 의해 유발되는 온혈동물에서 세균 감염을 치료하거나 조절하는 데 사용할 수 있다. 또한, 티게사이클린은 골 및 관절 감염, 카테터-관련 호중구감소증, 산과 및 부인과 감염을 치료하거나, 기타 내성 병원체, 예를 들면, VRE, ESBL, 장, 신속 성장 마이코박테리아 등을 치료하는 데 사용할 수 있다.

<15>

티게사이클린은 에피머화에 의해 퇴화될 수 있다는 점에서 몇 가지 결점이 있다. 에피머화는 퇴화율이 테트라사이클린에 따라 변할 수 있지만 테트라사이클린에서 일반적으로 공지된 퇴화 경로이다. 비교적, 티게사이클린의 에피머화율은, 예를 들면, 약한 산성 조건하에 및/또는 약간 상승된 온도에서도 신속할 수 있다. 테트라사이클린 관련 문헌은 과학자들이 테트라사이클린에서 에피머 형성을 시도하고 최소화하는 데 사용한 몇 가지 방법을 보고한다. 몇 가지 방법에서, 테트라사이클린과 함께 칼슘, 마그네슘, 아연 또는 알루미늄 금속 염의 형성은 비-수용액 속에서 염기성 pH에서 수행되는 경우 에피머 형성을 제한한다[참조: Gordon, P.N, Stephens Jr, C.R., Noseworthy, M. M., Teare, F.W., U.K. Patent No. 901, 107]. 다른 방법에서[참조: 톱케스(Tobkes), 미국 특허 제4,038,315호], 금속 착체의 형성이 산성 pH에서 수행되고, 약물의 안정한 고체 형태가 후속적으로 제조된다.

<16>

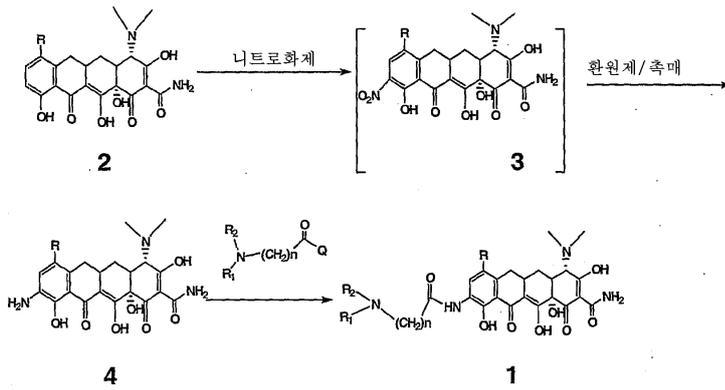
티게사이클린은 단지 한 가지 점에서 이의 에피머로부터 구조적으로 상이하다.



<17>

- <18> 티게사이클린에서, 4 위치 탄소에서 N-디메틸 그룹은 상기 화학식 I에서 나타낸 바와 같이 인접 수소에 대하여 시스인 반면, 화학식 II의 에피머(즉, C₄-에피머)에서, 이는 언급한 방식으로 서로에 대해 트랜스이다. 티게사이클린 에피머가 무독성인 것으로 생각되지만, 특정 조건하에 이는 티게사이클린의 항균 효능이 부족할 수 있으며, 따라서 바람직하지 않은 퇴화 생성물일 수 있다. 게다가, 에피머화의 양은 대규모로 티게사이클린을 합성하는 경우 증가할 수 있다.
- <19> 에피머 형성을 감소시키는 다른 방법은 처리 동안에 약 6.0보다 큰 pH를 유지시키고; 약산의 공액체, 예를 들면, 포르메이트, 아세테이트, 포스페이트 또는 보로네이트와의 접촉을 피하고; 수계 용액을 포함하는 수분과의 접촉을 피함을 포함한다. 수분 보호에 관하여, 노즈워시(Noseworthy)와 스피겔(Spiegel)(미국 특허 제 3,026,248호) 및 나시(Nash)와 헤거(Haeger)(미국 특허 제3,219,529호)는 약물 안정성을 개선시키기 위해 비수성 비히클에서 테트라사이클린 유사체를 제형화하는 것을 제안하였다. 그러나, 당해 문헌에 포함된 대부분의 비히클은 비경구 용도보다 국소 용도에 대해 더욱 적합하다. 테트라사이클린 에피머화는 또한 온도 의존성이어서 저온에서의 테트라사이클린의 제조 및 저장은 또한 에피머 형성률을 감소시킬 수 있는 것으로 공지되어 있다[참조: Yuen, P. H., Sokoloski, T.D., J. Pharm. Sci. 66: 1648-1650, 1977; Pawelczyk, E., Matlak, B, Pol. J. Pharmacol. Pharm. 34: 409-421, 1982]. 이러한 방법 중 몇 가지는 티게사이클린을 사용하여 시도해 왔으나, 명백히 어느 것도 추가의 퇴화제를 도입시키지 않으면서 에피머 형성 및 산화성 퇴화를 모두 감소시키는 데에는 성공하지 못했다. 금속 착화는, 예를 들면, 일반적으로 염기성 pH에서 에피머 형성 또는 퇴화에 대해 덜 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다.
- <20> 포스페이트, 아세테이트 및 시트레이트 완충제의 사용이 용액 상태 안정성을 개선시키지만, 이들은 동결건조 상태에서 티게사이클린의 퇴화를 촉진시키는 것처럼 보인다. 그러나, 완충제 없이도, 에피머화는 기타 테트라사이클린, 예를 들면, 미노사이클린을 사용하는 것보다 티게사이클린을 사용하는 것이 더욱 심각한 문제이다.
- <21> C₄-에피머 외에도, 기타의 불순물은 산화 부산물을 포함한다. 이러한 부산물 중의 일부는 분자의 D 환을 산화시킴으로써 수득되고, 이는 아미노페놀이다. 화학식 3의 화합물(아래 반응식 1 참조)은 C-11 및 C-12a 위치에서 용이하게 산화될 수 있다. 비용매 침전에 의한 화학식 3의 화합물의 분리는 산화 부산물 및 금속 염이 매우 낮은 순도로 생성되는 생성물과 공침전되는 문제를 가질 수 있다. 화학식 3의 화합물의 핵의 산화 및 퇴화는 염기성 반응 조건하에 더욱 현저해질 수 있으며 처리 시간이 전형적으로 보다 길고 당해 화합물이 오랜 시간 동안 염기와 접촉되어 있기 때문에 대규모 조작시에 더욱 그러하다.
- <22> 게다가, 퇴화 생성물은 하나의 반응식의 각각의 상이한 합성 단계 동안에 수득될 수 있으며, 이러한 퇴화 생성물로부터 필수 화합물의 분리는 장황할 수 있다. 예를 들면, 종래의 정제 기술, 예를 들면, 실리카 겔 상 크로마토그래피 또는 예비 HPLC는 이의 킬레이트화 특성 때문에 이들 화합물을 용이하게 정제하는 데 사용할 수 없다. 몇몇 테트라사이클린이 EDTA와 같은 봉쇄제를 함유하는 완충된 고정상으로 함침된 규조토로 제조된 컬럼을 사용하여 분배 크로마토그래피에 의해 정제될 수 있지만, 이러한 기술은 매우 낮은 분해성, 재생성 및 용량을 허용할 수 있다. 이러한 결점은 대규모 합성을 방해할 수 있다. HPLC는 또한 정제에 대해 사용되지만, HPLC 컬럼 상에서의 다양한 성분들의 적절한 분해는 이동상에서 이온쌍 시약이 존재할 것을 요한다. 이동상에서 봉쇄제와 이온쌍 시약으로부터 최종 생성물의 분리는 어려울 수 있다.
- <23> 침전시켜 수득한 불순한 화합물이 예비 역상 HPLC에 의해 소규모로 정제될 수 있지만, 역상 액체 크로마토그래피에 의한 정제는 물질의 킬로그램 양으로 처리하는 경우 비능률적이고 고가일 수 있다.
- <24> 따라서, 이전에 달성된 것보다 더욱 정제된 형태로 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 수득할 필요가 있다. 또한, 신규 합성을 위해서는 정제용 크로마토그래피의 사용을 최소화할 것이 여전히 요구되고 있다.
- <25> 본 발명은 일반적으로 아래 반응식 I에서 예시한 바와 같이, 티게사이클린과 같은 테트라사이클린의 제조방법에 관한 것이다:

반응식 I



- <26>
- <27> 상기 식에서,
- <28> R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 및 측쇄 (C-C₆)알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되거나,
- <29> R₁ 및 R₂는 N과 함께 헤테로사이클을 형성하고,
- <30> R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택되고,
- <31> n은 1 내지 4이다.
- <32> 화학식 2의 화합물은 또한 미노사이클린 또는 미노사이클린 유도체로서 공지되어 있다. 화학식 2의 화합물과 하나 이상의 니트로화제를 반응시켜 -NO₂ 치환체를 생성하여 화학식 3의 화합물을 형성한다. 화학식 3에서 -NO₂ 치환체는, 예를 들면, 수소화에 의해 아미노로 후속적으로 환원시켜 화학식 4의 화합물을 형성한다. 최종적으로, 화학식 4의 화합물을 아실화하여 화학식 1의 화합물을 수득한다.
- <33> 본 발명은 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 반응, 예를 들면, 니트로화, 환원 및 아실화 반응을 수행하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 화학식 1의 화합물의 정제방법에 관한 것이다.
- <34> 본 발명에 기재된 방법은 에피머 형성, 출발 시약의 존재 및 산화 부산물과 같은 최종 생성물에 존재하는 하나 이상의 불순물의 양을 감소시키면서 목적하는 생성물을 형성할 수 있다. 불순물에서 이러한 감소는 하나 이상의 합성 단계 동안에, 즉 니트로화, 환원 및 아실화 반응 중의 어느 하나의 반응 동안에 달성될 수 있다. 본원에 기재된 방법은 또한 최종 생성물의 적합한 순도로 대규모 합성을 촉진시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

- <35> 도 1은 티게사이클린을 제조하기 위한 예시적인 반응식을 도시한다.
- <36> 도 2는 티게사이클린을 제조하기 위한 예시적인 반응식을 도시한다.
- <37> 도 3은 티게사이클린을 제조하기 위한 예시적인 반응식을 도시한다.

정의

- <39> 당해 명세서 및 첨부되는 청구의 범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 대상물을 포함함을 주지해야 한다. 따라서, 예를 들면, "하나의 화합물"을 함유하는 조성물에 대한 언급은 둘 이상의 화합물의 혼합물을 포함한다. 또한, 용어 "또는"은 일반적으로 명백하게 달리 지시하지 않는 한 "및/또는"을 포함하는 의미로 사용됨을 주지해야 한다.
- <40> 본원에서 사용되는 "티게사이클린"은 유리 염기 형태 및 염 형태, 예를 들면, 임의의 약제학적으로 허용되는 염, 에난티오머 및 에피머 형태의 티게사이클린을 포함한다. 본원에서 사용되는 티게사이클린은 당해 분야에서 공지된 방법에 따라 제형화될 수 있다.
- <41> 본원에서 사용되는 "화합물"은 중성 화합물(예: 유리 염기), 및 이의 염 형태(예: 약제학적으로 허용되는 염)를 의미한다. 당해 화합물은 무수 형태로, 또는 수화물로서, 또는 용매화물로서 존재할 수 있다. 당해 화합물은 입체이성체(예: 에난티오머 및 부분입체이성체)로서 존재할 수 있고, 에난티오머, 라세미 혼합물, 부분입체이성

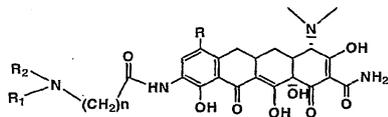
체 및 이들의 혼합물로서 분리될 수 있다. 고체 형태의 당해 화합물은 다양한 결정질 및 무정형 형태로 존재할 수 있다.

- <42> 본원에서 사용되는 "약제학적으로 허용되는"은 안전한 의료 판단의 범위내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 적당한 합리적인 위험/효과 비율로 기타의 문제 또는 합병증 없이 환자의 조직과 접촉시에 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 의미한다.
- <43> 본원에서 사용되는 "사이클로알킬"은 3 내지 6개의 환 구성원을 갖는 포화 카보사이클릭 환 시스템을 의미한다.
- <44> 본원에서 사용되는 "헤테로사이클"은 하나 이상의 질소 환 구성원을 함유하며 포화되고 달리 치환되지 않는 각각의 환에서 3 내지 6개의 환 구성원을 갖는 모노사이클릭 헤테로사이클 그룹을 의미한다.

니트로화

<45> 한 가지 양태는 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법을 기재한다.

<46> 화학식 1



<47>

위의 화학식 1에서,

<48> R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 및 측쇄 (C-C₆)알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되거나,

<49> R₁ 및 R₂는 N과 함께 헤테로사이클을 형성하고,

<50> R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택되고,

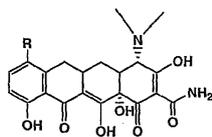
<51> n은 1 내지 4이다.

<52> 한 가지 양태는 니트로화 생성물이 분리되지 않는 니트로화 반응에 관한 것이다. 따라서, 한 가지 양태에 있어서, 당해 방법은

<53> (a) 하나 이상의 니트로화제와 하나 이상의 화학식 2의 화합물 또는 이의 염을 반응시켜 중간체를 포함하는 반응 혼합물을 제조하는 단계 및

<54> (b) 당해 중간체를 추가로 반응시켜 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 형성하는 단계를 포함한다.

화학식 2



<55>

<56> 한 가지 양태에 있어서, 중간체는 반응 혼합물로부터 분리되지 않는다.

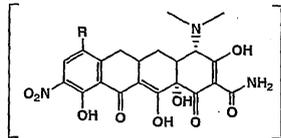
<57> 하나 이상의 화학식 2의 화합물은 유리 염기 또는 염으로서 제공될 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, 하나 이상의 화학식 2의 화합물은 염이다. 본원에서 사용되는 "염"은 유리 염기와 적합한 산을 반응시킴으로써 동일 반응계 내에서 또는 별도로 제조할 수 있다. 예시적인 염은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 인산, 질산, 황산, 아세트산, 벤조산, 시트르산, 시스테인, 푸마르산, 글리콜산, 말레산, 석신산, 타르타르산, 설페이트 및 클로로벤젠설포네이트 염을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다. 또 다른 양태에 있어서, 염은 알킬설포산 및 아릴설포산 염으로부터 선택될 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, 하나 이상의 화학식 2의 화합물은 염산염으로서, 또는 황산염으로서 제공된다.

<58> 본원에서 사용되는 "니트로화제"는 -NO₂ 치환체를 화합물에 첨가하거나, 존재하는 치환체를 -NO₂ 치환체로 변형시킬 수 있는 시약을 의미한다. 예시적인 니트로화제는 질산 및 니트레이트 염, 예를 들면, 알칼리 금속 염,

예를 들면, KNO₃를 포함한다. 니트로화제가 질산인 경우, 질산은 80% 이상의 농도, 예를 들면, 85%, 88%, 90%, 95%, 99%, 또는 심지어는 100%의 농도일 수 있다.

- <61> 니트로화제는 당해 분야의 통상의 숙련자에게 적합한 것으로 생각되는 임의의 용매 속에서 하나 이상의 화학식 2의 화합물과 반응할 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, 반응은 황산 및/또는 질레이트 염의 존재하에 수행된다. 한 가지 양태에 있어서, 사용되는 황산은 진한 황산, 예를 들면, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% 이상 또는 95% 이상의 농도이다.
- <62> 한 가지 양태에 있어서, 하나 이상의 니트로화제는 하나 이상의 화학식 2의 화합물에 대하여 몰 과량으로 제공된다. 적합한 몰 과량은 당해 분야의 숙련자에게 의해 결정될 수 있으며, 예를 들면, 1.05 이상의 값, 예를 들면, 1.05 내지 1.75당량 범위의 몰 과량, 예를 들면, 1.05 내지 1.5당량, 1.05 내지 1.25당량 또는 1.05 내지 1.1당량 범위의 몰 과량을 포함할 수 있지만, 이로써 제한되지는 않는다. 또 다른 양태에 있어서, 몰 과량은 1.05, 1.1, 1.2, 1.3 또는 1.4당량이다.
- <63> 한 가지 양태에 있어서, 하나 이상의 니트로화제를 일정한 시간에 걸쳐서 하나 이상의 니트로화제를 첨가함으로써 하나 이상의 화학식 2의 화합물과 반응시킨다. 당해 분야의 숙련가는 니트로화제의 총량을 가하여 반응 조건을 최적화할 시간을 결정할 수 있다. 예를 들면, 니트로화제의 첨가는, 예를 들면, HPLC에 의해 모니터링하여 사용되는 하나 이상의 니트로화제의 양을 조절할 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, 하나 이상의 니트로화제의 총량은 1시간 이상의 시간, 예를 들면, 2시간 이상, 3시간 이상, 5시간 이상, 10시간 이상, 24시간 이상의 시간, 또는 1시간 내지 1주, 1 내지 48시간, 1 내지 24시간 또는 1 내지 12시간의 시간에 걸쳐서 첨가된다.
- <64> 하나 이상의 니트로화제는 연속해서 첨가될 수 있다.
- <65> 한 가지 양태에 있어서, 니트로화제는 0 내지 25°C의 온도, 예를 들면, 5 내지 15°C, 5 내지 10°C 또는 10 내지 15°C의 온도에서 하나 이상의 화학식 2의 화합물과 반응할 수 있다.
- <66> 본원에서 사용되는 "중간체"는 출발 물질과 최종 생성물 사이의 중간 생성물로서 형성되는 화합물을 의미한다. 한 가지 양태에 있어서, 중간체는 하나 이상의 화학식 2의 화합물의 니트로화 생성물이다. 예를 들면, 중간체는 하나 이상의 화학식 3의 화합물 또는 이의 염일 수 있다.

화학식 3



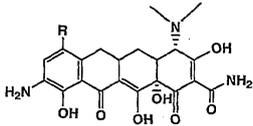
- <67>
- <68> 중간체는 유리 염기 또는 염으로서, 예를 들면, 본원에서 언급한 염 중의 어느 하나로서 존재할 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, 중간체는 황산염이다.
- <69> 한 가지 양태에 있어서, 중간체는 반응 혼합물로부터 분리되지 않는다. 본원에서 사용되는 "반응 혼합물"은 시약 사이의 하나 이상의 화학적 반응 생성물 뿐만 아니라 부산물, 예를 들면, 불순물(목적하지 않은 입체화학을 갖는 화합물 포함), 용매, 및 임의의 잔류하는 시약, 예를 들면, 출발 물질을 포함하는 슬러리 또는 용액을 의미한다. 한 가지 양태에 있어서, 중간체는 니트로화 생성물이고 반응 혼합물에 존재하며, 이는 또한 출발 시약(예: 니트로화제 및/또는 하나 이상의 화학식 2의 화합물), 부산물(예: 화학식 2 또는 화학식 3의 C₄-에피머)을 포함한다. 한 가지 양태에 있어서, 반응 혼합물은 슬러리이고, 여기서 슬러리는 하나 이상의 고체와 하나 이상의 액체(예: 물, 산 또는 용매)를 포함하는 조성물, 예를 들면, 고체의 분산액 또는 현탁액일 수 있다.
- <70> 한 가지 양태에 있어서, 니트로화 반응은 소량의 상응하는 C₄-에피머를 생성하면서 중간체를 제조한다. 예를 들면, 중간체가 하나 이상의 화학식 3의 화합물인 경우, 니트로화는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정하여 10% 미만의 양으로 화학식 3의 C₄-에피머를 형성한다. 또 다른 양태에 있어서, C₄-에피머는 5% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 1% 미만 또는 0.5% 미만의 양으로 존재한다.
- <71> 각각의 단계, 즉 니트로화, 환원 및 아실화에 대한 HPLC 파라미터는 실시예 부분에서 제공된다.
- <72> 한 가지 양태에 있어서, 니트로화는 출발 물질, 예를 들면, 하나 이상의 화학식 2의 화합물의 양이 적어도

수행한다. 한 가지 양태에 있어서, 하나 이상의 화학식 2의 화합물은 HPLC에 의해 측정하여, 10% 미만의 양, 또는 5% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 1% 미만 또는 0.5% 미만의 양으로 니트로화 생성물에 존재한다.

<73> 한 가지 양태에 있어서, 니트로화는 대규모로 수행될 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, "대규모"는 화학식 2에 따르는 화합물 1g 이상의 사용, 예를 들면, 2g 이상, 5g 이상, 10g 이상, 25g 이상, 50g 이상, 100g 이상, 500g 이상, 1kg 이상, 5kg 이상, 10kg 이상, 25kg 이상, 50kg 이상 또는 100kg 이상의 사용을 의미한다.

<74> 한 가지 양태에 있어서, 환원은 하나 이상의 화학식 4의 화합물 또는 이의 염을 형성한다.

화학식 4



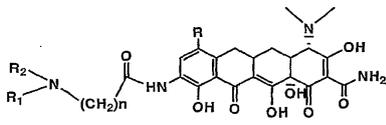
<75> 한 가지 양태에 있어서, 단계 (b)에서의 추가의 반응은 중간체를 환원시킴을 포함한다. 또 다른 양태에 있어서, 당해 방법은 환원된 중간체를 아실화합을 추가로 포함한다.

<77> 본 발명에 기재된 추가의 양태는

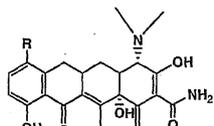
<78> (a) 하나 이상의 니트로화제와 하나 이상의 화학식 2의 화합물 또는 이의 염을 반응시켜 중간체를 포함하는 반응 혼합물을 제조하는 단계 및

<79> (b) 당해 중간체를 추가로 반응시켜 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법이다.

<80> 화학식 1



<81> 화학식 2



<83> 위의 화학식 1 및 2에서,
 <84> R₁은 수소이고,
 <85> R₂는 3급-부틸이고,
 <86> R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃은 메틸이고, R₄는 메틸이고,
 <87> n은 1이다.

<88> 한 가지 양태에 있어서, 중간체는 반응 혼합물로부터 분리되지 않는다.

<89> 한 가지 양태에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물은 티계사이클린이다.

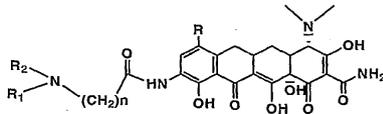
<90> 본 발명에 기재된 추가의 양태는

<91> (a) 하나 이상의 니트로화제와 하나 이상의 화학식 2의 화합물 또는 이의 염을 반응시켜 슬러리를 제조하는 단계 및

<92> (b) 당해 슬러리를 추가로 반응시켜 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 하나 이상의

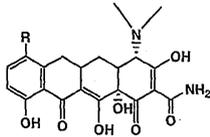
화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법이다.

<94> 화학식 1



<95>

<96> 화학식 2



<97>

<98> 위의 화학식 1 및 2에서,

<99> R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 및 측쇄 (C-C₆)알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되거나,

<100> R₁ 및 R₂는 N과 함께 헤테로사이클을 형성하고,

<101> R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택되고,

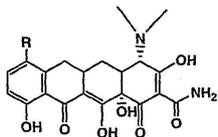
<102> n은 1 내지 4이다.

<103> 한 가지 양태에 있어서, R₁은 수소이고, R₂는 3급-부틸이고, R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃은 메틸이고, R₄는 메틸이고, n은 1이다. 또 다른 양태에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물은 티계사이클린이다.

<104> 본 발명에 기재된 추가의 양태는

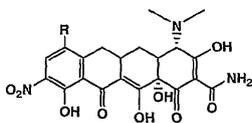
<105> 하나 이상의 니트로화제와 하나 이상의 화학식 2의 화합물 또는 이의 염을 반응시킴을 포함하고, 이때 반응이 5 내지 15°C의 범위의 온도에서 수행되는, 하나 이상의 화학식 3의 화합물 또는 이의 염의 제조방법이다.

<106> 화학식 3



<107>

<108> 화학식 3



<109>

<110> 위의 화학식 2 및 3에서,

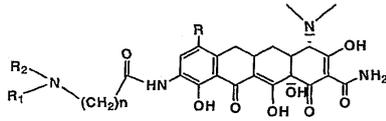
<111> R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택된다.

<112> 본 발명에 기재된 추가의 양태는

<113> (a) 하나 이상의 니트로화제와 하나 이상의 화학식 2의 화합물 또는 이의 염을 반응시켜 중간체를 포함하는 반응 혼합물을 제조하는 단계 및

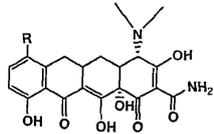
<114> (b) 당해 중간체를 추가로 반응시켜 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 형성하는 단계를 포함하고, 이때 단계 (a)에서의 반응이 5 내지 15°C의 범위의 온도에서 수행되는, 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법이다.

<115> 화학식 1



<116>

<117> 화학식 2



<118>

<119> 위의 화학식 1 및 2에서,

<120> R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 및 측쇄 (C-C₆)알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되거나,

<121> R₁ 및 R₂는 N과 함께 헤테로사이클을 형성하고,

<122> R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택되고,

<123> n은 1 내지 4이다.

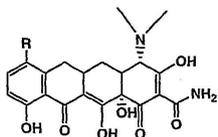
<124> 한 가지 양태에 있어서, R은 수소이고, R₃는 3급-부틸이고, R₅은 메틸이고, R₄는 메틸이고, n은 1이다.

<125> 환원

<126> 한 가지 양태는

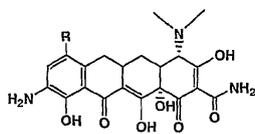
<127> 하나 이상의 환원제와 반응 혼합물, 예를 들면, 하나 이상의 니트로화제와 하나 이상의 화학식 2의 화합물 또는 이의 염 사이의 반응으로부터 제조된 중간체를 포함하는 반응 혼합물 슬러리를 배합시킴을 포함하는, 하나 이상의 화학식 4의 화합물 또는 이의 염의 제조방법을 기재한다.

<128> 화학식 2



<129>

<130> 화학식 4



<131>

<132> 위의 화학식 2 및 4에서,

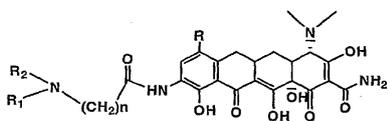
<133> R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택된다.

<134> 한 가지 양태에 있어서, 당해 방법은 "원-포트" 공정을 기재하며, 여기서 니트로화 및 환원 단계는 니트로화 생성물을 니트로화 반응 혼합물로부터 분리시키지 않고 수행한다.

<135> 한 가지 양태에 있어서, R은 수소이고, R₃는 3급-부틸이고, R₅은 메틸이고, R₄는 메틸이고, n은 1이다.

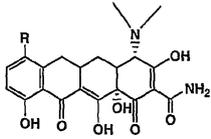
<136> 본원에서 사용되는 "환원제"는 수소를 화합물에 첨가하는 화학 제제를 의미한다. 한 가지 양태에 있어서, 환원제는 수소이다. 환원은 당해 분야의 숙련가에 의해 측정된 적합한 압력에서 수소 대기하에 수행할 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, 수소는 1 내지 75psi 범위의 압력, 예를 들면, 1 내지 50psi 범위의 압력 또는 1 내지 40psi 범위의 압력에서 제공된다.

- <137> 또 다른 양태에 있어서, 환원제는 하나 이상의 촉매의 존재하에 제공된다. 예시적인 촉매는 희토류 금속 산화물, VIII족 금속-함유 촉매 및 VIII족 금속-함유 촉매의 염을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다. VIII족 금속-함유 촉매의 예는 팔라듐, 예를 들면, 탄소상 팔라듐이다.
- <138> 촉매가 탄소상 팔라듐인 경우, 한 가지 양태에 있어서, 촉매는 하나 이상의 니트로화제와 반응하기 전에 존재하는 하나 이상의 화학식 2의 화합물의 양에 대해 0.1 내지 1부 범위의 양으로 존재한다.
- <139> 한 가지 양태에 있어서, 중간체는 하나 이상의 화학식 3의 화합물이다. 한 가지 양태에 있어서, 화학식 3의 화합물에서, R₁은 수소이고, R₂는 3급-부틸이고, R₃는 메틸이고, R₄는 메틸이고, n은 1이다.
- <140> 당해 분야의 숙련가는 환원 반응에 적합한 용매를 결정할 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, 배합하기 전에, 예를 들면, 환원 전에, 반응 혼합물을 하나 이상의 (C₁-C₈) 알코올을 포함하는 용매와 합한다. 하나 이상의 (C₁-C₈) 알코올은, 예를 들면, 메탄올 및 에탄올로부터 선택될 수 있다.
- <141> 당해 분야의 숙련가는 환원 반응에 적합한 온도를 결정할 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, 배합, 예를 들면, 환원은 0 내지 50°C 범위의 온도, 예를 들면, 20 내지 40°C 범위의 온도 또는 26 내지 28°C 범위의 온도에서 수행한다.
- <142> 한 가지 양태에 있어서, 배합 후, 예를 들면, 환원 후, 생성된 반응 혼합물은 (C₁-C₈) 측쇄 알코올 및 (C₁-C₈) 탄화수소를 포함하는 용매 시스템에 가하거나 이와 배합한다. 한 가지 양태에 있어서, (C₁-C₈) 측쇄 알코올은 이소프로판올이다. 한 가지 양태에 있어서, (C₁-C₈) 탄화수소는 헥산, 헵탄 및 옥탄으로부터 선택된다.
- <143> 한 가지 양태에 있어서, 배합 후, 예를 들면, 환원 후, 생성된 반응 혼합물은 0 내지 50°C의 범위의 온도, 예를 들면, 0 내지 10°C 범위의 온도에서 용매 시스템에 첨가한다.
- <144> 한 가지 양태에 있어서, 당해 방법은 고체로서 또는 고체 조성물로서 하나 이상의 화학식 4의 화합물을 분리시킴을 추가로 포함한다. 한 가지 양태에 있어서, 하나 이상의 화학식 4의 화합물은 염, 예를 들면, 본원에 기재된 염 중의 어느 하나로서 분리되거나 침전된다.
- <145> 한 가지 양태에 있어서, 고체 조성물은 화학식 4의 C₄-에피머를 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 10% 미만의 양으로 포함한다. 또 다른 양태에 있어서, C₄-에피머는 5% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 1% 미만 또는 0.5% 미만의 양으로 존재한다.
- <146> 한 가지 양태에 있어서, 고체 조성물은 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 하나 이상의 화학식 2의 화합물을 2% 미만의 양, 예를 들면, 1% 미만 또는 0.5% 미만의 양으로 포함한다.
- <147> 한 가지 양태에 있어서, 환원은 대규모로 수행할 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, "대규모"는 화학식 2에 따르는 화합물 1g 이상의 사용, 예를 들면, 2g 이상, 5g 이상, 10g 이상, 25g 이상, 50g 이상, 100g 이상, 500g 이상, 1kg 이상, 5kg 이상, 10kg 이상, 25kg 이상, 50kg 이상 또는 100kg 이상의 사용을 의미한다.
- <148> 본 발명에 기재된 추가의 양태는
- <149> (a) 하나 이상의 환원제와 반응 혼합물, 예를 들면, 하나 이상의 니트로화제와 하나 이상의 화학식 2의 화합물 또는 이의 염 사이의 반응으로부터 제조된 중간체를 포함하는 반응 혼합물 슬러리를 합하여 제2 중간체를 형성하는 단계 및
- <150> (b) 반응 혼합물에서 제2 중간체를 추가로 반응시켜 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법이다.
- <151> 화학식 1



<152>

<153> 화학식 2



<154>

<155> 위의 화학식 1 및 2에서,

<156> R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 및 측쇄 (C-C₆)알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되거나,

<157> R₁ 및 R₂는 N과 함께 헤테로사이클을 형성하고,

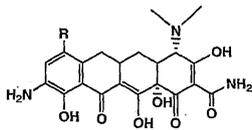
<158> R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택되고,

<159> n은 1 내지 4이다.

<160> 한 가지 양태에 있어서, R은 수소이고, R₃는 3급-부틸이고, R₃은 메틸이고, R₄는 메틸이고, n은 1이다.

<161> 한 가지 양태에 있어서, 중간체는 하나 이상의 화학식 3의 화합물 또는 이의 염이고, 제2 중간체는 하나 이상의 화학식 4의 화합물 또는 이의 염이다.

<162> 화학식 4



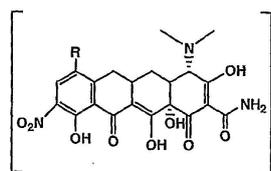
<163>

<164> 한 가지 양태에 있어서, 단계 (b)에서의 추가의 반응은 제2 중간체를 아실화함을 포함한다. 한 가지 양태에 있어서, 아실화 전에, 제2 중간체는 염으로서 분리되거나 침전될 수 있다.

<165> 본 발명에 기재된 추가의 양태는

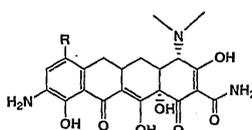
<166> 화학식 3의 중간체 또는 이의 염을 환원시킴을 포함하는, 하나 이상의 화학식 4의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법이다.

<167> 화학식 3



<168>

<169> 화학식 4



<170>

<171> 위의 화학식 3 및 4에서,

<172> R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택된다.

<173> 한 가지 양태에 있어서, 화학식 3의 중간체는 반응 혼합물 슬러리에 존재할 수 있다.

<174> 한 가지 양태에 있어서, 환원은 하나 이상의 환원제와 반응 혼합물을 배합시킴을 포함한다.

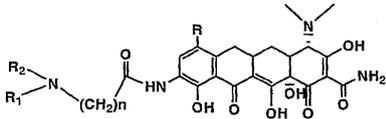
<175> 본원에 기재된 추가의 양태는

<176> (a) 하나 이상의 니트로화제와 하나 이상의 화학식 2의 화합물 또는 이의 염을 반응시켜 반응 혼합물을 제조하는 단계,

<177> (b) 반응 혼합물로부터 임의의 고체를 침전시키거나 분리시키지 않고, 하나 이상의 환원제와 반응 혼합물을 합하여 중간체를 제조하는 단계 및

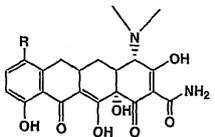
<178> (c) 중간체로부터 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법이다.

<179> 화학식 1



<180>

<181> 화학식 2



<182>

<183> 위의 화학식 1 및 2에서,

<184> R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 및 측쇄 (C-C₆)알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되거나,

<185> R₁ 및 R₂는 N과 함께 헤테로사이클을 형성하고,

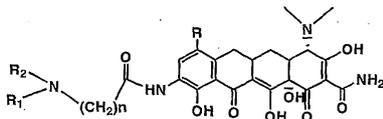
<186> R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택되고,

<187> n은 1 내지 4이다.

<188> 본 발명에 기재된 추가의 양태는

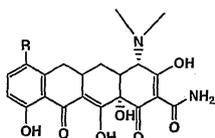
<189> (a) 하나 이상의 VIII족 금속-함유 촉매를 수소의 존재하에 반응 혼합물, 예를 들면, 하나 이상의 니트로화제와 하나 이상의 화학식 2의 화합물 또는 이의 염사이의 반응으로부터 제조된 반응 혼합물 슬러리와 합하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법이다.

<190> 화학식 1



<191>

<192> 화학식 2



<193>

<194> 위의 화학식 1 및 2에서,

<195> R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 및 측쇄 (C-C₆)알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되거나,

<196> R₁ 및 R₂는 N과 함께 헤테로사이클을 형성하고,

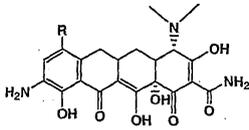
<197> R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택되고,

<198> n은 1 내지 4이다.

<199> 한 가지 양태에 있어서, 하나 이상의 VIII족 금속-함유 촉매는 하나 이상의 니트로화제와 반응하기 전에 존재하는 하나 이상의 화학식 2의 화합물의 양에 대해 0.1 내지 1부의 범위의 양으로 존재한다.

<200> 본 발명에 기재된 추가의 양태는 화학식 4의 C₄-에피머가 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 10% 미만의 양으로 존재하는, 하나 이상의 화학식 4의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물이다.

<201> 화학식 4



<202>

<203> 위의 화학식 4에서,

<204> R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택된다.

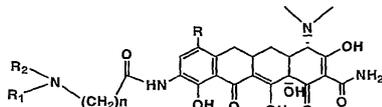
<205> 한 가지 양태에 있어서, R은 수소이고, R₃는 3급-부틸이고, R₃은 메틸이고, R₄는 메틸이고, n은 1이다.

<206> 아실화

<207> 본 발명의 한 가지 양태는

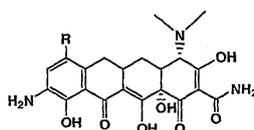
<208> 하나 이상의 화학식 4의 화합물 또는 이의 염과 하나 이상의 아미노아실 화합물을 반응 매질 속에서 반응시킴을 포함하는, 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법을 제공한다.

<209> 화학식 1



<210>

<211> 화학식 4



<212>

<213> 위의 화학식 1 및 4에서,

<214> R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 및 측쇄 (C₁-C₆)알킬 및 사이클로알킬, 예를 들면, (C₃-C₆)사이클로알킬로부터 선택되거나,

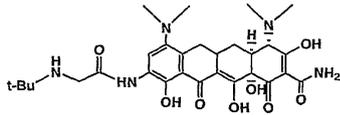
<215> R₁ 및 R₂는 N과 함께 헤테로사이클, 예를 들면, 5원 환을 형성하고,

<216> R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택되고,

<217> n은 1 내지 4이다.

<218> 한 가지 양태에 있어서, 반응 매질은 수성 매질 및 시약 염기의 부재하의 하나 이상의 염기성 용매로부터 선택될 수 있다.

<219> 한 가지 양태에 있어서, 화학식 I의 화합물의 제조방법은 티게사이클린 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법이다:



<220>

<221>

티게사이클린

<222>

한 가지 양태에 있어서, 변수 n은 1이고, R₁은 수소이고, R₂는 3급-부틸이고, R₃ 및 R₄는 각각 메틸이다. 또 다른 양태에 있어서, 변수 n은 1이고, R₁ 및 R₂는 N과 함께 피롤리디닐 그룹을 형성하고, R₃ 및 R₄는 각각 메틸이다. 하나 이상의 화학식 4의 화합물의 염은 할로겐화 염, 예를 들면, 염산염이다.

<223>

반응 매질은 극성 비양성자성 용매 또는 이의 용매의 혼합물로부터 선택된 용매일 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, 극성 비양성자성 용매는 아세트니트릴, 1,2-디메톡시에탄, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 헥사메틸포스포르아미드, N,N'-디메틸에틸렌우레아, N,N'-디메틸프로필렌우레아, 메틸렌 클로라이드, N-메틸피롤리디논, 테트라하이드로푸란 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 또 다른 양태에 있어서, 극성 비양성자성 용매는 아세트니트릴, 디메틸포름아미드, N,N'-디메틸프로필렌우레아, N-메틸피롤리디논, 테트라하이드로푸란 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 하나 이상의 염기성 용매는 아세트니트릴과 N,N'-디메틸프로필렌우레아와의 혼합물일 수 있다. 또 다른 양태에 있어서, 하나 이상의 염기성 용매는 물과 N,N'-디메틸프로필렌우레아와의 혼합물일 수 있다. 추가의 양태에 있어서, 하나 이상의 염기성 용매는 N,N'-디메틸프로필렌우레아이다.

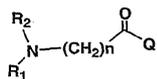
<224>

반응 매질은 수성 매질일 수 있다. 추가의 양태에 있어서, 염기의 부재하의 하나 이상의 염기성 용매는 염기의 부재하에서의 물이다. 또 다른 양태에 있어서, 반응 매질은 시약 염기의 부재하에서의 하나 이상의 염기성 용매이다. 염기성 용매는 양성자를 부분적으로 또는 완전히 수용할 수 있는 용매이다. 시약 염기는 하나 이상의 화학식 4의 화합물 및 하나 이상의 아미노아실 화합물과 동시에 또는 순차적으로 반응의 개시시에 첨가되며 양성자를 부분적으로 또는 완전히 수용할 수 있는 염기를 의미한다. 시약 염기는 또한 반응 도중에 첨가되는 염기를 의미한다.

<225>

하나 이상의 아미노아실 화합물은 아미노아실 할라이드, 아미노아실 무수물 및 혼합된 아미노아실 무수물로부터 선택될 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, 아미노아실 화합물은 하나 이상의 화학식 6의 아미노아실 할라이드 또는 이의 염이다.

화학식 6



<226>

위의 화학식 6에서,

<228>

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 및 측쇄 (C-C₆)알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되거나,

<229>

R₁ 및 R₂는 N과 함께 헤테로사이클을 형성하고,

<230>

n은 1 내지 4의 범위이고,

<231>

Q는 플루오라이드, 브로마이드, 클로라이드 및 요오다이드로부터 선택된 할로겐이다.

<232>

추가 양태에서, Q는 클로라이드이다. 화학식 6의 화합물의 염은 할로겐화 염으로부터 선택될 수 있다. 할로겐화 염은 할로겐 음이온과의 상호작용으로부터 형성된 임의의 염, 예를 들면, 하이드로클로라이드 염, 하이드로브로마이드 염 및 하이드로요오다이드 염을 의미한다. 한 가지 양태에 있어서, 할로겐화 염은 하이드로클로라이드 염이다.

<233>

하나 이상의 화학식 6의 아미노아실 할라이드는

<234>

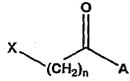
A) 하나 이상의 화학식 7의 에스테르 또는 이의 염과 하나 이상의 아민(R₁R₂NH)을 반응시켜 하나 이상의 카복실산을 제조하는 단계 및

<235>

B) 하나 이상의 카복실산과 하나 이상의 염소화제를 반응시켜 하나 이상의 화학식 6의 아미노아실 화합물 또는

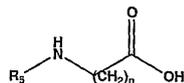
이의 염을 수득하는 단계를 포함하는 방법으로 수득할 수 있다.

화학식 7



- <236>
- <237> 위의 화학식 7에서,
- <238> R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 및 측쇄 (C₁-C₆)알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되거나,
- <239> R₁ 및 R₂는 N과 함께 헤테로사이클을 형성하고,
- <240> X는 브로마이드, 클로라이드, 플루오라이드 및 요오다이드로부터 선택된 할로겐이고,
- <241> A는 -OR₆이고, 여기서 R₆은 직쇄 또는 측쇄 (C₁-C₆)알킬 및 아릴알킬, 예를 들면, 아릴(C₁-C₆)알킬로부터 선택되고, 여기서 아릴은 페닐이고,
- <242> n은 1 내지 4이다.
- <243> 한 가지 양태에 있어서, R₁ 및 R₂는 각각 3급-부틸일 수 있다. 또 다른 양태에 있어서, R₁ 및 R₂는 N과 함께 헤테로사이클, 예를 들면, 피롤리딘을 형성할 수 있고, R₆은 아릴알킬, 예를 들면, 벤질일 수 있다. 또 다른 양태에 있어서, n은 1이다. 추가의 양태에 있어서, X는 브로마이드이다.
- <244> 또 다른 양태에 있어서, 하나 이상의 화학식 7의 에스테르는 염산염이다. 화학식 7의 에스테르에 비하여 아민 R₁R₂NH 과량이 하나 이상의 카복실산을 제조하기 위해 당해 반응에 존재할 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, 하나 이상의 염소화제는 티오닐 클로라이드일 수 있다. 또 다른 양태에 있어서, 하나 이상의 카복실산과 하나 이상의 염소화제와의 반응은 디메틸포름아미드 촉매량의 첨가를 포함한다. 하나 이상의 카복실산에 대한 염소화제 과량이 하나 이상의 화학식 6의 아미노아실 화합물을 수득하기 위해 당해 반응에 존재할 수 있다. R₆이 아릴알킬인 경우, 하나 이상의 화학식 7의 아릴알킬 화합물은 하나 이상의 아민과 반응한 후 수소화에 의해 분할하여 하나 이상의 카복실산을 수득할 수 있다.
- <245> 하나 이상의 카복실산과 염소화제의 반응은 55 내지 85°C 범위의 온도, 예를 들면, 80 내지 85°C, 및 추가로, 예를 들면, 55°C에서 수행할 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, 염소화제 추가량은, 예를 들면, 카복실산 4% 미만의 수준에 이르도록 완결시키기 위해 반응에 첨가할 수 있다. 하나 이상의 카복실산과 하나 이상의 염소화제를 반응시킨 후, 생성된 현탁액을 여과시켜 염, 예를 들면, 3급-부틸아민 염산염을 제거할 수 있다. 화학식 6의 아미노아실 할라이드는 HCl 염으로서 분리되거나 무기산, 예를 들면, 염산으로 처리하여 아미노아실 할라이드 염을 제조할 수 있다.
- <246> 또 다른 양태에 있어서, 화학식 6의 하나 이상의 아미노아실 할라이드는
- <247> 하나 이상의 화학식 8의 카복실산 또는 이의 염과 하나 이상의 염소화제를 반응시켜 하나 이상의 화학식 6의 아미노아실 할라이드 또는 이의 염을 수득함을 포함하는 방법으로 수득한다.

화학식 8



- <248>
- <249> 위의 화학식 8에서,
- <250> R₅는 직쇄 또는 측쇄 (C₁-C₆)알킬로부터 선택되고,
- <251> n은 1 내지 4이다.
- <252> 또 다른 양태에 있어서, 하나 이상의 화학식 8의 카복실산은 할로겐화 염, 예를 들면, 염산염이다. 하나 이상의 화학식 8의 화합물과 하나 이상의 염소화제와의 반응 시간은 1 내지 50시간, 예를 들면, 2 내지 45시간, 추

가로, 예를 들면, 1 내지 3시간의 범위일 수 있다. 하나 이상의 화학식 8의 카복실산은 150 μ m 미만, 예를 들면, 110 μ m 미만의 입자 크기를 가질 수 있고, 추가로, 예를 들면, 50 내지 100 μ m 범위의 입자 크기를 가질 수 있다. 소정의 입자 크기를 갖는 화학식 8의 화합물은 당해 화합물을 분쇄함으로써 획득할 수 있다.

<253> 하나 이상의 화학식 4의 화합물과 하나 이상의 아미노아실 화합물과의 반응은 0 내지 30 $^{\circ}$ C, 예를 들면, 20 내지 25 $^{\circ}$ C, 예를 들면, 10 내지 17 $^{\circ}$ C, 예를 들면, 0 내지 6 $^{\circ}$ C, 추가로, 예를 들면, 2 내지 8 $^{\circ}$ C의 범위의 온도에서 수행할 수 있다. 반응 시간은 1 내지 24시간, 예를 들면, 0.5 내지 4시간, 추가로, 예를 들면, 2 내지 8시간의 범위일 수 있다. 화학식 4의 화합물의 양에 대한 아미노아실 화합물 과량을 당해 반응에서 사용할 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, 과량은 하나 이상의 화학식 4의 화합물 1당량에 대하여 아미노아실 화합물 3당량일 수 있다. 또 다른 양태에 있어서, 수성 매질 내 하나 이상의 화학식 4의 화합물의 비는 6:1중량/중량 또는 5:1용적일 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, 아미노아실 화합물은 수성 매질에서 하나 이상의 화학식 4의 화합물의 용액에 첨가되거나 이와 배합된다.

<254> 한 가지 양태에 있어서, 반응 매질이 수성 매질인 경우, 수성 매질의 pH는 4 내지 9, 예를 들면, 5 내지 7.5, 예를 들면, 6.3 내지 6.7, 예를 들면, 7.0 내지 7.5 범위의 pH로 조절될 수 있고, 추가로, 예를 들면, 6.5, 추가로, 예를 들면, 7.2의 pH로 조절될 수 있다. 물은 pH를 조절하기 전에 첨가될 수 있다. pH의 조절은 염기의 첨가를 수반하며, 수산화암모늄을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다. 수산화암모늄의 농도는 25% 내지 30%의 범위일 수 있다. 또 다른 양태에 있어서, 산, 예를 들면, 염산을 pH를 조절하는 데 사용할 수 있다. pH 조절 동안의 반응 매질은 -5 내지 25 $^{\circ}$ C, 예를 들면, 5 내지 8 $^{\circ}$ C, 추가로, 예를 들면, 0 내지 5 $^{\circ}$ C의 범위의 온도에서 존재할 수 있다.

<255> pH를 조절한 후, 하나 이상의 유기 용매 또는 용매의 혼합물은 수성 매질에 첨가될 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, 용매의 하나 이상의 유기 혼합물은 메탄올과 메틸렌 클로라이드를 포함할 수 있다. 메탄올의 농도는 5% 내지 30%의 범위일 수 있고, 20% 및 30%를 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다. 또 다른 양태에 있어서, 하나 이상의 유기 용매 또는 용매의 혼합물은 테트라하이드로푸란을 포함한다. 혼합물의 온도는 15 내지 25 $^{\circ}$ C의 범위일 수 있다.

<256> 한 가지 양태에 있어서, 수성 매질은 하나 이상의 극성 양성자성 용매와 하나 이상의 극성 비양성자성 용매의 혼합물로 추출될 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, 하나 이상의 극성 비양성자성 용매는 메틸렌 클로라이드를 포함하며 하나 이상의 극성 양성자성 용매는 메탄올을 포함한다. 또 다른 양태에 있어서, 수성 매질은 하나 이상의 극성 비양성자성 용매, 예를 들면, 메틸렌 클로라이드로 추출될 수 있다. 추출은 -5 내지 25 $^{\circ}$ C, 추가로, 예를 들면, 0 내지 5 $^{\circ}$ C의 온도에서 수행할 수 있다. 추가의 양태에 있어서, 수성 매질의 pH는 각각 추출 후 7.0 내지 7.5의 범위, 예를 들면, 7.2로 조절될 수 있다. 추출 공정은, 예를 들면, 10회 이하로 반복될 수 있다.

<257> 한 가지 양태에 있어서, 합한 유기 추출물은 건조제, 예를 들면, 황산나트륨으로 처리될 수 있다. 유기 추출물은 또한 목탄, 예를 들면, 노리트(Norit) CA-1로 처리될 수 있다. 고형물은 여과에 의해 제거하여 용액을 수득한다. 한 가지 양태에 있어서, 용액을 농축시켜 화학식 1의 화합물을 수득할 수 있다.

<258> 반응으로부터 수득한 화학식 1의 화합물은 하나 이상의 유기 용매 또는 용매의 혼합물에서 결정화될 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, 용매의 유기 혼합물은 메탄올과 메틸렌 클로라이드를 포함한다. 결정화는, 예를 들면, -15 내지 155 $^{\circ}$ C, 예를 들면, 0 내지 15 $^{\circ}$ C, 추가로, 예를 들면, 2 내지 5 $^{\circ}$ C 범위의 온도에서 발생할 수 있다.

<259> 또 다른 양태에 있어서, 추출 후, 생성되는 하나 이상의 극성 양성자성 용매와 하나 이상의 극성 비양성자성 용매와의 유기 혼합물을 농축시켜 슬러리를 수득하고, 여과시켜 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 수득할 수 있다. 농축 및 여과는, 예를 들면, 0 내지 5 $^{\circ}$ C에서 발생할 수 있다.

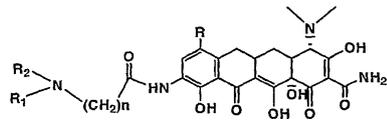
<260> 화학식 1의 화합물의 제조방법은 화학식 4의 아민을 5g 초과, 예를 들면, 10g 초과, 예를 들면, 50g 초과, 예를 들면, 100g 초과, 예를 들면, 500g 초과, 예를 들면, 1kg 초과, 추가로, 예를 들면, 10kg 초과로 사용하여 수행할 수 있다.

<261> 한 가지 양태는 본원에 기재된 방법 중의 어느 하나의 방법으로 제조된 화합물을 기재하며, 이는 화학식 1의 화합물, 화학식 4의 화합물, 화학식 6의 화합물, 화학식 7의 화합물, 화학식 8의 화합물 및 이들의 염을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다. 추가의 양태는 본원에 기재된 방법 중의 어느 하나의 방법으로 제조된 화합물을 포함하는 조성물을 포함한다. 당해 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함할 수 있다.

<262> 한 가지 양태에 있어서, 당해 조성물은 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을

포함할 수 있다.

<263> 화학식 1



<265> 위의 화학식 1에서,

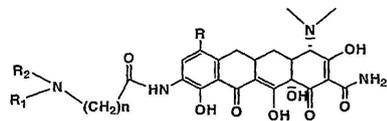
<266> n은 1이고,

<267> R₁ 및 R₂는 N과 함께 3급-부틸 그룹을 형성하고,

<268> R₃ 및 R₄는 각각 메틸이다.

<269> 또 다른 양태에 있어서, 당해 조성물은 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 C에피머 0.5% 미만을 포함할 수 있다.

<270> 화학식 1



<272> 위의 화학식 1에서,

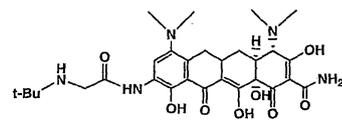
<273> R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 및 측쇄 (C-C₆)알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되거나,

<274> R₁ 및 R₂는 N과 함께 헥테로사이클을 형성하고,

<275> R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택되고,

<276> n은 1 내지 4이다.

<277> 추가의 양태에서, 당해 조성물은 티게사이클린 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 티게사이클린 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 C-4 에피머 0.5% 미만을 포함할 수 있다.



티게사이클린

<279> 한 가지 양태에 있어서, 본 발명에 기재한 방법 중의 어느 하나의 방법으로 제조한 화학식 1의 화합물은 고성능 액체 크로마토그래피로 측정된 불순물 10.0% 미만, 예를 들면, 불순물 5% 미만, 예를 들면, 불순물 2% 미만을 함유하며, 추가로, 예를 들면, 불순물 1 내지 1.4%를 함유한다. 추가의 양태에 있어서, 화학식 1의 화합물은 고성능 액체 크로마토그래피로 측정된 1.0% 미만의 양의 C₄-에피머를 함유하며, 예를 들면, C₄-에피머 0.5% 미만을 함유하며, 추가로, 예를 들면, C₄-에피머 0.2% 미만을 함유한다. 한 가지 양태에 있어서, 화학식 1의 화합물은 고성능 액체 크로마토그래피로 측정된 미노사이클린 1% 미만, 예를 들면, 미노사이클린 0.6% 미만을 함유한다. 추가의 양태에 있어서, 화학식 1의 화합물은 디클로로메탄 5% 미만, 예를 들면, 디클로로메탄 2 내지 3%를 함유한다.

<280> 본 발명의 한 가지 양태는

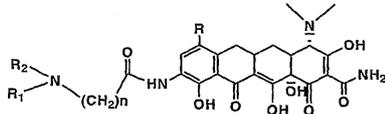
<281> A) 하나 이상의 니트로화제와 하나 이상의 화학식 2의 화합물 또는 이의 염을 반응시켜 하나 이상의 화학식 3의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 반응 혼합물 슬러리를 제조하는 단계,

<282> B) 하나 이상의 환원제와 반응 혼합물 슬러리를 합하여 하나 이상의 화학식 4의 화합물 또는 이의 염을 제조하

는 단계 및

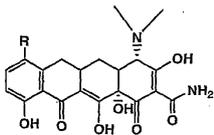
<283> C) 하나 이상의 화학식 4의 화합물과 하나 이상의 아미노아실 화합물을 시약 염기의 부재하의 하나 이상의 염기성 용매, 및 수성 매질로부터 선택된 반응 매질 속에서 반응시키는 단계를 포함하는, 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법을 포함한다.

<284> 화학식 1



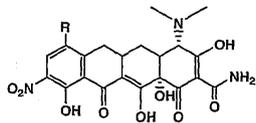
<285>

<286> 화학식 2



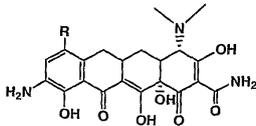
<287>

<288> 화학식 3



<289>

<290> 화학식 4



<291>

<292> 위의 화학식 1 내지 4에서,

<293> R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 및 측쇄 (C-C₆)알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되거나,

<294> R₁ 및 R₂는 N과 함께 헤테로사이클을 형성하고,

<295> R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택되고,

<296> n은 1 내지 4이다.

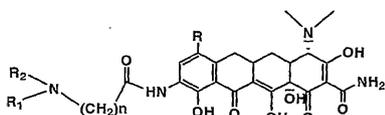
<297> 당해 방법으로 제조한 화학식 I의 화합물은 티게사이클린일 수 있다.

<298> 본 발명의 추가의 양태는

<299> A) 하나 이상의 환원제와 하나 이상의 화학식 3의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 반응 혼합물 슬러리를 합하여 하나 이상의 화학식 4의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 단계 및

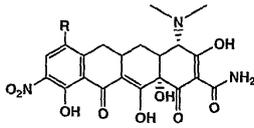
<300> B) 하나 이상의 화학식 4의 화합물과 하나 이상의 아미노아실 화합물을 시약 염기의 부재하의 하나 이상의 염기성 용매, 및 수성 매질로부터 선택된 반응 매질 속에서 반응시키는 단계를 포함하는, 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법을 포함한다.

<301> 화학식 1



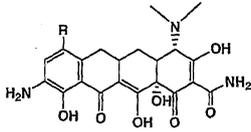
<302>

<303> 화학식 3



<304>

<305> 화학식 4



<306>

<307> 위의 화학식 1, 3 및 4에서,

<308> R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 및 측쇄 (C-C₆)알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되거나,

<309> R₁ 및 R₂는 N과 함께 헤테로사이클을 형성하고,

<310> R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택되고,

<311> n은 1 내지 4이다.

<312> 또 다른 양태에 있어서, 상기의 방법으로 제조된 화학식 1의 화합물은 티계사이클린일 수 있다.

<313> 정제

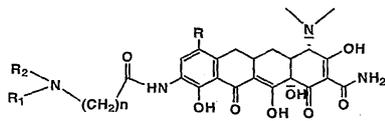
<314> 본 발명의 한 가지 양태는

<315> A) 하나 이상의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 극성 비양성자성 용매 및 하나 이상의 극성 양성자성 용매를 합하여 제1 혼합물을 획득하는 단계,

<316> B) 제1 혼합물을 1주기 이상의 기간, 예를 들면, 15분 내지 2시간의 시간 동안 0 내지 40°C의 범위의 온도에서 혼합하는 단계 및

<317> C) 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 획득하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적 으로 허용되는 이의 염의 정제방법을 제공한다.

<318> 화학식 1



<319>

<320> 위의 화학식 1에서,

<321> R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 및 측쇄 (C-C₆)알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되거나,

<322> R₁ 및 R₂는 N과 함께 헤테로사이클을 형성하고,

<323> R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택되고,

<324> n은 1 내지 4이다.

<325> 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "획득하는"은 유용한 수준의 순도에서 화합물을 분리시킴을 의미하며, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 및 99% 초과 순도 수준을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다. 순도 수준은 고압 액체 크로마토그래피로 측정할 수 있다.

<326> 한 가지 양태에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물의 정제방법은

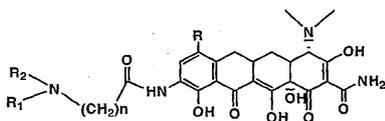
<327> A) 하나 이상의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 극성 비양성자성 용매 및 하나 이상의 극성 양성자성 용매를

합하여 제1 혼합물을 수득하는 단계,

- <328> B) 제1 혼합물을 1주기 시간 동안 30 내지 40℃ 범위의 온도에서 혼합하는 단계,
- <329> C) 제1 혼합물을 15 내지 25℃의 범위의 온도로 냉각시키고, 당해 혼합물을 제2 주기의 시간 동안 혼합하지 않고 정치시키는 단계,
- <330> D) 제1 혼합물을 0 내지 6℃의 범위의 온도로 냉각시키고, 당해 혼합물을 제3 주기의 시간 동안 혼합하지 않고 정치시키는 단계 및
- <331> E) 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.
- <332> 한 가지 양태에 있어서, 상기 방법은 n이 1이고, R₁이 수소이고, R₂가 3급-부틸이고, R₃ 및 R₄가 각각 메틸인 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 포함할 수 있다. 추가의 양태는 n이 1이고, R₁ 및 R₂가, N과 함께, 피롤리디닐 그룹을 형성하고, R₃ 및 R₄가 각각 메틸인 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 포함한다. 하나 이상의 극성 비양성자성 용매 및 하나 이상의 극성 양성자성 용매와 배합되는 하나 이상의 화학식 1의 화합물은 고형물, 슬러리, 현탁액 및 용액으로부터 선택된 형태로 제공될 수 있다.
- <333> 한 가지 양태에 있어서, 하나 이상의 극성 비양성자성 용매는 아세톤, 1,2-디클로로에탄, 메틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, 메틸렌 클로라이드 및 에틸 아세테이트로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에 있어서, 하나 이상의 극성 비양성자성 용매는 아세톤 및 메틸렌 클로라이드로부터 선택될 수 있다. 또 다른 양태에 있어서, 하나 이상의 극성 양성자성 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 및 3급-부탄올로부터 선택될 수 있다. 추가의 양태에 있어서, 하나 이상의 극성 양성자성 용매는 메탄올일 수 있다.
- <334> 하나 이상의 극성 비양성자성 용매와 하나 이상의 극성 양성자성 용매의 배합은 아세톤 및 메탄올을 포함할 수 있다. 추가의 양태는 하나 이상의 극성 비양성자성 용매, 메틸렌 클로라이드 및 하나 이상의 극성 양성자성 용매인 메탄올의 배합물을 제공한다. 추가의 양태에 있어서, 하나 이상의 극성 비양성자성 용매와 하나 이상의 극성 양성자성 용매의 배합은 메틸 아세테이트와 메탄올을 포함할 수 있다. 화학식 1의 화합물은, 예를 들면, 동등한 용적의 하나 이상의 극성 비양성자성 용매 및 하나 이상의 극성 양성자성 용매와 배합될 수 있다.
- <335> 한 가지 양태에 있어서, 제1 혼합물은, 예를 들면, 온도가 15 내지 25℃의 범위인 경우 30분 내지 2시간의 범위의 제1 주기 시간 동안 혼합된 다음, 온도가 0 내지 2℃의 범위인 경우 30분 내지 2시간의 범위의 제2 주기 시간 동안 혼합될 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, 제1 주기 시간 및 제2 주기 시간은 각각 1시간이다. 또 다른 양태에 있어서, 상기 방법은 15 내지 25℃의 범위의 온도에서 30분 내지 2시간의 범위의 제1 주기 시간 이상 동안 제1 혼합물을 혼합한 다음, 제1 혼합물을 여과시켜 고형물을 수득함을 포함할 수 있다. 상기 방법은 고형물과 하나 이상의 극성 비양성자성 용매 및 하나 이상의 극성 양성자성 용매를, 예를 들면, 동등한 용적에서 15 내지 25℃의 범위의 온도에서 30분 내지 2시간의 범위의 제1 주기 시간 동안 배합시키고, 여과시켜 제2 고형물을 수득함을 추가로 포함할 수 있다. 추가의 양태에 있어서, 이러한 배합 및 여과 단계는 2 내지 15회 반복할 수 있다.
- <336> 화학식 1의 화합물의 정제방법은 제1 혼합물로부터 고형물을 수득하고, 당해 고형물을 하나 이상의 극성 양성자성 용매 및 하나 이상의 극성 비양성자성 용매와 배합시켜 제2 혼합물을 수득함을 추가로 포함할 수 있다. 제2 혼합물은, 예를 들면, 메탄올과 메틸렌 클로라이드를 1:5 내지 1:15 메탄올:메틸렌 클로라이드의 범위의 용적비로 포함할 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, 제2 혼합물은 30 내지 36℃의 범위의 온도에서 혼합한 다음, 여과시켜 용액을 수득할 수 있다. 추가의 양태에 있어서, 용액 속에서 극성 양성자성 용매의 농도는 5% 이하의 수준으로 감소될 수 있고, 당해 용액은 여과 전에, 예를 들면, 30분 내지 2시간의 범위의 1주기 동안, 예를 들면, 0 내지 6℃의 범위의 온도에서 혼합될 수 있다.
- <337> 한 가지 양태에 있어서, 제1 혼합물의 혼합은 10 내지 20분의 범위의 시간 동안, 예를 들면, 15분 동안 발생할 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, 제1 혼합물을 15 내지 25℃의 범위의 온도로 냉각시키고 당해 혼합물을 혼합하지 않고 정치시키는 것은 30분 내지 3시간, 예를 들면, 1 내지 2시간의 범위의 제2 주기 시간 동안 발생할 수 있다. 제1 혼합물을 0 내지 6℃의 범위의 온도로 추가로 냉각시키고, 30분 내지 2시간의 범위의 제3 주기 시간 동안, 예를 들면, 1시간 동안 혼합하지 않고 정치시킬 수 있다.
- <338> 화학식 1의 화합물의 수득은 발열원 환원 필터 및 정제 필터로부터 선택된 하나 이상의 필터를 통해 본원에 기재된 임의의 혼합물을 여과시킴을 포함할 수 있다.

- <339> 본원에서 언급한 바와 같이, 혼합은 기계적인 혼합 장치, 예를 들면, 교반기 또는 진탕기를 사용하여 수행할 수 있다. 혼합은 또한 용매 시스템 속에서의 화학식 1의 화합물의 용해도에 의해 수행될 수 있다. 온도가 증가하면 용해도가 증가할 수 있다.
- <340> 한 가지 양태에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물이 하나 이상의 극성 비양성자성 용매 및 하나 이상의 극성 양성자성 용매와 배합되는 경우, 하나 이상의 화학식 1의 화합물은 약제학적으로 허용되는 이의 염의 형태로 사용할 수 있다. 하나 이상의 화학식 1의 화합물이 본 발명의 방법의 생성물로서 수득되는 경우, 하나 이상의 화학식 1의 화합물은 약제학적으로 허용되는 이의 염의 형태로 회수될 수 있다.
- <341> 또 다른 양태에 있어서, 화학식 1의 화합물이 본 발명에 따르는 방법으로 수득되는 경우, 당해 화합물은 산의 첨가에 의해 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 전환될 수 있다.
- <342> 한 가지 양태에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물은 [4S-(4a, 12a a)]-4,7-비스(디메틸아미노)-9-[[[(3급-부틸아미노)아세틸]아미노]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타하이드로-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-디옥소-2-나프타센-카복스아미드, 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들면, HCl 염일 수 있다. 또 다른 양태에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물은 [4S-(4a, 12a a)]-4,7-비스(디메틸아미노)-9-[[[(피롤리딘)아세틸]아미노]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타하이드로-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-디옥소-2-나프타센-카복스아미드, 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들면, HCl 염일 수 있다.
- <343> 하나 이상의 화학식 1의 화합물의 정제방법은
- <344> A) 티게사이클린과 하나 이상의 극성 비양성자성 용매 및 하나 이상의 극성 양성자성 용매를 합하여 제1 혼합물을 수득하는 단계,
- <345> B) 제1 혼합물을 1주기 이상의 기간 동안, 예를 들면, 15분 내지 2시간 동안 0 내지 40°C의 범위의 온도에서 혼합하는 단계 및
- <346> C) 티게사이클린을 수득함을 포함하는, 티게사이클린의 정제방법일 수 있다.
- <347> 하나 이상의 극성 비양성자성 용매 및 하나 이상의 극성 양성자성 용매와 배합되는 티게사이클린은 고형물, 슬러리, 현탁액 및 용액으로부터 선택된 형태로 제공될 수 있다. 한 가지 양태에 있어서, 당해 방법으로부터 수득되는 티게사이클린은 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정된 티게사이클린 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 C-4 에피머 1% 미만을 함유할 수 있다.
- <348> 당해 방법으로부터 수득되는 하나 이상의 화학식 1의 화합물은 HPLC에 의해 측정되는 불순물 3.0% 미만, 예를 들면, 불순물 1.0% 미만, 예를 들면, 불순물 0.7% 미만을 함유할 수 있다. 또 다른 양태에 있어서, 하나 이상의 화학식 1의 화합물은 HPLC에 의해 측정되는 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 C-4 에피머 2% 미만, 예를 들면, C-4 에피머 1% 미만, 예를 들면, C-4 에피머 0.5% 미만을 함유할 수 있다.
- <349> 당해 방법은 하나 이상의 화학식 1의 화합물 5g 초과, 예를 들면, 50g 초과, 예를 들면, 100g 초과, 예를 들면, 500g 초과, 예를 들면, 1kg 초과 및 추가로, 예를 들면, 10kg 초과로 수행할 수 있다.
- <350> 한 가지 양태는 본원에 기재된 방법 중의 어느 하나의 방법으로 제조된 화합물을 기재하며, 화학식 1의 화합물 및 티게사이클린을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다. 추가의 양태는 본원에 기재된 방법 중의 어느 하나의 방법으로 제조된 화합물을 포함하는 조성물을 포함한다. 당해 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함할 수 있다.
- <351> 한 가지 양태에 있어서, 당해 조성물은 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함할 수 있다.

<352> 화학식 1



- <353>
- <354> 위의 화학식 1에서,
- <355> n은 1이고,

<356> R₁은 수소이고,

<357> R₂는 3급-부틸이고,

<358> R₃ 및 R₄는 각각 메틸이다.

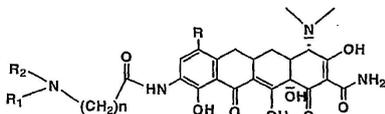
<359> 본 발명의 한 가지 양태는

<360> A) 하나 이상의 니트로화제와 하나 이상의 화학식 2의 화합물 또는 이의 염을 반응시켜 중간체, 예를 들면, 하나 이상의 화학식 3의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 반응 혼합물, 예를 들면, 반응 혼합물 슬러리를 제조하는 단계,

<361> B) 하나 이상의 환원제와 반응 혼합물 슬러리를 합하여 제2 중간체, 예를 들면, 하나 이상의 화학식 4의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 단계 및

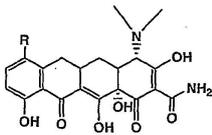
<362> C) 제2 중간체와 하나 이상의 아미노아실 화합물을 반응 매질 속에서 반응시켜 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법을 포함한다.

<363> 화학식 1



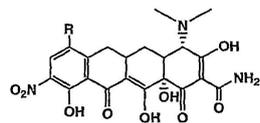
<364>

<365> 화학식 2



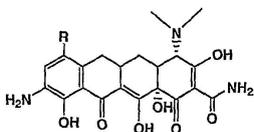
<366>

<367> 화학식 3



<368>

<369> 화학식 4



<370>

<371> 위의 화학식 1 내지 4에서,

<372> R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 및 측쇄 (C-C₆)알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되거나,

<373> R₁ 및 R₂는 N과 함께 헤테로사이클을 형성하고,

<374> R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택되고,

<375> n은 1 내지 4이다.

<376> 한 가지 양태에 있어서, 반응 매질은 수성 매질 및 시약 염기의 부재하의 하나 이상의 염기성 용매로부터 선택된다. 추가의 단계는, 예를 들면,

<377> D) 하나 이상의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 극성 비양성자성 용매 및 하나 이상의 극성 양성자성 용매를

합하여 제1 혼합물을 수득하는 단계,

<378> E) 제1 혼합물을, 예를 들면, 15분 내지 2시간의 범위의 1주기 이상의 시간 동안, 예를 들면, 0 내지 40°C의 범위의 온도에서 혼합하는 단계 및

<379> F) 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 수득하는 단계 중의 하나 이상의 단계를 포함할 수 있다.

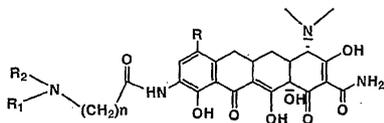
<380> 한 가지 양태에 있어서, 기재된 방법의 중간체 중의 어느 하나는 분리되거나 침전될 수 있다. 또 다른 양태에 있어서, 기재된 방법 중의 어느 한 방법의 둘 이상의 단계는 "원-포트" 절차이다.

<381> 본 발명의 추가의 양태는

<382> A) 하나 이상의 환원제와 반응 혼합물, 예를 들면, 하나 이상의 화학식 3의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 반응 혼합물 슬러리를 합하여 하나 이상의 중간체, 예를 들면, 화학식 4의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 단계 및

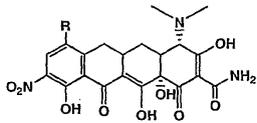
<383> B) 중간체와 하나 이상의 아미노아실 화합물을 수성 매질로부터 선택된 반응 매질 속에서 반응시켜 화학식 1의 화합물을 수득함을 포함하는, 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법을 포함한다.

<384> 화학식 1



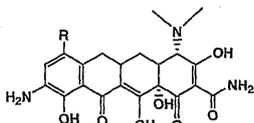
<385>

<386> 화학식 3



<387>

<388> 화학식 4



<389>

<390> 위의 화학식 1, 3 및 4에서,

<391> R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 및 측쇄 (C-C₆)알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되거나,

<392> R₁ 및 R₂는 N과 함께 헤테로사이클을 형성하고,

<393> R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택되고,

<394> n은 1 내지 4이다.

<395> 한 가지 양태에 있어서, 반응 매질은 시약 염기의 부재하에 하나 이상의 염기성 용매로부터 선택될 수 있다. 추가의 단계는, 예를 들면,

<396> C) 하나 이상의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 극성 비양성자성 용매 및 하나 이상의 극성 양성자성 용매를 합하여 제1 혼합물을 수득하는 단계,

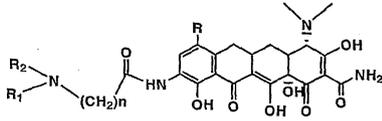
<397> D) 제1 혼합물을, 예를 들면, 15분 내지 2시간의 범위의 1주기 이상의 시간 동안, 예를 들면, 0 내지 40°C의 범위의 온도에서 혼합하는 단계 및

<398> E) 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 수득하는 단계 중의 하나 이상을 포함할 수 있다.

<399> 본 발명의 추가의 양태는

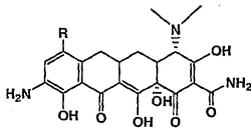
<400> A) 하나 이상의 화학식 4의 화합물 또는 이의 염과 하나 이상의 아미노아실 화합물을, 예를 들면, 시약 염기의 부재하의 하나 이상의 염기성 용매, 및 수성 매질로부터 선택된 반응 매질 속에서 반응시켜 화학식 1의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 제조방법을 포함한다.

<401> 화학식 1



<402>

<403> 화학식 4



<404>

<405> 위의 화학식 1 및 4에서,

<406> R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 및 측쇄 (C-C₆)알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되거나,

<407> R₁ 및 R₂는 N과 함께 헤테로사이클을 형성하고,

<408> R은 -NR₃R₄이고, 여기서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 및 직쇄 및 측쇄 (C-C₄)알킬로부터 선택되고,

<409> n은 1 내지 4이다.

<410> 추가의 단계는

<411> B) 하나 이상의 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 극성 비양성자성 용매 및 하나 이상의 극성 양성자성 용매를 합하여 제1 혼합물을 수득하는 단계,

<412> C) 제1 혼합물을, 예를 들면, 15분 내지 2시간의 범위의 1주기 이상의 시간 동안, 예를 들면, 0 내지 40°C의 범위의 온도에서 혼합하는 단계 및

<413> D) 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 수득하는 단계 중의 하나 이상의 단계를 포함할 수 있다.

<414> 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 기재된 당해 방법들 중의 어느 하나는 n이 1이고, R₁이 수소이고, R₂가 3급부틸이고, R₃과 R₄가 각각 메틸인 화학식 1의 화합물의 제조방법일 수 있다.

<415> 약제학적 조성물

<416> 본원에서 사용되는 "약제학적 조성물"은 의약 조성물을 의미한다. 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 함유할 수 있다.

<417> 본원에서 사용되는 "약제학적으로 허용되는 부형제"는 당해 분야의 숙련자에게 특별한 투여 방식에 적합한 것으로 공지된 임의의 이러한 담체를 포함하는 본원에서 제공되는 화합물을 투여하기에 적합한 약제학적 담체 또는 비히클을 의미한다. 예를 들면, 비경구, 피내, 피하 또는 국소 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액은 멸균 희석제(예: 주사용수, 식염수, 비휘발성 오일 등); 천연 발생 식물성 오일 (예: 참깨유, 코코넛 오일, 땅콩유, 면실유 등); 합성 지방 비히클(예: 에틸 올레에이트, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 등, 기타 합성 용매 포함); 향균제(예: 벤질 알콜, 메틸 파라벤 등); 산화방지제(예: 아스코르브산, 중아황산나트륨 등); 킬레이트제(예: 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA) 등); 완충제(예: 아세테이트, 시트레이트, 포스페이트 등); 및/또는 긴장성 조절제(예: 염화나트륨, 텍스트로즈 등); 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 추가의 예로서, 정맥내 투여되는 경우, 적합한 담체는 생리 식염수, 인산염 완충 식염수(PBS), 및 증점제 및 가용화제, 예를 들면, 글루코즈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌글리콜 등을 함유하는 용액 및 이들의 혼합물을 포함한다.

<418> 비제한적인 예로서, 티게사이클린은 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 배합될 수 있고, 정제, 캡슐제, 분산성 산제, 과립제, 또는, 예를 들면, 현탁화제 약 0.05 내지 5%를 함유하는 현탁액, 예를 들면, 당 약 10 내지 50%를 함유하는 시럽제, 및 예를 들면, 에탄올 약 20 내지 50%를 함유하는 엘릭시르 등과 같은 형태로 경구 투여되거나, 등장성 매질에서 현탁화제 약 0.05 내지 5%를 함유하는 현탁액 또는 멸균 주사 용액의 형태로 비경구 투여될 수 있다. 이러한 약제학적 제제는, 예를 들면, 담체와 배합된 형태로 활성 성분 약 25 내지 약 90중량%, 보다 통상적으로 약 5중량% 내지 60중량%를 함유할 수 있다. 기타 제형은 본원에 참고로 인용되어 있는 미국 특허 제5,494,903호 및 제5,529,990호에 기재되어 있다.

<419> 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 본 발명에서 화합물의 산 부가 염 또는 염기 부가 염을 의미한다. 약제학적으로 허용되는 염은 모 화합물의 활성을 유지하는 임의의 염이며 투여되는 배경 및 투여받는 환자에게 임의로 해롭거나 또는 바람직하지 않은 효과를 주지 않는다. 약제학적으로 허용되는 염은 금속 착체 및 무기산 및 유기산 모두의 염을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염은 금속 염, 예를 들면, 알루미늄, 칼슘, 철, 마그네슘, 망간 및 착체 염을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염은 산 염, 예를 들면, 아세트산, 아스파르트산, 알킬설포산, 아릴설포산, 악세틸, 벤젠설포산, 벤조산, 중탄산, 중황산, 중타르타르산, 부티르산, 칼슘 에데테이트, 캄실산, 카본산, 클로로벤조산, 실렉세틸, 시트르산, 에데트산, 에디실산, 에스톨산, 에실, 에실산, 포름산, 푸마르산, 글루세프산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리콜릴아르자닐산, 헥삼산, 헥실레조르신산, 하이드라밤산, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 하이드록시나프토산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설포산, 메틸질산, 메틸황산, 무크산, 무콘산, 납실산, 질산, 옥살산, p-니트로메탄설포산, 팜산, 판토텐산, 인산, 인산일수소, 인산이수소, 프탈산, 폴리갈락투오론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 설팜산, 설파닐산, 설포산, 황산, 탄닌산, 타르타르산, 테오클산(teoclic acid), 톨루엔설포산 등을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염은 시스테인을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는 아미노산으로부터 유도될 수 있다. 기타 허용되는 염은, 예를 들면, 문헌[참조: Stahl et al., Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH; 1st edition (June 15, 2002)]에 기재되어 있다.

<420> 실시예와는 별개로 및 달리 언급하는 경우, 명세서 및 청구의 범위에서 사용되는 모든 수는 모든 예에서 용어 "약"으로 변경된 것으로 이해된다. 따라서, 달리 언급하지 않는 한, 당해 명세서 및 첨부된 청구의 범위에 기재된 수 파라미터는 본 명세서에 의해 수득하고자 하는 바람직한 특성에 따라 변할 수 있는 근사치이다. 아무튼, 청구의 범위와 등가물의 이론의 적용을 제한하고자 하는 것은 아니지만, 각각의 수 변수는 다수의 현저한 아라비아 숫자(digit) 및 통상의 라운딩 접근법 면에서 파악되어야 한다.

<421> 본 명세서의 넓은 범위를 설명하는 수치 범위 및 파라미터가 근사치임에도 불구하고, 특정 예에서 언급한 수치 값은 가능한 한 정확하게 기록된다. 그러나, 모든 수치 값은 본질적으로 이들의 각각의 시험 측정시에 밝혀진 표준 편차로부터 필수적으로 생기는 특정 오차를 포함한다.

<422> 다음 실시예는 본 발명을 비제한적인 방식으로 설명하고자 하는 것이다.

<423> 실시예

<424> 니트로화

<425> 미노사이클린을 미국 특허 제3,226,436호에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<426> HPLC 분석을 하기 조건하에 수행하였다:

<427> 컬럼	이너트실(Inertsil) ODS3 5 μ m, 25 x 0.46cm
이동상	80% A + 20% B, 이 때, A = 90%(0.05M KH ₂ PO ₄ + 5ml 트리에틸아민/ℓ 포스페이트 + pH 6으로 조절하기 위한 H ₃ PO ₄)/H ₃ PO ₄ 로 pH 3.0으로 조절된 10% 아세토니트릴, B = 아세토니트릴
유속	1.0ml/분
검출	250nm

<428> 비교 실시예 1: 9-니트로미노사이클린의 제조

<429> 당해 실시예는 니트로화 생성물이 분리되는 미노사이클린의 니트로화 반응을 설명한다.

<430> 미노사이클린 p-클로로벤젠설포네이트(즉, [4S-(4a, 12a a)]-4,7-비스(디메틸아미노)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥

타하이드로-3, 10, 12, 12a-테트라하이드록시-1, 11-디옥소-2-나프타센카복스아미드 p-클로로벤젠설포네이트) 13.44g을 교반하에 농축된 황산 50ml에 천천히 가하였다. 용액을 0 내지 15℃로 냉각시켰다. 질산(90%, 0.6ml)을 천천히 가하고, 반응 완료가 HPLC로 측정될 때까지 용액을 1 내지 2시간 동안 0 내지 15℃에서 교반하였다. 중간체 9-니트로미노사이클린 설페이트(즉, [4S-(4 α , 12 α)-9-니트로]-4, 7-비스(디메틸아미노)-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-옥타하이드로-3, 10, 12, 12a-테트라하이드록시-1, 11-디옥소-2-나프타센카복스아미드설페이트)를 함유하는 용액을 교반하에 20분 동안 얼음 및 물 300g에 옹졌다. 온도를 0 내지 8℃로 유지하면서, 28% 수성 수산화암모늄으로 급냉물의 pH를 5.0 내지 5.5로 조절하였다. 침전물을 여과시키고, 물로 세척하였다(2 x 10ml). 고체를 질소 스트림하의 진공하에 건조시켜 조약한 9-니트로미노사이클린 설페이트 9g을 수득하였다.

<431> HPLC 분석(면적%)은 순도 90% 및 C4-에피머 농도 1.5%를 나타내었다. MS(FAB): m/z 503(M+H), 502(M+). 생성물을 등전위점에서 수용액으로부터 침전으로 분리하였다. 조약한 설페이트의 물 수율은 45%이었다.

<432> 하기 표 1은 기타 니트로화 과정의 데이터를 나타낸다.

표 1

니트로미노사이클린	불순물	미노사이클린 ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	물 수율 (%)
A	43.15	3.62	38
B	27.88	5.5	34

<433>

9-니트로미노사이클린의 분리는 다량의 불순물을 생성하는 것으로 보여진다.

<434>

비교 실시예 2: 9-니트로미노사이클린의 제조

<435>

당해 실시예는 니트로화 생성물이 분리되는 미노사이클린의 니트로화 반응을 설명한다.

<436>

2 l 들이 다구 유리 플라스크에 기계적 교반기, 열전쌍, 액체 첨가 튜브, 질소선, 및 30중량% 가성 스크러버 (scrubber)로의 기체 출구를 설치하였다. 플라스크에 황산 66° Be(1,507g, 819ml, 15mol)를 채웠다. 용액을 0 내지 2℃로 냉각시켰다. 미노사이클린.HCl(92.7% 유효, 311g, 0.58mol)을 0.7시간 동안 0 내지 14℃에서 교반하에 황산에 가하였다. 첨가 후, 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하여 황색 용액을 수득하였다. 혼합물을 0 내지 2℃로 유지시키면서 질산(95.9% 질산염 함량, 48g, 32ml, 0.73moles, 1.25몰당량)을 3시간 동안 가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.3시간 동안 교반하였다(암적색/흑색 용액). HPLC 분석(면적%) 결과: 미노사이클린 0%, 9-니트로미노사이클린 75.6%, 가장 넓은 단일 불순도(LSI) 8.2%; 미노사이클린에 대한 상대적 체류 시간 (RRT) = 2.08.

<437>

22 l 들이 다구 유리 플라스크에 기계적 교반기, 열전쌍 및 질소 보호 콘덴서를 장착하였다. 플라스크를 이소프로판올(IPA) 6,704g(8,540ml) 및 헵탄 1,026g(1,500ml)으로 채웠다. 그 다음, 용액을 0 내지 5℃로 냉각시켰다. 9-니트로미노사이클린 반응 혼합물을 2시간 동안 0 내지 39℃에서 22 l 들이 플라스크에 옮겨 황색 슬러리를 수득하였다. 슬러리 온도를 34 내지 39℃로 2시간 동안 유지한 다음, 20 내지 34℃로 냉각시키고, 20 내지 34℃에서 14.6시간 동안 교반하였다.

<438>

이소프로판올 3,028g(3,857ml) 및 헵탄 660g(965ml) 용액을 제조하고, 20 내지 25℃로 유지하였다(4:1, IPA:헵탄 용적비). 슬러리를 #1 왓만(Whatman) 여과지를 사용하여 진공 및 질소 보호하에 30cm 직경의 뷔흐너 (Buchner) 편셀 상에서 여과시켰다. 수득된 습윤 케이크를 기계적 교반기 및 질소 보호기가 장착된 4 l 들이 유리 삼각 플라스크에 옹졌다. 제조된 IPA/헵탄 용액 1,608ml를 0.5시간 동안 23 내지 26℃에서 가해 케이크를 슬러리화시켰다.

<439>

슬러리를 상기 기재된 바와 같이 다시 여과시켰다. 습윤 케이크를 상기와 같이 2회 이상 재슬러리시켰다(총 3회 재슬러리). 최종 여과 후, 케이크를 질소 보호하의 진공하에 0.2시간 동안 유지시켰다. 생성물을 40℃에서 23 내지 11mmHg의 진공하에 48시간 동안 1.54의 건조시 손실량(LOD, 80℃, 1시간, > 49mmHg 진공) 수치로 건조시켰다. 수득된 9-니트로미노사이클린 설페이트의 중량은 380.10g이었다. HPLC 농도 = 76.3%(디설페이트 염으로서), 총 불순물 = 34.6%, 가장 넓은 단일 불순도(LSI) 9.46%(RRT = 0.94). 미노사이클린.HCl로부터의 수율 = 86%. 생성물 및 출발 물질의 농도에 대해 교정된 수율 = 71%.

<440>

<441> 9-니트로미노사이클린 화합물의 분리는 높은 퍼센트의 불순물을 갖는 생성물을 수득하는 것으로 보여진다.

<442> 실시예 1

<443> 하기 표 2는 비교 실시예 2의 방법을 사용하여 수행한 니트로화 실험을 개략화하고, 이때 다음 변수가 변형되었다: 질산 첨가 시간; 반응 온도; 질산의 몰당량(미노사이클린 HCl에 대한 상대량) 및 진탕 속도. 본원에 기재된 방법에 따라, 이들 반응물 중 어느 것도 급냉되거나 후처리되어 생성물을 분리하지 않는다. 사용된 단독 분석 도구는 HPLC 분석이었다.

표 2

HNO ₃ 첨가 시간 (hrs.)	반응 온도 (°C) ¹	몰당량 HNO ₃	미노 (면적 %)	9-니트로 (면적 %)	총 불순도 (면적 %)	RRT 0.44 (면적 %)	RRT 0.51 (면적 %)	RRT 0.57 (면적 %)	RRT 1.23 (면적 %)
2	0	1.09	7.6	69.7	22.7	0.8	3.8	5.7	9.8
2.25	0	1.2	5.2	70.3	24.5	0.4	4.3	6.9	10.8
2.5	0	1.3	2.4	68.2	29.4	0.0	5.4	8.9	12.9
2.75	0	1.43	0.0	65.6	34.4	0.0	6.7	11.2	14.0
2	0	1.36	4.0	55.0	41.0	0.3	6.5	11.1	17.0
2.25	0	1.5	0.7	50.6	48.7	0.0	7.2	11.3	19.0
2.2	20	1.36	7.5	54.3	38.2	2.8	8.6	15.3	5.1
2.45	20	1.5	4.0	52.0	44.0	2.9	10.0	17.7	5.6
2.7	20	1.56	2.7	52.0	45.3	3.3	11.0	19.4	6.2
0.25	0	1.36	1.6	56.7	41.7	6.3	0.0	13.9	18.4
0.5	0	1.62	0.8	43.8	55.4	5.3	0.0	24.6	23.2
0.8	0	1.3	2.1	63.4	34.5	3.5	0.0	9.4	18.2
1	0	1.62	0.7	43.5	55.8	5.8	0.0	21.5	23.5
2.4	0	1.3	2.2	60.6	37.2	5.7	0.0	12.8	15.3
3	0	1.62	0.4	43.3	56.3	9.3	0.0	23.7	19.7
1.6	0	1.3	4.6	60.9	34.5	3.1	0	9.5	21
2	0	1.62	0	48.5	51.5	5.1	0	16.1	26.8
2.8	5	1.38	1.8	71.9	26.3	3.8	0	8	12.5
3.1	5	1.58	0	60	40	6.1	0	15.6	15.4
2.4	5	1.07	3.6	74.8	21.6	1.9	0	4.1	11.1
3	5	1.33	0	70	30	4.2	9.3	0	14.9

¹ 용기 크기로 인해 이들 반응에서는 욕 온도만 모니터링되었다.

² 반응은 원래 미노사이클린 농도의 50중량%였다.

³ 진탕은 모든 기타 실험에 비해 격렬했다.

⁴ HNO₃를 H₂SO₄ 중 50중량%로서 첨가했다.

<444>

<445> 다양한 조건을 시도했음에도 불구하고, 출발 미노사이클린의 양은 10% 미만의 양으로 존재하고, 특정한 조건하에 실질적으로 제거되었다.

<446> 실시예 2

<447> 실험을 또한 질환 반응, 반응 급냉 및 질환 반응의 후처리를 변형하여 수행하였다. 실험은 비교 실시예 2의 방법을 사용하여 수행하였고, 다음의 변수를 변형했다: 질산 첨가 시간; 반응 온도; 질산의 몰당량(미노사이클린 HCl에 대한 상대량), 급냉물 온도; 급냉 용액의 조성; 급냉 용액으로의 반응 혼합물의 첨가 시간 및 분리된 케이크의 세척 방법. 데이터를 하기 표 3에 나타내었다. 사용된 단독 분석 도구는 HPLC 분석이었다.

표 3

HNO ₃ 첨가 시간 (hrs.)	반응 온도 (°C) ¹	물 량 HNO ₃	농도 (디 H ₂ SO ₄ 염, %)	총 불순도 (%)	LSI (%)	급 냉 액 조 성 ²	급 냉 온 도 (°C)	급 냉 액 첨 가 시간 (hrs.)	세 척 방 법 ³	수 율 (교 정 된, %) ⁴
4.6	5	1.67	62.7	40.1	21.6	IPA/hep	0	0.1	1	60
4.6	5	1.67	61.0	39.7	18.8	IPA/hep	34	0.1	1	55
5.1	5	1.75	55.8	36.2	18.3	IPA	0	0.2	1	56
5.1	5	1.75	56.0	38.9	18.2	IPA	34	0.2	1	52
3	5	1.63	75.4	29.5	19.1	IPA/hep	0	1	1	70
3	5	1.63	74.8	27.8	18.9	IPA/hep	34	1	1	79
3	5	1.51	83.6	22.2	13.0	IPA	0	1	1	64
3	5	1.51	84.8	22.4	12.9	IPA	34	1	1	102
3.5	-5	1.38	84.3	7.7	7.2	IPA/hep	0 ⁵	2	1	96
3.5	-5	1.38	101.8	11.4	8.3	IPA/hep	0 ⁵	2	2	104

¹ 용기 크기 때문에 이들 반응에서 오직 욕 온도만을 모니터링하였다.

² IPA를 급냉물로서 사용하는 경우, 헵탄을 가해 본래 급냉 혼합물의 조성물 수득하였다.

³ 세척 방법 1: 습윤 케이크를 4:1 IPA:hep(용적)으로 필터 상에서 세척하였다. 세척 방법 2: 습윤 케이크를 4:1 IPA:hep(용적)으로 3회 슬러리화시켰다. 세척 방법 #2는 방법 #1 보다 세척 용액을 20% 더 사용하였다.

⁴ 수율은 생성물 및 출발 물질의 농도에 대해 교정하였다.

⁵ 급냉은 0°C에서 시작한 직후, 34°C로 가열하고, 34°C에서 급냉 잔여물을 위해 정지시켰다.

표 3의 데이터로부터 수율이 50% 이상이었음을 알 수 있다.

실시예 3

당해 실시예는 니트로화 단계에서 필요한 질산의 양(당량)을 다양화한 결과를 나타낸다. 질산은 89.5%에서 적정하고 사용량을 따라서 교정하였다.

3가지 시도를 수행하였다. 시도 1은 질산 1.25당량을 사용하고, 시도 2는 질산 1.09당량을 사용하고, 시도 3은 질산 1.00당량을 사용하였다.

시도 1의 HPLC 완료 시험은 미노사이클린 신호가 없음을 나타내고, 시도 2에 대한 완료 시험은 2.5%의 미반응 출발 물질을 나타내었다. 두 반응 모두 수소화시킨 다음, SLP 과정을 사용하여 아미노미노사이클린 염산염으로 전환시켰다.

수소화된 생성물 1(시도 1)은 미노사이클린 함량 0.37%; 농도 83.0%, 총 불순물 3.20%; 단일 불순물 0.52%; 에피머 함량 1.1%를 나타내었다.

수소화된 생성물 2(시도 2)는 미노사이클린 함량 1.6%; 농도 84.2%; 총 불순물 4.00%; 단일 불순물 0.35%; 에피머 함량 1.0%를 나타내었다.

시도 3은 농도 83.0%; 총 불순물 5.0%; 단일 불순물 2.7%; 에피머 함량 1.1%를 나타내었다.

환원

HPLC 분석을 하기 조건하에 수행하였다:

컬럼	이너트실 ODS3 5 μ m, 25 x 0.46cm
이동상	80% A + 20% B, 이 때, A = 90%(0.05M KH ₂ PO ₄ + 5ml 트리에틸아민/ l 포스페이트 + pH 6으로 조절하기 위한 H ₃ PO ₄)/H ₃ PO ₄ 로 pH 6.0으로 조절된 10% 아세트니트릴, B = 아세트니트릴

유속	1.0ml/분
검출	250nm

<465> 실시예 1

<466> 당해 실시예는 9-니트로미노사이클린 중간체가 분리되지 않는 수소화 반응을 설명한다.

<467> 미노사이클린 p-클로로벤젠설포네이트 10.1g을 교반하에 농축된 황산 27ml에 천천히 가하였다. 용액을 0 내지 2℃로 냉각시켰다. 질산(0.6ml, 90%)을 천천히 가하고, 반응 완료가 HPLC로 측정될 때까지 용액을 0 내지 2℃에서 1 내지 2시간 동안 교반하였다. 니트로화가 완료된 다음, 중간체 9-니트로미노사이클린 설페이트를 함유하는 용액을 온도를 10 내지 15℃ 이하로 유지하면서 교반하에 이소프로판올 150ml 및 메탄올 1200ml에 옮겼다. 용액을 26 내지 28℃ 및 40psi에서 3시간 동안 50% 습윤된 탄소 상 10% Pd 촉매의 존재하에 수소화시켰다. 수소화가 완료된 다음, 촉매를 여과시키고, 용액을 0 내지 5℃에서 교반하에 이소프로판올 250ml에 천천히 부었다. 고체(3.4g)를 여과시켰다. HPLC(면적%)에 의한 조악한 순도는 90%이었다. C₄-에피머는 0.9%의 양으로 존재하였다. MS(FAB): m/z 473(M+H), 472(M+).

<468> 실시예 2

<469> 당해 실시예는 9-니트로미노사이클린 중간체가 분리되지 않는 수소화 반응을 설명한다.

<470> 미노사이클린 p-클로로벤젠설포네이트 84.3g을 교반하에 농축된 황산 368g에 천천히 가하였다. 용액을 10 내지 15℃로 냉각시켰다. 질산(6.0ml, 발연성)을 천천히 가하였다. 용액을 10 내지 15℃에서 1 내지 2시간 동안 HPLC로 반응 완료가 측정될 때까지 교반하였다. 니트로화가 완료된 다음, 중간체 9-니트로미노사이클린 설페이트를 함유하는 용액을 교반하에 온도를 10 내지 15℃ 이하로 유지하면서 메탄올 0.3Kg에 옮겼다. 용액을 26 내지 28℃ 및 50psi에서 2 내지 3시간 동안 50% 습윤된 탄소 상 10% Pd 촉매의 존재하에 수소화시켰다. 수소화가 완료된 다음, 촉매를 여과시키고, 용액을 0 내지 5℃에서 교반하에 이소프로판올 0.6kg 및 n-헵탄 0.3Kg에 천천히 부었다. 고체를 여과시켰다.

<471> 습윤 고체를 0 내지 5℃에서 물 100g에 용해시켰다. 혼합물을 교반하고, 유기상을 분리하고 제거하였다. 수성 상에 농축된 HCl 14.4g을 가하였다. 용액의 pH를 수산화암모늄으로 4.0 ± 0.2으로 조절하였다. 아황산나트륨 100mg을 가하고, 용액에 9-아미노미노사이클린 100mg을 섞었다. 혼합물을 4시간 동안 0 내지 5℃에서 교반하고, 생성물을 여과시키고, 건조시켜 고체 28.5g을 수득하였다. HPLC에 의한 순도(면적%)는 96.5%이고, C₄-에피머는 0.9%이었다. MS(FAB): m/z 473(M+H), 472(M+). 수율: 54.2%.

<472> 비교 실시예 1

<473> 당해 실시예는 9-니트로미노사이클린 중간체가 분리되는 수소화를 설명한다.

<474> 미노사이클린.HCl(92.4% 유효) 52.0kg을 300갤론 용기 중에서 0 내지 15℃에서 4.8부(251kg) 황산 66° Be에 충전하고, 교반하여 HCl을 제거하였다. 100% 발연성 질산(95.9% 질산염 함량, 1.26당량) 7.48kg을 3시간 20분 동안 충전하였다.

<475> HPLC 분석은 >1%의 미노사이클린이 남아있음을 지시하였다. 따라서, 100% 발연성 질산(95.5% 질산염 함량, 0.05당량) 0.31kg을 가하였다. HPLC 분석은 여전히 >1% 미노사이클린이 남아있음을 지시하였다. 추가의 100% 발연성 질산(95.5% 질산염 함량, 0.12당량) 0.74kg을 가하였다. 1회 다시 실시한 HPLC 시험이 >1% 미노사이클린이 남아있음을 지시하였기 때문에, 추가의 100% 발연성 질산(95.5% 질산염 함량, 0.19당량) 1.11kg을 가하고, 이 후 1% 미만의 미노사이클린이 남아있었다.

<476> 니트로화 반응 혼합물을 0 내지 36℃에서 21.5부 IPA/3.3부 헵탄(1120kg IPA/171kg 헵탄) 용액에 옮겼다. 슬러리를 여과시키고(장기간 여과), IPA/헵탄 4:1로 세척하고, NMT 40℃에서 NMT 6%의 LOD로 건조시켜, 환원 반응에 사용할 설페이트 염 70.9kg(97% 조악한 수율)을 수득하였다.

<477> 실시예 3

<478> 당해 실시예는 9-니트로미노사이클린 중간체가 분리되지 않는 수소화 반응을 설명한다.

<479> 미노사이클린.HCl(94.4% 유효) 25.0kg을 100갤론 용기 중에서 황산 66° Be 7.3부(183kg)에 5 내지 15℃에서 충전하고, 교반하여 HCl를 효과적으로 제거하였다. 85% 질산(86.6% 질산염 함량, 1.25당량) 2.5015kg을 78분 동

안 9 내지 15℃에서 용기에 가하였다.

- <480> HPLC 분석은 1% 초과 미노사이클린 남아있음을 지시하였다. 추가의 85% 질산(86.6% 질산염 함량, 0.13당량) 0.261kg을 가하였다. HPLC가 다시 1% 초과 미노사이클린 남아있음을 지시하였기 때문에, 추가의 85% 질산(86.6% 질산염 함량, 0.13당량) 0.261kg을 가하였다. HPLC가 여전히 >1% 미노사이클린 남아있음을 지시하였기 때문에, 추가의 85% 질산(86.6% 질산염 함량, 0.09당량) 0.174kg을 가한 다음, 반응은 1.7%의 미노사이클린 출발 물질에서 평탄면에 도달하였다.
- <481> 니트로화 반응 혼합물을 -20 내지 10℃에서 메탄올 4.2부(106kg)로 옮겼다. 급냉된 배치를 4 내지 10℃로 조절하고, 환원 반응에 그대로 사용하였다.
- <482> 비교 실시예 2
- <483> 당해 실시예는 9-니트로미노사이클린 중간체가 분리되는 수소화 반응을 설명한다.
- <484> 미노사이클린.HCl(90.3% 유효) 104kg을 0 내지 10℃에서 300궤론 용기에서 황산 66° Be 4.8부(502kg)에 충전하고, 교반시켜 HCl를 제거하였다. 발연성 질산(100.4%, 1.25당량) 15.2kg을 3시간 동안 0 내지 6℃, 100rpm에서 충전하였다. HPLC 시험이 >1% 미노사이클린 남아있음을 지시하였기 때문에, 추가의 발연성 질산(100.4%, 0.06당량) 0.69kg을 가하였고, 이 후, 미노사이클린 <1%이 남아있었다. 니트로화 혼합물을 21.5부 IPA/3.3부 헵탄 용액으로 0 내지 36℃에서 옮겼다.
- <485> 슬러리를 여과시키고(장기간 여과), IPA/헵탄 4:1로 세척하고, NMT 40℃에서 NMT의 LOD 6%로 건조시켜 환원 반응에 사용할 설페이트 염(95% 조약한 수율) 140kg을 수득하였다.
- <486> 실시예 4
- <487> 당해 실시예는 9-니트로미노사이클린 중간체가 분리되지 않는 수소화 반응을 설명한다.
- <488> 미노사이클린 HCl(90% 유효) 104kg을 황산 66° Be 7.3부(763kg)에 5 내지 15℃에서 충전하고, 교반하여 HCl를 제거하였다. 발연성 질산(100%, 1.25당량) 14.9kg을 1시간 동안 5 내지 15℃, 120rpm에서 충전하였다. HPLC 분석이 >1% 미노사이클린 남아있음을 지시하였기 때문에, 추가의 발연성 질산(100%, 0.06당량) 0.69kg을 가하고, 이 후 미노사이클린은 <1%로 존재하였다.
- <489> 니트로화 혼합물을 -10 내지 -20℃에서 메탄올 4.2부(440kg)로 옮겼다. 급냉된 배치를 4 내지 10℃로 조절하고, 환원 반응에 그대로 사용하였다.
- <490> 비교 실시예 3
- <491> 당해 실시예는 9-니트로미노사이클린 중간체가 분리되는 수소화 반응을 설명한다. 용매/시약의 비율은 니트로화 반응 전 미노사이클린의 초기 충전량에 대한 것이다.
- <492> 비교 실시예 4의 9-니트로미노사이클린 설페이트 반응 혼합물을 배치 온도를 0 내지 36℃로 유지하면서 이소프로판올 2240kg(21.5부) 및 헵탄 342kg(3.3부)에서 1시간 동안 급냉시켰다. 수득된 슬러리를 30 내지 36℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 냉각시키고 19 내지 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 슬러리의 1/2을 여과시키고, IPA/헵탄(4:1) v/v 205kg으로 3회 세척하고, NMT 40℃에서 NMT의 LOD 6%로 건조시켰다. 16일 동안 여과 및 건조를 수행하고(이 중 7일은 습윤 케이크를 계획된 공장 휴업 동안 질소 하에 그대로 두었다), 설페이트 염 58kg을 수득하였다. 슬러리의 나머지 반을 넣고, 필터가 이용가능할 때까지 냉장시켰다. 이를 12일 동안 냉장시킨 다음, 다시 용기에 충전시키고, 0 내지 6℃에서 2일 동안 교반한 다음, 19 내지 25℃로 조절하고, 여과시키고, IPA/헵탄(4:1) v/v 205kg으로 3회 세척하고, NMT 40℃에서 NMT의 LOD 6%로 건조시켰다. 여과 및 건조를 6일 동안 수행하고, 설페이트 염 82kg을 수득하였다.
- <493> 두 몫의 9-니트로미노사이클린 설페이트를 19 내지 25℃에서 메탄올 672kg(6.5부) 및 주입용수 USP 8.4kg(0.08부) 중에 용해시키고, 70psig 수소 기체 및 10%(w/w) 습윤된 탄소 상 팔라듐 2.74kg(0.026부)을 사용하여 9-아미노미노사이클린 설페이트로 환원시켰다. 수소화 반응을 10.5시간 동안 수행하고, 출발 물질은 검출되지 않았다.
- <494> 9-아미노미노사이클린 설페이트 반응 혼합물을 여과시켜 촉매를 제거하고, IPA 1660kg(16부)/헵탄 710kg(6.8부) 용액으로 0 내지 27℃에서 1시간 동안 급냉시켰다. 수득된 혼합물을 19 내지 25℃로 조절하고, 1시간 동안 교반하였다.

- <495> 9-아미노미노사이클린 설페이트 슬러리를 너체(Nutsche) 필터로 여과시키고, IPA/헵탄(4:1) v/v 162kg(각 1.5부)로 2회 세척하고, 40℃에서 4% 미만의 LOD로 건조시켰다. 여과, 세척 및 건조를 10일 동안 수행하여 9-아미노미노사이클린 설페이트 94.0kg을 수득하였다. 여과시킨 다음, 고체를 모액 중에서 관찰하였다. 이를 여과시키고, IPA /헵탄(4:1) v/v 113kg으로 세척하고, 40℃에서 4% 미만의 LOD로 건조시켰다. 24.1kg을 회수하고, 분리된 몹으로 유지하였다. 미노사이클린으로부터 9-아미노미노사이클린 설페이트의 총 조약한 수율은 84%이었다.
- <496> 건조된 9-아미노미노사이클린 설페이트의 제1 크롭(crop) 94.0kg 및 아황산나트륨 0.084kg(0.0008부)을 주입용수 USP 538kg(5.17부)에 용해시키고, 0 내지 6℃로 냉각시켰다. 초기 pH가 1.16이기 때문에 염산 20° Be 0kg이 9-아미노미노사이클린 설페이트 용액의 pH를 1.1 +/- 0.1로 조절하는데 필요하였다. 염산 시약 48.3kg(0.46부)을 9-아미노미노사이클린 용액에 가하여 9-아미노미노사이클린 HCl을 수득하였다. 28% 수산화암모늄 56kg(0.54부) 및 염산 시약 4.0kg(0.039부)을 용액에 가하여 pH 4.0 +/- 0.2의 배치를 수득하였다.
- <497> 그 다음, 배치를 90분 동안 0 내지 6℃에서 교반하고, pH가 4.0 +/- 0.2에서 정지됨을 입증하였다. 최종 pH 관독치는 4.05 pH 단위였다. 배치를 나체 필터 상에서 여과시키고, 2 내지 8℃로 예비 냉각된 주입용수(pH 4.0) 33kg(각 0.3부)으로 2회 세척한 다음, 아세톤(2 내지 8℃로 예비 냉각됨) 26.1kg(0.25부)으로 2회 세척하고, NMT 40℃에서 NMT의 함수를 7.0%로 건조시켰다. 9-아미노미노사이클린 HCl 43.2kg을 분리하고, 미노사이클린 HCl로부터 40% 수율이었다.
- <498> 건조된 9-아미노미노사이클린 설페이트의 제2 크롭 24.1kg의 염 변화를 통한 공정은 비례하는 시약의 양을 사용하여 상기 네 단락에 기재된 공정과 유사하다. 추가의 9.2% 수율 증분을 나타내는 추가의 9-아미노미노사이클린 HCl 9.9kg을 회수하였다. 두 크롭을 포함하는 총 배치 수율은 53.1%였다.
- <499> 실시예 5
- <500> 당해 실시예에는 9-니트로미노사이클린 중간체가 분리되지 않은 수소화 반응이 기재되어 있다. 용매/시약의 비율은 니트로화 반응 전에 미노사이클린의 초기 충전량에 대한 것이다.
- <501> 배치 온도를 -20 내지 -10℃에서 유지시키고 진탕 속도를 130rpm에서 유지시키면서 실시예 7로부터의 9-니트로미노사이클린 설페이트 반응 혼합물을 메탄올 440kg(4.2부)에 90분에 걸쳐 이동시켰다.
- <502> 급냉된 배치를 4 내지 10℃로 조정하고 50psig의 수소 가스 및 52kg(0.5부)의 10%(w/w) 습윤된 탄소상 팔라듐을 사용하여 9-아미노미노사이클린 설페이트로 환원시켰다. 수소화 반응은 5시간이 걸리고 검출 가능한 출발 물질을 생성시키지 않았다. 9-아미노미노사이클린 설페이트 반응 혼합물을 여과시켜 촉매를 제거하고 17 내지 23℃에서 30분에 걸쳐 1,241kg(12부) IPA/537kg(5.2부) 헵탄 용액으로 급냉시켰다. 이어서, 수득된 혼합물을 -18 내지 -12℃로 냉각시키고 1시간 동안 교반하였다.
- <503> 수득된 9-아미노미노사이클린 설페이트 슬러리를 2분량으로 너체 필터에서 여과시키고 0 내지 6℃로 예비 냉각된 총 3.6부 IPA/헵탄(2:1)v/v 및 506kg(4.9부)의 차가운 헵탄으로 세척하였다. 여과 및 세척은 분획 둘 다(필터의 크기 제한으로 인해 2개의 분획으로 여과된다)에 대해 99시간 걸렸다. 9-아미노미노사이클린 설페이트 습윤 케이크를 0 내지 6℃에서 주입용수(USP) 150kg(1.4부) 속에 용해시키고 상부 유기 층을 폐기물로서 분리시켰다.
- <504> 염산, 20° Be 25.7kg(0.3부)을 9-아미노미노사이클린 HCl로의 전환을 위해 0 내지 6℃에서 9-아미노미노사이클린 설페이트 용액에 첨가하였다. 28% 수산화암모늄을 반응 혼합물에 첨가하여 pH 4.0 ±0.2의 배치를 수득하고, 이는 49.5kg(0.48부)이 소요된다. 아황산나트륨(0.0014부) 0.15kg을 반응 혼합물에 첨가하였다.
- <505> 배치를 9-아미노미노사이클린 HCl 5g으로 씨딩시키고 28% 수산화암모늄(0.05부 소요)을 사용하여 pH를 4.0 ± 0.2에서 유지시키면서 3시간 동안 교반하였다. 배치를 너체 필터에서 여과시키고, 2 내지 8℃로 예비 냉각된 1부 주입용수(pH가 4.0이다), 이어서 (2 내지 8℃로 예비 냉각된) 0.2부 이소프로판올로 세척하고 NMT 50℃에서 NMT의 LOD 10.0% 및 NMT 8.0%의 수분 함량으로 건조시켰다.
- <506> 9-아미노미노사이클린 HCl 63.1kg을 미노사이클린 HCl로부터 59% 수율로 분리시켰다.
- <507> 표 4에는 비교 데이터가 기재되어 있다.

표 4

배치	규모 (미노사이클린 HCl kg)	농도	농도 교정된 수율	총 불순물	단일 최대 불순물	에피머	주기 시간 ¹
(실시예 3)	30kg	84.1%	40.3%	4.49%	2.76%	2.76%	8일
(비교 실시예 1)	52kg	90.4%	37.0%	6.45%	0.84%	1.75%	24일
	52kg	87.9%	27.2%	9.72%	3.73%	3.88%	25일
(비교 실시예 2 또는 3)	104kg	86.4%	48% ²	10.79%	0.63%	3.18%	33일 ³
		87.8%		9.31%	0.57%	2.46%	
(실시예 4 또는 5)	104kg	87.7%	57%	3.5%	1.2%	0.72%	14일

¹ 주기 시간은 미노사이클린 HCl로부터 9-아미노미노사이클린 HCl로의 시간이다

² 제1 크롭과 제2 크롭과의 합한 수율

³ 공정 동안 발생한 7일 공장 폐쇄는 포함하지 않음, 제2 크롭으로의 처리 시간 포함.

표 4는 분리없이 반응 혼합물의 수소화가 소량의 불순물 및 C₄-에피머를 갖는 생성물을 생성시킨다는 것을 보여 준다.

아실화

HPLC 분석을 하기 조건하에 수행한다:

컬럼	루나(Luna) C8 5 μ m, 15 × 0.46cm
이동상	80%(0.05M KH ₂ PO ₄ + 10ml 트리에틸아민/ℓ 포스페이트 + pH 6.2로 하기 위한 H ₃ PO ₄)/20% 아세토니트릴 + 0.5g NaEDTA
유속	1.0ml/min
검출	250nm

실시예 1

N-3급-부틸글리신 하이드로클로라이드

45 내지 50℃에서 3급-부틸 아민(1.57 ℓ)과 톨루엔(1.35 ℓ)과의 혼합물에 3급-부틸 브로모아세테이트(420ml)를 첨가하였다. 혼합물을 50 내지 60℃에서 1시간 동안 교반하고, 온도를 1시간에 걸쳐 75℃로 증가시켰다. 75℃에서 2시간 후, 혼합물을 -12 ± 3℃로 냉각시키고 1시간 동안 정치시켰다. 고체를 여과로 수집하고, 여액을 증류(30 내지 40℃, 25 내지 35mmHg)로 용적 825ml로 농축시켰다. 수득된 농축물을 20 내지 25℃로 냉각시키고 6N HCl(1.45kg)을 첨가하였다. 3시간 후, 상을 분리시키고 수성 상을 증류(30 내지 40℃, 25 내지 35mmHg)로 용적 590ml로 농축시켰다. 이소프로판올(2.4 ℓ)을 첨가하고 혼합물을 증류(15 내지 20℃, 10 내지 20mmHg)로 용적 990ml로 농축시켰다. 수득된 슬러리를 30분에 걸쳐 -12 ± 3℃로 냉각시키고 1시간 동안 정치시켰다. 고체를 여과로 수집하고, i-PrOH로 세척하고, 24시간 동안 건조(45 ± 3℃, 10mmHg)시켜 목적하는 생성물(407.9g, 86%)을 제공하였다.

실시예 2

N-3급-부틸글리신 산 클로라이드 하이드로클로라이드

분쇄된 N-3급-부틸글리신 하이드로클로라이드(250.0g), 톨루엔(1.14 ℓ)과 DMF(7.1g)와의 혼합물에 티오닐 클로라이드(143ml)를 20분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 80 내지 85℃로 만들고 교반하면서 3시간 동안 가열하였다. 20℃로 냉각시킨 후, 고체를 N₂하에 여과로 수집하고, 톨루엔으로 세척하고, 16시간 건조(40℃, 10mmHg)시켜 목적하는 생성물(260.4g, 93.8%)을 제공하였다. HPLC에 의한 순도(면적%): 98.12%

실시예 3

- <523> 티게사이클린
- <524> 9-아미노미노사이클린·HCl(140.0g)과 차가운(0 내지 4℃) 물(840ml)과의 혼합물에 교반하면서 15분 동안 N-3급-부틸글리신 산 클로라이드 하이드로클로라이드(154.0g)를 첨가하였다. 혼합물을 0 내지 4℃에서 1 내지 3시간 동안 교반하였다. 수산화암모늄(126g, 30%)을 첨가하여 온도를 0 내지 10℃에서 유지시키면서 pH를 7.2로 만들었다. 메탄올(930ml) 및 CH₂Cl₂(840ml)를 첨가하고 수산화암모늄(13.5g, 30%)의 첨가로 pH를 7.2에서 유지시키면서 혼합물을 20 내지 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상을 분리시키고, 고체를 유기 층과 합하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂(1 × 840ml, 3 × 420ml)로 추출하고 혼합물의 pH를 각각의 추출 동안 7.2로 조정하였다. 합한 유기 층에 메탄올(200ml)을 첨가하여 용액을 제공하였다. 용액을 물(2 × 140ml)로 세척한 후, 30분 동안 교반하면서 황산나트륨(140g)으로 건조시켰다. 혼합물을 여과시키고 여액을 증류(20℃, 15 내지 25mmHg)로 용적 425ml로 농축시켰다. 당해 혼합물에 CH₂Cl₂(1.4 l)를 첨가하고 증류를 2회 반복하였다. 수득된 현탁액을 0 내지 2℃로 냉각시키고 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과로 수집하고, 0 내지 5℃ CH₂Cl₂(2 × 150ml)로 세척하고, 24시간 동안 건조(65 내지 70℃, 10mmHg)시켜 목적하는 생성물(120.0g, 75%)을 제공하였다. HPLC에 의한 순도(면적 %): 98.9% 및 C-4 에피머 0.12%.
- <525> 실시예 3A
- <526> 티게사이클린
- <527> 9-아미노미노사이클린·HCl(100.0g)과 차가운(0 내지 4℃) 물(600ml)과의 혼합물에 교반하면서 50분에 걸쳐 N-3급-부틸글리신 산 클로라이드 하이드로클로라이드(110.0g)를 첨가하였다. 혼합물을 0 내지 4℃에서 1.5시간 동안 잘 교반하였다. 수산화암모늄(112g, 28%)을 첨가하여 온도를 0 내지 5℃에서 유지시키면서 pH를 7.2로 만들었다. 메틸렌 클로라이드(600ml), 이어서 메탄올(440ml)을 첨가하고 수산화암모늄(10.0g, 28%)의 첨가로 pH를 7.2에서 유지시키면서 혼합물을 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 15분에 걸쳐 20 내지 25℃로 가온시켰다. 메탄올(244ml)을 첨가하고 상을 분리시켰다. 수성 층을 CH₂Cl₂(1 × 600ml, 3 × 300ml)로 추출하고 각각의 추출 동안 혼합물의 pH를 7.2로 조정하였다. 합한 유기 층에 메탄올(144ml)을 첨가하여 용액을 제공하였다. 용액을 물(2 × 100ml)로 세척한 후, 30분 동안 교반하면서 황산나트륨(100g)으로 건조시켰다. 혼합물을 여과시키고 여액을 증류(20℃, 80 내지 120mmHg)로 용적 400ml로 농축시켰다. 당해 혼합물에 CH₂Cl₂(1.0 l)를 첨가하고 증류를 2회 반복하였다. 수득된 현탁액을 0 내지 2℃로 냉각시키고 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과로 수집하고, 0 내지 5℃ CH₂Cl₂(2 × 110ml)로 세척하고, 건조(65 내지 70℃, 20mmHg 18시간 동안, 이어서 3 내지 5mmHg 16시간 동안)시켜 목적하는 생성물(82.4g, 71.7%)을 제공하였다. HPLC에 의한 순도(면적 %): 98.5% 및 C-4 에피머 0.28%.
- <528> 실시예 4
- <529> N-3급-부틸글리신 산 클로라이드 하이드로클로라이드
- <530> 3급-부틸아민(88g)을 톨루엔 300ml 속에 용해시켰다. 혼합물을 45 내지 50℃로 가열하고 온도를 50 내지 60℃에서 유지시키면서 3급-부틸브로모아세테이트 117.5g을 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 75℃로 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 12 내지 15℃로 냉각시키고 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고 차가운 톨루엔으로 세척하였다. 3급-부틸아민 하이드로브로마이드인 고체를 버린다. 여액을 10 내지 12℃로 냉각시키고 HCl 가스를 0.5시간 동안 버블링시켰다. 혼합물을 10 내지 12℃에서 3시간 동안 교반한 후, 생성물을 여과로 수집하고 차가운 톨루엔으로 세척하였다. 생성물을 진공하에 40 내지 50℃에서 건조시켜 N-3급-부틸글리신 하이드로클로라이드 107g을 제공하였다. MS: m/z 187 (M+)
- <531> 상기 기재된 바대로 제조된 물질로부터의 N-3급-부틸글리신 하이드로클로라이드(7g)를 톨루엔 35ml에 첨가하였다. 티오닐 클로라이드(11.6ml)를 첨가하고 슬러리를 75 내지 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 현탁액을 20℃로 냉각시키고 고체를 여과로 수집하고 톨루엔(2 × 15ml)으로 세척하였다. 수득된 고체를 진공하에 40℃에서 건조시켜 생성물 4.4g(65% 수율)을 제공하고, 이는 습기로부터 보호되고 다음 단계에서 즉시 사용하였다.
- <532> 실시예 5
- <533> 티게사이클린
- <534> 9-아미노미노사이클린(10.00g)을 물 60ml에 0 내지 5℃에서 분액으로 첨가하였다. 3급-부틸글리신 산 클로라이드

드 하이드로클로라이드(10.98g)를 온도를 0 내지 5°C에서 유지시키면서 분액으로 첨가하였다. 40분 내지 60분 동안 교반 후, 온도를 0 내지 5°C에서 유지시키면서 30% 수산화암모늄을 반응 혼합물에 적가하여 pH를 7.2로 조정하였다. 용액에 메탄올 83ml, 이어서 메틸렌 클로라이드 60ml를 첨가하였다. 15분 동안 교반 후, 상을 분리시켰다. 각각의 추출 전에 pH를 7.2로 조정하면서 수성 상을 메틸렌 클로라이드 4 × 40ml로 추출하였다. 합한 유기물에 메탄올 10ml를 첨가하고, 용액을 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 후, 용액을 농축시켜 현탁액(순중량 51g)을 제공하였다. 현탁액을 5 내지 10°C에서 1시간 동안 교반한 후, 여과시켰다. 고체를 차가운 메틸렌 클로라이드(2 × 10ml)로 세척한 후, 건조시켜 생성물(76.8% 수율) 8.80g을 제공하였다. HPLC에 의한 순도(면적%): 98.4% 및 C-4 에피머 0.1%. MS(FAB): m/z 586(M+H); 585(M+).

<535> 실시예 6

<536> N-3급-부틸글리신 산 클로라이드 하이드로클로라이드

<537> 3급-부틸아민(1.5kg)을 톨루엔 1.35ℓ 속에 용해시켰다. 혼합물을 45 내지 50°C로 가열하고, 온도를 50 내지 60°C에서 유지시키면서 3급-부틸브로모아세테이트 548g을 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 75°C에서 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 12 내지 15°C로 냉각시키고 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고 차가운 톨루엔으로 세척하였다. 3급-부틸아민 하이드로브로마이드인 고체를 버렸다. 용매를 증류시키면서 여액을 약 800ml로 농축시켰다. 농축물을 25°C로 냉각시키고 6N HCl 900ml를 혼합물에 첨가하였다. 20 내지 25°C에서 3시간 동안 교반한 후, 상을 분리시켰다. 유기 상을 버리고 수성 상을 용적 600ml로 농축시켰다. 이소프로판올(2.4ℓ)을 농축물에 첨가하였다. 슬러리를 -12 내지 -9°C로 냉각시키고 0.5시간 동안 유지시켰다. 생성물을 여과로 수집하고, 차가운 이소프로판올로 세척한 후, 진공하에 40 내지 50°C에서 건조시켜 고체 408g을 제공하였다. NMR에 의한 순도 > 95%. MS: m/z 187(M+).

<538> 상기 기재된 바대로 제조된 물질로부터의 N-3급-부틸글리신 하이드로클로라이드(250g)를 톨루엔 1.3ℓ 및 DMF 7.5ml에 첨가하였다. 티오닐 클로라이드(143ml)를 첨가하고 슬러리를 80 내지 85°C에서 3 내지 4시간 동안 가열하였다. 현탁액을 20°C로 냉각시키고 고체를 여과로 수집하고 톨루엔(2 × 250ml)으로 세척하였다. 고체를 진공하에 40°C에서 건조시켜 생성물 260g(82% 수율)을 제공하였다. HPLC에 의한 순도(면적%): 98.2%

<539> 실시예 7

<540> 티게사이클린

<541> 9-아미노미노사이클린 · HCl(140.0g)을 0 내지 4°C에서 물 840ml에 분액으로 첨가하였다. 온도를 0 내지 4°C에서 유지시키면서 잘 교반하면서 3급-부틸글리신 산 클로라이드 하이드로클로라이드(154g)를 15분에 걸쳐 첨가하였다. 용액을 1 내지 3시간 동안 교반하였다. 온도를 0 내지 10°C에서 유지시키면서 혼합물의 pH를 30% 수산화암모늄으로 7.2 ± 0.2로 조정하였다. 메탄올(930ml) 및 메틸렌 클로라이드 840ml를 용액에 첨가하고, 이를 1시간 동안 20 내지 25°C에서 교반하였다. 상을 분리시켰다. 수성 상을 메틸렌 클로라이드(3 × 600ml)로 추출하고, 유기 상을 합하고, 건조시키고 용적 약 500ml로 농축시켰다. 수득된 현탁액을 0 내지 2°C로 1시간 동안 냉각시켰다. 고체를 여과시키고 건조시켜 생성물(75% 수율) 120g을 제공하였다. HPLC에 의한 순도(면적%): 98%, C-4 에피머 0.1%. MS(FAB): m/z 586(M+H); 585(M+).

<542> 실시예 8

<543> 피롤리디닐아세트산 하이드로클로라이드

<544> 피롤리딘(14.2g)을 메틸 3급-부틸 에테르 40ml 속에 용해시켰다. 용액을 0 내지 5°C로 냉각시켰다. 벤질 브로모아세테이트(22.9g)를 교반하면서 적가하였다. 두꺼운 백색의 슬러리를 0 내지 5°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고 메틸 3급-부틸 에테르로 세척하였다. 여액을 농축시켜 피롤리디닐벤질 아세테이트 21.3g을 제공하였다. 벤질 에스테르(21.0g)를 메탄올 200ml 속에 용해시키고 10% Pd/C 촉매(50% 습윤) 4.0g을 첨가하였다. 용액을 40psi에서 6시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과 제거하고 메탄올로 세척하였다. 여액을 농축시켜 피롤리디닐 아세트산 11.8g을 무색의 오일로서 제공하였다. 피롤리디닐 아세트산 15.8g을 메틸-3급-부틸 에테르 15ml 속에서 슬러리화시켰다. 아세트니트릴(15ml)을 첨가하고 현탁액을 0 내지 5°C로 냉각시켰다. 에테르성 HCl(120ml, 1.0M)을 교반하면서 첨가하였다. 수득된 백색의 침전물을 여과시키고, 메틸 3급-부틸 에테르로 세척하고, 건조시켜 피롤리디닐 아세트산 하이드로클로라이드 15g을 제공하였다. GC/MS에 의한 순도(면적%): 98%. MS: m/z 129(M+).

<545> 실시예 9

<546> [4S-(4a, 12a)]-4,7-비스(디메틸아미노)-9-[(피롤리디닐)아세틸]-아미노]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타하이드로-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-디옥소-2-나프타센-카복사미드

<547> 피롤리디닐아세트산(7.7g)을 아세트니트릴 7ml 속에 현탁시켰다. 0 내지 5°C로 냉각시킨 후, 티오닐 클로라이드 5.3ml를 천천히 교반하면서 첨가하였다. 현탁액을 55°C로 가열하였다. 어두운 용액을 55°C에서 0.5시간 동안 유지시킨 후, 실온으로 냉각시켜 피롤리디닐아세틸 클로라이드 하이드로클로라이드를 제공하였다. 상기 실시예 4에 기재된 바대로 제조된 9-아미노미노사이클린 하이드로클로라이드(5.0g)를 물 5.0ml 속에 현탁시켰다. 현탁액을 -15°C로 냉각시켰다. 온도를 22°C 이하로 유지시키면서 당해 현탁액에 상기 기재된 바대로 제조된 피롤리디닐아세틸 클로라이드 하이드로클로라이드의 용액을 적가하였다. 어두운 반응 혼합물을 22 내지 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 물(2ml)을 혼합물에 첨가하고, pH를 30% 수산화암모늄으로 6.5 ± 0.2로 조정하였다. 용액을 CH₂Cl₂(6 × 15ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 풀링하고(pool) 40°C에서 농축시켰다. 무수 에탄올(10 ml)을 농축물에 첨가하고, 슬러리를 5 내지 7°C에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과시키고 진공하에 40°C에서 건조시켜 생성물 3.5g을 제공하였다. HPLC에 의한 순도(면적%): 98.7%, C-4 에피머 0.4%. MS(FAB): m/z 586(M+H); 585(M+).

<548> 실시예 10

<549> 티게사이클린

<550> 9-아미노미노사이클린(4.0g)을 10 내지 15°C에서 아세트니트릴 10ml 및 DMPU 5ml에 분액으로 첨가하였다. 온도를 10 내지 15°C에서 유지시키면서 3급-부틸글리신 산 클로라이드 하이드로클로라이드(4.4g)를 분액으로 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 온도를 10 내지 17°C로 유지시키면서 MeOH 10ml 및 물 17ml를 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 온도를 5 내지 8°C에서 유지시키면서 수산화암모늄(30%)을 반응 혼합물에 적가하여 pH를 7.2로 조정하였다. 용액에 메틸렌 클로라이드 15ml를 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 상을 분리시켰다. 수성 상을 메틸렌 클로라이드(2 × 20ml)로 추출하고, 각각의 추출 전에 pH를 7.2로 조정하였다. 합한 유기물에 노리트 CA-1(목탄) 700mg 및 황산나트륨 10g을 첨가한 후, 혼합물을 여과시켰다. 케이크를 메틸렌 클로라이드(2 × 20ml)로 세척하였다. 용액을 농축시키고 수득된 현탁액을 5 내지 8°C에서 16시간 동안 교반하였다. 여과 후, 고체를 차가운 메틸렌 클로라이드(2 × 10ml)로 세척한 후, 건조시켜 생성물 2.3g(50% 수율)을 제공하였다. HPLC에 의한 순도(면적%): 95.2%, C-4 에피머: 0.5%. MS(FAB): m/z 586(M+H); 585(M+).

<551> 실시예 11 내지 19

<552> 티게사이클린

<553> 실시예 11 내지 19는 하기 기재된 바대로 용매 변경하여 실시예 10의 절차를 따른다.

실시예	용매	수율	결과
11	DMPU	50%	순도: 95.2%, C-4 에피머: 0.5%, sm: 3.35%
12	DMPU-H ₂ O(1:1)	48%	순도: 98.1%, C-4 에피머: 0.5%, sm: 0.7%
13	DMPU-MeCN	60 내지 72% 수율, 6g 규모	비싼 후처리 필요
14	THF	--	반응이 "완료되지 않음"
15	MeCN	--	"불완전한 반응"
16	CH ₂ Cl ₂	--	"불완전한 반응"
17	THF:H ₂ O(6:1)	--	반응이 성공적이지 않음
18	NMP	--	반응 "소규모에서 잘 작동", "완전한 반응 유도"
19	DMF ²	58%	미지의 불순물: 1.5%

<555> ¹ 순도는 HPLC 면적으로 평가하였다. sm = 출발 물질 9-아미노미노사이클린.

<556> ² 반응 혼합물은 이소프로판올-에틸 아세테이트로 급냉시킨 후, 물과 CH₂Cl₂ 사이에 분배하였다. 유기 상을 농축시킨 후, 생성물의 분리 전에 톨루엔으로 희석하였다.

<557> 실시예 20

- <558> N-3급-부틸글리신 산 클로라이드 하이드로클로라이드
- <559> 기계적 교반기, 열전쌍, 30중량% 가성 스크러버로의 질소 라인을 갖는 응축기, 및 250ml 압력 평형 적가 편셀이 장착된 5 l 들이 다구 플라스크에 분쇄된 N-3급-부틸글리신 하이드로클로라이드(436g, 2.60mol, $d(0.5) = 103 \mu\text{m}$), 툴루엔(1,958g, 2,263ml), 및 N,N-디메틸포름아미드(13.6g, 14.4ml, 0.19mol)를 첨가하였다. 티오닐 클로라이드(405g, 248ml, 3.40mol)를 250ml 적가 편셀을 사용하여 33분에 걸쳐 20 내지 23°C에서 회백색 슬러리에 첨가하였다. 슬러리를 80°C로 1시간에 걸쳐 천천히 가열한 후, 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 3시간 후, 반응을 박층 크로마토그래피(< 2% 출발 물질)로 완료시켰다. 황색 내지 오렌지색의 현탁액을 20°C로 32분에 걸쳐 냉각시킨 후, 15 내지 20°C에서 32분 동안 교반하였다. 고체를 진공 여과로 15cm 뷔히너 편셀에서 #42 와트 만지를 사용하여 수집하였다. 케이크를 툴루엔(272g, 314ml의 각각의 세척액) 3분액으로 20 내지 25°C에서 세척하였다. 습윤 케이크를 20분 동안 질소 보호하에 흡인 건조시켰다. 이어서, 생성물을 오븐에서 진공 23mmHg로 38°C에서 21.2시간 동안 건조시켜 건조시 손실량 1.23%를 생성시켰다. 수득된 3급-부틸아미노아세트산 클로라이드 HCl의 중량 = 462g, GC 농도 = 91.0%, IR 식별 = 포지티브. 3급-부틸아미노아세트산 HCl로부터의 수율 = 96%. 생성물 및 출발 물질의 농도에 대한 교정 수율 = 87%.
- <560> 실시예 21
- <561> N-3급-부틸글리신 산 클로라이드 하이드로클로라이드
- <562> 기계적 교반기, 열전쌍, 25중량% 가성 스크러버로의 질소 라인을 갖는 응축기, 및 250ml 압력 평형 적가 편셀을 갖는 5 l 들이 다구 플라스크에 분쇄된 N-3급-부틸글리신 하이드로클로라이드(450g, 2.68mol, $d(0.5) = 664 \mu\text{m}$), 툴루엔(2,863g, 3,310ml), 및 N,N-디메틸포름아미드(15g, 15ml, 0.21mol)를 첨가하였다. 티오닐 클로라이드(422g, 259ml, 3.54mol)를 250ml 적가 편셀을 사용하여 19분에 걸쳐 19 내지 22°C에서 백색 슬러리에 첨가하였다. 슬러리를 79°C로 7.1시간에 걸쳐 천천히 가열한 후, 79 내지 82°C에서 44시간 동안 교반하였다. 반응을 3시간 동안 확인하고 박층 크로마토그래피(TLC)로 불완전한 것으로 밝혀졌다. 티오닐 클로라이드 26ml(42g, 0.35mol)를 추가로 첨가하였다. 총 27시간 후, 반응은 여전히 TLC에 의해 불완전하였고, 티오닐 클로라이드 26ml(42g, 0.35mol)를 추가로 첨가하였다. 총 44시간 후, 79 내지 82°C에서 반응물은 TLC에 의해 완전하였다(< 4% 출발 3급-부틸아미노아세트산 HCl). 암갈색의 현탁액을 25°C로 17분에 걸쳐 냉각시킨 후, 21 내지 25°C에서 37분 동안 교반하였다. 고체를 진공 여과로 2 l 조약한 유리 소결 편셀 상에서 수집하였다. 케이크를 툴루엔(282g, 325ml의 각각의 세척액) 6분액으로 20 내지 25°C에서 세척하였다. 습윤 케이크를 질소 보호하에 16분 동안 흡인 건조시켰다. 이어서, 생성물을 오븐에서 진공 23mmHg로 38°C에서 26.1시간 동안 건조시켜 건조시 손실량 0.75%를 생성시켰다. 수득된 3급-부틸아미노아세트산 클로라이드 HCl의 중량 = 395g, GC 농도 = 89.5%, IR 식별 = 포지티브. 3급-부틸아미노아세트산 HCl로부터의 수율 = 79%. 생성물 및 출발 물질의 농도에 대한 교정 수율 = 71%.
- <563> 실시예 22
- <564> 티게사이클린
- <565> 9-아미노미노사이클린 HCl(43.0kg)을 0 내지 6°C에서 주입용수 258kg(6.0부) 속에 용해시켰다. 배치 온도를 0 내지 6°C에서 유지시키면서 N-3급-부틸글리신 산 클로라이드 HCl(47.3kg, 1.1부, 3.01당량)을 배치 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고 0.2% 출발 물질(추가된 N-3급-부틸글리신 산 클로라이드 HCl이 필요하지 않다)을 갖는 것으로 측정하였다. 이어서, GAR-936 반응 혼합물을 28% 수산화암모늄 32kg(0.7부) 및 시약 염산[오버슈트(overshoot)를 재조정하기 위함] 2kg을 사용하여 pH 7.2 ± 0.2로 만들었다. 초기 pH는 0.42에 해당하고 최종 pH는 7.34에 해당한다. 메틸렌 클로라이드(342kg, 8부) 및 메탄올 148kg(3.4부)를 반응 혼합물에 0 내지 7°C에서 첨가하였다. pH가 7.09였으므로, 조정은 필요하지 않았다. 배치를 19 내지 25°C로 가온시켰다. 메탄올(83kg, 1.9부)을 첨가하고 하부 유기 상을 분리시켰다. 이어서, 28% 수산화암모늄을 사용하여 pH를 7.2 ± 0.2로 유지시키면서 메틸렌 클로라이드 1 × 342kg(8부) 및 3 × 172kg(4부)를 사용하여 수성 상에 잔류하는 생성물을 유기 상으로 추출하였다. 메탄올(49kg, 1.14부)을 수득된 메틸렌 클로라이드/메탄올 용액에 첨가하고, 43kg(1부) 황산나트륨으로 건조시키기 전에 이를 주사용수(2 × 43kg)(1부)로 세척하였다. 이어서, 3번의 진공 증류를 수행하여 제2 및 제3 증류 전에 첨가된 메틸렌 클로라이드 568kg(13.2부)의 체이스로 메탄올을 제거하였다. 모액 속에 잔류하는 메탄올 수준은 0.21%였다. 배치를 여과시키고, 예비 냉각(0 내지 6°C)된 메틸렌 클로라이드 2 × 60kg(1.4부)으로 세척하였다. 수득된 조약한 물질은 건조되지 않지만, 습윤 케이크(72.5kg, 건조시 손실량으로부터 계산된 무수 중량 38.2kg)로서 분리시켜 9-아미노미노사이클린 HCl로부터의 수율 77%를 생성시켰다. 습윤 케이크 분석 결과: 미노사이클린 = 1.26%, 단일 최대 불순물 = 0.37%, C-4

에피머 = 0.50%.

- <566> 실시예 23
- <567> 티게사이클린
- <568> 9-아미노미노사이클린 HCl(61.0kg)을 0 내지 6℃에서 주입용수 258kg(6.0부 물)에 용해시켰다. N-3급-부틸글리신 산 클로라이드 HCl(67.1kg, 1.1부, 3.01당량)을 배치 온도를 0 내지 6℃로 유지시키면서 배치 용액에 서서히 첨가했다. 반응 혼합물을 3.5시간 동안 교반하고, 0.13% 출발 물질(추가된 N-3급-부틸글리신 산 클로라이드 HCl은 필요하지 않음)을 가짐을 측정했다. 이어서, 반응 혼합물을 45kg(0.7부)의 28% 수산화암모늄을 사용하여 pH 7.2±0.2로 조정했다. 초기 pH는 0.82였고 최종 pH는 7.07이었다. 메틸렌 클로라이드(485kg, 8부) 및 210kg(3.4부)의 메탄올을 0 내지 6℃에서 반응 혼합물에 첨가했다. pH가 여전히 범위내(pH 7.4)에 존재했기 때문에, 조정이 전혀 필요하지 않았다. 배치를 19 내지 25℃로 가온시켰다. 메탄올(118kg, 1.9부)을 첨가하고, 하부 유기 상을 분리시켰다. 이어서, 수성 상 중에 잔류하는 생성물을 28% 수산화암모늄을 사용하여 pH 7.2±0.2로 조정하면서 1 x 485kg(8부) 및 3 x 244kg(4부)의 메틸렌 클로라이드를 사용하여 유기 상으로 추출시켰다. 메탄올(70kg, 1.14부)을 생성되는 메틸렌 클로라이드/메탄올 용액 중에 첨가하고, 이를 이어서 2 x 61kg(1부)의 주입용수로 세척한 다음, 61kg(1부)의 황산나트륨으로 건조시켰다. 이어서, 3회의 진공 증류를 실행하여 2회 및 3회 증류 전에 첨가된 805kg(13.2부)의 메틸렌 클로라이드 체이스로 메탄올을 제거했다. 모액 중의 메탄올의 잔류 수준은 0.05%였다 배치를 여과시키고 2 x 85kg(1.4부)의 예비냉각된(0 내지 6℃) 메틸렌 클로라이드로 세척했다. 생성되는 조약한 물질은 건조시키지 않고 습윤 케이크(103kg, 건조시 손실량으로부터 계산된 무수 중량: 53.4kg)으로서 단리시켜 9-아미노미노사이클린 HCl로부터 76% 수율을 수득했다.
- <569> 비교 실시예 24
- <570> 티게사이클린 모노하이드로클로라이드
- <571> 실시예 24A: 9-클로로아세트아미도미노사이클린
- <572> 메틸렌 클로라이드(1.3ℓ)를 기계적 교반기, 온도계 및 1ℓ 적가핀넬이 장착된 3ℓ 환저 플라스크에서 0 내지 2℃로 냉각시켰다. 재결정화된 9-아미노미노사이클린 하이드로클로라이드(400g)를 교반하면서 적가했다. 트리에틸아민(428ml)을 10분 동안 온도를 0 내지 2℃로 유지시키면서 첨가했다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반시킨 후, -22℃로 냉각시켰다. 이어서, 540ml의 메틸렌 클로라이드 중의 280g의 클로로아세트산 무수물 용액을 온도가 5℃ 이상으로 상승되지 않는 속도로 첨가했다. 추가된 132ml의 메틸렌 클로라이드를 사용하여 적가 핀넬을 세정했다. 무수물을 첨가한지 15분 후에 반응 혼합물을 HPLC로 분석했다. 존재하는 출발 물질의 양이 2% 미만일 때, 반응물을 680ml의 0.05M 중탄산나트륨 용액으로 급냉시켰다. 혼합물을 15분 동안 교반시킨 후, 5ℓ 분리 핀넬로 옮겼다. 상을 분리시켰다. 메틸렌 클로라이드 상을 분리하고 추가된 680ml의 0.05M 중탄산나트륨 용액으로 세척했다. 세척된 메틸렌 클로라이드 용액을 n-헵탄과 이소프로판올의 10:1 혼합물 17ℓ (15.4ℓ의 n-헵탄과 1.54ℓ의 이소프로판올)에 적가했다. 슬러리를 5분 동안 교반시킨 다음 10분 동안 침강시켰다. 상청액을 경사 제거하고, 침전물을 조약한 다공도의 프리트화된 핀넬을 통해 여과시켰다. 고체를 2ℓ의 10:1 n-헵탄:이소프로판올로 세척시켰다. 고체를 진공하에 40℃에서 건조시켜 550g의 조약한 생성물을 수득했다.
- <573> 실시예 24B: 티게사이클린
- <574> 조약한 9-클로로아세트아미도미노사이클린(100g)을 실온(25 내지 28℃)에서 효율적으로 교반하면서 교반기 및 온도계가 장착된 1ℓ 들이 2구 환저 플라스크 중의 500ml의 3급-부틸아민에 서서히 첨가했다. 요오드화나트륨(10g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 7.5시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응은 HPLC로 모니터했고, 출발 물질 2% 미만이 잔류할 때, 100ml의 메탄올을 첨가하고, 용매를 40℃ 회전 증발기 상에서 제거했다. 잔사에 420ml의 메탄올 및 680ml의 물을 첨가했다. 용액을 0 내지 2℃로 냉각시키고, 진한 HCl(91ml)을 사용하여 pH 7.2로 조정하여 1300ml의 반응 혼합물 용적을 수득했다. 이를 물을 사용하여 6.5ℓ로 희석시키고, 진한 HCl(12ml)을 사용하여 pH 4.0 내지 4.2로 조정했다. 세척된 엠버크롬(Amberchrom®)(CG161cd)(860g)을 용액에 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반시켜 pH를 4.0 내지 4.2로 조정했다. 수지를 여과시키고, 소비된 수용액을 생성물에 대해 HPLC로 분석하고 4 내지 8℃에서 저장했다. 수지를 수 중의 20% 메탄올 4.8ℓ (4ℓ 메탄올 + 16ℓ 물) 중에 슬러리화시켰다. 현탁액을 15분 동안 교반시켜 pH 4.0 내지 4.2로 조정했다. 수지를 여과시키고, 여액을 생성물을 위해 분석했다. 수지의 추출을 수 중의 20% 메탄올 4.8ℓ로 3회 더 반복했다. 상기로부터의 모든 수지 추출물 및 소비 수용액을 폴딩하고, 30% 수산화암모늄을 사용하여 pH를 7.0 내지 7.2로 조정했다. 수용액을 6 X 2.8ℓ의 메틸렌 클로라이드로 추출시켜 추출 사이에 pH를 7.0 내지 7.2로 조정했다. 폴딩된 메틸렌 클로라이

드 추출물을 250g의 무수 황산나트륨을 통해 여과시키고, 500ml로 농축시키고, 0 내지 3℃로 냉각시켰다. 생성물을 결정화시킨 후, 슬러리를 0 내지 3℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 고체를 여과시키고, 2 X 50ml의 차거운 메틸렌 클로라이드로 세척하고, 진공하에 40℃에서 건조시켜 26g의 고체를 수득했다.

<575> 실시예 24C: 티게사이클린 모노하이드로클로라이드

<576> 티게사이클린(49g, 0.084mol)을 교반하면서 500ml의 주입용수에 분량으로 용해시켰다. 용액을 중간 다공도 편셀을 통해 여과시키고, 420ml의 주입용수로 세척했다. 용액을 0 내지 2℃로 냉각시키고, 5.6ml의 진한 HCl을 온도를 0 내지 2℃로 유지시키면서 적가했다. 초기 pH는 8.0이었고, 최종 pH는 6.0이었다. 용액을 샘플을 -30℃에서 결빙시키고 -15℃에서 동결건조시켜 동결건조시켰다. 선반 온도를 2시간 동안 21℃로 승온시켰다. 생성되는 고체(49.6g)를 분쇄하고, 4 내지 5℃에서 저장했다. 원소 분석: C(이론치 52.92%, 실측치 51.75%); H(이론치 6.73%, 실측치 6.75%); N(이론치 10.65%, 실측치 10.32%); Cl(이론치 5.4%, 실측치 5.5%).

<577> 비교 실시예 25

<578> 티게사이클린 모노하이드로클로라이드

<579> 실시예 25A: 9-클로로아세트아미도미노사이클린

<580> 메틸렌 클로라이드(325ml)를 -5 내지 0℃로 냉각시키고, 9-아미노미노사이클린 하이드로클로라이드(100g)를 10분 동안 적가했다. 트리에틸아민(77.6g)을 첨가하면서 온도는 -10 내지 -5℃로 유지시켰다. 메틸렌 클로라이드(133ml) 중의 97% 클로로아세트산 무수물(70g)의 용액을 20 내지 25℃에서 교반하여 제조하고, 45분 동안 반응 혼합물에 가하면서 반응 혼합물을 -10 내지 -2℃로 유지시켰다. 클로로아세트산 무수물 용액을 함유하는 플라스크를 31ml의 메틸렌 클로라이드로 세정하고, 세정물을 반응 혼합물에 첨가했다. 30분 동안 교반한 후, 반응을 HPLC로 분석하여 반응이 완료되었는지를 측정한다. 수성 중탄산나트륨(185ml, 0.05M)을 30분 동안 첨가하면서 반응 혼합물 온도를 0 내지 5℃로 유지시켰다. 10분 동안 교반한 후, 층을 분리하고, 황산나트륨(15g)을 유기 층에 첨가했다. 혼합물을 0 내지 5℃에서 15분 동안 교반시키고, 여과시켰다. 생성되는 케이크를 메틸렌 클로라이드(2 x 38ml)로 세정하고, 합한 여액을 20분 동안 4.19 l의 10:1 헵탄:이소프로판올로 옹긴 후 여액 플라스크의 15ml의 메틸렌 클로라이드 세정물로 옹겼다. 생성되는 현탁액을 20 내지 25℃에서 15분 동안 교반시킨 후, 여과시켰다. 케이크를 680ml의 10:1 헵탄:이소프로판올로 세정하고, 37 내지 40℃(5 내지 10mmHg)에서 24시간 동안 건조시켰다. HPLC에 의한 순도(면적%): 78.1.

<581> 실시예 25B: 티게사이클린

<582> 9-클로로아세트아미도미노사이클린(100g)을 격렬하게 교반하면서 교반기, 온도계 및 응축기가 장착된 2 l 들이 다구 환저 플라스크 중에서 0 내지 10℃에서 483ml의 3급-부틸아민에 첨가했다. 요오드화나트륨(16g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 33 내지 38℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 완료에 대해 HPLC로 분석한 후, 5 내지 10℃로 냉각시켰다. 메탄올(300ml)을 10분 동안 첨가한 후, 반응 용액을 350ml로 증류 농축시켰다(10 내지 17℃, 68mmHg). 제2 분량의 메탄올(600ml)을 농축물에 첨가하고, 혼합물을 350ml로 증발 농축시켰다. 메탄올(46ml) 및 냉수(565ml)를 첨가하면서 반응 온도를 30℃ 이하로 유지시켰다. 용액을 0 내지 5℃로 냉각시키고, pH를 100ml의 HCl 20° Be를 사용하여 4.0으로 조정했다. 용액을 500ml 수 세정물을 사용하여 5 l 들이 다구 플라스크에 옹긴 다음, 1 l의 물로 희석시켰다. 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반시킨 후, 세척된 엠버크롬(Amberchrom^R)(CG161) 수지[여기서, 세척된 엠버크롬(Amberchrom^R)(CG161M) 수지는 여과되고 균니트로화 된 180g의 엠버크롬(CG161M) 수지를 340ml의 5:1 물:메탄올 용액에 첨가함으로써 제조되었다. 22 내지 25℃에서 1시간 동안 교반시킨 후, 현탁액을 여과시켜 흡인 건조되는 습윤 케이크를 수득하였다. 습윤 케이크를 20℃에서 1시간 동안 340ml의 5:1 물:메탄올 용액 중에서 교반시킨 후, 여과시켰다. 당해 공정을 1회 더 반복하여 세척된 수지를 수득했다]를 첨가하고, 생성되는 현탁액을 20 내지 25℃에서 30분 동안 교반시켰다. 현탁액을 여과시키고, 생성되는 습윤 케이크를 340ml의 5:1 물:메탄올 용액에 첨가했다. 여액을 보관했다. 20 내지 25℃에서 30분 동안 교반시킨 후, 현탁액을 여과시키고, 생성되는 습윤 케이크를 제2의 340ml 분량의 5:1 물:메탄올 용액에 첨가했다. 이러한 제2 여액을 보관했다. 이 현탁액을 여과시키고, 생성되는 습윤 케이크를 제3의 340ml 분량의 5:1 물:메탄올 용액에 첨가했다. 여과시킨 후, 제3의 여액을 제1 및 제2 여액과 합하고, 0 내지 5℃로 냉각시켰다. 28% 수산화나트륨 11ml를 사용하여 pH 7.0으로 조정했다. 용액을 0 내지 5℃에서 16시간 동안 교반하여 필요에 따라 pH 7.0으로 조정하고, 22 내지 25℃에서 1시간 동안 교반시켜 필요에 따라 pH 7.0으로 조정했다. 수용액을 메틸렌 클로라이드(5 X 980ml)로 추출하여 각각 추출에 대해 pH 7.0으로 조정했다. 합한 유기 상을 분리 편셀로 옹기고, 수성 층을 분리했다. 유기 층을 100g의 황산나트륨과 합하고, 20 내지 25℃

에서 1시간 동안 교반시켰다. 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 케이크를 250ml의 메틸렌 클로라이드로 세정했다. 여액을 150ml로 증발 농축시킨(-5 내지 5°C, 150mmHg) 후, 1시간 동안 0 내지 5°C로 냉각시켰다. 생성되는 현탁액을 여과시키고, 케이크를 0 내지 5°C 메틸렌 클로라이드(2 x 30ml)로 세척시켰다. 습윤 케이크를 26 내지 32°C에서 용액이 수득될 때까지 메틸렌 클로라이드(335ml) 및 메탄올(37ml) 중에서 교반시켰다. 용액을 셀라이트를 통해 여과시키고, 셀라이트를 메틸렌 클로라이드(2 x 15ml)로 세정하고, 54ml로 증발 농축시켰다(-5 내지 5°C, 150mmHg). 먼저, 335ml의 메틸렌 클로라이드를 첨가하고 용적을 55 내지 70ml로 감소시킨 후, 254ml의 메틸렌 클로라이드를 첨가하고 용적을 90 내지 105ml로 감소시켜 농축 절차를 2회 반복하였다. 생성되는 현탁액을 0 내지 5°C에서 1시간 동안 교반시킨 후, 여과시키고 -10°C 메틸렌 클로라이드(2 x 25ml)로 세척시켰다. 고체를 35 내지 40°C에서 16시간 동안, 이어서 45 내지 50°C에서 27시간 동안 건조시켰다. HPLC에 의한 순도(면적%): 97.7%, C-4 에피머 1.23%.

<583> 정제

<584> 실시예 1

<585> 티게사이클린

<586> 조약한 티게사이클린(110.0g) 및 메틸렌 아세테이트(1.65 l)의 혼합물을 교반시키고, 30 내지 35°C로 가열시키고, 메탄올(550ml)을 15분 동안 가했다. 30 내지 35°C에서 유지시킨 후, 가온된 용액을 규조토(36g)로 여과시키고, 케이크를 메틸 아세테이트(2 x 106g)로 세척했다. 여액을 550ml로 증발 농축시켰다(20°C, 150mmHg). 메틸 아세테이트(1.1 l)를 첨가하고, 생성되는 현탁액을 550ml로 증발 농축시켰다(20°C, 150mmHg). 이 단계를 반복한 다음, 농축물을 0 내지 4°C로 1시간 동안 냉각시켰다. 생성되는 고체를 여과 수집하고, 0 내지 5°C 메틸 아세테이트(2 x 150ml)로 세척했다. 고체를 진공하(65 내지 70°C, 10mmHg)에 100시간 동안 건조시켜 목적하는 생성물 98.0g(수율: 89.1%)을 수득하였다. HPLC 면적%에 의한 순도: 98.8% 및 C-4 에피머 0.55%.

<587> 실시예 2

<588> 티게사이클린

<589> 9-아미노미노사이클린·HCl(140.0g)을 0 내지 4°C에서 840ml의 물에 적가했다. 3급-부틸글리신 산 클로라이드 하이드로클로라이드(154g)를 양호하게 교반하면서 15분 동안 첨가하면서 온도를 0 내지 4°C로 유지시켰다. 용액을 1 내지 3시간 동안 교반시켰다. 혼합물의 pH를 30% 수산화암모늄을 사용하여 7.2±0.2로 조정하고, 이때 온도를 0 내지 10°C에서 유지시켰다. 메탄올(930ml) 및 840ml의 메틸렌 클로라이드를 당해 용액에 첨가하고, 이를 20 내지 25°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 상을 분리시켰다. 수성 상을 3 X 600ml의 메틸렌 클로라이드로 추출시키고, 유기 상을 합하고, 건조시키고, 약 500ml 용적으로 농축시켰다. 생성되는 현탁액을 1시간 동안 0 내지 2°C로 냉각시켰다. 고체를 여과시키고, 건조시켜 생성물 120g(수율: 75%)을 수득했다. HPLC에 의한 순도(면적%): 98%, C-4 에피머 0.1%. MS(FAB): m/z 586(M+H); 585(M+).

<590> 실시예 3

<591> 티게사이클린

<592> 실시예 2에서 기술된 바와 같이 제조된 티게사이클린(15.00g)을 113ml의 아세톤 및 113ml의 메탄올에 첨가했다. 현탁액을 20 내지 25°C에서 1시간 동안 교반시킨 다음, 0 내지 2°C로 냉각시켰다. 1시간 동안 교반시킨 후, 현탁액을 여과시키고, 세척하여 12.55g의 생성물(수율: 83.7%)을 수득했다. HPLC에 의한 순도(면적%): >99%, C-4 에피머 0.4%.

<593> 실시예 4

<594> 티게사이클린

<595> 실시예 2에서 기술된 바와 같이 제조된 티게사이클린(105g)을 800ml의 아세톤 및 800ml의 메탄올에 첨가했다. 현탁액을 30 내지 35°C로 15분 동안 교반시킨 다음, 20 내지 25°C로 냉각시켰다. 20 내지 25°C에서 1시간 동안 유지시킨 후, 현탁액을 0 내지 4°C로 냉각시키고, 1시간 동안 유지시켰다. 고체를 여과시키고, 세척하여 83g의 생성물(수율: 79%)을 수득했다. HPLC에 의한 순도(면적%): >99%, C-4 에피머: 0.4%.

<596> 실시예 5

<597> 티게사이클린

<598> 기계적 교반기 및 질소 보호기가 장착된 1ℓ 들이 다구 플라스크에 94.3g의 조약한 습윤 티게사이클린(이 조약한 티게사이클린은 공급원 인터캠(Interchem)으로부터 취득된 미노사이클린·HCl로부터 제조되었다), 메탄올(305g, 386ml) 및 아세톤(291g, 368ml)을 첨가했다. 혼합물을 16 내지 23℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 슬러리를 9cm 뷔흐너 편벨 상에서 #1 와트만지를 사용하여 여과시켰다. 습윤 케이크를 20 내지 25℃에서 메탄올(87g, 110ml)로 세척시켰다. 습윤 케이크를 흡인 및 질소 보호로 0.1시간 동안 건조시켰다. 습윤 케이크(75.3g)를 1ℓ 들이 다구 플라스크로 반환시키고, 메탄올(233g, 295ml) 및 아세톤(244g, 309ml)의 용액을 첨가했다. 슬러리를 15 내지 20℃에서 5.5시간 동안 교반시켰다. 슬러리를 9cm 뷔흐너 편벨 상에서 #1 와트만지를 사용하여 여과시켰다. 습윤 케이크를 18 내지 24℃에서 메탄올(70g, 88ml)로 세척시켰다. 습윤 케이크를 0.1시간 동안 흡인 및 질소 보호로 건조시켰다. 습윤 케이크(59.0g)를 1ℓ 들이 다구 플라스크로 반환시키고, 메탄올(195g, 247ml) 및 아세톤(187g, 236ml)의 용액을 첨가했다. 슬러리를 18 내지 24℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 슬러리를 9cm 뷔흐너 편벨 상에서 #1 와트만지를 사용하여 여과시켰다. 습윤 케이크를 20 내지 25℃에서 메탄올(55g, 70ml)로 세척시켰다. 습윤 케이크를 0.1시간 동안 흡인 및 질소 보호로 건조시켰다. 습윤 케이크(48.9g)를 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 분석을 위해 샘플링했다(총 불순물= 0.62%, 미노사이클린= 0.17%, C-4 에피머= 0.35%, 기타 최대 단일 불순물= 0.05%).

<599> 습윤 케이크(48.9g)를 진공 증발 착수로 2ℓ 들이 다구 플라스크에 옮겼다. 습윤 케이크에 메탄올(90g, 114ml)과 디클로로메탄(1,023g, 772ml)의 예비혼합된 용액을 첨가했다. 슬러리를 15 내지 20℃에서 교반시켜 적색 용액을 수득했다. 당해 용액을 13 내지 17℃에서 0.8시간 동안 330mmHg의 진공으로 160ml로 증발시켜 오렌지색 슬러리를 수득했다. 2ℓ 플라스크에 디클로로메탄(818g, 617ml)을 첨가하고, 슬러리를 6 내지 13℃에서 0.7시간 동안 817mmHg의 진공으로 183ml로 재증발시켰다. 디클로로메탄(635g, 479ml)을 첨가하고, 슬러리를 6 내지 7℃에서 0.6시간 동안 817mmHg의 진공으로 183ml로 재증발시켰다. 생성되는 오렌지색 슬러리를 0 내지 5℃로 냉각시키고, 0 내지 5℃에서 2시간 동안 교반하면서 유지시켰다. 슬러리를 7cm 뷔흐너 편벨 상에서 #1 와트만지를 사용하여 여과시켰다. 습윤 케이크를 0℃에서 2개의 69g(52ml) 분량의 디클로로메탄으로 세척했다. 습윤 케이크를 질소 보호하에 5분 동안 흡인 건조시켰다. 습윤 케이크 샘플(48.7g)을 HPLC 분석을 위해 제공했다(총 불순물= 0.49%, 미노사이클린= 0.12%, C-4 에피머= 0.32%, 기타 불순물= 0%). 이어서, 습윤 케이크를 25℃에서 < 10mmHg의 진공으로 57.5시간 동안 2.2%의 디클로로메탄 수준으로 건조시켜 32.3g의 티게사이클린(수율: 34.2%)을 수득했다.

<600> 이 절차는 공급원 호비온(Hovione) 및 니폰 가야쿠(Nippon Kayaku)로부터 취득된 미노사이클린·HCl로부터 제조된 조약한 티게사이클린을 사용하여 따른다. 미노사이클린·HCl 출발 물질의 각 공급원을 사용하여 상기 공정으로부터 수득된 티게사이클린 중에 존재하는 불순물의 비교를 표 5 및 6에 제시했다. 이들 표는 당해 공정이 불순물 수준이 낮은 티게사이클린을 우수한 수율로 제공한다는 것을 보여준다.

표 5

미노사이클린·HCl 공급원	티게사이클린 처리 단계	최종 티게사이클린에서의 총 불순물(%)	취득된 미노사이클린·HCl (%)	최종 티게사이클린에서의 C-4 에피머 (%)
니폰 가야쿠 조생성물	조생성물	0.71	0.33	0.26
니폰 가야쿠 정제됨	정제됨	0.26	0.13	0.13
인터캠 조생성물	조생성물	0.66	0.17	0.29
인터캠 정제됨	정제됨	0.38	0.10	0.15
호비온 조생성물	조생성물	0.64	0.18	0.32
호비온 정제됨	정제됨	0.39	0.13	0.14

<601>

표 6

시험	니폰 가야쿠	인터캠	호비온
설명	오렌지색 분말	오렌지색 분말	오렌지색 분말
수율 (g)	28.5	32.3	36.4
농도 (%) ¹	100	99.6	99.6
전체 불순물 (%) ²	0.13	0.23	0.25
LSI (%) [RRT] ³	brl ⁴	0.13 [0.64]	0.07 [0.67]
미노사이클린 (%)	0.13	0.10	0.13
에피머 (%)	0.13	0.15	0.14
디클로로메탄 (%)	1.3	2.2	2.1
메탄올 (%)	0.001	0.003	0.002
아세톤 (%)	0.001	brl ⁵	brl
헵탄 (%)	0.001	brl ⁶	brl
이소프로필 알코올 (%)	0.002	brl ⁷	brl
톨루엔 (ppm)	brl ⁸	brl	brl
N,N- 디메틸 - 포름아미드 (ppm)	brl ⁹	brl	brl
물 (KF, %)	1.32	0.72	0.51
점화시 잔사 (%)	0.039	0.005	0.014
IR	포지티브	포지티브	포지티브
비선광도 ¹ (°)	-219.4	-213.4	-218.7
결정화도	일치함	일치함	일치함
수율 (%)	21	26	24
수율 (교정됨, %) ¹⁰	24	30	27
미노로부터의 수율 (%)	10	12	13
미노로부터의 수율 (교정됨, %) ¹⁰	11	13	14

<602>

<603>

1. 무수 기준, 용매 부재. 2. 에피머 제외. 3. C-4 에피머 및 미노사이클린을 제외한 최대 단일 불순물(LSI). GAR-936에 대한 상대적 체류 시간(RRT). 4. brl: 기록 한계 이하, HPLC에 대해 0.05%. 5. 0.0005%의 brl. 6. 0.0003%의 brl. 7. 0.0030%(단일 샘플)의 brl. 8. 2ppm의 brl. 9. 63ppm의 brl. 10. 출발 물질 및 생성물의 농도 교정.

<604>

실시예 6

<605>

티게사이클린

<606>

조약한 티게사이클린 습윤 케이크(72.5kg, 무수 중량 38.2kg(여기서 무수 중량은 건조시 손실량 데이터로부터 계산됨))를 교반시키고, 191kg(5부) 아세톤 및 191kg(5부) 메탄올 중에서 슬러리화시켰다. 이어서, 슬러리를 30 내지 36°C로 가온시키고, 바로 19 내지 25°C로 냉각시키고, 19 내지 25°C에서 2시간 동안 정치시켰다. 이어서, 슬러리를 0 내지 6°C로 냉각시키고, 0 내지 6°C에서 1시간 동안 정치시켰다. 여과시키고 2 x 34kg(0.9부) 아세톤/메탄올(1:1)로 세척한 후, 습윤 케이크를 미노사이클린(0.23%), 9-아미노미노사이클린(0%) 및 C-4 에피머 이외의 최대 단일 불순물(0.09%)에 대해 시험했다. C-4 에피머 함량 1.12%였다. 분석 데이터를 기초로 하여, 추가의 재슬러리를 실행하지 않았다. 습윤 케이크에 440kg(11.5부)의 메틸렌 클로라이드 및 39.3kg(1.0부) 메탄올을 첨가하고, 혼합물을 30 내지 36°C로 가열하여 용해시켰다. 배치 용액을 0.3µm 발열원 환원 필터 및

0.2 μ m 정제 필터를 통해 여과시켰다. 이어서, 3회 진공 증류를 제2 및 제3 증류 전에 메틸렌 클로라이드 체이스(각각 440kg 및 339kg)를 사용하여 수행하여 메탄올을 제거시켰다. 잔류성 메탄올 수준은 0.3%였다. 배치를 0 내지 6 $^{\circ}$ C로 냉각시키고, 1시간 동안 교반시켰다. 배치를 여과시키고, 2 x 42.1kg(1.1부)의 예비냉각된(-13 내지 -7 $^{\circ}$ C) 메틸렌 클로라이드로 세척하고, 60 $^{\circ}$ C 이하에서 건조시 손실량 <2.5%로 건조시켰다. 물질을 분쇄하여 22.3kg의 티게사이클린(수율: 58%)을 수득했다. HPLC 면적%에 의한 순도: 98.2%, C-4 에피머: 1.55%, 미노사이클린 0.1%, 9-아미노미노사이클린 0%, 단일 최대 기타 불순물= 0.08%.

<607> 실시예 7

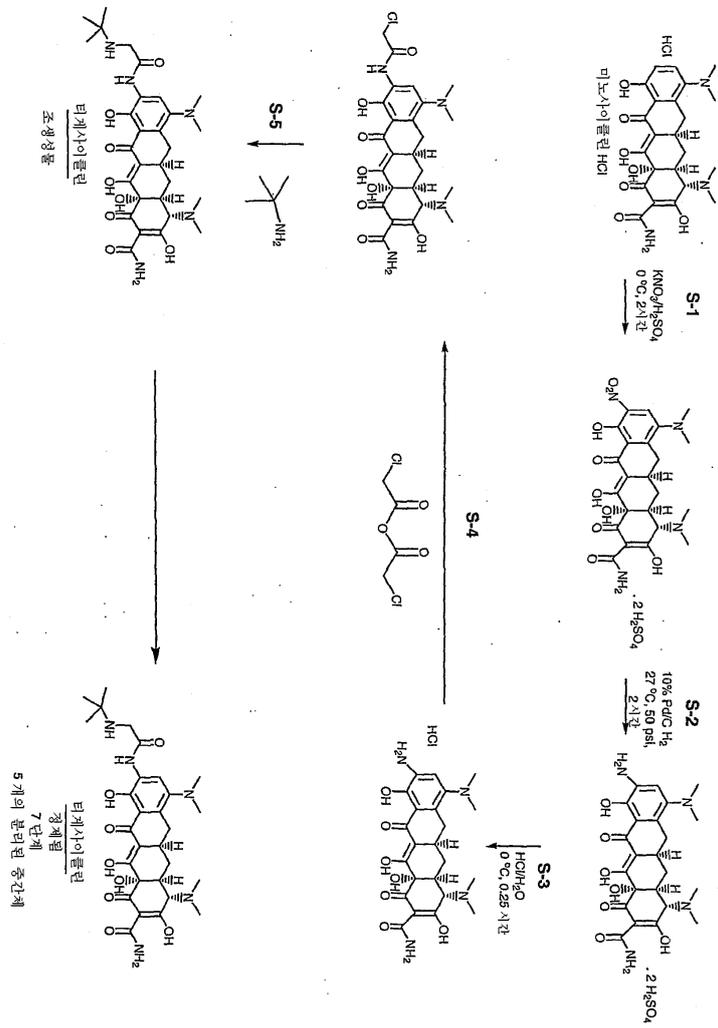
<608> 티게사이클린

<609> 조약한 티게사이클린 습윤 케이크(103.5kg, 53.4kg 무수 중량(여기서, 무수 중량은 건조시 손실량 데이터로부터 계산됨))를 교반시키고, 191kg(5.1부) 아세톤 및 191kg(5.1부) 메탄올에 슬러리화시켰다. 이어서, 슬러리를 30 내지 36 $^{\circ}$ C로 가온시키고, 바로 19 내지 25 $^{\circ}$ C로 냉각시키고, 19 내지 25 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 정치시켰다. 이어서, 슬러리를 0 내지 6 $^{\circ}$ C로 냉각시키고, 0 내지 6 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 정치시켰다. 여과시키고 2 x 34kg(0.9부) 아세톤/메탄올(1:1)로 세척한 후, 습윤 케이크를 미노사이클린(0.12%), 9-아미노미노사이클린(0%) 및 C-4 에피머 이외의 최대 단일 불순물(0.13%)에 대해 시험했다. C-4 에피머 함량 0.37%였다. 분석 데이터를 기초로 하여, 추가의 재슬러리를 실행하지 않았다. 습윤 케이크에 440kg(11.7부)의 메틸렌 클로라이드 및 55.7kg(1.0부) 메탄올을 첨가하고, 혼합물을 30 내지 36 $^{\circ}$ C로 가열하여 용해시켰다. 배치 용액을 0.3 μ m 발열원 환원 필터 및 0.2 μ m 정제 필터를 통해 여과시켰다. 이어서, 3회 진공 증류를 제2 및 제3 증류 전에 메틸렌 클로라이드 체이스(각각 624kg 및 481kg)를 사용하여 수행하여 메탄올을 제거시켰다. 잔류성 메탄올 수준은 1.07%였다. 배치를 0 내지 6 $^{\circ}$ C로 냉각시키고, 1시간 동안 교반시켰다. 배치를 여과시키고, 3 x 59.7kg(각각 1.1부)의 예비냉각된(-13 내지 -7 $^{\circ}$ C) 메틸렌 클로라이드로 세척하고, 60 $^{\circ}$ C 이하에서 건조시 손실량 <2.5%로 건조시켰다. 물질을 분쇄하여 31.7kg의 티게사이클린을 제1 크롭으로서 수득했다. 결정화기 중의 잔류성 생성물로 이루어진 제2 크롭을 추가 2.5kg 제공했다. 두 크롭은 조약한 티게사이클린으로부터 64% 수율을 나타낸다.

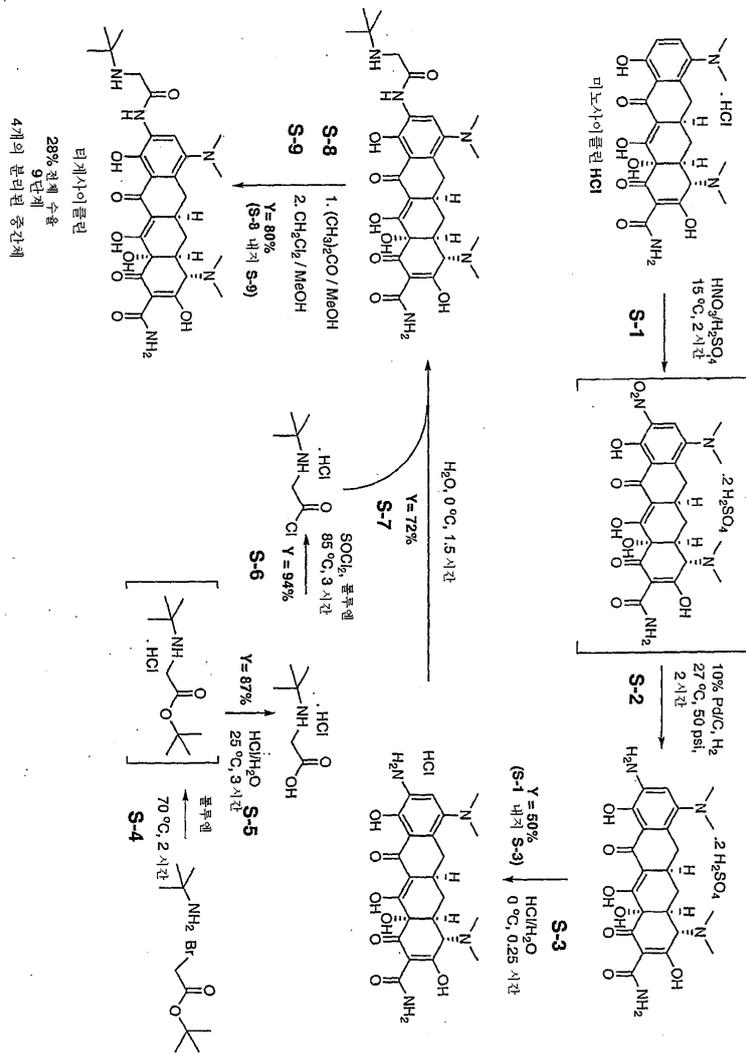
<610> 본 발명은 본 발명이 양태 및 이의 비제한적 실시예의 논의로 기술되었고, 당해 기술 분야의 숙련가들은 명세서 및 청구범위의 숙지시, 본 발명의 의도된 범위내에 또한 속하는 기타 양태 및 변형을 예상할 수 있고, 따라서 본 발명의 범위는 단지 첨부된 청구의 범위에 의해 파악되고 규정된다.

도면

도면1



도면2



도면3

