



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 71013

(13) C2

(51) 7 C07H17/08,A61K31/70,A61P31/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ДИФОСФАТНА СІЛЬ ПОХІДНОЇ 4"-ЗАМІЩЕНОЇ-9-ДЕОКСО-9А-АЗА-9А-ГОМОЕРИТРОМІЦИНУ ТА ЇЇ  
ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

2

(21) 2001129148

(22) 13.06.2000

(24) 15.11.2004

(86) PCT/IB00/00785, 13.06.2000

(31) 60/141,681

(32) 30.06.1999

(33) US

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Рафка Роберт Джон, US, Реген Колмен

Бренден, US, Аллен Дуглас Джон, US

(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US

(56) US, 6 420 536, B1, 2002

WO, 98/56802, A, 1998

(57) 1. Рідкий кристал дифосфату

(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[[2,6-

дідеокси-3-С-метил-3-О-метил-4-С-

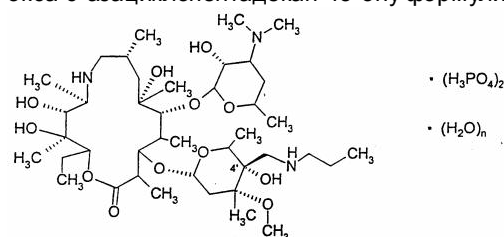
[[пропіламіно)метил]- $\alpha$ -L-рібо-

гексопіранозил]оксі]-2-етил-3,4,10-тригідрокси-

3,5,8,10,12,14-гексаметил-11-[[3,4,6-тридеокси-3-

(диметиламіно)- $\beta$ -D-ксило-гексопіранозил]оксі]-1-

окса-6-азациклопентадекан-15-ону формули



де п є 0-8, у вигляді смектичної кристалічної мезофази.

2. Рідкий кристал дифосфату за п.1, що має лейстовидну форму кристалів та має подовжню спайність.

3. Рідкий кристал дифосфату за п.2, що збільшується приблизно на 15% за масою з наступною втратою подвійного променезаломлювання при відносній вологості приблизно 87%.

4. Рідкий кристал дифосфату за п.2, який містить приблизно 5-6% води.

5. Рідкий кристал дифосфату за п.1, який складається приблизно з 48% С, приблизно з 9% Н, приблизно з 4% N, приблизно з 6% Р та приблизно 5,5% H<sub>2</sub>O.

6. Кристалічна поліморфна форма дифосфату

(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[[2,6-дідеокси-3-С-метил-3-О-метил-4-С-

[[пропіламіно)метил]-

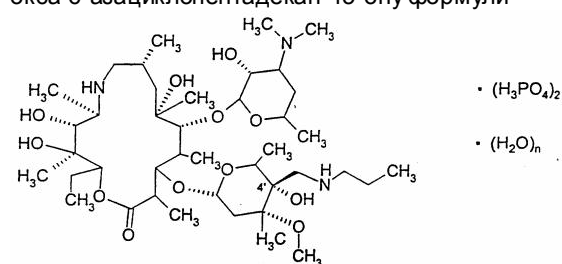
 $\alpha$ -L-рібо-

гексопіранозил]оксі]-2-етил-3,4,10-тригідрокси-

3,5,8,10,12,14-гексаметил-11-[[3,4,6-тридеокси-3-

(диметиламіно)- $\beta$ -D-ксило-гексопіранозил]оксі]-1-

окса-6-азациклопентадекан-15-ону формули



де п є 0-8, що має рентгенограму:

Глік №	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
d від- стань	16,2	12,4	10,8	9,0	6,9	6,5	6,2	5,4	5,1	4,9

7. Кристалічна форма за п.6, що має добре впорядковану пластинчасту або призмоподібну форму кристалів.

8. Кристалічна форма за п.7, в якій пластинчасті або призмоподібні кристали мають високе двоприменезаломлювання.

9. Кристалічна форма за п.6, де сполука поступово адсорбує воду приблизно до 13% при відносній вологості приблизно 87%.

10. Кристалічна форма за п.9, де швидке поглинання води приблизно до 48% відбувається при відносній вологості приблизно 90%.

11. Кристалічна форма за п.10, де дифосфатна сіль легко поглинає вологу при відносній вологості приблизно 90%.

12. Кристалічна форма за п.6, де згідно з термогравіметричним аналізом приблизно при 75°C втрачаються 3 молекули води, четверта молекула води втрачається приблизно при 120°C, п'ята молекула води втрачається приблизно при 170°C, а три останні молекули води втрачаються приблизно при 200°C.

13. Кристалічна форма за п.6, де максимальна

(13) C2

(11) 71013

(19) UA

кількість молекул води, необхідних для стабілізації кристалічної решітки, сягає восьми.

14. Кристалічна форма за п.6, де висушування приблизно при 70°C на повітрі або приблизно 45°C у вакуумі призводить до втрати води та утворення псевдоморфної форми.

15. Кристалічна форма за п.6, розчинність якої у воді становить приблизно 280мг/мл.

16. Спосіб одержання дифосфатної солі, який полягає у розчиненні вільної основи за допомогою магнітної мішалки в абсолютному етанолі при кімнатній температурі; додаванні розчину фосфорної кислоти в абсолютному етанолі протягом приблизно 2-3 хвилин; розчиненні отриманої твердої речовини у воді; збиранні кристалів при кімнатній температурі; промиванні декількома порціями 10/1(об/об) етанолу/води.

17. Спосіб перетворення дифосфатної солі за п.16 на бездомішкову вільну основу, що полягає у

розподіленні солі між метиленхлоридом та водою; підвищення рН до приблизно 8-10, збирання та випарювання органічної фази.

18. Фармацевтична композиція, що має протибактеріальну та протипротозойну активність у ссавців, що містить вільну основу дифосфатної солі за п.1 або 6 в кількості, ефективній для лікування бактеріальних та протозойних захворювань, та фармацевтично прийнятний носій.

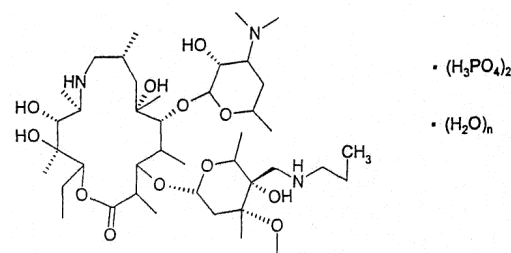
19. Спосіб лікування бактеріальних та протозойних інфекцій, який полягає у введенні великій рогатій худобі або свиням, що потребують такого лікування, протибактеріальної кількості вільної основи дифосфатної солі за п.1 або 6.

20. Спосіб за п.19, де протибактеріальна кількість вільної основи дифосфатної солі вводиться парентерально.

Цей винахід стосується нової кристалічної дифосфатної солі (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[[[2,6-дідеокси-3-C-метил-3-O-метил-4-C-[(пропіламіно)метил]-α-L-рібо-гексапіранозил]окси]-2-етил-3,4,10-тригідрокси-3,5,8,10,12,14-гексаметил-11-[[[3,4,6-тридеокси-3-(диметиламіно)-β-D-ксило-гексапіранозил]окси]-1-окса-6-азациклопентадекан-15-ону (далі - дифосфатної солі), яка, корисна як протибактеріальний та протипротозойний засіб для ссавців. Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять вільну основу дифосфатної солі, та способів лікування бактеріальних та протозойних інфекцій у ссавців, що полягають у введенні вільної основи дифосфатної солі ссавцям, які потребують такого лікування. Вільно основа дифосфатної солі даного винаходу проявляє сильну активність проти різних бактеріальних та протозойних інфекцій, якщо вона призначається парентерально ссавцям.

Відомо, що макролідні антибіотики корисні в лікуванні широкого спектру бактеріальних та протозойних інфекцій у ссавців, риб та птахів. Такі антибіотики; включають різні похідні еритроміцину А, такі як азитроміцин, який є комерційно доступним та згадується у Патентах США 4,474,768 та 4,517,359, які включені у якості посилання у всій своїй повноті.

Даний винахід стосується двох поліморфних форм дифосфату (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[[[2,6-дідеокси-3-C-метил-3-O-метил-4-C-[(пропіламіно)метил]-α-L-рібо-гексапіранозил]окси]-2-етил-3,4,10-тригідрокси-3,5,8,10,12,14-гексаметил-11-[[[3,4,6-тридеокси-3-(диметиламіно)-β-D-ксило-гексапіранозил]окси]-1-окса-6-азациклопентадекан-15-ону (далі - дифосфатної солі) зображеної нижче:



де n є 0-8

В одному варіанті здійснення цього винаходу дифосфатна сіль є рідким кристалом, що має лейстовидну форму кристалів та має подовжню, а не бічну спайність. Дифракція рентгенівських променів зображує невеликий порядок, або його відсутність.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу дифосфатна сіль є кристалічною. Мікроскопія дифосфатної солі вказує на пластинчасту або призмоподібну форму кристалів. Дифосфатна сіль є цілком упорядкованим кристалом, який характеризується наступною рентгенограмою:

Пік №	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
d відстань	16,2	12,4	10,8	9,0	6,9	6,5	6,2	5,4	5,1	4,9

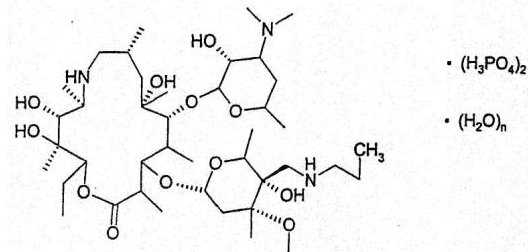
Кристалічна дифосфатна сіль поступово адсорбує воду приблизно до 13% при відносній вологості 87% із швидким поглинанням води приблизно до 48%, що відбувається при відносній вологості 90%. Термогравіметричний аналіз дифосфатної солі виявив, що три молекули води втрачаються приблизно при 75°C, четверта молекула води втрачається приблизно при 120°C, п'ята молекула - приблизно при 170°C, та останні три молекули води втрачаються приблизно при 200°C. Максимальна кількість молекул води, необхідних для стабілізації кристалічної решітки, сягає приблизно восьми. Під час висушування дифосфатної солі приблизно при 70°C на повітрі або приблизно при 45°C під вакуумом втрачали

воду, і утворювалась псевдоморфна форма. Кристалічна дифосфатна сіль має розчинність у воді приблизно 280мг/мл.

Спосіб приготування дифосфатної солі полягає у розчиненні безводної вільної основи за допомогою магнітної мішалки в абсолютному етанолі при кімнатній температурі, додаванні розчину фосфорної кислоти в абсолютному етанолі приблизно протягом 2-5 хвилин до отримання осаду, потім частковому розведенні отриманої твердої речовини у невеликій кількості води. В результаті розмішування протягом декількох годин при кімнатній температурі одержують кристали, які збирають фільтрацією, потім промивають декількома невеликими порціями (об/об) етанолу та води в співвідношенні приблизно 10/1. Після синтезування дифосфатної солі, її перетворюють на фармацевтично прийнятну вільну основу у спосіб, який включає розчинення у воді, додавання метиленхлориду, збільшення рН приблизно до 8,5-10, збирання та концентрацію органічної фази та кристалізацію некристалічної вільної основи з вуглеводневого розчинника.

Фармацевтична композиція, яка проявляє протибактеріальну та протипротозойну активність у ссавців, включає вільну основу дифосфатної солі у кількості, ефективній для лікування бактеріальних та протозойних хвороб, та фармацевтично прийнятний носій. Спосіб лікування бактеріальних та протозойних інфекцій, який полягає у введенні ссавцям, що потребують такого лікування, протибактеріальної кількості вільної основи дифосфатної солі. Протибактеріальна кількість вільної основи призначається парентерально ссавцям.

Даний винахід стосується двох поліморфних форм дифосфату (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[[2,6-дідеокси-3-C-метил-3-O-метил-4-C-[(пропіламіно)метил]- $\alpha$ -L-рібо-гексапіранозил]окси]-2-етил-3,4,10-тригідрокси-3,5,8,10,12,14-гексаметил-11-[[3,4,6-тридеокси-3-(диметиламіно)- $\beta$ -D-ксило-гексапіранозил]окси]-1-окса-6-азаціклопентадекан-15-ону (далі - дифосфатної солі), зображеної нижче:



де  $n \in 0-8$

В одному варіанті здійснення цього винаходу дифосфатна сіль є рідким кристалом, що має лейстовидну форму кристалів та має подовжню, а не бічну спайність. Дифракція рентгенівських променів зображує невеликий порядок, або його відсутність.

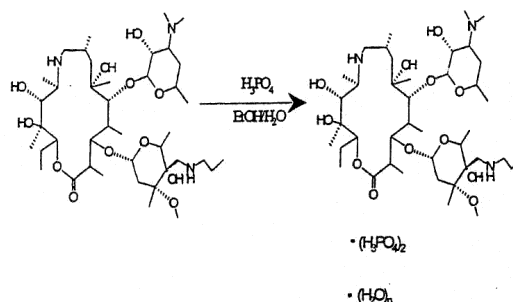
В іншому варіанті здійснення цього винаходу дифосфатна сіль є кристалічною. Мікроскопія дифосфатної солі вказує на пластинчасту або

призмоподібну форму кристалів. Дифосфатна сіль є цілком упорядкованим кристалом, який характеризується наступною рентгенограмою:

Пік №	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
d відстань	16,2	12,4	10,8	9,0	6,9	6,5	6,2	5,4	5,1	4,9

Цей винахід також стосується способів одержання рідкого кристалу та кристалічної дифосфатної солі, а також фармацевтичної композиції вільної основи дифосфатної солі, як зображено на наступній Схемі 1:

Схема 1.



де  $n \in 0-8$

Диференціальна скануюча калориметрія кристалічної дифосфатної солі вказує на одну подію приблизно при 119°C, яка співпадає з втратою води, а також розчиненням солі \ у виділеній воді. Після події кристалізація не відбулася.

Висушування у VTI при 20-25°C виявило втрату ваги в 10%; висушена сіль поступово адсорбувала воду до 15% при 85% ВВ (відносна вологість) з наступним швидким поглинанням води до 48% при 90% ВВ. При 90% ВВ сполука перейшла у рідкий кристал.

Дифосфатну сіль також вивчали за допомогою термобарометричного аналізу (ТГА). На пробах, регідрованих при ВВ 87% (13% води за допомогою титрування Karl Fisheer (KF)), помітили чотири виразних розломи. Три молекули води втрачали приблизно при 75°C; 4 - приблизно при 120°C, 5 - приблизно при 170°C та восьму втрачали приблизно при 200°C. Максимальна кількість молекул води, необхідних для стабілізації кристалічної решітки, сягає восьми. Відновлення рівня води гідрату не викликало змін даних дифракції рентгенівських променів, вказуючи на утворення псевдоморфної форми гідрату.

Рухливість води у кристалічній решітці безпосередньо стосується відносної вологості середовища, з яким контактує дифосфатна сіль. Наприклад, приблизно при відносній вологості 87% сполука містить приблизно 13% води; при відносній вологості 60% сполука містить приблизно 8% води; та при відносній вологості 40% дифосфатна сіль містить приблизно 5% води (всі розрахунки зроблено за KF).

Висушуванням дифосфатної солі приблизно при 70 °C на повітрі та приблизно при 45°C під вакуумом втрачали воду, і утворювали псевдоморфну форму. Регідрування солі приблизно при відносній вологості 87% дало форму октагідрату.

Наступні приклади зображують способи та сполуки цього винаходу. Буде зрозуміло, що винахід не обмежується певними прикладами.

#### Приклад 1

Рідким кристал дифосфатної солі  
(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[[2,6-дідеокси-3-С-метил-3-О-метил-4-С-[(пропіламіно)метил]- $\alpha$ -L-рібо-гексапіранозил]окси]-2-етил-3,4,10-тригидрокси-3,5,8,10,12,14-гексаметил-11-[[3,4,6-тридеокси-3-(диметиламіно)- $\beta$ -D-ксило-гексапіранозил]окси]-1-окса-6-азациклопентадекан-15-ону (7,5г, 97%, 9,0ммоль) розчиняли в абсолютному етанолі (190мл) при кімнатній температурі. Потім додавали 15мл розчину фосфорної кислоти в абсолютному етанолі (7,15г технічної  $H_3PO_4$ , розчиненої до 100мл, 9,3ммоль, 1,03ек), після чого відразу утворився білий осад. Після розмішування суспензії при кімнатній температурі протягом 1 години, додавали воду (10мл) Потім суміш перемішували протягом 6 днів, після чого тверді речовини збирали на воронці Бюхнера та двічі промивали невеликою кількістю абсолютного етанолу. Вологий осад на фільтрі сушили під високим вакуумом при кімнатній температурі. Отримані тверді речовини показали подвійне променезаломлювання під перехресним поляризованим світлом, але не показали рентгенограму.

Аналіз KF рідким кристалів показав, що вони містили 5,5% води. Розрахункові фактичні величини елементного аналізу вказані нижче:

	% розраховано	% знайдено
C	46,44	48,15
H	8,69	9,22
N	3,96	4,11
P	5,84	5,83

Також проводили аналіз ефективності дифосфатної солі за допомогою ВЕРХ. Очікувана ефективність дифосфатної солі, що містила 5,5% води, була 76,4%; знайдена величина була 76,9%.

Одержані маси, які сушили на повітрі, також не показали рентгенограми. Невелику кількість рідких кристалів поміщали у пробірку та розчиняли (нагріваючи) в 1-пропанолі (що містив невелику кількість води), потім залишали під витяжним ковпаком для повільного випарювання. Тверді речовини, отримані в цьому дослідженні, використовували як затравку в Прикладі 2.

#### Приклад 2

Кристалічна дифосфатна сіль октагідрату

Вільну основу (10г, 98,8%, 12,3ммоль) розчиняли за допомогою магнітної мішалки в абсолютному етанолі (180мл) при кімнатній температурі. Розчин фосфорної кислоти в абсолютному етанолі [18мл, 11,2ммоль, 0,9ек (7,15г  $H_3PO_4$ , розведена до 100мл)] додавали приблизно протягом 3 хвилин, в результаті чого утворився білий, липкий осад. Додавали воду (10мл) та нагрівали суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Кристали збирали на воронці Бюхнера та тверді речовини промивали трьома невеликими порціями 10/1 (об/об) етанолу/води. Відновлені, висушені в повітрі тверді речовини важили 2,09г. Рентгенографічний аналіз твердих речовини виявив присутність

рідкого кристалу. 500мг зразку рідкого кристалу розчиняли (нагріваючи) в 2мл 10:1 (об/об) етанолу:води. Отриманий розчин охолоджували до кімнатної температури та вносили затравку, отриману в маломасштабному дослідженні, використовуючи вологий 1-пропанол. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Отримані тверді речовини збирали на воронці Бюхнера, промивали невеликою кількістю (об/об) етанолу та води в пропорції 10:1 та сушили на повітрі до одержання 370г. Рентгенографічний аналіз виявив, що матеріал був тепер правильно впорядкований та мав чітку дебаєграму, як вказано нижче:

Пік №	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
d відстань	16,2	12,4	10,8	9,0	6,9	6,5	6,2	5,4	5,1	4,9

Як рідкий кристал, так і кристалічна форма дифосфату були гідроскопічними. Під час проведення проб на гідрофільних розчинах, додавання 4%-5% (об/об) води до некристалічної суспензії спричинило кристалізацію сполуки як октагідрату. Кристалізація в етанолі/воді вказувала, що може утворитися метастійкий сольват етанолу.

#### Приклад 3

Очищений кристалічний октагідрат дифосфату 1,18г аморфного октагідрату дифосфату об'єднували з 18,5мл абсолютного етанолу та 1,05мл води. Суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 15 хвилин до отримання мутного розчину. Нагрівання припиняли та суміш охолоджували, помішуючи, до кімнатної температури, спричиняючи кристалізацію. Після 2 годин кристалоутворення, продукт охолоджували, фільтрували, сушили на повітрі при кімнатній температурі до одержання чистої дифосфатної солі октагідрату.

#### Приклад 4

Вільна

основа

(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[[2,6-дідеокси-3-С-метил-3-О-метил-4-С-[(пропіламіно)метил]- $\alpha$ -L-рібо-гексапіранозил]окси]-2-етил-3,4,10-тригидрокси-3,5,8,10,12,14-гексаметил-11-[[3,4,6-тридеокси-3-(диметиламіно)- $\beta$ -D-ксило-гексапіранозил]окси]-1-окса-6-азациклопентадекан-15-ону

Дифосфатну сіль (225г) розподіляли між водою (1200мл) та метиленхлоридом (500мл). Рівень pH водної фази підвищували від 5,9 до 8,6 за допомогою додавання твердого карбонату калію. Органічну фазу збирали, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували до сухої аморфної піни (170г).

#### Приклад 5

Аморфну вільну основу (170г) кристалізували з гептану (700мл) до утворення чистої кристалічної вільної основи (115г), яку потім перетворювали на частково водний розчин для парентерального використання для худоби.

Вищезгаданий спосіб та отримана дифосфатна сіль мають корисні та приховані властивості. Утворення дифосфатної солі дозволяє видалити велику кількість домішок з

отриманого маточного розчину. Після зворотного перетворення вільної основи це призводить до появи лікарської субстанції, що утворює дуже низькі мутні шари під час формулювання в частково водному середовищі. Це призводить до утворення фармацевтично ефективнішого розчину для парентерального застосування.

Активні сполуки цього винаходу можуть призначатися самостійно або в поєднанні з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами будь-яким із вищезгаданих способів застосування, та можуть застосовуватися одноразово або в багатьох дозах. Особливо, нові активні сполуки можуть призначатися у різних формах дозування, тобто, їх можна комбінувати з різними фармацевтично прийнятними інертними носіями у формі таблеток, капсул, пастилок, пілюль, льодяників, порошків, спреїв, кремів, мазей, супозиторіїв, желе, гелів, паст, лосьйонів, помад, водних суспензій, ін'єктуємих розчинів, еліксирів, сиропів, та інше. Такі носії включають тверді розріджувачи або наповнювачі, стерильне водне середовище та різні нетоксичні органічні розчинники, та ін. Крім того, фармацевтичні композиції для орального застосування можуть бути відповідним чином підсолоджені та/або

ароматизовані. Взагалі, активні сполуки цього винаходу існують в таких формах дозування з рівнем концентрації приблизно від 5,0% до 70% за вагою.

Для парентерального застосування, розчини активної сполуки цього винаходу можна використовувати в олії, або у частково зв'язувальній речовині або у зв'язувальній речовині. Масло можна обрати з тих, що є фармацевтично прийнятними: наприклад можна використати сезамову або арахісову олію. Безводний компонент або частково водний зв'язувальний матеріал можна обрати серед тих, що є фармацевтично прийнятними; наприклад, пропіленгліколь або поліетиленгліколь. Водні розчини слід відповідним чином забуферити (краще рН менше ніж 8), якщо необхідно. Водні, частково водні розчини прийнятні для внутрішньовенних ін'єкцій. Водні, частково водні та масляні розчини прийнятні для внутрішньосуглобних, внутрішньом'язових та підшкірних ін'єкцій. Одержання всіх цих розчинів в стерильних умовах легко здійснити, використовуючи загальні фармацевтичні способи, добре відомі спеціалістам цієї галузі.