

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN  
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 861494 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS  
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG  
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE  
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **861494**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification (IPC<sup>4</sup>)  
**C07D493/10**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **08.04.1986**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.04.1986**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **10.10.1986**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

09.04.1985 US 721360

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 •Pfizer Inc.,** 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •Moore, Bernard Shields,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab,** Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

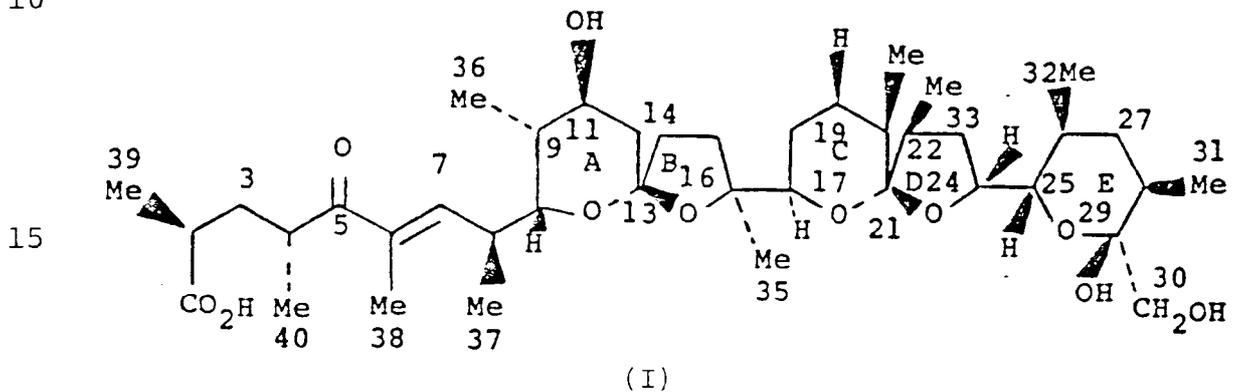
**Kiteinen, vedetön natrium-19 -deoksiaglykonidianemysiini.**

**Kristallinisk, vattenfri natrium-19 -deoksiaglykondianemycin.**

Kiteinen, vedetön natrium-19-deoksiaglykonidianemysiini

19-deoksiaglykonidianemysiini on ionoforiantibi-  
ootti, jonka kuvaavat Celmer, et al. US-patentissa nro  
5 4 431 801 ja Westley, et al. julkaisussa J. Antibiotics,  
37, 813 (1984). Tämä yhdiste, joka aktiivisesti vastustaa  
coccidiosista, enteritistä, sikojen dysenteriaa ja theile-  
riosista, ollen myös tehokas siipikarjan ja märehitijöiden  
kasvun edistäjä, on kemialliselta rakenteeltaan seuraava:

10



20

19-deoksiaglykonidianemysiini eristetään Strepto-  
myces halstedii ATCC 31812:sta natriumsuolana puhtaus-  
asteeltaan noin 90 % biologiseen aktiivisuuteen perustuen.  
Suola voidaan puhdistaa kiteyttämällä uudelleen lukuisis-  
ta eri liuottimista. Mikäli se kiteytetään uudelleen kiin-  
nittämättä huomiota liuottimen puhtauteen, se kiteytyy  
25 hydraattina. Vaikkakin uudelleen kiteytetty tuote näyttää  
olevan suhteellisen puhtas suuren suorituskyvyn neste-  
kromatografian perusteella, sen kiteet eivät ole tasalaa-  
tuisia röntgensäteiden ja differentiaalipyyhkäisykalori-  
metrian (DSC) perusteella ja sen sulamispiste on vaihte-  
leva. Kiteisen hydraatin tyhjökuivaus tuottaa amorfisen  
30 kiinteän aineen. Lisäksi tiettyjen orgaanisten liuottimien  
käyttö uudelleen kiteytyksessä tuottaa hydraatin, joka on  
amorfinen ja hygroskooppinen.

Siten tähän mennessä tunnetuilla natrium-19-deoksiaglykonidianemysiinin fysikaalisilla muodoilla on ominaisuuksia, jotka eivät lääkkeessä ole hyväksyttäviä, koska ne tekevät mainitun lääkkeen farmaseuttisesta yhdistelystä vaikean tentävän. Edelleen yhdenmukaisten ominaispiirteiden, kuten sulamispisteen, kiderakenteen, differentiaali-  
5 pyyhkäisykalorimetrin, jne puuttuminen tekee natrium-19-deoksiaglykonidianemysiinin puhtauden rutiinianalyysitehtävän äärimmäisen vaikeaksi, ellei mahdottomaksi.

10 Nyt on keksitty, että 19-deoksiaglykonidianemysiinin stabiili, vedetön, kiteinen muoto voidaan valmistaa menetelmällä, joka sisältää askeleet, joilla  
a) väkevöidään metyleenikloridiliuosta, joka sisältää vähemmän kuin 0,05 % vettä ja 19-deoksiaglykonidianemysiiniä,  
15 kunnes kiteytyminen tapahtuu;  
b) lisätään vähintään sama tilavuus kuivaa heksaania saatuun lietteeseen; ja  
suodatetaan ja kuivataan kiinteät aineet.

Tämän menetelmän edullinen piirre on metyleenikloridin väkevöiminen lämmittämällä kiehumispisteen yläpuolel-  
20 le ilmakehän paineessa.

Myöskin esillä olevaan keksintöön osana kuuluu kiteinen, vedetön natrium-19-deoksiaglykonidianemysiini.

25 Esillä olevan keksinnön menetelmä sisältää useita askeleita, joista ensimmäinen on kuivan natrium-19deoksiaglykonidianemysiinin metyleenikloridiliuoksen väkevöinti pisteeseen, jossa mainitun natriumsuolan kiteytyminen tapahtuu.

30 Koska natrium-19-deoksiaglykonidianemysiini pyrkii sitomaan veden orgaanisesta liuottimesta sen tavallisesti kiteytyessä monohydraattina, on metyleeniklorid-natrium-19-deoksiaglykonidianemysiiniliuoksen välttämättä oltava kuiva. Sen mukaisesti on käytettävä metyleenikloridi-natrium-19-deoksiaglykonidianemysiiniliuosta, joka sisältää vähemmän kuin 0,05 % vettä, jos on saatava natriumsuolan vede-  
35

töntä muotoa. Veden poistuminen metyleenikloridinatrium-19-deoksiaglykonidianemysiiniliuoksesta voidaan saada aikaan useilla tavoilla, kuten kuivaamalla kemiallisilla kuivausaineilla kuten natriumsulfaatilla, magnesiumsulfaatilla, jne; myöskin voidaan käyttää muita kuivausmenetelmiä, joissa käytetään molekyylliseuloja tai jäännösveden atseotrooppista poistamista.

On edullista väkevöidä metyleenikloridi ilmakehän paineessa. Olisi käytettävä riittävästi lämpöä liuottimen kiehumisen aikaansaamiseksi. Voidaan käyttää vaihtoehtoisia väkevöintimenetelmiä, kuten haihduttamista huoneen lämpötilassa inertissä kaasuvirrassa kosteudettomassa järjestelmässä tai liuoksen väkevöintiä tyhjöissä lämmitäten liuottimen kiehumispisteen alapuolelle.

Kun natrium-19-deoksiaglykonidianemysiini alkaa kiteytyä metyleenikloridiliuoksesta, suoritetaan tämän menetelmän toinen askel ja heksaania lisätään lietteeseen tai seokseen mahdollisimman täydellisen halutun tuotteen talteen oton metyleenikloridista varmistamiseksi. On myös keksitty, ettei heksaani vain auta tuotteen kiteytymistä metyleenikloridista, vaan se on puuttumatta kiteenmuodostustyypin, joka alun perin alkoi väkevöitäessä metyleenikloridiliuosta. Käytetyn heksaanin on myös välttämättä oltava kuivaa ja sisällettävä vähemmän kuin 0,05 % vettä, joka voidaan saada aikaan käyttämällä mitä tahansa yllä mainittua kuivaamistapaa.

Käytetyn heksaanin määrä ei ole kriittinen, vaikka riittäviä määriä pitäisi käyttää varmistamaan, että mahdollisimman suuri määrä natrium-19-deoksiaglykonidianemysiinistä kiteytyy liuotinseoksesta. Sen jälkeen, kun kiteytyminen on tapahtunut, riittää heksaania vähintään sama tilavuus kuin metyleenikloridia suorittamaan halutun tuotteen suurimman osan talteen ottamisen. Pienemmät määrät johtavat huonompaan saantoon, samalla kun suuremmat määrät eivät tarjoa mitään erityisetua.

Kiteyttämisen jälkeen tuote suodatetaan ja kuivataan. Suodatettaessa on suotavaa ylimääräisen veden suodatetulle tuotteelle kondensoitumisen välttämiseksi minimoida suodatettujen kiinteiden aineiden yli vedettävän ilman määrä. Suodatus kuivassa typpi-ilmakehässä voi myös  
 5 suojata kakkua liialta kosteudelta. Suodatetut heksaanista kosteat kiinteät aineet voidaan kuivata kuivausuunissa ilmakehän paineessa tai tehokkaammin korotetuissa lämpötiloissa tyhjiössä.

10 Saadut kiteet ovat hauraita sauvoja, suhteellisen laajamuotoisia, siten myllytystä helpottaen. Suodatettujen kiinteiden aineiden Karl Fisher - vesimittaukset osoittavat niiden sisältävän noin 0,2-0,7 % vettä. Kiteiden sulamispiste on hyvin terävä ja differentiaalipyyhkäisykalorimetriassa niillä on yksi terävä endotermi.  
 15

Seuraavat esimerkit annetaan pelkästään kuvauksen laajennustarkoituksessa.

#### Esimerkki 1

20 Liuokseen, joka sisältää 1960 g 19-deoksiaglykonidianemysiinin natriumsuolaa (aktiivisuus 88,2 %) 23,5 litrassa metyleenikloridia, lisättiin 1,2 kg 4A molekyyli-seuloja ja saadun seoksen annettiin poreilla huoneen lämpötilassa tunnin ajan. Seos suodatettiin ~~2~~ 2 Whatman paperin ja 784 g:n piimaata läpi ja piimaa-seulakakku pestiin 8 litralla metyleenikloridia. Yhdistetty suodos ja  
 25 pesunesteet väkevöitiin ilmakehän paineessa höyryhaudelämpötiloissa noin 3,8 litraksi, johon aikaan kiteinen sakka alkoi muodostua. Poistettiin vielä 500 ml liuotinta, lämmityshaude poistettiin ja 11 litraa heksaania lisättiin tassa  
 30 saisena virtana sekoittaen. Seoksen annettiin poreilla yhden tunnin ajan ja kiteinen tuote suodatettiin, pestiin 8 litralla kuivaa heksaania ja kuivattiin 50°C:ssa ja 133,3 Pa:ssa, 1566 g (90,6 % saanto), sp 215,5-217,5°C, vesipitoisuus 0,24 % (KF) ja differentiaalipyyhkäisykalorimetri (DSC) 225,88°C, (endotermi 9,75 cal/g).  
 35

Esimerkki 2

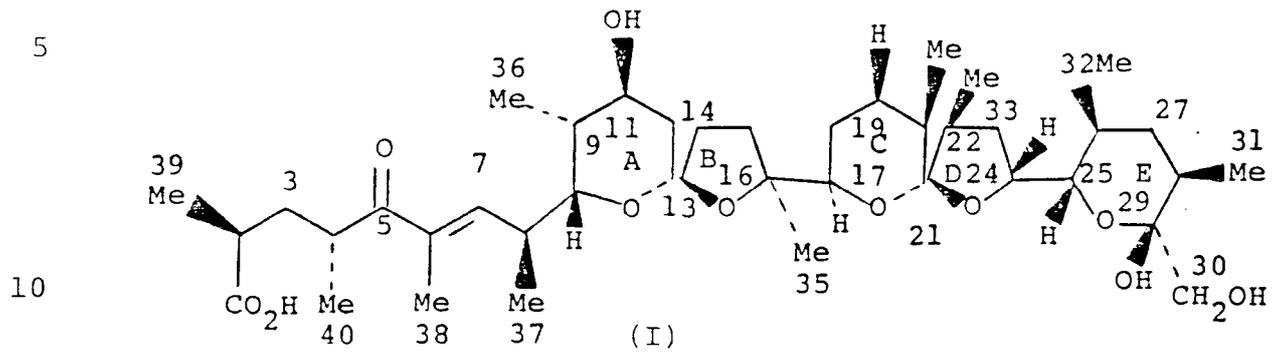
Kymmenen grammaa 19-deoksiaglykonidianemysiinin natriumsuolaa (aktiivisuus 88,2 %) liuotettiin 100 ml:aan metyleenikloridia, jota seurasi 7 g 4A molekyyli-

5 seulojen lisääminen. Tunnin sekoittamisen jälkeen seos suodatettiin 4 g:n piimaata läpi ja jäännös pestiin 50 ml:lla metyleenikloridia. Pesunesteet ja suodos yhdistettiin ja väkevöitiin höyryhauteella noin 20-25 ml:ksi, jossa pisteessä tuote kiteytyi. Lämmitys poistettiin ja

10 60 ml kuivaa heksaania lisättiin lietteeseen. Seosta sekoitettiin 2,4 tunnin ajan ja tuote suodatettiin, pestiin 50 ml:lla kuivaa heksaania ja tyhjökuivattiin 50°C:ssa ja 400 Pa:n paineessa 7,8 g (88,3 % saanto), sp 216,5-218°C, vesipitoisuus 0,68 % (KF) ja DSC 225,04°C.

## Patenttivaatimukset:

## 1. Menetelmä kaavan



mukaisen yhdisteen kiteisen, vedettömän natriumsuolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että se sisältää askeleet, joilla

- 15
- a) metyleenikloridiliuosta, joka sisältää mainittua kaavan I mukaista yhdistettä, väkevöidään, kunnes kiteytyminen tapahtuu;
- b) lisätään vähintään sama tilavuus kuivaa heksaania, joka
- 20 sisältää < 0,05 % vettä, saatuun lietteeseen; ja
- c) suodatetaan ja kuivataan kiinteät aineet.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että metyleenikloridiliuos väkevöidään lämmittämällä kiehumispisteen yläpuolella ilmakehän paineessa.

25

L11

Hak.n:o 861494

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökninga

\_\_\_\_\_

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI \_\_\_\_\_

CH \_\_\_\_\_

DE \_\_\_\_\_

DK \_\_\_\_\_

FR \_\_\_\_\_

GB \_\_\_\_\_

NO \_\_\_\_\_

SE \_\_\_\_\_

US P 4.431.801 CO7H 3/06

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP \_\_\_\_\_

WO \_\_\_\_\_

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

16/3-91 Pellus Sahminen

Allekirjoitus