

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-509062

(P2004-509062A)

(43) 公表日 平成16年3月25日(2004.3.25)

(51) Int.Cl.⁷

C07H 17/08

F I

C07H 17/08

B

テーマコード (参考)

4C057

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 40 頁)

(21) 出願番号	特願2001-563121 (P2001-563121)	(71) 出願人	501079705
(86) (22) 出願日	平成12年12月15日 (2000.12.15)		テバ ファーマシューティカル インダス
(85) 翻訳文提出日	平成14年8月29日 (2002.8.29)		トリーズ リミティド
(86) 国際出願番号	PCT/US2000/033843		イスラエル国, 49131 ペターーティ
(87) 国際公開番号	W02001/064224		クバ, ピー. オー. ボックス 3190,
(87) 国際公開日	平成13年9月7日 (2001.9.7)		バーゼル ストリート 5
(31) 優先権主張番号	60/185,888	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成12年2月29日 (2000.2.29)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100092624
(31) 優先権主張番号	60/189,120		弁理士 鶴田 準一
(32) 優先日	平成12年3月14日 (2000.3.14)	(74) 代理人	100117019
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 渡辺 陽一
(31) 優先権主張番号	60/213,239	(74) 代理人	100082898
(32) 優先日	平成12年6月22日 (2000.6.22)		弁理士 西山 雅也
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クラリスロマイシンおよびクラリスロマイシン中間体、本質的にオキシムを含まないクラリスロマイシン、およびそれを含んで成る医薬組成物を調製するための方法

(57) 【要約】

本発明は、保護シリル化クラリスロマイシンオキシム、好ましくは6-O-メチル-2',4'-ビス(トリメチルシリル)-エリスロマイシンA 9-O-(2-メトキシプロプ-2-イル)オキシム(S-MOPオキシム)を調製するため、および保護シリル化クラリスロマイシンオキシム、好ましくはS-MOPオキシムをクラリスロマイシンに転化するための方法に関する。本発明による保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを調製するための方法には、シリルオキシム誘導体を溶媒がメチル t-ブチルエーテルを含む少なくとも一つの溶媒および塩基の存在下でメチル化剤と反応させることが含まれる。本発明による保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを調製するための方法には、工程がいかなる追加水の添加もなしで行われ、保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを酸およびデオキシム化剤の存在下でエタノール対水比約1:1でのエタノールおよび水と反応させ水酸化ナトリウムを添加する前に反応混合物を冷却することが含まれる。保護シリル化クラリスロマイシンオキシムをクラリスロマイシンに転化するためのさらなる方法には、エタノール/水溶媒中の保護シリル化クラリスロマイシンオキシム、酸、およびデオキシム化剤の混合物を熱し、デオキシム化剤の2倍添加を伴い4時間を越えて還流して、本質的にオキシムを含まないクラリスロマイシンを生成することが含まれる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

塩基およびメチル t - ブチルエーテルを含む溶媒の存在下で攪拌しながら、シリル化エリスロマイシン A オキシム誘導体をメチル化剤と反応させることを含んで成る、保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを調製する方法。

【請求項 2】

メチル化剤が、ヨウ化メチル、臭化メチル、硫酸ジメチル、p - トルエンスルホン酸メチルおよびメタンスルホン酸塩からなる群から選択される請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

塩基が水素化ナトリウム、水酸化カリウム、および水酸化ナトリウムからなる群から選択される請求項 1 に記載の方法。 10

【請求項 4】

溶媒がさらにジメチル・スルホキシドを含んで成る請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

保護シリル化クラリスロマイシンオキシムが 6 - O - メチル - 2' , 4' ' - ビス(トリメチルシリル) - エリスロマイシン A 9 - O - (2 - メトキシプロプ - 2 - イル)オキシムであり、シリルオキシム誘導体が 2' , 4' ' - ビス(トリメチルシリル) - エリスロマイシン A 9 - O - (2 - メトキシプロプ - 2 - イル)オキシムである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

20

a) エタノール対水比約 1 : 1 のエタノールおよび水の存在下で保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを酸およびデオキシム化剤と反応させて溶液を得、
b) 段階 a) により得られる溶液を還流し、
c) 段階 b) 後に得られる溶液を約 15 ~ 約 25 に冷却し、および
d) NaOH を添加すること、
を含んで成る保護シリル化クラリスロマイシンオキシムをクラリスロマイシンに転化する方法。

【請求項 7】

冷却が約 20 までである請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

30

酸が蟻酸である請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

デオキシム化剤がメタ重亜硫酸ナトリウムである請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

保護シリル化クラリスロマイシンオキシムが 6 - O - メチル - 2' , 4' ' - ビス(トリメチルシリル) - エリスロマイシン A 9 - O - (2 - メトキシプロプ - 2 - イル)オキシムである請求項 6 に記載の方法。

【請求項 11】

本質的にいかなる追加水もクラリスロマイシン処理に添加することなく、
エタノール対水比約 1 : 1 のエタノールおよび水の存在下で保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを酸およびデオキシム化剤と反応させて反応混合物を形成し、
反応混合物を約 15 ~ 約 25 に冷却し、および
水酸化ナトリウム溶液を反応混合物に添加すること、
を含む保護シリル化クラリスロマイシンオキシムをクラリスロマイシンに転化する方法。 40

【請求項 12】

保護シリル化クラリスロマイシンオキシムが 6 - O - メチル - 2' , 4' ' - ビス(トリメチルシリル) - エリスロマイシン A 9 - O - (2 - メトキシプロプ - 2 - イル)オキシムである請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

冷却が約 20 までである請求項 11 に記載の方法。 50

【請求項 14】

酸が蟻酸である請求項 11 に記載の方法。

【請求項 15】

デオキシム化剤がメタ重亜硫酸ナトリウムである請求項 11 に記載の方法。

【請求項 16】

エリスロマイシン A を 2', 4'' - ビス(トリメチルシリル) - エリスロマイシン A 9 - O - (2 - メトキシプロプ - 2 - イル) オキシムに転化し、
2', 4'' - ビス(トリメチルシリル) - エリスロマイシン A 9 - O - (2 - メトキシプロプ - 2 - イル) オキシムを、少なくとも一つの溶媒がメチル t - ブチルエーテルを含む少なくとも一つの溶媒および塩基の存在下で攪拌しながらメチル化剤と反応させて、
6 - O - メチル - 2', 4'' - ビス(トリメチルシリル) - エリスロマイシン A 9 - O - (2 - メトキシプロプ - 2 - イル) オキシムを形成し、および
6 - O - メチル - 2', 4'' - ビス(トリメチルシリル) - エリスロマイシン A 9 - O - (2 - メトキシプロプ - 2 - イル) オキシムを、エタノール水溶液の存在下で酸およびデオキシム化剤と反応させてクラリスロマイシンを形成すること、
を含んで成る方法により形成されるクラリスロマイシン。

【請求項 17】

メチル化剤がヨウ化メチル、臭化メチル、硫酸ジメチル、p - トルエンスルホン酸メチルおよびメタンスルホン酸塩からなる群から選択される、請求項 16 に記載のクラリスロマイシン。

【請求項 18】

塩基が水素化ナトリウム、水酸化カリウム、および水酸化ナトリウムからなる群から選択される請求項 16 に記載のクラリスロマイシン。

【請求項 19】

エリスロマイシン A を保護シリル化クラリスロマイシンオキシムに転化し、
エタノール対水比約 1 : 1 のエタノールおよび水の存在下で保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを酸およびデオキシム化剤と反応させて反応混合物を形成し、
反応混合物を約 15 ~ 約 25 に冷却し、および
水酸化ナトリウム溶液を反応混合物に添加すること、
を含んで成る方法により形成されるクラリスロマイシン。

【請求項 20】

保護シリル化クラリスロマイシンオキシムが 6 - O - メチル - 2', 4'' - ビス(トリメチルシリル) - エリスロマイシン A 9 - O - (2 - メトキシプロプ - 2 - イル) オキシムである請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

冷却が約 20 までである請求項 19 に記載のクラリスロマイシン。

【請求項 22】

酸が蟻酸である請求項 19 に記載のクラリスロマイシン。

【請求項 23】

デオキシム化剤がメタ重亜硫酸ナトリウムである請求項 19 に記載のクラリスロマイシン。

【請求項 24】

エリスロマイシン A を保護シリル化クラリスロマイシンオキシムに転化し、
保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを、少なくとも一つの溶媒がメチル t - ブチルエーテルを含む少なくとも一つの溶媒および塩基の存在下で攪拌しながらメチル化剤と反応させて、6 - O - メチル - 保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを形成し、および
6 - O - メチル - 保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを、エタノール水溶液の存在下で酸およびデオキシム化剤と反応させてクラリスロマイシンを形成すること、
を含んで成るエリスロマイシン A をクラリスロマイシンに転化する方法。

【請求項 25】

エリスロマイシン A を保護シリル化クラリスロマイシンオキシムに転化し、本質的にいかなる追加水もクラリスロマイシン処理に添加することなく、エタノール対水比約 1 : 1 のエタノールおよび水の存在下で保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを酸およびデオキシム化剤と反応させて、約 20℃ に冷却し、および水酸化ナトリウム溶液を添加すること、を含んで成るエリスロマイシン A をクラリスロマイシンに転化する方法。

【請求項 26】

保護シリル化クラリスロマイシンオキシムが 6 - O - メチル - 2', 4' - ビス(トリメチルシリル) - エリスロマイシン A 9 - O - (2 - メトキシプロプ - 2 - イル) オキシムである請求項 25 に記載の方法。

10

【請求項 27】

エタノール / 水溶媒中の保護シリル化クラリスロマイシンオキシム、蟻酸およびデオキシム化剤の混合物を熱して前記デオキシム化剤の 2 倍添加を伴い 4 時間を越えて還流することを含んで成る、本質的にオキシムを含まないクラリスロマイシンを調製するための方法。

【請求項 28】

保護シリル化クラリスロマイシンオキシムが 6 - O - メチル - 2', 4' - ビス(トリメチルシリル) - エリスロマイシン A 9 - O - (2 - メトキシプロプ - 2 - イル) オキシムである請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

エタノール / 水溶媒中の保護シリル化クラリスロマイシンオキシム、蟻酸およびデオキシム化剤の混合物を熱して、前記デオキシム化剤の 2 倍添加を伴い 4 時間を越えて還流することにより形成されるその対応オキシム中間体の 40 ppm 未満しか含まないクラリスロマイシン。

20

【請求項 30】

クラリスロマイシンオキシム中間体をクラリスロマイシンに転化することを含んで成る方法により形成されるその対応オキシム中間体の 40 ppm 未満しか含まないクラリスロマイシン。

【請求項 31】

6 - O - メチル - 2', 4' - ビス(トリメチルシリル) - エリスロマイシン A 9 - O - (2 - メトキシプロプ - 2 - イル) オキシム中間体をクラリスロマイシンに転化することを含む方法により形成されるその対応オキシム中間体の 40 ppm 未満しか含まないクラリスロマイシン。

30

【請求項 32】

エタノール / 水溶媒中の保護シリル化クラリスロマイシンオキシム、蟻酸およびデオキシム化剤の混合物を熱して、前記デオキシム化剤の 2 倍添加を伴い 4 時間を越えて還流することにより形成されるその対応オキシム中間体の 40 ppm 未満しか含まないクラリスロマイシン。

【請求項 33】

クラリスロマイシンオキシム中間体をクラリスロマイシンに転化することを含む方法により形成されるクラリスロマイシン - S - MOP - オキシム中間体の 40 ppm 未満しか含まないクラリスロマイシン。

40

【請求項 34】

エタノール / 水溶媒中の 6 - O - メチル - 2', 4' - ビス(トリメチルシリル) - エリスロマイシン A 9 - O - (2 - メトキシプロプ - 2 - イル) オキシム、蟻酸およびデオキシム化剤の混合物を熱して、前記デオキシム化剤の 2 倍添加を伴い 4 時間を越えて還流することにより形成されるその対応オキシム中間体の 40 ppm 未満しか含まないクラリスロマイシン。

【請求項 35】

請求項 29、30、31、32、33 または 34 に記載の生成物を含む医薬組成物。

50

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、溶媒が少なくともメチル *t* - ブチルエーテル (MTBE) 含む少なくとも一つの溶媒および塩基の存在下で攪拌しながらシリルオキシム誘導体をメチル化剤と反応させることを含む、6 - O - メチル - 2', 4'' - ビス (トリメチルシリル) - エリスロマイシン A 9 - O - (2 - メトキシプロポ - 2 - イル) オキシム (以後「S - MOP オキシム」) などの保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを調製するための方法に関する。

【0002】

10

本発明は、また、エタノール対水比約 1 : 1 のエタノールおよび水の存在下で保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを酸およびデオキシム化剤と反応させることを含む、保護シリル化クラリスロマイシンオキシムをクラリスロマイシンに転化する方法に関する。反応混合物は約 20℃ に冷却され、塩基、好ましくは水酸化ナトリウムが添加される。方法においていかなる追加の水もクラリスロマイシン処理に添加することは含まれない。

【0003】

20

本発明は、さらに、エタノール / 水溶媒中の保護シリル化クラリスロマイシンオキシム、酸、およびデオキシム化剤の混合物を熱して前記デオキシム化剤の 2 倍添加を伴い 4 時間を超えて還流することを含む、S - MOP オキシムなどの保護シリル化クラリスロマイシンオキシムをクラリスロマイシンに転化する方法に関する。本発明は、さらに、こうした方法により生成される本質的にオキシムのないクラリスロマイシンおよび同じものを含有する医薬組成物に関する。

【0004】

発明の背景

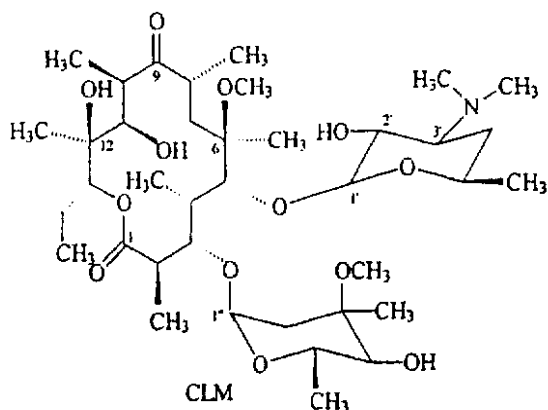
6 - O - メチルエリスロマイシン A (クラリスロマイシン) はエリスロマイシン A に対する半合成のマクロライド抗生物質である。それは、グラム陽性菌、いくつかのグラム陰性菌、嫌気性細菌、マイコプラズマ、およびクラミジアに対して優れた抗菌性を示す。それは酸性条件下で安定であり、経口的に投与する場合に有効である。クラリスロマイシンは小児および成人の上気道感染症に対する有用な療法である。クラリスロマイシンは酸性条件下で安定であり、経口的に投与する場合に有効である。

30

【0005】

クラリスロマイシンの化学構造は以下で表される。

【化 1】



40

【0006】

エリスロマイシン A から 6 - O - メチルエリスロマイシン A を調製する種々の方法が特許

50

文献に記載されてきた。最も有効な方法の一つには以下の段階が含まれる：１）置換オキシム基により９－オキソ基を保護し、２）２’および４’位置のヒドロキシル基を保護し、３）６位置でのヒドロキシル基をメチル化して保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを生成し、および４）２’、４’および９位置での保護基を除去する。

【０００７】

６位置でのヒドロキシル基をメチル化することを含む第３段階は溶媒の存在下で行われる。エリスロマイシンＡをクラリスロマイシンに転化する時の種々のエリスロマイシン誘導体のこの６－Ｏ－メチル化は、米国特許第４，６８０，３８６号および第４，６７２，１０９号を含むいくつかの米国特許に報告されてきた。

【０００８】

例えば、米国特許第４，６８０，３８６号には、０～室温間の温度において非プロトン溶媒中の塩基の存在下で化合物をメチル化剤と反応させることにより、６位置でのヒドロキシル基をメチル化する方法が記載されている。’３８６号特許には、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチル・スルホキシド、ヘキサメチル燐酸トリアミド、および１以上のこれら溶媒の混合物を含む溶媒の使用が記載されている。米国特許第４，６７２，１０９号には、ジメチル・スルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ヘキサメチル燐酸トリアミド、２以上のこれら溶媒の混合物またはこれら溶媒の一つとテトラヒドロフランおよび１，２－ジメトキシエタンなどとの混合物などの溶媒使用が記載されている。’１０９号特許には、さらに、ジメチル・スルホキシドおよびテトラヒドロフランの混合物を用いるこの段階の好ましい実施形態が記載されている。ＷＯ第９７／１９０９６号には、メチル化段階の使用のためのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチル・スルホキシド、

10

20

【０００９】

しかし、いくつかの上述の溶媒は高価であり、選択的なメチル化を可能とせず、有意な望ましくない副産物を生産し、および／または後の相分離段階の間に厄介な問題を引き起こす。

【００１０】

第４段階は保護基を除去することを含み、その結果保護シリル化クラリスロマイシンオキシムをクラリスロマイシンに転化する。Ｓ－ＭＯＰオキシムなどの保護シリル化クラリスロマイシンオキシムをクラリスロマイシンに転化する記載の方法には、酸およびデオキシム化剤の存在下保護シリル化クラリスロマイシンオキシムをエタノールと反応させることが含まれる。次に、反応生成物は水で１回以上洗浄される。エタノールは一般に水を含有する。

30

【００１１】

米国特許第４，９９０，６０２号では、エタノール対水比１：４を有し、冷却を必要としない。米国特許第４，６７０，５４９号では、エタノール対水比１：３での冷却後水酸化ナトリウムを添加する。これらの方法のいずれもがクラリスロマイシンの不純物含量を減少させない。

40

【００１２】

発明の概要

本発明は、溶媒がメチルｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）を含む少なくとも一つの溶媒および塩基の存在下で攪拌しながらシリルオキシム誘導体をメチル化剤と反応させることを含む、６－Ｏ－メチル－２’，４’－ビス（トリメチルシリル）－エリスロマイシンＡ９－Ｏ－（２－メトキシプロパ－２－イル）オキシム（「Ｓ－ＭＯＰオキシム」）などの保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを調製するための方法に関する。保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを調製するための方法において、メチル化剤は、好ましくは、１以上のヨウ化メチル、臭化メチル、硫酸ジメチル、ｐ－トルエンスルホン酸メチルまたはメタンスルホン酸塩である。塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、水酸化カリ

50

ウム、または水酸化ナトリウムである。

【0013】

本発明のさらなる実施形態は、S-MOPオキシムなどの保護シリル化クラリスロマイシンオキシムをクラリスロマイシンに転化する方法に関する。こうした方法の一つには、エタノール対水比約1:1でのエタノールおよび水の存在下で保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを酸およびデオキシム化剤と反応させることが含まれる。反応混合物は約20に冷却され、塩基、好ましくは水酸化ナトリウム溶液が添加される。この方法において、いかなる追加の水もクラリスロマイシン処理に添加されない。保護シリル化クラリスロマイシンオキシムをクラリスロマイシンに転化する別の方法には、エタノール/水溶媒中の保護シリル化クラリスロマイシンオキシム、酸、およびデオキシム化剤の混合物を熱して、デオキシム化剤の2倍添加を伴い4時間を超えて還流することが含まれる。後者の方法において、本質的にオキシムのないクラリスロマイシンが生成され、これは対応するオキシム中間体の40ppm未満しか含まない。

10

【0014】

本発明の詳細な説明

クラリスロマイシンは、とりわけ、参考のため本明細書において包含する以下の特許に記載されている：米国特許第3,922,379号、第4,331,803号、第4,670,549号、第4,672,109号、第4,680,386号、第4,808,411号、第4,957,905号、第4,990,602号、第5,837,829号、第5,844,105号、第5,852,180号、第5,858,986号、第5,919,489号、第5,932,710号、および第5,945,405号。

20

【0015】

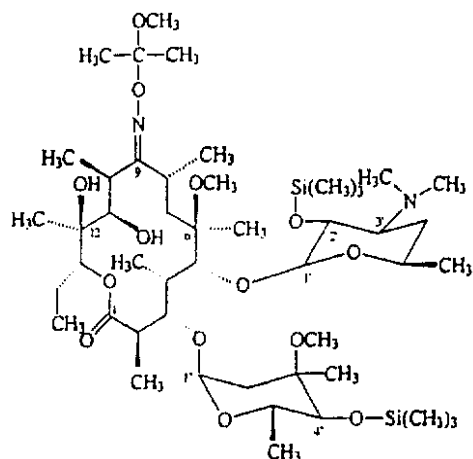
用語「6-O-メチルエリスロマイシンA」および「クラリスロマイシン」は本明細書において交互に用いられ、あらゆる形態（結晶形態0、形態I、形態IIまたは形態IVなど）のクラリスロマイシンまたはそれらの医薬塩またはそれらの混合物、および特記のない限りあらゆる純度におけるクラリスロマイシンを含む非晶質固形物、シロップ、または半固形物を含むことを意味する。

【0016】

本発明は、製品収量を上げること、およびエリスロマイシンAをクラリスロマイシンに転化することにおいて含まれる種々の段階で生成される望ましくない副作用に関する。クラリスロマイシンは多様な経路によりエリスロマイシンAから調製される。いくつかのこれら経路には、オキシム化段階、およびS-MOPオキシム中間体などの保護シリル化クラリスロマイシンオキシムの使用が含まれる。

30

【化2】



10

S-MOPオキシム

本明細書において改善されるエリスロマイシン A をクラリスロマイシンに転化する合成経路は、S-MOPオキシム中間体などの保護シリル化クラリスロマイシンオキシム中間体を用いるものである。

20

【0017】

エリスロマイシン A をクラリスロマイシンに転化する合成経路には、エリスロマイシン A の 6 - ヒドロキシ基のメチル化が含まれる。転化工程において、6 - ヒドロキシ基のアルキル化の前に、潜在的にアルキル化剤と反応するエリスロマイシン A の 2' および 4' 位置でのヒドロキシ基などの種々の基を保護することが必要である。オキシム中間体を用いてクラリスロマイシンを調製する方法の例は、例えば、米国特許第 4,990,602 号および第 5,858,986 号に記載されており、それらそれぞれには C - 9 カルボニルのオキシム化、C - 2' および C - 4' ヒドロキシ基の保護、C - 6 ヒドロキシ基のメチル化、および保護基のデオキシム化および除去によりエリスロマイシン A からクラリスロマイシンを調製する方法が記載されている。

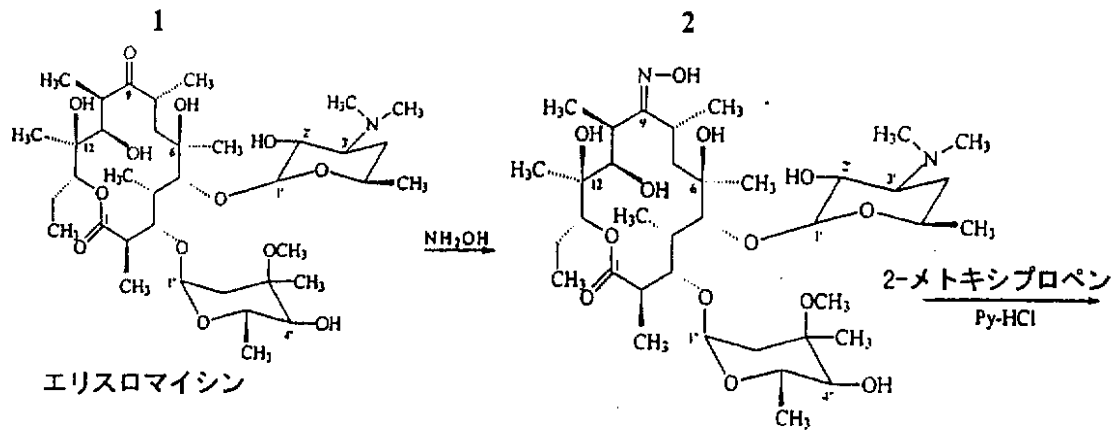
30

【0018】

保護シリル化クラリスロマイシンオキシム、特に S-MOPオキシムを中間体として用いるオキシム化を介してエリスロマイシン A をクラリスロマイシンに転化する合成経路の例は、下記機構 I の通りである（工程中の各化合物は本明細書においてそれらを参照する便宜のために番号を付ける）。

【化 3】

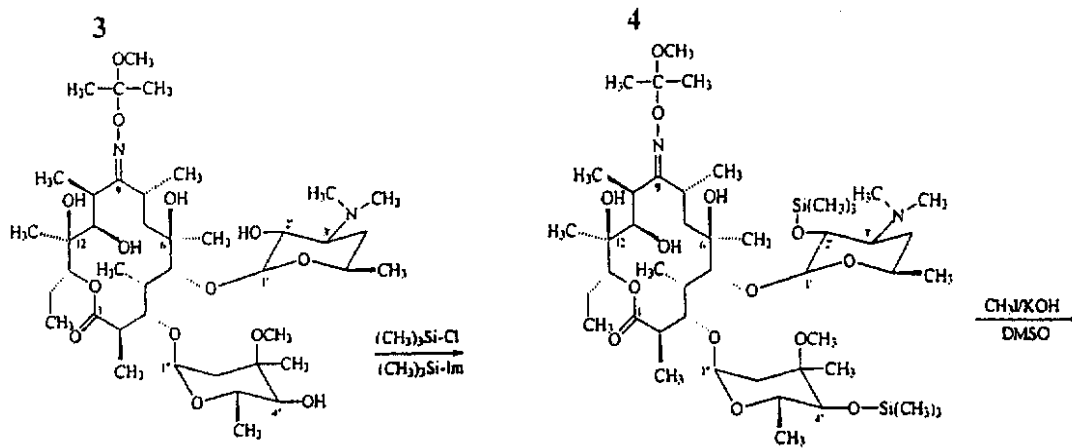
機構 1



10

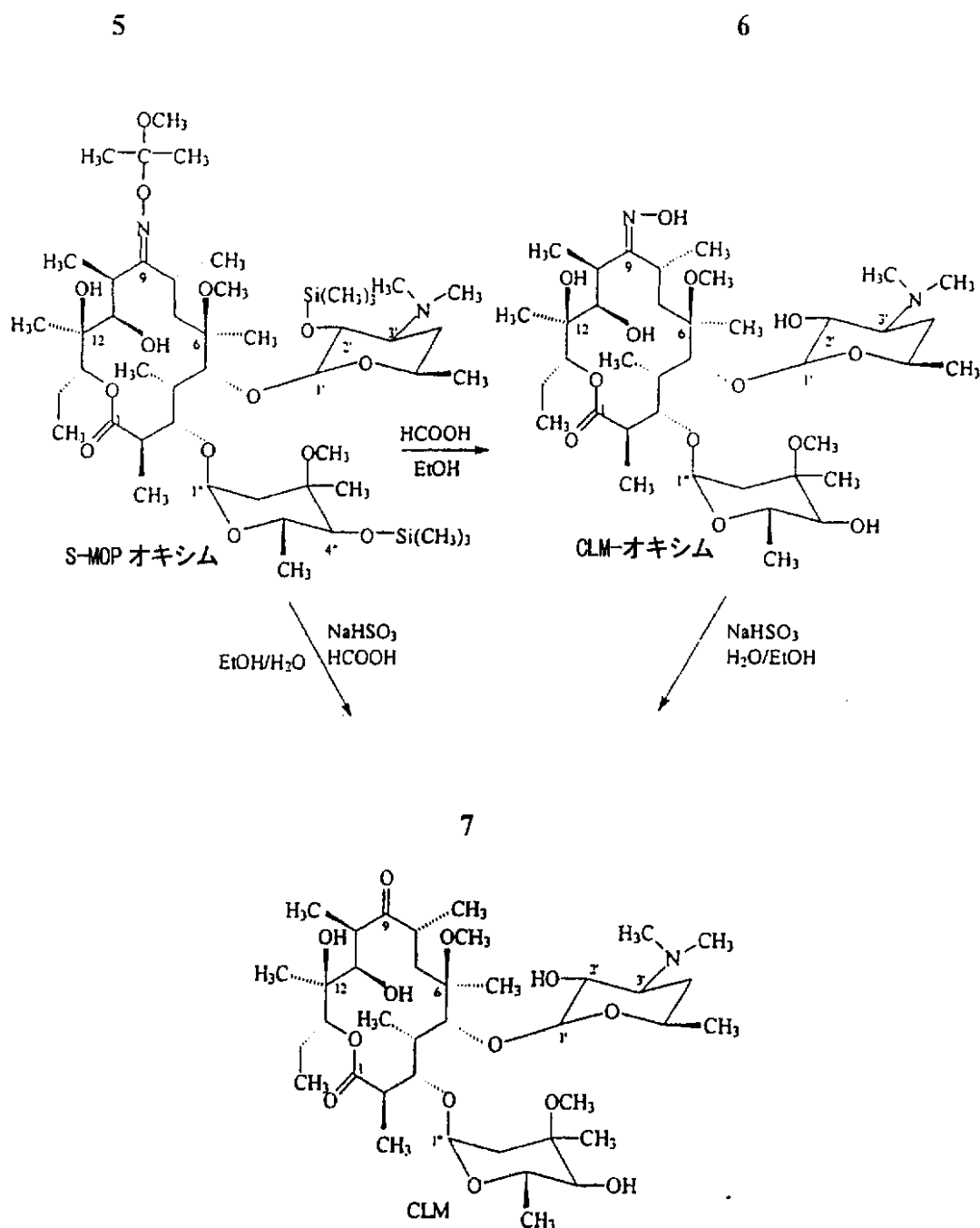
【化 4】

20



30

【化 5】



【 0 0 1 9 】

本発明は、9 - オキシムシリル誘導体（機構 I 中の化合物 4 など）から保護シリル化クラリスロマイシンオキシム、好ましくは S - MOP オキシム（機構 I 中の化合物 5 ）を調製すること、および保護シリル化クラリスロマイシンオキシム、好ましくは S - MOP オキシム（機構 I 中の化合物 7 ）をクラリスロマイシンに転化することの改善された方法を目指す。

【 0 0 2 0 】

本明細書において記載される方法は機構 I に示される方法における使用に限定されない。機構 I は S - MOP オキシムなどの保護シリル化クラリスロマイシンオキシムがシリル誘導体から調製される代表的な機構として提供され、別の段階は保護シリル化クラリスロマ

イシンオキシムをクラリスロマイシンに転化することを含む。本明細書において記載される方法は、保護シリル化クラリスロマイシンオキシム化合物をその中での中間体として用いるエリスロマイシン A をクラリスロマイシンに転化するための種々の機構において用いることが可能であることは、当業者により理解されるであろう。

【0021】

上記機構 I に示されるエリスロマイシン A をクラリスロマイシンに転化する代表的な方法において、エリスロマイシン A は、最初に、技術上一般に知られる方法により 2' , 4' -ビス(トリメチルシリル) - エリスロマイシン A 9 - O - (2 - メトキシプロプ - 2 - イル) オキシム (機構 I における化合物 4) などの保護シリル化オキシムに転化される。上述のように、保護基は、次に来る 6 - ヒドロキシ基のメチル化の間にある種の位置が潜在的にアルキル化剤と反応することから保護すると共に、また、3' - ジメチルアミノ基を第 4 アルキル化から保護する。

10

【0022】

エリスロマイシン A から保護シリル化オキシム (例えば、2' , 4' -ビス(トリメチルシリル) - エリスロマイシン A 9 - O - (2 - メトキシプロプ - 2 - イル) オキシム) への転化は、好ましい方法において当業者に知られるあらゆる方法により達成することが可能であるが、エリスロマイシン A は最初にオキシム化され、次に保護基が初めにオキシム基続いて 2' および 4' 位置に添加される。オキシム化のための適する方法および保護基の添加は、エリスロマイシン A を置換ヒドロキシルアミン $R^1 OHN_2$ と反応させること、または酸の存在下において塩基またはヒドロキシルアミンの存在下エリスロマイシン A を塩酸ヒドロキシルアミンと反応させ次に $R^1 X$ との反応によるなどの、本発明により用いることが可能であるオキシム化の一般的な方法を教示する米国特許第 5, 858, 986 号および第 4, 990, 602 号に記載されている。米国特許第 5, 858, 986 号および第 4, 990, 602 号には、さらに、オキシム基および二つのヒドロキシ基 (すなわち、2' および 4' 位置での) をシリル基により保護するための適する方法が記載されている。ヒドロキシ基は同時にまたは互いに異なる段階で保護することが可能である。シリル誘導体を保護シリル化クラリスロマイシンオキシムに転化し、保護シリル化クラリスロマイシンオキシムをクラリスロマイシンに転化する好ましい方法は、以下に述べられる。

20

【0023】

化合物 4 などのシリル誘導体を保護シリル化クラリスロマイシンオキシム (S - MOP オキシムなどの) に転化する段階は、メチル化段階である。このメチル化段階において、6 位置でのそのように 1 以上のヒドロキシ基がメチル化される。本発明の一つの実施形態は、溶媒および塩基の存在下で攪拌しながらシリルオキシム誘導体をメチル化剤と反応させることを含む、保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを調製するための方法に関する。

30

【0024】

この実施例における溶媒は M T B E (メチル t - ブチルエーテル) を好ましくは別の非プロトン性溶媒 (複数を含む) と共に含む。最も好ましい溶媒は D M S O (ジメチル・スルホキシド) および M T B E の混合物である。本発明は、主として用いられる D M S O と T H F (テトラヒドロフラン) の組合せを含む文献に記載されている溶媒よりも、M T B E がさらに選択的でより安価でより回収し易いことを見出してきた。

40

【0025】

この実施形態において、シリル誘導体は、シリル誘導体が溶解するまでほぼ室温で溶媒中において攪拌される。本明細書のために、室温とは約 20 ~ 約 25 である。次に、さらなる溶媒を添加することが可能である。溶液は、約 0 ~ 約 20 、好ましくは約 5 ~ 約 15 、なおさらに好ましくは約 10 の温度に冷却される。

【0026】

この実施形態において、溶液を攪拌する間メチル化剤が添加される。メチル化剤は、好ましくは、ヨウ化メチル、臭化メチル、硫酸ジメチル、p - トルエンスルホン酸メチルまた

50

はメタンスルホン酸メチル、およびスルホン酸ジメチルなどのメチル化剤である。メチル化剤は、最も好ましくは、ヨウ化メチルである。メチル化剤の1.0～10モル等量がシリル誘導体のモル当りに用いられるが、シリルオキシム誘導体のモル当りメチル化剤の約1.0～約3.0モル等量を用いることで十分である。

【0027】

この実施形態におけるシリルオキシム誘導体、溶媒（複数を含む）およびメチル化剤の溶液に塩基が添加され、反応が本質的に完了するまで約9～約25、好ましくは約9～約15の温度で攪拌される。塩基は、好ましくは、1以上の水素化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、*t*-ブトキシドカリウム、および水素化カリウムなどである。最も好ましくは、塩基は粉末化水酸化カリウムであり、これは溶液に添加され約10で攪拌される。用いられる塩基の量は通常シリルオキシム誘導体の約1～約3モル等量である。

10

【0028】

好ましくは、攪拌が行われ反応が起こっている間温度は約10～約12に維持される。反応の進行はHPLCにより監視される。

【0029】

MTBEがこの実施形態における溶媒として用いられる場合、2相を形成することが可能であり、単相を形成する他溶媒が用いられる場合よりも、保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを分離することがより容易になる。保護シリル化クラリスロマイシンオキシムの分離は従来の方法により行うことが可能である。例えば、一旦反応が完了すると、反応混合物の精製には、相分離、MTBE層の水による洗浄および蒸発乾固が含まれる。

20

【0030】

本明細書の別の実施形態は、保護シリル化クラリスロマイシンオキシム、好ましくはS-MOPオキシム（それが上述の実施形態によろうがまたは別の方法によって得られようが）を、エタノール対水比が約1：1であるエタノール水溶液の存在下で保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを酸およびデオキシム化剤と反応させることにより、クラリスロマイシンに転化することに関する。保護シリル化クラリスロマイシンオキシムとデオキシム化剤および酸との反応は、保護基の排除と共にデオキシム化をもたらす。次に、反応混合物を約15～約25の間、好ましくは約20に冷却し、続いて塩基、好ましくは水酸化ナトリウム溶液を添加する。

30

【0031】

前に記載した保護シリル化クラリスロマイシンオキシムをクラリスロマイシンに転化させる方法は、保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを酸およびデオキシム化剤の存在下で水/エタノール系中に導入し、80で還流することを含む。次に、大量の水を添加する。本方法により、大量の水を添加する前の保護シリル化クラリスロマイシンオキシム：エタノール：水間の質量比は、約1：5：5である。追加水添加前のエタノール対水の比は約1：1であり、追加水添加後約1：4である。次に、NaOHを添加し、溶液を0に冷却する。この方法はクラリスロマイシンの沈降をもたらす。しかし、この方法は、それが製品の不純物、クラリスロマイシンの11-メチル誘導体からの精製を可能としないので、不利である。この不純物は、除去が困難であるクラリスロマイシンの「ジメチル」形態と呼ばれる。例えばエタノール対水比が1：3または1：4である場合、不純物を除去することは難しい。反応混合物が水酸化ナトリウム添加の前に冷却されないならば、不純物含量は減少しない場合がある。

40

【0032】

本発明は、得られるクラリスロマイシンが有意に減少した量の「ジメチル」不純物を含有する、S-MOPオキシムなどの保護シリル化クラリスロマイシンオキシムからクラリスロマイシンを得るための改善された方法に関する。方法には、エタノール/水比約1：1でのエタノール水溶液の存在下で保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを酸（蟻酸など）およびデオキシム化剤と反応させ、NaOHを添加することが含まれる。

【0033】

50

本方法において、酸が保護シリル化クラリスロマイシンオキシム、エタノール、水およびデオキシム化剤の混合物に添加され、混合物は熱して還流される（約 80℃）。次に、加熱は継続され、懸濁液は反応を完了させるために十分な時間にわたり攪拌される。次に、混合物は約 20℃ に冷却され、約 20%～約 47%の間、好ましくは 47%の濃度を有する水酸化ナトリウム溶液を反応混合物の pH が約 10～約 11、好ましくは約 10.2～約 10.5 に達するまでこの温度で添加する。次に、結晶クラリスロマイシンをさらに水を添加することなく好ましくは濾過により単離する。得られたクラリスロマイシンは後にさらに精製および/または単離することが可能であり、クラリスロマイシンの結晶形態は使用のための所期の形態（結晶形態 0、I、II、または IV など）に変えることが可能である。

10

【0034】

本発明の方法において、追加の水を添加しないという必要性がある。追加水（すなわち、約 1:1 比でエタノールと共存する水および水酸化ナトリウム水溶液中の水以外の水）が本方法においては必要とされないので、クラリスロマイシンは不純物量の有意な減少を伴って形成することが可能である。

【0035】

本方法の利点は、とりわけ、生成されるクラリスロマイシンが他方法により生成されるクラリスロマイシンよりも約 50% 低い二量体不純物を含み、使用体積がより低いことである。好ましくは、保護シリル化クラリスロマイシンオキシムオキシム：水：エタノールの体積比は約 1:3:3 である。

20

【0036】

本発明の別の実施形態は、また、S-MOP オキシムなどの保護シリル化クラリスロマイシンオキシム（それが上述に記載される方法によろうがまたは別の方法によって得られようが）を、エタノール/水溶媒中の保護シリル化クラリスロマイシンオキシム、酸および 2 倍添加のデオキシム化剤の混合物を加熱して 4 時間にわたり還流することにより、クラリスロマイシンに転化することに関する。対応するオキシム中間体の 40 ppm 未満しか含有しないクラリスロマイシンである本質的にオキシムのないクラリスロマイシンは、この方法により生成することが可能である。

【0037】

前の実施形態にあるように、保護シリル化クラリスロマイシンオキシムとデオキシム化剤および酸との反応は、保護基の排除と共にデオキシム化をもたらす。次に、反応混合物は約 15℃～約 25℃の間、さらに好ましくは約 20℃ に冷却され、続いて塩基、好ましくは水酸化ナトリウムが添加される。

30

【0038】

前に記載した保護シリル化クラリスロマイシンオキシムをクラリスロマイシンに転化させる方法は、保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを酸およびデオキシム化剤の存在下で水/エタノール系中に導入し、エタノール/水溶媒中で 2 時間にわたり還流することを含む。この方法の生成物はクラリスロマイシンオキシムを不純物として含有する。

【0039】

4 時間にわたる 2 倍添加のデオキシム化剤の還流により、クラリスロマイシンオキシム不純物は大きく除去され、比較的純粋な（本質的にオキシムのない）クラリスロマイシンをもたらす。従って、本発明は、また、この本質的にオキシムのないクラリスロマイシン、および本質的にオキシムのないクラリスロマイシンを含む医薬組成物を旨とする。クラリスロマイシンを含む医薬組成物は、例えば、米国特許第 5,858,986 号に記載されている。

40

【0040】

本方法において、酸は S-MOP オキシム、エタノール、水およびデオキシム化剤の混合物に添加され、混合物は還流で加熱される（約 80℃）。次に、加熱は継続され、懸濁液は少なくとも 4 時間にわたり攪拌される。次に、混合物は、好ましくは約 20℃ に冷却され、約 20%～約 47%、好ましくは 47%の濃度を有する水酸化ナトリウム溶液を反応

50

混合物のpHが約10～約11、好ましくは約10.2～約10.5に達するまでこの温度で添加する。次に、結晶クラリスロマイシンはさらに水を添加することなしに好ましくは濾過により単離される。得られたクラリスロマイシンは後にさらに精製および/または単離することが可能であり、クラリスロマイシンの結晶形態は使用のための所期の形態(結晶形態0、I、II、またはIVなど)に変えることが可能である。

【0041】

本発明によるクラリスロマイシン製造方法における使用のための適するデオキシム化剤の例には、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、ヒドロ亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜ジチオン酸ナトリウム、亜硫酸水素カリウム、チオ硫酸カリウム、およびメタ重亜硫酸カリウムなどの無機硫黄酸化物が挙げられる。特に好ましいデオキシム化剤はメタ重亜硫酸ナトリウムである。デオキシム化剤の量は、保護シリル化クラリスロマイシンオキシムに対して約1～約10モル等量、好ましくは4～7モル等量である。

10

【0042】

本発明における使用のために適する酸の非限定的な例は蟻酸である。保護シリル化クラリスロマイシンオキシムの混合物に添加される蟻酸の量は、保護シリル化クラリスロマイシンオキシムに対して約1.5～10モル等量、好ましくは2～5モル等量である。

【0043】

〔実施例〕

以下の実施例は当業者が本発明を実施することを可能とするために提供され、単に本発明の説明例である。実施例はクレームにおいて定義される本発明の範囲を限定するとは読まれるべきでない。

20

【0044】

実施例1

この実施例は、本発明により保護シリル化クラリスロマイシンオキシム、特に好ましいS-MOPオキシムを調製するための方法を目指す。本実施例はシリル化エリスロマイシンAオキシム誘導体を少なくとも一つの溶媒および塩基の存在下で攪拌しながらメチル化剤と反応させることを含む。

【0045】

M T B Eを約室温で投入(12リットル)し、9-オキシムシリル誘導体を約室温で投入(1kg)して、シリル誘導体が溶解し透明な溶液が得られるまで数分間にわたりM T B E溶媒中で9-オキシムシリル誘導体を攪拌した。D M S O(10.0リットル)を透明な溶液に添加し、溶液を約10℃に冷却する。ヨウ化メチル(0.218kg)を攪拌しながら溶液に添加する。粉末水酸化カリウム(0.1kg)をまた攪拌しながら10℃で添加する。

30

【0046】

温度を約10℃～約12℃に維持しながら攪拌を続ける。反応の進行をH P L Cにより監視する。反応を約60分後に完了する。反応完了後、10～12℃でジメチルアミン溶液(40%、0.6リットル)を添加し30分間にわたり攪拌することによりそれを急冷する。次に、攪拌を止め、層を分離する。下部層をM T B E(4.0リットル)で抽出分離する。反応および抽出からの両方のM T B E層を混合し水(5.0リットル)で洗浄する。M T B E層を減圧下乾燥するまで蒸留してS-MOPオキシム(粗)を得る、収量:1.05kg。D M S O層は回収のために取られる。

40

【0047】

実施例2および3は保護シリル化クラリスロマイシンオキシム、特に好ましいS-MOPオキシムをクラリスロマイシンに転化する方法を目指す。

【0048】

実施例2

S-MOPオキシム(20g)を、水対エタノール比が約1:1であるエタノール水溶液(120ml)およびメタ重亜硫酸ナトリウム(13.6g)と混合する。蟻酸(2.6

50

g) を添加し、混合物を約 80 ~ 還流温度で攪拌してクラリスロマイシンを得る。加熱を継続し懸濁液を 2 時間にわたり攪拌する。次に、混合物を約 20 に冷却し、約 47 % 濃度の水酸化ナトリウム溶液を pH が約 10.5 に達するまでこの温度で添加する。固形物を濾過し乾燥して 8.3 g のクラリスロマイシンを得る (アッセイに基づき約 78 %)

。

【0049】

実施例 3

S-MOP オキシム (20 g) を水対エタノール比が約 1 : 1 であるエタノール水溶液 (120 ml) およびメタ重亜硫酸ナトリウム (13.6 g) と混合した。蟻酸 (2.6 g) を添加し、混合物を 3 ~ 4 時間にわたり還流温度で攪拌した。メタ重亜硫酸ナトリウムの第 2 部分 (13.6 g) を添加し、還流をさらに 3 ~ 4 時間にわたり継続した。精製手順を実施例 2 に記載されているように実施した。エタノールからの結晶化後、いかなる検出可能な量のクラリスロマイシンオキシムも含有しない本質的に純粋なクラリスロマイシンを与える粗クラリスロマイシンを得た (8.7 g、アッセイに基づき 82 %)。

10

【0050】

本発明は保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを調製するため、および保護シリル化クラリスロマイシンオキシムをクラリスロマイシンに転化させるための方法を提供する。本発明は、さらに、本質的にオキシムを含まないクラリスロマイシンおよび本質的にオキシムを含まないクラリスロマイシンを含有する組成物を提供する。本発明は、保護シリル化クラリスロマイシンオキシムを調製する方法が特定の溶媒、塩基、またはメチル化剤の存在下での反応を含むものなどのある種の代表的な実施形態に関して記載されてきたが、構成要素または段階が明白に代表的として示されなかった場合でさえ当業者には明白である上述実施形態の多くの他の変化がある。これらの修正は本発明の教示内であることは理解される。

20

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 September 2001 (07.09.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/64224 A1

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/70**,
C07H 1/00, 17/08 [IL/IL]; Beery Street 50, 42842 Bat Hefer (IL); **LIF-SHITZ, Igor** [IL/IL]; Shiptoza 9/11, Petach Tikva (IL); **LEWINER, Elizabeth** [IL/IL]; Shit Street 5, Tel Aviv Jaffa (IL).
- (21) International Application Number: PCT/US00/33843
- (22) International Filing Date:
15 December 2000 (15.12.2000) (74) Agents: **BRAINARD, Charles, R.** et al.; Kenyon & Kenyon, One Broadway, New York, NY 10004 (US).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/185,888 29 February 2000 (29.02.2000) US
60/189,120 14 March 2000 (14.03.2000) US
60/213,239 22 June 2000 (22.06.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except BB, US):
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
[IL/IL]; Basel Street 5, P.O. Box 3190, 49131 Petach Tikva (IL).
- (71) Applicant (for BB only): **TEVA PHARMACEUTICALS USA, INC.** [US/US]; 1090 Horsham Road, P.O. Box 1090, North Wales, PA 19454-1090 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **AVRUTOV, Ilya**
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PROCESSES FOR PREPARING CLARITHROMYCIN AND CLARITHROMYCIN INTERMEDIATE, ESSENTIALLY OXIME-FREE CLARITHROMYCIN, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME

(57) Abstract: The present invention relates to processes for preparing protected silylated clarithromycin oxime, preferably 6-O-methoxy-2',4'-bis(trimethylsilyl)-erythromycin A 9-O-(2-methoxyprop-2-yl)oxime ("S-MOP oxime"), and for converting protected silylated clarithromycin oxime, preferably S-MOP oxime, to clarithromycin. Processes for preparing protected silylated clarithromycin oxime according to the present invention, include reacting a silyl oxime derivative with methylating agent in the presence of at least one solvent and a base, where the solvent comprises methyl tertbutyl ether. Processes for converting protected silylated clarithromycin oxime to clarithromycin according to the present invention, include reacting protected silylated clarithromycin oxime with ethanol and water at an ethanol to water ratio of about 1:1, in the presence of an acid and a deoximating agent and cooling the reaction mixture prior to adding sodium hydroxide, where the process takes place without any additional water addition. Further processes for converting protected silylated clarithromycin oxime to clarithromycin, include heating a mixture of protected silylated clarithromycin oxime, acid, and deoximating agent in an ethanol/water solvent to reflux for more than 4 hours, with a two-fold addition of deoximating agent to produce essentially oxime-free clarithromycin.

WO 01/64224 A1

WO 01/64224

PCT/US00/33843

5 **PROCESSES FOR PREPARING CLARITHROMYCIN AND
CLARITHROMYCIN INTERMEDIATE, ESSENTIALLY OXIME-FREE
CLARITHROMYCIN, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION
COMPRISING THE SAME**

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATION

10 The present application claims the benefit of U.S. Provisional Application Nos.
60/185,888 filed on February 29, 2000, 60/189,120 filed on March 14, 2000, and
60/213,239 filed on June 22, 2000.

FIELD OF THE INVENTION

15 The present invention relates to methods for preparing a protected silylated
clarithromycin oxime, such as 6-O-methyl-2', 4''-bis(trimethylsilyl)-erythromycin A 9-O-
(2-methoxyprop-2-yl)oxime (hereinafter "S-MOP oxime"), which include reacting a silyl
oxime derivative with methylating agent while stirring in the presence of at least one
solvent, where the solvent includes at least methyl tert-butyl ether (MTBE), and a base.

20 The present invention also relates to a method of converting the protected silylated
clarithromycin oxime to clarithromycin, which includes reacting the protected silylated
clarithromycin oxime with acid and deoximating agent in the presence of ethanol and
water at an ethanol to water ratio of about 1:1. The reaction mixture is cooled to about
20°C and a base, preferably sodium hydroxide, is added. The method does not include any
25 additional water addition to process clarithromycin.

 The present invention further relates to a method of converting a protected silylated
clarithromycin oxime, such as S-MOP oxime, to clarithromycin, which includes heating a
mixture of the protected silylated clarithromycin oxime, acid, and deoximating agent in an
ethanol/water solvent to reflux for more than 4 hours, with a two-fold addition of said
30 deoximating agent. The invention further relates to the essentially oxime-free
clarithromycin produced by such a method and pharmaceutical compositions containing
the same.

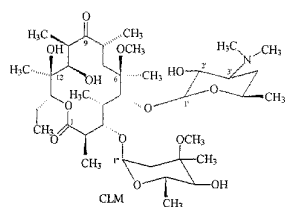
WO 01/64224

PCT/US00/33843

BACKGROUND OF THE INVENTION

6-O-methyl erythromycin A (clarithromycin) is a semisynthetic macrolide antibiotic related to erythromycin A. It exhibits excellent antibacterial activity against gram-positive bacteria, some gram-negative bacteria, anaerobic bacteria, Mycoplasma, and Chlamydia. It is stable under acidic conditions and is efficacious when administered orally. Clarithromycin is a useful therapy for infections of the upper respiratory tract in children and adults. Clarithromycin is stable under acidic conditions and is efficacious when administered orally.

The chemical structure of clarithromycin is:



Various methods of preparing 6-O-methylerythromycin A from erythromycin A have been described in the patent literature. One of the most effective methods includes the following steps: 1) protecting the 9-oxo group with a substituted oxime group, 2) protecting the hydroxyl groups in positions 2' and 4'', 3) methylating the hydroxyl in position 6 to give a protected silylated clarithromycin oxime, and 4) removing the protecting groups at the 2', 4'' and 9 position.

The third step, which comprises methylating the hydroxyl group at position 6, is performed in the presence of a solvent. This 6-O-methylation of various erythromycin derivatives in converting erythromycin A to clarithromycin has been reported in several U.S. Patents including U.S. Patent Nos. 4,680,386 and 4,672,109.

U.S. Patent No. 4,680,386 for example, describes a method of methylating the hydroxyl group at the 6 position by reacting the compound with a methylating agent in the

WO 01/64224

PCT/US00/33843

presence of a base in an aprotic solvent at a temperature of between 0°C and room temperature. The '386 patent describes the use of solvents including N,N-dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, hexamethylphosphoric triamide, and a mixture of one or more of these solvents. U.S. Patent No. 4,672,109 describes the use of solvents
5 such as dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, hexamethyl phosphoric triamide, a mixture of two or more of these solvents or a mixture of one of these solvents and tetrahydrofuran, 1, 2-dimethoxyethane and the like. The '109 patent further describes a preferred embodiment of this step using a mixture of dimethyl sulfoxide and tetrahydrofuran. WO 97/19096 describes a mixture of solvents including N,N-
10 dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, N-methyl-2-pyrrolidone, hexamethyl phosphoric triamide, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, acetonitrile and ethyl acetate for use in the methylating step.

However, several of the above-described solvents are expensive, do not enable selective methylation, produce significant unwanted side products and/or cause
15 complications during later phase separation steps.

The fourth step includes removing the protecting groups, and thus, converts protected silylated clarithromycin oxime to clarithromycin. Described methods of converting a protected silylated clarithromycin oxime, such as S-MOP oxime, to clarithromycin include reacting the protected silylated clarithromycin oxime with ethanol
20 in the presence of an acid and a deoximating agent. The product of the reaction is then washed with water one or more times. The ethanol generally also contains water.

U.S. Patent No. 4,990,602 has an ethanol to water ratio of 1:4 and does not involve cooling. U.S. Patent No. 4,670,549 adds sodium hydroxide after cooling at an ethanol to water ratio of 1:3. Neither of these methods lowers the impurity content of clarithromycin.
25

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to methods for preparing a protected silylated clarithromycin oxime, such as 6-O-methyl-2', 4''-bis(trimethylsilyl)-erythromycin A 9-O-(2-methoxyprop-2-yl)oxime ("S-MOP oxime"), which include reacting a silyl oxime
30 derivative with methylating agent while stirring in the presence of at least one solvent and

WO 01/64224

PCT/US00/33843

a base, where the solvent includes methyl tert-butyl ether (MTBE). In the method for preparing the protected silylated clarithromycin oxime, the methylating agent is preferably one or more of methyl iodide, methyl bromide, dimethylsulfate, methyl p-toluenesulfonate, or methanesulfonate. The base is preferably sodium hydride, potassium hydroxide, or sodium hydroxide.

Further embodiments of the present invention relates to methods of converting a protected silylated clarithromycin oxime, such as S-MOP oxime, to clarithromycin. One such method includes reacting the protected silylated clarithromycin oxime with acid and a deoximating agent in the presence of ethanol and water at an ethanol to water ratio of about 1:1. The reaction mixture is cooled to about 20°C and a base, preferably sodium hydroxide solution, is added. In this method, no additional water is added to process clarithromycin. Another method of converting a protected silylated clarithromycin oxime to clarithromycin includes heating a mixture of the protected silylated clarithromycin oxime, acid, and deoximating agent in an ethanol/water solvent to reflux for more than 4 hours, with a two-fold addition of deoximating agent. In the latter method, essentially oxime-free clarithromycin is produced, which contains less than 40 ppm of the corresponding oxime intermediate.

WO 01/64224

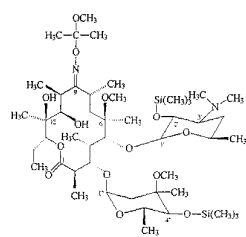
PCT/US00/33843

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Clarithromycin is described, *inter alia*, in the following publications, which are hereby incorporated herein by reference: 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, 5,932,710, and 5,945,405.

The terms "6-O-methylerythromycin A" and "clarithromycin" are used interchangeably herein and are meant to include clarithromycin in any form (such as crystalline Form 0, Form I, Form II or Form IV) or pharmaceutical salts thereof or mixtures thereof, as well as amorphous solids, syrups, or semisolids comprising clarithromycin in any state of purity, unless specified otherwise.

The present invention relates to increasing the product yield and unwanted side effects produced various steps included in converting erythromycin A to clarithromycin. Clarithromycin is prepared from erythromycin A by a variety of synthetic routes. Some of these routes include oximation steps and the use of a protected silylated clarithromycin oxime, such as an S-MOP oxime intermediate.



S-MOP Oxime

WO 01/64224

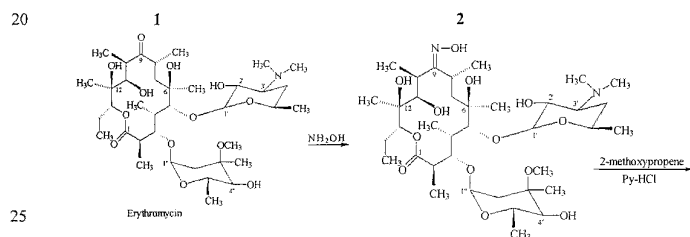
PCT/US00/33843

The synthetic routes of converting erythromycin A to clarithromycin that are improved herein, are those that utilize a protected silylated clarithromycin oxime intermediate, such as S-MOP oxime intermediate.

Synthetic routes of converting erythromycin A to clarithromycin include methylation of the 6-hydroxy group of erythromycin A. In the conversion process it is necessary to protect various groups, such as the hydroxy groups at the 2' and 4'' positions of erythromycin A, which are potentially reactive with alkylating agents, prior to alkylation of the 6-hydroxy group. Examples of methods of preparing clarithromycin using oxime intermediates are described for example, in U.S. Patent Nos. 4,990,602 and 5,858,986, which each describe a method of preparing clarithromycin from erythromycin A by oximation of the C-9 carbonyl, protection of the C-2' and C-4'' hydroxy groups, methylation of the C-6 hydroxy group, and deoximation and removal of the protecting groups.

An example of a synthetic route of converting erythromycin A to clarithromycin via oximation, that utilizes a protected silylated clarithromycin oxime, specifically S-MOP oxime, as an intermediate, is as follows in Scheme 1 (each compound in the process is numbered for ease of referencing them herein).

Scheme 1

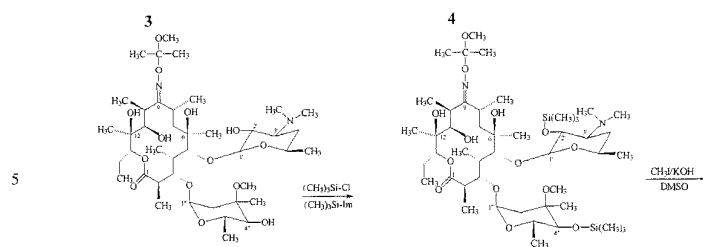


-6-

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

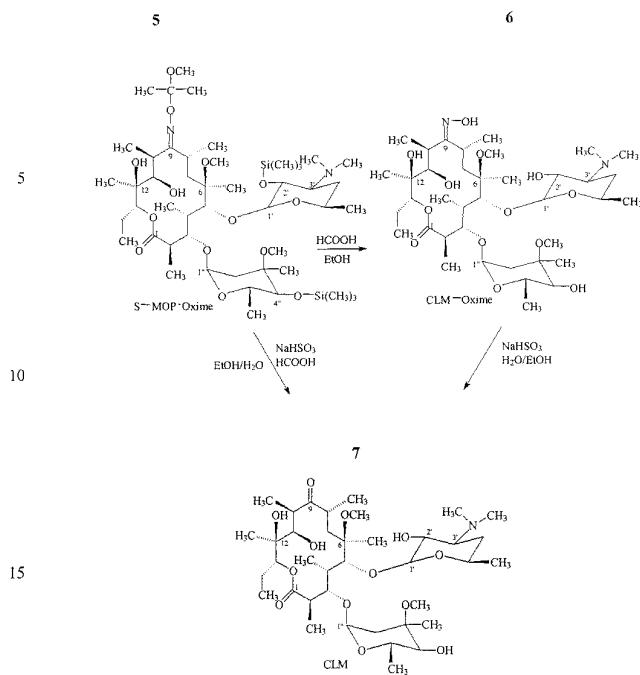
WO 01/64224

PCT/US00/33843



WO 01/64224

PCT/US00/33843



The present invention is directed to improved methods of preparing a protected silylated clarithromycin oxime, preferably an S-MOP oxime (compound 5 in Scheme 1) from a 9-oxim silyl derivative (such as compound 4 in Scheme 1) and of converting a protected silylated clarithromycin oxime, preferably an S-MOP oxime (compound 7 in Scheme 1), to clarithromycin.

WO 01/64224

PCT/US00/33843

The methods described herein are not limited to use in the process shown in Scheme 1. Scheme 1 is provided as a representative scheme in which a protected silylated clarithromycin oxime, such as an S-MOP oxime, is prepared from a silyl derivative and another step includes converting the protected silylated clarithromycin oxime to clarithromycin. It would be understood by those in the art that the methods described herein may be used in various schemes for converting erythromycin A to clarithromycin, which employ a protected silylated clarithromycin oxime compound as an intermediate therein.

In the representative process of converting erythromycin A to clarithromycin shown above in Scheme 1, erythromycin A is first converted to a protected silylated oxime, such as 2', 4''-bis(trimethylsilyl)-erythromycin A 9-O-(2-methoxyprop-2-yl)oxime (compound 4 in Scheme 1), by methods generally known in the art. As indicated above, protecting groups protect certain positions from potentially reacting with alkylating agents during the subsequent methylation of the 6-hydroxy group, and also protect 3'-dimethylamino groups from quaternary alkylation.

Although the conversion from erythromycin A to a protected silylated oxime (e.g., 2', 4''-bis(trimethylsilyl)-erythromycin A 9-O-(2-methoxyprop-2-yl)oxime) may be accomplished by any methods known to those in the art, in a preferred method, erythromycin A is first oximated and subsequently protecting groups are added initially to the oxime group and then to the 2' and 4'' positions. Suitable methods for oximation and the addition of protecting groups are set forth in U.S. Patent Nos. 5,858,986 and 4,990,602, which teach general methods of oximation that may be used in accordance with the present invention, such as by reacting erythromycin A with the substituted hydroxylamine R¹ONH₂, or by reacting erythromycin A with hydroxylamine hydrochloride in the presence of base, or hydroxylamine in the presence of acid, followed by reaction with R¹X, where R¹ is alkoxyalkyl. U.S. Patent Nos. 5,858,986 and 4,990,602 further describe suitable methods for protecting the oxime group and two hydroxy groups (*i.e.*, at the 2' and 4'' positions) with silyl groups. The hydroxy groups may be protected simultaneously or in different steps from one another. Preferred methods of converting the silyl derivative to a protected silylated clarithromycin oxime and converting the protected silylated clarithromycin oxime to clarithromycin are set forth below.

-9-

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 01/64224

PCT/US00/33843

The step of converting a silyl derivative such as compound 4 to a protected silylated clarithromycin oxime (such as S-MOP oxime) is a methylation step. In this methylation step, one or more hydroxy groups, such as that at the 6-position, is methylated. One embodiment of the present invention relates to methods for preparing a protected silylated clarithromycin oxime, which includes reacting a silyl oxime derivative with a methylating agent while stirring in the presence of a solvent and a base.

The solvent in this embodiment includes MTBE (methyl tertbutyl ether), preferably along with another aprotic solvent(s). The most preferable solvent is a mixture of DMSO (dimethyl sulfoxide) and MTBE. The present inventors have found the MTBE is more selective, cheaper and easier to recover than solvents described in the literature, including the primarily used combination of DMSO with THF (tetrahydrofuran).

In this embodiment, the silyl derivative is stirred in a solvent at about ambient temperature until the silyl derivative is dissolved. For purposes of this specification, ambient temperature is from about 20°C to about 25°C. A further solvent may then be added. The solution is cooled to a temperature of between about 0°C and about 20°C, preferably between about 5 and about 15°C, even more preferably about 10°C.

In this embodiment, a methylating agent is added while stirring the solution. The methylating agent is preferably an agent such as methyl iodide, methyl bromide, dimethylsulfate, methyl p-toluenesulfonate, methyl methanesulfonate, dimethyl sulfate, and the like. The methylating agent is most preferably methyl iodide. Although 1.0 to 10 molar equivalents of methylating agent can be used per mole of silyl derivative, it is sufficient to use between about 1.0 and about 3.0 molar equivalents of methylating agent per mole of silyl oxime derivative.

A base is added to the solution of silyl oxime derivative, solvent(s) and methylating agent in this embodiment, and stirred at a temperature of between about 9°C and about 25°C, preferably between about 9°C and about 15°C until the reaction is essentially completed. The base is preferably one or more of sodium hydride, potassium hydroxide, sodium hydroxide, sodium hydride, potassium tert-butoxide, potassium hydride, and the like. Most preferably, the base is powdered potassium hydroxide, which is added to the solution and stirred at about 10°C.

WO 01/64224

PCT/US00/33843

The amount of base used is usually from about 1 to about 3 molar equivalents of the silyl oxime derivative.

Preferably the temperature is maintained at about 10°C to about 12°C while stirring is taking place and the reaction is occurring. The progress of the reaction is monitored by HPLC.

5 When MTBE is used as a solvent in this embodiment, two phases may form, making it easier to separate the protected silylated clarithromycin oxime, than if other solvents are used that form a single phase. The separation of protected silylated clarithromycin oxime may be performed by conventional methods. For example, once the reaction is complete, the workup of the reaction mixture may include phase separation, washing of the MTBE layer with water and
10 evaporation to dryness.

Another embodiment of the present invention relates to converting a protected silylated clarithromycin oxime, preferably S-MOP oxime, (whether it is arrived at by the method of the above embodiment or by another method) to clarithromycin, by reacting the protected silylated clarithromycin oxime with an acid and a deoximating agent in the presence of aqueous ethanol
15 where the ethanol to water ratio is about 1:1. The reaction of the protected silylated clarithromycin oxime with deoximating agent and acid brings about deoximation together with elimination of the protecting groups. The reaction mixture is then cooled to between about 15°C and about 25°C, more preferably about 20°C, and subsequently a base, preferably sodium hydroxide solution, is added.

20 Previously described methods of converting a protected silylated clarithromycin oxime to clarithromycin include introducing the protected silylated clarithromycin oxime into a water/ethanol system in the presence of an acid and a deoximating agent and refluxing at 80°C. Subsequently, a large amount of water is added. According to this process, the mass ratio between the protected silylated clarithromycin oxime:ethanol:water is about 1:5:5 before the
25 addition of the large amount of water. The ratio of ethanol to water is about 1:1, before adding additional water and about 1:4 after adding additional water. Then, NaOH is added and the solution is cooled to 0°C. This method results in the precipitation of clarithromycin. However, this process is disadvantageous because it doesn't allow purification of the product from an impurity, the 11-methyl derivative of clarithromycin. This impurity is referred to as the

WO 01/64224

PCT/US00/33843

"dimethyl" form of clarithromycin, which is difficult to remove. When the ethanol to water ratio is 1:3 or 1:4 for example, it is difficult to remove the impurity. If the reaction mixture is not cooled prior to addition of sodium hydroxide, the impurity content may not decrease.

5 The present invention relates to an improved process for obtaining clarithromycin from a protected silylated clarithromycin oxime, such as S-MOP oxime, in which the obtained clarithromycin contains significantly reduced amounts of the "dimethyl" impurity. The method includes reacting a protected silylated clarithromycin oxime with an acid (such as formic acid) and a deoximating agent in the presence of aqueous ethanol at an ethanol/water ratio of about 1:1, refluxing the solution at 80°C, cooling the solution to about 20°C, and adding NaOH.

10 In the present method, acid is added to the mixture of protected silylated clarithromycin oxime, ethanol, water and deoximating agent and the mixture is heated at reflux (about 80°C.) Heating is then continued and the suspension is stirred for an amount of time sufficient to finish the reaction. The mixture is then cooled to about 20°C and sodium hydroxide solution having a concentration of from about 20% to about 47%, preferably 47%, is added at this temperature
15 until the pH of the reaction mixture reaches about 10 to about 11, preferably about 10.2 to about 10.5. Crystalline clarithromycin is then isolated, preferably by filtration, with no further water addition. The obtained clarithromycin may subsequently be further purified and/or isolated and the crystalline form of clarithromycin may be altered to the desired form (such as crystal form 0, I, II, or IV) for use.

20 There is need to add no additional water in the method of the present invention. Since additional water (that is, water other than the water present with the ethanol in a ratio of about 1:1 and in sodium hydroxide solution) is not required in the present method, clarithromycin may be formed with a significant decrease in the amount of impurities.

The advantages of the present method are *inter alia* that the clarithromycin produced
25 contains about 50% less of the dimeric impurity than clarithromycin produced by other processes, and the working volumes are lower. Preferably, the volume ratio of protected silylated clarithromycin oxime:water:ethanol is about 1:3:3.

Another embodiment of the present invention also relates to converting a protected silylated clarithromycin oxime, such as S-MOP oxime, (whether it is arrived at by the method

WO 01/64224

PCT/US00/33843

described hereinabove or by another method) to clarithromycin, by heating a mixture of a protected silylated clarithromycin oxime, acid, and two-fold addition of deoximating agent in an ethanol/water solvent to reflux for more than 4 hours. Essentially oxime-free clarithromycin, that is clarithromycin, which contains less than 40 ppm of the corresponding oxime intermediate, may
5 be produced by this method.

As in the previous embodiment, the reaction of protected silylated clarithromycin oxime with deoximating agent and acid brings about deoximation together with elimination of the protecting groups. The reaction mixture is then cooled to between about 15°C and about 25°C, more preferably about 20°C, and subsequently a base, preferably sodium hydroxide solution, is
10 added.

Previously described methods of converting a protected silylated clarithromycin oxime to clarithromycin include introducing the protected silylated clarithromycin oxime into a water/ethanol system in the presence of an acid and a deoximating agent and refluxing for 2 hours in an ethanol/water solvent. The product of this process contains clarithromycin oxime as
15 an impurity.

By two-fold addition of deoximating agent refluxing for over four hours, the clarithromycin oxime impurity is largely removed, resulting in relatively pure (essentially oxime-free) clarithromycin. Accordingly, the present invention is also directed to this essentially oxime-free clarithromycin and pharmaceutical compositions containing the essentially oxime-free clarithromycin. Pharmaceutical compositions containing clarithromycin are described for
20 example in US Patent No. 5,858,986.

In the present method, acid is added to the mixture of S-MOP oxime, ethanol, water and deoximating agent and the mixture is heated at reflux (about 80°C). Heating is then continued and the suspension is stirred for at least four hours. The mixture is then cooled, preferably to
25 about 20°C, and sodium hydroxide solution having a concentration of from about 20% to about 47%, preferably 47%, is added at this temperature until the pH of the reaction mixture reaches about 10 to about 11, preferably about 10.2 to about 10.5. Crystalline clarithromycin is then isolated, preferably by filtration, with no further water addition. The obtained clarithromycin may subsequently be further purified and/or isolated and the crystalline form of clarithromycin

-13-

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 01/64224

PCT/US00/33843

may be altered to the desired form (such as crystal form 0, I, II, or IV) for use.

Examples of suitable deoximating agents for use in the methods of producing clarithromycin according to the present invention include inorganic sulfur oxide compounds such as sodium hydrogen sulfite, sodium pyrosulfate, sodium thiosulfate, sodium sulfite, sodium hydrosulfite, sodium metabisulfite, sodium dithionate, potassium hydrogen sulfite, potassium thiosulfate, potassium metabisulfite and the like. A particularly preferred deoximating agent is sodium metabisulfite. The amount of deoximating agent is about 1 to 10 molar equivalents, preferably 4 to 7 molar equivalents relative to the protected silylated clarithromycin oxime.

A non-limiting example of a suitable acid for use in the present invention is formic acid. The amount of formic acid added to the mixture of protected silylated clarithromycin oxime is about 1.5 to 10 molar equivalents, preferably 2 to 5 equivalents relative to the protected silylated clarithromycin oxime.

The following examples are provided to enable one skilled in the art to practice the invention and are merely illustrative of the invention. The examples should not be read as limiting the scope of the invention as defined in the claims.

Example 1

This example is directed to a method for preparing a protected silylated clarithromycin oxime, particularly the preferred S-MOP oxime, according to the present invention. The example involves reacting a silylated erythromycin A oxime derivative with a methylating agent while stirring in the presence of at least one solvent and a base.

MTBE is charged at about ambient temperature (12 liters) and a 9-oxime silyl derivative (1 kg) is charged at about ambient temperature, stirring the 9-oxime silyl derivative in the MTBE solvent for several minutes until the silyl derivative is dissolved and a clear solution is obtained.

DMSO (10.0 liters) is added to the clear solution and the solution is cooled to about 10°C. Methyl iodide (0.218 kg) is added to the solution while stirring. Powdered potassium hydroxide (0.1 kg) is also added at 10°C with stirring.

Stirring is continued while maintaining the temperature at about 10°C to about 12°C. The progress of the reaction is monitored by HPLC. The reaction is completed after about 60

WO 01/64224

PCT/US00/33843

min. After the reaction is completed it is quenched by adding dimethyl amine solution (40%, 0.6 liters) at 10-12°C and stirring for 30 min. The stirring is then stopped and the layers are separated. The lower layer is extracted out with MTBE (4.0 liters). Both MTBE layers, from reaction and from extraction, are combined and washed with water (5.0 liters). The MTBE layer is distilled under reduced pressure to dryness to receive S-MOP oxime (crude), yield: 1.05 kg. The DMSO layer is taken for recovery.

Examples 2 and 3 are directed to methods of converting a protected silylated clarithromycin oxime, particularly the preferred S-MOP oxime, to clarithromycin.

Example 2

S-MOP oxime (20 g) is mixed with aqueous ethanol (120 ml) where the water to ethanol ratio is about 1:1 and sodium metabisulfite (13.6 g). Formic acid (2.6 g) is added and the mixture is stirred at about 80°C to the reflux temperature to give clarithromycin. Heating is continued and the suspension is stirred for 2 hours. The mixture is then cooled to about 20°C and sodium hydroxide solution in a concentration of about 47% is added at about this temperature until the pH reaches about 10.5. The solid is filtered and dried to give 8.3 g of clarithromycin, (about 78% based on assay).

Example 3

S-MOP-oxime (20 g) was mixed with aqueous ethanol (120 ml) where the water to ethanol ratio is about 1:1 and sodium metabisulfite (13.6 g). Formic acid (2.6 g) was added and the mixture was stirred at reflux temperature for 3-4 hours. The second portion of sodium metabisulfite (13.6 g) was added and the reflux was continued for an additional 3-4 hours. The work up procedure was performed as described in Example 2. The crude clarithromycin was obtained (8.7g, 82% based on assay) which after crystallization from ethanol gives essentially pure clarithromycin, which does not contain any detectable amount of clarithromycin oxime.

WO 01/64224

PCT/US00/33843

The present invention provides methods for preparing a protected silylated clarithromycin oxime and for converting a protected silylated clarithromycin oxime to clarithromycin. The invention further provides essentially oxime-free clarithromycin and compositions containing essentially oxime-free clarithromycin. Although the present invention has been described with respect to certain exemplary embodiments, such as those in which the method of preparing a protected silylated clarithromycin oxime includes reaction in the presence of specific solvents, bases, or methylating agents, there are many other variations of the above-described embodiments which will be apparent to those skilled in the art, even where elements or steps have not explicitly been designated as exemplary. It is understood that these modifications are within the teaching of the present invention.

WO 01/64224

PCT/US00/33843

CLAIMS

We claim:

1. A method for preparing a protected silylated clarithromycin oxime comprising reacting a silylated erythromycin A oxime derivative with methylating agent while stirring in the presence of a base and a solvent comprising methyl tertbutyl ether.
2. The method of claim 1, wherein the methylating agent is selected from the group consisting of methyl iodide, methyl bromide, dimethylsulfate, methyl p-toluenesulfonate, and methanesulfonate.
3. The method of claim 1, wherein the base is selected from the group consisting of sodium hydride, potassium hydroxide, and sodium hydroxide.
4. The method of claim 1, wherein the solvent further comprises dimethyl sulfoxide.
5. The method of claim 1, wherein the protected silylated clarithromycin oxime is 6-O-methyl-2', 4''-bis(trimethylsilyl)-erythromycin A 9-O-(2-methoxyprop-2-yl)oxime and the silyl oxime derivative is 2', 4''-bis(trimethylsilyl)-erythromycin A 9-O-(2-methoxyprop-2-yl)oxime.
6. A method of converting a protected silylated clarithromycin oxime to clarithromycin comprising
 - a) reacting the protected silylated clarithromycin oxime with acid and deoximating agent in the presence of ethanol and water at an ethanol to water ratio of about 1:1 to obtain a solution,
 - b) refluxing the solution obtained by step a),
 - c) cooling the solution obtained after step b) to about 15°C to about 25°C, and
 - d) adding NaOH.
7. The method of claim 6, wherein the cooling is to about 20°C.

WO 01/64224

PCT/US00/33843

8. The method of claim 6, wherein the acid is formic acid.
9. The method of claim 6, wherein the deoximating agent is sodium metabisulfite.
10. The method of claim 6, wherein the protected silylated clarithromycin oxime is 6-O-methyl-2', 4''-bis(trimethylsilyl)-erythromycin A 9-O-(2-methoxyprop-2-yl)oxime.
11. A method of converting protected silylated clarithromycin oxime to clarithromycin including
reacting the protected silylated clarithromycin oxime with acid and deoximating agent in the presence of ethanol and water at an ethanol to water ratio of about 1:1 to form a reaction mixture;
cooling the reaction mixture to about 15°C to about 25°C; and
adding sodium hydroxide solution to the reaction mixture;
wherein essentially no additional water to process clarithromycin.
12. The method of claim 10 wherein the protected silylated clarithromycin oxime is 6-O-methyl-2', 4''-bis(trimethylsilyl)-erythromycin A 9-O-(2-methoxy prop-2-yl) oxime.
13. The method of claim 11, wherein the cooling is to about 20°C.
14. The method of claim 11, wherein the acid is formic acid.
15. The method of claim 11, wherein the deoximating agent is sodium metabisulfite.
16. Clarithromycin formed by a process comprising
converting erythromycin A to 2', 4''-bis(trimethylsilyl)-erythromycin A 9-O-(2-methoxyprop-2-yl) oxime;

WO 01/64224

PCT/US00/33843

reacting 2', 4''-bis(trimethylsilyl)-erythromycin A 9-O-(2-methoxyprop-2-yl) oxime with methylating agent while stirring in the presence of at least one solvent and a base, wherein the at least one solvent comprises methyl tertbutyl ether, to form 6-O-methyl-2', 4''-bis(trimethylsilyl)-erythromycin A 9-O-(2-methoxyprop-2-yl) oxime; and

reacting the 6-O-methyl-2', 4''-bis(trimethylsilyl)-erythromycin A 9-O-(2-methoxyprop-2-yl) oxime with an acid and a deoximating agent in the presence of aqueous ethanol to form clarithromycin.

17. The clarithromycin of claim 16, wherein the methylating agent is selected from the group consisting of methyl iodide, methyl bromide, dimethylsulfate, methyl p-toluenesulfonate, and methanesulfonate.

18. The clarithromycin of claim 16, wherein the base is selected from the group consisting of sodium hydride, potassium hydroxide, and sodium hydroxide.

19. Clarithromycin formed by a process comprising
converting erythromycin A to protected silylated clarithromycin oxime;
reacting the protected silylated clarithromycin oxime with acid and deoximating agent in the presence of ethanol and water at an ethanol to water ratio of about 1:1 to form a reaction mixture;
cooling the reaction mixture to about 15°C to about 25°C; and
adding sodium hydroxide solution to the reaction mixture.

20. The method of claim 19, wherein the protected silylated clarithromycin oxime is 6-O-methyl-2', 4''-bis(trimethylsilyl)-erythromycin A 9-O-(2-methoxy prop-2-yl) oxime.

21. The clarithromycin of claim 19, wherein the cooling is to about 20°C.

22. The clarithromycin of claim 19, wherein the acid is formic acid.

WO 01/64224

PCT/US00/33843

23. The clarithromycin of claim 19, wherein the deoximating agent is sodium metabisulfite.
24. A method of converting erythromycin A to clarithromycin comprising
converting erythromycin A to protected silylated clarithromycin oxime;
reacting protected silylated clarithromycin oxime with methylating agent while stirring in the presence of at least one solvent, wherein the at least one solvent comprises methyl tertbutyl ether, and a base to form 6-O-methyl protected silylated clarithromycin oxime; and
reacting the 6-O-methyl-protected silylated clarithromycin oxime with acid and a deoximating agent in the presence of aqueous ethanol to form clarithromycin.
25. A method of converting erythromycin A to clarithromycin comprising
converting erythromycin A to protected silylated clarithromycin oxime; and
reacting the protected silylated clarithromycin oxime with an acid and deoximating agent in the presence of ethanol and water at an ethanol to water ratio of about 1:1, cooling to about 20°C, and adding sodium hydroxide solution, wherein essentially no additional water is added to process clarithromycin.
26. The method of claim 25, wherein the protected silylated clarithromycin oxime is 6-O-methyl-2', 4''-bis(trimethylsilyl)-erythromycin A 9-O-(2-methoxy prop-2-yl) oxime.
27. A process for preparing essentially oxime-free clarithromycin, which comprises heating a mixture of protected silylated clarithromycin oxime, formic acid and a deoximating agent in a ethanol/water solvent to reflux for more than 4 hours, with a two-fold addition of said deoximating agent.
28. The method of claim 27, wherein the protected silylated clarithromycin oxime is 6-O-methyl-2', 4''-bis(trimethylsilyl)-erythromycin A 9-O-(2-methoxy prop-2-yl) oxime.

WO 01/64224

PCT/US00/33843

29. Clarithromycin comprising less than 40 ppm of its corresponding oxime intermediate formed by heating a mixture of protected silylated clarithromycin oxime, formic acid and deoximating agent in an ethanol/water solvent to reflux for more than 4 hours, with a two-fold addition of said deoximating agent.

30. Clarithromycin comprising less than 40 ppm of its corresponding oxime intermediate formed by a method that includes converting a clarithromycin oxime intermediate to clarithromycin.

31. Clarithromycin comprising less than 40 ppm of its corresponding oxime intermediate formed by a method that includes converting 6-O-methyl-2', 4''-bis(trimethylsilyl)-erythromycin A 9-O-(2-methoxy prop-2-yl) oxime intermediate to clarithromycin.

32. Clarithromycin comprising less than 40 ppm of its corresponding oxime intermediate formed by heating a mixture of protected silylated clarithromycin oxime, formic acid and deoximating agent in an ethanol/water solvent to reflux for more than 4 hours, with a two-fold addition of said deoximating agent.

33. Clarithromycin comprising less than 40 ppm of clarithromycin-S-MOP-Oxime intermediate formed by a method that includes converting a clarithromycin oxime intermediate to clarithromycin.

34. Clarithromycin comprising less than 40 ppm of its corresponding oxime intermediate formed by heating a mixture of 6-O-methyl-2', 4''-bis(trimethylsilyl)-erythromycin A 9-O-(2-methoxyprop-2-yl) oxime, formic acid and deoximating agent in an ethanol/water solvent to reflux for more than 4 hours, with a two-fold addition of said deoximating agent.

WO 01/64224

PCT/US00/33843

35. A pharmaceutical composition comprising the product of claim 29, 30, 31, 32, 33
or 34.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inte. .ional application No. PCT/US00/33843
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/70; C07H 1/00, 17/08 US CL : 514/29; 538/7.2, 18.5 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/29; 538/7.2, 18.5 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,837,829 A (KU) 17 November 1998, column 2, lines 65-68 and column 3, lines 1-5.	1-35
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier document published on or after the international filing date *I* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed ** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 FEBRUARY 2001		Date of mailing of the international search report 12 JUN 2001
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer ELLI PERELEV Telephone No. (703) 308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)*

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,S

(74)代理人 100081330

弁理士 樋口 外治

(72)発明者 アブルートフ, イリヤ

イスラエル国, バット ヘフェル 4 2 8 4 2, ピアリー ストリート 5 0

(72)発明者 リフシツ, イゴール

イスラエル国, ペタク テイクバ, シプノザ 9 / 1 1

(72)発明者 レウィネル, エリザベス

イスラエル国, テル アビフ ヤッフア, シル ストリート 5

F ターム(参考) 4C057 AA03 KK12