



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 207 403**

⑫ Número de solicitud: 200202318

⑬ Int. Cl.⁷: **C07H 17/08**

⑭

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: **09.10.2002**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.05.2004**

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.05.2004

⑱ Número de la solicitud inicial: **009902620**

⑲ Solicitante/s: **ASTUR PHARMA, S.A.**
Río Velez, 1
28669 Boadilla del Monte, Madrid, ES

⑳ Inventor/es: **Bayod Jasanada, Miguel Santos;**
Llorente García, Isidro y
Fernández Mari, Félix

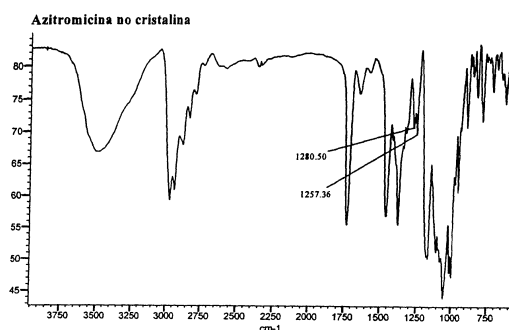
㉑ Agente: **Isern Jara, Nuria**

㉒ Título: **Preparación de azitromicina en su forma dihidrato cristalina.**

㉓ Resumen:

Preparación de azitromicina en su forma dihidrato cristalina.

La invención describe un procedimiento en el que el producto final se obtiene por cristalización desde una solución de azitromicina en *tert*-butanol, bien por adición de agua, bien por adición de esa disolución sobre una mezcla de éter de petróleo/agua. La invención describe métodos analíticos para diferenciar las formas no cristalina y la dihidrato cristalizada de azitromicina.



ES 2 207 403 A1

DESCRIPCIÓN

Preparación de azitromicina en su forma dihidrato cristalina.

5 Campo de la invención

La invención se refiere a la obtención de azitromicina en su forma dihidrato cristalina, así como a la caracterización de la forma no cristalina y a su diferenciación respecto de la forma dihidrato cristalina.

10 Antecedentes de la invención

15 Azitromicina, es el nombre genérico del azárido 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, cuyo nombre sistemático es 13-[(2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil- α -L-ribo-hexopiranosil)oxi] -2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- β -D-xilo-hexopiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona.

20 La azitromicina es un macrólido semisintético que presenta una excelente actividad antimicrobiana frente a bacterias gram-positivas y frente a algunas gram-negativas (H.A. Kirst, G.D. Sides, *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1989, 33, 1419-1422). El uso clínico de este macrólido está aportando nuevas aplicaciones al mostrarse útil en el tratamiento de infecciones oportunistas (F. Lecomte, *Rev. Med. Interne* 1998, 19(4), 255-61; S. Alvarez-Elcoro, *Mayo Clin. Proc.* 1999, 74(6), 613-34; J. Schater, *Lancet*, 1999, 354(9179), 630-35).

25 En el Esquema de Reacción 1 se indican las distintas rutas de síntesis de azitromicina 1. Los nombres de los productos representados en dicho Esquema de Reacción 1 se recogen en la tabla 1.

30

35

40

45

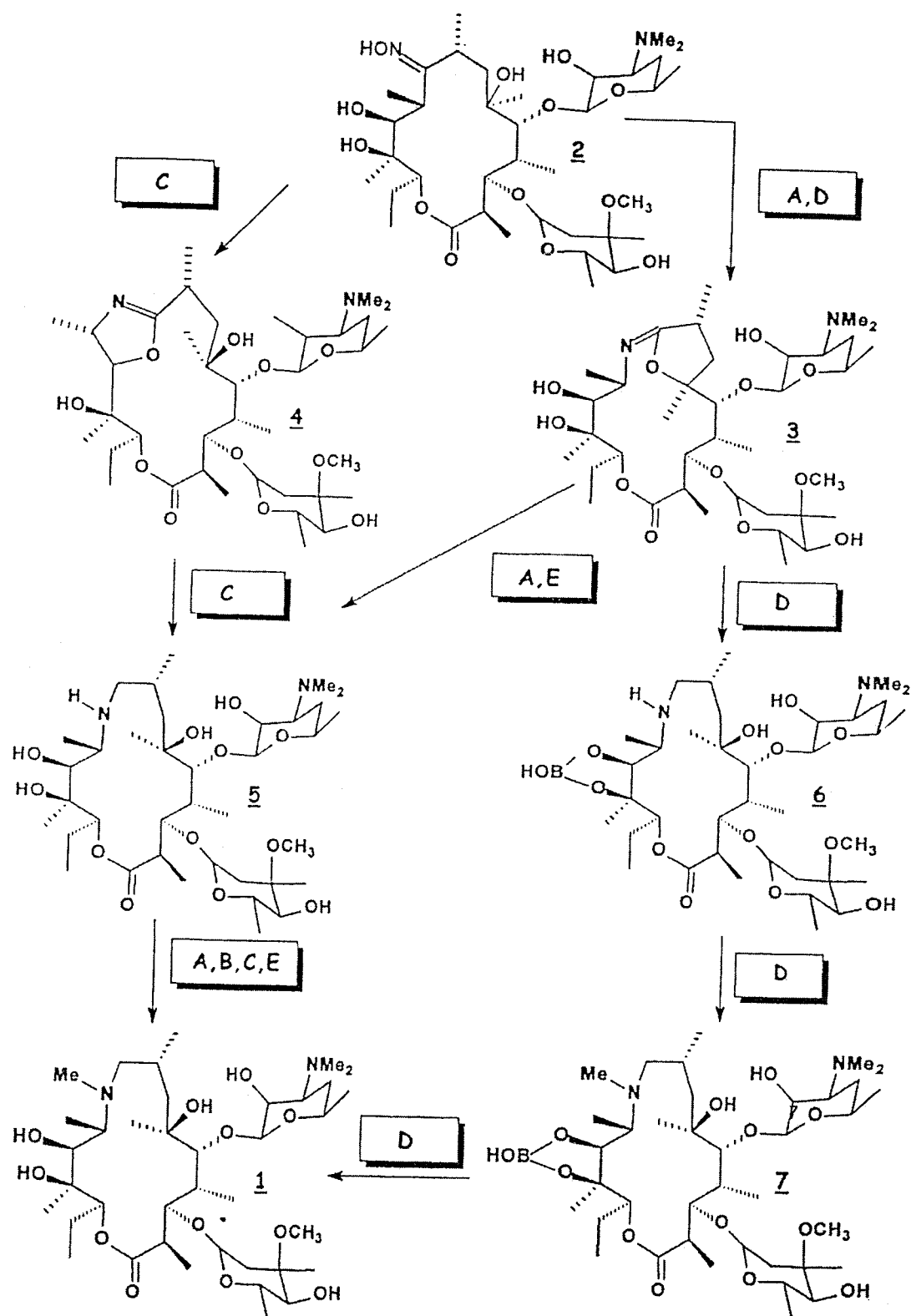
50

55

60

65

Esquema de Reacción 1



ES 2 207 403 A1

TABLA 1

Producto n°	Nombre
1	azitromicina
2	oxima de la eritromicina A
3	9-desoxo-6-desoxi-6,9-epoxi-9,9a-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A (6,9-iminoéter)
4	9-desoxo-11-desoxi-9,11-epoxi-9,9a-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A (9,11-iminoéter)
5	9-desoxo-9a-aza-9a-homoeritromicina A (azaeritromicina A)
6	11,12-hidrógenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a- homoeritromicina A (11,12-hidrógeno-borato de azaeritromicina)
7	11,12-hidrógenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-metil-9a- homoeritromicina A (11,12-hidrógenoborato de azitromicina)

En la Tabla 2 se relacionan las diferentes rutas de síntesis (A, B, C, D y E) de azitromicina mostradas en el Esquema de Reacción 1, con las publicaciones en las que aparecen descritas, los autores y solicitantes que las describen.

TABLA 2

Ruta	Patente	Publicación	Autor	Solicitante
A	US 4328334 US 4517359	J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1986, 1881 J. Chem. Res., 1988, 132 Ídem miniprint, 1988, 1239	S. Djokic	PLIVA
B	US 4474768		G.M. Bright	PFIZER
C	US 5686587 EP 0699207 ES 2104386		B.V. Yang	PFIZER
D	US 5869629 EP 0827965 ES 2122905	J. Org. Chem., 1997, 62, (21), 7479-7481 Magn. Reson. Chem., 1998, 36, 217-225	M. Bayod	ASTUR PHARMA
E	EP 0879823		W. Heggie	HOVIONE

Los estudios de elucidación estructural realizados sobre la azitromicina han puesto de manifiesto su existencia en dos formas cristalinas: la forma monohidrato (higroscópica), y la forma dihidrato cristalina (no higroscópica), siendo esta última la forma preferida para su manipulación con el objetivo de preparar formulaciones de uso terapéutico, tal como se describe en EP 298650.

La azitromicina dihidrato cristalina es fácilmente distinguible de la azitromicina monohidrato cristalina mediante los siguientes ensayos diferenciales:

- la forma dihidrato cristalina mantiene constante su contenido porcentual en agua en unos valores (4,5-5%) muy próximos al valor teórico (4,6%),
- el análisis de DSC (Calorimetría Diferencial de Barrido) de la forma dihidrato muestra la presencia de una única endoterma que puede variar entre 115 y 135°C, con una energía absorbida en el proceso que oscila entre 27 y 34 cal/g,
- cada forma cristalina ofrece su propio y característico espectro de Difracción de Rayos X (DRX), y
- los espectros de infrarrojo en KBr de ambas formas cristalinas presentan claras diferencias:

Azitromicina dihidrato $\nu(\text{cm}^{-1})$	Azitromicina monohidrato $\nu(\text{cm}^{-1})$
3560 y 3496, 2 bandas agudas	3500, 1 banda ancha
1344	no presenta
1282 y 1268, 2 bandas agudas	1280
1083	no presenta

Recientemente también se han diferenciado las formas cristalinas de azitromicina mediante sus distintos espectros de difracción de polvo de rayos X.

Se han descrito distintos procedimientos de preparación de dichas formas cristalinas de azitromicina, entre los que pueden citarse los siguientes:

1. Azitromicina monohidrato higroscópica: por recristalización de etanol/agua (EP 101186, US 4.474.768, EP 298650 y M. Bayod, J. Org. Chem. 1997, 62(21), 7479-7481); y
2. Azitromicina dihidrato cristalina: por recristalización de tetrahidrofurano/éter de petróleo/agua (EP 298650, WO 89/00576 y ES 2038756), por recristalización de acetona/agua (CN 1093370, EC 95-1389, EP 827965, ES 2122905, US 5.869.629, S. Djokic, J. Chem. Res., 1988, 132, y M. Bayod J. Org. Chem. 1997, 62(21), 7479-7481), por recristalización de otros disolventes, por ejemplo, metanol, dimetilformamida, acetonitrilo o dioxano, y agua (CN 1093370) o por precipitación mediante adición de una base a una disolución acuosa ácida de azitromicina conteniendo acetona (EP 941999).

También se encuentran descritos dos casos de síntesis de azitromicina, que no deberían corresponder con ninguna de dichas formas cristalinas, puesto que el aislamiento del producto se realiza mediante simple evaporación a sequedad de las disoluciones del producto, concretamente, mediante evaporación de cloruro de metileno (WO 94/26758, EP 699207, US 5.686.587 y ES 2104386) o mediante evaporación de cloroformo (BE 892357 y US 4.517.359). Los métodos analíticos utilizados en dichos documentos no permiten caracterizar la forma no cristalina de azitromicina.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra los espectros de infrarrojo de la azitromicina no cristalina (Figura 1A) y de la azitromicina dihidrato cristalina (Figura 1B). En las gráficas se representa ν (cm^{-1}) en el eje de abscisas frente al porcentaje de transmitancia en el eje de las ordenadas.

La Figura 2 muestra los termogramas de la azitromicina no cristalina (Figura 2A) y de la azitromicina dihidrato cristalina (Figura 2B). En las gráficas se representa la temperatura en $^{\circ}\text{C}$ en el eje de las abscisas, frente al flujo de calor expresado en Watios/gramo (W/g) en el eje de ordenadas.

La Figura 3 muestra los espectros de DRX de la azitromicina no cristalina (Figura 3A) y de la azitromicina dihidrato cristalina (Figura 3B). En las gráficas se representa el ángulo 2θ en el eje de las abscisas y el número de cuentas en el eje de ordenadas.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona un procedimiento para la preparación de azitromicina en su forma dihidrato cristalina, caracterizado por la cristalización de azitromicina utilizando una mezcla de *tert*-butanol/agua. En este procedimiento la azitromicina monohidrato cristalina se disuelve en *tert*-butanol y tras la adición de agua se deja cristalizar entre 48 y 72 horas.

La invención también proporciona un procedimiento para la preparación de azitromicina en su forma dihidrato cristalina, caracterizado por la cristalización de azitromicina utilizando una mezcla de *tert*-butanol/éter de petróleo/agua. En este procedimiento la azitromicina monohidrato cristalina se disuelve en *tert*-butanol y tras su adición sobre una mezcla de éter de petróleo y agua se deja cristalizar entre 48 y 72 horas.

Asimismo, la invención proporciona un procedimiento para la obtención de azitromicina en su forma dihidrato cristalina a partir de 11,12-hidrogenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-metil-9a-homoeritromicina A, que comprende en general, hidrolizar dicho compuesto para obtener azitromicina, que si se desea puede ser aislada, disolver la azitromicina en un alcohol alifático, por ejemplo, etanol, isopropanol o *tert*-butanol, y, cristalizar la azitromicina en la forma dihidrato cristalina mediante la adición de agua o mediante la adición sobre una mezcla de éter de petróleo/agua.

De forma más concreta, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A (Azitromicina) en su forma dihidrato cristalina que comprende:

- a) hidrolizar 11,12-hidrogenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-metil-9a-homoeritromicina A en un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, acetonitrilo, etanol o metanol, por la acción de un ácido diluido, tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido oxálico, a temperatura ambiente, en un rango de pH comprendido entre 2 y 4, para obtener azitromicina,
- b) disolver la azitromicina en *tert*-butanol, y
- c) cristalizar la azitromicina en la forma dihidrato cristalina mediante la adición de agua.

La invención también proporciona un procedimiento para la preparación de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoe-

ES 2 207 403 A1

ritromicina A (Azitromicina) en su forma dihidrato cristalina que comprende:

- a) hidrolizar 11,12-hidrogenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-metil-9a-homoeritromicina A en un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, acetonitrilo, etanol o metanol, por la acción de un ácido diluido, tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido oxálico, a temperatura ambiente, en un rango de pH comprendido entre 2 y 4, para obtener azitromicina,
- b) disolver la azitromicina en *tert*-butanol, y
- c) cristalizar la azitromicina en la forma dihidrato cristalina mediante la adición sobre una mezcla de éter de petróleo/agua.

Las ventajas de los procedimientos objeto de esta invención son esencialmente de tipo práctico a la hora de su aplicación a escala industrial ya que:

- los procedimientos de cristalización objeto de esta invención, al ser auténticos procesos de cristalización (formación lenta de cristales), mejoran notablemente la homogeneidad de lotes y su distribución de partículas, minimizándose la presencia de la fracción de producto no cristalino (detectada mediante DRX y DSC) presente siempre en la azitromicina dihidrato cristalina obtenida por los diferentes procedimientos conocidos (véase el apartado relativo a los Antecedentes de la invención).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a la caracterización de la azitromicina en su forma no cristalina y su clara diferenciación de las formas cristalinas (dihidrato y monohidrato) de azitromicina mediante el empleo de técnicas de espectroscopía de infrarrojos, DSC, DRX, higroscopicidad y ensayo de cristalinidad mediante microscopio de luz polarizada. Las diferencias observadas entre la azitromicina dihidrato cristalina y la azitromicina no cristalina, utilizando las técnicas analíticas antes citadas, se recogen a continuación.

1. Espectroscopia de infrarrojos

Los espectros de infrarrojo (en KBr) de ambas formas de azitromicina realizados en un FT-IR Nicolet 7 Impact 410 presentan claras diferencias entre sí (véase la Figura 1).

Azitromicina dihidrato cristalina $\nu(\text{cm}^{-1})$	Azitromicina no cristalina $\nu(\text{cm}^{-1})$
3560 y 3496, 2 bandas agudas	3500, 1 banda ancha
1344	No presenta
1282, 1268, 1251, 3 bandas agudas	1280 y 1257, 2 bandas agudas
1083	No presenta

2. DSC

En la Figura 2 se muestran los termogramas obtenidos realizando barridos entre 20°C y 300°C, en atmósfera de nitrógeno y con una velocidad de barrido de 5°C/min. El termograma de la forma no cristalina no presenta pico de fusión, lo que lo diferencia claramente del termograma de la azitromicina dihidrato cristalina.

3. DRX

Los espectros de DRX se llevaron a cabo con un difractómetro marca Philips® 7 PW 1710. En la Figura 3 se representan los resultados con el software del propio difractómetro. La azitromicina no cristalina presenta un patrón de difracción caracterizado por la ausencia de máximos definidos de difracción de Rayos X, por lo que el sólido se considera amorfo.

4. Higroscopicidad

La azitromicina no cristalina se muestra moderadamente higroscópica. Dos muestras de azitromicina no cristalina con un contenido en agua del 3%, se colocaron en un desecador con una atmósfera de humedad relativa superior al 75%. Transcurridas 8 horas, el contenido en agua de la primera muestra es del 5,3%, a las 72 horas el contenido en agua de la segunda muestra es del 9,9%.

5. Ensayo de cristalinidad mediante microscopio de luz polarizada

La azitromicina no cristalina evidencia cristalinidad negativa, pues sus partículas no muestran birrefringencia.

Ejemplos**Ejemplo 1**5 *Preparación de 11,12-hidrógenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-homoeritromicina A*

Se disuelven 89 g de 9-desoxo-6-desoxi-6,9-epoxi-9,9a-dihidro-9a-aza-homoeritromicina A en 450 ml de metanol y se enfría entre -5°C y -10°C. Manteniendo la temperatura entre los valores mencionados se adicionan 16 porciones de 2,2 g de borohidruro sódico cada una. Se mantienen las condiciones de agitación y temperatura durante 2 h adicionales y se deja que la masa de reacción alcance los 20°C. Después de 20 h se evapora el metanol a sequedad. El residuo se disuelve en 500 ml de cloruro de metileno y 750 ml de agua, agitándose durante 30 min. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con 250 ml de cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se filtra sobre celite, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a sequedad para dar 85 g de 11,12-hidrógenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-homoeritromicina A.

IR (KBr) $\nu_{\max}$ = 3500, 2980, 2960, 1730, 1470, 1390, 1170, 1090, 1060 cm^{-1}

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 2,21 (NMe_2), 3,27 (OMe) ppm

(parcial)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ = 180,0 (C=O), 79,63 (C_{11}), 76,46 (C_{12})

(parcial) 58,7(C_{10}), 57,1(C_9), 49,4 (OMe), 40,2 (NMe_2) ppm

$^{11}\text{B-RMN}$ (CDCl_3) δ = 9,9 ppm $\omega_{1/2}$ = 200 Hz

TLC rf = 0,28 (éter de petróleo:acetato de etilo:dietilamina 75:25:10; revelador:etanol/vainillina

(ác.sulfúrico)

Ejemplo 230 *Preparación de 11,12-hidrógenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-metil-9a-homoeritromicina A*

Se disuelven 50 g de 11,12-hidrógenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-homoeritromicina A en 500 ml de cloroformo y se adiciona una mezcla de 5,5 ml de ácido fórmico y 11,75 ml de formaldehído acuoso al 35-40%. La masa de reacción se calienta a reflujo durante 14 h, y posteriormente se enfría a 15-20°C. Se adicionan 500 ml de agua y se lleva a pH=4 por adición de ácido sulfúrico al 20%. Se agita durante 15 min y se separa la fase orgánica que se desprecia. A la fase acuosa ácida se adicionan 350 ml de cloruro de metileno, y se adiciona sosa 48% hasta pH=9 de la fase acuosa. Se agita 15 min y se separa la fase orgánica inferior. La fase acuosa alcalina se extrae con 2 x 100 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas se reúnen y se filtra sobre celite, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. El residuo obtenido se lava 2 veces con 250 ml de éter etílico, obteniéndose un residuo seco de 29 g de 11,12-hidrógenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-metil-9a-homoeritromicina A.

IR (KBr) $\nu_{\max}$ = 3500, 1730, 1470, 1390, 1090, 1070 cm^{-1}

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 2,00 (NMe_2), 2,30 (NMe), 3,37 (OMe) ppm

(parcial)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ = 179,9 (C=O), 79,40 (C_{11}), 77,09 (C_{12}),

(parcial) 68,84(C_9), 64,08(C_{10}), 49,36 (OMe), 40,18 (NMe_2), 34,39 (NMe) ppm

$^{11}\text{B-RMN}$ (CDCl_3) δ = 10,1 ppm $\omega_{1/2}$ = 180 Hz

m/e M^+ = 775,5

TLC rf = 0,38 (éter de petróleo:acetato de etilo:dietilamina 75:25:10; revelador:etanol/vainillina

(ác.sulfúrico)

Ejemplo 355 *Hidrólisis de 11,12-hidrógenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-metil-9a-homoeritromicina A. Síntesis de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A (Azitromicina)*

Se disuelven 22 g de 11,12-hidrógenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-metil-9a-homoeritromicina A en 250 ml de acetonitrilo y se adicionan 125 ml de agua. Se adiciona ácido sulfúrico 20% hasta pH=2 y se mantiene la agitación durante 30 min. Se descarga la disolución ácida sobre una mezcla de 350 ml de cloruro de metileno y 350 ml de agua, adicionado sosa 48% de manera inmediata hasta que el pH de la fase acuosa es 9. Se agita 15 min y se separa la fase orgánica inferior. La fase acuosa alcalina se extrae con 2 x 100 ml de cloruro de metileno. Se reúne el cloruro de metileno, se filtra sobre celite y se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en 50 ml de etanol y se adicionan durante 30 min 60 ml de agua. Se deja precipitar durante 2 h, se filtra y se seca a vacío y 40°C para dar 15 g de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A (Azitromicina).

ES 2 207 403 A1

	IR (KBr)	$\nu_{\max} = 3500, 3000, 2970, 1740, 1470, 1380, 1280, 1060 \text{ cm}^{-1}$
	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) (parcial)	$\delta = 2,31$ (NMe_2), $2,34$ (NMe), $3,38$ (OMe) ppm
5	$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) (parcial)	$\delta = 178,9$ (C=O), $73,08$ (C_{12}), $72,32$ (C_{11}), $69,88$ (C_9), $62,43$ (C_{10}), $49,37$ (OMe), $40,23$ (NMe_2), $35,92$ (NMe) ppm
	m/e	$\text{M}^+ = 775,5$
	HPLC	corresponde según USP XXIII (Farmacopea de los Estados Unidos XXIII)
10	TLC	$r_f = 0,62$ (éter de petróleo:acetato de etilo:dietilamina 75:25:10; revelador:etanol/vainillina (ác.sulfúrico)

Ejemplo 4

15 *Preparación de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A dihidrato. Método A.*

Se disuelven 25 g de azitromicina monohidrato cristalina en 130 ml de *tert*-butanol calentado a 30°C. La disolución se filtra y se le adicionan durante 6 h 130 ml de agua. Mediante adición de NaOH 2N se lleva la disolución a pH=11. Se enfría la disolución por debajo de 10°C y se agita entre 48 y 72 h. Se filtra y se seca (80 mm Hg / 25°C) para dar 15 g de azitromicina dihidrato.

IR (KBr) $\nu_{\max} = 3560, 3496, 1740, 1470, 1380, 1344, 1282, 1268, 1251, 1083 \text{ cm}^{-1}$

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) (parcial), $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) (parcial), m/e, TLC, y HPLC idénticos a los del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 5

30 *Preparación de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A dihidrato. Método B.*

Se disuelven 25 g de azitromicina monohidrato cristalina en 50 ml de *tert*-butanol calentado a 30°C. La disolución se filtra y se descarga sobre una mezcla de 500 ml de éter de petróleo y 20 ml de agua. Se enfría la mezcla por debajo de 10°C y se agita entre 48 y 72 h. Se filtra y se seca (80 mm Hg/25°C) para dar 12 g de azitromicina dihidrato.

35 IR (KBr), $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) (parcial), $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) (parcial), m/e, TLC, y HPLC idénticos a los del compuesto del Ejemplo 4.

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A (Azitromicina) en su forma dihidrato cristalina **caracterizado** porque se disuelve azitromicina en *terc*-butanol y se cristaliza mediante la adición de agua.

2. Un procedimiento para la preparación de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A (Azitromicina) en su forma dihidrato cristalina **caracterizado** porque se disuelve azitromicina en *terc*-butanol y se cristaliza mediante la adición sobre una mezcla de éter de petróleo/agua.

3. Un procedimiento para la preparación de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A (Azitromicina) en su forma dihidrato cristalina que comprende:

- a) hidrolizar 11,12-hidrogenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-metil-9a-homoeritromicina A en un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, acetonitrilo, etanol o metanol, por la acción de un ácido diluido, tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido oxálico, a temperatura ambiente, en un rango de pH comprendido entre 2 y 4, para obtener azitromicina,
- b) disolver la azitromicina en *terc*-butanol, y
- c) cristalizar la azitromicina en la forma dihidrato cristalina mediante la adición de agua.

4. Un procedimiento para la preparación de 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A (Azitromicina) en su forma dihidrato cristalina que comprende:

- a) hidrolizar 11,12-hidrogenoortoborato de 9-desoxo-9a-aza-11,12-desoxi-9a-metil-9a-homoeritromicina A en un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, acetonitrilo, etanol o metanol, por la acción de un ácido diluido, tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido oxálico, a temperatura ambiente, en un rango de pH comprendido entre 2 y 4, para obtener azitromicina,
- b) disolver la azitromicina en *terc*-butanol, y
- c) cristalizar la azitromicina en la forma dihidrato cristalina mediante la adición sobre una mezcla de éter de petróleo/agua.

Figura 1

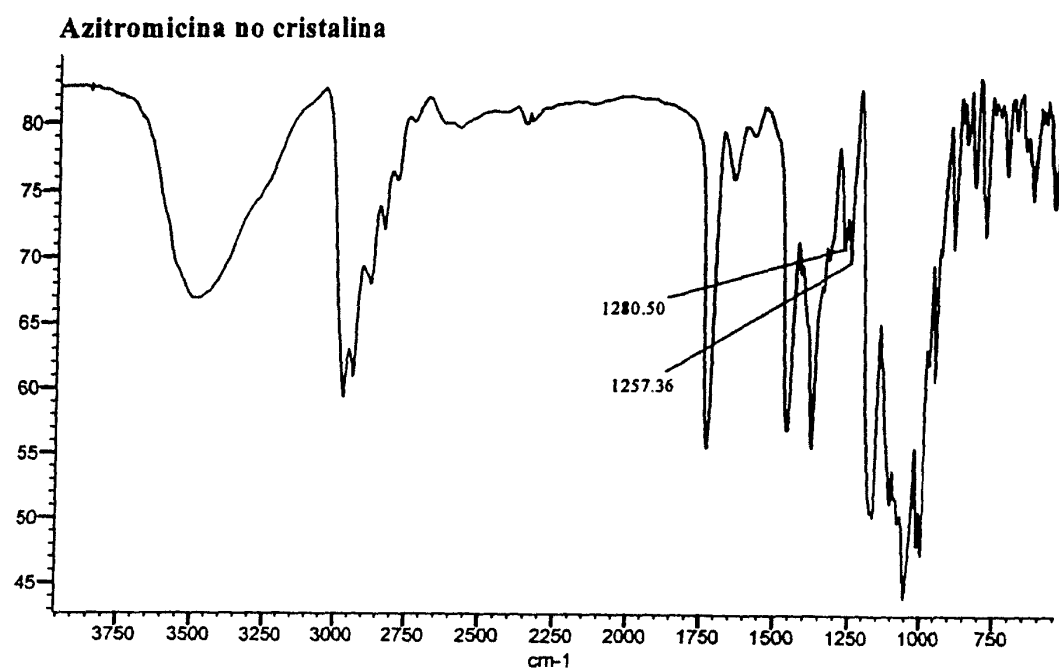


Figura 1A

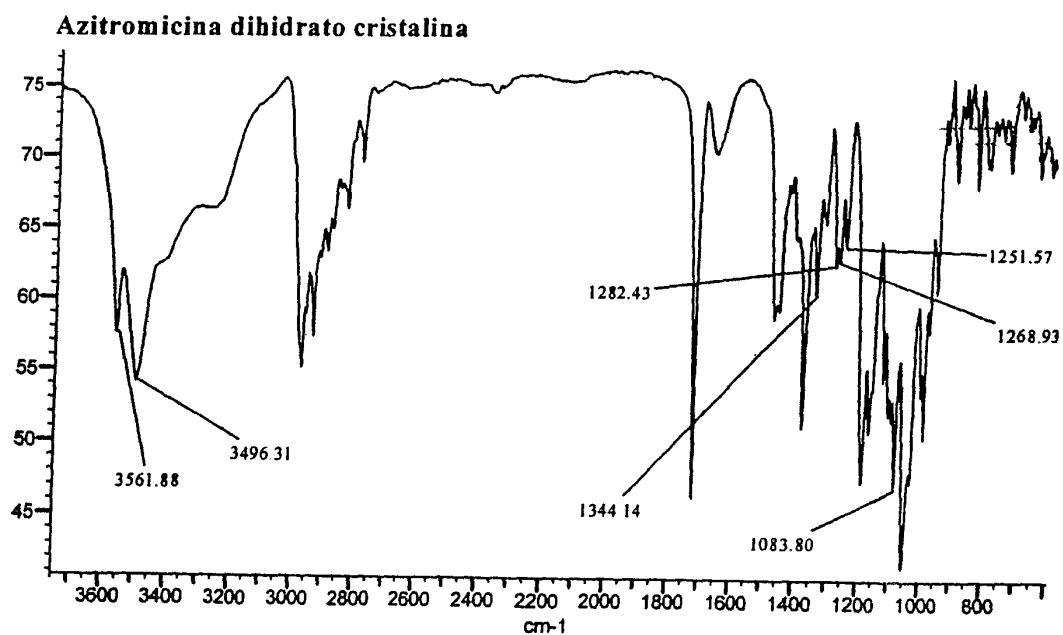


Figura 1B

Figura 2

Termograma de Azitromicina no cristalina

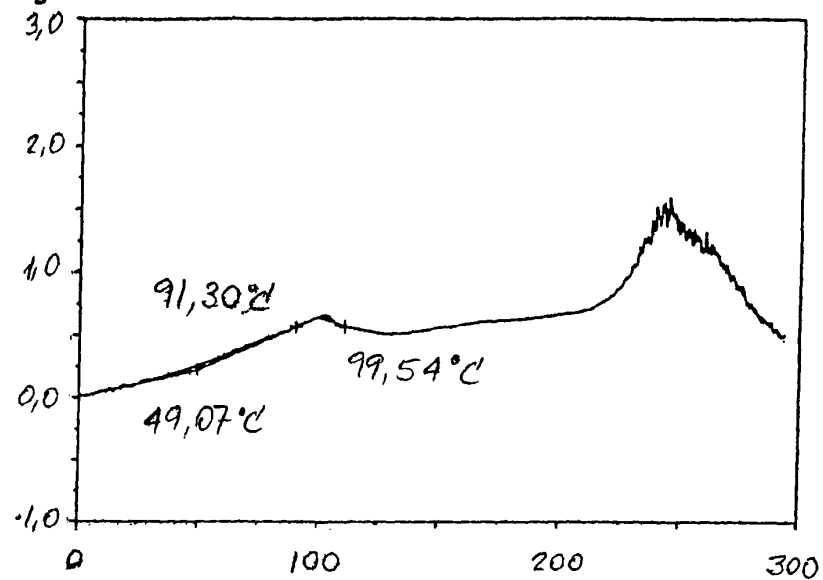


Figura 2A

Termograma de Azitromicina cristalina dihidrato

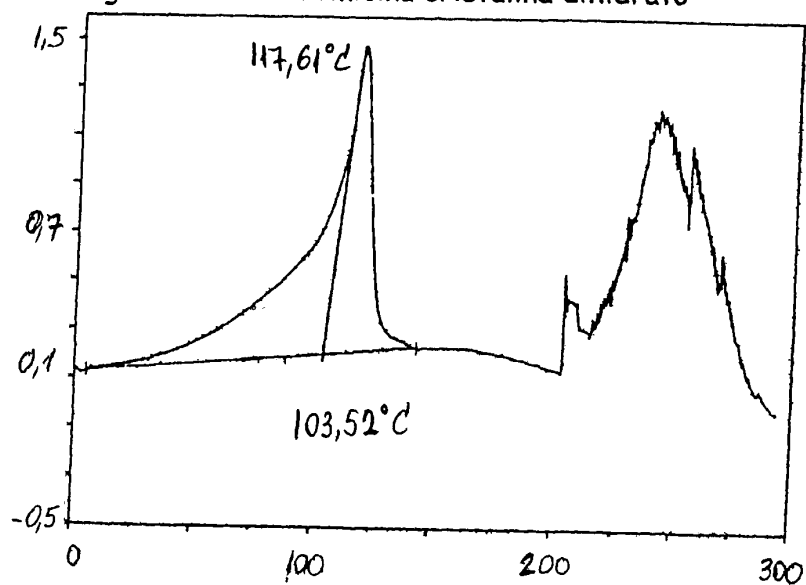


Figura 2B

Figura 3

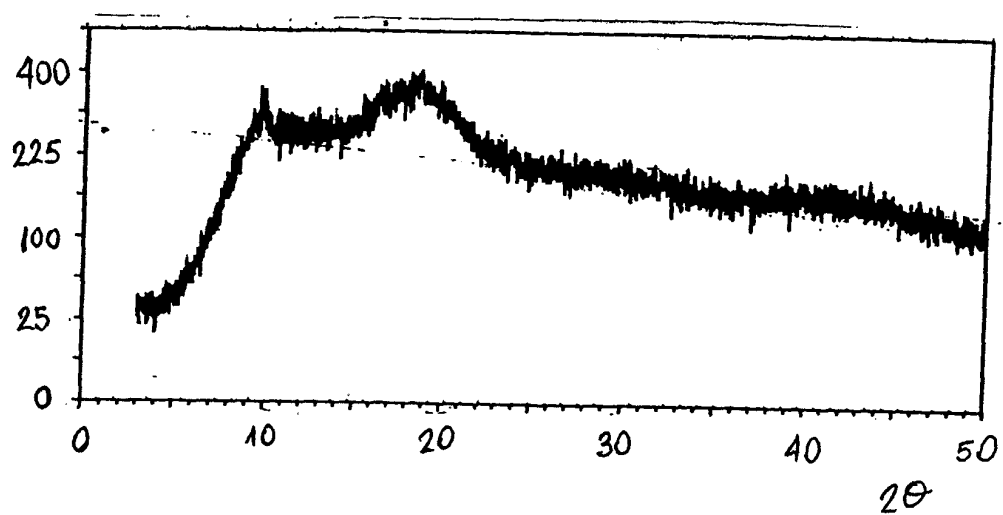


Figura 3A

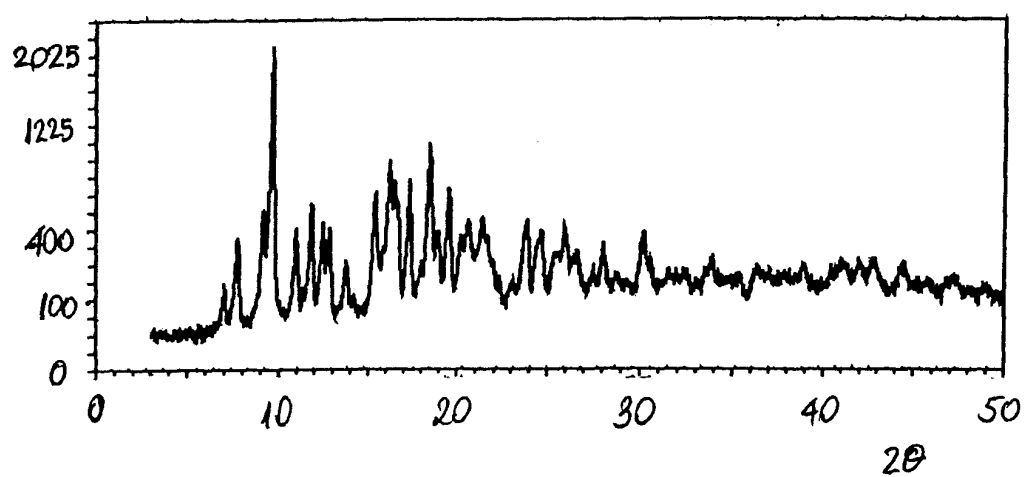


Figura 3B



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 207 403

⑫ Nº de solicitud: 200202318

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 09.10.2002

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.7: C07H 17/08

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP 827965 A (ASTUR PHARMA) 11.03.1998, reivindicaciones.	1-4

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

03.03.2004

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/1