

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07C319/28
C07C323/59



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02821284.3

[43] 公开日 2005 年 3 月 9 日

[11] 公开号 CN 1592737A

[22] 申请日 2002.8.23 [21] 申请号 02821284.3
[30] 优先权
[32] 2001.8.24 [33] IN [31] 879/DEL/2001
[86] 国际申请 PCT/IB2002/003399 2002.8.23
[87] 国际公布 WO2003/018544 英 2003.3.6
[85] 进入国家阶段日期 2004.4.26
[71] 申请人 兰贝克赛实验室有限公司
地址 印度新德里
[72] 发明人 Y·库马 O·D·塔亚吉
T·K·斯里瓦斯塔瓦 A·潘迪

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所
代理人 周承泽

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称 制造西司他汀的方法
[57] 摘要

本发明涉及一种有效的且在工业上有利的制造
纯西司他汀的方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种纯化西司他汀的方法，其特征在于，所述方法包括使粗制西司他汀溶液与非离子吸附剂树脂接触并从其溶液中回收纯西司他汀。
- 5 2. 如权利要求 1 所述的方法，其中，所述粗制西司他汀溶液直接获自反应混合物。
3. 如权利要求 1 所述的方法，其中，所述粗制西司他汀溶液通过将粗制西司他汀溶于合适溶剂获得。
4. 如权利要求 3 所述的方法，其中，所述合适溶剂选自水、有机溶剂和它们的混合物。
- 10 5. 如权利要求 4 所述的方法，其中，所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、乙腈和丙酮。
6. 如权利要求 1 所述的方法，其中，所述非离子吸附剂树脂包括非离子大孔水不溶性聚合物。
- 15 7. 如权利要求 6 所述的方法，其中，所述聚合物选自聚丙烯酸酯或苯乙烯和多乙烯基苯的共聚物。
8. 如权利要求 7 所述的方法，其中，所述聚合物是与二乙烯基苯交联的苯乙烯的共聚物。
9. 一种制备西司他汀的方法，其特征在于，所述方法包括在 pH 约 0.5-1.5 下
- 20 加热含有相应 E-异构体的西司他汀溶液。
10. 如权利要求 9 所述的方法，其中，所述溶液被加热至 85-95°C。
11. 如权利要求 9 所述的方法，其中，所述溶液在 pH 约 0.5 下被加热至 85-95°C。
12. 一种制备纯西司他汀的方法，其特征在于，所述方法包括：
- (i) 在 pH 约 0.5-1.5 下加热含有相应 E-异构体的西司他汀溶液，以及
- 25 (ii) 使所得溶液与非离子吸附剂树脂接触并从其溶液中回收纯西司他汀。

制造西司他汀的方法

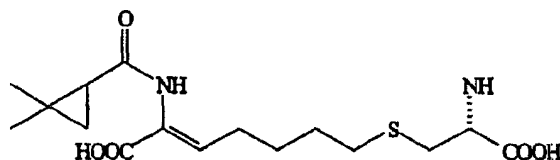
5 发明领域

本发明涉及一种有效的且在工业上有利的制造纯西司他汀的方法。

发明背景

西司他汀可以预防与使用 β -内酰胺抗生素如亚胺培南有关的中毒性肾损害。

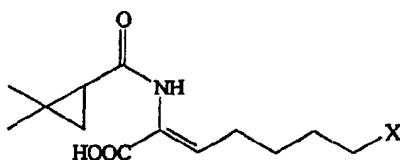
- 10 西司他汀的化学名是[R-{R*, S-(Z)}]-7-((2-氨基-2-羧乙基)硫代)-2-[[2,2-二甲基环丙基)羰基]氨基-2-庚烯酸,并具有结构式 I。



式 I

- 它是肾脱氢肽酶抑制剂并作为钠盐与亚胺培南一起施用以防止其肾代谢。亚
15 胺培南/西司他汀组合物被用作有效的广谱抗菌剂。

西司他汀首先揭示在美国专利 5,147,868 中,它是通过多步合成获得的,其中包括在在含水介质中氢氧化钠存在下使盐酸半胱氨酸和式 II 的庚烯酸缩合,



式 II

- 20 其中, X 是氯或溴。通过 HPLC 测定,所得西司他汀中含有约 6-10%不希望得到的相应的 E-异构体。还公开了需要通过将混合物在 pH3 下加热以将所述 E-异构体异构化成西司他汀的步骤。然而我们发现,由于西司他汀的降解,所述异构化过程会形成 5-8%的杂质,这使得用这种方法制得的产品不适合人类使用。

- 美国专利 5,147,868 还讲述了从反应混合物中分离西司他汀的方法,包括两
25 步纯化,首先用阳离子交换树脂进行层析,然后用乙醇和二乙醚进行溶剂纯化。离

子交换层析可除去氯化钠等有机盐,否则由于西司他汀本身也是水溶性的而难以将其除去。

然而,我们用上述专利中例证的方法分离纯西司他汀并未成功。在用氨溶液洗脱阳离子交换树脂时我们可以得到其铵盐形式的西司他汀,但无法得到游离酸形式的西司他汀。用盐酸等酸获得游离酸还会产生无机铵盐,如氯化铵,这就损害了使用阳离子交换树脂的目的。

J. Med. Chem. 1987; 30:1083 揭示了一种制备西司他汀的方法,包括在金属钠/液态氨中缩合半胱氨酸和式 II 的卤代-庚烯酸,并在甲醇中用碘甲烷将所得混合物异构化以获得西司他汀。西司他汀用阳离子交换树脂分离,然后用阴离子交换树脂处理以除去无机盐。

然而,这种方法不适合工业规模应用,因为它需要使用金属钠/液态氨,这两种物质非常危险,同时需要使用碘甲烷来异构化,而碘甲烷非常昂贵且需要特殊的储存条件。此外,加样到离子交换柱脂需要西司他汀溶液重复循环。同时,离子交换柱以离子键/酸碱反应为原则进行操作。这种反应是放热的,这会造成西司他汀可观的降解。使用两阶段离子交换层析非常麻烦、冗长且不适合在工业规模应用。

由于现有技术方法的上述缺点,需要开发一种简单、方便且有效的制造纯西司他汀的方法,这种方法适合在工业规模进行操作。

发明概述

本发明提供了一种用非离子吸附剂树脂纯化西司他汀的方法。所述方法需要用层析技术进行一次纯化以获得纯净产品。将粗制西司他汀加到非离子吸附树脂是通过使溶液仅通过一次树脂实现的。由于没有发生酸碱反应所以未观察到产品降解。因此本发明可满足对便于工业规模操作的方法的需要。

因此,本发明提供了一种纯化西司他汀的方法,所述方法包括使粗制西司他汀溶液与非离子吸附剂树脂接触并从其溶液中回收纯西司他汀。

在本发明中,术语“粗制西司他汀”包括含有杂质的西司他汀,杂质可以是无机盐,如氯化钠、溴化钠等,或是有机杂质,它们可由于西司他汀降解形成,或是合成中形成的副产物,或是制造西司他汀的多步合成中未反应的中间体。

所述粗制西司他汀溶液可将粗制西司他汀溶于合适溶剂获得,或直接从制备含有已经溶解的粗制西司他汀的西司他汀的反应混合物获得。术语“合适溶剂”在这里包括水、有机溶剂和它们的混合物。所述有机溶剂包括甲醇、乙醇、乙腈、丙酮

等。所述粗制西司他汀可用任何现有技术的方法制造。

可使用任何市售的并可在其表面吸附西司他汀的非离子吸附剂树脂。特别地，可以使用非离子大孔水不溶性聚合物，如聚丙烯酸酯或苯乙烯和多乙烯基苯的共聚物。优选的吸附剂树脂是与二乙烯基苯交联的苯乙烯的共聚物。

5 在本发明中，术语“纯西司他汀”是指通过 HPLC 测得纯度为 98%或更高的西司他汀。

典型的纯化西司他汀的方法包括将粗制西司他汀溶液装载到非离子吸附剂树脂柱上，用去离子水洗涤直到不能检出卤化物离子为止。然后用有机或含水有机溶剂洗脱树脂，并按照需要用此领域已知的常规方法，如浓缩、沉淀和重结晶，从洗
10 脱液中分离纯西司他汀。然而，也可使用其它纯化方法，如用吸附剂树脂制浆。

根据本发明另一方面，提供了将 E-异构体异构化成西司他汀的方法。所述方法包括在 pH 约 0.5-1.5 下加热含有相应不需要的 E-异构体的西司他汀溶液。我们还发现，用这种方法获得的西司他汀大大降低了降解产物的形成。

含有相应 E-异构体的西司他汀溶液优选直接从制备西司他汀的反应混合物获
15 得。西司他汀可用现有技术所述的任何多步方法制造。

异构化优选在 85-95°C 进行。pH 被调至 0.5-1.5，更优选为 0.5-1，最优选为约 0.5。可使用任何酸来调节溶液的 pH。优选使用盐酸。

在本发明优选地实施方案中，本发明的两个方面是结合是，即在异构化步骤后进行纯化步骤以获得纯西司他汀。

20

发明详述

在以下部分通过实施例描述了优选实施方案以阐述本发明的方法。然而，这些实施方案不是要以任何方式限制本发明的范围。

25

实施例 1

制备西司他汀

将盐酸半胱氨酸一水合物(166.3g)溶于水(1.2L)。在此溶液中加入氢氧化钠水溶液(113.7g溶于400ml水)和7-氯-2-[[(1S)-2,2-二甲基环丙烷]羧酰氨基]-2-庚烯酸]的钠盐(200g)。反应混合物在室温下搅拌。用浓盐酸将 pH 调至 0.5 之后将
30 反应混合物在 85-90°C 下加热 30 分钟以将相应的 E 异构体(用 HPLC 测得占 5%)异构化成西司他汀。

纯化西司他汀

将以上所得反应混合物置于装有 diaion HP-20 树脂作为吸附剂的柱子上。用水洗涤柱子以除去氯化钠，然后用甲醇的水溶液洗脱产品。收集含有纯产品的柱组分并浓缩以获得纯西司他汀(160g；通过 HPLC 测得纯度为 99%)。

5

实施例 2

用 dean-stark 分水器在甲苯中回流乙基-7-氯-2-氧代-庚酸酯(25g)、(S)-2,2-二甲基环丙烷羧酰胺(13.68g)和[对-甲苯]磺酸(0.125g)以从反应混合物中共沸除去水。缩合完成后，用稀盐酸和亚硫酸氢钠水溶液洗涤反应混合物以分别除去未反应的(S)-2,2-二甲基环丙烷羧酰胺和乙基-7-氯-2-氧代-庚酸酯。然后浓缩有机溶液以减压回收甲苯。室温下在变性酒精存在下用氢氧化钠水溶液水解所得油状的 7-氯-2-[[(1S)-2,2-二甲基环丙烷]羧酰胺]-2-庚烯酸乙酯。水解后，将反应混合物减压浓缩至一半体积并用甲苯洗涤。在上述含水层加入盐酸半胱氨酸一水合物(29.7g)和氢氧化钠水溶液。在室温下搅拌反应混合物直到 7-氯-2-[[(1S)-2,2-二甲基环丙烷]羧酰胺]-2-庚烯酸完全转换成产物。用浓盐酸将 pH 调至 0.5 之后在 85-90℃下加热反应混合物以将相应的 E 异构体异构化成西司他汀。

10

15

纯化西司他汀

将所得反应混合物置于装有 diaion HP-20 树脂作为吸附剂的柱子上。用水洗涤柱子以除去氯化钠，然后用甲醇的水溶液洗脱产品。收集含有纯产品的柱组分并浓缩以获得纯西司他汀(16.3g；通过 HPLC 测得纯度为 99.2%)。

20

尽管已通过特定实施方案描述了本发明，某些修饰和等价变化对于精通此领域的技术人员而言是显而易见的，它们包括在本发明的范围之内。