

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D501/36

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96123221.8

[45]授权公告日 2000年11月15日

[11]授权公告号 CN 1058496C

[22]申请日 1994.3.24 [24]颁证日 2000.7.7

[21]申请号 96123221.8

分案原申请号 94192110.7

[30]优先权

[32]1993.3.25 [33]US [31]036,778

[73]专利权人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72]发明人 T·J·波兰斯基

[56]参考文献

EP-A-0399094 1990.11.28 C07D501/36

US-4048311 1977.9.13 C07D501/20

审查员 田欣

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 姜建成

权利要求书1页 说明书7页 附图页数0页

[54]发明名称 分离或纯化头孢羟苄磺唑的方法及其盐的制备方法

[57]摘要

本发明公开了分离或纯化头孢羟苄磺唑的方法,本发明还公开了制备新的头孢羟苄磺唑盐的方法。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 分离或纯化头孢羟苄磺唑的方法，包括形成双苄基乙二胺盐。

说明书

分离或纯化头孢羟苄磺唑的方法及其盐的制备方法

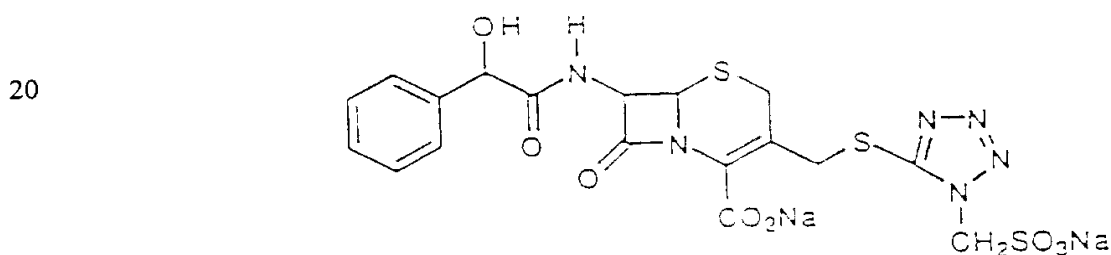
5 本申请是于 1994 年 3 月 24 日提交的、申请号为 94192110.7(PCT/US94/03235)、发明名称为“晶状头孢羟苄磺唑的双苄基乙二胺盐及其制备方法”的专利申请的分案申请。

发明领域

10 本发明涉及头孢羟苄磺唑的双苄基乙二胺盐，其为抗菌素的头孢菌素族中的一员。

发明背景

15 头孢羟苄磺唑是一种目前被用作为治疗细菌感染的非肠道使用药的头孢菌素抗菌素。头孢羟苄磺唑的化学名是 7-D 扁桃酰氨基-3-(1-磺甲基四唑-5-基)-硫甲基-3-头孢烯-4-甲酸，它首次在美国专利 No. 4,048,311 中公开并要求专利保护的一系列同属类化合物中被公开。头孢羟苄磺唑二钠盐的结构是：



25 头孢羟苄磺唑二钠盐在室温下只是中等稳定，运输和保存时需要冷冻和特殊处理。

 之后发现了与二钠盐相比，头孢羟苄磺唑的一钠盐出乎意料地是这种抗菌素的更稳定形式。因此，在不冷冻条件下，这种抗菌素的一钠盐能比二钠盐保存更长时间。在美国专利 4,568,937 中描述了此发明。头孢

羟苄磺唑一钠盐只有伴随着缓冲剂一起使用时，才是商业上的实用抗菌素。

pH1 至 10 时，因磺酸部分的存在，头孢羟苄磺唑是水溶性极好的头孢菌素。由于该分子极难提取到有机相，不可能达到所有的实用目的。所以，用传统的溶剂萃取方法很难分离。因此，样品制备时，头孢羟苄磺唑的分离和纯化目前尚需长而繁琐的步骤，通过色谱纯化，通过冷冻干燥最后分离。美国专利 4,737,492 和欧洲专利申请 EP 0399094 已描述了其他头孢菌素抗菌的双苄基乙二胺盐。美国专利 4,737,492 描述了在眼炎(opthamalic)组合物中所用的头孢羟唑双苄基乙二胺盐。欧洲专利申请 EP 0399094 描述了制备头孢三嗪噻肟的改进方法。在现有技术中象头孢羟苄磺唑这样水溶性极好的头孢菌素双苄基乙二胺盐的形成以及结晶还是未知的，而且也没有使头孢羟苄磺唑样品易于分离和纯化的改进。

发明概述

本发明的一个目的是提供头孢羟苄磺唑分离和纯化的改进方法。

本发明的另一目的是提供易于保存和处理的头孢羟苄磺唑的稳定组合物和可用药形式。

本发明的一个特征是一种新的头孢羟苄磺唑盐。

发明详述

含酸性基团以使分子有高度水溶性的头孢菌素类难以用传统溶剂萃取方法分离。特别是头孢羟苄磺唑，由于磺酸部分的存在而极易溶于水。现已发现通过形成游离酸的双苄基乙二胺盐能容易地分离和/或纯化头孢羟苄磺唑。此盐可在结晶形式下用传统过滤容易地分离。因此，双苄基乙二胺盐使头孢羟苄磺唑的分离变得容易了。

双苄基乙二胺盐是第一种已知的头孢羟苄磺唑的晶状形式。也发现了这种形式比头孢羟苄磺唑的二钠盐更稳定，这种盐的结晶能生产高纯度的产品。稳定性的增加使运输头孢羟苄磺唑时不需冷冻或特殊的保存

处理。更重要的是，该晶状产品不需用色谱法分离，进而避免了繁琐的工艺处理步骤。此头孢羟苄磺唑盐易于经过滤法分离，也能用传统的盐转换方式，如阳离子交换树脂或添加有机酸或强碱的有机溶剂可溶性盐使此盐转换成钠，钾或钙盐。

5 本文中所用的双苄基乙二胺是指双苄基乙二胺。头孢羟苄磺唑是指以游离酸或适宜盐形式存在的 7-D-扁桃酰氨基-3-(1-磺甲基四唑-5-基)-硫甲基-3-头孢烯-4-甲酸，或[6R-[6 α , 7 β (R*)]]-7-9-羟基苄基乙酰基)氨基-8-氧代-3-[[[1-磺甲基)-1H-四唑-5-基]硫基]甲基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4 · 2 · 0]辛-2-烯-2-甲酸。

10 在此引入作为参考的美国专利号 4,576,937 和 WO 92/17600 (PCT/US 92/027817)公开了制备头孢羟苄磺唑的方法。

依据本发明，通过与双苄基乙二胺反应生成该化合物的盐，该盐能产生头孢羟苄磺唑的晶状形式。一般地，用任何常规有机或无机酸或碱，如盐酸，乙酸，或碱金属氢氧化物，把头孢羟苄磺唑的水溶液 pH 值调节到 2.0-8.0，更优选 pH5.0-6.0，头孢羟苄磺唑既可以是原始的反应混合物，即一种不纯的产品，也可以是处于纯化了的的状态。然后，最好除去无机盐如氯化钠，以避免沉淀出不溶于溶剂的双苄基乙二胺盐。然后用合适的有机溶剂处理溶液。适当的有机溶剂是水溶解度一般为 0.5%或更大的有机溶剂。实例包括丙酮、乙腈、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、二噁烷、乙酸乙酯、甲基乙基酮、甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、甲苯或甲基异丁基酮，优选甲醇。用适当的有机溶剂处理易于双苄基乙二胺、头孢羟苄磺唑的结晶，而不是形成非晶形粘合产品。然后加入 N,N'-双苄基乙二胺的适当盐，如二乙酸盐，加入量约 0.5 至 4，优选约 1 至约 3，最优选约 2.2 至约 2.5 摩尔当量。混合溶液至足以进行结晶的时间典型的是几个小时，一般是 3 至 5 小时。然后过滤，分离出白色头孢羟苄磺唑盐晶体。晶体一般熔点约是 189-198 °C，对于一纯净样品优选 191-198 °C，最优选在 195-198 °C。分析显示，晶体双苄基乙二胺：头孢羟苄磺唑约是 1:1 的混合物。

头孢羟苄磺唑、双苄基乙二胺可在粉状或晶状形式下经传统的盐内
交换转换成头孢羟苄磺唑钠，其步骤内通过将双苄基乙二胺、头孢羟苄
磺唑转换为游离酸，再用阳离子交换树脂或可溶于有机溶剂的有机酸盐
5 或强碱处理此游离酸，所述有机酸盐如 2-乙基己酸钠，乳酸钠和乙酸
钠，强碱如氢氧化钠或甲醇钠等。例如可以把头孢羟苄磺唑的双苄基乙
二胺盐悬浮于乙醇、甲醇、水或其它质子传递溶剂中，优选乙醇，双苄
基乙二胺与溶剂的比率为约 1:5 到约 1:30w/vol，优选 1:10 到 1:20w/vol。
在搅拌悬浮液的同时，加入强酸或强酸性阳离子交换树脂以便释放出头
孢羟苄磺唑游离酸。例如，加入强酸性阳离子交换树脂如
10 Amberlyst[®] · 15、Amberlite[®] IR-120、Duolite[®] ES-280、Thermax[®] T-
63、和 Thermax[®] T-54，双苄基乙二胺盐与树脂比例范围从约 1:1 到约
1:10w/w，优选 1:1 到 1:3w/w。在 5-35 °C 搅拌此混合物数小时，直到头
孢羟苄磺唑的双苄基乙二胺盐溶解并得到一澄清溶液。滤掉树脂，将滤
液滴定至 pH 值约为 2-3 以形成一钠盐及调至 pH 值为 5-6 以形成二钠盐。
15 可溶于有机溶剂的钠盐如 2-乙基己酸钠，乳酸钠或乙酸钠或强碱如氢氧
化钠水溶液或醇钠均适合。盐形成的一般温度不超过 15 °C，优选 5-10
°C。从溶液中沉淀头孢羟苄磺唑的固体钠盐，温度不超过 15 °C，优选 5-10
°C 下搅拌数小时后，滤出产品。如果将双苄基乙二胺、头孢羟苄磺唑悬
浮在头孢羟苄磺唑的钠盐可溶的极性溶液如水或甲醇中，则头孢羟苄磺
20 唑钠盐不会沉淀，但溶液需冷冻干燥或用较低极性的有机溶剂如异丙醇
共沉淀。这样，头孢羟苄磺唑钠盐不需经色谱法分离，进而避免了繁琐
的处理。

包含含有活性无毒量头孢羟苄磺唑的双苄基乙二胺盐的可药用载
体的有抗菌活性的药物组合物也是本发明的一部分，已发现适宜的固体
25 和液体载体，例如 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES,
Gennaro, A. (ed.), Merck 出版公司, Easton, PA, 1985 和 SPROUL'S
AMERICAN PHARMACY, Dittert, L. (ed.), J. B. Lippincott 公司,
Philadelphia, PA 1974 中所述，将其引入本文作为参考。液体载体包括糖

浆、花生油、豆油、橄榄油、甘油、丙二醇、脂肪酸和水及其适宜的混合物。固体载体包括淀粉、乳糖、二水合硫酸钙、tera alba、硬脂酸镁或硬脂酸、滑石、果胶、阿拉伯胶、琼脂或明胶。可加入适当的赋形剂，如溶剂、分散剂、乳化剂和缓冲剂以增大或稳定该组合物，或便于制备该组合物。给药方式可以是皮下、腹膜内或肌肉注射、口服或作为眼炎组合物局部施用。

适当制备的含有效、无毒量头孢羟苄磺唑的双苄基乙二胺盐的无菌悬浮液的优选给药途径是注射，可以是肌肉、皮下或腹膜内注射。优选有悬浮剂的以水为基剂的药物组合物。肌内、皮下或腹膜内注射和口服的适当载体包括水，5%葡萄糖水溶液，盐水，1.25%的黄蓍胶，0.5%的瓜耳胶，和2.5%的羧甲基纤维素钠。

此外，口服时此化合物可以是胶囊化的，片状的，或制成乳状液或糖浆。药物制剂按照传统制药技术制备，包括碾碎、混合、造粒、和必要时压制成片剂形式；或碾碎、混合及填充成硬明胶胶囊形式。固体载体量可变，但优选每剂量单位为约20mg到约1g之间。当用液体载体时，制剂应以溶液、糖浆、酏剂、乳状液或含水的悬浮液。这种液体制剂的给药方式可以直接口服或填入软的明胶胶囊中。

用于药物的直肠施用的栓剂可以通过把药物与适当的非刺激性赋形剂，例如可可脂和在高温下是固体但在直肠温度下是液体、因此能熔化并释放出药物的聚乙二醇类混合来制备的。

正如本领域所已知的那样，头孢羟苄磺唑的双苄基乙二胺盐也可以转化成钠盐，此钠盐能溶解于无菌含水的药物载体中及用于静脉内注射。

头孢羟苄磺唑的双苄基乙二胺盐可以按与其它可注射的头孢菌素类相似的方式进行配制和给药。但是，双苄基乙二胺、头孢羟苄磺唑不溶于含水的药物载体，并且需向载体中添加悬浮剂。剂量的规程(regimen)包括给药方式，优选肌内、皮下或腹膜内注射活性而无毒量的所述化合物，其剂量单位为约100到约1000mg，日总剂量为约100mg至约6g。

预计成人的日剂量为约 500mg 至约 2g, 优选约 1g。精确剂量取决于受治
疗者的年龄和体重以及需治疗的感染程度, 这可以由本领域的技术人员
确定。

5 本文称为如 Amberlyst[®] 15、Amberlite[®] IR-120、Duolite[®] ES-280
及 Thermax[®] T-63 和 T-54 的阳离子树脂是磺酰基化的聚苯乙烯型、磺酸
树脂。Amberlyst[®] 和 Amberlite[®] 是 Romh 和 Hass 公司, Philadelphia, PA
19105 的注册商标。Duolite[®] 是 Diamond Shamrock 公司 Irving, TX 的注
册商标。Thermax[®] 是 Tulsion, Novi, MI 的注册商标。

10 下列实例纯粹是说明性的, 提供了如何制备和使用本发明的化合
物, 但并不想以任何方式限制本发明的范围。

实施例 1

N,N'-双苄基乙二胺-7-[(羟基苯基乙酰基)氨基]-8-氧代-3-[[[1-(磺甲
基)-1H-四唑-5-基]硫基]甲基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4 · 2 · 0]辛-2-烯-2-甲
酸盐的制备。

15 在 pH5-6 和环境温度的条件下, 往搅拌着的头孢羟苄磺唑(5.76g,
9.8mmol)在水中的溶液(6.3% w/w)里加入甲醇(50ml), 接着加入 N,N'-双苄
基乙二胺二乙酸盐(8.6g, 24mmol)在甲醇(50ml)中的悬浮液。在 20-25 °C
下, 搅拌此反应混合物 3 小时, 产生白色固体。将反应混合物冷却至 10-15
°C, 过滤。白色固体用水(3 × 15ml)和甲醇(3 × 10ml)冲洗。30-35 °C 下
20 真空干燥此固体(7.63g, 99.4%产率)。晶体的熔程是 191-193 °C。先用水
50ml × 2), 再用甲醇(120ml)洗涤此盐得到熔程为 195-198 °C 的产品。元
素分析(C₃₄H₃₈N₈O₈S₃)理论值: C,52.16; H,4.89; N,14.31; S,12.26; 实测值:
C,52.06; H,4.89; N,14.01; S,12.27。

实施例 2

25 7-[(羟基苯基乙酰基)氨基]-8-氧代-3-[[[1-(磺甲基)-1-H-四唑-5-基]硫
基]甲基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4 · 2 · 0]辛-2-甲酸二钠盐的制备。

在 5-10 °C 下, 向搅拌着的头孢羟苄磺唑、双苄基乙二胺(2.5g, 3mmol)
在乙醇(35ml)中的悬浮液里加入 Amberlyst[®] · 15 树脂(6.25g)。搅拌此混

合物 2 小时，直到头孢羟苄磺唑、双苄基乙二胺溶解，得一澄清溶液。过滤树脂，再向澄清的乙醇滤液中，加入 5-10 °C 的甲醇钠溶液，直到 pH 值达到 5.5。沉淀出白色固体。于 5-10 °C 下，搅拌此悬浮液 2 小时，过滤及干燥，该固体头孢羟苄磺唑钠盐(1.78g, 95%产率)。