

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07H 17/08

A61K 31/70

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99815535.7

[43] 公开日 2002 年 1 月 30 日

[11] 公开号 CN 1333783A

[22] 申请日 1999.12.9 [21] 申请号 99815535.7

[30] 优先权

[32] 1998.12.11 [33] GB [31] 9827355.0

[86] 国际申请 PCT/EP99/09706 1999.12.9

[87] 国际公布 WO00/35934 英 2000.6.22

[85] 进入国家阶段日期 2001.7.10

[71] 申请人 生物化学股份有限公司

地址 西班牙格拉诺列尔斯

[72] 发明人 V·桑德拉斯

J·迪亚戈

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 郭建新

权利要求书 3 页 说明书 13 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 制备克红霉素过程中的大环内酯中间体

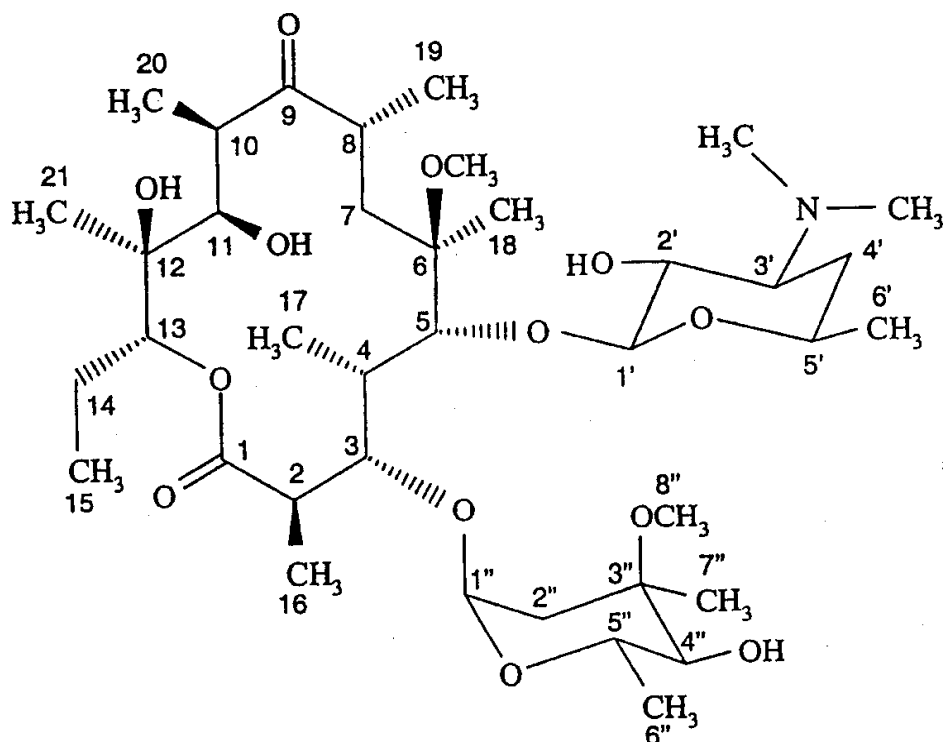
[57] 摘要

本发明涉及一种从含水介质生产无水形式和水合物
形式的克红霉素 的方法。

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

权利要求书

1. 一种生产式 I 化合物的方法,



该方法包括下列步骤:

- (i) 生产一种盐形式的式 I 化合物在溶剂中的溶液,
- (ii) 调节 pH, 以及
- (iii) 分离式 I 化合物,

其特征在于, 步骤 (i) 中的溶剂是一种选自水或者水和有机溶剂的混合物的含水溶剂介质。

2. 如权利要求 1 中定义的式 I 化合物, 它呈稳定水合物的形式。

3. 根据权利要求 2 的化合物, 它的水含量为 9—12%。

4. 根据权利要求 3 的化合物, 它具有表 1 的 X 射线粉末衍射花样:

表 1

d(A)	I/I ₀
8.8	62
8.4	37
7.2	34
6.5	31
6.3	100
5.9	42

5. 根据权利要求 2 的化合物，它的水含量为 5.5—8%。

6. 根据权利要求 5 的化合物，它具有表 3 的 X 射线粉末衍射花样：

表 3

d(A)	I/I ₀
8.2	30
7.5	100
4.7	35

7. 根据权利要求 5 的化合物，它具有表 5 的 X 射线粉末衍射花样：

表 5

d(A)	I/I ₀
9.5	66
7.4	100
4.84	41
4.80	37
4.7	37
4.6	45

8. 如权利要求 1 中定义的式 I 化合物，它呈无水形式，具有表 5 的 X 射线粉末衍射花样。

9. 一种药物组合物，它包含与药物上可接受的载体组合的治疗有效量的根据权利要求 2—8 任一项的式 I 化合物。

10. 根据权利要求 2—8 任一项的式 I 化合物在治疗需要治疗细菌感染的宿主哺乳动物的细菌感染中的应用，它包括给哺乳动物施用治疗有效量的根据权利要求 2—8 任一项的式 I 化合物。

11. 一种生产如权利要求 1 中定义的无水形式的式 I 化合物的方法，该方法包括干燥可根据权利要求 1-6 获得的式 I 化合物的步骤。

12. 一种生产如权利要求 1 中定义的无水形式的式 I 化合物的方法，该方法包括下列步骤：

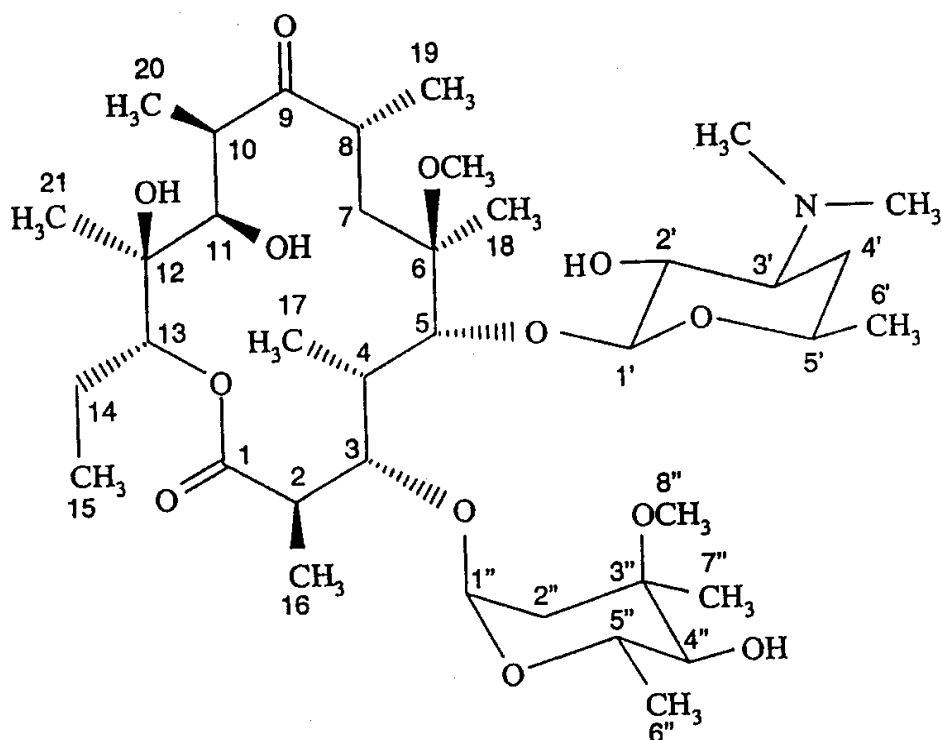
- (i) 生产一种盐形式的式 I 化合物在溶剂中的溶液，
- (ii) 调节 pH，
- (iii) 分离式 I 化合物，以及
- (iv) 干燥式 I 化合物，

其特征在于，步骤 (i) 中的溶剂是一种选自水或者水和有机溶剂的混合物的含水介质。

说明书

制备克红霉素过程中的大环内酯中间体

本发明涉及式 I 的克红霉素 (参见 Merck Index, 第 12 版(1996), 2404 页), 它是一种已知的、有用的抗菌剂:



可通过已知方法制备无水形式的式 I 化合物, 所述方法一般为进行纯化而需要用各种有机溶剂或其混合物对粗产物进行重结晶。可以获得无水形式的纯化的式 I 化合物, 例如水含量低于 2%, 如克红霉素晶体形式 II。

现已出乎意料地发现, 可以从含水介质获得无水形式和水合物形式的纯态式 I 化合物。

于是, 本发明的一个方面提供了一种生产式 I 化合物的方法, 该方法包括下列步骤:

(i) 生产一种盐形式的式 I 化合物在溶剂中的溶液,

(ii) 调节 pH, 以及

(iii) 分离式 I 化合物,

其特征在于, 步骤 (i) 中的溶剂是一种选自水或者水和有机溶剂的混合物的含水溶剂介质。

该方法的优点包括:

(i) 与现有技术方法相比, 本发明方法消除了大量的有机溶剂, 和

(ii) 减少了式 I 化合物中的有机溶剂含量, 和

(iii) 本发明方法可以在工业规模上进行。

本发明的一种方法可如下所述进行:

可以在一种含水溶剂介质中溶解盐形式 (例如一种与酸形成的盐, 所述酸例如是下文所述的一种酸) 的式 I 化合物 (例如粗制形式的, 正如一种工艺方法中获得的); 或者, 通过添加一种酸而与在 5 位连接到环体系的糖基的 3' 位的二甲基氨基就地形成一种盐, 从而可以将游离态的式 I 化合物溶解, 所述的酸例如是有机酸 (如甲酸或乙酸), 或者无机酸 (如盐酸、氢溴酸、硝酸或硫酸, 优选是盐酸或硫酸)。含水溶剂介质包括水或者水与一种或多种有机溶剂的混合物, 例如水混溶性有机溶剂或水不混溶性有机溶剂, 比如醇类例如甲醇、乙醇或异丙醇; 酮类, 例如丙酮或甲基异丁基酮; 烷基酯类, 例如甲酸或乙酸的烷基酯类, 比如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯和乙酸丁酯; 芳族烃, 例如甲苯或二甲苯; 醚, 例如四氢呋喃或甲基叔丁基醚; 氯代烃, 例如二氯甲烷以及酰胺, 例如单烷基和二烷基酰胺, 比如 N-甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺和二甲基甲酰胺, 优选是水或者水与醇类、酮类和芳族烃的混合物, 比如水或含有 0.5—20%v/v (例如 1—15%v/v) 有机溶剂的水。除了水以外, 含水介质可包含一种或多种各有机溶剂, 例如如上所述。本发明生产盐形式的式 I 化合物的适宜反应条件可以包括, 例如

(i) 温度范围是约 -15℃ 直到所存在的溶剂体系的回流温度, 例如 -10℃ 至 50℃, 比如 -5℃ 至 40℃;

(ii) 适宜的压力, 例如大气压, 以及高于或低于大气压的压力; 和

(iii) 适宜的稀释度, 例如稀释度范围为每升含水介质 1g 至 500g 起

始式 I 化合物。

可以过滤获得的盐形式的式 I 化合物在含水溶剂介质中的溶液，例如在活性炭处理之后，以除去杂质；而且可将所获得的过滤后的溶液的 pH 调节至一个适宜值，例如通过添加碱。合适的碱包括，例如，无机碱，比如氨或一种碱，例如钠、钾；碱土，例如钙、镁；以及铵；氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐；以及有机碱，例如胺，比如烷基胺，或者各种碱的混合物，例如如上所述。碱优选可以是氢氧化物，例如钠或氨；优选在水溶液中。术语“适宜的 pH”包括这样的 pH 范围，在该范围内式 I 化合物以游离碱的形式存在于溶液或悬浮液中。适宜的 pH 值包括，例如，约 7.0-10.0，例如 7.5-9.5，比如 8.0-9.0。式 I 化合物可能沉淀并且可被分离，例如通过常规方法，比如通过离心或过滤，而且可被干燥，例如在约 30-100℃ 的温度下，提供纯态的式 I 化合物，例如具有低有机溶剂含量。

根据反应条件、干燥条件以及所用溶剂的类型和用量，可以获得水合物形式的或无水形式的式 I 化合物：

(A) 如果在式 I 化合物的生产中仅仅使用水作为含水介质，那么可以获得一种稳定水合物形式的式 I 化合物，

- (I) 如果工艺温度为高于 24℃ 的温度，例如 25-50℃，比如 30-40℃，那么它的水含量为大约 9-12%，例如大约 9.5-11.5%，比如 10.0-11.0%，例如 10.7-10.8%，或者
- (II) 如果工艺温度低于 25℃，例如 15-24℃，比如 20-24℃，那么它的水含量为 5.5-8%，例如 6-7%。

水合物形式、水含量为 9-12% 的式 I 化合物可以是晶态的。在 10℃/min 的加热速率下，水合物形式、水含量为 9-12% 的式 I 化合物的差示扫描量热法可以表现出在室温-90℃ 的吸热，即，失水；在约 127-140℃ 的放热转变，即，与相变有关；在 224.6℃ 的放热峰，即由于水合物形式、水含量为 9-12% 的式 I 化合物的熔化。在 5℃/min 的加热速率下，热重量

分析可以表现出在室温-85℃的 9.2%减重。水合物形式、水含量为 9-12% 的式 I 化合物的 X 射线粉末衍射花样在表 1 中给出, 更详细地在表 2 中描述。

表 1

d(A)	I/I ₀
8.8	62
8.4	37
7.2	34
6.5	31
6.3	100
5.9	42

表 2

d(A)	I/I ₀
9.3	20
8.8	62
8.4	37
7.2	34
6.5	31
6.3	100
5.9	42
5.4	22
4.9	25
4.8	29
4.2	25
4.1	23

表 1 和 2 中, “d”代表面间距; I/I_0 代表相对强度而 A 代表埃。

水合物形式、水含量为 5.5-8%的式 I 化合物可以是晶态的。水合物形式、水含量为 5.5-8%的式 I 化合物的 X 射线粉末衍射花样在表 3 中给出, 更详细地在表 4 中描述。

表 3

d (A)	I/I_0
8.2	30
7.5	100
4.7	35

表 4

d (A)	I/I_0
11.5	20
8.2	30
7.5	100
5.7	27
4.8	20
4.7	35

表 3 和 4 中, “d”代表面间距; I/I_0 代表相对强度而 A 代表埃。

于是, 本发明的另一方面提供了水合物形式、水含量为 9-12%的式 I 化合物, 例如呈晶态, 比如具有表 1 或例如表 2 的 X 射线粉末衍射花样。

本发明的另一方面提供了水合物形式、水含量为 5.5-8.0%的式 I 化合物, 例如呈晶态, 比如具有表 3 或例如表 4 的 X 射线粉末衍射花样。

(B) 如果在式 I 化合物的生产中使用比例为 6: 1-15: 1 (例如 8: 1-10: 1, 比如 9: 1) 的水和醇(例如甲醇、乙醇或异丙醇)的混合物作为含水介质, 那么可以获得一种稳定水合物形式的式 I 化合物, 其水含量为 5.5-8%, 例如约 5.5-7.5%, 比如 6-7%。可以在下列条件下干燥分离

到的式 I 化合物

- (I) 在低于 70℃ 的温度下, 获得水合物形式、水含量低于 5.5-8% 的式 I 化合物, 但在正常的环境条件下, 它可在数小时内复原为 5.5-8% 的水含量, 或者
- (II) 在高于 70℃ 的温度下, 例如 110℃, 数小时, 例如 20 小时或更长, 获得无水形式的式 I 化合物, 例如水含量低于 2%, 它可视为水合产物的同形脱溶剂化物 (isomorphic desolvate)。

在 10℃/min 的加热速率下, 水含量为 5.5-8% 的分离的式 I 化合物的差示扫描量热法可以表现出在室温-90℃ 的吸热, 即, 失水; 在约 140-175℃ 的放热转变; 在 222.9℃ 的放热峰, 即产物的熔化。水合物形式、水含量为 5-8% 的式 I 化合物以及无水形式的式 I 化合物可以是晶态的, 例如具有表 5 和更为详细的表 6 的 X 射线粉末衍射花样。

表 5

d (Å)	I/I ₀
9.5	66
7.4	100
4.84	41
4.80	37
4.7	37
4.6	45

表 6

d (Å)	I/I ₀
9.5	66
8.1	29
7.9	27
7.4	100
5.9	29
5.6	25
5.50	24
5.47	26
4.84	42
4.80	37
4.7	37
4.6	45
4.4	22
3.90	23
3.88	22

表 5 和 6 中, “d”代表面间距; I/I₀ 代表相对强度而 A 代表埃。

本发明的另一方面提供了水合物形式、水含量为 5.5-8.0%的式 I 化合物, 例如呈晶态, 比如具有表 5 或例如表 6 的 X 射线粉末衍射花样。

已知的无水 6-O-甲基红霉素 A(例如目前市售的)表现出如下表 7 中所描述的 X 射线粉末衍射花样(克红霉素的晶形 II)。

本发明的又一方面提供了无水形式(例如水含量低于 2%)的式 I 化合物, 例如呈晶态, 具有表 5 或例如表 6 的 X 射线粉末衍射花样。

(C)如果在式 I 化合物的生产中使用含很少量酮例如丙酮的水的混合物作为含水介质,

(I) 在例如约 25: 1 的水: 酮的比率 (v/v) 下, 可以获得无

水形式(例如水含量低于 2%)的式 I 化合物,例如呈晶态,比如具有表 5 的 X 射线粉末衍射花样。可以在低于 70℃ 的温度下干燥无水形式的分离的式 I 化合物,获得无水形式、具有表 5 的 X 射线粉末衍射花样的纯的式 I 化合物;

- (II) 在例如约 125: 2 的水: 酮的比率 (v/v) 下,可以获得水合物形式、具有表 1 的 X 射线粉末衍射花样的式 I 化合物和无水形式、具有表 7 的 X 射线粉末衍射花样的式 I 化合物的混合物。在高于 70℃ 的温度下干燥该混合物后,可获得无水形式、具有表 7 的 X 射线粉末衍射花样的纯的式 I 化合物(克红霉素的晶形 II)。

表 7

d (Å)	I/I ₀
10.4	54
9.4	100
8.2	85
7.8	83
5.9	72
5.4	42
5.3	63
5.1	69
4.9	39
4.7	80

表 7 中,“d”代表面间距; I/I₀ 代表相对强度而 A 代表埃。

(D) 如果在式 I 化合物的生产中使用含很少量有机溶剂(例如乙酸乙酯或甲苯)的水的混合物作为含水介质,在例如约 25: 1 或更小的水: 有机溶剂的比率 (v/v) 下(例如约 125: 2),可以获得无水形式(例如水含量低于 2%)的式 I 化合物,例如呈晶态,比如具有表 7 的 X 射线粉

末衍射花样。可以在低于 70℃ 的温度下干燥无水形式的分离的式 I 化合物，获得无水形式、具有表 7 的 X 射线粉末衍射花样的纯的式 I 化合物（克红霉素的晶形 II）。

(E) 在稳定水合物形式的式 I 化合物（例如在 (A) 项下描述的工艺条件下获得的）的生产中，在高于 70℃ 的温度下（例如高于 90℃，比如大约 100-110℃）干燥数小时后，可获得无水形式（例如水含量低于 2.0%）的式 I 化合物。无水形式（例如水含量低于 2.0%）的式 I 化合物可以是稳定、非吸湿性、晶态的，例如具有表 5 的 X 射线粉末衍射花样，并且可以表现出与已知无水克红霉素相似的特征（克红霉素的晶形 II）。适宜的干燥条件可包括适宜的压力（例如大气压）和低于大气压的压力（例如真空）。

本发明每个新颖形式的克红霉素，例如水合物形式的式 I 化合物（例如具有表 1—6 任一个表中所述的 X 射线粉末衍射花样）和无水形式、具有表 5 或 6 中所述 X 射线粉末衍射花样的式 I 化合物，表现出与目前市售的已知形式的克红霉素相似的活性特征。因此，本发明的新水合物形式或新无水形式的克红霉素可以按照与已知克红霉素形式（例如目前市售的形式）相同的指征和相同的剂量使用。

本发明的又一方面提供了一种药物组合物，它包含与药物上可接受的载体组合的治疗有效量的式 I 化合物，该化合物呈稳定的水合物（例如水含量为大约 5.5-12%）形式，或者呈无水形式、具有表 5 的 X 射线粉末衍射花样。

本发明的又一方面提供了一种治疗需要治疗细菌感染的宿主哺乳动物的细菌感染的方法，它包括给哺乳动物施用治疗有效量的水合物形式或无水形式的式 I 化合物，优选该化合物与药物上可接受的载体组合。

下列实施例可阐述本发明而不限其范围。所有的温度都以摄氏度给出而且未做校正。

实施例 1

在 25—30℃ 下，将 5.0g 如一种生产方法（例如常规方法）中获得的粗制克红霉素悬浮于 300ml 水中。添加 7ml 的 1N 盐酸调节 pH 至约 2.5

—3.0, 得到盐酸克红霉素的稍有浑浊的溶液。将该溶液过滤, 向所得澄清溶液中添加氢氧化钠水溶液以调节 pH 至约 8.5。游离碱形式的克红霉素沉淀, 将所得悬浮液过滤。获得了稳定水合物形式的纯晶态克红霉素, 在 65℃ 下干燥。

产量: 4.85g

IR (KBr): 3467, 2973, 2937, 1735, 1460, 1378, 1344, 1168, 1124, 1110, 1082, 1053, 1037, 1011 cm⁻¹

DSC: 在室温-90℃ 的吸热 (失水), 在 127-140℃ 放热 (相变), 在 224.6℃ 的放热峰 (熔化)。

热重量分析: 在室温-85℃ 的 9.2% 减重。

水含量 (Karl Fisher): 10.78%。

X 射线粉末衍射花样如表 1 和 2 所述。

在 100℃ 将 1.0g 稳定水合物形式的纯晶态克红霉素干燥 22 小时。获得了无水形式的克红霉素, 它的水含量为 1.60% (Karl Fischer 方法), X 射线粉末衍射花样如表 5 所述。

产量: 0.9g

IR (KBr): 3488, 3469, 2978, 2967, 2940, 2907, 1733, 1692, 1459, 1378, 1365, 1354, 1321, 1171, 1121, 1108, 1087, 1069, 1051, 1034, 1011, 1001, 976, 962 cm⁻¹

实施例 2

重复实施例 1, 但使用 2.5g 而不是 5.0g 的粗制克红霉素, 使用 135ml 水和 15ml 乙醇的混合物而不是 300ml 水。获得了纯晶态克红霉素, 在 65℃ 下干燥。

产量: 2.52g

IR (KBr): 3535, 3455, 2972, 2941, 1735, 1461, 1376, 1347, 1334, 1168, 1128, 1109, 1073, 1054, 1034, 1015, 984 cm⁻¹

水含量 (Karl Fisher): 6.88%。

X 射线粉末衍射花样如表 5 和 6 所述。

在 100℃ 将 1.0g 稳定水合物形式的纯晶态克红霉素干燥 22 小时, 获得了无水形式的克红霉素, 它的水含量为 1.83% (Karl Fischer 方法)。

IR (KBr): 3466, 2977, 2940, 1735, 1691, 1461, 1376, 1350, 1334, 1283, 1169, 1126, 1110, 1072, 1053, 1034, 1014, 984, 959 cm⁻¹

X 射线粉末衍射花样如表 5 和 6 所述。

实施例 3

反应条件如实施例 2 所述, 但使用 15ml 甲醇而不是乙醇。获得了 2.42g 稳定水合物形式的纯晶态克红霉素。

IR (KBr): 3535, 3455, 2972, 2941, 1735, 1461, 1376, 1347, 1334, 1168, 1128, 1109, 1073, 1054, 1034, 1015, 984 cm⁻¹

水含量 (Karl Fisher): 6.84%。

X 射线粉末衍射花样如表 5 和 6 所述。

在 100℃ 将 1.1g 稳定水合物形式的纯晶态克红霉素干燥 22 小时, 获得了 1.0g 无水形式的克红霉素, 它的水含量为 1.43% (Karl Fischer 方法)。

IR (KBr): 3466, 2977, 2940, 1735, 1691, 1461, 1376, 1350, 1334, 1283, 1169, 1126, 1110, 1072, 1053, 1034, 1014, 984, 959 cm⁻¹。

X 射线粉末衍射花样如表 5 和 6 所述。

实施例 4

反应条件如实施例 2 所述, 但使用 15ml 异丙醇而不是乙醇。获得了 2.42g 稳定水合物形式的纯晶态克红霉素。

IR (KBr): 3535, 3455, 2972, 2941, 1735, 1461, 1376, 1347, 1334, 1168, 1128, 1109, 1073, 1054, 1034, 1015, 984 cm⁻¹

水含量 (Karl Fisher): 6.84%.

X 射线粉末衍射花样如表 5 和 6 所述。

在 100℃ 将 0.99g 稳定水合物形式的纯晶态克红霉素干燥 22 小时, 获得了 0.96g 无水形式的克红霉素, 它的水含量为 1.99% (Karl Fischer 方法)。

IR (KBr): 3466, 2977, 2940, 1735, 1691, 1461, 1376, 1350, 1334, 1283, 1169, 1126, 1110, 1072, 1053, 1034, 1014, 984, 959 cm⁻¹.

X 射线粉末衍射花样如表 5 和 6 所述。

实施例 5

重复实施例 2, 但将 2.5g 粗制克红霉素悬浮于 125ml 水和 5ml 丙酮的混合物而不是 135ml 水和 15ml 乙醇的混合物。获得了无水形式的纯晶态克红霉素, 在 65℃ 下干燥。

产量: 2.2g

IR (KBr): 3529, 3456, 2975, 2940, 1735, 1690, 1461, 1376, 1349, 1334, 1283, 1168, 1127, 1110, 1082, 1073, 1054, 1034, 1015, 984 cm⁻¹.

水含量 (Karl Fisher): 1.31%.

X 射线粉末衍射花样如表 5 和 6 所述。

实施例 6

反应条件如实施例 5 所述, 但使用 5ml 乙酸乙酯而不是丙酮。获得了 2.32g 无水形式的纯晶态克红霉素。

IR (KBr): 3529, 3456, 2975, 2940, 1735, 1690, 1461, 1376, 1349, 1334, 1283, 1168, 1127, 1110, 1082, 1073, 1054, 1034, 1015, 984 cm⁻¹.

水含量 (Karl Fisher): 1.17%.

X 射线粉末衍射花样如表 7 所述。

实施例 7

反应条件如实施例 5 所述,但使用 5ml 甲苯而不是丙酮。获得了 2.17g 无水形式的纯晶态克红霉素。

IR (KBr): 3529, 3456, 2975, 2940, 1735, 1690, 1461, 1376, 1349, 1334, 1283, 1168, 1127, 1110, 1082, 1073, 1054, 1034, 1015, 984 cm⁻¹

水含量 (Karl Fisher): 1.09%.

X 射线粉末衍射花样如表 7 所述。

实施例 8

反应条件如实施例 5 所述,但使用 2ml 甲苯而不是 5ml 丙酮。获得了 2.2g 无水形式的纯晶态克红霉素。

IR (KBr): 3529, 3456, 2975, 2940, 1735, 1690, 1461, 1376, 1349, 1334, 1283, 1168, 1127, 1110, 1082, 1073, 1054, 1034, 1015, 984 cm⁻¹

水含量 (Karl Fischer): 0.95%.

X 射线粉末衍射花样如表 7 所述。

实施例 9

重复实施例 2,但将 2.5g 粗制克红霉素悬浮于 150ml 水和 2ml 丙酮的混合物而不是 135ml 水和 15ml 乙醇的混合物。获得了水合物形式、水含量为 4.35% (Karl Fischer 测定的) 的纯晶态克红霉素,在 65℃ 下干燥。

产量: 2.2g

X 射线粉末分析表明是具有表 1 和 2 的 X 射线粉末衍射花样的水合物和具有表 7 的 X 射线粉末衍射花样的无水形式的一种混合物。

在 100℃ 将 1.13g 稳定水合物形式的纯晶态克红霉素干燥 20 小时,获得了 1.0g 无水形式的克红霉素,它的水含量为 1.99% (Karl Fischer 方法), X 射线粉末衍射花样如表 7 所述。