

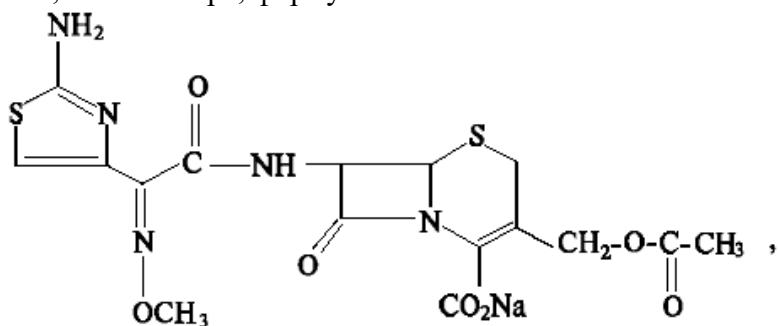


(19) KG (11) 92 (13) C2

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)
(51)⁵ C07D 501/04, 501/34;
A61K 31/545

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

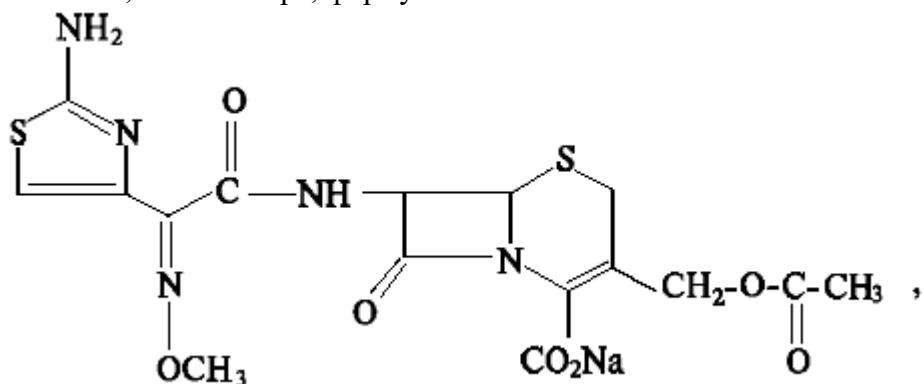
- (10) 852175
(21) 2891755/SU
(22) 12.03.1980
(31) 7725142
(32) 17.08.1977
(33) FR
(46) 01.01.1996, Бюл. №4, 1996
(71)(73) Руссель-Юклаф, FR
(72) Гастон Амиар, Жан Жолли (FR), Дитер Борманн, Вальтер Дюркхаймер (DE)
(56) 1. Патент СССР по заявке №2439518/23-04, кл. C07D 501/60, 1976.
(54) Способ получения гидратированной кристаллической формы натриевой соли 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера
(57) Способ получения гидратированной кристаллической формы натриевой соли 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо] цеф -3 -ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера, формулы 1



отличающейся тем, что, с целью получения цефалоспоринового антибиотика в новой кристаллической форме, имеющей повышенную стабильность и слабую гидрофильность, 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновую кислоту, син-изомер или ее гидрат, этанольный сольват, муравьино-кислый сольват, или смесь гидрата и этанольного, или муравьино-кислого сольвата подвергают взаимодействию в среде метанола с натриевой солью органической кислоты, выбранной из группы, состоящей из ацетата натрия, этилгексаноата натрия и диэтилацетата натрия,

образующийся кристаллический метанольный сольват натриевой соли формулы 1 отделяют и в случае необходимости переводят в кристаллическую натриевую соль, не содержащую метанол, и гидратируют или кристаллическую натриевую соль, не содержащую метанол, или непосредственно кристаллический метанольный сольват натриевой соли.

Изобретение относится к способу получения антибиотиков цефалоспоринового ряда, а именно новой гидратированной кристаллической формы натриевой соли 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетамидо]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера, формулы



Известен способ получения 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо] цеф -3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера, или ее натриевой соли ацилированием 7-аминоцефалоспорановой кислоты или ее сложного эфира 2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-уксусной кислотой, син-изомером, где аминогруппа защищена, или реакционно-способным производным этой кислоты в среде растворителя при температуре от 30°C до комнатной с последующим снятием аминозащитной группы и выделением целевого продукта в виде свободной кислоты или ее натриевой соли [1].

Продукт получают в аморфной форме или в виде других кристаллических нестабильных форм.

Однако у этого продукта аморфная форма не является достаточно стабильной, что сказывается при получении фармацевтических форм.

Цель изобретения - получение цефалоспоринового антибиотика в новой кристаллической форме, имеющей повышенную стабильность и слабую гидрофильность.

Указанная цель достигается тем, что в способе получения гидратированной кристаллической формы (формы D) натриевой соли 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера, формулы 1, 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо]-цеф-3-ем-4-карбоновую кислоту, син-изомер, или ее гидрат, этанольный сольват, муравьино-кислый сольват или смесь гидрата и этанольного или муравьино-кислого сольвата этой кислоты подвергают взаимодействию с натриевой солью органической кислоты в метаноле, выделяют кристаллизованную соль натрия формулы 1 в виде метанольного сорбальта, который при необходимости переводят в продукт формулы 1, не содержащий метанол, а затем гидратируют полученный продукт или его метанольный сольват.

Предпочтительно употребляют соль, выбираемую в группе, состоящей из уксусно-кислого натрия, соли натрия 2-этилгексановой кислоты и соли натрия диэтилуксусной кислоты, предпочтительно уксусно-кислый натрий.

Метанольный сольват, получаемый на первой стадии, превращают в продукт, не содержащий метанол, при помощи сушки, например при 30-50°C в вакууме. Таким образом, полученные кристаллы являются гигроскопическими. Получаемый продукт в виде метанольного сольвата или продукта, не содержащего метанол, переводят в его

стабильную форму путем гидратации. Гидратацию проводят либо, выдерживая продукт на воздухе или в другой среде, как азот, при высоком влагосодержании этих сред, либо метанольный сольват или продукт, который не содержит метанол, сусpendingируют в органическом растворителе, смешивающемся с водой и содержащем 1-10 % воды. Этим растворителем может быть кетон, такой как ацетон или спирт, например, этанол, н-пропанол, изопропанол или трет-бутанол.

По предпочтительному варианту соль натрия сусpendingируют в этаноле, содержащем около 1-10 % воды, и суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 10-30 ч.

Таким образом, метанольный сольват, а также и соединение, больше не содержащее метанол, превращаются в кристаллическую стабильную фазу, называемую формой D. Влагосодержание кристаллической формы D зависит от влажности среды и достигает 15 % без изменения кристаллической структуры. При помощи сушки в вакууме при комнатной температуре влагосодержание может быть понижено до предпочтительной области от 3 до 6 %.

Предпочтительный вариант предлагаемого способа заключается в том, что кислоту общей формулы 1 в несольватированной форме, в форме гидрата, в виде сольвата с этанолом или муравьиной кислотой или в виде смеси гидрата и этанольного или муравьино-кислого сольвата подвергают действию соли натрия органической кислоты в метаноле, затем выделяют полученный кристаллический метанольный сольват соли натрия, сусpendingируют его в смешивающемся с водой растворителе, содержащем малое количество воды, оставляют в суспензии, а затем выделяют целевую кристаллическую форму D. Согласно этому варианту соль натрия органической кислоты выбирают из группы, содержащей уксусно-кислый натрий, соль натрия диэтилуксусной кислоты и соль натрия этилгексановой кислоты, а в качестве растворителя, содержащего малое количество воды, в котором сусpendingируют метанольный сольват для получения кристаллической формы D, используют этанол, содержащий 1-10 % воды.

Условия выполнения способов позволяют производить стерильные операции.

Как и другие формы соли натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, форма, называемая формой D, обладает очень хорошей активностью с одной стороны на грамположительные микробы, такие как стафилококки, стрептококки и, в частности, на сопротивляющиеся пенициллину стафилококки и с другой стороны на грамотрицательные микробы, в частности на палочковидные микробы Клебсиелла, Протеус и Салмонелла. Гидратированная кристаллическая форма натриевой соли 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метокси-иминоацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера, характеризуется порошковой рентгенограммой, представленной ниже. Рентгенодифракционный спектр снят с использованием источника излучения меди при длине волн $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$.

Результаты представлены в таблице

Расстояния плоскости решетки $d (\text{\AA})$	Относительная интенсивность линий (I/I_1)
1	2
9.3	0.95
8.8	0.09
6.5	0.07
6.46	0.06
6.10	0.13
5.30	0.25
5.12	0.05
5.03	0.04
4.57	0.04

4.40	0.17
4.20	0.29
3.96	0.70
3.88	0.18
3.76	0.34
3.6	1.00
3.41	0.15
3.27	0.09
3.19	0.11
3.13	0.13
3.10	0.13
3.03	0.15
2.97	0.06
2.78	0.07
2.72	0.04
2.69	0.04
2.60	0.19
2.50	0.11
2.44	0.05
2.40	0.08
2.32	0.09
2.25	0.05

Пример 1. Кристаллизированная в виде формы D соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер.

Стадия А - кристаллизованный метанольный сольват соли натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер.

В 12 л чистого безводного метанола вводят 432 г безводного уксусно-кислого натрия. После растворения прибавляют за один раз 3000 г 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера, содержащей 5 % этанола и 0.9 % воды. Перемешивают в атмосфере азота при 18-20°C и по истечении 5 мин получают почти полный раствор. Этот раствор отправляют в реактор под давлением азота 1.5-2 бар.

К выдержанному при 15-20°C раствору при очень сильном перемешивании и в атмосфере азота за один раз прибавляют при 18-20°C 864 г безводного уксуснокислого натрия в 4.5 л метанола. Получают прозрачный раствор, который выдерживают в атмосфере азота при перемешивании и при 18-20°C. Затем отбирают 10 мл реакционного раствора, затравляют кристаллизацию соскабливанием и таким образом полученную суспензию заново вводят в среду. Кристаллизация начинается по истечении 5 мин. Выдерживают 4 ч при 18-20°C в атмосфере азота при быстром перемешивании. Кристаллизация постепенно увеличивается. Суспензию затем охлаждают до 0-2°C, а далее перемешивают 2 ч, переливают и отсасывают. Промывают сгущением 3 раза с 1 л чистого безводного метанола при 0-2°C, а затем 1 раз с 1.5 л. Сушат около 48 ч при 20-22°C в вакууме и получают 2630 г целевого продукта, %:

H ₂ O (по Фишеру)	1
Метанол	8

хроматографический в
паровой фазе

Полученный продукт просеивают для гомогенизации.

Стадия Б - кристаллизованная в виде формы D соль натрия 3-ацетокси-метил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер.

100 г полученного в предыдущей стадии просеянного продукта вводят в 800 мл этанола, содержащего 5 % воды. Перемешивают 15-20 ч при $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Отсасывают, промывают с 100 мл этанола, содержащего 5 % воды, сушат в вакууме в сушильном шкафу при $20-25^\circ\text{C}$ и получают 99 г целевого продукта (вес без поправки, %):

H ₂ O	5.3
EtOH	<0.2
MeOH	<0.2

Этот продукт имеет приведенный в описании спектр дифракции рентгеновских лучей.

Пример 2. Кристаллизованная в виде формы D соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер.

При 20°C при перемешивании прибавляют 50 мл 98 %-ного этанола к раствору 6 г уксусно-кислого натрия в 20 мл воды, и продолжая перемешивание, вводят 25 г этанольного сольвата 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера. Кислота переходит в раствор, который охлаждают до 0°C . При перемешивании прибавляют по каплям 50 мл 98 %-ного этанола. После прибавления активированного угля раствор фильтруют, и фильтрат нагревают до 20°C . Кристаллизация начинается самопроизвольно немного позже. Фильтрацию отсасыванием ведут при комнатной температуре по истечении 16 ч. Полученный продукт сначала промывают при помощи смеси вода-этанол в отношении 1:7, затем этанолом и наконец, эфиром.

Полученные бесцветные кристаллы сушат в глубоком вакууме.

H ₂ O (по Фишеру)	4.8 %
------------------------------	-------

Спектр дифракции подтверждает, что получена форма D.

Пример 3. Кристаллизованная в виде формы D соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер. Употребляют тот же прием, как и в примере 2, но с той разницей, что берут соль натрия 2-этилгексановой кислоты, вместо уксуснокислого натрия. Действуя в точно одинаковых условиях, получают кристаллы, которые сушат в глубоком вакууме. ИК-спектр в вазелиновом масле подтверждает получение стабильной формы D.

Пример 4. Кристаллизованная в виде формы D соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер.

5.01 г этанольного сольвата 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо]цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера, прибавляют к раствору 2.2 г диэтилацетата натрия в смеси 4 мл воды и 20 мл 98 %-ного этанола. Кислота полностью растворяется. К реакционной смеси прибавляют 0.5 г активированного угля, перемешивают 5 мин и отфильтровывают, фильтрат перемешивают при комнатной температуре, и кристаллизация начинается самопроизвольно спустя 16 ч. Спустя одну ночь при комнатной температуре осадившиеся кристаллы выделяют, промывают сначала смесью этанола и воды в отношении 7:1, затем этанолом и наконец, эфиром и сушат в глубоком вакууме в течение 2 ч.

Получают соль натрия в виде формы D.

Пример 5. Кристаллизованная в виде формы D соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер, 4.55 г 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера, вводят в раствор 0.85 г бикарбоната натрия в 5 мл воды. Получают вязкий раствор, к которому прибавляют по каплям 10 мл 98 %-

ногого этанола, и фильтруют. К таким образом полученному раствору прибавляют по каплям 20 мл этанола при комнатной температуре и при перемешивании. Затем дают выкристаллизоваться. Когда кристаллизация окончена, то бесцветные кристаллы выделяют, промывают смесью этанола и воды в отношении 7:1 и сушат.

Спектр дифракции рентгеновских лучей доказывают идентичность полученной соли натрия с солью примера 1.

Пример 6. Кристаллизованная в виде формы D соль натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер.

15 г 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо]-цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера, вводят и растворяют при 15°C в растворе 5 г уксусно-кислого натрия в 100 мл метанола. Прибавляют 3 г активированного угля к раствору, а затем фильтруют и нагревают до 20°C.

Кристаллы метанольного сольватного соли натрия 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксиимино-ацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомер, выделяют. Эти кристаллы и кристаллы, полученные в стадии А примера 1, идентичны между собой.

Часть таким образом полученных кристаллов сушат в глубоком вакууме. Метанол удаляется, и несодержащие метанол кристаллы выдерживают в течение одной ночи в атмосфере, насыщенной водяным паром. Полученные бесцветные кристаллы сушат при комнатной температуре в вакууме.

Таким образом, полученные кристаллы содержат 5.2 % воды (по методу Фишера).

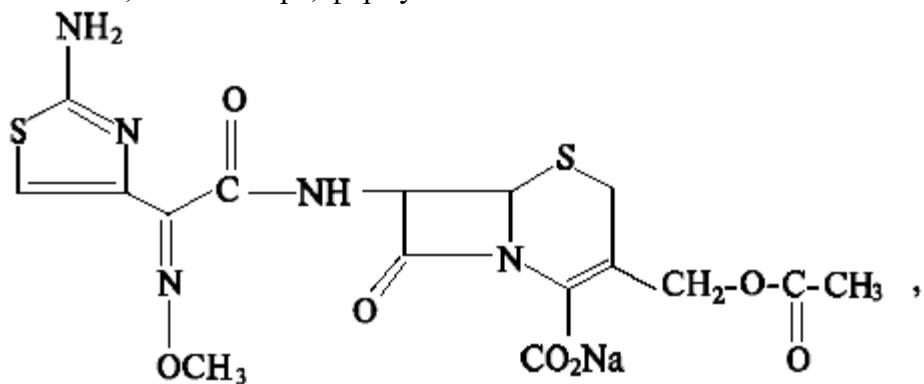
Спектр дифракции рентгеновских лучей подтверждает идентичность с пропродуктом, полученным в примере 1.

Другую часть кристаллов выдерживают без какой-либо предварительной обработки в течение одной ночи в атмосфере, насыщенной водяным паром. Кристаллы выделяют и сушат два часа в вакууме при комнатной температуре.

Метод Фишера указывает на присутствие 4.9 % воды. Спектр дифракции рентгеновских лучей доказывает идентичность с полученным в примере 1 продуктом.

Формула изобретения

Способ получения гидратированной кристаллической формы натриевой соли 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновой кислоты, син-изомера, формулы 1



отличающийся тем, что, с целью получения цефалоспоринового антибиотика в новой кристаллической форме, имеющей повышенную стабильность и слабую гидрофильность, 3-ацетоксиметил-7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо] цеф-3-ем-4-карбоновую кислоту, син-изомер или ее гидрат, этанольный сольват, муравьино-кислый сольват, или смесь гидрата и этанольного или муравьино-кислого сольвата подвергают взаимодействию в среде метанола с натриевой солью органической кислоты, выбранной из группы, состоящей из ацетата натрия, этилгексаноата натрия и диэтил-ацетата натрия,

образующийся кристаллический метанольный сольват натриевой соли формулы 1 отделяют и в случае необходимости переводят в кристаллическую натриевую соль, не содержащую метанол, и гидратируют или кристаллическую натриевую соль, не содержащую метанол, или непосредственно кристаллический метанольный сольват натриевой соли.

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03