



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109942598 A

(43)申请公布日 2019.06.28

(21)申请号 201910307533.7

(22)申请日 2019.04.17

(71)申请人 广东立国制药有限公司

地址 517447 广东省河源市紫金县蓝塘镇

(72)发明人 蓝广忠 曾建江 池鲤琼 王宝

陈剑明 王雄强

(74)专利代理机构 深圳市顺天达专利商标代理

有限公司 44217

代理人 郭伟刚 吴静

(51) Int. Cl.

C07D 501/22(2006.01)

C07D 501/06(2006.01)

权利要求书1页 说明书7页

(54)发明名称

一种反式头孢呋辛衍生物的制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种反式头孢呋辛衍生物的制备方法,包括:A、将五氯化磷溶解于溶剂中,在酰胺试剂的存在下,加入顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯,反应得到顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯溶液; B、往顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯溶液中加入溶剂,再加入强酸或强碱,搅拌,顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯溶液转变为反式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯。本发明的反式头孢呋辛衍生物的制备方法在原有的制备顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯的基础上,提供一种开创性的方法,通过加入适量溶剂,在强酸或强碱的存在下,进行顺反异构的转化,从而能够通过合成的方法高效制备高纯度的头孢呋辛反式衍生物。

1. 一种反式头孢呋辛衍生物的制备方法,其特征在于,包括:

A、将五氯化磷溶解于溶剂中,在酰胺试剂的存在下,加入顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯,反应得到顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯溶液;

B、往顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯溶液中加入溶剂,再加入强酸或强碱,搅拌,顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯溶液转变合成得到反式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯。

2. 根据权利要求1所述的反式头孢呋辛衍生物的制备方法,其特征在于,在步骤A中,所述酰胺试剂与所述五氯化磷的质量比是0.2~3:1;所述五氯化磷与所述顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯的质量比是0.5~3:1。

3. 根据权利要求1所述的反式头孢呋辛衍生物的制备方法,其特征在于,在步骤A和B中,所用的溶剂包括醇类、酯类、烃类、酮类、醛类、胺类、醚类、腈类有机溶剂或水的无机溶剂;

在步骤B中,往顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯溶液中加入溶剂后加入强酸,搅拌,使 $\text{pH} \leq 1$,顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯溶液转变合成得到反式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯;或者在步骤B中,往顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯溶液中加入溶剂后加入强碱,搅拌,使 $\text{pH} \geq 13$,顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯溶液转变合成得到反式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯。

4. 根据权利要求1所述的反式头孢呋辛衍生物的制备方法,其特征在于,在步骤A中,所述酰胺试剂为N,N-二甲基甲酰胺或N,N-二甲基乙酰胺。

5. 根据权利要求1所述的反式头孢呋辛衍生物的制备方法,其特征在于,在步骤B中,搅拌时的温度在10~90℃;搅拌的时间是2h-10h。

6. 根据权利要求1所述的反式头孢呋辛衍生物的制备方法,其特征在于,在步骤B之后还包括步骤C:以步骤A和B反应后得到的反式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯为原料,与7-ACA反应,合成得到反式乙酰头孢呋辛溶液,再经结晶、过滤后得到反式乙酰头孢呋辛;其中步骤A中的顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯与7-ACA的质量比是0.5~2:1。

7. 根据权利要求1所述的反式头孢呋辛衍生物的制备方法,其特征在于,在步骤B之后还包括步骤D:以反式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯为原料,与7-ACA反应,合成得到反式乙酰头孢呋辛溶液,再经过强碱水解、结晶、过滤后得到反式去氨甲酰头孢呋辛,其中步骤A中的顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯与7-ACA的质量比是0.5~2:1。

8. 根据权利要求7所述的反式头孢呋辛衍生物的制备方法,其特征在于,在步骤D之后还包括步骤E:以反式去氨甲酰头孢呋辛为原料,与氯磺酰异氰酸酯反应,合成得到反式头孢呋辛酸溶液,再经过萃取洗涤,脱色、浓缩结晶、过滤后得到反式头孢呋辛酸,其中反式去氨甲酰头孢呋辛与氯磺酰异氰酸酯的质量比是1~3:1。

9. 根据权利要求8所述的反式头孢呋辛衍生物的制备方法,其特征在于,在步骤E之后还包括步骤F:以反式头孢呋辛酸为原料,与1-溴乙基乙酸酯反应,合成得到反式头孢呋辛酯,再经萃取、洗涤、脱色、浓缩结晶、过滤后得到反式头孢呋辛酯,其中反式头孢呋辛酸与1-溴乙基乙酸酯的质量比是1~3:1。

10. 根据权利要求1所述的反式头孢呋辛衍生物的制备方法,其特征在于,在步骤B之后还包括步骤G:以步骤A和B反应得到的反式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯为原料,和7-ADCA反应,合成得到反式去甲氧氨头孢呋辛溶液,再经结晶、过滤后得到反式去甲氧氨头孢呋辛,其中步骤A中的顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯与7-ADCA的质量比是0.5~2:1。

一种反式头孢呋辛衍生物的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药品技术领域,具体涉及一种反式头孢呋辛衍生物的制备方法。

背景技术

[0002] 头孢呋辛钠(酯)是第二代头孢类产品中最具代表性的产品。随着对药品监管要求的不断提高,对药品在生产过程中可能产生或降解的杂质均需要进行相应的研究,同时欧洲药典EP9.0也列出了头孢呋辛钠和头孢呋辛酯相应反式杂质的结构式。杂质的制备一直是药品研发过程中的难点,头孢呋辛反式杂质原来通常采用制备液相分离的方法来得到,但是由于杂质在主产物中的量极少,采用制备液相的方法来制备具有成本极高,收率很低的缺点,导致反式杂质的售价非常高昂,不利于深入研究原料药的杂质。

发明内容

[0003] 本发明的目的是提供一种反式头孢呋辛衍生物的制备方法,解决现有技术中头孢呋辛反式杂质制备成本高、收率低等问题。

[0004] 本发明解决技术问题所采用的技术方案是:一种反式头孢呋辛衍生物的制备方法,包括:

[0005] A、将五氯化磷溶解于溶剂中,在酰胺试剂的存在下,加入顺式甲氧亚氨基呋喃乙酸铵,反应得到顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯溶液;

[0006] B、往顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯溶液中加入溶剂,再加入强酸或强碱,搅拌,顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯溶液转变合成得到反式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯。

[0007] 在本发明的反式头孢呋辛衍生物的制备方法中,在步骤A中,所述酰胺试剂与所述五氯化磷的质量比是0.2~3:1;所述五氯化磷与所述顺式甲氧亚氨基呋喃乙酸铵的质量比是0.5~3:1。

[0008] 在本发明的反式头孢呋辛衍生物的制备方法中,在步骤A和B中,所用的溶剂包括醇类、酯类、烃类、酮类、醛类、胺类、醚类、腈类有机溶剂或水的无机溶剂;

[0009] 在步骤B中,往顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯溶液中加入溶剂后加入强酸,搅拌,使 $\text{pH} \leq 1$,顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯溶液转变合成得到反式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯;或者在步骤B中,往顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯溶液中加入溶剂后加入强碱,搅拌,使 $\text{pH} \geq 13$,顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯溶液转变合成得到反式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯。

[0010] 在本发明的反式头孢呋辛衍生物的制备方法中,在步骤A中,所述酰胺试剂为N,N-二甲基甲酰胺或N,N-二甲基乙酰胺。

[0011] 在本发明的反式头孢呋辛衍生物的制备方法中,在步骤B中,搅拌时的温度在10~90℃;搅拌的时间是2h-10h。

[0012] 在本发明的反式头孢呋辛衍生物的制备方法中,在步骤B之后还包括步骤C:以步骤A和B反应后得到的反式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯为原料,与7-ACA反应,合成得到反式乙酰头孢呋辛溶液,再经结晶、过滤后得到反式乙酰头孢呋辛;其中步骤A中的顺式甲氧亚氨基

呋喃乙酸铵与7-ACA的质量比是0.5~2:1。

[0013] 在本发明的反式头孢呋辛衍生物的制备方法中,在步骤B之后还包括步骤D:以反式甲氧亚胺呋喃乙酰氯为原料,与7-ACA反应,合成得到反式乙酰头孢呋辛溶液,再经过强碱水解、结晶、过滤后得到反式去氨甲酰头孢呋辛,其中步骤A中的顺式甲氧亚氨基呋喃乙酸铵与7-ACA的质量比是0.5~2:1。

[0014] 在本发明的反式头孢呋辛衍生物的制备方法中,在步骤D之后还包括步骤E:以反式去氨甲酰头孢呋辛为原料,与氯磺酰异氰酸酯反应,合成得到反式头孢呋辛酸溶液,再经过萃取洗涤,脱色、浓缩结晶、过滤后得到反式头孢呋辛酸,其中反式去氨甲酰头孢呋辛与氯磺酰异氰酸酯的质量比是1~3:1。

[0015] 在本发明的反式头孢呋辛衍生物的制备方法中,在步骤E之后还包括步骤F:以反式头孢呋辛酸为原料,与1-溴乙基乙酸酯反应,合成得到反式头孢呋辛酯,再经萃取、洗涤、脱色、浓缩结晶、过滤后得到反式头孢呋辛酯,其中反式头孢呋辛酸与1-溴乙基乙酸酯的质量比是1~3:1。

[0016] 在本发明的反式头孢呋辛衍生物的制备方法中,在步骤B之后还包括步骤G:以步骤A和B反应得到的反式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯为原料,和7-ADCA反应,合成得到反式去甲氧氨头孢呋辛溶液,再经结晶、过滤后得到反式去甲氧氨头孢呋辛,其中步骤A中的顺式甲氧亚氨基呋喃乙酸铵与7-ADCA的质量比是0.5~2:1。

[0017] 实施本发明的反式头孢呋辛衍生物的制备方法,具有以下有益效果:本发明的反式头孢呋辛衍生物的制备方法在原有的制备顺式甲氧亚胺基呋喃乙酰氯的基础上,提供一种开创性的方法,通过加入适量溶剂,在强酸或强碱的存在下,进行顺反异构的转化,从而能够通过合成的方法高效制备高纯度的头孢呋辛反式衍生物。

具体实施方式

[0018] 下面结合实施例,对本发明的反式头孢呋辛衍生物的制备方法作进一步说明:

[0019] 本发明涉及一种反式头孢呋辛衍生物的制备方法,包括:

[0020] A、将五氯化磷溶解于溶剂中,降温至-30~10℃,在酰胺试剂的存在下,加入顺式甲氧亚氨基呋喃乙酸铵(顺式SMIA铵盐,CAS登记号是97148-39-5),控制-30~10℃搅拌60-240min,反应得到顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯溶液(顺式SMIA酰氯溶液);其中,溶剂包括但不限于酯类、醇类、烃类、酮类、醛类、胺类、腈类、醚类等;酰胺试剂包括但不限于N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等;五氯化磷与溶剂的质量比是1:2~12,即1:2至1:12,五氯化磷与溶剂的质量比优选是1:3~8;酰胺试剂与五氯化磷的质量比是0.2~3:1,即0.2:1至3:1;五氯化磷与顺式甲氧亚氨基呋喃乙酸铵的质量比是0.5~3:1,即0.5:1至3:1。

[0021] B、往顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯溶液(顺式SMIA溶液)中加入溶剂,再加入强酸搅拌使pH≤1或加入强碱搅拌使pH≥13,顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯溶液(顺式SMIA溶液)转变合成得到反式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯(反式SMIA酰氯);其中,往顺式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯溶液中加入的溶剂包括但不限于醇类、酯类、烃类、酮类、胺类、醛类、醚类、腈类等有机溶剂或水等无机溶剂,如常见的甲醇、乙醇、丙酮、乙腈、乙醚等有机溶剂;其中,强碱包括无机强碱或有机强碱,无机强碱包括但不限于氢氧化钠、氢氧化钾等,有机强碱包括但不限于甲醇钠、丁基锂等。其中,强酸包括无机强酸或有机强酸。无机强酸包括但不限于盐酸、硫

酸、硝酸、高氯酸等,有机强酸包括但不限于甲酸、三氟乙酸等。

[0022] 步骤B中加入的溶剂与步骤A中的顺式甲氧亚氨基呋喃乙酸铵的质量比为0.01~10:1,即0.01:1至10:1。优选地,步骤B中加入的溶剂与步骤A中的顺式甲氧亚氨基呋喃乙酸铵的质量比为0.01~3:1。另外,强酸或强碱与顺式甲氧亚氨基呋喃乙酸铵的质量比为0.01~2:1。

[0023] 在步骤B中,搅拌时的温度在10~90℃,优选为20~70℃;搅拌的时间是2h-10h。

[0024] 在一实施例中,在步骤B之后还可以包括步骤C:将7-ACA (7-氨基头孢烷酸,CAS登记号是957-68-6)混匀于水中,加入5%-30%浓度的氢氧化钠溶液使7-ACA溶解,加入步骤A和B反应后得到的反式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯(反式SMIA酰氯),-20~20℃下搅拌反应1-5h,合成得到反式乙酰头孢呋辛溶液,分层,有机溶剂相分离,在水相中加入5%-35%浓度的盐酸溶液,调节pH至1.0-3.0,再经结晶析出,过滤、洗涤、干燥后得到反式乙酰头孢呋辛;其中步骤A中的顺式甲氧亚氨基呋喃乙酸铵与7-ACA的质量比是0.5~2:1。

[0025] 另一实施例中,在步骤B之后还可以包括步骤D:将7-ACA混匀于水中,加入5%-30%浓度的氢氧化钠溶液使7-ACA溶解,加入步骤A和B反应后得到的反式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯,-20~20℃搅拌反应1-5h,合成得到反式乙酰头孢呋辛溶液,分层,有机溶剂相分离,在水相中加入丙酮和15%-30%浓度的氢氧化钠溶液,控制-25℃~-5℃搅拌水解10min-60min,水解完毕后加入5%-35%浓度的盐酸溶液,调节pH至1.0-3.0,再经结晶析出,过滤、洗涤、干燥后得反式去氨甲酰头孢呋辛(反式DCC),其中步骤A中的顺式甲氧亚氨基呋喃乙酸铵与7-ACA的质量比是0.5~2:1。

[0026] 进一步地,在步骤D之后还包括步骤E:以反式去氨甲酰头孢呋辛(反式DCC)为原料,在反式DCC中加入乙酸乙酯,降温至-70℃~-20℃,再加入氯磺酰异氰酸酯(CSI),维持-70℃~-20℃反应8min-50min,加入水搅拌水解15min-180min,再加入碳酸氢钠水溶液,调节pH至1.0-3.0,分层,水相弃去,乙酸乙酯相真空浓缩至晶体析出,过滤、洗涤、干燥后得到反式头孢呋辛酸,其中反式去氨甲酰头孢呋辛与氯磺酰异氰酸酯的质量比是1~3:1。

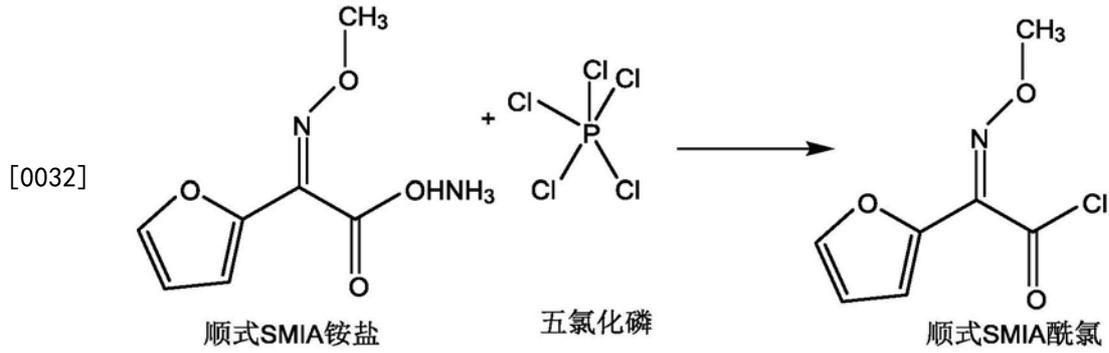
[0027] 进一步地,在步骤E之后还包括步骤F:以反式头孢呋辛酸为原料,与1-溴乙基乙酸酯(BEA)反应,合成得到反式头孢呋辛酯,再经萃取、洗涤、脱色、浓缩结晶、过滤后得到反式头孢呋辛酯(即头孢呋辛酯E异构体),其中反式头孢呋辛酸与1-溴乙基乙酸酯的质量比是1~3:1。

[0028] 在另一实施例中,在步骤B之后还包括步骤G:以步骤A和B反应得到的反式甲氧亚氨基呋喃乙酰氯为原料,和7-ADCA (7-氨基去乙酰氧基头孢烷酸,CAS登记号是26395-99-3)反应,合成得到反式去甲氧氨头孢呋辛溶液,再经结晶、过滤后得到反式去甲氧氨头孢呋辛,其中步骤A中的顺式甲氧亚胺呋喃乙酸铵与7-ADCA的质量比是0.5~2:1。

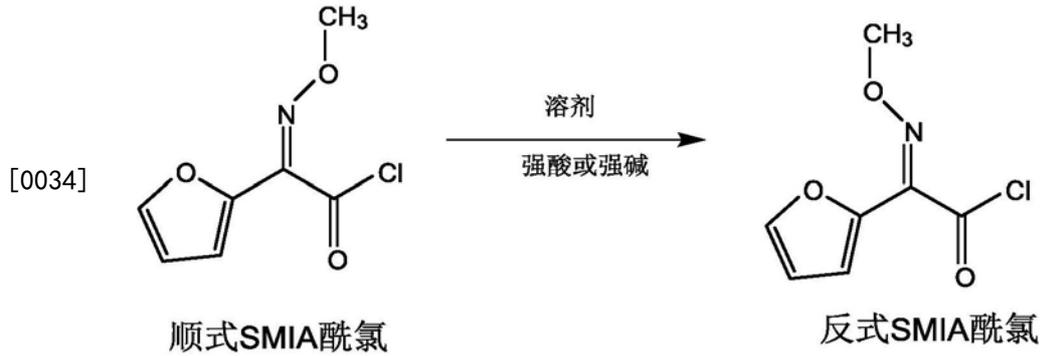
[0029] 本文中所提及的有机溶剂包括但不限于醇类、酯类、烃类、酮类、胺类、醛类、醚类、腈类等有机溶剂。

[0030] 上述制备方法参照下述反应式:

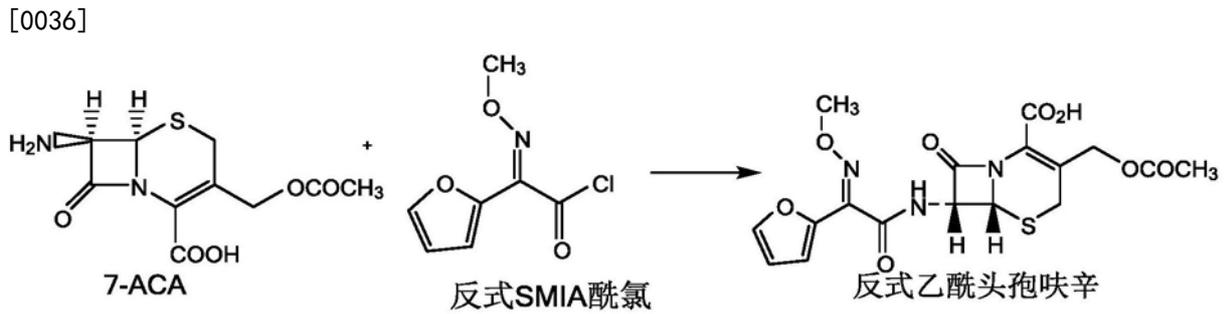
[0031] 步骤A反应式:



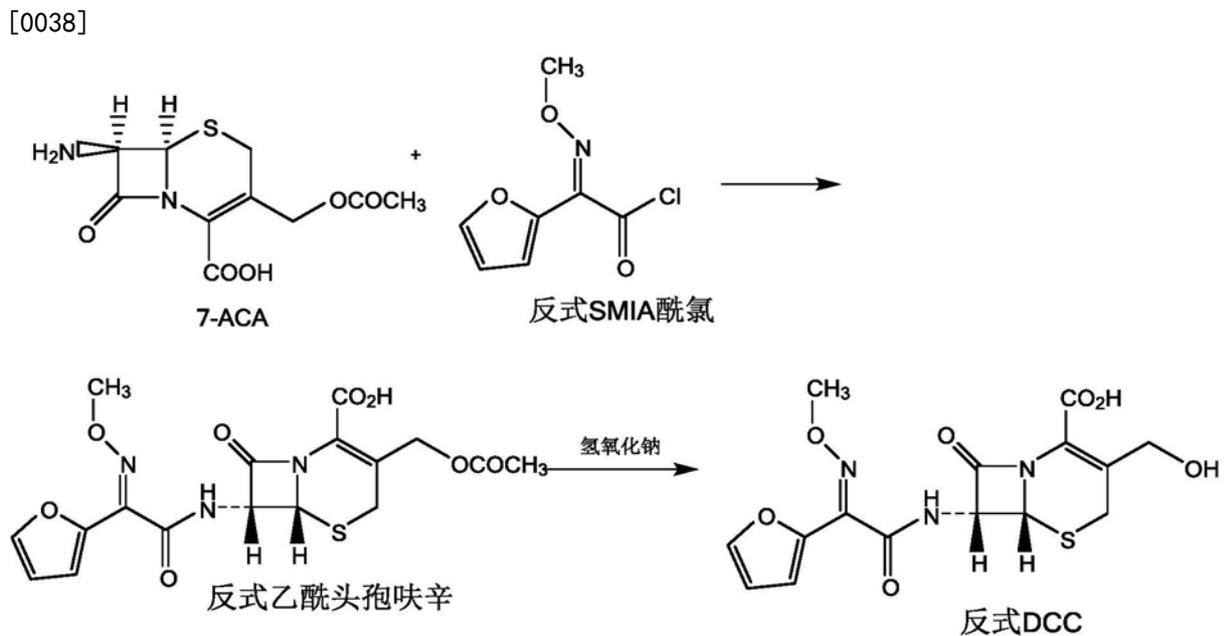
[0033] 步骤B反应式:



[0035] 步骤C反应式:



[0037] 步骤D反应式:



30~-20℃搅拌反应130分钟,制备得到顺式甲氧亚胺呋喃乙酰氯,加入11g乙腈,再加入5g15%氢氧化钠溶液,控制90℃搅拌反应3小时,得到反式甲氧亚胺呋喃乙酰氯,纯度95.6%。

[0052] 实施例4:

[0053] 反式甲氧亚胺呋喃乙酰氯的制备:将35g五氯化磷加入180g乙酸丁酯中,搅拌溶解,降温至-25℃,然后加入11.67g顺式甲氧亚胺呋喃乙酸铵盐,控制-25~-20℃搅拌反应130分钟,制备得到顺式甲氧亚胺呋喃乙酰氯,加入8g甲醇,再加入5g37%盐酸液,控制10℃搅拌反应10小时,得到反式甲氧亚胺呋喃乙酰氯,纯度96.1%。

[0054] 实施例5:

[0055] 反式乙酰头孢呋辛的制备:25g7-ACA混匀于100g水中,加入25%氢氧化钠溶液使7-ACA溶解,然后加入实施例1制备得到的反式甲氧亚胺呋喃乙酰氯,控制-10~-5℃搅拌反应5小时,分层,乙酸乙酯相分离,往水相中加入30%盐酸溶液,调节pH至1.3,结晶析出,过滤、洗涤、干燥后得到反式乙酰头孢呋辛约36.8g,收率147.0%,纯度96.5%。

[0056] 实施例6:

[0057] 反式乙酰头孢呋辛的制备:60g7-ACA混匀于200g水中,加入25%氢氧化钠溶液使7-ACA溶解,然后加入实施例1制备得到的反式甲氧亚胺呋喃乙酰氯,控制10~15℃搅拌反应2小时,分层,乙酸乙酯相分离,往水相中加入30%盐酸溶液,调节pH至1.5,结晶析出,过滤、洗涤、干燥后得到反式乙酰头孢呋辛约40.2g,收率145.0%,纯度96.2%。

[0058] 实施例7:

[0059] 反式乙酰头孢呋辛的制备:15g7-ACA混匀于50g水中,加入25%氢氧化钠溶液使7-ACA溶解,然后加入实施例1制备得到的反式甲氧亚胺呋喃乙酰氯,控制5~10℃搅拌反应4小时,分层,乙酸乙酯相分离,往水相中加入30%盐酸溶液,调节pH至1.6,结晶析出,过滤、洗涤、干燥后得到反式乙酰头孢呋辛约28.8g,收率141.0%,纯度96.1%。

[0060] 实施例8:

[0061] 反式去氨甲酰头孢呋辛的制备:25g7-ACA混匀于100g水中,加入25%氢氧化钠溶液使7-ACA溶解,然后加入实施例1制备得到的反式甲氧亚胺呋喃乙酰氯,控制5~10℃搅拌反应4小时,分层,乙酸乙酯相分离,往水相中加入丙酮和20ml25%的氢氧化钠溶液,控制-12~-5℃搅拌水解30分钟,水解完毕后加入30%盐酸溶液,调节pH至1.7,结晶析出,过滤、洗涤、干燥后得到反式去氨甲酰头孢呋辛(反式DCC)约30.6g,收率122.4%,纯度97.1%。

[0062] 实施例9:

[0063] 反式去氨甲酰头孢呋辛的制备:60g7-ACA混匀于200g水中,加入25%氢氧化钠溶液使7-ACA溶解,然后加入实施例1制备得到的反式甲氧亚胺呋喃乙酰氯,控制15~20℃搅拌反应2小时,分层,乙酸乙酯相分离,往水相中加入丙酮和25%的氢氧化钠溶液,控制-20~-18℃搅拌水解50分钟,水解完毕后加入30%盐酸溶液,调节pH至1.9,结晶析出,过滤、洗涤、干燥后得到反式去氨甲酰头孢呋辛(反式DCC)约38.2g,收率120.1%,纯度96.3%。

[0064] 实施例10:

[0065] 反式去氨甲酰头孢呋辛的制备:15g7-ACA混匀于50g水中,加入25%氢氧化钠溶液使7-ACA溶解,然后加入实施例1制备得到的反式甲氧亚胺呋喃乙酰氯,控制-10~0℃搅拌反应4小时,分层,乙酸乙酯相分离,往水相中加入丙酮和25%的氢氧化钠溶液,控制-8~-5

℃搅拌水解20分钟,水解完毕后加入30%盐酸溶液,调节pH至1.5,结晶析出,过滤、洗涤、干燥后得到反式去氨甲酰头孢呋辛(反式DCC)约26.9g,收率121.3%,纯度97.2%。

[0066] 实施例11:

[0067] 反式头孢呋辛酸的制备:35g的反式DCC加入180g乙酸乙酯中,降温至-50~-40℃,加入21.6g氯磺酰异氰酸酯,维持该温度搅拌反应40分钟,加入水100g,搅拌水解30分钟,再加入碳酸氢钠的水溶液,调节pH至1.8左右,分层,水相弃去,乙酸乙酯相真空浓缩至大量晶体析出,降温至5℃,继续搅拌结晶2小时,过滤、洗涤、干燥后得到反式头孢呋辛酸29g,收率82.9%,纯度97.7%。

[0068] 实施例12:

[0069] 反式头孢呋辛酯的制备:20g的反式头孢呋辛酸加入150ml二甲基甲酰胺中,降温至10℃,加入8.8g1-溴乙基乙酸酯,维持10℃反应180分钟,然后将反应液加入200g乙酸丁酯和250g水的混合溶液中,搅拌萃取后用氯化钠水溶液洗涤乙酸丁酯相,过滤后真空浓缩至析出较多结晶,然后加入200g异丙醚,常温充分搅拌结晶5小时,过滤、洗涤、干燥后得到反式头孢呋辛酯18.3g,收率91.5%,纯度97.5%。

[0070] 实施例12:

[0071] 反式去甲氧氨头孢呋辛的制备:25g7-ADCA混匀于100g水中,加入25%氢氧化钠溶液使7-ADCA溶解,然后加入实施例1制备得到的反式甲氧亚胺呋喃乙酰氯,控制10~15℃搅拌反应3小时,分层,乙酸乙酯相分离,往水相中加入30%盐酸溶液,调节pH至2.5,结晶析出,过滤、洗涤、干燥后得到反式去甲氧氨头孢呋辛约36.8g,收率147.0%,纯度96.5%。

[0072] 应当理解的是,对本领域普通技术人员来说,可以根据上述说明加以改进或变换,所有这些改进或变换都应属于本发明所附权利要求的保护范围之内。