



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104530128 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 22

(21) 申请号 201410840833. 9

(22) 申请日 2014. 12. 30

(71) 申请人 石药集团中诺药业(石家庄)有限公司

地址 050050 河北省石家庄市工农路 188 号

(72) 发明人 张延峰 马慧丽 陈洁 董朝蓬
李永科 薛子桥 王博 申洁

(74) 专利代理机构 河北东尚律师事务所 13124
代理人 李国聪

(51) Int. Cl.
C07F 9/6558(2006. 01)

权利要求书2页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

一种磷酸特地唑胺二钠盐及其制备方法

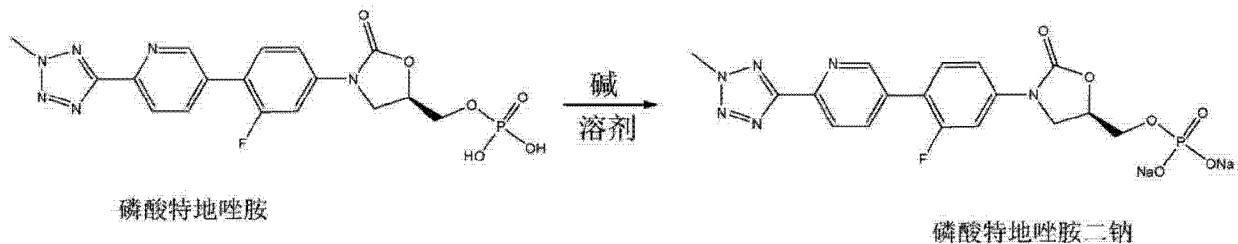
(57) 摘要

本发明涉及一种磷酸特地唑胺二钠盐及其制备方法,属医药技术领域。该磷酸特地唑胺二钠盐的 X-射线粉末衍射图在反射角 2θ 为 $12.2\pm 0.2^\circ$, $17.5\pm 0.2^\circ$, $19.7\pm 0.2^\circ$, $21.3\pm 0.2^\circ$, $24.7\pm 0.2^\circ$, $32.0\pm 0.2^\circ$ 处有特征吸收峰,具有优良的稳定性、纯度,非常适合作为原料药用于冻干粉针剂的生产。此外,本发明所述的磷酸特地唑胺二钠盐的制备方法简单易操作、反应条件温和、使用有机溶剂种类以及使用量小是一种绿色环保、易于产业化的创新方法。

1. 一种磷酸特地唑胺二钠盐,其特征在于,该磷酸特地唑胺二钠盐的 X-射线粉末衍射图在反射角 2θ 为 $12.2\pm 0.2^\circ$, $17.5\pm 0.2^\circ$, $19.7\pm 0.2^\circ$, $21.3\pm 0.2^\circ$, $24.7\pm 0.2^\circ$, $32.0\pm 0.2^\circ$ 处有特征吸收峰。

2. 根据权利要求 1 所述的磷酸特地唑胺二钠盐,其特征在于,该磷酸特地唑胺二钠盐的 X-射线粉末衍射图如图 2 所示。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的磷酸特地唑胺二钠盐,其特征在于,该磷酸特地唑胺二钠盐的制备方法如下:



其中,所述磷酸特地唑胺与碱的摩尔比为 1 : 2.5 ~ 3.5 ;所述碱选自 Ph_3CNa 的乙醚溶液、 EtONa 的乙醇溶液或 $t\text{-BuONa}$ 的叔丁醇溶液 ;所述磷酸特地唑胺与溶剂的重量 g : 体积 ml 比为 1 : 10 ~ 15 ;所述溶剂选自异丙醇、乙醇或叔丁醇。

4. 根据权利要求 3 所述的磷酸特地唑胺二钠盐,其特征在于,该磷酸特地唑胺二钠盐的制备方法如下:

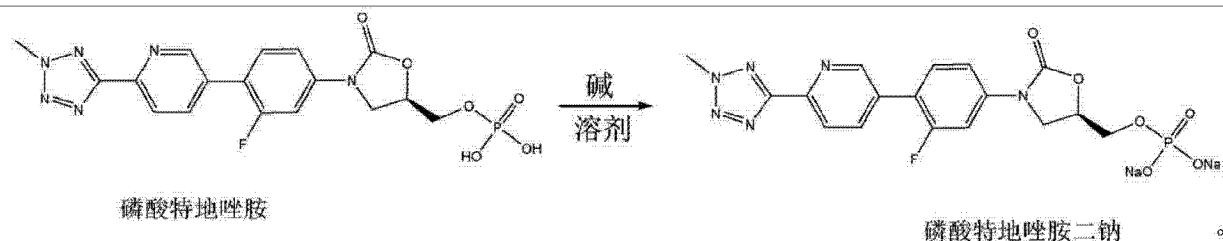
(1) 将磷酸特地唑胺与溶剂在室温下搅拌,逐渐加入碱进行反应,反应完毕,所得反应液备用;

(2) 步骤 (1) 所得的反应液经后处理后,或直接向步骤 (1) 所得的经反应液中,加入活性炭脱色、抽滤、萃取,所得水相备用;

(3) 向步骤 (2) 所得的水相中滴加有机溶剂,室温搅拌析晶,抽滤,有机溶剂淋洗,真空干燥得磷酸特地唑胺二钠盐;

其中,所述步骤 (1) 中的逐渐加入控制在 30-40min,反应温度控制在 $40\text{-}45^\circ\text{C}$;所述步骤 (2) 中的后处理为抽滤,乙醇淋洗,得粗品,将粗品溶于纯化水中 ;所述步骤 (2) 中的萃取,使用二氯甲烷进行 ;所述步骤 (3) 中的有机溶剂与水相体积比为 4 : 1 ;所述步骤 (3) 中的滴加有机溶剂,滴加速度为 1 ~ 2 小时 ;所述步骤 (3) 中的有机溶剂为乙醚或异丙醚。

5. 一种如权利要求 1 至 4 任一权利要求所述的磷酸特地唑胺二钠盐的制备方法,其特征在于,反应路线如下:



6. 根据权利要求 5 所述的磷酸特地唑胺二钠盐的制备方法,其特征在于,所述磷酸特地唑胺与碱的摩尔比为 1 : 2.5 ~ 3.5 ;所述碱选自 Ph_3CNa 的乙醚溶液、 EtONa 的乙醇溶液或 $t\text{-BuONa}$ 的叔丁醇溶液 ;所述磷酸特地唑胺与溶剂的重量 g : 体积 ml 比为 1 : 10 ~ 15 ;所述溶剂选自异丙醇、乙醇或叔丁醇。

7. 根据权利要求 5 或 6 任一权利要求所述的磷酸特地唑胺二钠盐的制备方法,其特征
在于,包括如下步骤:

(1) 将磷酸特地唑胺与溶剂在室温下搅拌,逐渐加入碱进行反应,反应完毕,所得反应
液备用;

(2) 步骤 (1) 所得的反应液经后处理后,或直接向步骤 (1) 所得的经反应液中,加入活
性炭脱色、抽滤、萃取,所得水相备用;

(3) 向步骤 (2) 所得的水相中滴加有机溶剂,室温搅拌析晶,抽滤,有机溶剂淋洗,真空
干燥得磷酸特地唑胺二钠盐。

8. 根据权利要求 7 所述的磷酸特地唑胺二钠盐的制备方法,其特征在于,所述步骤 (1)
中的逐渐加入控制在 30-40min,反应温度控制在 40-45℃。

9. 根据权利要求 8 所述的磷酸特地唑胺二钠盐的制备方法,其特征在于,所述步骤 (2)
中的后处理为抽滤,乙醇淋洗,得粗品,将粗品溶于纯化水中;所述步骤 (2) 中的萃取,使用
二氯甲烷进行。

10. 根据权利要求 9 所述的磷酸特地唑胺二钠盐的制备方法,其特征在于,所述步骤
(3) 中的有机溶剂与水相体积比为 4:1;所述步骤 (3) 中的滴加有机溶剂,滴加速度为 1 ~
2 小时;所述步骤 (3) 中的有机溶剂为乙醚或异丙醚。

一种磷酸特地唑胺二钠盐及其制备方法

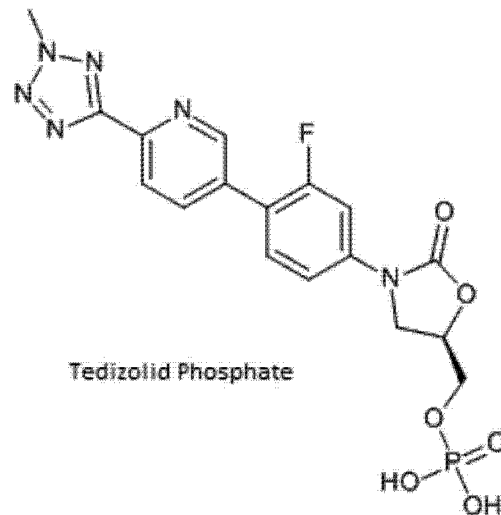
技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物及其制备方法,尤其涉及一种恶唑烷酮类抗生素磷酸特地唑胺二钠盐,即 3-[3-氟-4-[6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-3-吡啶基]苯基]-5-(羟基甲基)-2-恶唑烷酮磷酸酯二钠盐,及其制备方法,属医药技术领域。

背景技术

[0002] 抗生素的广泛使用使得细菌的耐药性问题日益严重,新型抗耐药菌药物的研究已成为抗菌药物研究的主要方向。其中,首个全合成的恶唑烷酮类抗菌药物利奈唑胺已成功上市,并取得了良好的临床治疗效果。

[0003]



[0004] 磷酸特地唑胺 (Tedizolid Phosphate) 是由 Dong-A Pharmaceutical 研发的第二代恶唑烷酮类抗生素,授权 Cubist Pharmaceuticals 和 Bayer 进行商业化开发,获得 FDA 优先审评资格,并于 2014 年 06 月 20 日经 FDA 批准上市,商品名: Sivextro。尚未在中国上市。

[0005] Sivextro 获批用于治疗急性细菌性皮肤和皮肤软组织感染 (ABSSSI),旨在治疗严重或危及生命的感染。磷酸特地唑胺在体内迅速被磷酸酯酶水解为具有活性的前体药物特地唑胺,通过抑制细菌蛋白质合成而发挥药效。与利奈唑胺相比,具有更长的半衰期。

[0006] 磷酸特地唑胺的 III 期临床研究试验中显示,其临床效果与利奈唑胺相当,有效率分别为 78% 和 76%,在胃肠道和血小板减少方面的不良反应要比利奈唑胺少,耐药性的发生率也更低。有试验显示特地唑胺的耐受性也优于万古霉素。该产品同时具备静脉注射和口服剂型,方便了临床由静脉注射向口服转换。用法为每天一次共六天,比利奈唑胺的每天两次共十天的使用方式更方便,治疗周期缩短 40%。

[0007] 东亚制药在中国申请授权了化合物专利 ZL200480037612.2,保护期于 2024.12.17 届满。2009 年 10 月特留斯治疗学公司申请了制备方法专利 CN200980140144.4 还在实审中。2010 年 2 月特留斯治疗学公司申请了游离酸的晶型专利 CN201080014363.0

在实审中,公开了游离酸的晶型 I 具有比二钠盐更稳定且不吸湿的优点,该技术方案提供了一种以重量计至少大约 96% 以上含量的结晶游离酸和结晶盐(二钠盐),研究过程中发现二钠盐由于吸湿性强不稳定而不适合用于固体制剂,比如片剂的制备,但其溶解性很好,因此适合于静脉制剂的制备。将二钠盐溶液冻干来制备注射用无菌冻干粉,二钠盐极易溶解,有利于在无菌水中再溶解得到溶液,直接加入到静脉输液包中,输液包可含有等渗溶液如 0.9% 氯化钠溶液或 5% 葡萄糖溶液,但是,由于现有技术中所公开的方法制备的二钠盐吸湿性强、稳定性差,因此,不利于冻干粉针制剂的制备,严重影响了制剂质量。

发明内容

[0008] 本发明所要解决的技术问题是克服现有技术之缺陷提供一种磷酸特地唑胺二钠盐,该磷酸特地唑胺二钠盐吸湿性小,具有优良的稳定性与纯度;此外本发明进一步提供该磷酸特地唑胺二钠盐的制备方法。

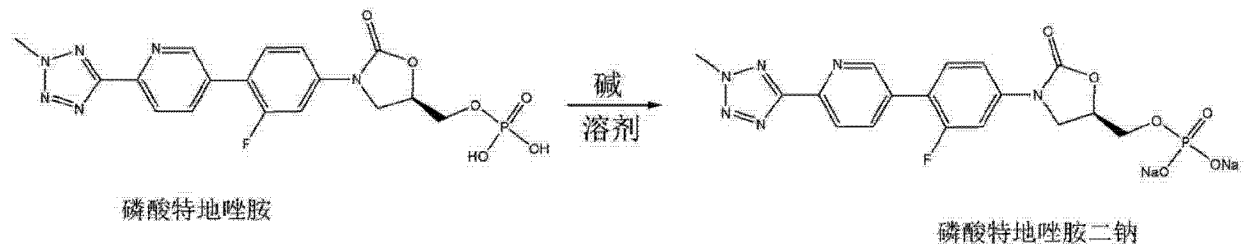
[0009] 本发明所述技术问题是由以下技术方案实现的。

[0010] 一种磷酸特地唑胺二钠盐,该磷酸特地唑胺二钠盐的 X-射线粉末衍射图在反射角 2θ 为 $12.2 \pm 0.2^\circ$, $17.5 \pm 0.2^\circ$, $19.7 \pm 0.2^\circ$, $21.3 \pm 0.2^\circ$, $24.7 \pm 0.2^\circ$, $32.0 \pm 0.2^\circ$ 处有特征吸收峰。

[0011] 上述磷酸特地唑胺二钠盐,该磷酸特地唑胺二钠盐的 X-射线粉末衍射图如图 2 所示。

[0012] 上述磷酸特地唑胺二钠盐,该磷酸特地唑胺二钠盐的制备方法如下:

[0013]



[0014] 其中,所述磷酸特地唑胺与碱的摩尔比为 1 : 2.5 ~ 3.5 ;所述碱选自 Ph_3CNa 的乙醚溶液、 EtONa 的乙醇溶液或 t-BuONa 的叔丁醇溶液 ;所述磷酸特地唑胺与溶剂的重量 g : 体积 ml 比为 1 : 10 ~ 15 ;所述溶剂选自异丙醇、乙醇或叔丁醇。

[0015] 上述磷酸特地唑胺二钠盐,该磷酸特地唑胺二钠盐的制备方法如下:

[0016] (1) 将磷酸特地唑胺与溶剂在室温下搅拌,逐渐加入碱进行反应,反应完毕,所得反应液备用;

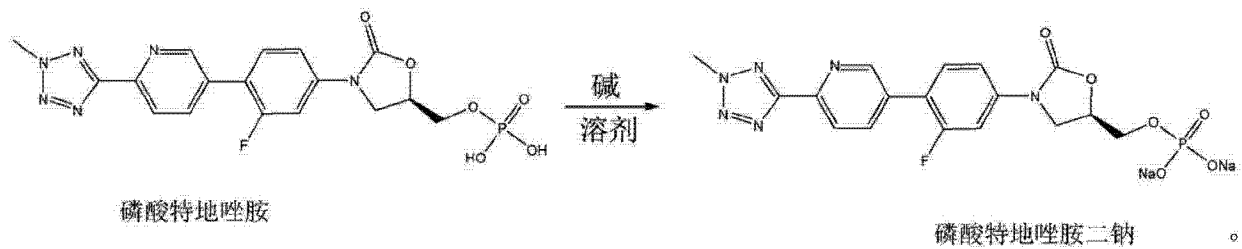
[0017] (2) 步骤 (1) 所得的反应液经后处理后,或直接向步骤 (1) 所得的经反应液中,加入活性炭脱色、抽滤、萃取,所得水相备用;

[0018] (3) 向步骤 (2) 所得的水相中滴加有机溶剂,室温搅拌析晶,抽滤,有机溶剂淋洗,真空干燥得磷酸特地唑胺二钠盐;

[0019] 其中,所述步骤 (1) 中的逐渐加入控制在 30-40min,反应温度控制在 40-45 $^\circ\text{C}$;所述步骤 (2) 中的后处理为抽滤,乙醇淋洗,得粗品,将粗品溶于纯化水中 ;所述步骤 (2) 中的萃取,使用二氯甲烷进行 ;所述步骤 (3) 中的有机溶剂与水相体积比为 4 : 1 ;所述步骤 (3) 中的滴加有机溶剂,滴加速度为 1 ~ 2 小时 ;所述步骤 (3) 中的有机溶剂为乙醚或异丙醚。

[0020] 一种上述磷酸特地唑胺二钠盐的制备方法,反应路线如下:

[0021]



[0022] 上述磷酸特地唑胺二钠盐的制备方法,所述磷酸特地唑胺与碱的摩尔比为 1 : 2.5 ~ 3.5 ;所述碱选自 Ph_3CNa 的乙醚溶液、 EtONa 的乙醇溶液或 t-BuONa 的叔丁醇溶液 ;所述磷酸特地唑胺与溶剂的重量 g : 体积 ml 比为 1 : 10 ~ 15 ;所述溶剂选自异丙醇、乙醇或叔丁醇。

[0023] 上述磷酸特地唑胺二钠盐的制备方法,包括如下步骤:

[0024] (1) 将磷酸特地唑胺与溶剂在室温下搅拌,逐渐加入碱进行反应,反应完毕,所得反应液备用;

[0025] (2) 步骤(1)所得的反应液经后处理后,或直接向步骤(1)所得的经反应液中,加入活性炭脱色、抽滤、萃取,所得水相备用;

[0026] (3) 向步骤(2)所得的水相中滴加有机溶剂,室温搅拌析晶,抽滤,有机溶剂淋洗,真空干燥得磷酸特地唑胺二钠盐。

[0027] 上述磷酸特地唑胺二钠盐的制备方法,所述步骤(1)中的逐渐加入控制在 30-40min,反应温度控制在 40-45°C。

[0028] 上述磷酸特地唑胺二钠盐的制备方法,所述步骤(2)中的后处理为抽滤,乙醇淋洗,得粗品,将粗品溶于纯化水中;所述步骤(2)中的萃取,使用二氯甲烷进行。

[0029] 上述磷酸特地唑胺二钠盐的制备方法,所述步骤(3)中的有机溶剂与水相体积比为 4 : 1 ;所述步骤(3)中的滴加有机溶剂,滴加速度为 1 ~ 2 小时 ;所述步骤(3)中的有机溶剂为乙醚或异丙醚。

[0030] 本发明所述的磷酸特地唑胺二钠盐具有优良的稳定性、纯度,申请人对本发明所述的磷酸特地唑胺二钠盐进行了引湿性和纯度的测定。结果表明,本发明所述的磷酸特地唑胺二钠盐具有引湿性小、纯度高特性,说明本发明所述的磷酸特地唑胺二钠盐非常适合作为原料药用于冻干粉针剂的生产。此外,本发明所述的磷酸特地唑胺二钠盐的制备方法不仅使所制得的磷酸特地唑胺二钠盐具有优良的稳定性、纯度,而且方法本身具有简单易操作、反应条件温和、使用有机溶剂种类以及使用量小,因此,本发明所述的磷酸特地唑胺二钠盐的制备方法是一种绿色环保、易于产业化的创新方法。

附图说明

[0031] 图 1 本发明实施例 1 所述的磷酸特地唑胺二钠盐的高效液相纯度谱图

[0032] 图 2 本发明实施例 1 所述的磷酸特地唑胺二钠盐晶型的 X- 射线粉末衍射图谱

具体实施方式

[0033] 下面通过具体实施方式对本发明作进一步详细说明,但这些具体实施方式不对本

发明构成任何限制。

[0034] 实施例 1 本发明所述的磷酸特地唑胺二钠盐的制备

[0035]

物料名称	分子量	投料量 (g)	摩尔数	摩尔比
磷酸特地唑胺	450	1	0.0022	1
三苯基甲基钠 Ph_3CNa	266	1.55	0.0058	2.64

[0036] 制备方法,包括如下步骤:

[0037] (1) 向 50ml 的单口瓶中加入 1g 磷酸特地唑胺、15ml 异丙醇室温搅拌,恒压滴液漏斗滴加 15ml 含 1.55g Ph_3CNa 的乙醚溶液,40min 滴加完毕,反应温度控制在 40-45℃,反应过程中溶液逐渐由淡红色变为白色,TLC 监测,2h 后停止反应,所得反应液备用;

[0038] (2) 步骤 (1) 所得的反应液加入 0.1g 活性炭脱色 0.5h,抽滤,滤液用 10ml 二氯甲烷萃取 2 次,合并水相,所得水相备用;

[0039] (3) 向步骤 (2) 所得的水相中滴加 60ml 乙醚,1h 滴加完毕后,室温搅拌析晶 0.5h,抽滤,10ml 乙醚淋洗 2 次,真空干燥得磷酸特地唑胺二钠盐 0.96g,收率 87.45%。引湿增重 1.2%,纯度 99.91%,如图 1 所示。

[0040] 本实施例 1 所得的磷酸特地唑胺二钠盐的 X-射线粉末衍射图在反射角 2θ 为 $12.2\pm 0.2^\circ$, $17.5\pm 0.2^\circ$, $19.7\pm 0.2^\circ$, $21.3\pm 0.2^\circ$, $24.7\pm 0.2^\circ$, $32.0\pm 0.2^\circ$ 处有特征吸收峰,如图 2 所述。

[0041] 实施例 2 本发明所述的磷酸特地唑胺二钠盐的制备

[0042]

物料名称	分子量	投料量 (g)	摩尔数	摩尔比
磷酸特地唑胺	450	2	0.0044	1
乙醇钠 EtONa	68	0.99	0.0146	3.32

[0043] 制备方法,包括如下步骤:

[0044] (1) 向 50ml 的单口瓶中加入 2g 磷酸特地唑胺、20ml 乙醇室温搅拌,恒压滴液漏斗滴加 10ml 含 0.99g EtONa 的乙醇溶液,30min 滴加完毕,反应温度控制在 40-45℃,反应过程中溶液逐渐由淡黄色变为白色,TLC 监测,2h 原料消失后停止反应,所得反应液备用;

[0045] (2) 步骤 (1) 所得的反应液,抽滤,乙醇淋洗得粗品 2.20g,将粗品溶于 25ml 纯化水中搅拌溶解,加入 0.2g 活性炭脱色 0.5h,抽滤,滤液用 15ml 二氯甲烷萃取 2 次,合并水相,所得水相备用;

[0046] (3) 向步骤 (2) 所得的水相中滴加 100ml 异丙醚,1.5h 滴加完毕后,室温搅拌析晶 0.5h,抽滤,10ml 乙醚淋洗 2 次,真空干燥得磷酸特地唑胺二钠盐 1.99g,收率 90.64%。引湿增重 1.5%,纯度 99.91%。

[0047] 实施例 3 本发明所述的磷酸特地唑胺二钠盐的制备

[0048]

物料名称	分子量	投料量 (g)	摩尔数	摩尔比
磷酸特地唑胺	450	2	0.0044	1
叔丁基醇钠 t-BuONa	96	1.29	0.0134	3.04

[0049] 制备方法,包括如下步骤:

[0050] (1) 向 50ml 的单口瓶中加入 2g 磷酸特地唑胺、25ml 叔丁醇室温搅拌,恒压滴液漏斗滴加 15ml 含 1.29g t-BuONa 的叔丁醇溶液,40min 滴加完毕,反应温度控制在 40-45℃,反应过程中溶液逐渐由淡黄色变为白色,TLC 监测,2h 原料消失后停止反应,所得反应液备用;

[0051] (2) 步骤 (1) 所得的反应液加入 0.2g 活性炭脱色 0.5h,抽滤,滤液用 15ml 二氯甲烷萃取 2 次,合并水相,所得水相备用;

[0052] (3) 向步骤 (2) 所得的水相中滴加 100ml 异丙醚,1.5h 滴加完毕后,室温搅拌析晶 0.5h,抽滤,10ml 异丙醚淋洗 2 次,真空干燥得磷酸特地唑胺二钠盐 2.07g,收率 94.28%。引湿增重 1.7%,纯度 99.90%。

[0053] 实施例 4 本发明所制备的磷酸特地唑胺二钠盐的稳定性测定

[0054] 对比例为以专利 200980140144.4 实施例 8 中的方法制备的样品,该磷酸特地唑胺二钠盐晶型的 X-射线粉末衍射显示其为非晶型,引湿增重 16.6%。

[0055] 实施例 1-3 和对比例进行加速试验,加速试验的条件为在温度 40±2℃、相对湿度 75±5%的条件下,放置 3 个月。

[0056] 表 1 加速试验

[0057]

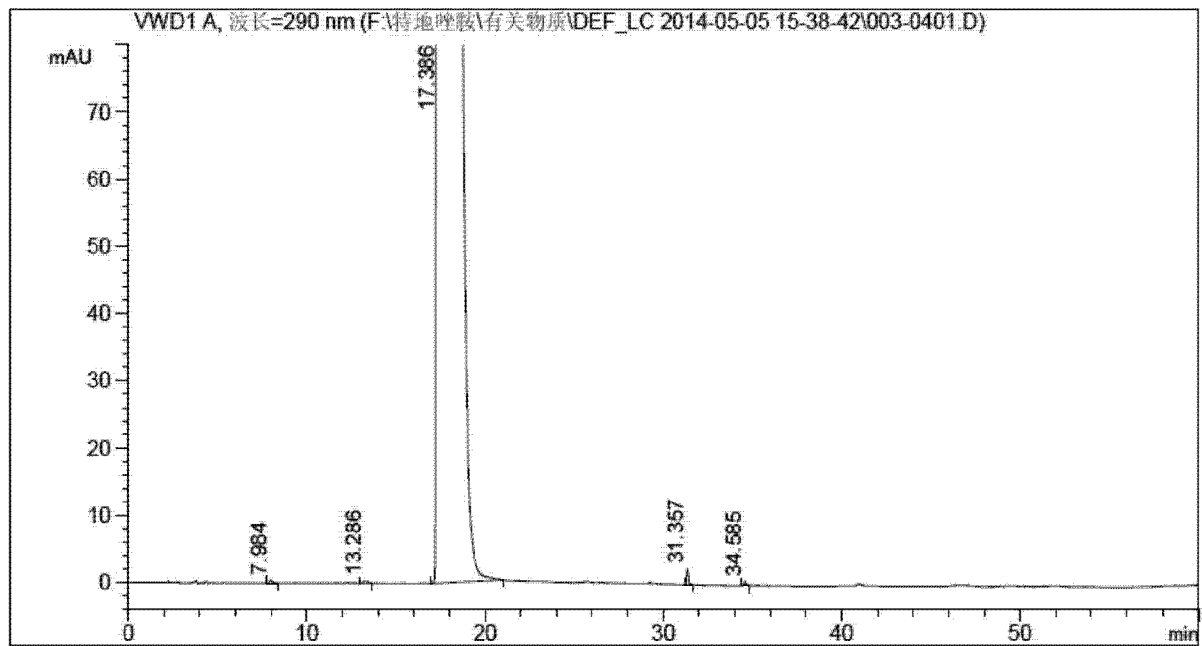
	纯度				有关物			
	实施例 1	实施例 2	实施例 3	对比例	实施例 1	实施例 2	实施例 3	对比例

[0058]

0 月	99.91%	99.91%	99.90%	99.53%	0.09%	0.09%	0.10%	0.47%
加速 1 个月	99.89%	99.88%	99.87%	99.46%	0.11%	0.12%	0.13%	0.54%
加速 2 个月	99.88%	99.87%	99.86%	99.35%	0.12%	0.13%	0.14%	0.65%
加速 3 个月	99.85%	99.83%	99.84%	99.13%	0.15%	0.17%	0.16%	0.87%

[0059] 由表 1 可见:与对比例制备的样品相比,实施例 1-3 所制备的样品纯度更高,通过加速试验后,实施例 1-3 所制备的样品纯度降低得更慢,有关物增加的更慢,稳定性更好。

[0060] 以上仅是本发明的优选实施方式,并不用以限制本发明,对于本领域技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出的若干改进、润饰、等同替换,均应包含在本发明的保护范围之内。



=====
 信号 1: VWD1 A, 波长=290 nm

保留时间 [min]	峰高 [mAU]	峰面积 [mAU*s]	峰面积 [%]	塔板数	分离度
7.984	0.433	5.421	0.01	10384	
13.286	0.310	5.028	0.01	16279	14.503
17.386	733.559	38348.141	99.91	2403	4.462
31.357	2.311	17.385	0.05	456816	17.390
34.585	0.640	5.502	0.01	416151	16.111
总量:	737.253	38381.477			

=====

图 1

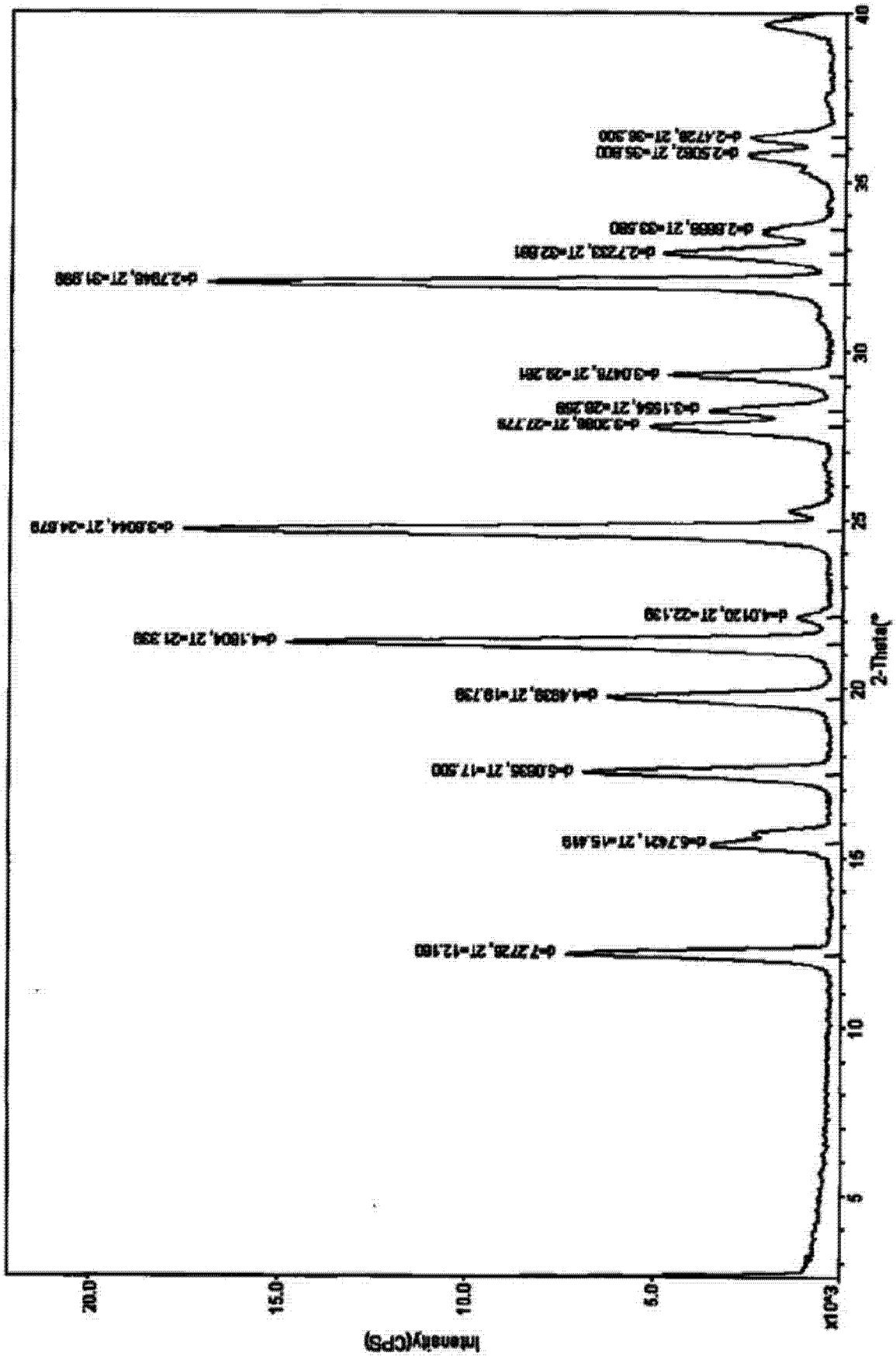


图 2