



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20020709A A2

HR P20020709A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **A 61 K 31/70**
C 07 H 1/00
C 07 H 17/08

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 29.08.2002.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2004.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US00/33843
Datum podnošenja međunarodne prijave 15.12.2000.

(87) Broj međunarodne objave: WO 01/64224
Datum međunarodne objave 07.09.2001.

(31) Broj prve prijave: 60/185,888
60/189,120
60/213,239

(32) Datum podnošenja prve prijave: 29.02.2000.
14.03.2000.
22.06.2000.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
US
US

(71) Podnositelj prijave: **Teva Pharmaceutical Industries Ltd., 5 Basel Street, P.O. Box 3190, 49131 Petah-Tiqva, IL**
(72) Izumitelji: **Ilya Avrutov, Beery Street 50, 42842 Bat Hefer, IL**
Igor Lifshitz, Shipnoza 9/11, Petach Tiqva, IL
Elizabeth Lewiner, 5 Shir Street, 63463 Tel Aviv Jaffa, IL
(74) Punomoćnik: **Damir MIJATOVIĆ, Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **POSTUPCI ZA PREPARACIJU KLARITROMICINA I INTERMEDIJERA KLARITROMICINA, KLARITROMICIN ZNAČAJNO PROČIŠĆEN OD OKSIMA TE FARMACEUTSKE KOMPOZICIJE KOJE IH OBUHVAĆAJU**

(57) Sažetak: Predmetni izum odnosi se na postupke za preparaciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, preferirano 6-O-metil-2',4"-bis (trimetilsilil)-eritromicin A 9-O-(2-metoksiprop-2-il)oksim ("S-MOP oksim") i za prevođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, preferirano S-MOP oksima, u klaritromicin. Postupci za preparaciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima prema predmetnom izumu uključuju reakciju silil oksim derivata sa sredstvom za metiliranje u prisutnosti najmanje jednog otapala i baze, gdje otapalo uključuje metil terc-butil eter. Postupci za prevođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima u klaritromicin prema predmetnom izumu uključuju reakciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima s etanolom i vodom uz omjer etanol prema vodi od oko 1:1 u prisutnosti kiseline i sredstva za deoksimiranje te hlađenje reakcijske smjese prije dodavanja natrijevog hidroksida gdje se proces odvija bez dodavanja dodatne vode. Dalje postupci za prevođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima u klaritromicin uključuju zagrijavanje smjese zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, kiseline i sredstva za deoksimiranje u otapalu etanol/voda uz refluks dulje od 4 sata pri čemu se dvaput dodaje navedeno sredstvo za deoksimiranje da se dobije klaritromicin uglavnom pročišćen od oksima.

HR P20020709A A2

OPIS IZUMA

Reference srodnih prijava

- 5 Predmetna prijava poziva se na privremene prijave U. S. Provisional Application No. 60/185,888 predano 29. 02. 2000., 60/189,120 predano 14. 03. 2000. i 60/213,239 predano 22. 06. 2000.

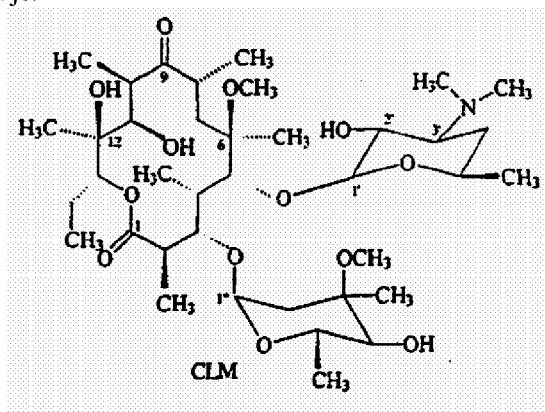
Područje izuma

- 10 Predmetni izum se odnosi na postupke za pripremu zaštićenog siliranog oksima klaritromicina kao što je 6-0-metil-2',4"-bis (trimetilsilil)-eritromicin A 9-0-(2-metoksiprop-2-il)oksim (dalje "S-MOP oksim") koji uključuju reakciju silil oksim derivata sa sredstvom za metiliranje uz miješanje u prisutnosti najmanje jednog otapala, gdje otapalo uključuje najmanje metil terc-butil eter (MTBE), i baze.
- 15 Predmetni izum odnosi se također na postupak za prevođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima u klaritromicin što uključuje reakciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima s kiselinom i sredstvom za deoksimiranje u prisutnosti etanola i vode u omjeru etanol prema vodi od oko 1:1. Reakcijska smjesa se ohladi do oko 20°C i doda se baza, preferirano natrijev hidroksid. Postupak ne uključuje dalje dodavanje vode za obrađivanje klaritromicina.
- 20 Predmetni izum odnosi se dalje na postupak za prevođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, kao što je S-MOP oksim, u klaritromicin, što uključuje zagrijavanje smjese zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, kiseline i sredstva za deoksimiranje u otapalu etanol/voda uz refluks dulje od 4 sata pri čemu se dvaput dodaje navedeno sredstvo za deoksimiranje. Izum se dalje odnosi na klaritromicin uglavnom pročišćen od oksima takvim postupkom i na farmaceutske kompozicije koje ga sadrže.

Pozadina izuma

- 6-0-metil eritromicin A (klaritromicin) je polusintetički makrolidni antibiotik srodan eritromicinu A. Klaritromicin pokazuje odličnu antibakterijsku aktivnost protiv gram pozitivnih bakterija, nekih gram negativnih bakterija, anaerobnih bakterija mikoplazme i klamidije. Stabilan je u kiselim uvjetima i efikasan kada se daje oralno. Klaritromicin je korisna terapija za infekcije gornjeg dišnog trakta kod odraslih i djece. Klaritromicin je stabilan u kiselim uvjetima i efikasan kada se daje oralno.

Kemijska struktura klaritromicina je:



U patentnoj literaturi opisani su različiti postupci za preparaciju 6-0-metileritromicina A iz eritromicina A. Jedna od najefikasnijih metoda uključuje sljedeće korake:

- 1) zaštita 9-okso skupine supstituiranom oksim s kupinom,
- 2) zaštita hidroksilnih skupina na položajima 2' i 4",
- 3) metiliranje hidroksila na položaju 6 da se dobije zaštićeni silirani klaritromicin oksim, i
- 4) uklanjanje zaštitnih grupa na položajima 2',4" i 9.

Treći korak, koji obuhvaća metiliranje hidroksilne skupine na položaju 6, provodi se u prisutnosti otapala. Ovo 6-0-metiliranje različitih eritromicin derivata prilikom prevođenja eritromicina A u klaritromicin opisano je nekoliko patenata uključujući U. S. Patent No. 4,680,386 i 4,672,109.

U.S. Patent No. 4,680,386, na primjer, opisuje postupak za metiliranje hidroksilne skupine na položaju 6 tako da spoj reagira sa sredstvom za metiliranje u prisutnosti baze u aprotičnom otapalu na temperaturi između 0°C i sobne

temperature. Patent '386 opisuje upotrebu otapala uključujući N,N-dimetil formamid, dimetil sulfoksid, heksametilfosforni triamid i smjesu jednog ili više ovih otapala. U. S. Patent No. 4,672,109 opisuje upotrebu otapala kao što je dimetil sulfoksid, N, N-dimetil formamid, heksametil fosforni triamid i smjesu dva ili više ovih otapala i tetrahidrofurana, 1,2-dimetoksietana i slično. Patent '109 dalje opisuje preferiranu izvedbu ovog koraka korištenjem smjese dimetil sulfoksida i tetrahidrofurana. WO 97/19096 opisuje smjesu otapala uključujući N,N-dimetil formamid, dimetil sulfoksid, N-metil-2-pirolidon, heksametil fosforni triamid, tetrahidrofuran, 1,2-dimetoksietan, acetonitril i etil acetat za upotrebu u koraku metiliranja.

Međutim, nekoliko gore opisanih otapala je skupo, ne omogućavaju selektivno metiliranje, proizvode neželjene strane proizvode i/ili uzrokuju komplikacije za vrijeme koraka razdvajanja u kasnijim fazama.

Četvrti korak uključuje uklanjanje zaštitnih skupina i tako prevodi zaštićeni siliran klaritromicin oksim u klaritromicin. Opisani postupci za prevođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, kao što je S-MOP oksim, u klaritromicin uključuju reakciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima s etanolom u prisutnosti kiseline i sredstva za deoksimiranje. Produkt reakcije se onda ispere vodom jedan ili više puta. Etanol obično također sadrži vodu.

U.S. Patent No. 4,990, 602 ima omjer etanol prema vodi 1:4 i ne uključuje hlađenje. U.S. Patent No. 4,670,549 dodaje natrijev hidroksid nakon hlađenja uz omjer etanol prema vodi 1:3. Nijedan od ovih postupaka ne smanjuje sadržaj nečistoća u klaritromicinu.

Sažetak izuma

Predmetni izum odnosi se na postupke za preparaciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima kao što je 6-0-metil-2',4"-bis (trimetilsilil)-eritromicin A 9-0-(2-metoksiprop-2-il) oksim ("S-MOP oksim") koji uključuju reakciju silil oksim derivata sa sredstvom za metiliranje uz miješanje u prisutnosti najmanje jednog otapala i baze, gdje otapalo uključuje metil terc-butil eter (MTBE). U postupku za preparaciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, sredstvo za metiliranje je preferirano jedan ili više od spojeva metil jodid, metil bromid, dimetil sulfat, metil p-toluensulfonat ili metansulfonat. Baza je preferirano natrijev hidrid, kalijev hidroksid ili natrijev hidroksid.

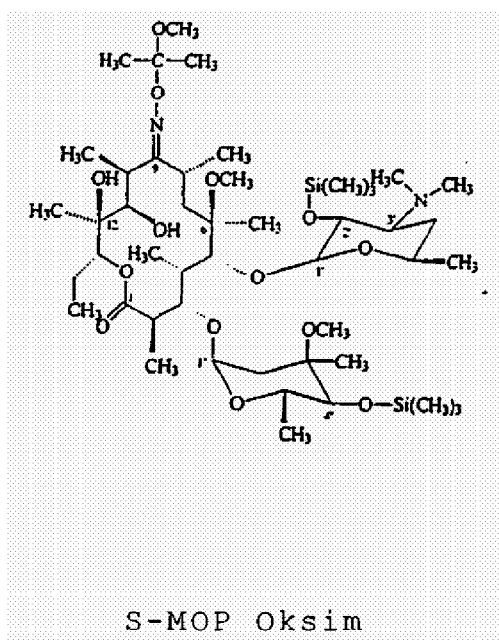
Dalje izvedbe predmetnog izuma odnose se na postupke za prevođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, kao što je S-MOP oksim, u klaritromicin. Jedan takav postupak uključuje reakciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima sa kiselinom i sredstvom za deoksimiranje u prisutnosti etanola i vode uz omjer etanol prema vodi od oko 1:1. Reakcijska smjesa se ohladi do oko 20°C i doda se baza, preferirano otopina natrijevog hidroksida. U ovom postupku ne dodaje se dodatna voda za obradu klaritromicina. Drugi postupak za prevođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima u klaritromicin uključuje zagrijavanje smjese zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, kiseline i sredstva za deoksimiranje u otapalu etanol/voda uz refluks dulje od 4 sata pri čemu se dvaput dodaje navedeno sredstvo za deoksimiranje. U tom postupku dobije se klaritromicin uglavnom pročišćen od oksima koji sadrži manje od 40 ppm odgovarajućeg oksim intermedijera.

Detaljan opis izuma

Klaritromicin je opisan, između ostalog, u sljedećim publikacijama, koje su ovdje uključene putem referenci: U.S. Patent Nos. 3,922,379, 4,331, 803, 4,670,549, 4,672,109, 4,680,386, 4,808, 411, 4,957,905, 4,990,602, 5,837,829, 5,844,105, 5,852,180, 5,858,986, 5,919,489, 5,932,71015,945,405.

Izrazi "6-0-metileritromicin A" i "klaritromicin" koriste se naizmjenično i namijenjeni su da uključuju klaritromicin u bilo kojem obliku (kao što je kristalna Forma 0, Forma I, Forma II ili Forma IV) ili njegove farmaceutske soli ili njihove smjese kao i amorfne krutine, sirupe ili polukrutine koje obuhvaćaju klaritromicin u bilo kojem stanju čistoće, ako nije drugačije naznačeno.

Predmetni izum odnosi se na povećavanje iskorištenja i neželjeni stranski efekti doveli su do različitih koraka koji su uključeni u pretvaranje eritromicina A u klaritromicin. Klaritromicin se priprema iz eritromicina A nizom različitih sintetskih puteva. Neki od ovih puteva uključuju korake oksimiranja i upotrebu zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, kao što je S-MOP oksim intermedijer.



Sintetski putevi za prevođenje eritromicina A u klaritromicin koji su ovdje usavršeni su oni koji koriste zaštićeni siliran klaritromicin oksim intermedijer kao što je S-MOP oksim intermedijer.

5

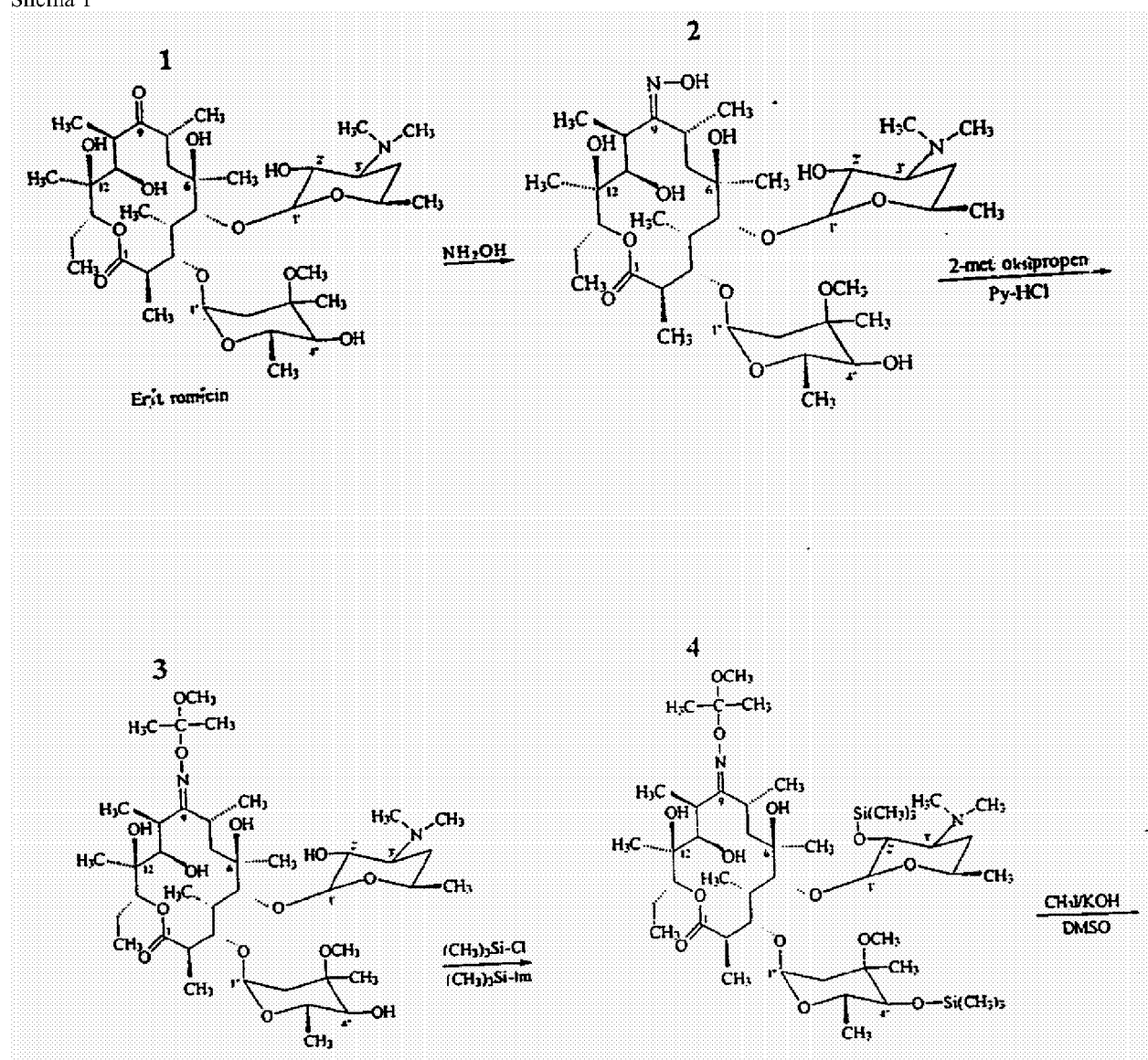
Sintetski putevi za prevođenje eritromicina A u klaritromicin uključuju metiliranje 6-hidroksi skupine eritromicina A. U postupku konverzije neophodno je zaštititi različite grupe kao što su hidroksi skupine na 2' i 4" položajima eritromicina A koje potencijalno mogu reagirati sa sredstvima za alkiliranje prije alkiliranja 6-hidroksi skupine. Primjeri postupaka za preparaciju klaritromicina primjenom oksim intermedijera opisani su, na primjer, u U.S. Patent No. 4,990,602 i 5,858,986 koji svaki opisuju postupak za preparaciju klaritromicina iz eritromicina A putem oksimiranja C-9 karbonila, zaštićivanja C-2' i C-4" hidroksi skupina, metiliranja C-6 hidroksi skupine i deoksimacije i uklanjanja zaštitnih grupa.

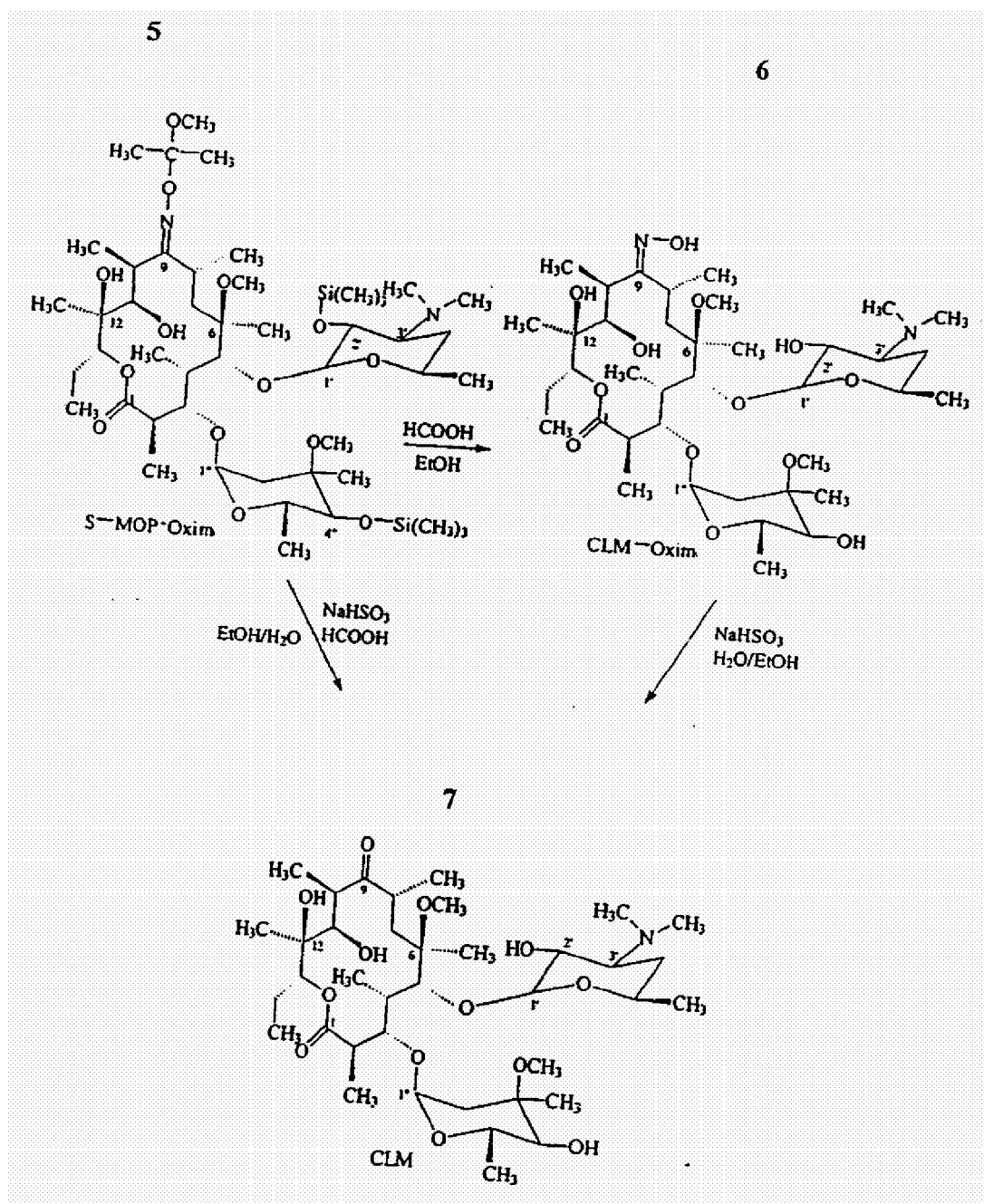
10

Primjer sintetskog puta za prevođenje eritromicina A u klaritromicin putem oksimiranja koji koristi zaštićeni siliran klaritromicin oksim, specifično S-MOP oksim, kao intermedijer prikazan je kako slijedi u shemi 1 (svaki spoj u postupku ima broj da se olakša pozivanje na njih u tekstu).

15

Shema 1





Predmetni izum usmjeren je na poboljšane postupke za preparaciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, preferirano S-MOP oksima, (spoj 5 u shemi 1) iz 9-oksim silil derivata (kao što je spoj 4 u shemi 1) i za prevođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, preferirano S-MOP oksima (spoj 7 u shemi 1), u klaritromicin.

Ovdje opisani postupci nisu ograničeni na primjenu u postupku prikazanom u shemi 1. Shema 1 dana je kao reprezentativna shema u kojoj zaštićeni siliran klaritromicin oksim, kao što je S-MOP oksim, priprema se iz sililnog derivata a drugi korak uključuje prevođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima u klaritromicin. Stručnjaci u području će razumjeti da ovdje opisani postupci mogu se primijeniti u različitim shemama za prevođenje eritromicina A u klaritromicin koje koriste zaštićeni siliran klaritromicin oksim spoj kao intermedijer u postupku.

U reprezentativnom postupku za prevođenje eritromicina A u klaritromicin prikazanom gore u shemi 1, eritromicin A se prvo pretvara u zaštićeni silirani oksim, kao što je 2',4"-bis (trimetilsilil)-eritromicin A 9-O-(2-metoksiprop-2-il) oksim (spoj 4 u shemi 1), postupcima općenito poznatim u struci. Kao što je gore naznačeno, zaštitne grupe štite određene položaje od potencijalne reakcije sa sredstvima za alkiliranje za vrijeme metiliranja 6-hidroksi skupine i također štite 3'-dimetilamino skupine od kvarternog alkiliranja.

Iako se pretvaranje eritromicina A u zaštićeni siliran oksim (npr., 2',4"-bis (trimetilsilil)-eritromicin A 9-0-(2-metoksi prop-2-il) oksim) može postići bilo kojim postupkom poznatim stručnjacima u području, u preferiranom postupku se eritromicin A prvo oksimira i nakon toga se dodaju zaštitne grupe, početno za oksimsku skupinu, a onda na položaje 2' i 4". Prikadni postupci za oksimiranje i dodavanje zaštitnih grupa prikazani su u U.S. Patent No. 5,858,986 i 4,990,602 koji podučavaju o općenitim postupcima za oksimiranje koji se mogu primijeniti u skladu s predmetnim izumom, kao što je reakcija eritromicina A sa supstituiranim hidroksilaminom R'ONH₂, ili reakcija eritromicina A s hidroksilamin hidrokloridom u prisutnosti baze, ili hidroksilaminom u prisutnosti kiseline, nakon čega slijedi reakcija s R'X gdje R' je alkoksialkil. U.S. Patent No. 5,858,986 i 4,990,602 dalje opisuju prikladne postupke za zaštitu oksimske grupe i dvije hidroksi skupine (tj., na položajima 2' i 4") sililnim grupama. Hidroksi skupine mogu se zaštititi istovremeno ili u različitim koracima jedna od druge. Preferirani postupci za prevođenje sililnog derivata u zaštićeni silirani klaritromicin oksim i prevođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima u klaritromicin izneseni su dolje.

Korak prevođenja sililnog derivata kao što je spoj 4 u zaštićeni silirani klaritromicin oksim (kao što je S-MOP oksim) je korak metiliranja. U ovom koraku metiliranja, jedna ili više hidroksi skupina, kao što je ona na položaju 6, se metilira. Jedna izvedba predmetnog izuma odnosi se na postupke za preparaciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, što uključuje reakciju silil oksim derivata sa sredstvom za metiliranje uz miješanje u prisutnosti otapala i baze.

Otapalo u ovoj izvedbi uključuje MTBE (metil tercbutil eter), preferirano zajedno s još jednim aprotičnim otapalom(ima). Najviše preferirano otapalo je smjesa DMSO (dimetil sulfoksid) i MTBE. Predmetni izumitelji ustanovili su da je MTBE više selektivan, jeftiniji i lakši za obnavljanje nego otapala opisana u literaturi, uključujući primarno upotrijebljenu kombinaciju DMSO s THF (tetrahidrofuran).

U ovoj izvedbi, sililni derivat se miješa u otapalu na oko temperature okoline dok se sililni derivat ne otopi. Za svrhu ove specifikacije, temperatura okoline je od oko 20°C do oko 25°C. Daljnje otapalo se onda može dodati. Otopina se ohladi do temperature između oko 0°C i oko 20°C, preferirano između oko 5 i oko 15°C, još više preferirano oko 10°C.

U ovoj izvedbi, sredstvo za metiliranje se dodaje uz miješanje otopine. Sredstvo za metiliranje je preferirano sredstvo kao što je metil jodid, metil bromid, dimetilsulfat, metil p-toluensulfonat, metil metansulfonat, dimetil sulfat i slično. Sredstvo za metiliranje je najviše preferirano metil jodid. Iako se može upotrijebiti 1.0 do 10 molarnih ekvivalenata sredstva za metiliranje po molu silil derivata, dovoljno je da se upotrijebi između oko 1.0 i oko 3.0 molarnih ekvivalenata sredstva za metiliranje po molu silil oksimskog derivata.

U ovoj izvedbi baza se dodaje u otopinu silil oksimskog derivata, otapala i sredstva za metiliranje te miješa na temperaturi između oko 9°C i oko 25°C, preferirano između oko 9°C i oko 15°C dok reakcija gotovo u potpunosti ne završi. Baza je preferirano jedan ili više od natrijevog hidrida, kalijevog hidroksida, natrijevog hidroksida, natrijevog hidrida, kalijevog terc-butoksida, kalijevog hidrida i slično. Najviše preferirano, baza je kalijev hidroksid u prahu koji se dodaje u otopinu i miješa na oko 10°C. Količina baze koja se upotrebljava je obično od oko 1 do oko 3 molarnih ekvivalenata silil oksimskog derivata.

Preferirano temperatura se održava na oko 10°C do oko 12°C dok se odvija miješanje i razvijanje reakcije. Napredovanje reakcije prati se putem HPLC.

Kada se MTBE koristi kao otapalo u ovoj izvedbi, mogu nastati dvije faze, čime postaje jednostavnije da se razdvoji zaštićeni silirani klaritromicin oksim nego ako se upotrebljavaju druga otapala koja tvore jednu fazu. Odvajanje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima može se provesti uobičajenim postupcima. Na primjer, kada je reakcija potpuna, obrada reakcijske smjese može uključivati razdvajanje faza, ispiranje MTBE sloja vodom i uaparanje do suhog.

Druga izvedba predmetnog izuma odnosi se na prevođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, preferirano S-MOP oksima, (neovisno da li je dobiven gore opisanom izvedbom ili nekim drugim postupkom) u klaritromicin reakcijom zaštićenog siliranog klaritromicin oksima s kiselinom i sredstvom za deoksimiranje u prisutnosti vodenog etanola gdje je omjer etanol prema vodi oko 1:1. Reakcija zaštićenog siliranog klaritromicin oksima sa sredstvom za deoksimiranje i kiselinom dovodi do deoksimiranja zajedno s uklanjanjem zaštitnih grupa. Reakcijska smjesa se onda ohladi između oko 15°C i oko 25°C, više preferirano oko 20°C i nakon toga se dodaje baza, preferirano otopina natrijevog hidroksida.

Prethodno opisani postupci za prevođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima u klaritromicin uključuju uvođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima u sistem voda/etanol u prisutnosti kiseline i sredstva za deoksimiranje uz refluks na 80°C. Nakon toga dodaje se velika količina vode. Prema ovom postupku, omjer masa između zaštićenog siliranog klaritromicin oksima: etanola : vode je oko 1:5:5 prije dodavanja velike količine vode. Omjer etanol prema vodi je oko 1:1 prije dodavanja dodatne vode i oko 1:4 dodavanja dodatne vode. Onda se dodaje NaOH i otopina se ohladi na 0°C. Ovaj postupak dovodi do taloženja klaritromicina. Međutim, ovaj postupak nema prednost zbog toga što ne

omogućava pročišćavanje produkta od nečistoće, 11-metil derivata klaritromicina. Ova nečistoća se navodi kao "dimetil" forma klaritromicina koju je teško ukloniti. Kada je omjer etanol prema vodi 1:3 ili 1:4 na primjer, teško je ukloniti nečistoću. Ako se reakcijska smjesa ne ohladi prije dodavanja natrijevog hidroksida, sadržaj nečistoće može se ne smanjiti.

Predmetni izum odnosi se na poboljšan postupak za dobivanje klaritromicina iz zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, kao što je S-MOP oksim, u kojem dobiveni klaritromicin sadrži značajno smanjene količine "dimetil" nečistoće. Postupak uključuje reakciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima sa kiselinom (kao što mravlja kiselina) i sredstvom za deoksimiranje u prisutnosti vodenog etanola u omjeru etanol/voda od oko 1:1, zagrijavanje otopine uz refluks na 80°C, hlađenje otopine do oko 20°C i dodavanje NaOH.

U predmetnom postupku kiselina se dodaje u smjesu zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, etanola, vode i sredstva za deoksimiranje i smjesa se zagrijava uz refluks (oko 80°C). Zagrijavanje se onda nastavlja i suspenzija miješa kroz vrijeme dovoljno da reakcija završi. Smjesa se onda ohladi do oko 20°C i doda se otopina natrijevog hidroksida koncentracije od oko 20% do oko 47%, preferirano 47%, na ovoj temperaturi dok pH reakcijske smjese ne postane oko 10 do oko 11, preferirano oko 10.2 do oko 10.5. Onda se izolira kristalinični klaritromicin, preferirano filtriranjem, bez daljeg dodavanja vode. Dobiveni klaritromicin može se nakon toga dalje pročititi i/ili izolirati te se može promijeniti kristalni oblik klaritromicina u željenu formu (kao što je kristalna forma 0, I, II ili IV) za primjenu.

U predmetnom izumu nema potrebe da se doda dodatna voda. S obzirom da dodatna voda (to je voda druga osim one prisutne s etanolom u omjeru od oko 1:1 i otopini natrijevog hidroksida) nije potrebna u predmetnom postupku, klaritromicin može nastati uz značajno smanjivanje količine nečistoća.

Prednosti predmetnog izuma su između ostalog da proizvedeni klaritromicin sadrži oko 50% manje dimerne nečistoće nego klaritromicin proizveden drugim postupcima i radni volumeni su manji. Preferirano, volumni omjer zaštićenog siliranog klaritromicin oksima oksim : voda : etanol je oko 1:3:3.

Druga izvedba predmetnog izuma također odnosi se na prevođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, kao što je S-MOP oksim, (neovisno da li je dobiven gore opisanom izvedbom ili nekim drugim postupkom) u klaritromicin, zagrijavanjem smjese zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, kiseline i dvostrukim dodavanjem sredstva za deoksimiranje u otapalu etanol/voda do refluksa više od 4 sata. Klaritromicin značajno očišćen od oksima, to je klaritromicin koji sadrži manje od 40 ppm odgovarajućeg oksim intermedijera, može se dobiti ovim postupkom.

Kao u prethodnoj izvedbi, reakcija zaštićenog siliranog klaritromicin oksima sa sredstvom za deoksimiranje i kiselinom dovodi do deoksimiranja zajedno s uklanjanjem zaštitnih grupa. Reakcijska smjesa se onda ohladi do između oko 15°C i oko 25°C, više preferirano oko 20°C, i nakon toga doda se baza, preferirano otopina natrijevog hidroksida.

Prethodno opisani postupci za prevođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima u klaritromicin uključuju uvođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima u sistem voda / etanol u prisutnosti kiseline i sredstva za deoksimiranje uz zagrijavanje uz refluks 2 sata otapalu etanol/voda. Produkt ovog postupka sadrži klaritromicin oksim kao nečistoću.

Dvostrukim dodavanjem sredstva za deoksimiranje uz zagrijavanje uz refluks više od četiri sata, klaritromicin oksim nečistoća se u velikoj mjeri ukloni što dovodi do relativno čistog (značajno pročišćenog od oksima) klaritromicina. Prema tome, predmetni izum je također usmjeren na ovaj klaritromicin uglavnom pročišćen od oksima i farmaceutske kompozicije koje sadrže klaritromicin uglavnom pročišćen od oksima. Farmaceutске kompozicije koje sadrže klaritromicin opisane su, na primjer, u US Patent No. 5,858,986.

U predmetnom postupku, kiselina se dodaje u smjesu S-MOP oksima, etanola, vode i sredstva za deoksimiranje te se smjesa zagrijava uz refluks (oko 80°C). Zagrijavanje se onda nastavlja i suspenzija se miješa najmanje četiri sata. Smjesa se onda ohladi, preferirano do oko 20°C i doda se otopina natrijevog hidroksida koncentracije od oko 20% do oko 47%, preferirano 47%, na ovoj temperaturi dok pH reakcijske smjese ne postane oko 10 do oko 11, preferirano oko 10.2 do oko 10.5. Onda se izolira kristalinični klaritromicin, preferirano filtriranjem bez daljeg dodavanja vode. Dobiveni klaritromicin može se nakon toga dalje pročititi i/ili izolirati te se kristalni oblik klaritromicina može promijeniti u željenu formu (kao što je kristalna forma 0, I, II ili IV) za primjenu.

Primjeri pogodnog sredstva za deoksimiranje za primjenu u postupcima pripremanja klaritromicina prema predmetnom izumu uključuju anorganske spojeve sumpornog oksida kao što je natrij hidrogen sulfid, natrij piro-sulfat, natrij tiosulfat, natrij sulfid, natrij hidrosulfid, natrij metabisulfid, natrij ditionat, kalij hidrogen sulfid, kalij tiosulfat, kalij metabisulfid i slično. Naročito preferirano sredstvo za deoksimiranje je natrij metabisulfid. Količina sredstva za deoksimiranje je oko 1 do 10 molarnih ekvivalenata, preferirano 4 do 7 molarnih ekvivalenata relativno prema zaštićenom siliranom klaritromicin oksimu.

Neograničavajući primjer pogodne kiseline za primjenu u predmetnom izumu ja mravlja kiselina. Količina mravlje kiseline koja se dodaje u smjesu zaštićenog siliranog klaritromicin oksima je oko 1.5 do 10 molarnih ekvivalenata, preferirano 2 do 5 ekvivalenata relativno prema zaštićenom siliranom klaritromicin oksimu.

- 5 Sljedeći primjeri priloženi su da omoguće stručnjaku u području u provođenju izuma i samo služe za ilustraciju izuma. Primjeri ne bi trebali biti promatrani kao ograničavanje dometa izuma kako je definirano u patentnim zahtjevima.

Primjer 1

- 10 Ovaj primjer je usmjeren na postupak za preparaciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, naročito preferiranog S-MOP oksima, prema predmetnom izumu. Primjer uključuje reakciju siliranog eritromicin A oksim derivata sa sredstvom za metiliranje uz miješanje u prisutnosti najmanje jednog otapala i baze.

- 15 MTBE se napuni na oko temperature okoline (12 litara) i 9-oksime silil derivat (1 kg) se napuni na oko temperature okoline, uz miješanje 9-oksime silil derivata u MTBE otapalu nekoliko minuta dok se silil derivat ne otopi i dobije bistra otopina.

- 20 DMSO (10.0 litara) doda se u bistru otopinu i otopina se ohladi do oko 10°C. U otopinu se doda metil jodid (0.218 kg) uz miješanje. Također se doda kalij hidroksid u prahu (0.1 kg) na 10°C uz miješanje.

- 25 Miješanje se nastavi uz održavanje temperature na oko 10°C do oko 12°C. Napredovanje reakcije prati se putem HPLC. Reakcija je gotova nakon oko 60 minuta. Nakon završetka reakcije, reakcija se prekida dodavanjem otopine dimetil amina (40%, 0.6 litara) na 10 - 12°C i uz miješanje 30 min. Miješanje se onda prekine i slojevi se razdvoje. Donji sloj se ekstrahira s MTBE (4.0 litara). Oba MTBE sloja, iz reakcije i iz ekstrakcije, udruže se i isperu vodom (5.0 litara). MTBE sloj se destilira uz smanjeni tlak do suhog da se dobije S-MOP oksim (sirovi), iskorištenje: 1.05 kg. DMSO sloj se uzme za obnovu otapala.

- 30 Primjeri 2 i 3 usmjereni su na postupke za prevođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, naročito preferiranog S-MOP oksima, u klaritromicin.

Primjer 2

- 35 S-MOP oksim (20 g) pomiješa se s vodenim etanolom (120 ml), gdje je omjer vode prema etanolu oko 1:1, i natrij metabisulfitom (13.6 g). U smjesu se doda mravlja kiselina (2.6 g) i smjesa miješa na oko 80°C do temperature refleksa da se dobije klaritromicin. Zagrijavanje se nastavlja i suspenzija miješa 2 sata. Smjesa se onda ohladi do oko 20°C i doda otopina natrijevog hidroksida koncentracije od oko 47% na oko ove temperature dok pH ne postane 10.5. Krutina se otfiltrira i osuši da se dobije 8.3 g klaritromicina (oko 78% temeljeno na probi).

Primjer 3

- 40 S-MOP-oksime (20 g) pomiješa se s vodenim etanolom (120 ml), gdje je omjer vode prema etanolu oko 1:1, i natrij metabisulfitom (13.6 g). U smjesu se doda mravlja kiselina (2.6 g) i smjesa miješa na temperaturi refleksa 3-4 sata. Dodana je druga porcija natrij metabisulfit (13.6 g) i zagrijavanje uz refleks nastavljeno je dodatna 3-4 sata. Postupak obrade je proveden kako je opisano u primjeru 2. Dobiven je sirovi klaritromicin (8.7g, 82% temeljeno na probi) koji je nakon kristalizacije iz etanola značajno čist klaritromicin koji ne sadrži nikakvu zamjetljivu količinu klaritromicin oksima.

- 50 Predmetni izum pruža postupke za preparaciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima i za prevođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima u klaritromicin. Izum dalje pruža klaritromicin značajno pročišćen od oksima. Iako je predmetni izum opisan u odnosu na neke izvedbe kao primjer, kao što su one u kojima postupak za preparaciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima uključuje reakciju u prisutnosti specifičnih otapala, baza ili sredstava za metiliranje, ima puno drugih varijacija gore opisanih izvedbi koje će biti očite stručnjacima u s području, čak i kada elementi ili koraci nisu izričito označeni kao primjer. Razumije se da su ove modifikacije unutar područavanja predmetnog izuma.

PATENTNI ZAHTEVI

- 60 1. Postupak za preparaciju zaštićenog siliranog oksima klaritromicina **naznačen time** da obuhvaća reakciju siliranog eritromicin A oksim derivata sa sredstvom za metiliranje uz miješanje u prisutnosti baze i otapala koje obuhvaća metil tercbutil eter.

2. Postupak prema zahtjevu 1 **naznačen time** da se sredstvo za metiliranje izabere iz grupe koja sadrži metil jodid, metil bromid, dimetilsulfat, metil p-toluensulfonat i metansulfonat.
3. Postupak prema zahtjevu 1 **naznačen time** da se baza izabere iz grupe koja sadrži natrijev hidrid, kalijev hidroksid i natrijev hidroksid.
- 5 4. Postupak prema zahtjevu 1 **naznačen time** da otapalo dalje obuhvaća dimetil sulfoksid.
5. Postupak prema zahtjevu 1 **naznačen time** da zaštićeni silirani oksim klaritromicina je 6-0-metil-2',4"-bis (trimetilsilil)-eritromicin A 9-0-(2-metoksiprop-2-il)oksim i silil oksim derivat je 2',4"-bis (trimetilsilil)-eritromicin A 9-0-(2-metoksiprop-2-il) oksim.
6. Postupak za prevođenje zaštićenog siliranog oksima klaritromicina u klaritromicin **naznačen time** da obuhvaća
 - 10 a) reakciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima sa kiselinom i sredstvom za deoksimiranje u prisutnosti etanola i vode uz omjer etanol prema vodi od oko 1:1 da se dobije otopina,
 - b) zagrijavanje uz refluks otopine dobivene u koraku a),
 - c) hlađenje otopine dobivene nakon koraka b) do oko 15°C do oko 25°C, i
 - d) dodavanje NaOH.
- 15 7. Postupak prema zahtjevu 6 **naznačen time** da je hlađenje do oko 20°C.
8. Postupak prema zahtjevu 6 **naznačen time** da je kiselina mravlja kiselina.
9. Postupak prema zahtjevu 6 **naznačen time** da je sredstvo za deoksimiranje natrij metabisulfit.
10. Postupak prema zahtjevu 6 **naznačen time** da je zaštićeni silirani klaritromicin oksim 6-0-metil-2',4"-bis (trimetil silil)-eritromicin A 9-0-(2-metoksiprop-2-il) oksim.
- 20 11. Postupak za prevođenje zaštićenog siliranog oksima klaritromicina u klaritromicin **naznačen time** da uključuje reakciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima sa kiselinom i sredstvom za deoksimiranje u prisutnosti etanola i vode uz omjer etanol prema vodi od oko 1:1 da se dobije reakcijska smjesa; hlađenje reakcijske smjese do oko 15°C do oko 25°C ; i dodavanje natrijevog hidroksida u reakcijsku smjesu;
 - 25 gdje nema bitno dodatne vode za obradu klaritromicina.
12. Postupak prema zahtjevu 10 **naznačen time** da je zaštićeni silirani klaritromicin oksim 6-0-metil-2',4"-bis(trimetilsilil)-eritromicin A 9-0-(2-metoksiprop-2-il) oksim.
13. Postupak prema zahtjevu 11 **naznačen time** da je hlađenje do oko 20°C.
14. Postupak prema zahtjevu 11 **naznačen time** da je kiselina mravlja kiselina.
- 30 15. Postupak prema zahtjevu 11 **naznačen time** da je sredstvo za deoksimiranje natrij metabisulfit.
16. Klaritromicin **naznačen time** da je nastao u postupku koji obuhvaća prevođenje eritromicina A u 2',4"-bis (trimetilsilil)-eritromicin A 9-0-(2-metoksiprop-2-il) oksim; reakciju 2',4"-bis (trimetilsilil)-eritromicin A 9-0-(2-metoksiprop-2-il)oksima sa sredstvom za metiliranje uz miješanje u prisutnosti najmanje jednog otapala i baze, gdje najmanje jedno otapalo obuhvaća metil tercbutil eter,
 - 35 da nastane 6-0-metil-2',4"-bis (trimetilsilil)-eritromicin A 9-0-(2-metoksiprop-2-il) oksim; i reakciju 6-0-metil-2',4"-bis (trimetilsilil)-eritromicin A 9-0-(2-metoksiprop-2-il) oksima sa kiselinom i sredstvom za deoksimiranje u prisutnosti vodenog etanola da nastane klaritromicin.
17. Klaritromicin prema zahtjevu 16 **naznačen time** da se sredstvo za metiliranje izabere iz grupe koja sadrži metil jodid, metil bromid, dimetilsulfat, metil p-toluensulfonat i metansulfonat.
- 40 18. Klaritromicin prema zahtjevu 16 **naznačen time** da se baza izabere iz grupe koja sadrži natrijev hidrid, kalijev hidroksid i natrijev hidroksid.
19. Klaritromicin **naznačen time** da je nastao u postupku koji obuhvaća prevođenje eritromicina A u zaštićeni silirani klaritromicin oksim; reakciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima sa kiselinom i sredstvom za deoksimiranje u prisutnosti etanola i
 - 45 vode uz omjer etanol prema vodi od oko 1:1 da se dobije reakcijska smjesa; hlađenje reakcijske smjese do oko 15°C do oko 25°C; i dodavanje natrijevog hidroksida u reakcijsku smjesu.
20. Postupak prema zahtjevu 19 **naznačen time** da je zaštićeni silirani klaritromicin oksim 6-0-metil-2',4"-bis(trimetil silil)-eritromicin A 9-0-(2-metoksiprop-2-il) oksim.
- 50 21. Klaritromicin prema zahtjevu 19 **naznačen time** da je hlađenje do oko 20°C.
22. Klaritromicin prema zahtjevu 19 **naznačen time** da je kiselina mravlja kiselina.
23. Klaritromicin prema zahtjevu 19 **naznačen time** da je sredstvo za deoksimiranje natrij metabisulfit.
24. Postupak za prevođenje eritromicina A u klaritromicin **naznačen time** da obuhvaća prevođenje eritromicina A u zaštićeni silirani klaritromicin oksim;
 - 55 reakciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima sa sredstvom za metiliranje uz miješanje u prisutnosti najmanje jednog otapala, gdje najmanje jedno otapalo uključuje metil tercbutil eter, i baze da nastane 6-0-metil zaštićeni silirani klaritromicin oksim; i reakciju 6-0-metil zaštićenog siliranog klaritromicin oksima sa kiselinom i sredstvom za deoksimiranje u prisutnosti vodenog etanola da nastane klaritromicin.
- 60 25. Postupak za prevođenje eritromicina A u klaritromicin **naznačen time** da obuhvaća prevođenje eritromicina A u zaštićeni silirani klaritromicin oksim;

reakciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima sa kiselinom i sredstvom za deoksimiranje u prisutnosti etanola i vode uz omjer etanol prema vodi od oko 1:1, hlađenje do oko 20°C, i dodavanje otopine natrijevog hidroksida gdje se bitno ne dodaje dodatna voda za obradu klaritromicina.

26. Postupak prema zahtjevu 25 **naznačen time** da je zaštićeni silirani klaritromicin oksim 6-0-metil-2',4"-bis (trimetilsilil)-eritromicin A 9-0-(2-metoksiprop-2-il) oksim.
27. Postupak za preparaciju klaritromicina značajno očišćenog od oksima **naznačen time** da obuhvaća zagrijavanje smjese zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, mravlje kiseline i sredstva za deoksimiranje u otapalu etanol / voda uz refluks dulje od 4 sata pri čemu se dvaput dodaje navedeno sredstvo za deoksimiranje.
28. Postupak prema zahtjevu 27 **naznačen time** da je zaštićeni silirani klaritromicin oksim 6-O-metil-2',4"-bis (trimetilsilil)-eritromicin A 9-0-(2-metoksiprop-2-il) oksim.
29. Klaritromicin **naznačen time** da obuhvaća manje od 40 ppm odgovarajućeg oksimskog intermedijera nastao zagrijavanjem smjese zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, mravlje kiseline i sredstva za deoksimiranje u otapalu etanol/voda uz refluks dulje od 4 sata pri čemu se dvaput dodaje navedeno sredstvo za deoksimiranje.
30. Klaritromicin **naznačen time** da obuhvaća manje od 40 ppm odgovarajućeg oksimskog intermedijera nastao u postupku koji uključuje prevođenje klaritromicin oksimskog intermedijera u klariteomicin.
31. Klaritromicin **naznačen time** da obuhvaća manje od 40 ppm odgovarajućeg oksimskog intermedijera nastao u postupku koji uključuje prevođenje 6-0-metil-2',4"-bis (trimetilsilil)-eritromicin A 9-0-(2-metoksiprop-2-il) oksim intermedijera u klaritromicin.
32. Klaritromicin **naznačen time** da obuhvaća manje od 40 ppm odgovarajućeg oksimskog intermedijera nastao zagrijavanjem smjese zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, mravlje kiseline i sredstva za deoksimiranje u otapalu etanol/voda uz refluks dulje od 4 sata pri čemu se dvaput dodaje navedeno sredstvo za deoksimiranje.
33. Klaritromicin **naznačen time** da obuhvaća manje od 40 ppm klaritromicin-S-MOP-oksima nastao u postupku koji uključuje prevođenje klaritromicin oksim intermedijera u klaritromicin.
34. Klaritromicin **naznačen time** da obuhvaća manje od 40 ppm odgovarajućeg oksimskog intermedijera nastao zagrijavanjem smjese 6-0-metil-2',4"-bis(trimetilsilil)-eritromicin A 9-0-(2-metoksiprop-2-il)oksima, mravlje kiseline i sredstva za deoksimiranje u otapalu etanol/voda uz refluks dulje od 4 sata pri čemu se dvaput dodaje navedeno sredstvo za deoksimiranje.
35. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća produkte prema patentnim zahtjevima 29, 30, 31, 32, 33 ili 34.

SAŽETAK

Predmetni izum odnosi se na postupke za preparaciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, preferirano 6-0-metil -2',4"-bis (trimetilsilil)-eritromicin A 9-0-(2-metoksiprop-2-il)oksima ("S-MOP oksim") i za prevođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, preferirano S-MOP oksima, u klaritromicin. Postupci za preparaciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima prema predmetnom izumu uključuju reakciju silil oksim derivata sa sredstvom za metiliranje u prisutnosti najmanje jednog otapala i baze, gdje otapalo uključuje metil terc-butil eter. Postupci za prevođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima u klaritromicin prema predmetnom izumu uključuju reakciju zaštićenog siliranog klaritromicin oksima s etanolom i vodom uz omjer etanol prema vodi od oko 1:1 u prisutnosti kiseline i sredstva za deoksimiranje te hlađenje reakcijske smjese prije dodavanja natrijevog hidroksida gdje se proces odvija bez dodavanja dodatne vode. Dalje postupci za prevođenje zaštićenog siliranog klaritromicin oksima u klaritromicin uključuju zagrijavanje smjese zaštićenog siliranog klaritromicin oksima, kiseline i sredstva za deoksimiranje u otapalu etanol/voda uz refluks dulje od 4 sata pri čemu se dvaput dodaje navedeno sredstvo za deoksimiranje da se dobije klaritromicin uglavnom pročišćen od oksima.