



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114349769 A

(43) 申请公布日 2022.04.15

(21) 申请号 202111600274.0

(22) 申请日 2021.12.24

(71) 申请人 湖北凌晟药业有限公司

地址 441141 湖北省襄阳市襄城区襄城经济开发区

(72) 发明人 何健 卢超 金联明 门万辉
黄金果

(74) 专利代理机构 北京高沃律师事务所 11569
代理人 霍苗

(51) Int. Cl.

C07D 501/34 (2006.01)

C07D 501/12 (2006.01)

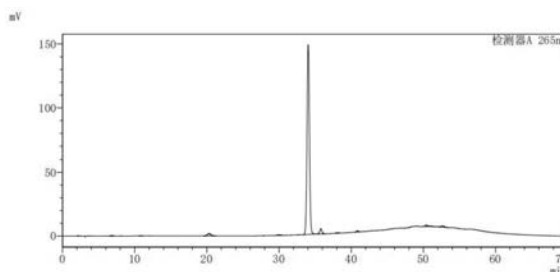
权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54) 发明名称

一种头孢卡品酯E型异构体的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及药物合成技术领域,尤其涉及一种头孢卡品酯E型异构体的制备方法。本发明提供的制备方法将头孢卡品酯原料的有机溶液加热回流,得到头孢卡品酯E型异构体,所述头孢卡品酯原料包括头孢卡品酯和/或头孢卡品酯的无机盐,所述加热回流的保温温度 $\geq 40^{\circ}\text{C}$ 。本发明提供的制备方法通过在保温温度 $\geq 40^{\circ}\text{C}$ 时加热回流头孢卡品酯溶液,成功制备得到了头孢卡品酯E型异构体,且头孢卡品酯E型异构体的收率高。



1. 一种头孢卡品酯E型异构体的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

将头孢卡品酯原料的有机溶液加热回流,得到头孢卡品酯E型异构体,所述头孢卡品酯原料包括头孢卡品酯和/或头孢卡品酯的无机盐,所述加热回流的保温温度 $\geq 40^{\circ}\text{C}$ 。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述加热回流的保温温度为 $40\sim 60^{\circ}\text{C}$ 。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述头孢卡品酯原料的有机溶液包括头孢卡品酯原料和有机溶剂,所述有机溶剂包括乙酸乙酯、低碳醇、二氯甲烷和N,N-二甲基甲酰胺中的一种或多种。

4. 根据权利要求1或3所述的制备方法,其特征在于,所述盐酸头孢卡品酯原料的有机溶液的浓度为 $0.1\sim 0.125\text{g/mL}$ 。

5. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述加热回流后得到异构化固体产物,所述异构化固体产物中含有头孢卡品酯E型异构体,所述加热回流后还包括将所述异构化固体产物溶解于有机溶剂得到异构化固体产物有机溶液,将碱性水溶液和所述异构化固体产物有机溶液混合萃取,萃取后取有机相,得到所述头孢卡品酯E型异构体。

6. 根据权利要求5所述的制备方法,其特征在于,所述碱性水溶液的pH值为 $6\sim 8$ 。

7. 根据权利要求5所述的制备方法,其特征在于,所述碱性水溶液包括无机强碱水溶液和/或强碱弱酸盐水溶液。

8. 根据权利要求5所述的制备方法,其特征在于,所述异构化固体产物有机溶液中异构化固体产物的质量和有机溶剂的体积之比为 $1\text{g}:(8\sim 10)\text{mL}$ 。

9. 根据权利要求6~8任一项所述的制备方法,其特征在于,所述异构化固体产物有机溶液和碱性水溶液的体积比为 $(1.3\sim 2):1$ 。

10. 根据权利要求5所述的制备方法,其特征在于,所述有机相为头孢卡品酯E型异构体粗品,得到有机相后还包括将所述头孢卡品酯E型异构体粗品溶解于流动相中进行柱色谱分离纯化,得到所述头孢卡品酯E型异构体,所述流动相为二氯甲烷和甲醇,所述二氯甲烷和甲醇的体积比为 $(20\sim 40):1$ 。

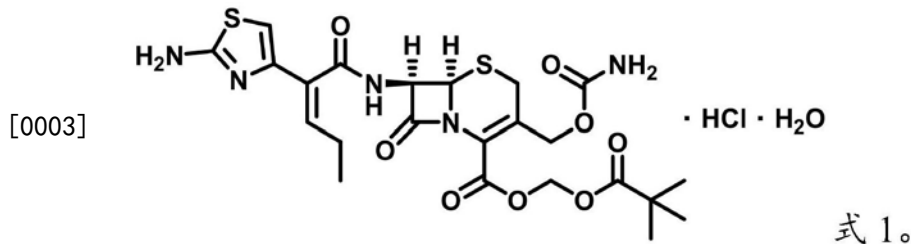
一种头孢卡品酯E型异构体的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物合成技术领域,尤其涉及一种头孢卡品酯E型异构体的制备方法。

背景技术

[0002] 盐酸头孢卡品酯(Cefcapene Pivoxil Hydrochloride),化学名为7-[2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)戊-3-烯酰胺基]-3-(氨基甲酰氧甲基)-8-氧代-5-硫-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸2,2-二甲基丙酰氧甲基酯盐酸盐,其化学结构如式1所示:



[0004] 盐酸头孢卡品酯是第三代口服头孢类抗生素,由日本盐野义公司开发,于1997年以Flomox的商品名首次上市。药理研究结果表明了盐酸头孢卡品酯较现有口服的头孢类品种相比抗具有菌活性更强,剂量小的特点。主要适用于敏感菌所致的呼吸道感染如肺炎、支气管炎、咽喉炎、扁桃体炎等;中耳炎;鼻窦炎;尿路感染如淋病、肾盂肾炎、膀胱炎;皮肤与皮肤组织感染等;胆道感染等。

[0005] 新药研究和开发过程中,药物的质量是衡量药物品质的一个重要标准,药物的有效成分的含量是反映药物纯度的重要标志,而药物中存在的杂质直接影响到药物的疗效并可能导致毒副作用的产生。药物的杂质是指药物中存在的无治疗作用、或影响药物的稳定性和疗效、可能对人体健康有害的物质。这些物质的存在不仅影响药物的质量,还能暴露出生产贮藏过程中出现的问题。为安全有效的使用药物,药物的质量标准对药物有效成分的纯度和杂质的限度都有较为严格的规定,一般而言,超过0.1%的药物杂质应通过选择性方法来鉴定并定量。

[0006] 盐酸头孢卡品酯是以母核D-7-ACA(羟甲基-7-氨基头孢烷酸)和BAPA(2-(2-叔丁氧羰基氨基噻唑-4-基)-2-戊烯酸)侧链为起始物料,通过缩合和氨甲酰化得到卡品酯前体酸(BCN),再经过酯化和脱除叔丁氧羰基保护基得到的高纯度样品。头孢卡品酯E型异构体是在盐酸头孢卡品酯生产过程中产生的反应副产物,是盐酸头孢卡品酯原料药中的关键杂质,目前,现有技术中还没有针对头孢卡品酯E型异构体合成方法的介绍。

发明内容

[0007] 有鉴于此,本发明提供了一种头孢卡品酯E型异构体的制备方法,本发明提供制备方法能够制备得到头孢卡品酯E型异构体,且头孢卡品酯E型异构体的收率高。

[0008] 为了实现上述发明目的,本发明提供以下技术方案:

[0009] 本发明提供了一种头孢卡品酯E型异构体的制备方法,包括以下步骤:

[0010] 将头孢卡品酯原料的有机溶液加热回流,得到头孢卡品酯E型异构体,所述头孢卡

品酯原料包括头孢卡品酯和/或头孢卡品酯的无机盐,所述加热回流的保温温度 $\geq 40^{\circ}\text{C}$ 。

[0011] 优选的,所述加热回流的保温温度为 $40\sim 60^{\circ}\text{C}$ 。

[0012] 优选的,所述头孢卡品酯原料的有机溶液包括头孢卡品酯原料和有机溶剂,所述有机溶剂包括乙酸乙酯、低碳醇、二氯甲烷和N,N-二甲基甲酰胺中的一种或多种。

[0013] 优选的,所述盐酸头孢卡品酯原料的有机溶液的浓度为 $0.1\sim 0.125\text{g/mL}$ 。

[0014] 优选的,所述加热回流后得到异构化固体产物,所述异构化固体产物中含有头孢卡品酯E型异构体,所述加热回流后还包括将所述异构化固体产物溶解于有机溶剂得到异构化固体产物有机溶液,将碱性水溶液和所述异构化固体产物有机溶液混合萃取,萃取后取有机相,得到所述头孢卡品酯E型异构体。

[0015] 优选的,所述碱性水溶液的pH值为 $6\sim 8$ 。

[0016] 优选的,所述碱性水溶液包括无机强碱水溶液和/或强碱弱酸盐水溶液。

[0017] 优选的,所述异构化固体产物有机溶液中异构化固体产物的质量和有机溶剂的体积之比为 $1\text{g}:(8\sim 10)\text{mL}$ 。

[0018] 优选的,所述异构化固体产物有机溶液和碱性水溶液的体积比为 $(1.3\sim 2):1$ 。

[0019] 优选的,所述有机相为头孢卡品酯E型异构体粗品,得到有机相后还包括将所述头孢卡品酯E型异构体粗品溶解于流动相中进行柱色谱分离纯化,得到所述头孢卡品酯E型异构体,所述流动相为二氯甲烷和甲醇,所述二氯甲烷和甲醇的体积比为 $(20\sim 40):1$ 。

[0020] 本发明提供了一种头孢卡品酯E型异构体的制备方法,包括以下步骤:将头孢卡品酯原料的有机溶液加热回流,得到头孢卡品酯E型异构体,所述头孢卡品酯原料包括头孢卡品酯和/或头孢卡品酯的无机盐,所述加热回流的保温温度 $\geq 40^{\circ}\text{C}$ 。本发明提供的制备方法通过在保温温度 $\geq 40^{\circ}\text{C}$ 时加热回流头孢卡品酯溶液,成功制备得到了头孢卡品酯E型异构体,且头孢卡品酯E型异构体的收率高。本发明提供的制备方法简单有效,由实施例的结果表明,本发明提供的制备方法得到的头孢卡品酯E型异构体质量收率 $> 50\%$,纯度大于 90% 。本发明提供的制备方法能够为盐酸头孢卡品酯的杂质研究提供合格的对照品,对盐酸头孢卡品酯生产过程中的稳定控制非常有意义。

附图说明

[0021] 图1为本发明实施例1制得的首孢卡品酯E型异构体的HPLC谱图。

具体实施方式

[0022] 本发明提供了一种头孢卡品酯E型异构体的制备方法,包括以下步骤:

[0023] 将头孢卡品酯原料的有机溶液加热回流,得到头孢卡品酯E型异构体,所述头孢卡品酯原料包括头孢卡品酯和/或头孢卡品酯的无机盐,所述加热回流的保温温度 $\geq 40^{\circ}\text{C}$ 。

[0024] 在本发明中如无特殊说明,所用原料均为本领域技术人员熟知的市售产品。

[0025] 在本发明中,所述头孢卡品酯原料的有机溶液优选包括头孢卡品酯原料和有机溶剂(以下称为第一有机溶剂)。

[0026] 在本发明中,所述头孢卡品酯原料优选包括头孢卡品酯的无机盐。

[0027] 在本发明的具体实施例中,所述头孢卡品酯原料具体优选为头孢卡品酯盐酸盐。

[0028] 在本发明中,所述第一有机溶剂优选包括乙酸乙酯、低碳醇、二氯甲烷和N,N-二甲

基甲酰胺中的一种或多种。

[0029] 在本发明中,所述低碳醇优选包括甲醇和/或乙醇。

[0030] 在本发明的具体实施例中,所述第一有机溶剂具体优选为甲醇。

[0031] 在本发明中,所述盐酸头孢卡品酯原料的质量和第一有机溶剂的体积之比优选为1g:(8~10)mL,更优选为1g:(8.5~9.5)mL。

[0032] 本发明将所述头孢卡品酯原料第一溶解于所述第一有机溶剂中,得到所述头孢卡品酯原料的有机溶液。

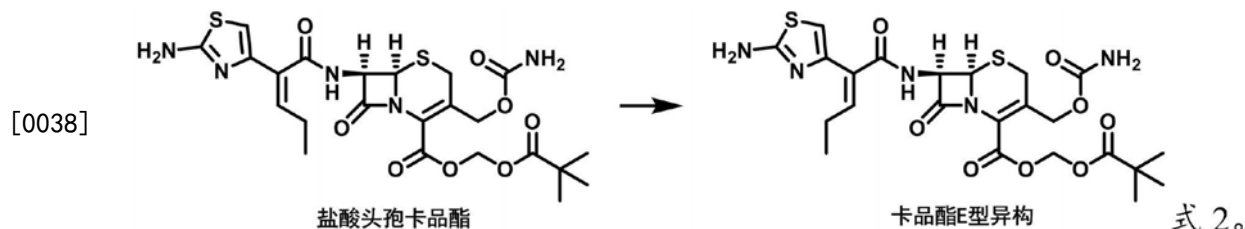
[0033] 在本发明中,所述第一溶解的温度优选为20~25℃。

[0034] 在本发明中,所述第一溶解优选在搅拌的条件下进行,本发明对所述搅拌的具体实施过程没有特殊要求。

[0035] 在本发明中,所述加热回流的保温温度优选为40~60℃,更优选为50℃。

[0036] 在本发明中,所述加热回流优选在搅拌的条件下进行,本发明对所述搅拌得具体实施过程没有特殊要求。

[0037] 在本发明中,所述加热回流的过程中,头孢卡品酯溶液中的头孢卡品酯在溶液中受热发生异构化反应,得到头孢卡品酯E型异构体,反应方程式如式2所示:



[0039] 本发明优选采用薄层色谱法和/或高相液相色谱法检测所述异构化反应,当采用薄层色谱法和/或高相液相色谱法检测异构化反应液中的头孢卡品酯E型异构体产物的质量白饭含量不再增加时,反应结束。

[0040] 在本发明的具体实施例中,所述加热回流进行所述异构化反应的时间优选为3~4h。

[0041] 在本发明中,所述加热回流后得到异构化固体产物,所述异构化固体产物中含有头孢卡品酯E型异构体,所述加热回流后,本发明优选还包括将所述异构化固体产物溶解(以下称为第二溶解)于有机溶剂(以下称为第二有机溶剂)得到异构化固体产物有机溶液,将碱性水溶液和所述异构化固体产物有机溶液混合萃取,萃取后取有机相,得到所述头孢卡品酯E型异构体。

[0042] 在本发明中,所述加热回流后优选得到异构化反应液,本发明优选还包括将所述异构化反应液减压浓缩,得到所述异构化固体产物。

[0043] 在本发明中,所述减压浓缩的温度优选为40~45℃。

[0044] 本发明对所述减压浓缩的具体实施过程没有特殊要求。

[0045] 在本发明中,所述异构化固体产物为黄色固体。

[0046] 在本发明中,所述第二有机溶剂优选包括乙酸乙酯、二氯甲烷、乙醇和N,N-二甲基甲酰胺中的一种或多种。

[0047] 在本发明中,所述第二溶解优选在搅拌的条件下,本发明对所述搅拌的具体实施过程没有特殊要求。

[0048] 在本发明中,所述异构化固体产物有机溶液中异构化固体产物的质量和第二有机溶剂的体积之比优选为1g:(8~10)mL,更优选为1g:(8.5~9)mL。

[0049] 在本发明中,所述碱性水溶液优选包括无机强碱水溶液和/或强碱弱酸盐水溶液。

[0050] 在本发明中,所述强碱弱酸盐水溶液优选为碱金属碳酸盐水溶液和/或碱金属碳酸氢盐水溶液。

[0051] 在本发明的具体实施例中,所述碱性水溶液具体优选为氢氧化钠水溶液或碳酸氢钠水溶液。

[0052] 在本发明中,所述碱性水溶液的pH值优选为6~8,更优选为6.5~7.5。

[0053] 在本发明中,所述异构化固体产物有机溶液和碱性水溶液的体积比优选为(1.3~2):1,更优选为(1.5~1.95):1。

[0054] 在本发明中,所述混合优选为:向所述异构化固体产物有机溶液加入水,形成初始有机相和水相,向初始水相中滴加pH试剂得到碱性水溶液,形成初始有机相和水相萃取相,所述pH试剂优选为高浓度碱性水溶液,在本发明中,所述高浓度碱性水溶液的质量百分含量优选为7~10%。所述高浓度碱性水溶液中的溶质组分与所述碱性水溶液中的溶质组分相同。

[0055] 在本发明中,所述萃取优选在搅拌的条件下进行。

[0056] 在本发明中,所述萃取的时间优选为30~35min。

[0057] 在本发明中,所述萃取过程中,所述异构化固体产物有机溶液中的水溶性杂质由有机相中进入水相中。

[0058] 在本发明中,所述萃取后得到萃取体系,本发明优选对所述萃取体系进行后处理,得到有机相。在本发明中,所述后处理优选包括:依次进行有机相分离,有机相干燥、固液分离和减压浓缩。本发明对所述有机相分离没有特殊要求,在本发明中,所述有机相干燥优选为将所述有机相和干燥试剂混合,在本发明中,所述干燥试剂优选为无水硫酸镁。本发明对所述干燥试剂的用量没有特殊要求。在本发明中,所述固液分离优选将所述干燥后的有机相和干燥试剂分离。在本发明中,所述固液分离的方式优选为过滤。本发明优选对所述干燥后的有机相减压浓缩,本发明优选通过浓缩去除有机相中的溶剂。在本发明中,所述减压浓缩的温度优选为35~40℃。本发明对所述减压浓缩的具体实施过程没有特殊要求。

[0059] 在本发明中,所述有机相优选为头孢卡品酯E型异构体粗品,得到有机相后,本发明优选还包括将所述头孢卡品酯E型异构体粗品溶解(以下称为第三溶解)于流动相中进行柱色谱分离纯化,得到所述头孢卡品酯E型异构体,所述流动相为二氯甲烷和甲醇,所述二氯甲烷和甲醇的体积比为(20~40):1。

[0060] 本发明对所述第三溶解没有特殊要求。

[0061] 在本发明中,所述二氯甲烷和甲醇的体积比优选为(25~35):1。

[0062] 在本发明中,所述柱色谱分离纯化优选采用硅胶柱进行。

[0063] 在本发明中,所述硅胶柱优选采用湿法装注。

[0064] 本发明采用柱色谱分离纯化,利用所述头孢卡品酯和头孢卡品酯E型异构体的保留时间不同进行分离纯化。

[0065] 在本发明中,所述柱色谱分离纯化后,得到纯化液,本发明优选度所述纯化液进行后处理,得到所述所述头孢卡品酯E型异构体。

[0066] 在本发明中,所述后处理优选包括:依次进行减压浓缩和干燥。本发明优选通过减压浓缩除去所述纯化液中的溶剂,本发明优选通过干燥将减压浓缩后的纯化固体产物中的溶剂进一步去除,在本发明中,所述干燥的温度优选为30~35℃,本发明对所述干燥的时间没有特殊要求,恒重即可。

[0067] 下面将结合本发明中的实施例,对本发明中的技术方案进行清楚、完整地描述。

[0068] 实施例1

[0069] 在20℃条件下,在500mL烧瓶中加入盐酸头孢卡品酯10g,甲醇100mL,搅拌至体系溶清,水浴升温50℃,搅拌3~4h,通过薄层色谱法以及HPLC监控头孢卡品酯E型异构体含量不再上升即可停止反应,将反应液于40℃减压浓缩至黄色固体,将黄色固体溶解于100mL乙酸乙酯后搅拌均匀,再加入50mL的纯水,滴加10%氢氧化钠溶液调节至pH=6,搅拌30min,分层,无水硫酸钠干燥,过滤,30~45℃减压浓缩至干,得头孢卡品酯E型异构体粗品;湿法填充硅胶柱,以二氯甲烷:甲醇=35:1(v:v)的流动相分离纯化样品,减压浓缩,并以30℃烘干物料,得到干品6.0g,头孢卡品酯E型异构体收率为60%,产品纯度为92.4%,液相色谱图如图1所示,头孢卡品酯E型异构体的保留时间为34.055min。

[0070] 实施例2

[0071] 在20℃条件下,在500mL烧瓶中加入盐酸头孢卡品酯10g,甲醇90mL,搅拌至体系溶清,水浴升温50℃,搅拌3~4h,通过薄层色谱法以及HPLC监控头孢卡品酯E型异构体含量不再上升即可停止反应,将反应液于40℃减压浓缩至黄色固体,将黄色固体溶解于90mL二氯甲烷后搅拌均匀,再加入50mL的纯水,滴加10%氢氧化钠溶液调节至pH=6,搅拌30min,分层,无水硫酸钠干燥,过滤,30~45℃减压浓缩至干,得头孢卡品酯E型异构体粗品;湿法填充硅胶柱,以二氯甲烷:甲醇=40:1(v:v)的流动相分离纯化样品,减压浓缩,并以30℃烘干物料,得到干品5.8g,头孢卡品酯E型异构体收率为58%,产品纯度为91.8%,液相色谱图与图1相似。

[0072] 实施例3

[0073] 在20℃条件下,在500mL烧瓶中加入盐酸头孢卡品酯10g,甲醇90mL,搅拌至体系溶清,水浴升温50℃,搅拌3~4h,通过薄层色谱法以及HPLC监控头孢卡品酯E型异构体含量不再上升即可停止反应,将反应液于40℃减压浓缩至黄色固体,将黄色固体溶解于80mL二氯甲烷后搅拌均匀,再加入50mL的纯水,滴加7%碳酸氢钠溶液调节至pH=8,搅拌30min,分层,无水硫酸钠干燥,过滤,30~45℃减压浓缩至干,得头孢卡品酯E型异构体粗品;湿法填充硅胶柱,以二氯甲烷:甲醇=30:1(v:v)的流动相分离纯化样品,减压浓缩,并以30℃烘干物料,得到干品5.1g,头孢卡品酯E型异构体收率为51%,产品纯度为90.4%,液相色谱图与图1相似。

[0074] 实施例4

[0075] 在20℃条件下,在500mL烧瓶中加入盐酸头孢卡品酯10g,甲醇100mL,搅拌至体系溶清,水浴升温50℃,搅拌3~4h,通过薄层色谱法以及HPLC监控头孢卡品酯E型异构体含量不再上升即可停止反应,将反应液于40℃减压浓缩至黄色固体,将黄色固体溶解于100mL乙醇后搅拌均匀,再加入50mL的纯水,滴加7%碳酸氢钠溶液调节至pH=7,搅拌30min,分层,无水硫酸钠干燥,过滤,30~45℃减压浓缩至干,得头孢卡品酯E型异构体粗品;湿法填充硅胶柱,以二氯甲烷:甲醇=40:1(v:v)的流动相分离纯化样品,减压浓缩,并以30℃烘干物

料,得到干品5.3g,头孢卡品酯E型异构体收率为53%,产品纯度为93.1%,液相色谱图与图1相似。

[0076] 实施例5

[0077] 在20℃条件下,在500mL烧瓶中加入盐酸头孢卡品酯10g,甲醇100mL,搅拌至体系溶清,水浴升温50℃,搅拌3~4h,通过薄层色谱法以及HPLC监控头孢卡品酯E型异构体含量不再上升即可停止反应,将反应液于40℃减压浓缩至黄色固体,将黄色固体溶解于100mLN,N-二甲基甲酰胺后搅拌均匀,再加入50mL的纯水,滴加10%氢氧化钠溶液调节至pH=7,搅拌30min,分层,无水硫酸钠干燥,过滤,30~45℃减压浓缩至干,得头孢卡品酯E型异构体粗品;湿法填充硅胶柱,以二氯甲烷:甲醇=25:1(v:v)的流动相分离纯化样品,减压浓缩,并以30℃烘干物料,得到干品5.7g,头孢卡品酯E型异构体收率为57%,产品纯度为90.7%,液相色谱图与图1相似。

[0078] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

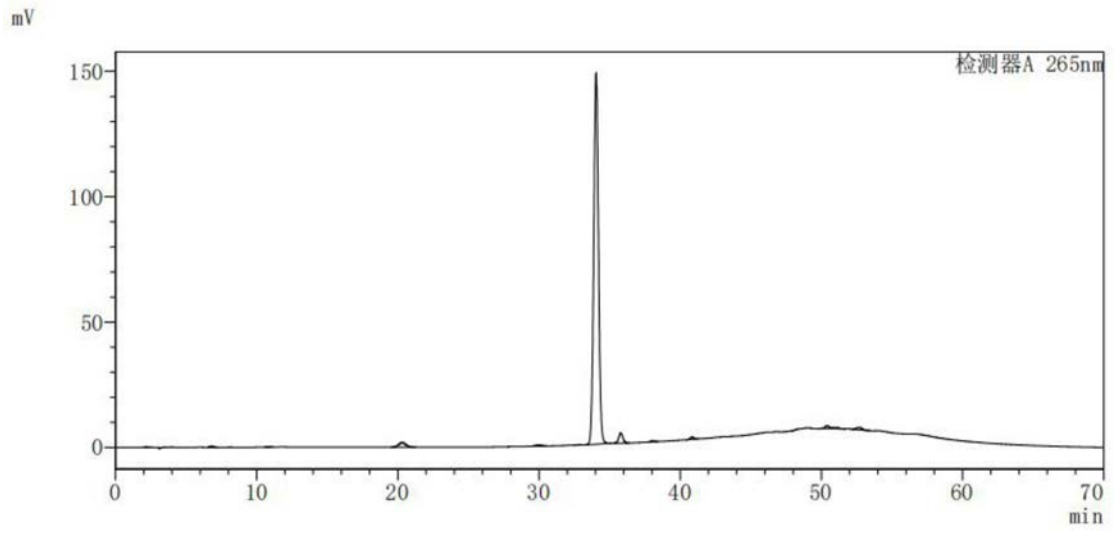


图1