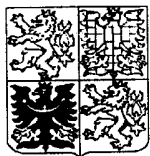


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

288 601

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1995 - 960**

(22) Přihlášeno: **14.04.1995**

(30) Právo přednosti:
15.04.1994 HR 1994/40251

(40) Zveřejněno: **15.11.1995**
(Věstník č. 11/1995)

(47) Uděleno: **28.05.2001**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **11.07.2001**
(Věstník č. 7/2001)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:
C 07 H 17/08

(73) Majitel patentu:

PLIVA FARMACEUTSKA, KEMIJSKA,
PREHRAMBENA I KOZMETIČKA
INDUSTRIJA, DIONIČKO DRUŠTVO, Zagreb,
HR;

(72) Původce vynálezu:

Lopotar Nevenka, Zagreb, HR;
Mutak Stjepan, Zagreb, HR;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA, a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14021;

(54) Název vynálezu:

**Způsob přípravy dihydrochloridu
azithromycinu**

(57) Anotace:

Monohydrát azithromycinu nebo dihydrát azithromycinu
rozpuštěný v nižším (C₁-C₄)alkoholu nebo nižším
(C₃-C₆)ketonu se nechá reagovat s 1,6 až 2 ekv. plynného
chlorovodíku rozpuštěného v suchém nižším (C₁-C₄)alkoholu
v koncentraci 12 až 20 % (hmotn./obj.) a při teplotě 10 až
15 °C, získaný produkt se vysráží přidávkem nerozpouštědla
při teplotě 10 až 25 °C, při poměru
rozpouštědlo:nerozpouštědlo 1:1,8 až 1:8 (obj./obj.) a potom
se izoluje filtrací.

CZ 288601 B6

Způsob přípravy dihydrochloridu azithromycinuOblast techniky

Předložený vynález se týká nového způsobu přípravy dihydrochloridu azithromycinu, který je farmaceuticky přijatelnou solí antibiotika azithromycinu, použitelného jako antibakteriální činidlo se širokým spektrem účinnosti.

Dosavadní stav techniky

Azithromycin, polosyntetické makrolidové antibiotikum, je představitelem třídy azalidů (Kobrehel G. a spol., BE 892357, 7/1982; Bright G.M., US 4474768, 10/1984), vykazujících široké spektrum účinnosti vůči mikrobům, zahrnujícím gram-negativní bakterie a intracelulární mikroorganismy. Jeho dihydrátová forma (SumamedTM) se používá ve farmaceutických přípravcích vhodných pro perorální podání pro léčení infekčních bakteriálních chorob.

Stejně biologické vlastnosti jsou známy pro jeho adiční sůl, která pro svoji dobrou rozpustnost ve vodném médiu může být použita pro parenterální podání ve farmaceuticky vhodných formách (injekce, infuze).

Dosud byly popsány v literatuře dva způsoby přípravy dihydrochloridu azithromycinu. Podle Brighta (výše citovaný US patent) se reakce azithromycinu a hydrochloridu pyridinu provádí v methylenchloridu a, po odpaření rozpouštědla, se dihydrochlorid azithromycinu izoluje z vodného roztoku lyofilizací v 54,4% výtěžku.

Podle Djokiče a spol., J.Chem.Research (M), 1988, 1239-1261, se dihydrochlorid azithromycinu získá lyofilizací chlorovodíkového vodného roztoku azithromycinu (pH 6,4 až 6,5) v 91,6% výtěžku.

Nyní bylo nalezeno - a to představuje objekt vynálezu - že dihydrochlorid azithromycinu může být připraven novým srážecím postupem, který je přijatelnější z ekonomického a technického hlediska, než postupy, které dosud byly popsány v literatuře.

Podstata vynálezu

Bylo zajištěno, že dihydrochlorid azithromycinu může být získán reakcí mono- nebo dihydrátu azithromycinu rozpuštěného v nižších C₁-C₄ alkoholech nebo nižších C₃-C₆ ketonech se 2 ekv. plynného chlorovodíku rozpuštěného v suchém nižším C₁-C₄ alkoholu v koncentraci 12 až 20 % (hmotn./obj.) a při teplotě 10 až 15 °C, a produkt se vysráží přidávkou nerozpouštědla k reakční směsi nebo nalitím reakční směsi do nerozpouštědla při teplotě 10 až 25 °C.

Výrazem „nižší alkoholy“ jsou míněny alkoholy jako je methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol a jejich isomerní formy.

Výrazem „nižší ketony“ jsou míněny ketony jako je dimethylketon, methylethylketon, isobutyl-methylketon a podobné sloučeniny, ve kterých jsou mono- a dihydrát azithromycinu dobře rozpustné a které jsou také mísitelné s nerozpouštědly produktu, jako jsou ethery, výhodně diisopropylether.

Poměr rozpouštědla k nerozpouštědlu se může měnit od 1 : 1,8 do 1 : 8 a nejvýhodnější je poměr 1 : 5,8 (hmotn./obj.).

Po ukončení přikapávání reaktantů se reakční směs míchá další hodinu v uvedeném teplotním intervalu, potom se získaný dihydrochlorid azithromycinu odfiltruje, promyje se studeným nerozpouštědlem a suší se ve vakuu.

Způsob přípravy dihydrochloridu azithromycinu podle předloženého vynálezu je ilustrován následujícími neomezuujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

K roztoku dihydrátu azithromycinu (5 g, 0,0064 mol) v isopropanolu (20 ml), se překape 2,5 ml 18% roztoku plynného chlorovodíku v suchém isopropanolu (0,0124 mol plynného chlorovodíku) za míchání během 5 minut při teplotě 10 až 15 °C. Výsledná reakční směs se přikape do diisopropyletheru (130 ml) za míchání během 30 minut. V míchání reakční směsi se pokračuje další hodinu při teplotě místnosti, potom se sraženina odfiltruje, promyje se studeným isopropanolem (5 ml) a suší se 5 hodin ve vakuové sušárně při 40 °C. Získá se 5,15 g (98,4 %) dihydrochloridu azithromycinu, t.t. 186 až 192 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 2,84 (s, 9H N(CH₃)₂ a NCH₃)
3,36 (s, 3H, OCH₃).

Elementární analýza pro C₃₈H₇₂O₁₂N₂ · 2 HCl

vypočteno 8,63 % Cl
nalezeno 8,40 % Cl.

15 Příklad 2

K roztoku dihydrátu azithromycinu (5 g, 0,0064 mol) v acetonu (10 ml), se za míchání během 5 minut přikape 2,5 ml 18% roztoku plynného chlorovodíku v suchém isopropanolu (0,0124 mol plynného chlorovodíku) při teplotě 10 až 15 °C. Potom se za udržování téže teploty přikape k reakční směsi během 1 hodiny diisopropylether (60 ml), vysrážená sůl se odfiltruje. Získá se 5,20 g (98,9 %) dihydrochloridu azithromycinu.

Příklad 3

Postupem podle příkladu 2 se z dihydrátu azithromycinu (2 g, 0,0025 mol) rozpuštěného v acetonu (4 ml) reakcí s 1,15 ml 12,9% roztoku plynného chlorovodíku v suchém methanolu (0,0041 mol plynného chlorovodíku), získá 2,06 g (98,5 %) dihydrochloridu azithromycinu.

25 Příklad 4

Způsobem podle příkladu 1 se z monohydrátu azithromycinu (2 g, 0,0026 mol) rozpuštěného v methanolu (8 ml), 1,16 ml 12,9% roztoku plynného chlorovodíku v suchém methanolu (0,0041 mol plynného chlorovodíku) a diisopropyletheru (16 ml), získá 2,10 g (98,5 %) dihydrochloridu azithromycinu.

30

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy dihydrochloridu azithromycinu, **vyznačující se tím**, že se monohydrát azithromycinu nebo dihydrát azithromycinu rozpuštěný v nižším C₁–C₄ alkoholu nebo nižším C₃–C₆ ketonu nechá reagovat s 1,6 až 2 ekvivalenty plynného chlorovodíku rozpuštěného v suchém nižším C₁–C₄ alkoholu v koncentraci 12 až 20 % hmotn./obj. a při teplotě 10 až 15 °C, získaný produkt se vysráží přidávkem nerozpouštědla při teplotě 10 až 25 °C, při poměru rozpouštědlo : nerozpouštědlo 1 : 1,8 až 1 : 8 obj/obj. a potom se izoluje filtrací.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že nerozpouštědlem je ether, výhodně diethylether nebo diisopropylether.

40

Konec dokumentu
