



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111039958 B

(45) 授权公告日 2022.05.20

(21) 申请号 201911331229.2

(22) 申请日 2018.05.31

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111039958 A

(43) 申请公布日 2020.04.21

(66) 本国优先权数据
201710399331.0 2017.05.31 CN

(62) 分案原申请数据
201810556431.4 2018.05.31

(73) 专利权人 郑州大学第一附属医院
地址 450000 河南省郑州市二七区建设东
路1号

(72) 发明人 朱琳瑜 曹正浩 张勇 冯三林

(74) 专利代理机构 北京科亿知识产权代理事务
所(普通合伙) 11350
专利代理师 汤东风

(51) Int.Cl.
C07D 501/22 (2006.01)
C07D 501/04 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 101798313 A, 2010.08.11
WO 9533753 A1, 1995.12.14
US 2004242557 A1, 2004.12.02
US 2004242556 A1, 2004.12.02
CN 101974020 A, 2011.02.16
CN 1251590 A, 2000.04.26
CN 102010427 A, 2011.04.13

审查员 张楠

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

头孢地尼的制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种制备头孢地尼的方法,包括:将头孢骨架原料7-氨基-3-乙烯基-3-头孢环-4-羧酸三氯乙酯与活性酯1-[(Z) -2-(2-氨基-4-噻唑基)-2-(乙酰氧亚胺基)乙酰氧基]苯并三氮唑直接缩合。本发明步骤少,收率及产物纯度高。

1. 制备头孢地尼的方法,该方法包括:

将头孢骨架原料7-氨基-3-乙烯基-3-头孢环-4-羧酸三氯乙酯与活性酯1-[(Z)-2-(2-氨基-4-噻唑基)-2-(乙酰氧亚胺基)乙酰氧基]苯并三氮唑直接缩合,缩合反应后,不经分离直接水解得到头孢地尼与碱的加成盐,进一步加酸处理得到头孢地尼。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征是,所述活性酯与所述头孢骨架原料的摩尔比为1.1~1.2:1。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其特征是,所述缩合反应在二环己基胺的存在下进行。

4. 根据权利要求3所述的方法,其特征是,所述二环己基胺与所述头孢骨架原料的摩尔比为1.1~1.5:1。

5. 根据权利要求3所述的方法,其特征是,所述二环己基胺与所述头孢骨架原料的摩尔比为1.3:1。

6. 根据权利要求1所述的方法,其特征是,所述缩合反应的溶剂含水和极性有机溶剂。

7. 根据权利要求1所述的方法,其特征是,所述缩合反应的溶剂含水和四氢呋喃。

8. 根据权利要求1所述的方法,其特征是,加无机碱进行所述水解反应。

9. 根据权利要求8所述的方法,其特征是,所述无机碱为碳酸氢钠。

10. 根据权利要求1所述的方法,其特征是,所述加成盐为头孢地尼二环己基胺盐。

11. 根据权利要求10所述的方法,其特征是,头孢地尼二环己基胺盐的分离通过体系降温析晶实现。

12. 根据权利要求11所述的方法,其特征是,所述降温指降温至0℃以下。

13. 根据权利要求12所述的方法,其特征是,所述降温指降温至-20℃。

14. 根据任一在先权利要求所述的方法,其特征是,所述缩合反应温度为10~30℃。

15. 根据权利要求14所述的方法,其特征是,所述缩合反应温度为20℃。

头孢地尼的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及制备头孢地尼的方法。

背景技术

[0002] 头孢地尼是第三代口服头孢菌素,不仅保持了头孢克肟对G⁻菌的抗菌效力,而且还增强了现有口服头孢类抗生素对G⁺菌的作用,特别是对葡萄球菌属的抗菌效力。其可抑制90%以上的临床分离菌,如甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌(MSSA)、表皮葡萄球菌(MSSE)、链球菌(包括肺炎链球菌)、流感血杆菌、肺炎克雷伯菌、卡他莫拉菌、大肠埃希菌,甚至对淋球菌、卡他布兰汉菌、吲哚阳性的变形杆菌也有良好疗效,全球市场需求很大,近期国家推出MAH制度、DMF类似制度征求意见稿,旨在鼓励科研院所加大技术开发及转让等。

[0003] 经全面检索,制备头孢地尼相关的现有技术数以百计,主要分成环合法、酰氯法和活性酯法三类。其中活性酯法主要是将7-AVCA和氨噻肟酸的活性酯缩合制得:

[0004] 该法总收率不太高,一个重要原因是,该法所涉的这两个原料均需通过多步反应制得,以7-AVCA为例,无论以ACA、青霉素G还是GCLC为原料,反应步骤均繁多,大大拉低了总收率。另外,该法溶媒不易回收,污染大,后处理步骤等操作烦琐,很多时候需要多步操作甚至柱层析,一些文献提供了通过成盐得到高纯产物,如CN101974020B公开了二环己基胺盐。此外,目前所用的活性酯基本都为硫酯,CN101798313B授权保护了一种新型酯1-[(Z)-2-(2-氨基-4-噻唑基)-2-(乙酰氧亚胺基)乙酰氧基]苯并三氮唑(AB-AE),其稳定性较好。

发明内容

[0005] 本发明弃用现有技术所用的原料组合——硫酯和7-AVCA,克服一定的技术偏见,提供一种全新思路的制备头孢地尼的方法。

[0006] 本发明的头孢地尼的制备方法,包括:

[0007] 将头孢骨架原料7-氨基-3-乙烯基-3-头孢环-4-羧酸三氯乙酯与活性酯1-[(Z)-2-(2-氨基-4-噻唑基)-2-(乙酰氧亚胺基)乙酰氧基]苯并三氮唑,直接进行缩合。所述7-氨基-3-乙烯基-3-头孢环-4-羧酸三氯乙酯亦称为7-AVCA三氯乙酯,可直接购买,也可通过将7-AVCA、三氯乙醇直接缩合制得。

[0008] 任选地,所述活性酯与所述头孢骨架原料的摩尔比为1.1~1.2:1,如为1.2:1。

[0009] 任选地,所述缩合反应在二环己基胺的存在下进行。

[0010] 任选地,所述二环己基胺与7-氨基-3-乙烯基-3-头孢环-4-羧酸三氯乙酯的摩尔比为1.1~1.5:1,如为1.3:1。

[0011] 任选地,所述缩合反应温度可为10~30℃,如20℃。

[0012] 任选地,所述缩合反应的溶剂含水和极性有机溶剂,如含水和四氢呋喃,水和四氢呋喃的体积比可为1:10。

[0013] 任选地,所述缩合反应后,不经分离直接进行酯水解,通过直接加无机碱水解并在反应后的碱性体系原位得到头孢地尼二环己基胺盐;所述无机碱可为碳酸氢钠;水解反应

pH可为7.5~8.0;水解后碱性体系原位得到的头孢地尼二环己基胺盐,可通过反应体系降温析晶实现将其分离,降温操作可降温至0℃以下,如降温至-20℃左右。

[0014] 任选地,所述制备方法还包括依常规方法加酸处理所述二环己基胺盐得到头孢地尼自由碱,所述酸可为无机酸,如盐酸,通常可用该酸快速调pH值至3左右。

[0015] 作为示例,本发明的制备方法包括:

[0016] 1当量的7-AVCA三氯乙酯溶于水:四氢呋喃=1:10(V/V)的溶剂中,加入1.1~1.5当量的二环己基胺,再加入1.1~1.2当量的AB-AE,在20℃下缩合,然后滴加碳酸氢钠水溶液至充分水解,控制反应后体系pH约7.5,然后降温至-20℃,继续搅拌使头孢地尼二环己基胺盐充分析出,所得盐经四氢呋喃洗涤后干燥。

[0017] 本发明的有益效果主要是:

[0018] 本发明独辟蹊径,弃用现有技术常用的原料组合——硫酯和7-AVCA,意外发现一种特定的7-AVCA羧酸酯,竟然不必预先转为7-AVCA,可直接与氨噻肟酸的一种特定的活性酯缩合,反应步骤更少,收率提高几十个百分点,这大大超出了本领域人的预料范围;此外,本发明在碱性条件下进行,产物基本不含头孢地尼二环己基胺盐E式异构体,本发明后处理简单,产物纯度很高,得到的二环己基胺盐可视各国质量要求简单处理即可转为自由碱,在新近医药政策下,非常适于分工合作或技术转让;本发明还进一步研究了物料配比对收率、纯度的影响。

具体实施方式

[0019] 实施例1:

[0020] 将60mmol的7-氨基-3-乙烯基-3-头孢环-4-羧酸三氯乙酯溶于200ml四氢呋喃和20ml水的混合液中,搅拌下接着加入66mmol的二环己基胺溶解,然后再加入66mmol的1-[(Z)-2-(2-氨基-4-噻唑基)-2-(乙酰氧亚胺基)乙酰氧基]苯并三氮唑,20℃下搅拌至HPLC监测反应完成,保持温度为20℃,搅拌下滴加碳酸氢钠水溶液至充分水解,控制反应后体系pH约7.5,然后降温至-20℃,继续搅拌至固体充分析出。分离出所得的固体,用50ml四氢呋喃洗涤后干燥,得固体34.6g,经鉴定为头孢地尼二环己基胺盐,用纯的标准品对照测得产物不含E式异构体杂质,纯度达90%。

[0021] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 9.4 (d, 1H); 7.2 (s, 2H); 7.0 (dd, 1H); 6.7 (s, 1H); 5.6 (dd, 1H); 5.2 (d, 1H); 5.1 (d, 1H); 5.0 (d, 1H); 3.6, 3.4 (ABd, 1H); 3.2 (m, 2H); 2.1 (m, 4H); 1.8 (m, 4H); 1.6 (m, 2H); 1.2-1.4 (m, 10H)

[0022] 实施例2-4与对比例:

	AVCA 酯	AVCA 酯用量 /mmol	AB-AE 用 量/mmol	二环己基胺用 量/mmol	产物总重 /g	纯 度
实施例 2	7-AVCA 三氯 乙酯	60	72	78	34.2	96%
[0023] 实施例 3	7-AVCA 三氯 乙酯	60	72	90	35.0	90%
实施例 4	7-AVCA 三氯 乙酯	60	66	66	32.7	90%
对比例	7-AVCA 二苯 甲酯	60	66	66	26.0	80%

[0024] 以上实验,除表中所列条件外,其他反应条件均参照实施例1,对比例所用7-AVCA二苯甲酯即7-AVCA与二苯甲醇形成的酯,显然,与本发明各实施例方案相比,对比例的收率很差,纯度亦较低。