



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101440098 B

(45) 授权公告日 2011.07.13

(21) 申请号 200810181672.1

EP 0128536 A1, 1984.12.19, 全文.

(22) 申请日 2005.02.18

审查员 付伟

(30) 优先权数据

2004-043824 2004.02.20 JP

2004-053283 2004.02.27 JP

(62) 分案原申请数据

200580005415.7 2005.02.18

(73) 专利权人 盐野义制药株式会社

地址 日本大阪府大阪市

(72) 发明人 上仲正朗 野口耕一

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

代理人 赵苏林 韦欣华

(51) Int. Cl.

C07D 505/20 (2006.01)

A61K 31/5365 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(56) 对比文件

US 4532233 A, 1985.07.30, 全文.

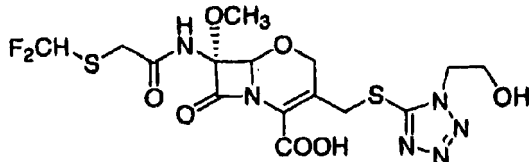
权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图 2 页

(54) 发明名称

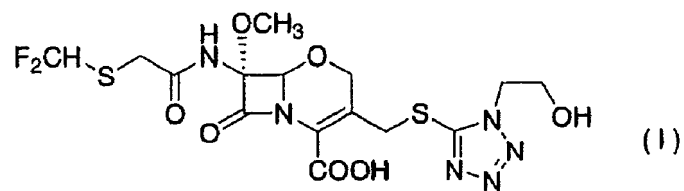
氧头孢烯晶体

(57) 摘要

本发明提供了氟氧头孢的水合物或氟氧头孢的乙酸甲酯溶剂化物以及这些化合物的晶体。它们从环境观点和药物制剂配制等方面有优势。



1. 下列化学式所示化合物 (I) 的一水合物晶体,



其具有如图 1 所示的粉末 X-射线衍射图。

## 氧头孢烯晶体

[0001] 本申请是分案申请,其母案是申请日为2005年2月18日、申请号为200580005415.7、和发明名称为“氧头孢烯晶体”的申请。

## [ 技术领域 ]

[0002]

[0003] 本发明涉及氧头孢烯 (Oxacephem) 晶体,它可用作抗微生物剂。

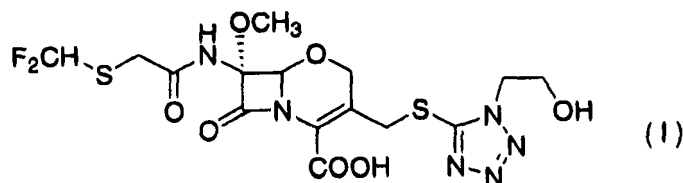
## [ 背景技术 ]

[0004]

[0005] 具有式 (I) 的氟氧头孢

[0006] [ 化学式 1 ]

[0007]



[0008] 可用作氧头孢烯抗微生物剂。包含其钠盐的冻干制剂可以注射用制剂的形式在市场上获得 (商品名: Flumarin, Shionogi & Co., Ltd.)。这类冻干制剂通过使用氟氧头孢作为基本物质并混合氯化钠和稳定剂制得。(见专利文件 1)。

[0009] 氟氧头孢晶体也是已知的,例如,这种晶体在二氯甲烷和苯甲醚的存在下,用路易斯酸 ( $\text{TiCl}_4$  或  $\text{AlCl}_3$ ) 处理相应 4- 羧酸被保护的物质后,从乙酸乙酯中被结晶出来 (见专利文件 2, 实施例 3)。在另一个众所周知的方法中,在 4- 羧酸和 3- 末端羟基被保护的中间产物在苯甲醚的存在下,被用路易斯酸 ( $\text{SnCl}_4$ ) 做相似的处理,之后从二氯甲烷和丙酮中结晶 (非专利文件 1)。没有发现关于这些晶体形式的描述。但是,根据本发明人所做的进一步研究,由在这些文件中描述的方法获得含有二氯甲烷的晶体。

[0010]

[0011] [ 专利文件 1 ]

[0012] 日本未审查专利出版物 JP-A 60-45514

[0013] [ 专利文件 2 ]

[0014] 日本未审查专利出版物 JP-A 59-139385

[0015] [ 非专利文件 1 ]

[0016] 抗生素杂志, (The Journal of Antibiotics) (4 月, P466-476, 1985)

## [ 发明内容 ]

[0017] [ 本专利要解决的问题 ]

[0018]

[0019] 包含二氯甲烷的氟氧头孢晶体面临用通常干燥方法脱除二氯甲烷的困难。作为在实际生产中的制剂方法,冻干同样用于杀菌,它按照专利文件 1 中所述进行,由此得到不包含二氯甲烷的钠盐。然而,冻干通常需要高的生产成本,而且,在设备维护方面需要很大的工作量。所以,近来需要尽可能多的地使用非冻干的方法,作为对注射用灭菌制剂更有效的工业方法。在氟氧头孢不包含二氯甲烷的情况下,氟氧头孢本身就可以作为药用活性成分使用。因此,氟氧头孢被要求有新的晶体,该新晶体不含二氯甲烷,在制剂中更有优势。

[0020] [ 解决问题的手段 ]

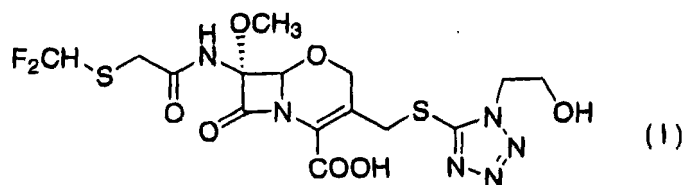
[0021]

[0022] 作为考虑到上述问题认真研究的结果,本发明的发明人发现了包含氟氧头孢晶体的新的溶剂化物,并且完成了以下详述的本发明。

[0023] (1) 下面的化学式所示化合物 (I) 的水合物或水合物晶体 :

[0024] [ 化学式 2 ]

[0025]



[0026] (2) 根据上述 (1) 的水合物或水合物晶体,其为一水合物。

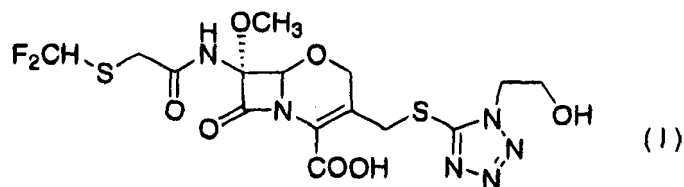
[0027] (3) 根据上述 (1) 或 (2) 的水合物晶体,其在粉末 X- 射线衍射图中具有主要峰,位于间距  $d = 8.31, 7.00, 6.11, 5.43, 4.47, 4.35, 4.19, 4.15, 3.95, 3.81, 3.50, 3.32, 2.96$  (单位:埃)。

[0028]

[0029] (4) 下面的化学式所示化合物 (I) 的乙酸甲酯溶剂化物或乙酸甲酯溶剂化物晶体 :

[0030] [ 化学式 3 ]

[0031]



[0032] (5) 根据上述 (4) 的乙酸甲酯溶剂化物或乙酸甲酯溶剂化物晶体,其为 0.5 乙酸甲酯溶剂化物。

[0033] (6) 根据上述 (4) 或 (5) 的乙酸甲酯溶剂化物晶体,其在粉末 X- 射线衍射图中具有主要峰,位于间距  $d = 10.42, 6.32, 4.96, 4.62, 4.56, 4.36, 4.23, 3.97, 3.93, 3.79, 3.47, 2.79$  (单位:埃)。

[0034] [ 本发明的效果 ]

[0035]

[0036] 本发明氟氧头孢的新溶剂化物优选是晶体,因此在稳定性和可操作性方面是优异的,并在制剂中有优势。特别是,水合物晶体具有用粉末装填方法直接配制成可注射用制

剂的可能,因为它们不包含诸如二氯甲烷之类的有机溶剂.进一步讲,乙酸甲酯溶剂化物晶体与包含二氯甲烷的晶体相比,在安全和环境方面有优势,使得氟氧头孢能以高效率工业化生产.换言之,这些晶体可以用作药用活性成分或其生产中间体.

[0037] [附图的简要说明]

[0038] [图 1] 实施例 1 中得到的氟氧头孢一水合物晶体的粉末 X-射线衍射图.

[0039] [图 2] 实施例 3 中得到的氟氧头孢 0.5 乙酸甲酯溶剂化物晶体的粉末 X-射线衍射图.

[0040] [实施本发明的最佳方式]

[0041]

[0042] 根据本发明的各个溶剂化物和其晶体将在下面作出说明.

[0043] (1) 水合物

[0044] 氟氧头孢的水合物优选每一分子氟氧头孢包含一分子水.这种水合物优选是晶体.这样的晶体优选在粉末 X-射线衍射图中具有的主要峰位于间距  $d = 8.31, 7.00, 6.11, 5.43, 4.47, 4.35, 4.19, 4.15, 3.95, 3.81, 3.50, 3.32, 2.96$  (单位:埃)等,更具体地显示在将在后面描述的表 1 或图 1 中.(X-射线衍射测定条件:射线管用  $\text{CuK}\alpha$  射线,管电压 40Kv,管电流 30mA,  $d \sin \theta = n\lambda$  ( $n$  是整数,  $\theta$  是衍射角)).

[0045] 在本说明书中,间距  $d$  的值是具有相对高强度的峰,它可以从 X-射线峰中作为主要峰方便地被选择出来,但是,应该理解晶体结构未必要由这些值所限制.即,可以包括上述峰以外的峰.通常,当通过 X-射线分析测定晶体,由于测定仪器、测定条件、附着溶剂的存在等等,峰可能会出现一些(较小)测量误差.因此,用与上述属于本发明范围的图基本相似的 X-射线图确认晶体结构和任何晶体特性时,这种较小误差应该被考虑.

[0046] 上述水合物可以,例如,通过在室温或温热(优选约 20 至 40°C)条件下溶解氟氧头孢或根据 JP-A 59-139385 或抗生素杂志(The Journal of Antibiotics)(4 月, P466-476, 1985)中所描述的方法得到的其二氯甲烷溶剂化物于少量的可溶溶剂中.之后在室温或在冰冷冷却下引入一定量的水,水的量应大于可溶溶剂的量,然后在大约 0°C 到室温、优选在大约 5 到 25°C 的温度搅拌或静置,持续数小时到一天来获得.每 1 克的氟氧头孢,可溶溶剂的使用量优选从 0.1 到 10ml,优选 0.5 到 5ml,更优选 1 到 3ml.每 1 克的氟氧头孢,水的使用量优选从 1 到 100ml,优选 5 到 50ml,更优选 10 到 30ml.

[0047] 可溶溶剂的实例包括醇类例如甲醇,乙醇,2-丙醇,2-甲氧基乙醇,乙二醇,甲氧基乙醇,丙三醇和丙二醇;醚类例如二噁烷,四氢呋喃,二甲氧基乙烷和二乙二醇-二甲醚;酮类例如丙酮,甲基乙基酮,和甲基异丁基酮;酯类例如甲酸甲酯,甲酸乙酯,甲酸丙酯,乙酸甲酯,乙酸乙酯,乙酸丙酯,乙酸丁酯,丙酸甲酯,丙酸乙酯;有机卤化烃类例如二氯甲烷,氯仿,四氯化碳,1,2-二氯乙烷,三氯乙烷,氯苯和二氯苯;腈类例如乙腈和丙腈;二甲基甲酰胺;二甲基亚砷;二甲基乙酰胺;N-甲基吡咯烷酮;喹啉;吡啶;和三乙胺.这些溶剂可以单独或两种或更多种联合使用.

[0048] 利用众所周知的分离方法(举例来说,过滤,离心或类似方法),可以把如此获得的晶体从溶剂中分离,之后通过众所周知的方法(举例来说,洗涤,空气干燥,减压干燥)将其纯化.

[0049] 上述溶剂化物同样可以通过将包含从氟氧头孢中间体脱保护的反应溶液中得到

的氟氧头孢或其有机溶剂化物的提取残留物溶解于温热的水中,并在 0-10℃ 温度范围搅拌数小时到数天来制备。

[0050]

[0051] (2) 乙酸甲酯溶剂化物

[0052] 氟氧头孢的乙酸甲酯溶剂化物优选每一分子氟氧头孢包含 0.5 到 1.0 分子,优选包含 0.5 分子的乙酸甲酯。乙酸甲酯溶剂化物优选是晶体。这种晶体优选在粉末 X-射线衍射图中具有主要峰,位于间距  $d = 10.42, 6.32, 4.96, 4.62, 4.56, 4.36, 4.23, 3.97, 3.93, 3.79, 3.47, 2.79$  (单位:埃) 等,更具体地显示在将在后面描述的表 3 或图 2 中。

[0053] 乙酸甲酯溶剂化物可以,例如,用以下方法来制备。温热下(最好大约 20 到 40℃),在乙酸甲酯中溶解氟氧头孢或其二氯甲烷溶剂化物之后,蒸馏掉溶剂。在温热下(最好大约 20 到 40℃),在乙酸甲酯中溶解残留物之后,溶液在 0℃ 到室温下搅拌,持续数小时到数天。沉淀出的晶体被过滤,洗涤,优选用冷的乙酸甲酯洗涤,然后在空气中干燥。对每 1 克的氟氧头孢,第一和第二次乙酸甲酯每次的使用量优选从 0.1 到 20ml,优选从 0.5 到 15ml,更优选从 1 到 10ml。对每 1 克的氟氧头孢,水使用量优选从 1 到 100ml,优选从 5 到 50ml,更优选是从 10 到 30ml。

[0054] 上述乙酸甲酯溶剂化物也可以用上面描述的方法制备,即通过使用氟氧头孢中间体脱保护的反应溶液的提取残留物作为起始原料。

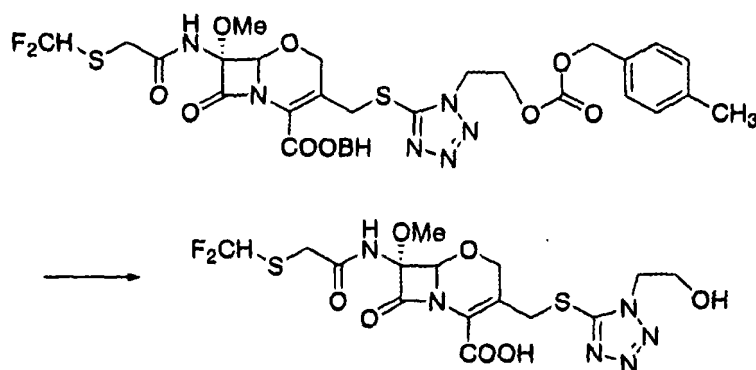
[0055] 上述水合物或乙酸甲酯溶剂化物可以被转化成其它想要得到的溶剂化物或晶体。通过冻干方法,粉末装填方法等等,制剂可以单一组成或与 pH 调节剂,稳定剂等等一起组成。特别是,水合物在制剂中有很大的优势,因为它优选通过粉末装填方法配制。

[0056]

[0057] 参考实施例 1

[0058] [化学式 4]

[0059]



[0060] (其中, Me = 甲基; BH = 二苯甲基)

[0061] 将氟氧头孢中间体(在该化合物中,氟氧头孢的 4 位被二苯甲基保护,四唑的 3 位羟基被对甲基苄氧羰基保护)(405mg)(在上述非专利文件 1 中描述(抗生素杂志(The Journal of Antibiotics)(4 月, P466-476, 1985)))、二氯甲烷(2.5ml)和硝基甲烷(0.5ml)的混合物冷却到 -30℃,之后加入含有苯甲醚(0.11ml)和四氯化锡(0.17ml)的二氯甲烷溶液(2ml)。搅拌后,反应溶液的温度在 3.5 小时内被逐步升高到 -10℃。最终的反应溶液被倾倒入 1N 盐酸,乙酸乙酯和甲基乙基酮的混合物中,然后把分离出的有机相与碳

酸氢钠水溶液混合,用浓盐酸使水相成为酸性,之后用乙酸乙酯和甲基乙基酮的混合物提取。提取物用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥,之后减压干燥,得到泡沫形式的包含氟氧头孢的二氯甲烷溶剂化物的反应提取残留物。

[0062] 实施例 1

[0063] 在温热条件下,在 20mL 水中溶解 1000mg 参考实施例 1 中得到的反应提取残留物后,将溶液在 5°C 下搅拌 1 天。将沉淀出的晶体过滤,之后用 10mL 冷水洗涤。进行空气中干燥和减压干燥(条件:50Pa,5 到 10 小时),得到 803mg(77%)的氟氧头孢一水合物晶体。IR(液体石蜡):3539,3198,2924,2854,1776,1711,1685,1645,1534,1450,1387,1267,1130,1062,1039,997,861,665 $\text{cm}^{-1}$ 。 $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ): $\delta$  3.36(3H,单峰),3.59(1H,二重峰, $J = 15.3\text{Hz}$ ),3.66(1H,二重峰, $J = 15.3\text{Hz}$ ),3.73(2H,三重峰, $J = 5.1\text{Hz}$ ),4.18(1H,二重峰, $J = 13.5\text{Hz}$ ),4.23(1H,二重峰, $J = 13.5\text{Hz}$ ),4.31(2H,三重峰, $J = 5.1\text{Hz}$ ),4.52(2H,单峰),5.06(2H,宽单峰),7.30(1H,三重峰, $J = 56.4\text{Hz}$ ),9.25(1H,单峰)。元素分析:对于  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_7\text{F}_2\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

[0064] 计算值:C35.02, H3.92, N16.33, F7.39, S12.46

[0065] 实测值:C35.05, H3.93, N16.39, F7.22, S12.32

[0066] 水分含量

[0067] 计算值(一水合物):3.50%

[0068] 用卡尔-费舍尔水分测定仪(KF)测定:3.52%

[0069] 熔点:94°C

[0070] 粉末 X-射线衍射图显示在表 1 和图 1 中。

[0071] [表 1]

[0072]

2 $\theta$	d 值	相对强度
10.64	8.30	13
12.64	7.00	10
14.48	6.11	14
16.30	5.43	12
16.56	5.34	4
19.04	4.66	6
19.86	4.47	24
20.40	4.35	17
21.18	4.19	13
21.38	4.15	23
22.48	3.95	13
23.30	3.81	13
23.88	3.72	5
24.62	3.61	5
25.46	3.50	13
25.64	3.47	8
26.86	3.31	20
27.24	3.27	8
28.36	3.14	5
29.62	3.01	6
30.20	2.96	13
31.24	2.86	7
32.36	2.76	5
33.50	2.67	6
33.66	2.66	7
33.84	2.65	6
35.04	2.56	5
35.78	2.51	5
36.20	2.48	6

[0073]

[0074] 实施例 2

[0075] 在下面表 2 所示条件下,将参考实施例 1 中得到的反应提取残留物在室温或温热情况下被溶解在可溶溶剂中,然后在室温或冰冷却的条件下加入水. 反应在 5 到 25°C 被静置或搅拌数小时到 1 天. 这样获得的所有晶体经过核磁共振证实不含有有机溶剂,经过元素分析证实是一水合物. 它们也显示与实施例 1 相同的粉末 X- 射线衍射图.

[0076] [表 2]

[0077]



序号	初始晶体	可溶溶剂 mL	水 (mL)
1	100mg	甲醇 0.2	1.3
2	"	乙醇 0.2	0.3
3	"	乙醇 0.3	0.2
4	"	丙酮 0.2	1.3
5	"		1.5
6	1000mg	甲醇 2	18
7	"	乙醇 2	18
8	"	2-丙醇 2	18
9	"	2-甲氧基乙醇 2	18
10	"	乙二醇 2	18
11	"	乙酸甲 2	18
12	"	乙酸乙酯 2	18
13	"	四氢呋喃 2	18
14	"	二噁烷 2	18
15	"	2-甲氧基乙烷 2	18
16	"	二乙二醇-二甲基 2	18
17	"	丙酮 2	18
18	"	甲基乙基酮 2	18
19	"	乙腈 2	18
20	"	二甲基亚砷 2	18
21	"	二甲基甲酰胺 2	18
22	"	二甲基乙酰胺 2	18
23	"	N-甲基吡咯烷酮 2	18

## [0078] 实施例 3

[0079] 将 1000mg 参考实施例 1 中得到的反应提取残留物在温热条件下溶解在 5mL 乙酸甲酯中,然后蒸馏去除溶剂。在温热条件下,将残留物溶解在 2mL 的乙酸甲酯中,然后在 5°C 下搅拌 1 天。沉淀出的晶体被过滤,之后用 2mL 的冷乙酸甲酯洗涤。空气干燥后,得到 784mg(82%) 0.5 乙酸甲酯溶剂化物晶体。IR(液体石蜡):3493,3249,3041,2925,2853,1765,1737,1711,1668,1643,1543,1457,1441,1420,1392,1376,1248,1231,1080,1062,1042,1030,805,751 $\text{cm}^{-1}$ 。 $^1\text{H}$  NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$  3.36(3H,单峰),3.59(1H,二重峰,J=15.3Hz),3.66(1H,二重峰,J=15.3Hz),3.73(2H,三重峰,J=5.1Hz),4.18(1H,二重峰,J=13.5Hz),4.23(1H,二重峰,J=13.5Hz),4.31(2H,三重峰,J=5.1Hz),4.51(2H,单峰),5.06(2H,宽单峰),7.30(1H,三重峰,J=56.4Hz),9.25(1H,单峰)。

[0080] 在 NMR 中观察到 0.5 分子的乙酸甲酯峰 1.98(3H,单峰),3.55(3H,单峰)

[0081] 元素分析:对于  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_7\text{F}_2\text{S}_2 \cdot 1/2\text{AcOMe}$

[0082] 计算值:C37.15, H3.97, N15.75, F7.12, S12.02

[0083] 实测值:C36.96, H3.92, N15.55, F6.98, S11.96

[0084] 熔点:78°C

[0085] 粉末 X-射线衍射图显示在表 3 和图 2 中。

[0086] [表 3]

[0087]

2 $\theta$	d 值	相对强度
8.48	10.42	38
11.34	7.80	6
11.70	7.56	5
14.00	6.32	10
16.94	5.23	7
17.86	4.96	15
19.20	4.62	14
19.46	4.56	23
20.00	4.44	8
20.36	4.36	33
21.00	4.23	17
22.36	3.97	15
22.62	3.93	12
23.48	3.79	12
24.50	3.63	6
25.66	3.47	18
26.78	3.327	
27.02	3.30	9
27.42	3.25	6
27.823.209		
30.80	2.90	9
31.70	2.82	8
32.04	2.79	10

[0088]

[0089] 实施例 4

[0090] 将 1000mg 参考实施例 1 中得到的反应提取残留物在温热条件下溶解在 5mL 酸甲酯中, 然后蒸馏去除溶剂。在温热条件下, 将残留物溶解在 2mL 的乙酸甲酯中, 然后在 5°C 下搅拌 1 天。沉淀出的晶体被过滤, 之后用 2mL 的冷乙酸甲酯洗涤。空气干燥后, 得到 838mg (78%) 0.5 乙酸甲酯溶剂化物晶体, 与实施例 3 相似。

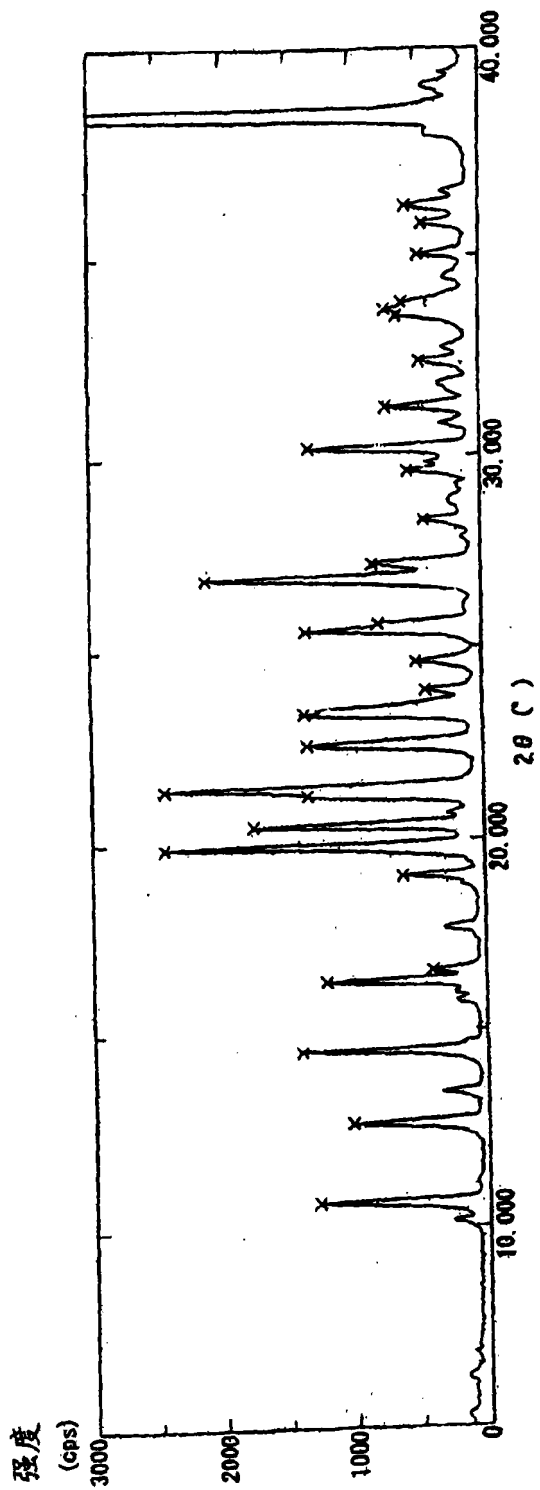


图 1

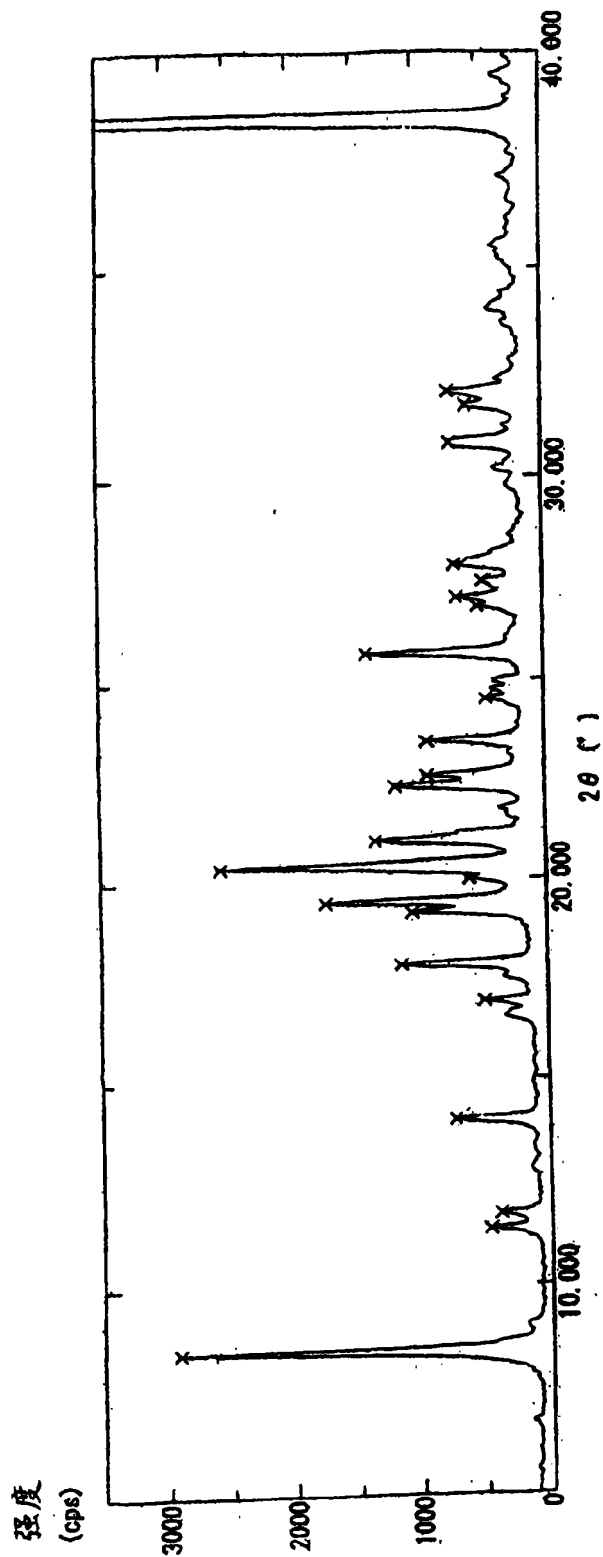


图 2