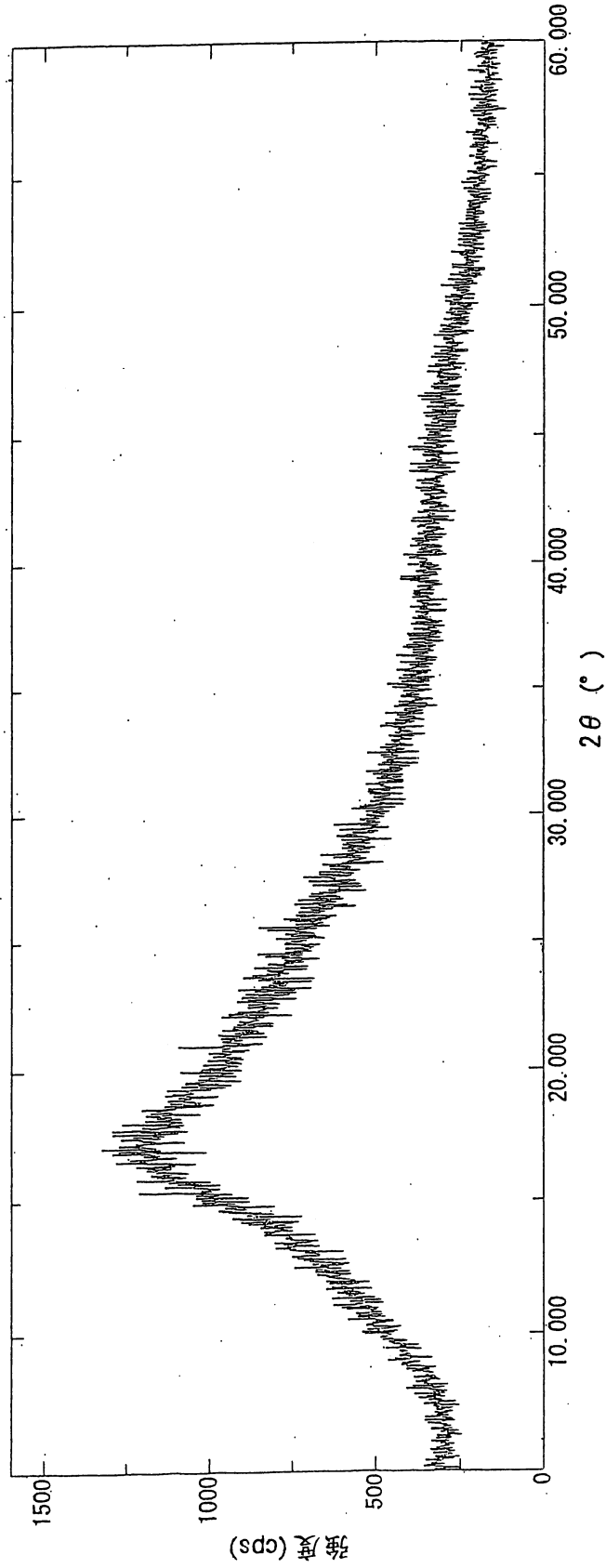
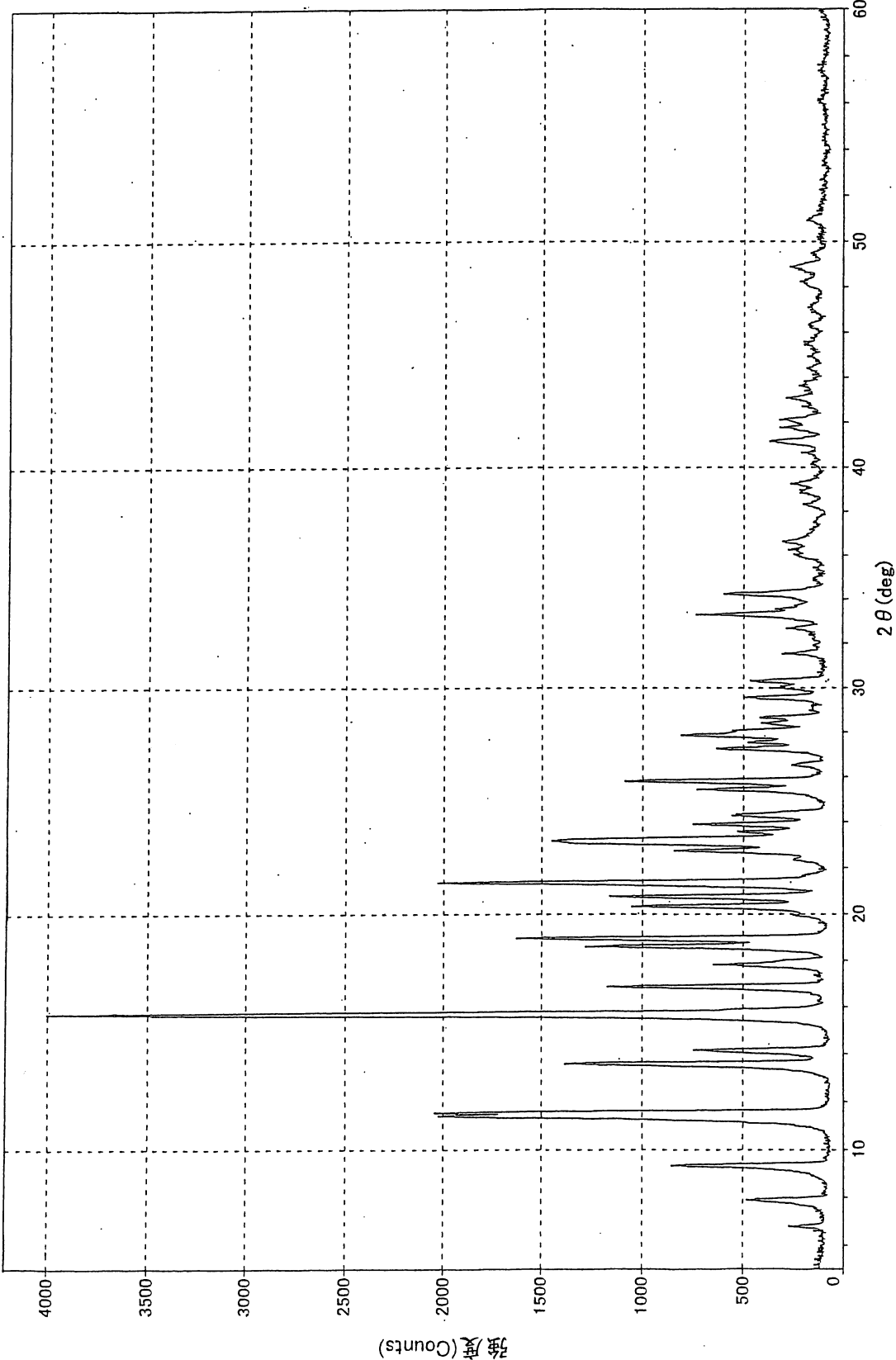


第 1 圖



第 2 圖



公告本

96年9月19日修正替換頁

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93130220

※申請日期：93.10.6

※IPC 分類：C07D 499/00 (2006.01)

499/18 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)2 β -氯甲基-2 α -甲基沛喃-3 α -羧酸二苯甲基酯之結晶及其製造方法**二、申請人：**(共 2 人)**姓名或名稱：**(中文/英文)

1. 大塚化學股份有限公司 / OTSUKA CHEMICAL CO., LTD.
2. 大鵬藥品工業股份有限公司 / TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

1. 森明平 / MORI, AKIHEI
2. 宇佐美通 / USAMI, TORU

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 日本國大阪府大阪市中心區大手通 3 丁目 2 番 27 號
2-27, OTEDORI 3-CHOME, CHUO-KU, OSAKA-SHI, OSAKA-FU, JAPAN
2. 日本國東京都千代田區神田錦町 1 丁目 27 番地
1-27, KANDANISHIKI-CHO, CHIYODA-KU, TOKYO-TO, JAPAN

國 籍：(中文/英文)

日本 / JAPAN

三、發明人：(共 2 人)**姓 名：**(中文/英文)

1. 和田功 / WADA, ISAO
2. 龜山豐 / KAMEYAMA, YUTAKA

國 籍：(中文/英文)

日本 / JAPAN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本； 2003.10.09； 特願 2003-350406

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

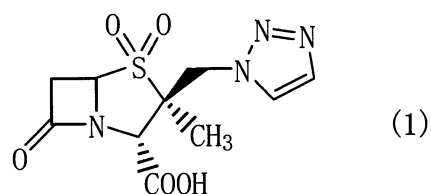
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是有關於青黴素結晶及其製造法。

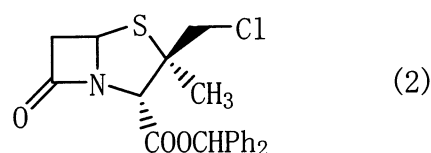
【先前技術】

5 式 (1):



上述式 (1) 所示之他唑巴坦 (tazobactam)，由於抗菌活性非常弱，因此他唑巴坦並不單獨作為抗菌劑使用，不過其具有可與細菌產生之 β -內醯胺酶進行不可逆結合，進而阻礙 β -內醯胺酶活性之作用。因此，他唑巴坦與藉 β -內醯胺酶而不活性化之既有各種抗菌劑併用，可使該各種抗菌劑對 β -內醯胺酶產生菌發揮本來的抗菌作用（酒井克治，最新抗生物質要覽，第 10 版，第 113 頁）。

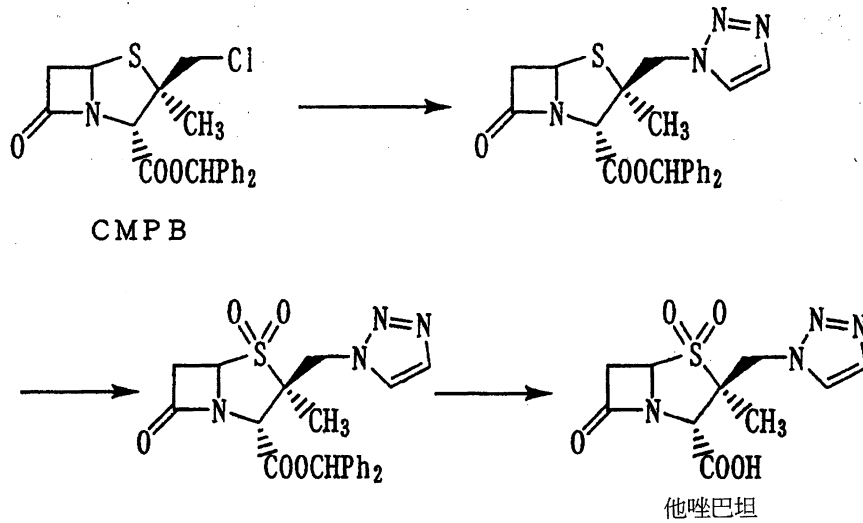
2 β -氯甲基-2 α -甲基沛喃-3 α -羧酸二苯甲基酯(以下簡稱「CMPB」)具有以下列式(2)表示之化學構造:



[式中, Ph 表示苯基]。

如下述反應式所示，經過 CMPB 之 2' 位之三唑基化反應、
20 1 位之氧化反應及 3 位之脫酯化反應，可從 CMPB 製造出他唑
巴坦。因此，CMPB 具有作為他唑巴坦之合成中間體之用途。

反應式



CMPB 之製造方法可為例如在亞硝酸鹽及/或亞硝酸酯之存在下，於溶劑中使 2-側氧基-4-（苯并噻唑-2-基）二硫基- α -異丙烯基-1-氮雜環丁烷醋酸二苯甲基酯與鹵化氫酸反應之方法（參考日本專利第 2602669 號公報）、使 2-側氧基-4-（苯并噻唑-2-基）二硫基- α -異丙烯基-1-氮雜環丁烷醋酸二苯甲基酯與氯化銅在溶劑中反應之方法（參考美國專利第 4496484 號公報）等。

10 以上述日本專利第 2602669 號公報及美國專利第 4496484 號公報所記載之方法獲得之 CMPB 為油狀物（參考後述比較例 1 及比較例 2）。該 CMPB 由於其分子內具有容易脫離之鹵原子，因此很不安定，所以例如在常溫（室溫）下保管上述方法得到之 CMPB 時，會在較短時間內分解而導致品質顯著低劣。

15 醫藥品之合成中間體需在常溫保存等溫和且經濟之條件下，實質上不會發生分解、變質等問題，具有可長時間維持高品質之優異安定性。因此，CMPB 最好也同樣具有上述之優異

安定性。

【發明內容】

本發明目的之一，是提供安定性優異之 CMPB 結晶。

- 5 本發明人為了解決上述問題點而反覆專心研究，結果，將含有 CMPB 之溶液濃縮，並對所得濃縮物進行管柱層析，再將所得到之含有 CMPB 分液濃縮，更利用特定溶劑處理所得到之含有 CMPB 濃縮物，藉此成功取出安定性優異之 CMPB 結晶。本發明即是依據該發現而完成者。

本發明提供下述 1~4 所示之結晶及其製造法。

- 10 1.一種結晶，係 2β -氯甲基- 2α -甲基沛喃- 3α -羧酸二苯甲基酯之結晶。

2.如上述第 1 項之結晶，係在由通過單色器之 $\lambda=1.5418\text{\AA}$ 之銅放射線所得之粉末 X 射線繞射圖案中，於以下所示之各晶格間距具有高峰者：

- 15 d (晶格間距)
- 7.27~8.16
- 5.36~5.93
- 4.44~4.92
- 3.64~4.37

- 20 3.如上述第 1 項之結晶，係在由通過單色器之 $\lambda=1.5418\text{\AA}$ 之銅放射線所得之粉末 X 射線繞射圖案中，於以下所示之各晶格間距具有高峰者：

d (晶格間距)

7.2787~8.1577

5.3646~5.9292

4.4430~4.9106

3.6423~4.3602

4. 一種 2β -氯甲基- 2α -甲基沛喃- 3α -羧酸二苯甲基酯結
5 晶之製造方法，包含有：

(A) 將含有 2β -氯甲基- 2α -甲基沛喃- 3α -羧酸二苯甲基
酯 (CMPB) 之溶液濃縮之步驟；

(B) 對所得濃縮物進行管柱層析之步驟；

(C) 濃縮含有 CMPB 分液之步驟；及

- 10 (D) 將所得之含有 CMPB 濃縮物溶解於醚溶劑，接著於
該溶液中添加烴溶劑以使 CMPB 結晶析出之步驟。

本發明之 CMPB 結晶係藉由進行例如上述 (A) ~ (D) 步
驟而製造者。

A 步驟

- 15 該步驟中所使用之含 CMPB 溶液為眾所周知者，例如，包
含了依據日本專利第 2602669 號公報、美國專利第 4496484 號
公報等所記載之方法而得之含 CMPB 之反應溶液。

含 CMPB 溶液之濃縮，可廣泛使用已知之濃縮方法。這類
濃縮方法可舉例如減壓濃縮等。濃縮時之溫度最好不超過 50
20 °C，而以 -10~30°C 為佳，又以 15~25°C 為佳。

含 CMPB 溶液之濃縮程度，只要不影響接下來之 B 步驟中
以管柱層析進行之精製處理即可。

又，本發明中，在 A 步驟之濃縮後，最好立刻藉過濾從含
CMPB 溶液除去不溶物。

B 步驟

將 A 步驟中所得之濃縮物藉管柱層析精製。該步驟可使用已知之管柱層析法，可舉例如利用二氧化矽之管柱層析法等。

二氧化矽凝膠並無特別限制，可廣泛使用市售品，例如瓦卡膠（Wakogel） C-200（和光純藥工業株式會社製）、矽卡膠（Silicagel） 60（墨克公司製）等。

二氧化矽凝膠之使用量會因所使用之管徑等而不同，無法一概而論，不過相對於管柱處理之 CMPB1 重量份，通常為 2~200 重量份，又以 10~100 重量份為佳。

顯像溶劑可廣泛使用一般管柱層析中所使用之溶劑，例如：苯、甲苯等芳香族烴；醋酸甲酯、醋酸乙酯等酯；丙酮、甲乙酮、二正丁酮等酮；乙腈；二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳等鹵化烴；二乙醚、二氧陸園、四氫呋喃等醚；正己烷等脂肪族烴；環己烷等脂環式烴等。這些溶劑可單獨使用 1 種，或以適當比例混合 2 種以上來使用。

適宜之顯像溶劑為醋酸乙酯與苯之混合溶劑。醋酸乙酯/苯之容量比通常約 1/10~約 1/30，又以約 1/15~約 1/25 為佳。

顯像溶劑之使用量可因應所處理之 CMPB 量、二氧化矽凝膠之使用量、顯像溶劑之種類等來適當選擇。

混合該步驟中所得之含 CMPB 分液，供於下一 C 步驟。

C 步驟

將 B 步驟中所得之含 CMPB 分液，藉已知之濃縮方法濃縮。這類濃縮方法可舉例如減壓濃縮等。濃縮時之溫度最好不超過 50℃，而以 -10~30℃ 為佳，又以 15~25℃ 為佳。

在濃縮含 CMPB 分液時，最好盡可能除去分液中之溶劑，例如，將該含 CMPB 濃縮物濃縮到其中所含溶劑量在 80 容量% 以下，又以 60 容量% 以下為佳，更以 50 容量% 以下為佳。

D 步驟

- 5 將 C 步驟中所得之含 CMPB 濃縮物溶解於醚溶劑，接著於該溶液中加入烴溶劑，藉此使 CMPB 結晶析出。

醚溶劑可廣泛使用可溶解 CMPB 之已知醚溶劑。適當之醚溶劑可舉二乙醚、二異丙醚等。醚溶劑可單獨使用 1 種，或混合 2 種以上來使用。

- 10 醚溶劑之使用量只要是可使含 CMPB 濃縮物溶解於醚溶劑之量即可，通常相對於含 CMPB 濃縮物中之 CMPB 1kg，而為 0.5~5 升即可，又以 0.80~3 升為佳。又，醚溶劑之使用以相對於含 CMPB 濃縮物中所含之溶劑而在等容積量以上為佳。

- 15 使含 CMPB 濃縮物溶解於醚溶劑時之溫度，通常為 -30~50 °C，又以 -10~30°C 為佳。

烴溶劑可廣泛使用不輕易溶解 CMPB 之已知烴溶劑。這種烴溶劑可舉例如正戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷等脂肪族烴、環己烷脂環式烴等。其中又以脂肪族烴為佳，而正己烷更佳。

- 20 烴溶劑之使用量只要是可使 CMPB 析出之量即可，通常相對所使用之醚溶劑，而逐步添加 0.1~20 倍重量即可，又以 0.5~10 倍重量為佳。

添加烴溶劑時之溫度，從晶析效率之觀點來看，通常為 -30~50°C，又以 -10~30°C 為佳。

藉晶析生成之 CMPB 結晶可藉已知之分離操作從醚溶劑及

烴溶劑分離。分離操作可舉例如過濾操作、離心分離操作等。

過濾操作可在常壓下、加壓下及減壓下之任一情況下進行。

本發明方法中，上述 A~D 步驟之一連串操作，以盡可能快速且連續進行為佳。

5 發明效果

本發明之 CMPB 結晶雖然在分子內具有易脫離之鹵原子，不過即使在室溫下經過 1 個月以上之長時間保存，實質上不發生分解、變質等問題，安定且可維持高品質。

又，本發明之 CMPB 結晶溶解於例如二氯甲烷之有機溶劑
10 時，CMPB 在該溶液中可長時間保持極度安定，實質上不發生分解。因此，例如將本發明之 CMPB 結晶使用在前述反應式所示之 CMPB 之 2' 位之三唑基化反應時，可提高目的之三唑基化物之產率。

因此，本發明之 CMPB 結晶可適當作為它唑巴坦等醫藥品
15 之合成中間體。

圖式簡單說明

第 1 圖是參考例 1 中所得泡狀物之粉末 X 射線繞射圖案。

第 2 圖是實施例 1 中所得 CMPB 結晶之粉末 X 射線繞射圖案。

20 【實施方式】

以下，揭示實施例、比較例及試驗例，更進一步明示本發明。

參考例 1

在 2-側氧基-4-（苯并噻唑-2-基）二硫基- α -異丙烯基-1-

96年9月19日修(更)正替換頁

氮雜環丁烷醋酸二苯甲基酯 45.8g 之二氯甲烷 240ml 溶液中，
添加冰冷下 35% 鹽酸 48.6ml 及 5°C 之冷水 48.5ml，接著經過 30
分鐘滴定 36% 亞硝酸鈉水溶液 18ml。將該混合物於冰冷下攪拌
1 小時後，濾去析出物，將濾液之有機層分液。以冷水洗淨有
5 機層 2 次，並以硫酸鎂乾燥後，將有機層減壓濃縮，得到泡狀
物 40g。

依據 $^1\text{H-NMR}$ 譜，確認該泡狀物為 CMPB。藉由通過單色
器之 $\lambda=1.54182\text{\AA}$ 之銅放射線，無法得到明確的粉末 X 射線繞
射圖案，因此判定該泡狀物為非晶態。

10 第 1 圖顯示上述泡狀物之粉末 X 射線繞射圖案。

實施例 1

A 步驟：

在 2-側氧基-4-（苯并噻唑-2-基）二硫基- α -異丙烯基-1-
氮雜環丁烷醋酸二苯甲基酯 45.8g 之二氯甲烷 240ml 溶液中，
15 添加冰冷下 35% 鹽酸 48.6ml 及 5°C 之冷水 48.5ml，接著經過 30
分鐘滴定 36% 亞硝酸鈉水溶液 18ml。將該混合物於冰冷下攪拌
1 小時後，濾去析出物，將濾液之有機層分液。以冷水洗淨有
機層 2 次，並以硫酸鎂乾燥後，將有機層減壓濃縮，以使二氯
甲烷之量變成 40ml。

20 B 步驟：

對所得濃縮物進行二氧化矽凝膠層析（充填劑：使用瓦卡
膠 C-200，2kg；顯像劑：苯/醋酸乙酯=20/1（容量比）），得到
含有 CMPB 之分液。組合這些含有 CMPB 之分液。

C 步驟：

將業已組合之含有 CMPB 之分液立即在 20°C 減壓下濃縮，直到濃縮物中之溶劑量變成約 10 容積%。

D 步驟：

在 20°C 於所得到之含 CMPB 濃縮物中添加二乙醚 50ml 製成溶液，於其中緩慢添加正己烷 100ml，使結晶析出。

藉減壓過濾取得所析出之結晶，並將之以正己烷洗淨後，在室溫下減壓乾燥。產率為 16.4g。

依據 $^1\text{H-NMR}$ 譜，確認該所得到之結晶為 CMPB。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) :

1.33 (s, 3H), 3.12 (dd, $J=2\text{Hz}, 16\text{Hz}$, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.61 (dd, $J=4\text{Hz}, 16\text{Hz}$, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.26, 5.34 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 2H), 5.41 (dd, $J=2\text{Hz}, 4\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.40 (m, 10H)

測定該結晶之由通過單色器之 $\lambda = 1.5418\text{\AA}$ 之銅放射線所得之粉末 X 射線繞射圖案。結果得到以下所示之明確之 X 射線繞射

圖案。

	d (晶格間距)	相對強度 (I/I_0)
	9.461	0.21
	7.769	0.50
	7.662	0.51
20	6.506	0.35
	5.647	1.00
	5.248	0.29
	4.761	0.30
	4.677	0.40

96年9月19日

	4.358	0.25
	4.275	0.28
	4.153	0.51
	3.907	0.19
5	3.834	0.36
	3.448	0.26
	3.200	0.19

第2圖中，顯示出該結晶之粉末X射線繞射圖案。

比較例 1

- 10 利用與參考例 1 相同做法得到泡狀固體 20g，於其中添加丙酮，使泡狀固體溶解於丙酮，並以過濾除去不溶物。將該濾液濃縮得到濃縮物，並於該濃縮物中添加二乙醚 25ml，試著進行晶析。

- 然而，看不到有固體析出，始終保持均勻溶液之狀態。又，
15 於該溶液中徐徐添加正己烷，但仍看不到固體析出，最後有油狀物游離。

比較例 2

- 將參考例 1 中所得之泡狀物直接溶解於二氯甲烷 40ml，進行二氧化矽凝膠層析（充填劑：使用瓦卡膠 C-200，1kg；顯像
20 劑：苯/醋酸乙酯=20/1（容量比）），得到含有 CMPB 之分液，立即將該含有 CMPB 之分液在 20℃ 下減壓濃縮，得到油狀物。

依據 $^1\text{H-NMR}$ 譜，確認該油狀物為 CMPB。

試驗例 1

分別將實施例 1 之 CMPB 結晶（純度 100%）5g 及參考例 1 之 CMPB 非晶態物（純度 99.2%）5g 放入試管內密封，在室溫下（20~30℃）保存 1 個月後，調查其純度，純度之測定係以液相層析來進行。

- 5 結果，實施例 1 之 CMPB 結晶之純度為 95%，得知其實質上未發生分解、變質等，很安定，可維持高品質。相對的，參考例 1 之 CMPB 非晶態物之純度為 67%，很清楚缺乏安定性。

試驗例 2

- 10 以 CMPB 結晶（純度 97%，係將實施例 1 之 CMPB 結晶在室溫下（約 25℃）保管 20 天者）1g、及 CMPB 非晶態物（純度 78%，係將參考例 1 之 CMPB 結晶在室溫下（約 25℃）保管 20 天者）1.244g 作為試驗樣本。

- 15 分別將這些樣本放入燒瓶內，並分別添加二氯甲烷 10ml 溶解後密封。在室溫下（約 25℃）攪拌 CMPB 樣本之二氯甲烷溶液，分別於 3.5 小時後及 6 小時後，以液相層析法測定溶液中殘存之 CMPB 量。與試驗前之 CMPB 結晶中之 CMPB 量、或 CMPB 非晶態物中之 CMPB 量作比較。

- 20 結果，CMPB 結晶樣本溶解於二氯甲烷液中之 3.5 小時後之 CMPB 量及 6 小時後之 CMPB 量，與一開始之 CMPB 結晶中之 CMPB 量完全相同，CMPB 在二氯甲烷中未分解。相對於此，CMPB 非晶態物樣本溶解於二氯甲烷液中之 3.5 小時後之 CMPB 量及 6 小時後之 CMPB 量，以一開始之 CMPB 非晶態物中之 CMPB 量為基準，分別為 86.8%、63.4%，得知 CMPB 在二氯甲烷中逐漸分解。

【圖式簡單說明】

第 1 圖是參考例 1 中所得泡狀物之粉末 X 射線繞射圖案。

第 2 圖是實施例 1 中所得 CMPB 結晶之粉末 X 射線繞射圖案。

5

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

本發明是提供安定性優異之 2β -氯甲基- 2α -甲基沛喃- 3α -羧酸二苯甲基酯 (CMPB) 之結晶，以及 CMPB 結晶之製造方法，該方法包含有：(A) 將含有 CMPB 之溶液濃縮之步驟；(B) 對所得濃縮物進行管柱層析之步驟；(C) 濃縮含有 CMPB 分液之步驟；及 (D) 將所得之含有 CMPB 濃縮物溶解於醚溶劑，接著於該溶液中添加烴溶劑以使 CMPB 結晶析出之步驟。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種 2β -氯甲基- 2α -甲基沛喃- 3α -羧酸二苯甲基酯之結晶，係在由通過單色器之 $\lambda=1.5418\text{\AA}$ 之銅放射線所得之粉末X射線繞射圖案中，於以下所示之各晶格間距具有高峰者：

d (晶格間距)

7.27~8.16

5.36~5.93

4.44~4.92

3.64~4.37

2. 如申請專利範圍第1項之結晶，係在由通過單色器之 $\lambda=1.5418\text{\AA}$ 之銅放射線所得之粉末X射線繞射圖案中，於以下所示之各晶格間距具有高峰者：

d (晶格間距)

7.2787~8.1577

5.3646~5.9292

4.4430~4.9106

3.6423~4.3602

3. 一種 2β -氯甲基- 2α -甲基沛喃- 3α -羧酸二苯甲基酯結晶之製造方法，包含有：

(A) 將含有 2β -氯甲基- 2α -甲基沛喃- 3α -羧酸二苯甲基酯 (CMPB) 之溶液濃縮之步驟；

(B) 對所得濃縮物進行管柱層析之步驟；

(C) 濃縮含有CMPB分液之步驟；及

(D) 將所得之含有CMPB濃縮物溶解於醚溶劑，接著於該溶液中添加烴溶劑以使CMPB結晶析出之步驟。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (2) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

