



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101434610 B

(45) 授权公告日 2011. 07. 20

(21) 申请号 200810238479. 7

(22) 申请日 2008. 12. 19

(73) 专利权人 齐鲁天和惠世制药有限公司

地址 250105 山东省济南市历城区董家镇
849 号

(72) 发明人 王树鹏 于志海 李保勇 董廷华
吴柯

(74) 专利代理机构 济南金迪知识产权代理有限
公司 37219

代理人 赵会祥

(51) Int. Cl.

C07D 499/86 (2006. 01)

C07D 499/04 (2006. 01)

审查员 张建英

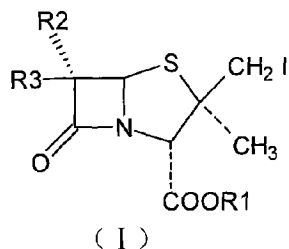
权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

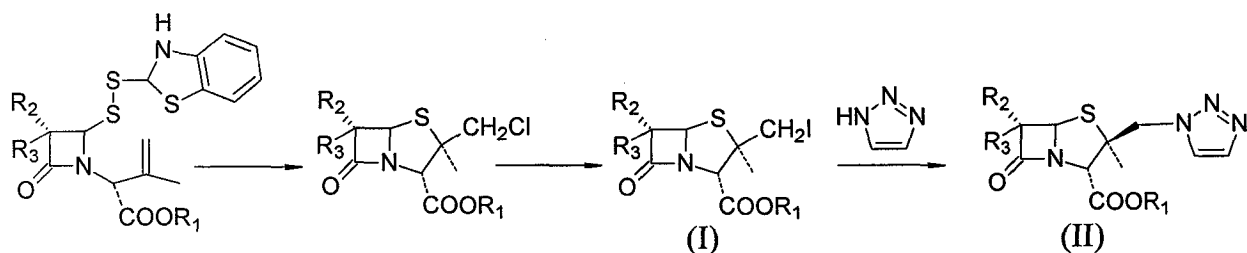
一种青霉烷碘化物及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明涉及他唑巴坦合成中一种中间体碘化物及其制备方法和用它制备他唑巴坦的应用。公开了 2β-碘甲基青霉烷酸酯的结构式 (I)。本发明工艺独特,产品质量稳定。工艺条件温和,易于控制,收率高,可控制较低生产成本和减少环境污染,无需特殊设备,适合工业化大规模生产。



1. 一种青霉烷酸酯的碘化物在制备他唑巴坦中间体中的应用,其特征是包括以下步骤:



R_1 代表羧基保护基,选自二苯甲基、甲氧苄基或对硝基苄基; R_2 和 R_3 代表 H;

其中,二硫开环物氮杂环丁酮中间体在氯化铜或二氯亚砷或亚硝酸钠和浓盐酸中得到 2 β -氯甲基青霉烷酸酯,再在原位置用 I_2 、KI、NaI 或它们的结晶水合物进行碘代反应后,与三氮唑发生亲核取代反应,反应原料二硫开环物、碘离子和三氮唑的摩尔配比为 1 : 0.5 ~ 5 : 1 ~ 2,反应温度为 $-20 \sim 20^\circ\text{C}$,反应时间为 0.5 ~ 10 小时;

上述反应中的有机溶剂为丙酮、甲乙酮、乙醇、异丙醇、2-丁醇、乙腈、四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、己烷、庚烷、石油醚、甲苯、苯、二甲苯、乙酸乙酯、乙酸丙酯或乙酸丁酯,或上述溶剂的二元、三元混合溶剂。

一种青霉烷碘化物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种他唑巴坦中间体碘化物及其合成方法,以及通过该中间体制备他唑巴坦的应用,属于化学技术领域。

背景技术

[0002]

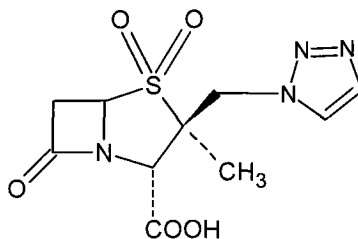


Figure 1

[0003] β -内酰胺抑制剂和不耐酶的 β -内酰胺抗生素的联合应用,增强了后者抗菌活性,扩大了抗菌谱,已成为提高 β -内酰胺类抗生素疗效的重要手段。他唑巴坦(Tazobactam, Figure 1)是目前公认的抗菌谱最广、抗性最好、临床应用效果最好、最具有前途的 β -内酰胺酶抑制剂。由于他唑巴坦的优异的性能,目前国内外对其合成及临床应用的研究一直十分活跃,随着有机合成水平的不断提高,它的合成路线及工艺不断得到完善。但由于其合成步骤较长,合成技术复杂,至今仍是药物合成研究的热点。

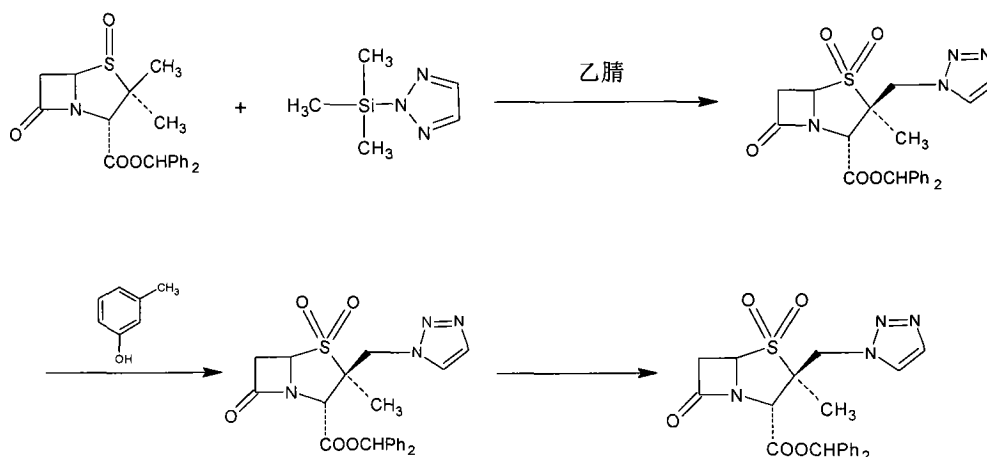
[0004] 在他唑巴坦的合成中,2 β -三唑甲基青霉烷酸酯是合成过程中最关键的中间体之一,由于此步反应的收率一直很低,所以其改进空间很大,目前国内外对此研究很多。文献中介绍的合成路线均以青霉烷-3 α -羧酸酯-1 β -氧化物为起始原料。其传统的合成是叠氮化物的环加成方法,反应需要在高压反应釜中进行,并且使用了高危险性的原料叠氮化物和易爆易燃气体乙炔等,使反应存在一定的危险性。

[0005] 最新的研究是采用直接加侧链三氮唑的方法,与叠氮化物的环加成相比避免了使用高危险性的试剂,收率有所提高。

[0006] Toriis S 等人在 EP 331395 中介绍了一种路线 (Scheme1) :

[0007] Scheme 1

[0008]

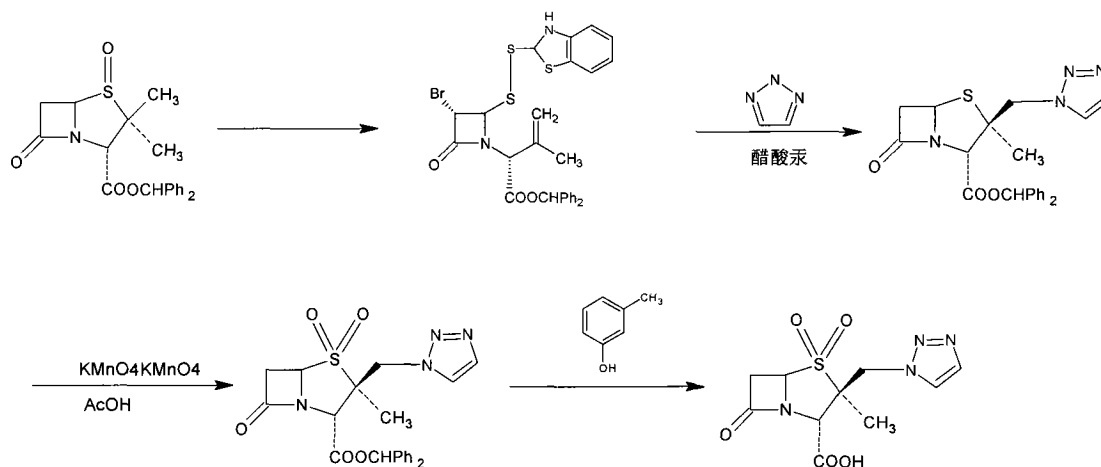


[0009] 在乙腈溶剂中,使用 2-三甲基硅基-1,2,3-三氮唑可以直接生成三唑甲基青霉烷酸酯而不必要经过中间体杂氮环丁酮不对称二硫化物。此步反应的收率可达到 48%。但反应中需要使用加压设备,2-三甲基硅基-1,2,3-三氮唑的合成和参与反应过程中水分要严格控制在 0.05% 以下,需要苯和乙酸乙酯柱层析后才能得到目标产物他唑巴坦等,以上的种种条件限制了它的规模生产。

[0010] Tor11 S 等人在 USP 4898939 中采用二硫开环物在醋酸汞或汞氧化物作催化剂的反应体系中与 1-氢-1,2,3-三氮唑发生亲核取代反应,制得 2 β -三唑甲基青霉烷酸酯,然后经氧化、脱保护后得到他唑巴坦酸。下面是其具体合成路线 (Scheme2)。

[0011] Scheme 2

[0012]



[0013] 该路线合成步骤较短,但二硫开环物与 1,2,3-三氮唑进行亲核取代反应时较困难,造成了收率较低,为 40% 左右;同时反应时间较长,需要 10 小时以上。并且反应中使用有毒的汞盐,造成了对环境的严重污染;产物的分离也极为困难,一般要采用柱层析分离;

[0014] 有人采用下面的合成方式:得到 2 β -氯甲基青霉烷酸酯后直接以 1,2,3-三氮唑取代,再经氧化、脱羧基保护基后得到目标产物。但 2 β -氯甲基青霉烷酸酯与 1,2,3-三氮唑发生亲核取代反应时产生的主要是六元环副产物,而主反应较少。大量的 3 β -(2H,1,2,3-三唑基甲基)-3 α -甲基青霉烷酸酯的生成,与目标产物极性相近而分离困难。此路线反应收率低,没有经济价值。

[0015] Synthesis, 2005, 3:442-446 中报道,使用三氮唑的银盐与杂氮环丁酮的双硫开环物反应可直接生成 2 β -三唑甲基青霉烷酸酯。并且在反应中加入一定量的碘可使得三

氮唑银盐中的银很快形成沉淀,从而增强了三氮唑的亲核性。其反应机理可能是首先碘进攻开环物的双键形成碘化合物,然后硫从反面进攻形成碘化物,碘化物再与咪唑银盐离子发生亲核取代反应得到 2 α -甲基-2 β -(1,2,3-三唑-1-基)甲基青霉烷-3 α -羧酸酯。此方法实现了环合与三氮唑取代反应的一步完成,可以使他唑巴坦合成的总收率提高到 55%。但反应中使用了贵重金属化合物硝酸盐,并且 1,2,3-三氮唑银盐络合物存在互变异构现象,制备时较为繁琐。以上种种条件限制了其工业化规模的生产。

发明内容

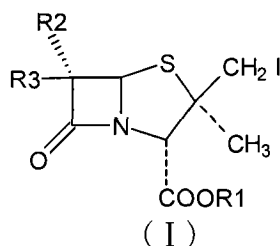
[0016] 针对以上背景技术的不足,本发明提供了一种全新的他唑巴坦的中间体化合物:一种青霉烷酸酯的碘化物,其化学名为:2 β -碘甲基青霉烷酸酯;本发明的另一目的是提供上述中间体的制备方法;本发明的再一个目的是提供通过该中间体制备他唑巴坦的方法。

[0017] 本发明的技术方案是:

[0018] 青霉烷酸酯与 2-巯基苯并噻唑合成二硫开环物后,同卤化物反应的同时环合形成卤甲基青霉烷酸酯,特别是碘甲基青霉烷酸酯的形成,增加了反应活性,再与三氮唑发生亲核反应,经历氧化、脱保护基反应后制备他唑巴坦。

[0019] 2 β -碘甲基青霉烷酸酯的羧基官能团被保护,保护基团可以是二苯甲基、甲氧苄基、对硝基苄基等;2 β 位是活性较高的碘甲基,有利于此位引入基团,因此是一种适于合成他唑巴坦的中间体,而这正是本发明的发明点之一。其用下面通式(I)表示:

[0020]



[0021] 其中,R1代表羧基保护基,选自二苯甲基、甲氧苄基或对硝基苄基;

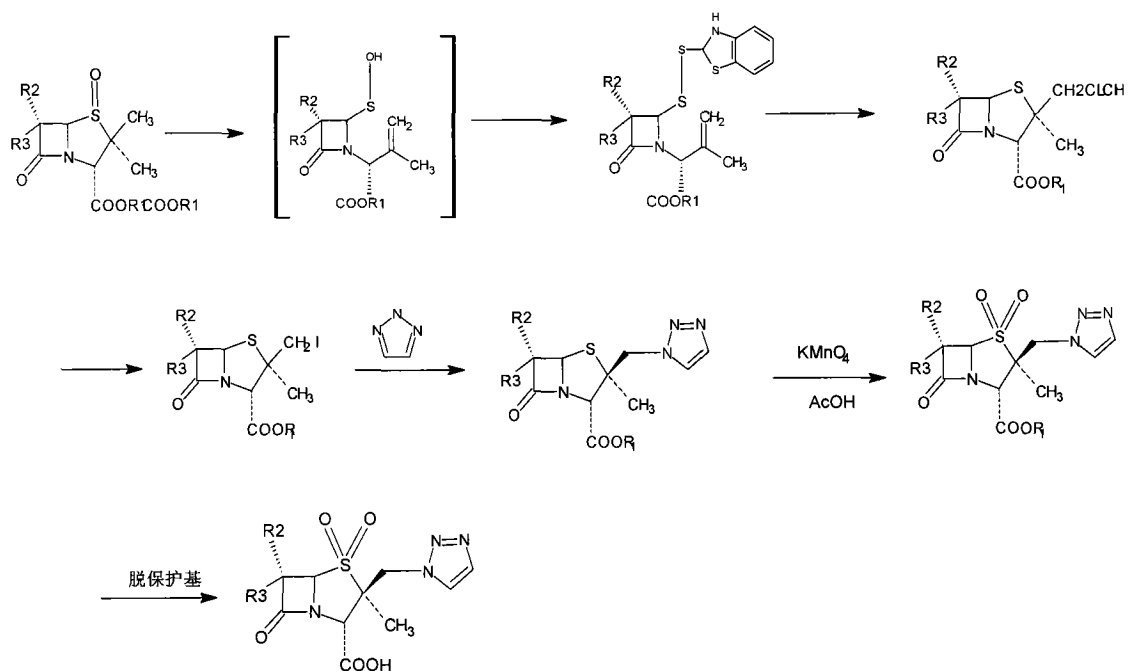
[0022] R2和R3代表相同的或不同的基团,选自H、卤素分子或酰胺基团。

[0023] 本发明化合物的制备方法如下:

[0024] 本发明化合物的制备路线如图(Scheme 3)所示:

[0025] Scheme 3

[0026]



[0027] 青霉烷酸酯与 2- 巯基苯并噻唑在甲苯中回流反应得到二硫开环物 - 氮杂环丁酮磺酸中间体, 在氯化铜或二氯亚砷或亚硝酸钠和浓盐酸中得到 2 β - 氯甲基青霉烷酸酯, 由于 2 β 位氯的存在, 只要原位置换碘或其他较易离去的基团等进行取代反应后, 即可与三氮唑发生亲核取代反应。碘置换试剂可以是 I₂、KI、NaI 或它们的结晶水合物。所得取代物可用溶剂分离出来, 也可以不分离直接进行亲核取代反应。

[0028] 上述青霉烷酸酯碘化物的制备方法中反应原料摩尔配比二硫开环物 : 碘离子 : 三氮唑为 1 : 0.1 ~ 20 : 1 ~ 15, 优选原料配比二硫开环物 : 碘离子 : 三氮唑为 1 : 0.5 ~ 5 : 1 ~ 2。

[0029] 上述反应中有机溶剂为低级酮类、低级醇类、低级脂肪酯类、腈类、卤代烷烃类、烃类、芳香族、醚类或它们的混合溶剂。其中, 低级酮类如丙酮、甲乙酮, 低级醇类如乙醇、异丙醇、2- 丁醇, 腈类如乙腈, 醚类如四氢呋喃、二氧六环, 卤代烷烃类如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳, 烃类如己烷、庚烷、石油醚, 芳香族类为甲苯、苯、二甲苯, 酯类为乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯等或上述溶剂的二元、三元混合溶剂。

[0030] 反应温度范围为 -50 ~ 50 $^{\circ}$ C, 最优反应温度为 -20 ~ 20 $^{\circ}$ C ;

[0031] 反应时间为 5 分钟至 24 小时, 最优反应时间为 0.5 ~ 10 小时 ;

[0032] 反应收率在 70 ~ 85%, HPLC 检测纯度 > 95%。

[0033] 本发明化合物在制备他唑巴坦中的应用 ;

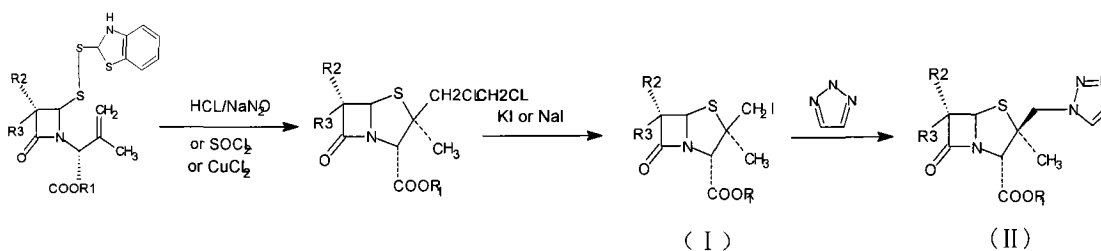
[0034] 步骤如下 :

[0035] (1) 化合物青霉烷酸酯的碘化物 (I) 的制备 ;

[0036] (2) 化合物青霉烷酸酯的碘化物 (I) 与三氮唑进行亲核取代反应, 制备他唑巴坦 ;

[0037] 其反应式如下 :

[0038]



[0039] 本发明合成的 2 β -碘甲基青霉烷酸酯 (I) 是制备他唑巴坦的中间体,羧基保护基可以是二苯甲基、甲氧苄基、对硝基苄基等,以此中间体与三氮唑进行亲核取代反应后历经氧化成砷、脱保护基后制备他唑巴坦。氧化反应和脱保护基的方法可以参照已有相关文献提供的方法进行。

[0040] 本发明在于开发直接加三氮唑侧链制备他唑巴坦的独特新工艺。以该中间体进行他唑巴坦合成反应,可以控制生产成本、减少环境污染。此方法避免了传统合成方法中使用的高危险性试剂,具有操作方便、合成收率高、原料成本低、有利于大规模工业化生产的诸多优点。

具体实施方式：

[0041] 下面结合实例对本发明做进一步描述但不仅限于这些实施例。

[0042] 实施例 1. 3-甲基-{2-氧代-4-(2-苯并噁唑二巯基)-1-氮杂环丁烷基}-丁烯酸二苯甲酯的制备

[0043] 在装有分水装置的洁净、干燥的反应瓶中加入 500ml 甲苯,油浴加热回流除水 1 小时,并弃去 50ml 甲苯;冷却至 100 $^{\circ}\text{C}$ 左右时,加入 6,6-二氢青霉烷酸二苯甲酯-1-氧化物 50g (0.13mol) 和 2-巯基苯并噁唑 21g (0.128mol),加热温度至 130 ~ 140 $^{\circ}\text{C}$,回流分水,中间过程中控制回流速度,搅拌反应 2 ~ 3 小时后,取样经 HPLC 监测后反应已进行完全。回流滴出甲苯或水混合物 400ml 左右,冷却至 40 $^{\circ}\text{C}$,减压浓缩后加入异丙醚 800ml 溶解,在冰浴冷却下,静置 20 小时析晶,析出白色固体,过滤,母液经回收后共得产品 65g,熔点 78 ~ 81 $^{\circ}\text{C}$,收率 93.0%。

[0044] 实施例 2. 2 β -碘甲基青霉烷酸二苯甲酯的制备

[0045] 在洁净的烧瓶中加入实施例 1 二硫开环物 36g (0.068mol),二氯甲烷 500ml,搅拌至固体完全溶解,降温至 -5 ~ 0 $^{\circ}\text{C}$,加入 10g 亚硝酸钠 (0.14mol) 和 150ml 水配制的亚硝酸钠溶液,剧烈搅拌下,缓慢滴入 6N 盐酸溶液 180ml, HPLC 监测反应。控制反应温度 0 ~ 5 $^{\circ}\text{C}$,反应 2 小时,静置,分出有机相;水相用 100ml 二氯甲烷提取;合并所得有机相,依次用水洗涤,10%碳酸氢钠溶液洗涤,饱和氯化钠溶液洗涤。降温至 -5 ~ 0 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0046] 碘化钠 16.6g (0.10mol) 溶解于 300ml 丙酮中,降温 5 $^{\circ}\text{C}$ 后加入到上述二氯甲烷料液中,搅拌充分后,加入 1,2,3-三氮唑 6g (0.10mol) 搅拌反应 4 ~ 5 小时,经 HPLC 监测反应结束后,加入 10%的 Na₂S₂O₃ 溶液 200ml 洗涤,然后依次用水、饱和氯化钠溶液洗涤。得到含有 3 β -碘甲基-3 α -青霉烷酸二苯甲酯的料液。收率 80 ~ 85%。

[0047] 实施例 3. 2 α -甲基-2 β -(1,2,3-三氮唑-1-基)甲基青霉烷-3 α -羧酸二苯甲酯-1,1-二氧化物的制备

[0048] 将实施例 2 所得 2 β -碘甲基青霉烷酸二苯甲酯的料液降温至 0 $^{\circ}\text{C}$,加入冰醋酸 85ml,搅拌均匀后,多次分批加入高锰酸钾 20g ((0.127mol),然后室温下反应 3 ~ 4 小时。

向反应液中滴加 30% 双氧水直至反应液变为无色, 过滤, 少量二氯甲烷洗涤, 分出有机相, 水相用 100ml 二氯甲烷提取; 合并二氯甲烷相, 依次用水、饱和氯化钠溶液洗涤。得到含产品的二氯甲烷料液, 减压蒸馏出二氯甲烷, 过滤, 得到粗品, 经甲醇重结晶后得到白色固体 31g, 熔点 205 ~ 208°C, 收率 85.0%。

[0049] 实施例 4. 他唑巴坦的合成

[0050] 将实施例 3 所得二氧化物 20g 溶解于间甲酚 150ml 中, 搅拌下升温至 90 ~ 95°C, 反应 4 小时, 然后降温至 35°C, 加入甲基异丁酮 1000ml, 搅拌均匀后, 用饱和碳酸钠溶液调节 Ph8.5 ~ 9.0; 静置分出水相, 有机相用 100ml × 2 水提取; 合并所得水相, 用乙酸乙酯 250ml × 2 洗涤; 洗涤后水相中加入活性炭 0.5g 脱色 30 分钟, 过滤, 少量水洗涤炭饼。合并所得滤液, 降温至 10 ~ 15°C 用 6N 盐酸调节料液 Ph2.5 ~ 3.0, 析出白色固体。然后降温至 0 ~ 5°C, 搅拌 60 分钟后过滤, 用丙酮洗涤, 35 ~ 45°C 下真空干燥 5 小时, 得到白色结晶固体 12g, 熔点 136 ~ 138°C, 收率 90.0%。