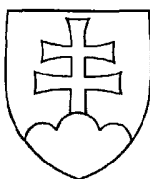


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **491-95**
(22) Dátum podania: **13.04.1995**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P940251A**
(32) Dátum priority: **15.04.1994**
(33) Krajina priority: **HR**
(40) Dátum zverejnenia: **08.11.1995**
(45) Dátum zverejnenia udelenia
vo Vestníku: **11.12.2000**
(86) Číslo PCT:

(11) Číslo dokumentu:

281 178

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07H 17/08

(73) Majiteľ patentu: PLIVA Farmaceutska, kemijska, prehrambena i kozmetička industrija, dioničko društvo, Zagreb, HR;

(72) Pôvodca vynálezu: Lopotar Nevenka, Zagreb, HR;
Mutak Stjepan, Zagreb, HR;

(74) Zástupca: Patentservis Bratislava, a. s., Bratislava, SK;

(54) Názov vynálezu: **Spôsob prípravy dihydrochloridu azitromycínu**

(57) Anotácia:

Je opísaný spôsob prípravy dihydrochloridu azitromycínu reakciou mono- alebo dihydrátu azitromycínu rozpusteného v alkohole s 1 až 4 atómami uhlíka alebo v ketóne s 3 až 6 atómami uhlíka s 1,6 až 2 ekvivalentmi plynného chlorovodíka, rozpusteného v suchom alkohole s 1 až 4 atómami uhlíka v koncentrácii 12 až 20 % obj. pri teplote 10 až 15 °C. Získaný produkt sa vyzráža prídavkom zrážadla pri teplote 10 až 25 °C pri objemovom pomere rozpúšťadlo : zrážadlo 1 : 1,8 až 1 : 8, a potom sa izoluje filtráciou. Tento dihydrochlorid azitromycínu sa používa ako antibakteriálne činidlo so širokým spektrom účinnosti.

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka nového spôsobu prípravy dihydrochloridu azitromycínu, ktorý je farmaceuticky prijateľnou soľou antibiotika azitromycínu použiteľného ako antibakteriálne činidlo so širokým spektrom účinnosti.

Doterajší stav techniky

Azitromycín, polosyntetické makrolidové antibiotikum, je predstaviteľom triedy azalidov (Kobrehel G. a spol., BE 892357, 7/1982; Bright G.M., US 4474768, 10/1984.), ktoré majú široké spektrum účinnosti proti mikróboom zahŕňajúcim gram-negatívne baktérie a intracelulárne mikroorganizmy. Jeho dihydrátová forma (SumamedTM) sa používa vo farmaceutických prípravkoch vhodných na perorálne podanie, na liečenie infekčných bakteriálnych chorôb.

Rovnaké biologické vlastnosti sú známe pre jeho adičnú soľ, ktorá pre svoju dobrú rozpustnosť vo vodnom médiu môže byť použitá na parenterálne podanie vo farmaceuticky vhodných formách (injekcie, infúzie).

Dosiaľ boli v literatúre opísané dva spôsoby prípravy dihydrochloridu azitromycínu. Podľa Brighta (citovaný US patent) sa reakcia azitromycínu a hydrochloridu pyridínu vykonáva v metylénchloride a po odparení rozpúšťadla sa dihydrochlorid azitromycínu izoluje z vodného roztoku lyofilizáciou v 54,4 % výťažku.

Podľa Djokića a spol., J. Chem. Research (M), 1988, 1239-1261 sa dihydrochlorid azitromycínu získa lyofilizáciou chlorovodíkového vodného roztoku azitromycínu (pH 6,4 až 6,5) v 91,6 % výťažku.

Teraz bolo nájdené -a to predstavuje objekt vynálezu- že dihydrochlorid azitromycínu môže byť pripravený novým zrážacím postupom, ktorý je prijateľnejší z ekonomického a technického hľadiska ako postupy, ktoré boli dosiaľ opísané v literatúre.

Podstata vynálezu

Bolo zistené, že dihydrochlorid azitromycínu môže byť získaný reakciou mono- alebo dihydrátu azitromycínu rozpusteného v alkohole s 1 až 4 atómami uhlíka alebo v ketóne s 3 až 6 atómami uhlíka s 1,6 až 2 ekvivalentmi plynného chlorovodíka, rozpusteného v suchom alkohole s 1 až 4 atómami uhlíka v koncentrácii 12 až 20 % obj. pri teplote 10 až 15 °C, a získaný produkt sa vyzráža prídavkom zrážadla pri teplote 10 až 25 °C pri objemovom pomere rozpúšťadla : zrážadlo 1 : 1,8 až 1 : 8, a potom sa izoluje filtráciou.

V tomto spôsobe zrážadlom je éter, najmä dietyléter alebo diizopropyléter. Výrazom „alkoholy s 1 až 4 atómami uhlíka“ sú mienené metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, n-butanol a ich izoméne formy.

Výrazom „ketóny s 3 až 6 atómami uhlíka“ sú mienené dimetylketón, metyletylketón, izobutylmetyletylketón a podobné zlúčeniny, v ktorých sú mono- a dihydrát azitromycínu dobre rozpustné a ktoré sú tiež miešateľné so zrážadlami produktu, ako sú étery, výhodne diizopropyléter.

Pomer rozpúšťadla k zrážadlu sa môže meniť od 1 : 1,8 do 1 : 8 a najvýhodnejším je objemový pomer 1 : 5,8.

Po ukončení prikľapávania reaktantov sa reakčná zmes mieša ďalšiu hodinu v uvedenom teplotnom intervale, potom sa získaný dihydrochlorid azitromycínu odfiltruje, premyje sa studeným zrážadlom a suší sa vo vákuu.

Spôsob prípravy dihydrochloridu azitromycínu podľa predloženého vynálezu je ilustrovaný nasledujúcimi neobmedzujúcimi príkladmi.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

K roztoku dihydrátu azitromycínu (5 g, 0,0064 mol) v izopropanole (20 ml) sa prikľapá 2,5 ml 18 % roztoku plynného chlorovodíka v suchom izopropanole (0,0124 mol plynného chlorovodíka) za miešania v priebehu 5 minút pri teplote 10 až 15 °C. Výsledná reakčná zmes sa prikľapá do diizopropyléteru (130 ml) za miešania v priebehu 30 minút. V miešani reakčnej zmesi sa pokračuje ďalšiu hodinu, pri teplote miestnosti, potom sa zrazenina odfiltruje, premyje sa studeným izopropanolom (5 ml) a suší sa 5 hodín vo vákuovej sušiarňi pri 40 °C. Získa sa 5,15 g (98,4 %) dihydrochloridu azitromycínu, 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)

Elementárna analýza pre C₃₈H₇₂O₁₂N₂ · 2 HCl

vypočítané 8,63 % Cl

nájdene 8,40 % Cl

Príklad 2

K roztoku dihydrátu azitromycínu (5 g, 0,0064 mol) v acetóne (10 ml) sa počas miešania v priebehu 5 minút prikľapá 2,5 ml 18 % roztoku plynného chlorovodíka v suchom izopropanole (0,0124 mol plynného chlorovodíka) pri teplote 10 až 15 °C. Potom sa pri udržiavaní rovnakej teploty prikľapá k reakčnej zmesi v priebehu 1 hodiny diizopropyléter (60 ml), vyzrážaná soľ sa odfiltruje. Získa sa 5,20 g (98,9 %) dihydrochloridu azitromycínu.

Príklad 3

Postupom podľa príkladu 2 sa z dihydrátu azitromycínu (2 g, 0,0025 mol) rozpusteného v acetóne (4 ml) reakciou s 1,15 ml 12,9 % roztoku plynného chlorovodíka v suchom metanole (0,0041 mol plynného chlorovodíka) získa 2,06 g (98,5 %) dihydrochloridu azitromycínu.

Príklad 4

Spôsobom podľa príkladu 1 sa z monohydrátu azitromycínu (2 g, 0,0026 mol) rozpusteného v metanole (8 ml), 1,16 ml 12,9 % roztoku plynného chlorovodíka v suchom metanole (0,0041 mol plynného chlorovodíka) a diizopropyléteru (16 ml), získa 2,10 g (98,5 %) dihydrochloridu azitromycínu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy dihydrochloridu azitromycínu, vyznačujúci sa tým, že monohydrát azitromycínu alebo dihydrát azitromycínu rozpustený v alkohole s 1 až 4 atómami uhlíka alebo v ketóne s 3 až 6 atómami uhlíka sa nechá reagovať s 1,6 až 2 ekvivalentmi plynného chlorovodíka, rozpusteného v suchom alkohole s 1 až 4 atómami uhlíka v koncentrácii 12 až 20 % obj. pri teplote 10 až 15 °C, získaný produkt sa vyzráža prídavkom zrážadla pri teplote 10 až 25 °C pri objemovom pomere rozpúšťadla : zrážadlo 1 : 1,8 až 1 : 8, a potom sa izoluje filtráciou.

2. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a**
t ý m, že zrážadlom je éter, najmä dietyléter alebo diizop-
ropyléter.

Koniec dokumentu
