



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98803850.1

[45] 授权公告日 2004 年 2 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1139596C

[22] 申请日 1998.4.2 [21] 申请号 98803850.1

[30] 优先权

[32] 1997.4.4 [33] AT [31] A570/1997

[86] 国际申请 PCT/EP98/01953 1998.4.2

[87] 国际公布 WO98/45299 英 1998.10.15

[85] 进入国家阶段日期 1999.9.29

[71] 专利权人 生物化学有限公司

地址 奥地利昆德尔

[72] 发明人 H·斯特穆 S·沃尔夫

J·路德彻

审查员 刘姝晶

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 刘金辉

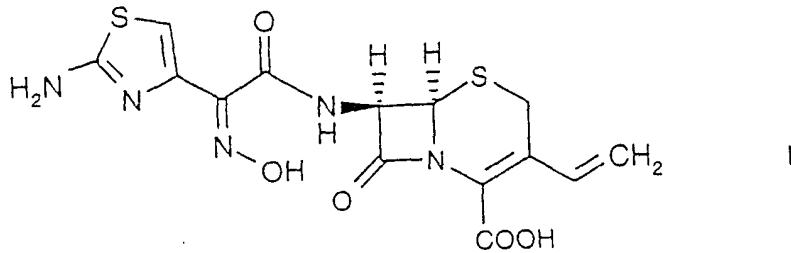
权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称 头孢地尼的胺盐晶体

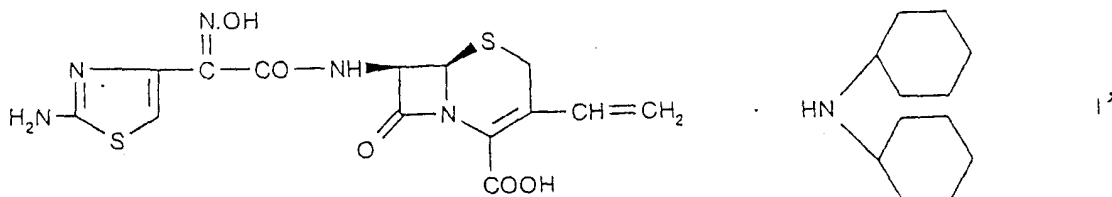
[57] 摘要

头孢地尼与二环己基胺形成的盐，制备此盐的方法以及其在纯化不纯头孢地尼过程中的用途。

1. 一种式 I 化合物与二环己基胺形成的结晶形盐。

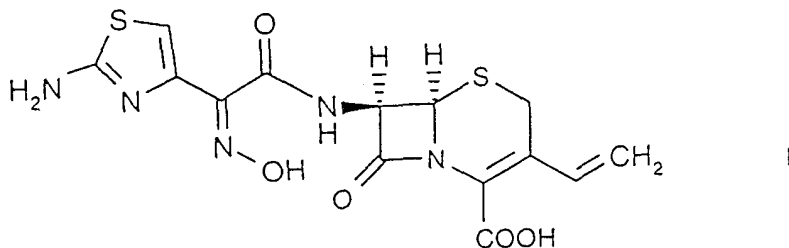


2. 一种制备如权利要求 1 所定义的式 I 化合物的方法, 包括将式 I 化合物与二环己基胺形成的结晶形盐转化成式 I 化合物, 分离式 I 化合物。
3. 一种在式 I 化合物与杂质的混合物中纯化如权利要求 1 所定义的式 I 化合物的方法, 包括形成式 I 化合物与二环己基胺的盐; 分离式 I 化合物与二环己基胺形成的结晶形盐; 将式 I 化合物与二环己基胺形成的盐转化成式 I 化合物, 分离式 I 化合物。
4. 根据权利要求 2-3 任一项的方法, 包括将式 I 化合物与二环己基胺形成的结晶形盐转化成溶剂化物形式的式 I 化合物。
5. 根据权利要求 2-4 任一项的方法, 包括分离式 I 化合物的溶剂化物。
6. 权利要求 1 所述的化合物在式 I 化合物与杂质的混合物纯化过程中的用途。
7. 式 I' 所示的 7-(Z)-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-肟基乙酰氨基]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸. 二环己基铵盐晶体。



头孢地尼的胺盐晶体

本发明涉及头孢地尼，即式 I 所示的 7-(Z)-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-肟基乙酰氨基]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸纯化过程中的中间体



头孢地尼可以以例如一水合物的形式作为药物例如抗生素来使用；参见例如 Y. Inamoto, Toshiyuki Chiba, Toshiaki Kiamimura 和 Takao Takaya, 《抗生素杂志》(J. Antibiotics), 第 XLI 卷, 第 6 期, 829, (1988)。

依据已知的制备方法，可以获得不纯的头孢地尼。现在，令人惊奇地发现，不纯的头孢地尼可以通过形成盐，例如以其结晶形式的盐来纯化。

一方面，本发明提供了式 I 化合物与二环己基胺形成的盐，例如结晶盐。

式 I 化合物与二环己基胺形成的盐可通过如下方法制备：

头孢地尼，例如头孢地尼溶剂化物，如头孢地尼水合物，例如不纯形式，例如在头孢地尼制备过程中获得的，例如头孢地尼和杂质的混合物，例如在头孢地尼制备过程中生成的副产物和头孢地尼的混合物；可在溶剂存在下，例如以溶解或悬浮的形式用二环己基胺处理。溶剂包括对头孢地尼或头孢地尼与二环己基胺形成的盐具有惰性的任意溶剂，例如极性有机溶剂，如酰胺，例如二甲基甲酰胺；醇，例如甲醇或乙醇；酮，例如丙酮；例如与水混合以及水。可以使用溶剂体系，例如单个溶剂的混合物，例如上述溶剂的混合物。优选的溶剂体

系可以是例如丙酮/水，其比例包括，例如约 100:1，如 50:1，例如 20:1 - 1:5;如 10:1-1:3，如 5:1-2:1，例如约 1:1。每当量头孢地尼可以使用约 1 当量或 1 当量以上如 5、3、或 2 当量的二环己基胺，例如与不纯的头孢地尼在溶剂中的混合物混合。式 I 化合物与二环己基胺形成的盐可以结晶，例如从反应溶液中结晶，或，例如式 I 化合物在溶剂中的悬浮液可以转化成式 I 化合物与二环己基胺形成的盐的结晶悬浮液。可以向反应混合物中加入反溶剂，以例如结晶完全。反溶剂包括这样的溶剂，如果把它们加到式 I 化合物与二环己基胺形成的盐的溶液或悬浮液中，则式 I 化合物与二环己基胺形成的盐将不能溶解或只能溶解一小部分，例如非极性溶剂；例如醚，如乙醚，四氢呋喃；或酮，例如丙酮。用例如常规分离方法，如通过过滤、离心，可以把式 I 化合物与二环己基胺形成的盐从反应混合物中分离出来。

式 I 化合物与二环己基胺形成的盐能以纯的形式获得，例如纯度为 98% 以及 98% 以上，例如 99% - 100% 的纯度；例如，杂质在用于成盐的不纯的头孢地尼中的含量可以减少；例如，杂质的含量可以从在不纯的头孢地尼中的 10% 或 10% 以上，降到在头孢地尼与二环己基胺形成的盐中的 1% 或 1% 以下，例如 0 - 1%。通过在例如(反)溶剂(体系)，例如上述(反)溶剂(体系)中，如上所述进行再悬浮或再溶解，可以进一步纯化式 I 化合物与二环己基胺形成的盐。

另一方面，本发明提供了制备式 I 化合物与二环己基胺形成的盐，例如晶体形式的盐的方法，包括将式 I 化合物，例如其溶剂化物如水合物，在溶剂中用二环己基胺处理，分离式 I 化合物与二环己基胺形成的盐，例如晶体形式的盐。

游离形式，例如溶剂化物形式，如水合物形式，例如一水合物形式的头孢地尼，并且就用于形成式 I 化合物与二环己基胺的盐的不纯头孢地尼而言算是纯的头孢地尼，可通过下述方法从式 I 化合物与二环己基胺形成的盐中获得：用例如释放盐形式的化合物如胺盐化合物的常规方法，通过例如加入酸性试剂，例如有机酸或无机酸，优选无机酸，例如硫酸来调节例如头孢地尼与二环己基胺形成的盐与溶剂，

例如在水存在下, 优选在水中的混合物, 例如溶液的 pH 至适当值, 例如 1.5-4, 如 2-3。头孢地尼, 例如水合物形式, 如一水合物形式的头孢地尼, 可以结晶并且可以用常规分离方法, 例如通过过滤、离心来分离。依据本发明的方法, 可以获得式 I 化合物本身, 或溶剂化物形式, 例如水合物形式, 如一水合物形式的式 I 化合物。依据本发明的方法获得的式 I 化合物本身可以转化成溶剂化物形式, 如水合物形式, 例如一水合物形式的式 I 化合物, 反之亦然。

另一方面, 本发明提供了制备式 I 化合物, 例如溶剂化物形式, 如水合物形式, 例如一水合物形式的式 I 化合物的方法, 包括将式 I 化合物与二环己基胺形成的盐, 例如晶体形式的盐, 转化成式 I 化合物, 例如溶剂化物形式的式 I 化合物, 分离式 I 化合物, 例如溶剂化物形式的式 I 化合物。

另一方面, 本发明提供了在式 I 化合物与杂质的混合物中纯化头孢地尼的方法, 包括形成式 I 化合物与二环己基胺的盐; 将式 I 化合物与二环己基胺形成的盐, 例如晶体形式的盐, 转化成式 I 化合物, 例如溶剂化物形式的式 I 化合物, 分离式 I 化合物, 例如溶剂化物形式的式 I 化合物。

式 I 化合物与二环己基胺形成的盐能用于纯化不纯的头孢地尼。

另一方面, 本发明提供了式 I 化合物与二环己基胺形成的盐例如结晶形式的盐在式 I 化合物与杂质的混合物纯化过程中的用途。

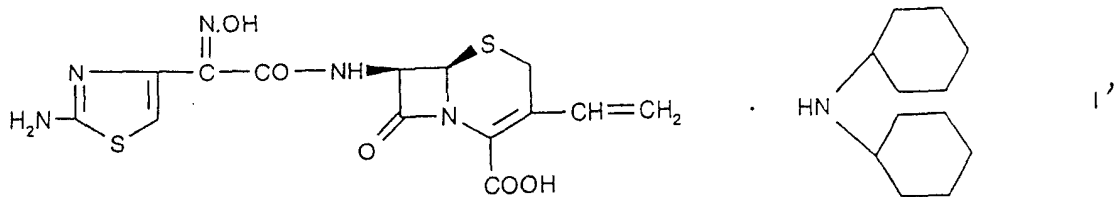
本发明具有几个令人惊奇的优点:

式 I 化合物与二环己基胺形成的盐可以是晶体形式; 盐形式头孢地尼能以令人惊奇的高纯度获得, 例如纯度为 98% 和 98% 以上, 例如 98% - 100% 的纯度; 所述盐的制备过程很简单; 从所述盐获得的头孢地尼令人惊奇地纯, 例如纯度为 98% 和 98% 以上, 例如 99% - 100% 的纯度。

令人惊奇的是, 头孢地尼在依据本发明成盐的碱性条件下是稳定的, 因为从例如 Yoshihiko Okamoto 等人的《药物科学杂志》(J. of Pharmaceutical Sciences), 第 85 卷, 第 9 期, 976, (1996) 中得

知，头孢地尼在碱性环境下是不稳定的；例如，发现在类似的条件下，在其它胺例如叔辛基胺存在下，头孢地尼可能会例如严重地降解。

另一方面，本发明提供了式 I' 所示的 7-(Z)-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-脞基乙酰氨基]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸·二环己基铵盐晶体。



在下述用于更详细地阐述本发明，但决不是限制本发明保护范围的实施例中，所有的温度是摄氏度。所得化合物的纯度是用 HPLC 测定的。

实施例 1

7-(Z)-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-脞基乙酰氨基]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸与二环己基胺形成的盐

将在 50 ml 水和 50 ml 丙酮中的 10 g 头孢地尼粗产物，例如在头孢地尼生产过程中获得的头孢地尼在搅拌下用 5 ml 二环己基胺处理。获得了溶液，并且 7-(Z)-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-脞基乙酰氨基]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸与二环己基胺形成的盐结晶出来。向晶体悬浮液中加入 250 ml 丙酮，在室温下搅拌约 30 分钟。将晶体过滤，用丙酮洗涤并干燥。获得纯度为 98.6% 的 7-(Z)-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-脞基乙酰氨基]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸与二环己基胺形成的结晶盐。熔点：175℃（分解）。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.41 (d, 1H, J = 8.1 Hz, NH); 7.12 (s, 2H, NH₂); 6.99 (dd, 1H, J = 11.4 和 17.7 Hz, CH = CH₂); 6.64 (s, 1H, 噻唑); 5.60 (dd, 1H, J = 4.8 和 8.1 Hz, H₇); 5.15 (d, 1H, J = 17.7 Hz, CH = CH₂); 5.04 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H₆); 4.94 (d, 1H, J = 11.4 Hz, CH = CH₂); 3.52, 3.39 (AB d, 1H, J = 17 Hz, H₂); 3.21 (m, 2H); 2.05 (m, 4H); 1.8 (m, 4H); 1.6 (m, 2H); 1.2 - 1.4 (m, 10H).

实施例 2

7-(Z)-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-脞基乙酰氨基]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸一水合物

在大约 35-40℃ 温度下, 将 10 g 依据实施例 1 获得的 7-(Z)-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-脞基乙酰氨基]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸与二环己基胺形成的盐溶在 175 ml 水中, 用活性炭处理。滤除活性炭, 在约 35℃ 通过加入 5 ml 硫酸将溶液的 pH 值调至 2.5。7-(Z)-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-脞基乙酰氨基]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸一水合物沉淀出来, 过滤, 用水洗涤并干燥。获得纯度为 99% 的 7-(Z)-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-脞基乙酰氨基]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸一水合物。

实施例 3

制备头孢地尼粗产物

将在 400 ml 二氯甲烷中的 40 g 7-氨基-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸用 55.7 ml N, O-双三甲基甲硅烷基乙酰胺处理。把获得的混合物在室温下搅拌约 2 小时, 冷却至 0℃, 用 52.2 g 2-(Z)-(2-氨基噻唑-4-基)-2-乙酰氧基亚氨基乙酰氯盐酸盐(分成小批量加入)处理。将获得的混合物在 0℃ 搅拌约 90 分钟, 在 5℃ 搅拌条件下加入 44.55 g NaHCO₃、600 ml 水和 100 ml 二氯甲烷。用饱和 NaHCO₃ 水溶液将混合物的 pH 值调至约 7.2-7.3。分离形成的各相。向水相中加入 300 ml 水和 28.7 g NH₄Cl。通过加入 10% 的 K₂CO₃ 水溶液将所得混合物的 pH 值调至 8, 将混合物搅拌约 80 分钟。获得了溶液。通过加入 5 ml 硫酸把所得溶液的 pH 值调至 3。7-(Z)-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-脞基乙酰氨基]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸沉淀出来, 过滤, 用水洗涤并干燥。获得纯度为 94.3% 的 7-(Z)-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-脞基乙酰氨基]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸。