



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02816342.7

[43] 公开日 2004 年 11 月 10 日

[11] 公开号 CN 1545514A

[22] 申请日 2002.8.21 [21] 申请号 02816342.7

[30] 优先权

[32] 2001.8.27 [33] IN [31] 700/MAS/2001

[86] 国际申请 PCT/IN2002/000169 2002.8.21

[87] 国际公布 WO2003/018578 英 2003.3.6

[85] 进入国家阶段日期 2004.3.9

[71] 申请人 阿拉宾度药业有限公司

地址 印度阿呢德拉普德什省海德拉巴德市

[72] 发明人 摩西·塔卡西纳·查恩迪兰

萨塔纳拉亚纳·叶南

丹德拉·拉梅什

西瓦库玛拉·桑德拉姆·米纳科什

[74] 专利代理机构 北京申翔知识产权代理有限公司

代理人 周春发

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称 β 型晶体无水氨曲南的生产方法

[57] 摘要

本发明描述了一种无水 β 型 (Z) - 2 -
[[(2 - 氨基 - 4 噻唑) [[顺 - (2S, 3S) - 2 -
甲基 - 4 - 氧代 - 1 - 硫代 - 3 - 氮杂环丁烷基] 氨基
甲酰] 亚甲基] 氨基] 氧代] - 2 - 甲基丙酸(也被称为氨曲南)的生产流程。

1、制备无水 β 型(Z)-2-[[[(2-氨基-4噻唑)[[顺-(2S,3S)-2-甲基-4-氧代-1-硫代-3-氮杂环丁烷基]氨基甲酰]亚甲基]氨基]氧代]-2-甲基丙酸(氨曲南)的方法,其包含有:

在-10-+15℃的温度下,将 α -型氨曲南溶于无水乙醇,经过无菌过滤后,再将溶液加热至50-55℃,以形成无水 β -型氨曲南结晶。

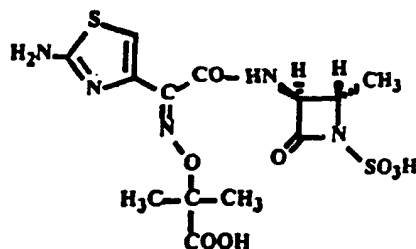
β 型晶体无水氨曲南的生产方法

技术领域

本发明涉及一种晶体无水 β 型 (Z) - 2 - [[[(2 - 氨基 - 4 - 噻唑) [[顺 - (2S,3S) - 2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 - 硫代 - 3 - 氮杂环丁烷基] - 氨基甲酰]亚甲基]氨基]氧代] - 2 - 甲基丙酸 [[(Z) - 2 - [[[(2 - amino - 4-thiazolyl) [[trans - (2S,3S) - 2 - methyl - 4 - oxo - 1 - sulfo - 3 - azetidiny] - carbamoyl]methylene]amino]oxy] - 2 - methylpropionic acid]] (也被称为氨曲南) 的生产方法。

背景技术

分子式I所示的氨曲南 (Aztreonam) 是一种人工合成的单环 β - 内酰胺类抗生素制剂 (synthetic monocyclic beta-lactam antimicrobial agent), 对革兰氏阴性微生物 (gram-negative organism) 具有抗菌活性。



分子式 I

一些参考文献披露了氨曲南的制备技术, 例如: 美国专利文献 4,775,670 和 5,194,604。目前已知氨曲南具有多形性 (polymorphism), 而且美国专利文献 4,826,973 已经报道了四种不同的氨曲南晶体结构

形式, 即 α -, β -, γ -, δ -型。 α -型是含水晶体 (hydrated crystals), 通常包含7-14%的水分, 存储稳定性差。因此, 应当将其转化成 β -型, 后者具备无水 (anhydrous)、防潮 (substantially non-hygroscopic) 以及具有良好的流动性 (possesses good flowability)、较小的表面积 (low surface area)、更强的固态稳定性 (enhanced solid state stability) 等特征, 更适于作为药用制剂。

美国专利文献第4,946,838号描述了 β -型氨曲南的制备流程, 即通过无水酒精 (anhydrous alcohol) 使 α -型结晶 (crystallization)。其中, α -型在55-60℃下可以溶解于甲醇和乙醇。在上述条件下, α -型会暂时溶解, 之后再结晶 (recrystallises), 自然形成 β -型氨曲南。上述流程不适合进行无菌生产 (sterile preparation), 因为氨曲南没有在水溶液中 (in solution) 保持足够长时间, 以进行无菌过滤 (aseptic filtration)。

美国专利文献第4,946,838号介绍了另一种制备 β -型氨曲南的方法。其中, α -型以三乙胺盐形式 (triethylamine salt) 溶解于无水乙醇 (anhydrous ethanol), 之后向其中加入无水氯化氢溶液 (anhydrous hydrogen chloride solution) 就可以得到 β -型氨曲南。虽然这种方法适于进行无菌过滤, 但目标产物却被三乙胺盐酸盐 (triethylamine hydrochloride) 污染。

在美国专利文献第4,946,838号介绍的再一种生产程序中, 在偶极非质子溶剂 (aprotic solvent), 例如乙腈 (acetonitrile) 中, 加入粘结剂 (silylating agent) 对 α -型进行处理, 以获得氨曲南粘结衍生物 (Aztreonam as silyl derivative) 的溶液。在上述溶液中加入乙醇, β -型即被沉淀出来。这种方法的产量很低, 同时在粘结过程 (silylation step) 中, 必须将 α -型溶解。下面将要介绍的本发明的目的就是要解决这些问题。

发明内容

本发明涉及一种全新的生产流程, 以制备高纯度、无菌晶体—无

水 β -型氨曲南。利用本发明，在无水乙醇（absolute ethanol）中配制 α -型氨曲南溶液时就不再需要加入三乙胺或粘结剂，而且这样配制的溶液可以进行无菌过滤以生成无菌 β -型氨曲南晶体。

值得关注的是，本发明可以使 α -型在低温下溶解于无水乙醇。 α -型氨曲南在-10-+15℃之间可以溶解于无水乙醇，当温度升高至50-55℃时，通过再结晶形成 β -型晶体。如果温度停留在-10-+15℃，该溶液中氨曲南将不会再结晶。 α -型氨曲南的这种不寻常的溶解性（solubility characteristic）至今未在文献中报告。但是，美国专利文献4,912,211号中的范例6对另一种抗生素（antibiotic）——头孢噻肟钠（cefotaxime sodium）的类似溶解性进行了描述。上述 α -型氨曲南溶液经碳处理后可以脱去颜色，也可以通过0.2微米的无菌过滤器以进行无菌制备（aseptic preparation）。

α -型氨曲南溶解于无水酒精，尤其是无水乙醇。温度范围是-10-+15℃，最佳温度是5-10℃。保持上述温度水平，分别应用活性炭（activated carbon）处理，净化滤器（clarification filter）和无菌滤器（sterile filter）过滤 α -型氨曲南溶液以获得无菌溶液。之后，将无菌滤出液（sterile filtrate）的温度升至50-55℃，就会形成无水 β -型氨曲南结晶。最后，上述产物还需经过真空过滤和干燥。通过这些程序制备的 β -型氨曲南适于作为药用制剂（pharmaceutical agent），在与基础物质，例如L-精氨酸（L-arginine）混合后，可以通过静脉注射和肌肉注射方式用药（intravenous and intramuscular administration）。

同以前的技术相比较，本发明的主要有益效果在于能够简化生产过程。现有技术的生产流程需要额外的步骤，即必须加入三乙胺或粘结剂使 α -型氨曲南溶解，从而进行无菌过滤。而在本发明的流程中， α -型氨曲南可以在低温下直接溶解于乙醇以获得一溶液，该溶液适合用来制备无菌 β -型氨曲南。

通过下面描述的流程，可以完成由 α -型氨曲南配制 β -型氨曲南。

附图说明

具体实施方式

在8-10℃下，将 α -型氨曲南（40g）加入预冷的无水乙醇中（2400ml），搅动30分钟以获得清亮液。仍在8-10℃下，以活性碳（1g）处理上述溶液15分钟。悬浮液（suspension）通过助滤剂（celite）加以过滤，剩余物质以乙醇（50ml）洗涤。之后，滤出液（filtrate）在2小时内被缓慢加热至50-55℃，并再结晶形成 β -型氨曲南。加热的悬浮液被冷却至15-20℃，搅动1小时并再次过滤。上述晶体产物在真空中进行干燥，并最终形成33g终产物。利用IR谱（IR spectrum）、粉末X射线衍射模式（powder X-ray diffraction pattern）和差示扫描量热法（differential scanning calorimetry）来确认这一终产物就是 β -型氨曲南。