

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 501/22 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510013537.2

[45] 授权公告日 2007年4月25日

[11] 授权公告号 CN 1312158C

[22] 申请日 2005.5.20

[21] 申请号 200510013537.2

[73] 专利权人 天津市医药集团技术发展有限公司
地址 300193 天津市南开区鞍山西道 308 号

[72] 发明人 周永健 孟红 赵平 边颖
蔡毅 李玉荃

[56] 参考文献

US6313289A 2001.10.6

US20040082560A 2004.4.29

US4258041A 1981.3.24

US20050032771A 2005.2.10

US6277996B 2001.8.21

US6384212B 2002.5.7

US6800755B 2004.10.5

CN1295576A 2001.5.16

WO9533753/A 1995.12.14

头孢克肟的合成 胡艾希等, 中国医药工业
杂志, 第 35 卷第 1 期 2004

审查员 刘芳

[74] 专利代理机构 天津市杰盈专利代理有限公司
代理人 朱红星

权利要求书 2 页 说明书 5 页

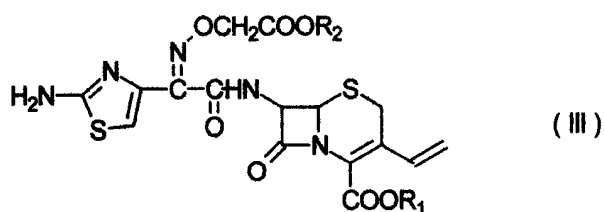
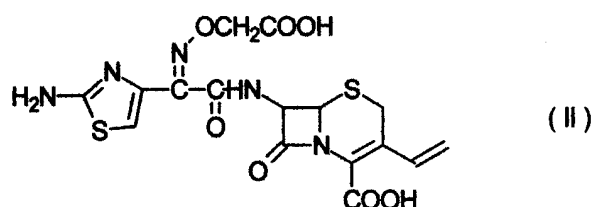
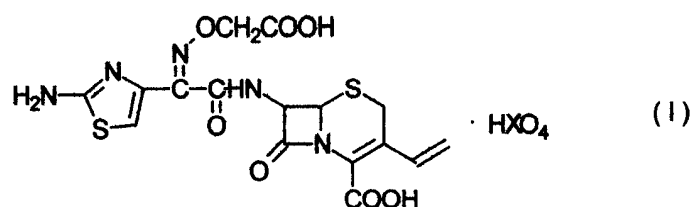
[54] 发明名称

一种头孢克肟的制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种通过高卤酸盐制备头孢克肟的方法, 它包括由结构式(III)化合物在有机溶剂中, 与高卤酸和有机质子酸反应, 制得头孢克肟高卤酸盐(I)的脱保护基反应; 以及结构式(I)化合物再游离得到头孢克肟(II)的制备方法。采用本发明方法制得头孢克肟, 纯度高、外观颜色浅, 收率高, 且避免了直接用大量碱提取头孢克肟带来的不便。是一廉价、高效的头孢克肟制备方法, 特别适合于大规模的工业化生产。

- 1、一种头孢克肟的制备方法，其特征在于，包括由结构式 (III) 化合物在有机溶剂中，与高卤酸和有机质子酸反应，制得头孢克肟高卤酸盐 (I) 的脱保护基反应；结构式 (I) 化合物再游离得到头孢克肟 (II)；



其中： R_1 表示氢、对甲氧苄基、二苯甲基， R_2 表示甲基、特丁基低级脂肪烃基。

- 2、如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述的由结构式 (III) 化合物生成结构式 (I) 的脱保护基反应是在 0-100℃ 温度条件下进行的。

- 3、如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述的结构式 (I) 化合物再游离采用无机碱游离制得头孢克肟 (II)。

- 4、如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述的高卤酸是高氯酸、高溴酸、

高碘酸；其用量相对于化合物（III）为 0.5-5 倍当量。

5、如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述的有机质子酸是甲酸、乙酸、氯乙酸、三氟乙酸或苯甲酸、苯乙酸；其用量相对于化合物（III）为 1-20 倍当量。

6、如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述的有机溶剂为酯类、腈类、芳烃类、酮类、卤代烃类。

一种头孢克肟的制备方法

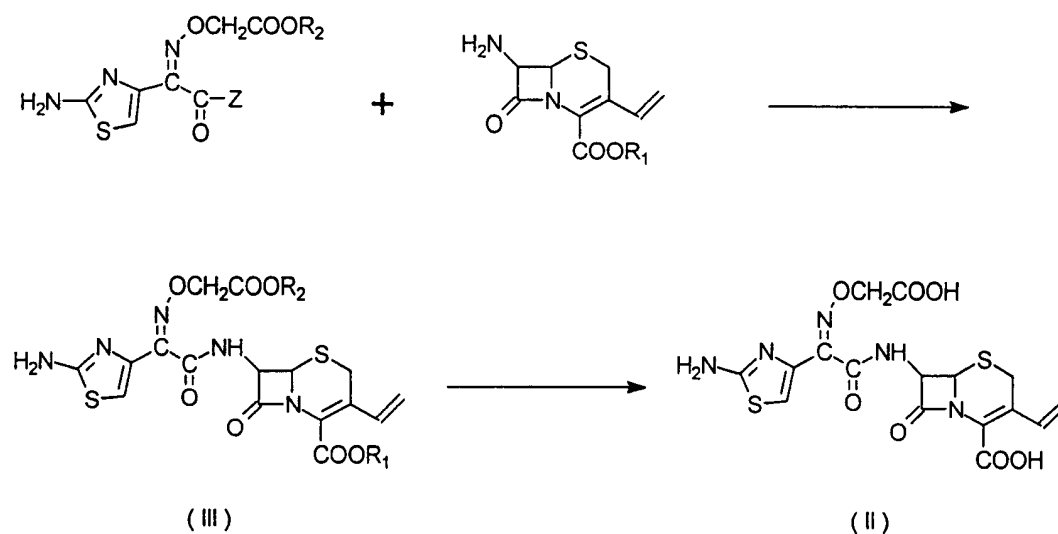
技术领域

本发明属于药物合成技术领域，涉及头孢菌素的合成，更具体的说，是第三代口服头孢菌素头孢克肟的制备方法。

背景技术

头孢克肟(II)，化学名：(6R, 7R) -7-[(Z) -2- (2-氨基-4-噻唑基) -2- (羧甲氧基亚氨基) 乙酰氨基] -8-氧代-3-乙烯基-5-硫杂-1-氮杂双环[4. 2. 0]辛-2-烯-2-羧酸三水合物是半合成第三代口服头孢菌素，对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌都有较强的抗菌作用，对 β -内酰胺酶高度稳定。

根据文献报道，头孢克肟一般通过如下的合成方法制得。



其中 R_1 为氢或羧基保护基对甲氧苄基、二苯甲基等， R_2 为羧基保护基甲基、特丁基等低级脂肪烃基， Z 为氯或巯基苯并噻唑等。

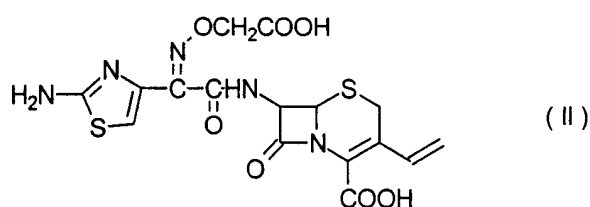
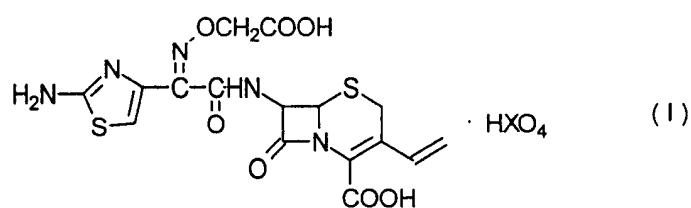
化合物(III)通过在碱性或酸性条件下脱保护基转变成头孢克肟(II)。由于头孢

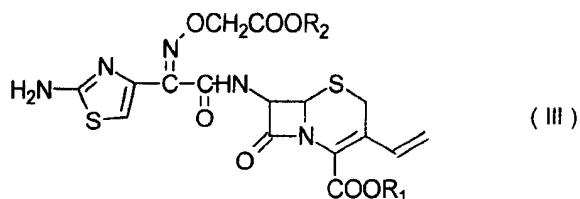
菌素对碱不稳定，在碱性条件下脱保护基，收率低、质量差（DE19846449）。另外，在酸性条件进行脱保护基反应，如：用三氯化铝/苯甲醚的方法[Tetrahedron Lett., 2793 (1979)]、用三氟乙酸/苯甲醚的方法（EP030630）、以 99%甲酸为脱保护剂和溶剂的方法（W098/31685）、用酚类的方法[J. Org. Chem., 56, 3633 (1991)]等等，这些酸性条件脱保护基的方法，由于大量的质子酸或强路易斯酸的存在，易发生顺反异构化等副反应，且反应操作繁琐、收率低、成本高。再有 W098/31685 中公开，脱保护基反应（99%甲酸）时，加入大量的浓硫酸形成头孢克肟硫酸盐析出，由于副产物也与硫酸成盐析出，所得硫酸盐纯度差、收率低、难过滤、易吸潮、难干燥。

发明内容

本发明的目的在于，克服上述现有技术中的缺点与不足，提供一种头孢克肟的制备方法。

本发明是通过下述技术方案予以实现：它包括由结构式（III）化合物在有机溶剂中，与高卤酸和有机质子酸反应，制得头孢克肟高卤酸盐（I）的脱保护基反应；结构式（I）化合物再游离得到头孢克肟（II）。





其中： R_1 表示氢、对甲氧苄基、二苯甲基等， R_2 表示甲基、特丁基等低级脂肪烃基。

本发明所述的由结构式(III)化合物生成结构式(I)的脱保护基反应是在0-100℃温度条件下进行的，优选5-50℃。

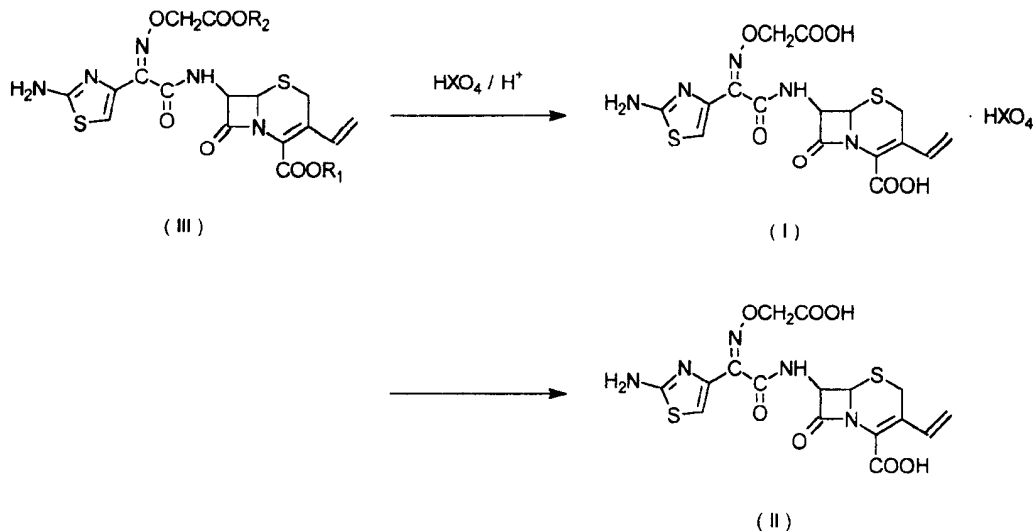
本发明所述的结构式(I)化合物再游离可采用无机碱例如氢氧化钠、氨水、碳酸钠饱和溶液、碳酸氢钠饱和溶液等等进行游离，制得头孢克肟(II)。

本发明所述的高卤酸是高氯酸、高溴酸、高碘酸；其用量相对于化合物(III)为0.5-5倍当量。优选1-2倍当量。

本发明中使用的有机质子酸，优选 $pK_a=3-5$ 的弱酸，如：甲酸、乙酸、氯乙酸、三氟乙酸等取代或未取代的低级烷基羧酸，苯甲酸、苯乙酸等取代或未取代的芳香羧酸等。有机质子酸的用量，相对于化合物(III)为1-20倍当量，优选3-10倍当量。

本发明所述的有机溶剂为酯类、腈类、芳烃类、酮类、卤代烃类。例如乙腈、丙腈、丁腈等腈类，苯、甲苯等芳烃，甲酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸丁酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯等酯类，丙酮、甲基丁基酮等酮类，二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氯化碳等卤代烃类，优选溶剂为苯、甲苯、四氯化碳、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷。有机溶剂的用量，相对于化合物(III)1g通常为2-100ml，优选5-50ml。

本发明头孢克肟的制备方法的具体合成路线如下：



其中： R_1 表示氢、对甲氧苄基、二苯甲基等， R_2 表示甲基、特丁基等低级脂肪烃基。

本发明头孢克肟的制备方法与现有的制备方法相比具有如下显著的积极效果：

带保护基的化合物(III)在有机溶剂中，用高卤酸和有机质子酸脱去保护基，形成高纯度的头孢克肟高卤酸盐(I)析出，头孢克肟高卤酸盐(I)再用少量的碱游离得到头孢克肟(II)。该方法得到的头孢克肟纯度高、外观颜色浅，收率高，且避免了直接用大量碱提取头孢克肟带来的不便。是一廉价、高效的制备头孢克肟的方法，特别适合于大规模的工业化生产。

具体实施方式

下面结合实施例对本发明作进一步的说明，但下列给出的具体实施例操作并不局限本发明要求保护的范围。

实施例 1.

在 500ml 的反应瓶中，加入 7-[[(2-氨基-4-噻唑) -[(特丁基氧乙酰) 肟]乙酰]氨基]-3-乙烯基-8-氧-5-硫杂-1-氮杂二环[4. 2. 0]辛-2-烯-2-羧酸[III] 15g，二氯甲烷 150ml，甲酸 21ml，高氯酸 12ml，升温至 30℃保温搅拌 2 小时。降温至 5℃以下，析出固体，过滤，干燥得浅黄色 7-[[(2-氨基-4-噻唑) -[(羧甲基) 肟]乙酰]氨基]-3-乙烯基-8-氧-5-硫杂-1-氮杂二环[4. 2. 0]辛-2-烯-2-羧酸高氯酸盐[I] 16.5g，收率 91.7%，HPLC 98%。¹H-NMR (DMSO)：3.6，3.8(ABq, 2H)，4.69(s, 2H)，5.20(d, 1H)，

5.31(d, 1H), 5.59(d, 1H), 5.79(dd, 1H), 6.92(dd, 1H), 6.99(s, 1H), 9.71(d, 1H)。

实施例 2

在 500ml 的反应瓶中, 加入 7-[[(2-氨基-4-噻唑) -[(特丁基氧乙酰) 肟]乙酰]氨基]-3-乙炔基-8-氧-5-硫杂-1-氮杂二环[4. 2. 0]辛-2-烯-2-羧酸[III] 5g, 乙酸乙酯 100ml, 甲酸 3ml, 高氯酸 2ml, 升温至 40℃保温搅拌 1 小时。降温至 5℃以下, 析出固体, 过滤, 干燥得浅黄色 7-[[(2-氨基-4-噻唑) -[(羧甲基) 肟]乙酰]氨基]-3-乙炔基-8-氧-5-硫杂-1-氮杂二环[4. 2. 0]辛-2-烯-2-羧酸高氯酸盐[I] 5.2g, 收率 87%, HPLC 98.2%。¹H-NMR (DMSO): 3.6, 3.8(ABq, 2H), 4.69(s, 2H), 5.20(d, 1H), 5.31(d, 1H), 5.59(d, 1H), 5.79(dd, 1H), 6.92(dd, 1H), 6.99(s, 1H), 9.71(d, 1H)。

实施例 3

在 500ml 的反应瓶中, 将 7-[[(2-氨基-4-噻唑) -[(羧甲基) 肟]乙酰]氨基]-3-乙炔基-8-氧-5-硫杂-1-氮杂二环[4. 2. 0]辛-2-烯-2-羧酸高氯酸盐[I] 16g 悬浮在 150ml 的水中, 降温至 5℃以下, 滴加碳酸钠饱和溶液, 固体搅拌溶解后, 加碳脱色 1 小时。过滤, 滤液用 4N 的盐酸调至 pH2.5, 5℃搅拌 0.5 小时, 滤出固体, 干燥得 7-[[(2-氨基-4-噻唑) -[(羧甲基) 肟]乙酰]氨基]-3-乙炔基-8-氧-5-硫杂-1-氮杂二环[4. 2. 0]辛-2-烯-2-羧酸 (II, 头孢克肟) 12g。HPLC 98.3%

¹H-NMR (DMSO-D₆): 3.54, 3.8(ABq, 2H), 4.58(s, 2H), 5.20(d, 1H), 5.31(d, 1H), 5.59(d, 1H), 5.80(dd, 1H), 6.80(s, 2H), 6.86(dd, 2H), 7.24(s, 2H), 9.54(d, 1H)。

IR: 3536cm⁻¹, 3297 cm⁻¹, 2948 cm⁻¹, 3300-2500 cm⁻¹, 1771 cm⁻¹, 1668 cm⁻¹, 1096 cm⁻¹。