



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 066 324** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 H 17/08**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 4742955/04, 09.07.1987
(46) Дата публикации: 10.09.1996
(56) Ссылки: Патент США № 4474768, кл. C 07H 17/08, 1983. Патент США № 4517359, кл. C 07 H 17/08, 1984.
(86) Заявка PCT:
US 87/01612 (09.07.87)

(71) Заявитель:
Пфайзер Инк. (US)
(72) Изобретатель: Дуглас Дж. М. Аллен[US],
Кевин М. Невью[US]
(73) Патентообладатель:
Пфайзер Инк. (US)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ДИГИДРАТ АЗИТРОМИЦИНА И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:
Использование: в качестве
бактерицидного средства. Сущность
изобретения: кристаллический дигидрат
азитромицина

(9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромици
н А). Реагент 1: моногидрат азитромицина.
Реагент 2: смесь тетрагидрофурана и гексана
в присутствии двух молярных эквивалентов
воды. 2 с.п. ф-лы.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 066 324** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 07 H 17/08**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 4742955/04, 09.07.1987

(46) Date of publication: 10.09.1996

(86) PCT application:
US 87/01612 (09.07.87)

(71) Applicant:
Pfizer Inc. (US)

(72) Inventor: Douglas Dzh. M. Allen[US],
Kevin M. Nev'ju[US]

(73) Proprietor:
Pfizer Inc. (US)

(54) CRYSTALLINE AZITHROMYCIN DEHYDRATE, AND PROCESS FOR PREPARATION THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: crystalline azithromycin dihydrate of formula 9-deoxo-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A. Reagent

1: azithromycin monohydrate. Reagent 2: mixture of tetrahydrofuran and hexane in the presence of two molar equivalents of water. EFFECT: improved properties of the title compound. 2 cl

RU 2 0 6 6 3 2 4 C 1

RU 2 0 6 6 3 2 4 C 1

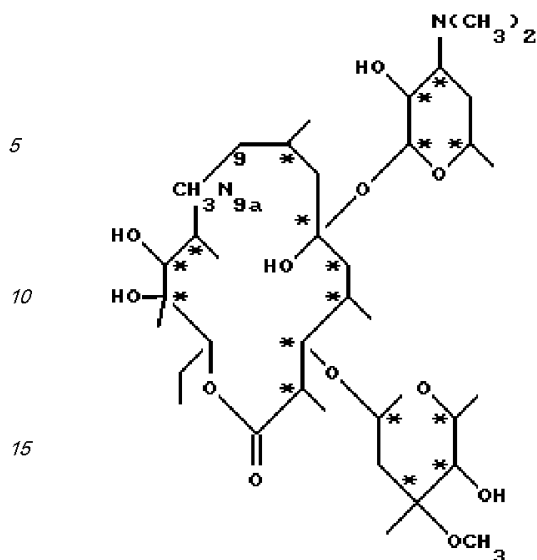
Изобретение направлено на ценную новую форму азитромицина (9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромицин А), а именно негигроскопичную дигидратную форму этого соединения.

Азитромицин является И. S, А, N /общее название/ для 9-деоксо-0а-аза-9а-метил-0а-гомоэритромицина А, которое является соединением с широким спектром бактерицидного действия, полученным из эритромицина А. Азитромицин был независимо открыт Brihht, патент США 4774768, и Kobregil и др. патент США 4517359. В этих патентах было использовано название "метил-11-аза-1О-деоксо-1О-дигидроэритромицин А". Настоящее более систематическое название получено в рамках номенклатуры "I I P A C Nomenclature of Organic Chemistry 1979 Edition, "Pergamon Press, 1979, pp. 68-70, 459, 500-503.

Когда ранее азитромицин кристаллизовали из этанола и воды (например, пример 3 патента США 4774768), то получали азитромицин в виде гигроскопического моногидрата (более детальное описание см. в препаративном примере 1). Из-за своей гигроскопической природы наиболее трудно получить и поддерживать этот предшественник продукта в форме, имеющей постоянное, воспроизводимое содержание воды. Этот продукт особенно трудно обрабатывать в течение формирования, так как при относительно повышенных уровнях влажности, которые обычно требуются, чтобы избежать электростатических проблем (например скорости потока, распыление с возможностью взрыва), моногидрат легко выбирает различные количества воды, причем количество зависит от времени экспонирования и конкретной величины относительной влажности (см. препаративный пример 1 ниже). Эти проблемы преодолеваются изобретением стабильного дигидрата, который является практически негигроскопичным при условиях относительной влажности, сопровождающих формирование азитромицина.

Настоящее изобретение направлено на ценную новую форму азитромицина, а именно кристаллический, негигроскопичный дигидрат, полученный кристаллизацией из тетрагидрофурана и алифатического C_5-C_7 углеводорода и при отсутствии по крайней мере двух молярных эквивалентов воды.

Формула азитромицина является следующей (1)



Он получается из эритромицина А без затрагивания асимметричных центров, и таким образом обладает стереохимией при каждом из этих центров, которая идентична стереохимии эритромицина А. Названное систематически как производная эритромицина А соединение называется 9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромицин А. Азитромицин, включающий настоящий дигидрат, обладает широким спектром бактерицидной активности, полезной при лечении восприимчивых бактериальных инфекций для млекопитающих, включая человека.

Выражение "алифатический C_5-C_7 углеводород" относится к низкокипящим углеводородным растворителям, часто смесям, кипящим в этом диапазоне веществ, таким как вещества с общим названием "пентан", "гексан", "гексаны" и так далее, но которые могут быть также существенно чистыми, например n-гексан, циклогексан или метилциклогексан. Предпочтительным углеводородным растворителем является так называемый "гексан", имеющий температуру кипения в области чистого n-гексана.

Изобретение легко осуществляется. Азитромицин, полученный согласно Bright или Kobrehel и др. /цитировано выше/ в аморфной форме или в виде моногидрата (который может содержать из-за его гигроскопичности, более чем один молярный эквивалент воды), растворяют в тетрагидрофуране. Поскольку температуры, требуемые для начальных стадий настоящего способа, не являются существенными, то обычно применяется температура окружающей среды, чтобы избежать затрат на нагревание и охлаждение. Кроме того, чтобы иметь максимальный выход и минимальное количество растворителя, а также наибольшие затраты на лабораторное и производное оборудование, объем тетрагидрофурана поддерживается вблизи минимума, например 2 л растворителя на 1 кг субстрата. Любые нерастворимые примеси, которые могут присутствовать на этой стадии, легко удаляются стандартными методами фильтрации. Если необходимо, смесь может быть обесцвечена с помощью активированного угля. При необходимости, высококонцентрированная смесь может быть разбавлена порцией C_5-C_7 углеводородов перед фильтрацией

для того, чтобы облегчить ее обработку. Если содержание воды в массе более одного молярного эквивалента, например, приблизительно 2 молярных эквивалента, предпочтительно смесь подсушить в течение короткого времени над осушающим агентом, таким как сульфат магния, особенно если перед фильтрацией должен быть добавлен углеводородный растворитель.

Для того, чтобы получить кристаллический дигидрат к получающемуся прозрачному раствору добавляют воду в количестве, достаточном для доведения общего содержания воды до уровня, соответствующего по крайней мере двум молярным эквивалентам, особенно не превышая уровень 3-4 молярных эквивалентов. Уровень содержания воды в системе легко контролируется титрованием Карла Фишера. За добавлением воды следует добавление углеводородного растворителя (или более углеводородного растворителя, если смесь была предварительно разбавлена перед фильтрованием), приводящим к кристаллизации целевого дигидратного продукта. Эта стадия способа может быть осуществлена при температуре окружающей среды (например 17-30°C), но для облегчения начальной стадии кристаллизации этот процесс предпочтительно осуществляют при несколько повышенных температурах /например 30-40°C/. Общий объем применяемого углеводородного растворителя, в общем случае по крайней мере в четыре раза больше объема тетрагидрофурана. Увеличенные объемы углеводорода также достаточны, но обычно не отвечают интересам минимальных затрат. После завершения кристаллизации продукт извлекают фильтрованием, обычно после периода грануляции (например, 3-24 ч) при температуре окружающей среды. Для того, чтобы избежать потери воды при гидратации, обычно в ходе сушки летучие вещества и содержание воды контролируют, так что уровень тетрагидрофурана и углеводорода падает до 0,25% и содержание воды будет находиться в пределах от 0,3% от теории /4,6%/.

Дигидрат азитромицина формируют и применяют при лечении чувствительных бактериальных инфекций человека согласно способу и количествам, подробно описанным ранее в патенте США Bright 4474768, цитированным выше и введенным здесь для справки.

Пример 1. Негигроскопичный дигидрат азитромицина.

Метод А.

Гигроскопичный моногидрат препаративного примера 1 (100 г, содержание воды 3,1%), тетрагидрофуран (220 мл) и диатомитовую землю (5 г) объединили в 500 мл колбе Эрленмейера, перемешивали в течение 30 мин и фильтровали с промыванием 20 мл тетрагидрофурана. Объединенные фильтрат и промывочный раствор переносили в 3-литровую круглодонную колбу. Раствор перемешивали тщательно и добавляли воду (2,0 мл). Через 5 мин в течение 5 мин добавили гексан (1800 мл) с продолжением тщательного перемешивания. После 18 часового периода грануляции целевой продукт извлекали

фильтрованием 1 • 10 мл гексана, и сушили в вакууме до содержания воды 4,6 ± 0,2% по Карлу Фишеру, получая 89,5 г вещества.

Метод В.

5 Гигроскопичный моногидрат препаративного примера 1 (197,6 г) и тетрагидрофуран (430 мл) загрузили в реактор и смесь перемешивали до достижения молокообразного раствора. Добавили активированный уголь (10 г) и диатомитовую землю (10 г) и смесь перемешивали в течение 15 мин, затем разбавили 800 мл гексана и фильтровали с отсасыванием через прокладку диатомитовой земли и промыванием 250 мл гексана. Объединенные фильтрат и промывочный 10 раствор разбавляли до 2500 мл гексана и нагревали до 34°C. Добавили 24,7 мл воды при перемешивании. Смеси позволяли охладиться до комнатной температуры, гранулировали в течение 5 ч и целевой продукт извлекали и сушили по Методу А с получением 177,8 г вещества.

Дигидрат имел температуру плавления при 126°C (горячая стадия, 10 °C/мин); дифференциальная сканирующая калориметрия (скорость нагревания 20 °C/мин) показывает эндотерму при 127°C; термогравиметрический анализ (скорость 15 нагревания 30 °C/мин) показывает потерю массы в 1,8% при 100°C и 4,3% при 150°C;

ИК-спектры /KBr/ 3953, 3553, 3488, 2968, 2930, 2888, 2872, 2827, 2780, 2089, 1722, 1664, 1468, 1426, 1380, 1359, 1344, 1326, 1318, 1282, 1270, 1252, 1187, 1167, 1157, 1123, 1107, 1082, 1050, 1004, 993, 977, 955, 930, 902, 986, 879, 864, 833, 803, 794, 775, 756, 729, 694, 671, 661, 637, 598, 526, 495, 35 459, 399, 374, 321 и 207 см⁻¹;

[α]_D²⁵ -41,4° /c=1, CHCl₃/.

Вычислено, C 58,14; H 9,77; N 3,57; OCH₃ 3,95; H₂O 4,59.

C₃₈H₇₂N₂O₁₂•2H₂O

40 Найдено, C 58,62; H 9,66; N 3,56; OCH₃ 4,11; H₂O 4,49.

Нейтрализационный эквивалент: /0,5 нормальная соляная кислота в 1:1 CH₃CN: H₂O/.

45 Рассчитано 374.5. Найдено 393.4.

Образцы дигидрата, слегка подсушенные до содержания 4,1% воды (менее теоретического), быстро выбирают воду при относительной влажности в 33, 75 или 100% с достижением теоретического содержания воды (4,6%) для дигидрата. При относительной влажности в 33 и 75% содержание воды остается практически постоянным в течение 4 дней. При 100% относительной влажности постепенно 50 достигает 5,2, после чего остается постоянным в течение следующих трех дней.

Образец такого же дигидрата, экспонированный при 18% относительной влажности, постепенно теряет воду. На четвертый день содержание воды было 2,5% и на 12 день 1,1%.

60 Препаративный пример 1.

Гигроскопичный моногидрат азитромицина.

Следуя по существу методике метилирования Robrehel и др. патента США 4517359 и методике кристаллизации Bright

патента США 4474768
9-деоксо-9а-аза-9а-гомоэритромицин А (ранее названный
11-аза-10-деоксо-10-дигидроэритромицина А, 100 г, 0,218 моля), растворили при перемешивании в 400 мл CHCl_3 . В течение 4-5 мин добавили муравьиную кислоту (98% 10,4 мл, 0,436 моля) и формальдегид (37% 16,4 мл, 0,349 моля) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 20 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили 400 мл воды и довели до pH 10,5 с помощью 50%-ного едкого натра. Водный слой отделили и экстрагировали 2 • 100 мл свежего CHCl_3 . Органические слои объединили, сконцентрировали в вакууме до 350 мл, дважды разбавили 450 мл этанола и вновь концентрировали до 350 мл, и наконец разбавили 1000 мл воды в течение 1 ч с прерыванием добавления через 15 мин, когда начинала образоваться суспензия, после добавления первых 250 мл воды. Целевой продукт извлекали фильтрованием и сушили на воздухе при 50°C в течение 24 ч, с получением 85 г вещества с т. пл. 136°C; дифференциальный термический анализ (скорость нагревания 20 °C/мин) показывает эндотерму при 142°C; термогравиметрический анализ (скорость нагревания 30 °C/мин) показывает потерю массы в 2,6% при 100°C и в 4,5% при 150°C; содержание воды 3,9% содержание этанола 1,09%
Вычислено, С 58,46; Н 9,78; N 3,74;

Алкокси 4,67.

$\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12}$ (скорректированный на содержание этанола и воды).

Найдено, С 58,40; Н 9,29; N 3,50; Алкокси 4,52.

5 Образец моногидрата (имеющий содержание воды 3,2%) экспонировали при 18% относительной влажности в течение 14 дней. Образец терял воду сначала в течение первых 24 ч с получением моногидрата с теоретическим содержанием воды (2,35%).
10 Содержание воды оставалось практически постоянным в течение 14 дней, причем на 14-й день была зарегистрирована величина в 2,26%

15 При 33%-ной относительной влажности содержание воды в образце такого же моногидрата быстро увеличивалось до 5,6% и оставалось практически постоянным по крайней мере в течение трех дней. Подобно этому при 75 и 100%-ной относительной влажности содержание воды быстро увеличилось и достигало при этом
20 повышенных уровней в 6,6 и 7,2% соответственно в течение по крайней мере трех дней.

Формула изобретения:

25 1. Кристаллический дигидрат азитромицина.
2. Способ получения кристаллического дигидрата азитромицина, отличающийся тем, что проводят кристаллизацию моногидрата азитромицина из смеси тетрагидрофурана и
30 гексана в присутствии 2 моль воды.

35

40

45

50

55

60