



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480010386.9

[45] 授权公告日 2007 年 12 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 100357294C

[22] 申请日 2004.3.18

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

[21] 申请号 200480010386.9

代理人 黄革生 林柏楠

[30] 优先权

[32] 2003.3.24 [33] JP [31] 081273/2003

[86] 国际申请 PCT/JP2004/003622 2004.3.18

[87] 国际公布 WO2004/085443 日 2004.10.7

[85] 进入国家阶段日期 2005.10.17

[73] 专利权人 桑多斯股份公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 今井英治 丹羽宏之

[56] 参考文献

JP1-250384 1989.10.5

WO02/098884 2002.12.12

审查员 李跃然

权利要求书 1 页 说明书 22 页 附图 6 页

[54] 发明名称

7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 羟基亚氨基乙酰胺 - 3 - 乙烯基 - 3 - 头孢烯 - 4 - 羧酸(顺式异构体)的新型晶体和其制备方法

[57] 摘要

一种 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 羟基亚氨基乙酰胺 - 3 - 乙烯基 - 3 - 头孢烯 - 4 - 羧酸(顺式异构体)新的晶体(B型晶体)，其特征在于：在其粉末 X 射线衍射图谱中，它在下列表 1 列出的衍射角处显示出峰值；表 1 中的衍射角 2θ (°) 是大约 11.7、大约 16.1、大约 18.6、大约 21.2、大约 22.3、大约 24.4、大约 26.2，和用于制备新晶体的一种方法，包括在 -5 至 5°C 温度下、在酸性状态中、从溶液形成晶体。晶体不是松散的，显示了良好的稳定性和良好的过滤性能，并且在水中的溶解性很好，并因此可以很容易地制备。

-
1. 一种制备 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的新晶体的方法，包括在-5℃至5℃的温度范围酸化含有 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的溶液，导致晶体形成。
 2. 按照权利要求1的 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的新晶体的制备方法，其中溶液的酸性状态具有1至3的pH值。
 3. 按照权利要求1或2的 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的新晶体的制备方法，其中含有7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的溶液是该化合物的碱金属盐水溶液。
 4. 按照权利要求1或2的 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的新晶体的制备方法，其中酸性状态下的溶液的温度是0℃至2℃。

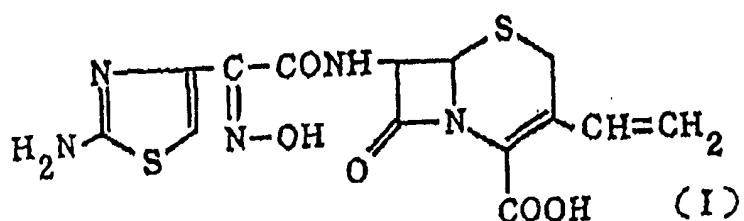
7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺
-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)
的新型晶体和其制备方法

技术领域

本发明涉及 7-取代的-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸的新晶体及其制备方法，该化合物具有广泛的抗菌谱并用作药物例如抗菌剂等等。更具体地说，本发明涉及用作药物例如抗菌剂等等的 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的一种新晶体，和其制备方法。

背景技术

依据本发明的 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)是一种下列化学式(I)的化合物(在此说明书中以后简称“化合物(I)”)。



化合物(I)是用作药物例如抗菌剂等等的已知化合物，并在日本药典中被称为“CEPHDINYL”。具体与化合物(I)有关的是，例如已经公开的日本专利申请出版物(JP-B)No.1-49273描述了其化学结构、各种性质等等，并以实施例的方式描述了其制备方法等等，进一步的，通过同一申请人的随后研究，在JP-B No.6-74276中确定这里所描述的化合物是非晶形的化合物。然而，这些非晶形化合物具有体积大、

纯度低、不稳定、过滤速率低等等的问题，从而存在不适宜作为药物，从药物制备和保存的观点来看不易处理、和在大规模合成中同样操纵性差的问题。以上所述化合物(I)的开发者在JP-B No. 6-74276中描述了一种A类型晶体的化合物，作为化合物(I)的新晶形的物质，解决了以上所述问题。

非晶形的化合物(I)具有体积大、纯度低、不稳定和过滤速率低以及从药物制备和保存的观点来看不易操纵的问题，以上所述化合物(I)的A类型晶体改进了这些难题，然而，这些性能还是不能令人足够满意。本发明的目的是提供一种新晶形的化合物(I)，该化合物(I)进一步改进了这些难题、显示了特别在水中的极优的溶解性，并仅需要简单的制备过程。

发明内容

本发明人已经深入地进行了研究以解决这种难题，结果成功获得了化合物(I)的一种新晶体，其在水中比已知的A类型晶体具有更加出色的溶解性、需要更加简单的制备过程、并具有新的晶形，从而完成了本发明(在下文中，具有新晶形的这种化合物(I)被称为“化合物(I)的B型晶体”)。

也就是本发明基本上具有下列内容。

(1) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的一种新晶体，其特征在于，在其粉末X射线衍射图谱中，它在下列表1中所示的衍射角处显示了峰值：

表 1

| 衍射角 $2\theta (^{\circ})$ |
|--------------------------|
| 大约 11.7 |
| 大约 16.1 |
| 大约 18.6 |
| 大约 21.2 |
| 大约 22.3 |
| 大约 24.4 |
| 大约 26.2 |

(2) 按照(1)的 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的新晶体，是在含有7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的酸性状态溶液中、在-5℃至5℃的温度范围通过结晶获得的。

(3) 按照(1)或(2)的 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的新晶体，其中含有7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的溶液是该化合物的碱金属盐的水溶液。

(4) 按照(1)至(3)的任一项的 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的新晶体，是通过控制 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的碳酸氢钠水溶液的 pH 值从 1 至 3、同时在从-5℃至5℃的温度范围冷却溶液而获得的。

(5) 一种制备 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的新晶体的方法，包括

在-5℃至5℃的温度范围酸化含有7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的溶液，导致晶体形成。

(6) 按照(5)的7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的新晶体的制备方法，其中溶液的酸性状态具有1至3的pH值。

(7) 按照(5)或(6)的7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的新晶体的制备方法，其中含有7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的溶液是该化合物的碱金属盐水溶液。

(8) 按照(5)至(7)的任一项的7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的新晶体的制备方法，其中酸性状态下的溶液的温度是0℃至2℃。

(9) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的新晶体的无水形式的制备方法，其中将按照(5)至(8)的任一项获得的新晶体在温度从-5℃至-80℃下进一步冷冻，然后进行真空干燥。

(10) 按照(9)的7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的新晶体的无水形式的制备方法，其中真空干燥的条件包括0.1至0.001 mmHg的真空度和-20至35℃的温度。

附图的简要说明

图 1 是本发明化合物 (I) 的 B 型晶体的单水合物的 X 射线衍射图，而图 2 是本发明化合物 (I) 的 B 型晶体的单水合物的红外吸收光谱图。图 3 是本发明化合物 (I) 的 B 型晶体的无水形式的 X 射线衍射图，而图 4 是本发明化合物 (I) 的 B 型晶体的无水形式的红外吸收光谱图。图 5 是在参考实施例中获得的化合物 (I) 晶体的无水形式的 X 射线衍射图，而图 6 是在参考实施例中获得的化合物 (I) 晶体的无水形式的红外吸收光谱图。

具体实施方式

通过本发明获得的 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的 B 型晶体(新晶体)的物理化学性能和其制备方法，在下面作出了详细描述。

1) B 型晶体的粉末 X 射线衍射图谱

通过以上所述的本发明制备方法获得的 B 型晶体，是在化合物 (I) 的单水合物晶体的冷冻干燥处理之前、和冷冻干燥处理之后，化合物 (I) 的 1/4-水合物或无水形式的晶体。

这种化合物 (I) 的新晶体的 B 型晶体，在其粉末 X 射线衍射图谱中，在列于下列表 2 中的衍射角 [2θ (°)] 处显示了特征峰：

表 2

| 衍射角 2θ (°) | 相对强度 |
|------------|------|
| 大约 11.7 | 100 |
| 大约 16.1 | 49 |
| 大约 18.6 | 94 |
| 大约 21.2 | 74 |
| 大约 22.3 | 79 |
| 大约 24.4 | 82 |
| 大约 26.2 | 95 |

这种 B 型晶体，其是通过上述表 2 中的 X 射线衍射图谱所表示的化合物 (I) 的新晶体，具有 X 射线衍射图谱，峰值的位置显然不同于在 JP-B No. 6-74276 中描述的上述 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的 A 类型晶体，因此是具有新晶体结构的化合物。

正如一个具体的实施例所显示的这种粉末 X 射线衍射图谱那样，在随后描述的实施例 1 中获得的、化合物 (I) 的 B 型晶体的单水合物的粉末 X 射线衍射图谱示于图 1，在实施例 2 中获得的化合物 (I) 的 B 型晶体的无水形式的粉末 X 射线衍射图谱示于图 3。然而，这些衍射图谱仅仅作为参考提及，并且基本上在上述衍射图谱的相同位置具有显示特征峰的粉末 X 射线衍射图谱的化合物 (I) 的单水合物或无水形式的任何晶体，都被确定为本发明化合物 (I) 的 B 型晶体，其是新晶体。

2) 红外吸收光谱

正如一个红外吸收光谱数据的例子那样，在随后描述的实施例 1 中获得的化合物 (I) 的 B 型晶体的单水合物红外吸收光谱示于图 2 中，在实施例 2 中获得的化合物 (I) B 型晶体的无水形式的红外吸收光谱示于图 4 中。然而，这些图谱仅仅作为参考提及，并且具有基本上与这些图谱相同的红外吸收光谱的化合物 (I) 的单水合物或无水形式的任何晶体，都被确定为化合物 (I) 的 B 型晶体，其是新晶体。

3) 制备化合物 (I) 的 B 型晶体的方法

利用通常已知的方法、例如在 JP-B 1-49273 中描述的方法制备的 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)是非晶形的，而通过在 JP-B 6-74276 中描述的方法制备的化合物是 A 类型晶体的化合物，然而，按照本发明的方法，

可以获得不同于它们的、新晶体的B型晶体化合物。

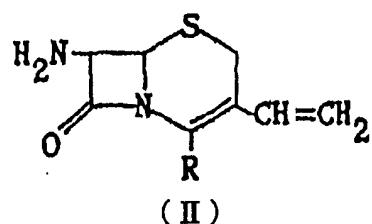
按照本发明的方法，在酸性状态下、在从-5°C至5°C的温度范围，通过结晶含有7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(化合物I)的溶液，可以获得化合物(I)的B型晶体的单水合物。

含有用于本文中化合物(I)的溶液的优选例子包括，通过在碱金属盐例如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾等等的水溶液中溶解化合物(I)而获得的那些溶液。在水溶液中碱金属盐的浓度优选1至20 wt%，进一步优选1至5 wt%。如果需要的话，可将化合物(I)的这种溶液进一步用活性碳、非离子吸附树脂、矾土、酸性氧化铝等等进行柱层析，然后加入酸性物质例如盐酸、磷酸等等，以控制溶液的pH值在1至3的酸性范围，导致形成化合物(I)的单水合物晶体。这种酸化操作在-5°C至5°C的温度范围内进行是必要的。利用这种酸化的晶体形成条件包括，进一步优选1.5至2.5的pH值和0°C至2°C的温度。维持这种条件的同时，轻轻搅拌含有化合物(I)的溶液0.5至2小时，形成晶体。通过常规方法过滤这种晶体，并在25°C至30°C减压干燥。通过如上所述的方法，获得上述化合物的B型晶体的单水合物。通过卡尔费希尔(Karl Fischer)法测定的所得化合物(I)B型晶体的单水合物的水含量大约为4至4.5 wt%。

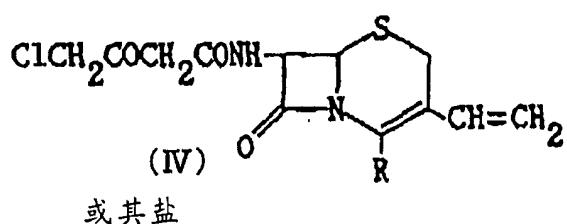
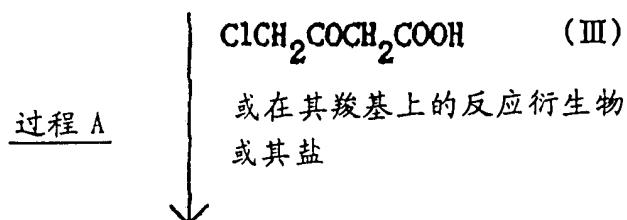
由此获得的化合物(I)的B型晶体的单水合物，可以在从-5至-80°C的温度下冷冻，优选-10至-30°C，然后在0.1至0.001 mmHg的减压下真空干燥100至200小时，优选0.01至0.001 mmHg，获得化合物(I)的B型晶体的1/4水合物或无水形式(其中的结晶水已经被除去)。真空干燥温度是-20至35°C，优选-15至30°C，最优选-15至25°C。通过选择冷冻真空干燥条件，可以获得化合物(I)的B型晶体的1/4水合物和无水形式之间的各种水合物。

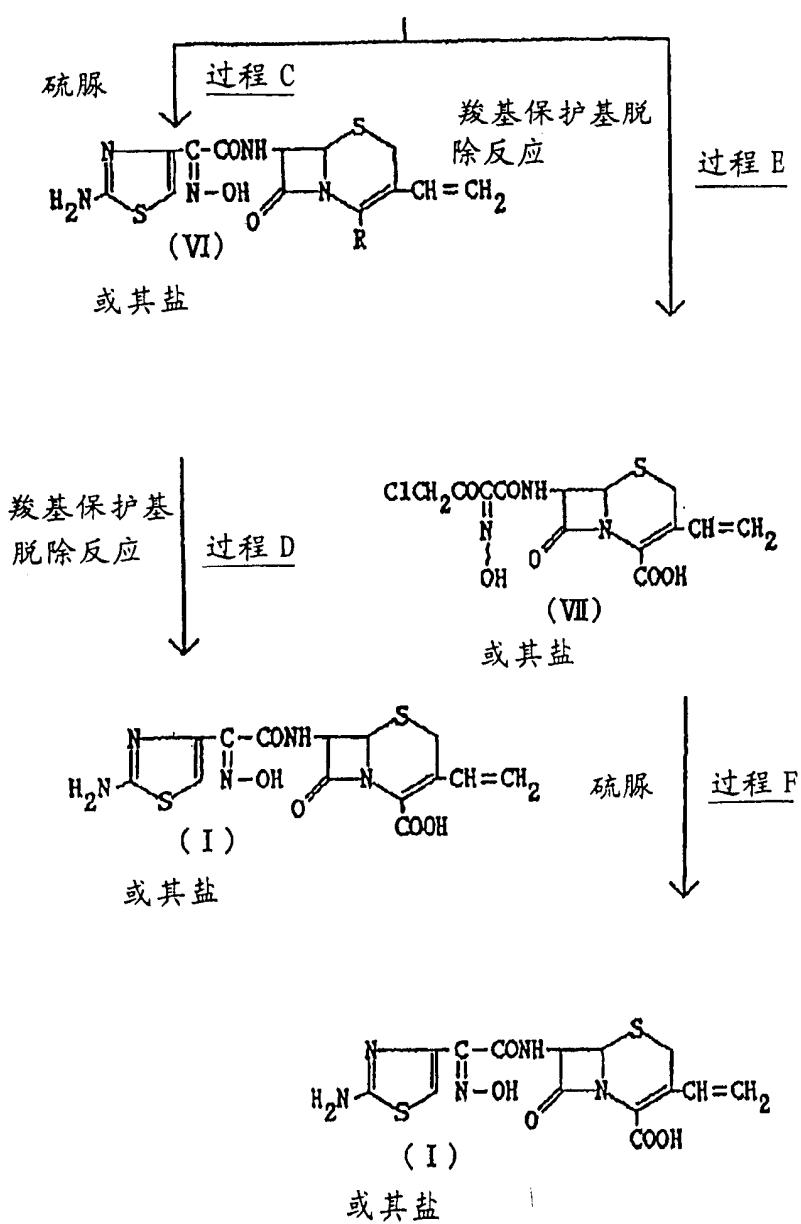
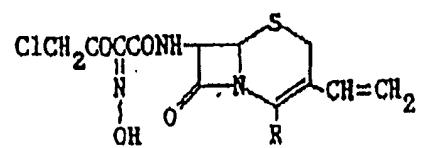
紧接着将举例说明本发明中制备化合物(I)的方法及使用的原料。

虽然可以通过上述JP-B No. 1-49273中描述的方法制备化合物(I)或其盐，但优选按照下列反应路线的方法、以特别高的产率获得化合物(I)。



或在其氨基上的反应衍生物
或其盐





在这个反应式中，R是指“被保护的羧基”，作为合适的被保护羧基R，所提及的是通常在头孢菌素化合物领域中所使用的那些，其例子包括酯化的羧基。优选的“酯化羧基”的例子包括芳基(低级)烷氧羰基基团等等，例如苄氧羰基基团，二苯甲基氧基羰基，三苯甲基氧基羰基等等。

化合物(I)的合适的盐是常规无毒的盐，例如与碱形成的盐，酸-加成盐等等，其例子包括碱金属盐，例如钠盐，钾盐等等；碱土金属盐例如钙盐，镁盐等等；与无机碱形成的盐，例如铵盐等等；与有机碱形成的盐，例如与有机胺形成的盐，例如三乙胺盐，吡啶盐，甲基吡啶盐，乙醇胺盐，三乙醇胺盐，二环己基胺盐，N,N'-二苄基乙二胺盐等等；无机酸-加成盐，例如盐酸盐，氢溴酸盐，硫酸盐，磷酸盐等等；有机羧酸-加成盐或有机磺酸-加成盐例如甲酸盐，乙酸盐，三氟乙酸盐，马来酸盐，酒石酸盐，甲磺酸盐，苯磺酸盐，对甲苯磺酸盐等等；有机酸-加成盐例如3-(N-甲酰基-N-羟氨基)丙基膦酸盐，2-羟基-3-(N-羟氨基)丙基膦酸盐等等；与碱性氨基酸或酸性氨基酸例如精氨酸，天冬氨酸，谷氨酸等等形成的盐。

接下来，将用以上所述反应路线详细地举例说明制备化合物(I)的方法。

首先，过程A的化合物(IV)或其盐可以通过化合物(II)或在其氨基上的反应衍生物、或其盐与化合物(III)或在其羧基上的反应衍生物、或其盐反应来制备。

作为在化合物(II)氨基上的反应衍生物，可提及的是常规的衍生物，例如，通过化合物(II)与甲硅烷基化合物例如三甲基甲硅烷基乙酰胺，二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺，二(三甲基甲硅烷基)脲等等反应制备的甲硅烷基衍生物，且作为化合物(III)的反应衍生物，所提及的

是酸卤化物例如酰基氯，酸溴化物 (acid bromies) 等等，且这些酸卤化物可以通过双烯酮和卤素反应制备。

作为化合物 (II) 的盐，可提及的例子是化合物 (I) 的酸加成盐本身，且作为化合物 (III) 的盐，可提及的例子是化合物 (I) 与碱形成的盐本身。

反应通常在常规的溶剂中进行，该溶剂不会对此反应产生相反的影响，例如水，丙酮，二噁烷，乙腈，氯仿，苯，四氯化碳，二氯甲烷，氯化乙烯，四氢呋喃，乙酸乙酯，N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺，吡啶，六甲基磷酰胺等等，或其混合物。反应温度没有特别的限制，且反应通常在冷却下或加热下进行。

在过程 B 中化合物 (V) 可以通过化合物 (IV) 或其盐与一种亚硝化 (nitrosotizing) 试剂反应制备。

亚硝化试剂包括亚硝酸和它们的衍生物，亚硝酰卤例如亚硝酰氯，亚硝酰溴等等，亚硝酸碱金属盐例如亚硝酸钠，亚硝酸钾等等，烷基亚硝酸酯例如亚硝酸丁酯，戊基亚硝酸酯，亚硝酸异戊酯等等。当使用亚硝酸的盐，例如，其碱金属盐作为亚硝化试剂时，优选反应在无机或有机酸例如，盐酸，硫酸，甲酸，乙酸等等的存在下进行。

反应通常在常规的溶剂中进行，该溶剂不产生对此反应相反的影响，例如水，乙酸，苯，甲醇，乙醇，四氢呋喃，二氯甲烷等等，或其混合物。反应温度没有特别的限制，且反应通常在冷却下或加热下进行。同样化合物 (V) 可以不经分离和纯化用作随后的过程 C 的原料。

过程 C 中的化合物 (VI) 或其盐可以通过化合物 (V) 与硫脲反应制备。反应通常在常规的溶剂中进行，该溶剂不产生对此反应相反的影

响，例如乙酸乙酯，二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，四氢呋喃，N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺，二噁烷，水，乙酸，甲酸等等，或其混合物。反应温度没有特别的限制，且反应通常在冷却下或加热下进行。

过程 D 中的化合物 (I) 或其盐可以通过使化合物 (VI) 或其盐进行羧基保护基的脱除反应制备。作为化合物 (VI) 的盐，可提及的是在化合物 (I) 中所举例说明的酸-加成盐本身。

作为在此反应中脱除羧基保护基的方法，所列出的是常规方法例如水解，还原等等。

(i) 水解

优选在酸存在的条件下进行水解。这样的酸的例子包括无机酸例如盐酸，氢溴酸，硫酸等等，有机酸例如甲酸，乙酸，三氟乙酸，丙酸，甲磺酸，苯磺酸，对甲苯磺酸等等，酸性离子交换树脂等等。当在这些酸之中使用有机酸例如三氟乙酸和对甲苯磺酸时，在阳离子捕集剂例如苯甲醚等等的存在下进行反应是合乎需要的。进一步的，代替以上所述的酸，同样可以使用 Lewis 酸例如三氟化硼、三氟化硼醚化物、三氯化铝、五氯化锑、氯化铁、氯化锡、四氯化钛、氯化锌等等，并且进一步的，同样，当使用 Lewis 酸时，反应可以在阳离子捕集剂例如苯甲醚等等的存在下进行。

水解通常在对该反应不产生相反影响的常规溶剂例如二氯甲烷、水、甲醇、乙醇、丙醇、叔丁醇、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二噁烷等等、或其混合物中进行，进一步的，同样，当以上所述酸是液体时，其可以用作溶剂。水解的反应温度没有特别的限制，且反应通常在冷却下或加热下进行。

(ii) 还原

还原是通过常规方法（包括化学还原和催化还原）进行的。

在化学还原中所使用的还原剂的例子包括金属例如锡、锌、铁等等或金属化合物例如氯化铬、乙酸铬等等与有机或无机酸例如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、盐酸、氢溴酸等等的组合。

作为在催化还原中使用的催化剂，可提及的是常规的催化剂例如铂催化剂例如铂板，铂棉，铂黑粉，胶体铂，氧化铂，白金丝等等，钯催化剂例如海绵钯，钯黑，氧化钯，钯碳，胶体钯，硫酸钯钡，碳酸钯钡等等，镍催化剂例如还原镍，氧化镍，阮内镍等等，钴催化剂例如还原钴，阮内钴等等，铁催化剂例如还原铁，阮内铁等等，铜催化剂例如还原铜，阮内铜，Ullmann铜等等。

还原通常在常规的溶剂中进行，该溶剂对此反应不产生相反的影响，例如水、甲醇、乙醇、丙醇、N,N-二甲基甲酰胺等等，或其混合物。进一步的，当在化学还原中使用以上所述的酸时，其可以用作溶剂。作为在催化还原中使用的溶剂，除了以上所述溶剂之外，可提及的是常规溶剂例如乙醚，二噁烷，四氢呋喃等等或其混合物。反应温度没有特别的限制，且反应通常在冷却下或加热下进行。

过程E中的化合物(VII)或其盐可以通过使化合物(V)进行羧基保护基的脱除反应制备。作为化合物(VII)的盐，可提及的是在化合物(I)中所举例说明的与碱形成的盐。在该反应中的羧基保护基的脱除反应，是用和过程D中所述的同样方法进行的。

过程F中的化合物(I)或其盐可以通过化合物(VII)或其盐与硫脲

反应制备。该反应是用和过程 C 中所述的同样方法进行的。

当在上述提及的方法中获得的化合物 (I) 是游离形式时，通过常规方法可以将其转变为盐，特别是酸加成盐。当该得到的化合物 (I) 是盐的形式时，通过常规方法可以将其转变为游离化合物。

用上述提及的制备方法制备的化合物 (I)，通过采用在其分离步骤中描述的、本发明化合物 (I) 的 B 型晶体的单水合物的制备方法，可以以新晶形的形式将其转变为化合物 (I) 的 B 型晶体的单水合物。正如已经描述的那样，将化合物 (I) 的 B 型晶体的单水合物进一步的在 -5 至 -80℃ 的温度下冷冻，并在 0.1 至 0.001 mmHg 的减压下真空干燥 100 至 200 小时，优选 0.01 至 0.001 mmHg。由此，可以获得化合物 (I) 的 B 型晶体的无水形式或 1/4 水合物。真空干燥温度是 -20 至 35℃，优选 -15 至 30℃，最优选 -10 至 25℃。

以上所述的制备是用于高产率获得化合物 (I) 的 B 型晶体的方法，并可以极安全地进行。它同样适合于大规模制备化合物 (I) 的 B 型晶体。

由此获得的本发明化合物 (I) 新晶体的 B 型晶体的无水形式或单水合物，相对紧密且体积不大，具有很高的晶体纯度，针对热、光等等非常稳定，同时在水中具有极优的溶解性。因此，尽管化合物 (I) 是最初用作抗菌剂的物质，作为其新晶体的 B 型晶体的无水形式或单水合物，由于上述出色的物理特性，可以容易地制备，也适合用于医药制剂，并且容易制备和保藏。

此外，化合物 (I) 的 B 型晶体的无水形式或单水合物具有足够大的过滤速率，并且具有可以很有效地进行制备的特点。因此，本发明化合物 (I) 的 B 型晶体的无水形式或单水合物，还是一种极其适合大规模

合成（例如工厂制备）的物质。此外，由于容易过滤，在提纯过程中不容易混入杂质，从而可以制备高质量的化合物(I)的B型晶体。

如上所述，本发明化合物(I)的B型晶体的无水形式或单水合物具有极其有益的优点，与通常已知的非晶形化合物(I)相比较是很有益的，并且提供了比化合物(I)的A类型晶体简单的制备方法。

通过下面的制备实施例和实施例将进一步详细描述本发明。除非另有说明，在每个实施例中的“%”是“wt%”。

制备实施例 1

将7-氨基-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸的二苯甲基酯的盐酸盐(26.6千克)溶于N,N-二甲基乙酰胺(78L)中，并将溶液冷却至-10℃。

分开地，将在-25℃或更低的条件下鼓入氯气(6.5 kg)泡获得的4-氯乙酰乙酸氯化物的二氯甲烷溶液，在-10至0℃的温度下伴随着搅拌滴入一种溶液中，该溶液是在二氯甲烷(130 L)中溶解双烯酮(7.6 kg)制备的。滴加完成之后，在同一温度下继续搅拌30分钟。

反应完成之后，在5℃伴随着搅拌将二氯甲烷(130 L)加入到反应液体中，然后在5℃伴随着搅拌加入6%碳酸氢钠水溶液(260 L)，然后除去有机层。然后将有机层在5℃下用水(156 L)洗涤。减压浓缩有机层至182 L，然后加入丙酮(130 L)，并减压浓缩至182 L。将丙酮(78 L)加入到浓缩液体中，然后，在20℃滴入甲醇(130 L)。搅拌10分钟之后，加入水(260 L)并将溶液伴随着搅拌冷却至5℃，然后静置过夜。

过滤沉淀的晶体，用30%甲醇水溶液(130 L)洗涤，然后干燥，获得7-(4-氯乙酰乙酰胺)-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸的二苯甲基酯

(31.3 千克)。

熔点：171℃

IR (Nujol): 3260, 1775, 1713, 1661, 1224, 698cm⁻¹

制备实施例 2

将 7-(4-氯乙酰乙酰胺)-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸的二苯甲基酯(30.8 千克)悬浮在二氯甲烷(290 L)中，并将悬浮液冷却至-5℃。冷却之后，加入 10.6 N 氯化氢四氢呋喃溶液(267 ml)，然后加入亚硝酸异戊酯(7.1 kg)，然后将混合物在 0℃ 搅拌 60 分钟。

将得到的 7-(4-氯-2-羟基亚氨基乙酰胺)-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲基酯的二氯甲烷溶液，用 1 小时加入到通过在 N,N-二甲基乙酰胺(78 L)中溶解硫脲(6.5 kg)制备的溶液中，同时在减压浓缩下完成它们的反应。蒸出二氯甲烷，然后在 50℃ 继续搅拌 30 分钟。反应完成之后，在 20℃ 加入丙酮(145 L)和 5% 碳酸氢钠水溶液(73 L)，并将此溶液用 20 分钟滴入水(290 L)中，同时保持 20℃ 温度。滴加完成之后，用 5% 碳酸氢钠水溶液控制溶液的 pH 值至 6，伴随着搅拌将得到的溶液冷却至 5℃，然后静置过夜。

滤去沉积的沉淀，用 40% 丙酮水溶液(145 L)洗涤，然后干燥，获得非晶形的 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸的二苯甲基酯(顺式异构体)(36.9 千克)。

IR (Nujol): 3320, 1782, 1720, 1670, 1618, 1528, 1220, 698cm⁻¹

实施例 1

将 25.0 克的 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸的二苯甲基酯(非晶形的)溶于二氯甲烷(150 毫升)和苯甲醚(15 毫升)的混合液体中。在 5℃伴随着搅拌，向得到的溶液中滴入 2,2,2-三氟乙酸(500 ml)，然后继续搅拌 30 分钟。

将反应液体减压浓缩，获得残余物，并将二异丙醚(250 ml)加入到残余物中，获得固态物质(16.5 g)。将其研磨并溶于异丙醇(80 ml)中，用活性碳(1.6 g)处理，然后在 5℃静置溶液 3 小时。滤去得到的沉积物，获得无色晶体(7.8 g)(该晶体包括一摩尔的异丙醇)。

将得到的该晶体(6.0 g)加入到水(300 ml)中，使用饱和碳酸氢钠水溶液控制其 pH 值至 6.0。然后，将此溶液冷却至 0℃，用 4N 盐酸(7 mL)控制其 pH 值至 2.0，导致从该溶液中析出晶体。将得到的晶体过滤并在 25℃减压干燥 12 小时，获得 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的晶体(5.8 克)。

作为该晶体的热分析结果，在 48.7℃观察到热吸收峰，并确定重量减少 6.56%。通过卡尔费希尔法测量水含量，测得水含量为 4.11%(单水合物计算值：4.36%)。根据这些结果，确定上面获得的晶体是单水合物。

在下列测量条件下，将晶体施加到 X 射线衍射计(Shimadzu Corp. 制造，XRD-6000)中，测量其粉末 X 射线衍射图谱。

| | |
|------|-------|
| 对阴极： | Cu |
| 滤光器： | Ni |
| 管电压： | 30 kv |
| 管电流： | 10 mA |
| 检测器： | 闪烁计数器 |

此测定的结果示于图 1 和表 3 中。

表 3

| 对比试验 | 衍射角 $2\theta (^{\circ})$ | 相对强度 |
|------|--------------------------|------|
| ○ | 11.72 | 100 |
| ○ | 16.10 | 49 |
| ○ | 18.55 | 94 |
| ○ | 21.18 | 74 |
| ○ | 22.28 | 79 |
| | 23.62 | 10 |
| ○ | 24.37 | 82 |
| ○ | 26.22 | 95 |
| | 28.00 | 21 |

在表 3 中，在对比试验列标注“○符号”的峰值表示具体说明化合物(I)的 B 型晶体的特殊峰值。因此人们发现，在上面实施例 1 中获得的 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的晶体是其 B 型晶体的单水合物。

此外，这里获得的上述单水合物新晶体的红外吸收光谱图示于图 2 中。

IR (Nujol): 1780, 1460 cm^{-1}

实施例 2

同样地，将实施例 1 中从 pH 值 2.0 的溶液中沉积的晶体过滤，在 -20°C 温度下冷冻保藏过夜，然后在 0.01 mmHg 的真空中、在室温 (20

℃)下真空干燥 158 小时, 获得 21 克 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的晶体。通过卡尔费希尔法测量水含量, 发现 1.05% 的水含量。根据这些结果, 确定这里获得的晶体是 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的无水物。

在下列测量条件下, 将晶体施加到 X 射线衍射计 (Shimadzu Corp. 制造, XRD-6000) 中, 测量其粉末 X 射线衍射图谱。

| | |
|------|-------|
| 对阴极: | Cu |
| 滤光器: | (Ni) |
| 管电压: | 40 kV |
| 管电流 | 30 mA |
| 检测器: | 闪烁计数器 |

此测定的结果示于图 3 和表 4 中。

表 4

| 对比试验 | 衍射角 2θ (°) | 相对强度 |
|------|-------------------|------|
| ○ | 11.75 | 100 |
| ○ | 16.22 | 41 |
| ○ | 18.60 | 79 |
| | 19.42 | 40 |
| | 21.00 | 54 |
| ○ | 21.24 | 65 |
| ○ | 22.33 | 63 |
| ○ | 24.45 | 65 |
| | 25.70 | 39 |
| ○ | 26.32 | 76 |

在表 4 中, 在对比试验列标注“○符号”的峰值表示具体说明化合物(I)的 B 型晶体的特殊峰值。因此人们发现, 在上面实施例 2 中获

得的 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的晶体是其B型晶体的无水形式。

此外，上面获得的上述B型晶体的无水形式的红外吸收光谱图示于图4中。

IR (Nujol): 1770, 1665, 1460 cm⁻¹

实施例 3

使用实施例2中获得的7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的B型晶体的无水形式、和通过在22℃在实施例1中从pH值3.6的碳酸氢钠水溶液中析出晶体获得的化合物(I)的A型晶体，测定其在水中的溶解速度。

也就是说，将上述A型晶体或B型晶体各10 mg放入50 mL的离子交换水中，并在60转每分的速度下溶解，随着时间的推移，通过液相色谱测定各个晶体在溶液中的浓度。结果见表5。

表 5

| 经过时间(min) | A型晶体浓度(洗出物%) | B型晶体浓度(洗出物%) |
|-----------|--------------|--------------|
| 110 | 32.7 | 72.8 |
| 340 | 39.7 | 78.4 |
| 700 | 63.7 | 91.1 |

从这些结果看出，本发明化合物(I)的B型晶体的无水形式，与传统的A型晶体相比较，在水中具有更加出色的溶解性，并且当用作药物时，预期可以提高其吸收效果。

参考实施例 1

将在实施例1中获得的7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基

乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)晶体的单水合物，在60℃小时、在五氧化二磷的存在下减压真空干燥，获得7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸(顺式异构体)的无水形式晶体。

在与实施例1相同的条件下，将该晶体施加到X射线衍射计中，测定粉末X射线衍射图谱。

测定的结果示于图5和表6中。

表 6

| 对比试验 | 衍射角 2θ (°) | 相对强度 |
|------|------------|------|
| ○ | 11.40 | 100 |
| ○ | 16.10 | 37 |
| | 18.38 | 27 |
| | 19.78 | 51 |
| | 21.89 | 23 |
| | 22.17 | 14 |
| | 23.48 | 14 |
| | 24.67 | 10 |
| | 27.86 | 16 |
| | 31.59 | 71 |

在表6中，在对比试验列标注“○符号”的峰值表示相当于化合物(I)的B型晶体的特殊峰值的峰值。然而，在其它衍射角处没有观察到B型晶体的特殊峰值，很难断定在此条件下制备的化合物(I)的晶体是否是B型晶体。

此外，这里获得的上述新晶体的红外吸收光谱图示于图6中。

IR (Nujol): 1770, 1665, 1460 cm⁻¹

工业实用性

本发明化合物(I)的B型晶体的无水形式或单水合物，体积不大，具有很高的晶体纯度，针对热、光等等极其稳定，同时在水中具有极优的溶解性，因此很容易形成制剂，适合于用作医学制剂，并且在制备和保存过程中容易操纵。

此外，化合物(I)的B型晶体的无水形式或单水合物具有足够大的过滤速度，以及具有可以很有效地进行制备的特征，可有效用于医学制剂。

图 1

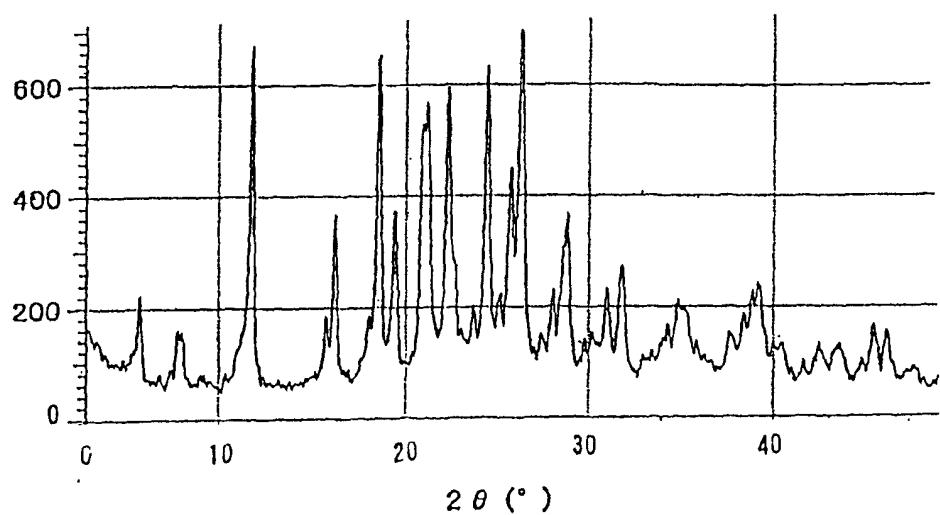


图 2

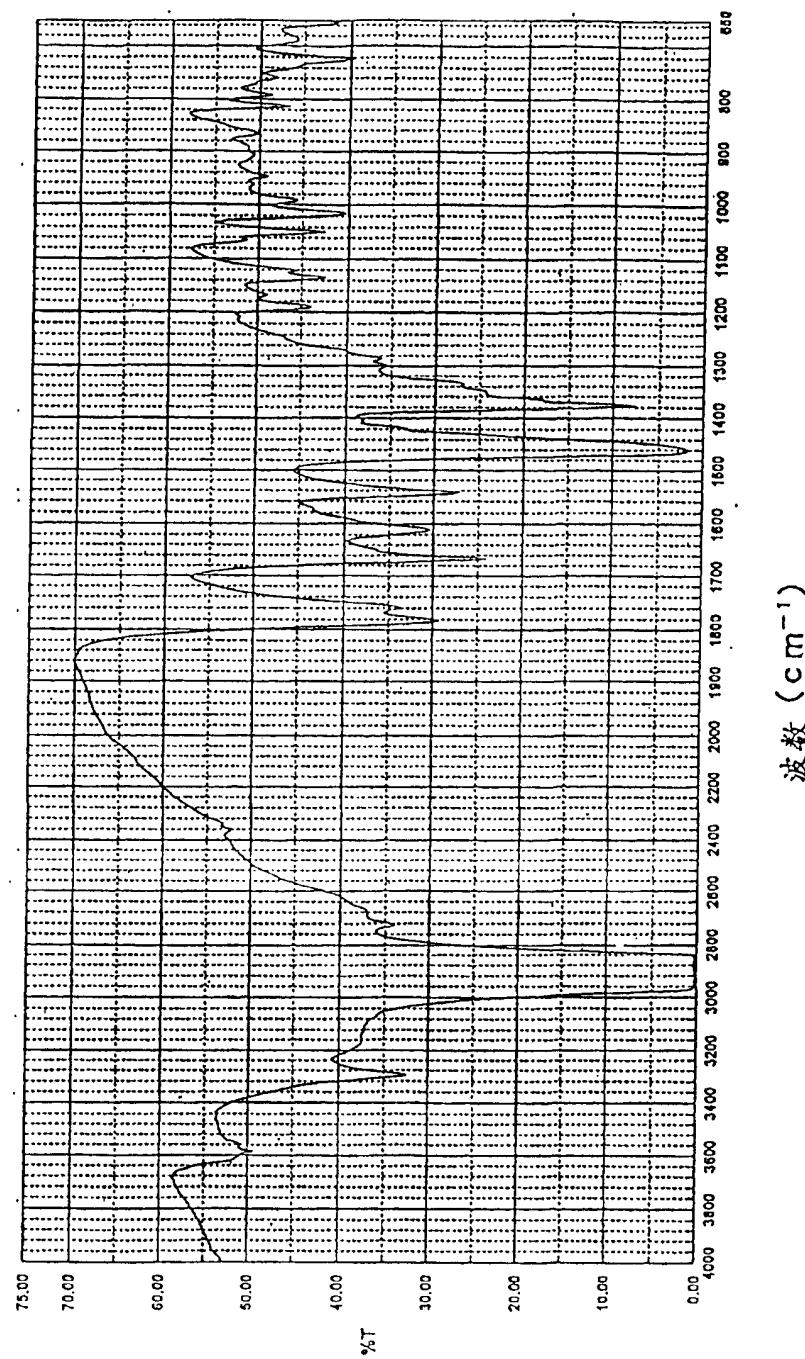


图 3

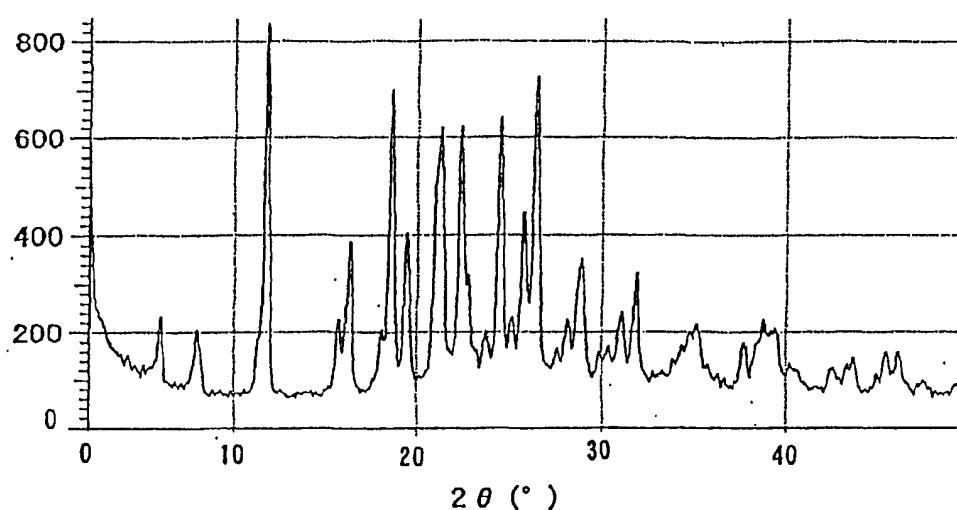


图 4

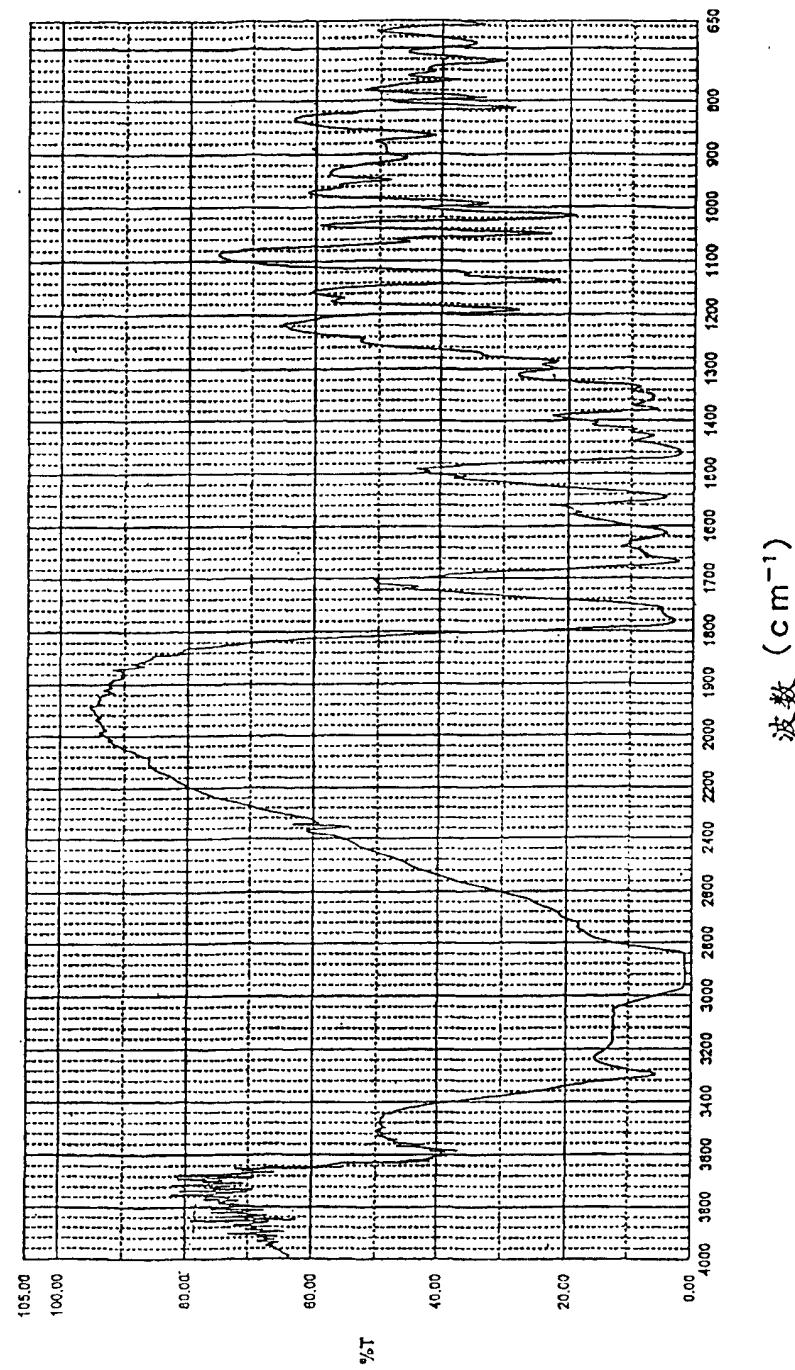


图 5

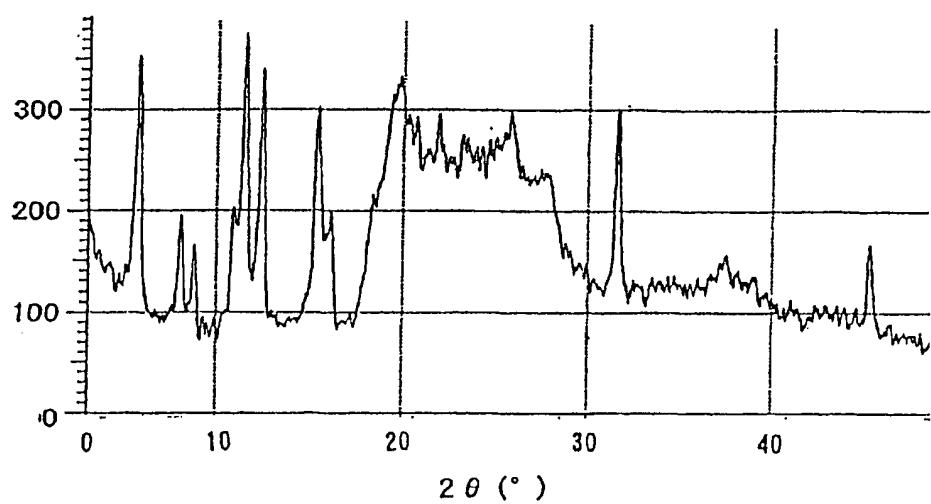


图 6

