

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4119125号
(P4119125)

(45) 発行日 平成20年7月16日(2008.7.16)

(24) 登録日 平成20年5月2日(2008.5.2)

(51) Int.Cl. F1
C07H 17/08 (2006.01) C07H 17/08 B

請求項の数 15 (全 22 頁)

| | | | |
|---------------|-------------------------------|-----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2001-567752 (P2001-567752) | (73) 特許権者 | 599139534 |
| (86) (22) 出願日 | 平成13年3月14日 (2001.3.14) | | ハンミ ファーム. シーオー., エル ティーディー. |
| (65) 公表番号 | 特表2004-500398 (P2004-500398A) | | 大韓民国 キョンギド ファソンガン パ ルタンミョン ハゾリ 893-5 |
| (43) 公表日 | 平成16年1月8日 (2004.1.8) | (74) 代理人 | 100062144 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/KR2001/000394 | | 弁理士 青山 稔 |
| (87) 国際公開番号 | W02001/068662 | (74) 代理人 | 100068526 |
| (87) 国際公開日 | 平成13年9月20日 (2001.9.20) | | 弁理士 田村 恭生 |
| 審査請求日 | 平成14年9月13日 (2002.9.13) | (74) 代理人 | 100096079 |
| (31) 優先権主張番号 | 2000/13033 | | 弁理士 大角 美佐子 |
| (32) 優先日 | 平成12年3月15日 (2000.3.15) | | |
| (33) 優先権主張国 | 韓国 (KR) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 2000/69834 | | |
| (32) 優先日 | 平成12年11月23日 (2000.11.23) | | |
| (33) 優先権主張国 | 韓国 (KR) | | |

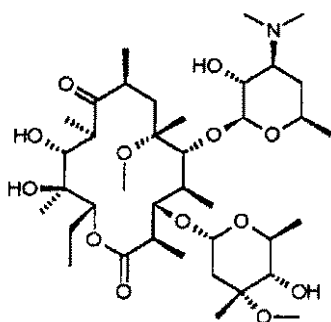
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クラリスロマイシン結晶型 I I の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

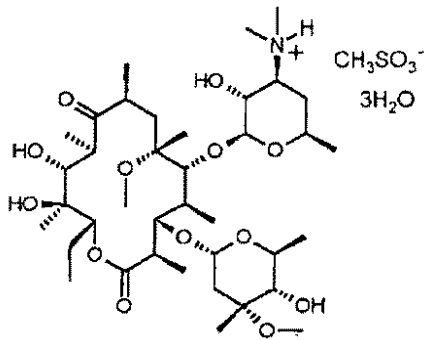
下記構造式 (I) :



(I)

で示されるクラリスロマイシン結晶型IIの製造方法であって、

(a) 水混和性有機溶媒と水の混合物中で、非医薬的等級のクラリスロマイシン(ここで、前記非医薬的等級のクラリスロマイシンは、この製造工程で得られた粗生成物を含む任意の純度または任意の結晶性を有するクラリスロマイシンを意味する)をメタンスルホン酸で処理して、下記構造式 (II) :



(II)

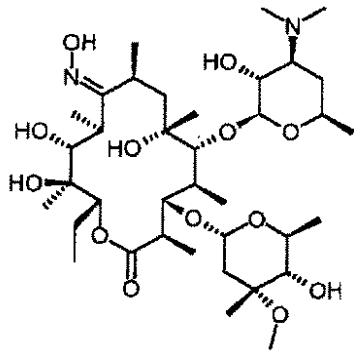
10

で示される結晶性クラリスロマイシンメシレート三水和物を得；

(b)水混和性有機溶媒と水の混合物中で、段階(a)で得られる結晶性クラリスロマイシンメシレート三水和物をアンモニア水で中和させる段階を含む、ことを特徴とする方法。

【請求項2】

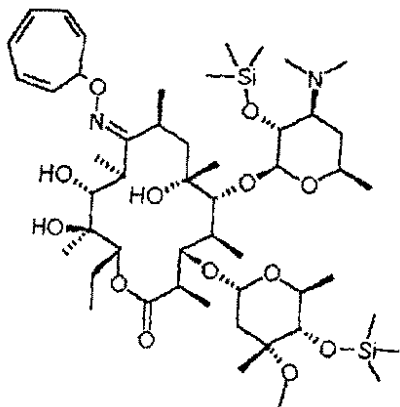
前記段階(a)で用いられる非医薬的等級のクラリスロマイシンが、下記構造式(IV)：



(IV)

20

で示されるエリスロマイシン A 9 - オキシムまたはその塩の 9 - オキシム ヒドロキシ基をトロピル基で保護し、その 2' - および 4'' - ヒドロキシ基をトリメチルシリル基で保護して、下記構造式(IIIb)：



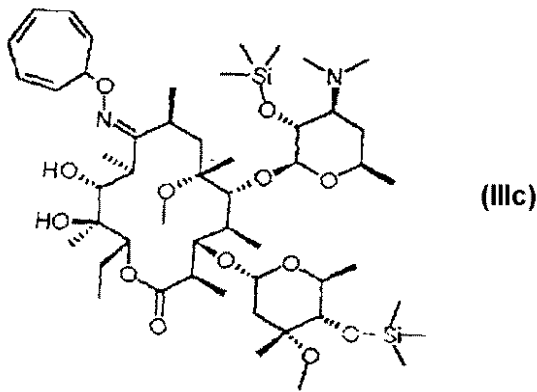
(IIIb)

30

で示される 2', 4'' - O - ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシムを生成する段階；

2', 4'' - O - ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシムをメチル化剤と反応させて、下記構造式(IIIc)：

40



10

で示される 2', 4'' - O - ビス(トリメチルシリル) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシムを生成させる段階；および

2', 4'' - O - ビス(トリメチルシリル) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシムの保護基およびオキシム基を除去する段階を含む工程によって製造される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

構造式(IIIb)で示される 2', 4'' - O - ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシムが、

エリスロマイシン A 9 - オキシムを塩基の存在下、非プロトン性極性溶媒中で、テトラフルオロホウ酸トロピリウムと 0 ~ 60 の範囲の温度で反応させてエリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシムを得る段階；および

エリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシムを有機溶媒中で塩化アンモニウムおよび 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチルジシラザンで室温 ~ 50 の範囲の温度で処理する段階を含む工程によって製造される、請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

構造式(IIIb)で示される 2', 4'' - O - ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシムが、

エリスロマイシン A 9 - オキシムまたはその塩を有機溶媒中で塩化アンモニウムおよび 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチルジシラザンと室温 ~ 50 の範囲の温度で反応させて 2', 4'' - O - ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシン A 9 - オキシムを得る段階；および

2', 4'' - O - ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシン A 9 - オキシムを塩基の存在下、非プロトン性極性溶媒中で、テトラフルオロホウ酸トロピリウムと 0 ~ 60 の範囲の温度で反応させる段階を含む工程によって製造される、請求項 2 記載の方法。

【請求項 5】

前記非プロトン性極性溶媒が、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、酢酸エチル、アセトニトリル、N, N - ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンまたはそれらの混合物である、請求項 3 または 4 記載の方法。

【請求項 6】

前記塩基が、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエチルイソプロピルアミン、トリブチルアミン、1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデック-7-エン、1, 5 - ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1, 4 - ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウム t - ブトキシド、水素化ナトリウムまたはそれらの混合物である、請求項 3 または 4 記載の方法。

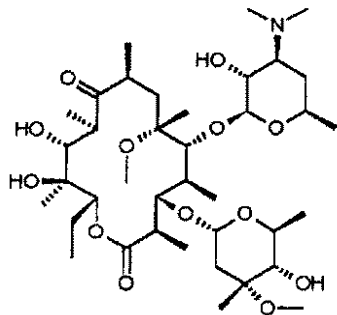
【請求項 7】

構造式(IIIc)で示される 2', 4'' - O - ビス(トリメチルシリル) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシムが、

2', 4'' - O - ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシムを塩基の存在下、有機溶媒中でヨウ化メチルと 0 ~ 10 の範囲の温度で反応させる

50

コプラズマ(Mycoplasma)、クラミジア(Chlamidia)およびヘリコバクター・ピロリ(Helicobacter pylori)などの広範囲な細菌に対して優れた抗菌力を示し、胃の酸性環境でも非常に安定であるため、経口投与で各種感染疾患を治療でき、他の治療剤と併用して胃潰瘍の再発を防止できる。



(I)

10

【0003】

クラリスロマイシンは、少なくとも3種類の結晶型、すなわち結晶型O、IおよびIIとして存在すると報告されている(国際公開第98-04573号および第98-31699号)。この結晶型は、赤外線分光光度法、示差走査熱量測定法および粉末X線回折分光光度法(powder X-ray diffraction spectrophotometry)によって確認できる。結晶型Iに比べて熱力学的にさらに安定な結晶型IIが現在市販の医薬製剤に用いられている。

【0004】

クラリスロマイシンを製造するための様々な方法がヨーロッパ特許第0,147,062号、第0,158,467号、第195,960号および第260,938号;および米国特許第4,990,602号、第5,837,829号、第5,929,219号、第5,892,008号、第5,864,023号および第5,852,190号などに報告されている。最もよく知られている方法は、中間体としてエリスロマイシンA 9-オキシム誘導体を用いるもので、下記の通りである。

20

【0005】

ヨーロッパ特許第0,158,467号に開示された方法1)は、エリスロマイシンA 9-オキシムの2'-ヒドロキシ基および3'-ジメチルアミノ基だけでなく、オキシムヒドロキシ基を、ベンジル基およびベンジルオキシカルボニル基でそれぞれ保護し; 6-ヒドロキシ基をメチル化し; 保護基およびオキシム基を除去してクラリスロマイシンを製造する段階を含む。しかし、この方法は、腐食性および毒性のあるベンジルオキシカルボニルクロリドを過剰量使用しなければならず、水素化分解を行わなければならないので、工業化が難しく、大量生産に適しない。

30

【0006】

ヨーロッパ特許第0,195,960号に開示された方法2)は、エリスロマイシンA 9-オキシムのオキシムヒドロキシ基、2'-ヒドロキシ基および3'-ジメチルアミノ基をベンジル基で保護し; 6-ヒドロキシ基をメチル化し; 保護基およびオキシム基を除去してクラリスロマイシンを製造する段階を含む。しかし、この方法は、保護基を除去するときに発生する種々の問題がある。

40

【0007】

ヨーロッパ特許第0,260,938号に開示された方法3)は、エリスロマイシンA 9-オキシムのオキシムヒドロキシ基をベンジル基または置換されたベンジル基で保護し; 2'-および4"-ヒドロキシ基をシリル基で保護し; 6-ヒドロキシ基をメチル化し; 保護基およびオキシムを除去してクラリスロマイシンを製造する段階を含む。しかし、この方法においては、水素化分解を行うことによりオキシム保護基を除去するので、大量生産に適しない。

【0008】

また、米国特許第5,837,829号に開示された方法4)は、エリスロマイシンA 9-オキシムのオキシムヒドロキシ基および2'-および4"-ヒドロキシ基をシリル基で保

50

護し；6-ヒドロキシ基をメチル化し；保護基およびオキシム基を除去してクラリスロマイシンを製造する段階を含む。しかし、この方法は、9-オキシムシリル基が水に対して非常に不安定であるため、メチル化段階において極度の無水条件を必要とし、取扱い困難な有毒性水素化ナトリウムを用いなければならないという問題がある。

【0009】

さらに、米国特許第4,990,602号に開示された方法5)は、エリスロマイシンA 9-オキシムのオキシムヒドロキシ基をケタール誘導体で保護し；2'-および4"-ヒドロキシ基をシリル基で保護し；6-ヒドロキシ基をメチル化し；保護基およびオキシム基を除去してクラリスロマイシンを製造する段階を含む。この方法は、45~50%の比較的高い収率およびメチル化段階において90%の高い選択性を示すが、過剰量のオキシム保護剤(2.3~10当量)を使用する必要がある。

10

【0010】

したがって、方法1)~5)のような先行技術は多くの問題を有し、これらはクラリスロマイシンを製造するための改善された製造工程を得るために解決されなければならない。さらに、前記方法によって製造されたクラリスロマイシン生成物は、純度および結晶性において純粋なクラリスロマイシン結晶型IIである医薬的等級のクラリスロマイシンではなく、非医薬的等級のクラリスロマイシンである。したがって、非医薬的等級のクラリスロマイシンを現在製剤として用いられる医薬的等級の純粋なクラリスロマイシン結晶型IIに変えるためにはさらなる精製段階および特別な結晶化段階が要求される。

【0011】

非医薬的等級のクラリスロマイシンから結晶型IIを製造する種々の方法が報告されている。たとえば、高純度の結晶型0およびIを真空下、70~110の温度で長時間加熱してクラリスロマイシン結晶型IIを製造したが(国際公開特許第98-04573号および第98-31699号参照)、この方法は生産性が低いという問題がある。

20

【0012】

また、クラリスロマイシン結晶型IIは、クロロホルム/イソプロピルエーテルで結晶型Iを再結晶化するか(Merck Index 12th ed., pp. 395参照)、有機溶媒または有機溶媒と水の混合物中で結晶型Iを再結晶化することにより(国際公開特許第98-04574号参照)、適当な収率で得られる。これらの方法は、結晶型Iから結晶型IIへの転換が純度の増加を伴わないため、まず、クラリスロマイシン粗生成物(crude clarithromycin)から高純度の結晶型Iを製造しなければならないが、これは、クラリスロマイシンの低い収率および高い製造費用をもたらす。

30

【0013】

したがって、高純度のクラリスロマイシン結晶型IIを高収率で製造する製造方法の必要性が依然として存在する。

【0014】

発明の開示

したがって、本発明の主な目的は、高純度のクラリスロマイシン結晶型IIを高収率で製造する方法を提供することである。

【0015】

本発明の他の目的は、前記方法で用いられる新規な中間体を提供することである。

40

【0016】

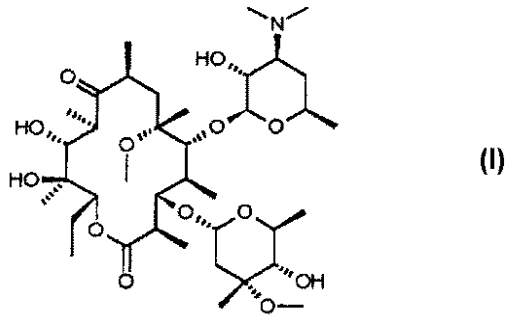
本発明の一実施態様によれば、(a)非医薬的等級のクラリスロマイシンを水混和性有機溶媒と水の混合物中でメタンスルホン酸で処理して構造式(II)で示される結晶性クラリスロマイシンメシレート三水和物を得；

【0017】

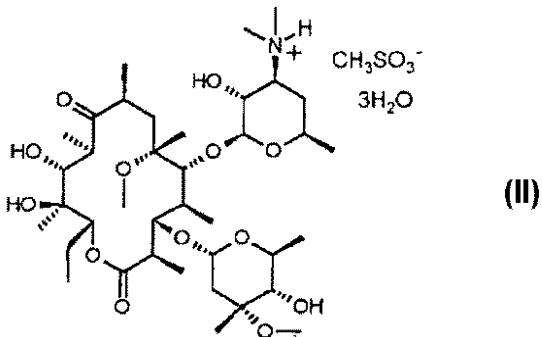
(b)段階(a)で得られた結晶性クラリスロマイシンメシレート三水和物を水混和性有機溶媒と水の混合物中でアンモニア水で中和する段階を含むクラリスロマイシン結晶型II(構造式(I))の製造方法が提供され、ここで、前記非医薬的等級のクラリスロマイシンはこの製造工程で得られた粗生成物を含む、任意の純度または任意の結晶性を有するクラリス

50

ロマイシンを意味する。



10



【 0 0 1 8 】

20

本発明の他の実施態様によれば、下記構造式(IV)で示されるエリスロマイシン A 9 - オキシムまたはその塩の 9 - オキシム ヒドロキシ基をトロピル基で保護し、その 2' - および 4'' - ヒドロキシ基をトリメチルシリル基で保護して下記構造式(II Ib)で示される 2', 4'' - O - ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシムを製造し；

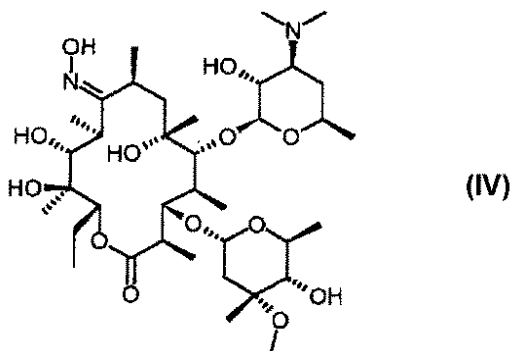
【 0 0 1 9 】

2', 4'' - O - ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシムをメチル化剤と反応させて下記構造式(II Ic)で示される 2', 4'' - O - ビス(トリメチルシリル) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシムを製造し；および

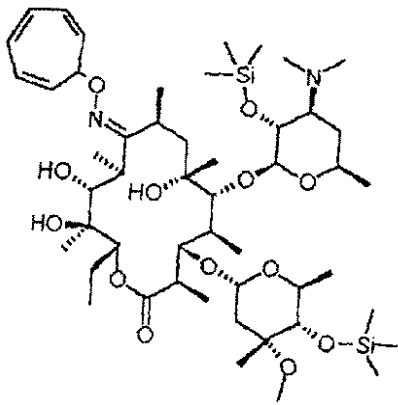
【 0 0 2 0 】

30

2', 4'' - O - ビス(トリメチルシリル) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシムの保護基およびオキシム基を除去する段階を含む、非医薬的等級のクラリスロマイシンの改善された製造方法が提供される。

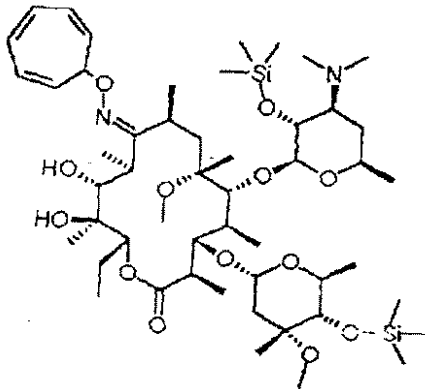


40



(IIIb)

10

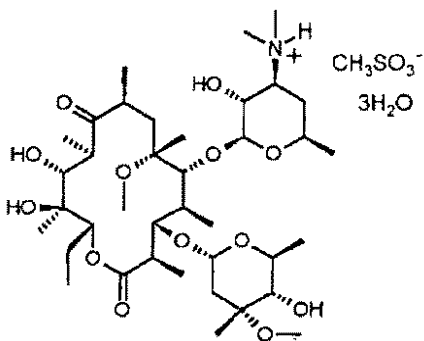


(IIIc)

20

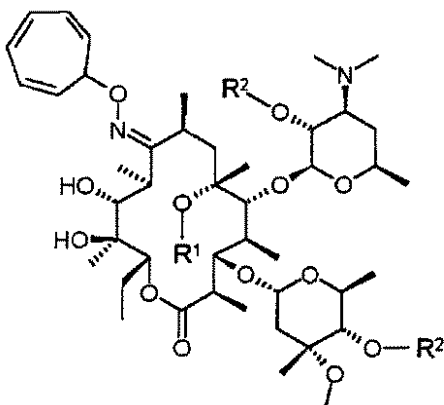
【 0 0 2 1 】

本発明のまた他の実施態様によれば、下記構造式(II)で示される結晶性クラリスロマイシンメシレート三水和物および一般式(III)のエリスロマイシンA 9-O-トロピルオキシム誘導体が提供される：



(II)

30



(III)

40

(式中、

R¹ は、水素またはメチル基であり；

R² は、水素またはトリメチルシリル基である (R¹ がメチル基の場合、R² はトリメチルシリル基である)。

50

【 0 0 2 2 】

発明の詳細な説明

本明細書で用いられる「非医薬的等級のクラリスロマイシン」という用語は、任意の純度または任意の結晶性を有するクラリスロマイシンの製造工程から得られる粗生成物状態のクラリスロマイシンを意味する。

【 0 0 2 3 】

本発明によれば、得られた非医薬的等級のクラリスロマイシンを水混和性有機溶媒と水の混合物中でメタンスルホン酸で処理することにより、構造式(II)の結晶性クラリスロマイシンメシレート三水和物を生成する。

【 0 0 2 4 】

具体的に、原料クラリスロマイシンを室温～45℃の範囲の温度でアセトン、エタノールまたはイソプロパノールのような水混和性有機溶媒と水の混合物に溶解させるか懸濁させる。前記溶媒混合物は、用いられるクラリスロマイシンの量を基準として3当量以上、好ましくは3～15当量の水を含む。

【 0 0 2 5 】

次いで、前記懸濁液に、メタンスルホン酸をそのまま、または同じ溶媒混合物に溶解した状態で、クラリスロマイシンの量を基準として0.9～1.1当量範囲の量で加える。この混合物は、室温～45℃の範囲の温度で30分～3時間維持され得る。得られた混合液を0～5℃の範囲の温度に冷却し、1～5時間攪拌する。最後に、生成した結晶を濾過し、同じ溶媒混合物で洗浄した後、室温～45℃の範囲の温度で乾燥して結晶性クラリスロマイシンメシレート三水和物を得る。

【 0 0 2 6 】

必要に応じて、前記で得られたクラリスロマイシンメシレート三水和物結晶は通常の方法に従って同じ溶媒混合物で再結晶化してさらに精製してもよい。

【 0 0 2 7 】

このように得られたクラリスロマイシンメシレート三水和物は、水混和性有機溶媒と水の混合物中でアンモニア水溶液で中和し、再結晶化してクラリスロマイシン結晶型IIを製造する。

【 0 0 2 8 】

具体的に、クラリスロマイシンメシレート三水和物を室温で水混和性有機溶媒と水の混合物に溶解する。次いで、この溶液を濾過して不純物を取除き、得られた濾液にアンモニア水を加えて溶液のpHを9～12にして中和する。得られた溶液を30分以上攪拌して結晶を析出させる。最後に、析出した結晶を濾過し、同じ溶媒混合物で洗浄した後、室温～60℃の範囲の温度で乾燥してクラリスロマイシン結晶型IIを製造する。

【 0 0 2 9 】

前記製造工程に使用され得る水混和性有機溶媒としては、アセトン、エタノール、イソプロパノールまたはこれらの混合物がある。

【 0 0 3 0 】

水および水混和性有機溶媒は30：70～70：30の容量比で混合できる。

【 0 0 3 1 】

本発明の製造方法は、非常に簡単であるため、低い製造費用で高収率のクラリスロマイシン結晶型IIを製造できる。

【 0 0 3 2 】

また、本発明は、非医薬的等級のクラリスロマイシンを製造するための改善された製造方法を提供するもので、これは、クラリスロマイシン結晶型IIを製造するための前記の製造方法と結合すると、クラリスロマイシン結晶型IIを効率よくかつ高収率で製造する方法を提供する。

【 0 0 3 3 】

非医薬的等級のクラリスロマイシンを製造するための改善された製造方法の第1段階は、下記反応式1のように行うことができる。

10

20

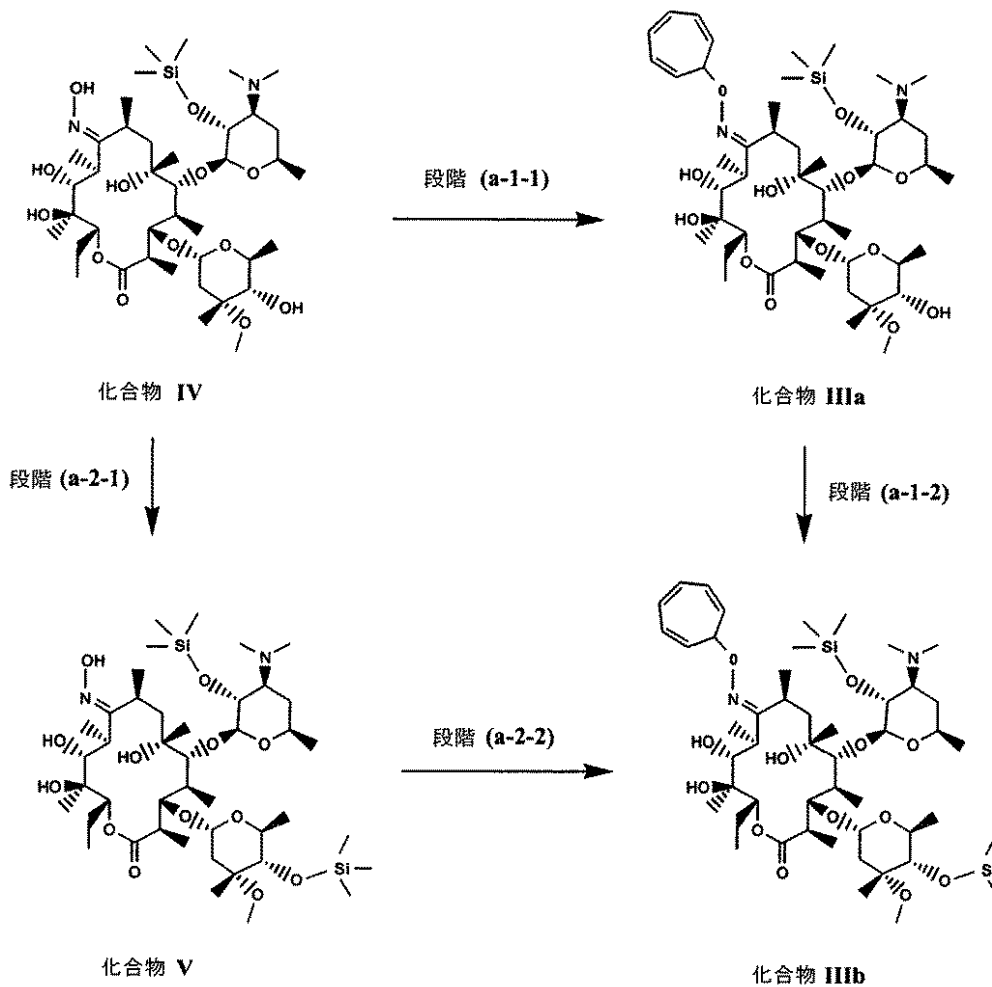
30

40

50

【 0 0 3 4 】

反応式 1



10

20

【 0 0 3 5 】

すなわち、構造式(IV)のエリスロマイシン A 9 - オキシムを塩基の存在下、非プロトン性極性溶媒中でテトラフルオロホウ酸トロピリウムと 0 ~ 60 の範囲の温度で反応させて構造式(IIIa)のエリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシムを製造できる。

30

【 0 0 3 6 】

テトラフルオロホウ酸トロピリウムは、構造式(IV)のエリスロマイシン A 9 - オキシムの量を基準として 1 ~ 1.3 当量の量で使用することができる。

【 0 0 3 7 】

前記反応で使用し得る適当な非プロトン性極性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4 - ジオキサン、酢酸エチル、アセトニトリル、N,N - ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンまたはこれらの混合物が挙げられ、塩基はトリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエチルイソプロピルアミン、トリブチルアミン、1,8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデック - 7 - エン、1,5 - ジアザビシクロ[4.3.0]ノン - 5 - エンおよび 1,4 - ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンなどのような第 3 級アミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウム t - ブトキシドおよび水素化ナトリウムからなる群から選ばれ得る。前記塩基は構造式(IV)のエリスロマイシン A 9 - オキシムの量を基準として 1 ~ 1.5 当量の量で使用することができる。

40

【 0 0 3 8 】

そして、前記で得られた構造式(IIIa)のエリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシムを有機溶媒、たとえば、N,N - ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリル中で塩化アンモニウムおよび 1,1,1,3,3,3 - ヘキサメチルジシラザンと室温 ~ 50 の範囲の温度で反応させて構造式(IIIb)の 2',4'' - O - ビス(トリメチルシリル)エリスロマイ

50

シン A 9 - O - トロピロキシムを製造する。この際、塩化アンモニウムおよび 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチルジシラザンの使用量は、構造式(IIIa)のエリスロマイシン A 9 - O - トロピロキシムの量を基準としてそれぞれ 0.5 ~ 1.5 当量および 2 ~ 4 当量の範囲である。

【0039】

別法として、化合物 IIIb は下記のように得られる。

構造式(IV)のエリスロマイシン A 9 - オキシムを有機溶媒、たとえば、N, N - ジメチルホルムアミド中で塩化アンモニウムおよび 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチルジシラザンと室温 ~ 50 °C の範囲の温度で反応させて構造式(V)の 2', 4" - O - ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシン A 9 - オキシムを製造する。塩化アンモニウムおよび 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチルジシラザンの使用量は構造式(IV)のエリスロマイシン A 9 - オキシムの量を基準としてそれぞれ 0.5 ~ 1.5 当量および 2 ~ 4 当量の範囲である。

【0040】

そして、前記で得られた構造式(V)の 2' - および 4" - ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシン A 9 - オキシムを塩基の存在下、非プロトン性極性溶媒中でテトラフルオロホウ酸トロピリウムと 0 ~ 60 °C の範囲の温度で反応させて構造式(IIIb)の 2', 4" - O - ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシン A 9 - O - トロピロキシムを製造する。この反応に用いられる反応条件、有機溶媒および塩基は構造式(IIIa)の化合物の製造で用いられたものと同じであってもよい。

【0041】

第2段階として、第1段階で得られた構造式(IIIb)の 2', 4" - O - ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシン A 9 - O - トロピロキシムを塩基の存在下、溶媒中でメチル化剤、たとえば、ヨウ化メチルでメチル化して構造式(IIIc)の 2', 4" - O - ビス(トリメチルシリル) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A 9 - O - トロピロキシムを製造する。

【0042】

ヨウ化メチルは、構造式(IIIb)の 2', 4" - O - ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシン A 9 - O - トロピロキシムの量を基準として 1 ~ 1.5 当量の量で使用することができる。

【0043】

前記反応に使用され得る適当な溶媒の例としては、2 : 1 ~ 1 : 2 の容量比で混合されたテトラヒドロフランとジメチルスルホキシドの混合物が挙げられる。

【0044】

前記反応に使用され得る適当な塩基の例としては、水酸化カリウム、水素化カリウム、カリウム t - ブトキシド、水素化ナトリウムおよびこれらの混合物が挙げられる。前記塩基は、構造式(IIIb)の 2', 4" - O - ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシン A 9 - O - トロピロキシムの量を基準として 1 ~ 1.3 当量範囲の量で使用し得る。水酸化カリウムを塩基として用いる場合、粒子径が 600 μm の水酸化カリウム粉末が好ましい。

【0045】

最後に、前段階で得られた構造式(IIIc)の 2', 4" - O - ビス(トリメチルシリル) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A 9 - O - トロピロキシムをアルコール水溶液中で室温 ~ 使用溶媒の沸点範囲の温度でギ酸および亜硫酸水素ナトリウムで処理して構造式(IIIc)の 2', 4" - O - ビス(トリメチルシリル) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A 9 - O - トロピロキシムの保護基およびオキシム基を除去してクラリスロマイシンを製造する。

【0046】

ギ酸および亜硫酸水素ナトリウムの使用量は、構造式(IIIc)の 2', 4" - O - ビス(トリメチルシリル) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A 9 - O - トロピロキシムの量を基準としてそれぞれ 1 ~ 2 当量および 2 ~ 5 当量の範囲である。

【0047】

前記反応に使用され得る適当なアルコール水溶液は、2 : 1 ~ 1 : 2 範囲の容量比のアルコール(たとえば、メタノール、エタノールおよびイソプロパノール)と水の混合溶液であ

10

20

30

40

50

る。

【0048】

非医薬的等級のクラリスロマイシンを製造するための前記製造工程は、先行技術に比べてより簡単であり、純粋な生成物が高収率で得られる。

【0049】

【実施例】

下記参照例および実施例は本発明をさらに詳細に説明するためのものであり、本発明の範囲を制限しない。また、本発明に用いられる実験方法は、特に断らない限り、下記の参照例および実施例に従って行われる。

【0050】

さらに、下記固体混合物中の固体、液体中の液体、および液体中の固体に対して下記に与えられた百分率は、特に断らない限りそれぞれ重量/重量、容量/容量および重量/容量に基づくものである。

【0051】

参照例：エリスロマイシン A 9 - オキシムの製造

エリスロマイシン A 31.9 g をメタノール 50 ml に溶解した。これに、ヒドロキシルアミン - HCl 15.1 g およびトリエチルアミン 15.1 ml を加えて 24 時間還流させた。得られた溶液を 5 以下に冷却した後 2 時間攪拌した。生成した結晶を濾過し、冷メタノールで洗浄した後乾燥してエリスロマイシン A 9 - オキシム - HCl 32.8 g を 96% の収率で得た。

【0052】

前記で得られたエリスロマイシン A 9 - オキシム - HCl をメタノール 100 ml に懸濁させ、これに濃縮アンモニア水 20 ml を加えた。得られた溶液を室温で 30 分間攪拌し、これに水 125 ml を加えた。得られた溶液を 0 ~ 5 の範囲の温度で数時間攪拌した。次いで、生成した固体を濾過し、水で洗浄した後、乾燥して標題化合物 26.0 g (収率 80%) を得た。

【0053】

実施例 1：エリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシムの製造 [段階 (a - 1 - 1)]

参照例で得られたエリスロマイシン A 9 - オキシム 11.23 g を N, N - ジメチルホルムアミド 75 ml に溶解させた。これにテトラフルオロホウ酸トロピリウム 3.20 g およびトリエチルアミン 3.14 ml を加え、混合物を 30 ~ 40 の範囲の温度で 4 時間攪拌した。得られた溶液を室温に冷却し、これに水 200 ml を加えた後酢酸エチル 100 ml で 2 回抽出した。有機層を合せて水で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した後減圧濃縮して泡状のエリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシム 12.6 g (収率 100%) を得、これをアセトニトリルで再結晶化して標題化合物 10.95 g (収率 87%) を白色粉末として得た。

【0054】

融点：120 ~ 122

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : 6.68(m, 2H, トロピル4''-Hおよび5''-H), 6.32(m, 2H, トロピル3''-Hおよび6''-H), 5.67(m, 2H, トロピル2''-Hおよび7''-H), 5.12(dd, 1H, 13-H), 4.93(d, 1H, 1''-H), 4.56(t, 1H, トロピル1''-H), 4.43(d, 1H, 1'-H), 4.07(dd, 1H, 3-H), 4.02(dq, 1H, 5''-H), 3.67(d, 1H, 11-H), 3.57(d, 1H, 5-H), 3.50(ddq, 1H, 5'-H), 3.49(dq, 1H, 10-H), 3.33(s, 3H, クラジノース3''-OCH₃), 3.25(dd, 1H, 2'-H), 3.04(dd, 1H, 4''-H), 2.92(ddq, 1H, 8-H), 2.65(dq, 1H, 2-H), 2.45(ddd, 1H, 3'-H), 2.38(dd, 1H, 2''-H_{eq}), 2.30(d, 6H, デソサミン3'-N(CH₃)₂), 2.23(ddq, 1H, 4-H), 2.03-1.45(m, 6H, 4'-H_{eq}, 7-H₂, 2''-H_{ax}および14-H₂), 1.43(s, 3H, 18-H), 1.32(d, 3H, 6''-H), 1.26(s, 3H, 7''-H), 1.21-1.02(m, 19H, 4'-H_{ax}, 6'-H₃, 16-H₃, 20-H₃, 21-H₃, 17-H₃および19-H₃), 0.85(t, 3H, 15-H₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 175.5(C9), 172.9(C1), 131.4および131.5(トロピルC4''およびC5''), 125.2および125.4(トロピルC3''およびC6''), 124.4および125.5(トロピルC2''

10

20

30

40

50

およびC7"), 103.4(C1'), 96.7(C1"), 83.6(C5), 80.4(C6), 78.5(C3), 78.1(トロピルC1"), 77.3(C4"), 75.7(C13), 74.7(C12), 73.1(C3"), 71.4(C2'), 71.0(C11), 69.2(C5'), 66.0(C5"), 65.9(C3'), 49.9(C8"), 45.1(C2), 40.7(C7'およびC8'), 39.4(C4), 38.2(C7), 35.5(C2"), 33.4(C8), 29.1(C4'), 27.3(C10), 26.8(C19), 21.9(C6'), 21.8(C7"), 21.5(C14), 19.1(C18), 19.1(6"), 16.6(C21), 16.5(C16), 14.9(C20), 11.0(C15), 9.5(C17).

【0055】

実施例2：エリスロマイシンA 9-O-トロピルオキシムの製造[段階(a-1-1)]
トリエチルアミンの代わりに炭酸カリウム3.11gを用いた以外は、実施例1と同様の方法を繰り返して白色粉末状の標題化合物10.7g(収率85%)を得た。

10

【0056】

この化合物の物理化学的特性および¹H-NMR結果は、実施例1で製造された化合物の結果と同じであった。

【0057】

実施例3：エリスロマイシンA 9-O-トロピルオキシムの製造[段階(a-1-1)]
参照例で得られたエリスロマイシンA 9-オキシム11.23gをN,N-ジメチルホルムアミド75mlに溶解させ、0℃に冷却した。これに、カリウムt-ブトキシド2.19gを加え、15分間攪拌した。次いで、これにテトラフルオロホウ酸トロピリウム3.20gを加え、0~5℃の範囲の温度で2時間攪拌した後、実施例1の操作を繰り返して白色粉末状の標題化合物11.33g(収率90%)を得た。

20

【0058】

この化合物の物理化学的特性および¹H-NMR結果は、実施例1で製造された化合物の結果と同じであった。

【0059】

実施例4：エリスロマイシンA 9-O-トロピルオキシムの製造[段階(a-1-1)]
N,N-ジメチルホルムアミドの代わりにテトラヒドロフランを用い、3時間反応を行った以外は、実施例3の操作を繰り返して白色粉末状の標題化合物11.46g(収率91%)を得た。

【0060】

この化合物の物理化学的特性および¹H-NMR結果は、実施例1で製造された化合物の結果と同じであった。

30

【0061】

実施例5：エリスロマイシンA 9-O-トロピルオキシムの製造[段階(a-1-1)]
参照例で得られたエリスロマイシンA 9-オキシム11.23gをアセトニトリル120mlに溶解させた。これにテトラフルオロホウ酸トロピリウム3.20gを加えた後、温度を30~40℃に保ちながら、トリエチルアミン3.14mlを滴加した。得られた溶液を前記と同様の温度にて4時間攪拌し、0℃に冷却した後、1時間攪拌した。生成した固体を濾過し、冷アセトニトリルで洗浄した後乾燥して白色粉末状の標題化合物11.83g(収率94%)を得た。

【0062】

この化合物の物理化学的特性および¹H-NMR結果は、実施例1で製造された化合物の結果と同じであった。

40

【0063】

実施例6：2',4"-O-ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシンA 9-O-トロピルオキシムの製造[段階(a-1-2)]

実施例1で得られたエリスロマイシンA 9-O-トロピルオキシム12.59gをN,N-ジメチルホルムアミド75mlに溶解させた。これに塩化アンモニウム1.20gおよび1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン6.3mlを加え、生成混合物を35~40℃の範囲の温度で4時間攪拌した。得られた溶液を室温に冷却し、水200mlを加えた後酢酸エチル100mlで2回抽出した。有機層を合せて水で2回洗浄し、硫酸マグネシウム上

50

で乾燥した後、減圧濃縮して泡状の2',4"-O-ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシンA 9-O-トロピルオキシム14.5g(収率98%)を製造した。

【0064】

¹H-NMR (CDCl₃, ppm) : 6.68(m, 2H, トロピル4''-Hおよび5''-H), 6.30(m, 2H, トロピル3''-Hおよび6''-H), 5.66(m, 2H, トロピル2''-Hおよび7''-H), 5.10(dd, 1H, 13-H), 4.90(d, 1H, 1''-H), 4.53(t, 1H, トロピル1''-H), 4.40(d, 1H, 1'-H), 4.25(dq, 1H, 5''-H), 4.19(dd, 1H, 3-H), 3.69(d, 1H, 11-H), 3.66(ddq, 1H, 5'-H), 3.62(dq, 1H, 10-H), 3.58(d, 1H, 5-H), 3.32(s, 3H, クラジノース3"-OCH₃), 3.18(dd, 1H, 2'-H), 3.16(dd, 1H, 4''-H), 2.85(ddq, 1H, 8-H), 2.70(dq, 1H, 2-H), 2.55(ddd, 1H, 3'-H), 2.39(dd, 1H, 2''-H_{eq}), 2.25(d, 6H, デソサミン3'-N(CH₃)₂), 2.00-1.40(m, 7H, 4-H, 4'-H_{eq}, 7-H₂, 2''-H_{ax}および14-H₂), 1.42(s, 3H, 18-H), 1.21(d, 3H, 6''-H), 1.18(s, 3H, 7''-H), 1.25-0.99(m, 19H, 4'-H_{ax}, 6'-H₃, 16-H₃, 20-H₃, 21-H₃, 17-H₃および19-H₃), 0.87(t, 3H, 15-H₃), 0.16(s, 9H, 4''-OSi(CH₃)₃), 0.11(s, 9H, 2'-OSi(CH₃)₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, ppm) : 176.1(C9), 172.6(C1), 131.6および131.3(トロピルC4''およびC5''), 125.2および125.0(トロピルC3''およびC6''), 124.7および124.7(トロピルC2''およびC7''), 103.1(C1'), 97.0(C1''), 81.8(C5), 81.3(C6), 79.8(C3), 78.2(and C1''), 77.3(C4''), 75.9(C13), 74.7(C12), 73.7(C3''), 73.6(C2'), 71.0(C11), 68.1(C5'), 65.5(C5''), 65.3(C3'), 50.1(C8''), 45.1(C2), 41.4(C7'およびC8'), 40.3(C4), 38.9(C7), 36.3(C2''), 33.5(C8), 30.1(C4'), 27.4(C10), 26.8(C19), 22.6(C6'), 2.2.2(C7''), 21.6(C14), 19.8(C18), 19.0(6''), 16.6(C21), 16.2(C16), 14.8(C20), 11.1(C15), 10.0(C17), 1.41(4''-OSi(CH₃)₃), 1.31(2'-OSi(CH₃)₃).

【0065】

実施例7 : エリスロマイシンA 9-O-オキシムからの2',4"-O-ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシンA 9-O-トロピルオキシムの製造[段階(a-1-1)および段階(a-1-2)]

参照例で得られたエリスロマイシンA 9-O-オキシム11.23gをN,N-ジメチルホルムアミド75mlに溶解させ、0℃に冷却した。これに、カリウムt-ブトキシド2.19gを加え、生成混合物を15分間攪拌した。これに、テトラフルオロホウ酸トロピリウム3.20gを加え、0~5℃で3時間攪拌した。次いで、これに塩化アンモニウム1.34gおよび1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン10.0mlを加え、混合物を35~40℃で4時間攪拌した。生成溶液を室温に冷却し、水200mlを加えた後、酢酸エチル100mlで2回抽出した。有機層を合せて水で3回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した後減圧濃縮して泡状の2',4"-O-ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシンA 9-O-トロピルオキシム13.5g(収率90%)を得た。

【0066】

この化合物の¹H-NMR結果は、実施例6で製造された化合物の結果と同じであった。

【0067】

実施例8 : 2',4"-O-ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシンA 9-O-オキシムの製造[段階(a-2-1)]

参照例で得られたエリスロマイシンA 9-O-オキシム-HCl 32.8gをN,N-ジメチルホルムアミド125mlに溶解させた。これに、塩化アンモニウム1.13gおよび1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン23mlを加え、40~45℃で2時間攪拌した。これに4N水酸化ナトリウム15ml、水100mlおよびヘキサン50mlを滴加した後、混合物を2時間攪拌した。生成した固体を濾過して2',4"-O-ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシンA 9-O-オキシム31.4g(収率81%)を得た。

【0068】

実施例9 : 2',4"-O-ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシンA 9-O-トロピルオキシムの製造[段階(a-2-2)]

実施例8で得られた2',4"-O-ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシンA 9-O-オキシム8.93gをテトラヒドロフラン40mlに溶解させた後、0℃に冷却した。これに

60%水素化ナトリウム0.52gを加え、混合物を20分間攪拌した。次いで、これにテトラフルオロホウ酸トロピリウム2.14gを加え、0~5で3時間攪拌した後、実施例6の操作を繰り返して白色泡状の2',4"-O-ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシンA 9-O-トロピルオキシム9.44g(収率96%)を得た。

【0069】

この化合物の¹H-NMR結果は、実施例6で製造された化合物の結果と同じであった。

【0070】

実施例10 : 2',4"-O-ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシンA 9-O-トロピルオキシムの製造[段階(a-2-2)]

実施例8で得られた2',4"-O-ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシンA 9-オキシム13.4gおよびテトラフルオロホウ酸トロピリウム2.67gを室温でジクロロメタン50mlに溶解させた。次いで、これにトリエチルアミン2.3mlを加え、同じ温度で3時間攪拌した後水を加えた。有機層を合せて水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した後減圧濃縮して泡状の2',4"-O-ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシンA 9-O-トロピルオキシム14.6g(収率99%)を製造した。

【0071】

この化合物の¹H-NMR結果は、実施例6で製造された化合物の結果と同じであった。

【0072】

実施例11 : 2',4"-O-ビス(トリメチルシリル)-6-O-メチルエリスロマイシンA 9-O-トロピルオキシムの製造

前記実施例から製造された2',4"-O-ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシンA 9-O-トロピルオキシム14.75gをテトラヒドロフラン60mlとジメチルスルホキシド60mlとの混合溶媒に溶解させ、0に冷却した。これに、ヨウ化メチル1.21mlおよび85%水酸化カリウム1.09gを加えた。次いで、混合物を0~5で4時間攪拌した。これに水150mlを加え、酢酸エチル100mlで2回抽出した。有機層を合せて水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した後減圧濃縮して泡状の2',4"-O-ビス(トリメチルシリル)-6-O-メチルエリスロマイシンA 9-O-トロピルオキシム14.71g(収率98%)を得た。

【0073】

¹H-NMR (CDCl₃, ppm) : 6.65(m, 2H, トロピル4''-Hおよび5''-H), 6.17(m, 2H, トロピル3''-Hおよび6''-H), 5.61(m, 2H, トロピル2''-Hおよび7''-H), 5.11(dd, 1H, 13-H), 4.91(d, 1H, 1''-H), 4.57(t, 1H, トロピル1''-H), 4.43(d, 1H, 1'-H), 4.23(dq, 1H, 5''-H), 4.16(dd, 1H, 3-H), 4.16(d, 1H, 11-H), 3.80(ddq, 1H, 5'-H), 3.68(dq, 1H, 10-H), 3.64(d, 1H, 5-H), 3.34(s, 3H, クラジノース3''-OCH₃), 3.09(s, 3H, 6-OCH₃), 3.19(dd, 1H, 2'-H), 3.16(dd, 1H, 4''-H), 2.87(ddq, 1H, 8-H), 2.60(dq, 1H, 2-H), 2.59(ddd, 1H, 3'-H), 2.38(dd, 1H, 2''-H_{eq}), 2.25(d, 6H, デソサミン3'-N(CH₃)₂), 2.00-1.41(m, 7H, 4-H, 4'-H_{eq}, 7-H₂, 2''-H_{ax}および14-H₂), 1.46(s, 3H, 18-H), 1.28(d, 3H, 6''-H), 1.18(s, 3H, 7''-H), 1.22-0.95(m, 19H, 4'-H_{ax}, 6'-H₃, 16-H₃, 20-H₃, 21-H₃, 17-H₃および19-H₃), 0.85(t, 3H, 15-H₃), 0.16(s, 9H, 4''-OSi(CH₃)₃), 0.11(s, 9H, 2'-OSi(CH₃)₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, ppm) : 176.3(C9), 171.4(C1), 131.4および131.4(トロピルC4''およびC5''), 126.0および125.1(トロピルC3''およびC6''), 123.4および123.1(トロピルC2''およびC7''), 103.0(C1'), 96.6(C1''), 81.3(C5), 79.4(C6), 79.3(トロピルC1''), 78.4(C3), 77.1(C4''), 77.0(C13), 74.3(C12), 73.7(C3''), 73.6(C2'), 71.5(C11), 67.6(C5'), 65.5(C5''), 65.5(C3'), 51.5(6-OCH₃), 50.1(C8''), 45.8(C2), 41.4(C7'およびC8'), 40.0(C4), 38.2(C7), 36.2(C2''), 33.4(C8), 30.0(C4'), 26.7(C10), 22.6(C19), 21.6(C6'), 22.4(C7''), 20.6(C14), 19.8(C18), 19.1(6''), 16.6(C21), 16.5(C16), 15.5(C20), 11.1(C15), 10.1(C17). 1.46(4''-OSi(CH₃)₃), 1.29(2'-OSi(CH₃)₃).

【0074】

実施例12 : 2',4"-O-ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシンA 9-オキシム

から 2', 4'' - O - ビス(トリメチルシリル) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシムの製造

実施例 8 で得られた 2', 4'' - O - ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシン A 9 - オキシム 8.93 g をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解させ、0 に冷却した。これに、カリウム t - ブトキシドを加え、生成混合物を 20 分間攪拌した。次いで、これにテトラフルオロホウ酸トロピリウム 2.14 g を加え、0 ~ 5 で 3 時間攪拌した。この混合物にジメチルスルホキシド 40 ml、ヨウ化メチル 0.81 ml および 85% 水酸化カリウム粉末 0.73 g を加え、0 ~ 5 で 4 時間攪拌した。

【0075】

その後、実施例 11 の処理操作を繰り返して白色泡状の 2', 4'' - O - ビス(トリメチルシリル) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシム 9.27 g (収率 93%) を得た。

【0076】

この化合物の ¹H - NMR 結果は、実施例 11 で製造された化合物の結果と同じであった。

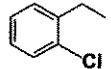
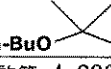
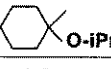
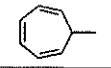
【0077】

試験例

2', 4'' - O - ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシムの 6 - ヒドロキシ基の前記メチル化段階で得られた粗生成物を HPLC で分析して 6 - O - メチル化に対する選択性を決定し、先行技術の対応する段階で得られたものと比較した。

【0078】

【表 1】

| (R) | 反応生成物の比率 (%) | | | |
|--|--------------|------------|------|-----|
| | 6-OMe | 6,11-diOMe | 6-OH | その他 |
| ヨーロッパ特許第 260,938 号  | 84.8 | 4.8 | 7.0 | 3.4 |
| 米国特許第 4,990,602 号-1  | 87.2 | 2.3 | 4.0 | 6.5 |
| 米国特許第 4,990,602 号-2  | 90.0 | 1.0 | 5.5 | 3.5 |
| 本発明  | 92.8 | <1.0 | 3.5 | 2.7 |

【0079】

前記の結果から分かるように、本発明の 2', 4'' - O - ビス(トリメチルシリル)エリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシムは、6 - ヒドロキシ基のメチル化に対して最も高い選択性を示した。

【 0 0 8 0 】

実施例 1 3 : クラリスロマイシンの製造

実施例 1 1 で得られた 2', 4'' - O - ビス(トリメチルシリル) - 6 - O - メチルエリスロマイシン A 9 - O - トロピルオキシム 13.3 g をエタノール 70 ml に溶解させた。これに、ギ酸 0.75 ml、水 70 ml および亜硫酸水素ナトリウム 4.16 g を段階的に加え、得られた混合物を 2 時間還流させた。得られた反応液を 10 以下に冷却し、これに水 140 ml およびヘキサン 50 ml を加えた。得られた反応液を 2 N - 水酸化ナトリウムを加えて pH 10 に調整した。この混合物を 10 以下で 1 時間攪拌し、生成した固体を濾過し、水で洗浄した後約 50 で乾燥して白色粉末のクラリスロマイシン粗生成物 7.46 g (収率 75%) を得た。

10

【 0 0 8 1 】

融点 : 220 ~ 223 (たとえば、結晶型 I に対する文献では融点 222 ~ 225)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : 5.06(dd, 1H, 13-H), 4.92(d, 1H, 1''-H), 4.44(d, 1H, 1'-H), 4.02(dq, 1H, 5''-H), 3.78(dd, 1H, 3-H), (dq, 1H, 5''-H), 3.77(d, 1H, 11-H), 3.67(d, 1H, 5-H), 3.57(ddq, 1H, 5'-H), 3.33(s, 3H, 3''-OCH₃), 3.20(dd, 1H, 2'-H), 3.04(s, 3H, 6-OCH₃), 3.03(dd, 1H, 4''-Hz), 2.99(dq, 1H, 10-H), 2.87(dq, 1H, 2-H), 2.58(ddq, 1H, 8-H), 2.40(ddd, 1H, 3'-H), 2.37(d, 1H, 2''-H_{eq}), 2.28(s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2.00-1.80(m, 3H, 4-H, 7-H₂, 14-H₁), 1.75-1.40(m, 3H, 4'-H_{eq}, 2''-H_{ax} および 14-H₁), 1.41(s, 3H, 18-H), 1.13(s, 3H, 6-CH₃), 1.31(d, 3H, 6''-H₃), 1.30-1.05(m, 2

20

【 0 0 8 2 】

実施例 1 4 : クラリスロマイシンメシレート三水和物の製造

97% 純度のクラリスロマイシン(15 mmol) 11.2 g を 95% アセトン 32 ml に溶解させ、これにメタンサルホン酸を滴加した後、室温で 1 時間攪拌した。次いで、この懸濁液を 0 に冷却し、3 時間攪拌した。生成した結晶を濾過し、冷アセトンで洗浄した後、45 で乾燥して結晶性クラリスロマイシンメシレート三水和物 10.3 g (純度 98.8%、収率 92%) を得た。

30

【 0 0 8 3 】

融点 : 160 ~ 161

水分含有量 : 6.2% (Karl Fischer、三水和物の理論水分含有量 : 6.02%)

IR (KBr, cm^{-1}): 3428, 2978, 2939, 1734, 1686, 1459, 1378, 1347, 1170, 1110, 1077, 1051, 1010, 954, 908, 892, 780.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 5.07 (dd, 1H, 13-H), 4.91 (d, 1H, 1''-H), 4.60 (d, 1H, 1'-H), 3.98 (dq, 1H, 5''-H), 3.76 (ddq, 1H, 5'-H), 3.76 (d, 11H, 1-H), 3.72 (dd, 1H, 3-H), 3.70 (dd, 1H, 5-H), 3.55 (ddd, 1H, 3'-H), 3.47 (dq, 1H, 2'-H), 3.35 (s, 3H, 3''-OCH₃), 3.07 (dd, 1H, 4''-H), 3.04 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.03 (s, 1H, 10-H), 2.93 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2.87 (dq, 1H, 8-H), 2.78 (s, 3H, CH₃SO₃⁻), 2.58 (dq, 1H, 2-H), 2.37 (dd, 1H, 2''-H_{eq}), 2.08 (ddd, 1H, 4'-H_{eq}), 1.94 (ddq, 1H, 4-H), 1.93 (d, 1H, 7-H_{ax}), 1.92 および 1.48 (ddq, 2H, 14-H), 1.72 (dd, 1H, 7-H_{eq}), 1.59 (ddq, 1H, 2''-H_{ax}), 1.41 (s, 3H, 18-H), 1.31 (d, 3H, 6''-H), 1.30 (ddd, 1H, 4'-H_{ax}), 1.25 (s, 3H, 7''-H), 1.23 (d, 3H, 6'-H), 1.21 (d, 3H, 16-H), 1.14 (d, 3H, 19-H), 1.13 (d, 3H, 20-H), 1.12 (s, 3H, 21-H), 1.09 (d, 3H, 17-H), 0.83 (t, 3H, 15-CH₃).

40

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 221.3 (9-C), 176.4 (1-C), 102.4 (1'-C), 97.0 (1''-C), 82.

50

3 (5-C), 79.5 (3-C), 78.9 (6-C), 78.3 (4'-C), 77.4 (13-C), 74.9 (12-C), 73.6 (3''-C), 70.6 (2'-C), 69.7 (11-C), 67.7 (5'-C), 66.7 (5''-C), 66.1 (3'-C), 51.1 (22-C), 49.9 (8''-C), 45.7 (8-C), 45.6 (2-C), 39.8 (7'-C, 8'-Cおよび7-C), 39.7 (4-C), 38.0 (10-C), 35.7 (2''-C), 31.6 (4'-C), 22.0 (6'-C), 21.6 (7''-Cおよび14-C), 20.5 (18-C), 19.2 (6''-C), 18.5 (19-C), 16.7 (21-C), 16.5 (16-C), 12.8 (20-C), 11.2 (15-C), 9.9 (17-C).

【0084】

より純度の低いクラリスロマイシン原料を用いて前記操作を繰り返した。結果を表2に示す。

【0085】

クラリスロマイシンメシレート三水和物の赤外線分光スペクトルおよび粉末X線回折分光スペクトルをそれぞれ図1および図2に示す。

【0086】

実施例15および16：クラリスロマイシンメシレート三水和物の製造

実施例15および実施例16では、アセトンの代わりに異なる有機溶媒を用いた以外は、実施例14の操作を繰り返した。その結果を表2に示す。

【0087】

【表2】

| | 有機溶媒 | | 純度(%) | | 収量 (g) | 収率 (%) | 水分 (%) |
|-----------|---------------------|-------------|-------|------|-----------|-----------|-----------|
| | 成分 | 使用量 (ml) | A | B | | | |
| 実施例 14 | 95%アセ トン | 32 | 97.0 | 98.8 | 12.4 | 92 | 6.2 |
| | | | 94.4 | 97.2 | 11.7 | 87 | 6.1 |
| | | | 90.2 | 96.0 | 11.0 | 82 | 6.3 |
| 実施例 15 | 95%エタノ ール | 40 | 97.0 | 98.1 | 11.8 | 88 | 6.0 |
| | | | 94.4 | 97.5 | 11.3 | 84 | 6.1 |
| | | | 90.2 | 96.5 | 10.8 | 80 | 6.4 |
| 実施例 16 | 95%イソ プロパノ ール | 40 | 97.0 | 98.0 | 12.0 | 89 | 6.1 |
| | | | 94.4 | 97.3 | 11.6 | 86 | 6.3 |
| | | | 90.2 | 97.3 | 11.2 | 83 | 6.3 |

註) A：用いられたクラリスロマイシン

B：製造されたクラリスロマイシンメシレート三水和物

【0088】

実施例17：クラリスロマイシンメシレート三水和物の再結晶

9.2%純度のクラリスロマイシンメシレート三水和物14.0gを95%エタノール50mlに懸濁させ、還流させて完全に溶解させ、0℃に冷却した後、4時間攪拌した。次いで、生成した結晶を濾過し、0℃に冷却したアセトンで洗浄した後、45℃で乾燥して精製された結晶性クラリスロマイシンメシレート三水和物12.0g(純度97.5%、回収率86%および水分含有量6.2%)を得た。

【0089】

実施例 18：クラリスロマイシンメシレート三水和物の再結晶

エタノールの代わりに 95% イソプロパノールを用いた以外は、実施例 17 の操作を繰り返した。その結果を表 3 に示す。

【0090】

【表 3】

| | 有機溶媒 | 回収量 (g) | 回収率 (%) | 純度 (%) | 水分 (%) |
|--------|-------------|------------|------------|-----------|-----------|
| 実施例 17 | 95% エタノール | 12.0 | 86 | 97.5 | 6.2 |
| 実施例 18 | 95%イソプロパノール | 12.2 | 84 | 97.1 | 6.3 |

10

【0091】

実施例 19：クラリスロマイシンメシレート三水和物からクラリスロマイシン結晶型IIの製造

クラリスロマイシンメシレート三水和物(純度 96%) 14.0 g をエタノール 42 ml と水 84 ml との混合溶媒に溶解させ、濾過して不溶性物質を除去した。濾液に濃縮アンモニア水 4.8 ml を滴加し、3 時間攪拌した。次いで、生成した結晶を濾過し、空气中 55 °C で一晩乾燥してクラリスロマイシン結晶型II 11.3 g (純度 97.2% および収率 97%) を得た。

20

【0092】

クラリスロマイシン結晶型IIの赤外線分光スペクトルおよび粉末 X 線回折分光スペクトルをそれぞれ図 3 および 4 に示す。

【0093】

実施例 20：クラリスロマイシン粗生成物からクラリスロマイシン結晶型IIの製造

クラリスロマイシン粗生成物(0.124 mol) 93.1 g を 95% アセトン 260 ml に溶解させ、濾過して不溶性物質を除去した。これに、メタンサルホン酸(0.105 mol) 10 g を滴加し、1 時間攪拌した。次いで、得られた懸濁液を 0 °C に冷却し、得られた溶液を 3 時間攪拌した。生成した結晶を濾過し、冷アセトンで洗浄した後、45 °C で乾燥して結晶性クラリスロマイシンメシレート三水和物 87.5 g (純度 93%、収率 78% および水分含有量 6.4%) を得た。

30

【0094】

クラリスロマイシンメシレート三水和物(0.097 mol) 87.5 g を 95% エタノール 306 ml に懸濁させ、30 分間還流させて完全に溶解させた後、攪拌しながら 0 °C に徐々に冷却した。次いで、この混合物を 0 °C で 4 時間攪拌し、生成した結晶を濾過し、0 °C に冷却したアセトンで洗浄した後、45 °C で乾燥して精製された結晶性クラリスロマイシンメシレート三水和物 74.4 g (純度 97.0%、収率 85% および水分含有量 6.1%) を得た。

40

【0095】

前記で得られたクラリスロマイシンメシレート三水和物 74.4 g をエタノール 220 ml と水 440 ml との混合溶媒に懸濁させ、濾過して不溶性物質を除去した。濾液に濃縮アンモニア水 25 ml を滴加し、室温で 3 時間攪拌した。次いで、生成した結晶を濾過し、55 °C で一晩乾燥してクラリスロマイシン結晶型II 60.0 g (純度 98.0% および収率 97%) を得た。

【0096】

比較例

国際公開特許第 98 - 04573 号に開示された方法に従って、クラリスロマイシン粗生成物(0.124 mol) 93.1 g をエタノール 600 ml で結晶化し、乾燥してクラリスロマイシン結晶型 I 65.2 g (純度 94% および収率 70%) を得た。

50

【0097】

クラリスロマイシン結晶型I (0.087 mol) 65.2 gをエタノール510 mlに懸濁させ、1時間還流させて大部分の結晶を溶解させた。この溶液を加熱 - 濾過して不溶性物質を除去した後、濾液を10 に冷却し、2時間攪拌した。次いで、生成した結晶を濾過し、50 で乾燥して精製されたクラリスロマイシン結晶型I 54.1 g (純度97.1%および回収率83%)を得た。

【0098】

次いで、国際公開特許第98-04574に開示された方法に従って、クラリスロマイシン結晶型Iからクラリスロマイシン結晶型IIを製造した。

【0099】

すなわち、精製されたクラリスロマイシン結晶型I (0.072 mol) 54.1 gを酢酸エチル270 mlに懸濁させ、1時間還流させた。不溶性物質を加熱 濾過によって取除き、濾液に酢酸エチル40 mlを加えて還流させた。この溶液を50 に冷却し、これにイソプロピルエーテル270 mlを加えて5 に冷却した。生成した結晶を濾過し、乾燥してクラリスロマイシン結晶型II 41.7 g (純度97.2%および収率77%)を得た。

【0100】

本発明を具体的な実施態様と関連させて記述したが、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内で、当該分野の熟練者が本発明を多様に変形および変化させ得ると理解しなければならない。

【図面の簡単な説明】

本発明の前記および他の目的および特徴は、下記の図面を伴う本発明の詳細な説明によって明白になる。

【図1】 クラリスロマイシンメシレート三水和物の赤外線分光スペクトルを示す。

【図2】 クラリスロマイシンメシレート三水和物の粉末X回折分光スペクトルを示す。

【図3】 クラリスロマイシン結晶型IIの赤外線分光スペクトルを示す。

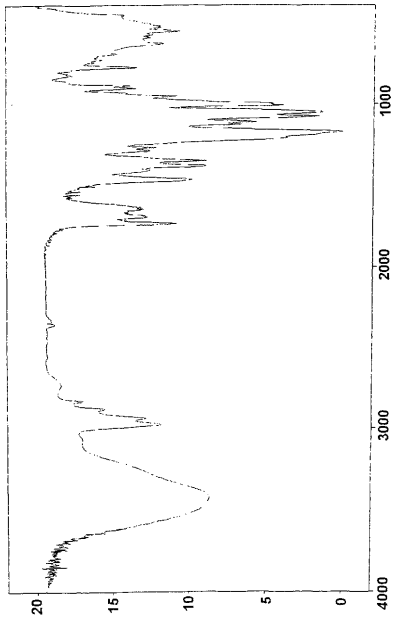
【図4】 クラリスロマイシン結晶型IIの粉末X線回折分光スペクトルを示す。

10

20

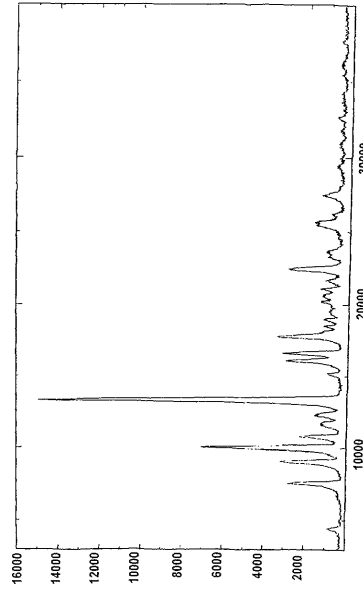
【 図 1 】

FIG. 1



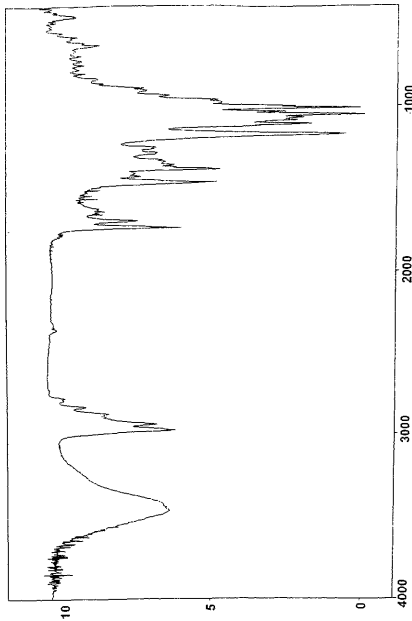
【 図 2 】

FIG. 2



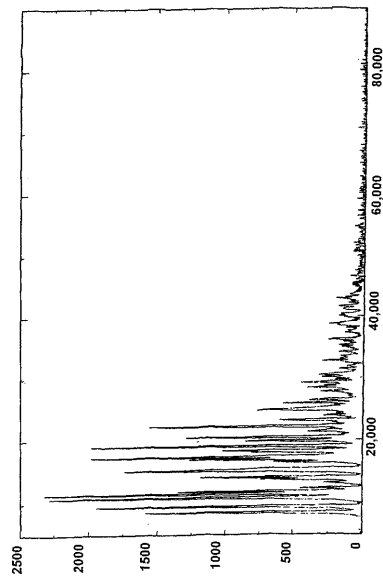
【 図 3 】

FIG. 3



【 図 4 】

FIG. 4



フロントページの続き

- (72)発明者 スー・クウェヒュン
大韓民国 4 6 7 - 1 1 0 キョンギド、イチョンシ、ジョンポドン・ナンバー 2 4 4 - 3 番、デウ・
2 チャ・アパートメント 2 0 5 - 1 3 0 1
- (72)発明者 ユン・サンミン
大韓民国 4 6 3 - 5 0 0 キョンギド、ソンナムシ、ブンダング、クミドン・ナンバー 2 1 3 番、ク
ムガン・アパートメント 1 1 0 3 - 3 0 2
- (72)発明者 ソン・ミラ
大韓民国 4 4 9 - 8 4 0 キョンギド、ヨンインシ、スジウブ、ボンドゥクチョンリ・ナンバー 6 8
2 - 1 番
- (72)発明者 キム・ギジョン
大韓民国 1 3 1 - 1 3 0 ソウル、ジュンラング、シンネドン・ナンバー 4 9 3 - 1 4 1
- (72)発明者 リー・グワンスン
大韓民国 1 3 8 - 1 6 0 ソウル、ソンパグ、カラクドン、コクドン・アパートメント 2 - 8 0 6
- (72)発明者 キム・ナムドゥ
大韓民国 4 4 7 - 2 9 0 キョンギド、オサンシ、スチョンドン・ナンバー 5 3 1 - 1 番

審査官 當麻 博文

- (56)参考文献 国際公開第 9 8 / 0 0 4 5 7 3 (W O , A 1)
国際公開第 9 8 / 0 0 4 5 7 4 (W O , A 1)
特公昭 6 1 - 0 5 2 8 3 9 (J P , B 1)
特表 2 0 0 2 - 5 2 4 4 6 5 (J P , A)
特開平 0 2 - 0 4 9 7 9 7 (J P , A)
国際公開第 9 8 / 0 3 1 6 9 9 (W O , A 1)
BERGE, S.M. et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 1 9 7 7 年 1 月, Vol.66/No.1
, p.1-19

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07H 17/08
A61K 31/33~33/44
A61P 31/04
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)
MEDLINE(STN)
BIOSIS(STN)
EMBASE(STN)
WPIDS(STN)