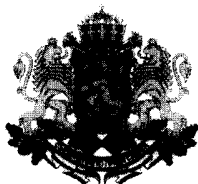


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

(11) **97839A**

(51) C07H 15/16
C07C 47/19

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

<p>(21) Заявителски № 97839 (22) Заявено на 31.05.1993 (24) Начало на действие на патента от:</p>			<p>(71) Заявител(и): "БИОВЕТ" АД, ., 4550 ПЕЩЕРА, УЛ. "ПЕТЪР РАКОВ" 39 (BG); (72) Изобретател(и): ДИМОВ, Димчо И., 7200 Разград (BG); ВАСИЛЕВ, Христо Д., 7200 Разград (BG); АЖДЕРЕВА, Венета С., 7200 Разград (BG); МАНОВА, СЛАВКА Т., РАЗГРАД (BG); ТОДОРОВА, Димитра Ц., 7200 Разград (BG); ; ГРОЗЕВА, ЕЛИНА С., РАЗГРАД (BG); (74) Представител по индустриална собственост:</p>
<p>Приоритетни данни</p>			
(31)	(32)	(33)	
<p>(41) Публикувана заявка в бюлетин № 4 28.04.1995 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:</p>			<p>(86) № на РСТ заявка: (87) № и дата на РСТ публикация:</p>
<p>(62) Разделена заявка от рег. №</p>			

**(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА КЛИНДАМИЦИН ПАЛМИТАТ
ХИДРОХЛОРИД**

(57) Методът намира приложение във фармацевтичната промишленост. Клиндамицинпалмитатхидрохлоридът се получава от клиндамицинхидрохлоридизопропанолсолват, който в среда от органични разтворители се превръща в 3,4-0-изопропилиденклиндамицинхидрохлорид. След изолирането му като кристален продукт той се превръща на база в толуолен разтвор и се ацилира с палмитоилхлорид в присъствие на пиридин при температура от 20 до 300С за 2 до 4 h. Без изолиране от реакционната смес продуктът се хидролизира в оцетнокисела среда и полученият клиндамицинпалмитатхидрохлорид се кристализира из ацетон, филтрира се, разтв аря се във вода и се лиофилизира до прахообразна субстанция.

6 претенции, 0

BG 97839A

СССР И СЪЮЗНИТЕ РЕПУБЛИКИ
НА БЪЛГАРИЯ

ДИМЧО ИВАНОВ ДИМОВ
ХРИСТО ДИМИТРОВ ВАСИЛЕВ
ВЕНЕТА СТОЯНОВА АЖДЕРЕВА
СЛАВКА ТОДОРОВА МАНОВА
ДИМИТРА ЦОНЕВА ТОДОРОВА
ЕЛИНА СОТИРОВА ГРОЗЕВА

РАЗГРАД - БЪЛГАРИЯ

МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА КЛИНДАМИЦИН ПАЛМИТАТ ХИДРОХЛОРИД

Изобретението се отнася до метод за получаване на клиндамицин палмит хидрохлорид от клиндамицин хидрохлорид изопропанолсолват.

Известен е метод за получаване на клиндамицин палмитат хидрохлорид от клиндамицин хидрохлорид хидрат (патент на САЩ 3,580,904). Основни недостатъци на метода са следните :

1. Защитата на трета и четвърта позиция се извършва с анизалдехид чрез ацестропно отстраняване на водата с бензол, който е токсичен, канцерогенен и създава опасност за работещите и за качеството на крайния продукт.

2. Ацилирането се извършва в чист пиридин, което създава проблеми при получаването на суха реакционна среда, опасност от замърсяване на субстанцията и затруднения при регенерацията на разтворителя.

3. Полученият при депротекцията анизалдехид и склонността на субстанцията към осмоляване създава проблеми при кристализацията и налага утаяването на субстанцията да извършва в големи обеми от токсичния ацетонитрил. Анизалдехидът може да придаде на продукта страничен мирис.

4. Добивът на процеса е сравнително нисък. Като се има предвид, че най-добрият добив от солват до хидрат (патент на САЩ 4,568,741) е 96,9 %, а също, че в разглеждания патент добивът при защитаването е 83 %, от анизалден клиндамицин хидрохлорид до целевия продукт е 84 % и общият добив се получава 67,5 %.

В патент на САЩ 4,849,515 е посочен метод за получаване на клиндамицин 3,4 - ацетонид чрез използване на диметоксипропан. Получаваният в резултат на реакцията метанол повишава разтворимостта на целевия продукт, което води до снижаване на добива.

Задачата на изобретението е да се създаде метод за получаване на клиндамицин палмитат хидрохлорид с използване на малки количества вредни за здравето реактиви, гарантиращ висок добив и чистота.

Методът съгласно изобретението се състои в получаване от клиндамицин хидрохлорид изопропанолсолват на клиндамицин ацетонид хидрохлорид чрез използване като защитаващ агент 1,8 - 3,5 mol диметоксипропан, получен *in situ* от триетилортоформиат и ацетон в присъствие на каталитични количества силна киселина при 30 - 50 °C за 4 - 20 часа. Полученият ацетонид хидрохлорид се изолира в кристален вид и се превръща в толуолен разтвор на база. Ацилира се с 1,1 - 1,5 mol палмитоилхлорид в строго безводни условия специфично на втора позиция при 20-30 °C за 2-4 часа след което се сне

защитата чрез хидролиз в слабо кисела среда при 65-80 °C за 8-20 часа. Продуктът се промива като толуолен разтвор и след отстраняване на разтворителя се кристализира в ацетон. Разтворената във вода утайка се филтрува и лиофилизира след кристализация при 0-5 °C за 2-4 часа до прахообразна субстанция.

Предимствата на метода съгласно изобретението са :

- използват се достъпни суровини
- използват се минимални количества вредни за здравето реактиви
- добивът при процеса на защитаване на трета и четвърта позиция е близък до теоретичния
- при ацилирането с палмитоилхлорид като акцептор на хлороводорода до голяма степен се използва базичната група на самия клиндамицин и количеството на необходимия пиридин е много малко
- при депротекцията се получава като страничен продукт практически безвредния ацетон
- относително по-високата стабилност на изопропилиденовата защита преанизилиденовата изключва образуването на 3- и 4- палмитоилирани продукти
- промиването на толуолния разтвор с вода отстранява следите от пиридин и евентуално наличния свободен клиндамицин
- провеждането на лиофилизация позволява получаването на чиста от механични примеси и дори стерилна субстанция

Изобретението се илюстрира със следните примери :

ПРИМЕР 1

3,4 - O - изопропилиденклиндамицин хидрохлорид

Към охладена смес от ацетон, диметилформамид и триетилортоформиат се прибавят 84 g (161 mmol) клиндамицин хидрохлорид изопропанолсолват.

След разбъркване при 0 °C 30 минути, при 25 °C 60 минути и при 43 °C 6 часа сместа се охлажда и се прибавят 5 g сух поливинилпиридин. Разбърква се при 0 °C 1 час, суспензията се филтрува и продуктът се суши във

вакуум при 90°C. Получават се 84,7 g, от които целевият продукт са 79,7 g (159 mmol, 98,7 %) 3,4 - 0 - изопропилиденглиндамицин хидрохлорид.

ПРИМЕР 2

Клиндамицин - 2 - палмитат хидрохлорид

В 500 ml толуол се разтварят 74,6 g 3,4 - 0 - изопропилиденглиндамицин хидрохлорид (пример 1) (140 mmol) и сместа се алкализира с триетиламин. Утайката се отстранява чрез филтруване и разтвора се концентрира във вакуум до 250 ml. Прибавят се 10 ml пиридин и при бъркане на ледена баня се прибавят 55 ml палмитоилхлорид в 55 ml толуол. След бъркане при 0°C 30 минути и при стайна температура 3 часа разтворът се изпарва във вакуум до насло. Прибавят се 250 ml 85 % оцетна киселина и разтворът престоява при 75°C за 10 часа. Отстранява се оцетната киселина във вакуум и продуктът се разтваря в толуол и се промива двукратно с по 100 ml вода. След отстраняване на толуола във вакуум продуктът се преципитира в ацетон. Преципитатът се филтрува и се продухва със сух въздух 1 час. Влажният клиндамицин палмитат хидрохлорид се разтваря в 500 ml вода и разтворът се лиофилизира. Получават се 83,2 g клиндамицин палмитат хидрохлорид с активност 580 mg/g (HPLC) (119 mmol, 85 %). Общият добив на синтеза е 83,9 %.

АВТОРСКИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Метод за получаване на клиндамицин палмитат хидрохлорид, характеризиращ се с това, че при взаимодействието на клиндамицин хидрохлорид изопропанолсолват с 1,8-3,5 mol диетиоксипропан получен *in situ* от ацетон и триетилортоформиат, при 30-50°C за 4-20 часа в присъствие на каталитично количество силна киселина се получава 3,4-0-изопропилиденклиндамицин хидрохлорид, който се стабилизира чрез добавяне на акцептор на киселини и превърнат на база в присъствие на малко пиридин в толуолен разтвор се ацилира с 1,1-1,5 mol палмитоилхлорид при 20-30°C за 2-4 часа и след депротекция слабо кисела среда при 65-80°C за 8-20 часа се превръща в клиндамицин палмитат хидрохлорид, който, след промиване с вода в толуолен разтвор, се преципитира в ацетон, а преципитатът като воден разтвор след кристализация при 0-5°C за 2-4 часа се лиофилизира до прахообразен клиндамицин палмитат хидрохлорид.

2. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че от взаимодействието на клиндамицин хидрохлорид изопропанолсолват с 2,8 mol диетиоксипропан, получен *in situ* от ацетон и триетилортоформиат в присъствие на диметилформамид и каталитично количество силна киселина се получава 3,4-изопропилиденклиндамицин хидрохлорид, който се стабилизира срещу хидролиз с добавка на поливинилпиридин.

3. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че 3,4-0-изопропилиденклиндамицин хидрохлорид се превръща в 3,4-0-изопропилиденклиндамицин база в толуолен разтвор чрез добавяне на триетиламин и с филтруване, ацестропно отстраняване на водата и малка добавка на пиридин се ацилира с 1,29 mol палмитоилхлорид при 20°C за 3 часа до 3,4-0-изопропилиденклиндамицин - 2 - палмитат хидрохлорид.

4. Метод, съгласно претенции 1 и 3, характеризиращ се с това, че чрез престояване в 85 % оцетна киселина при 75°C за 10 часа 3,4-0-изопропилиденклиндамицин - 2 - палмитат хидрохлоридът се превръща в клиндамицин - 2 - палмитат хидрохлорид.

5. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че маслооб-
разният клиндамицин палмитат хидрохлорид се преципитира в ацетон, за да се
получи филтруваща се утайка.

6. Метод, съгласно претенции 1 и 5, характеризиращ се с това, че утайката
от клиндамицин палмитат хидрохлорид се разтваря във вода, филтрува се и,
след кристализация при 2°C за 3 часа се лиофилизира, за да се получи прахо-
образен клиндамицин палмитат хидрохлорид.