[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 501/34 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610108045.6

[43] 公开日 2007 年 1 月 31 日

[11] 公开号 CN 1903861A

[22] 申请日 2006.7.26
[21] 申请号 200610108045.6
[30] 优先权
[32] 2005.7.27 [33] IT [31] MI2005A001451
[71] 申请人 艾斯.多伯法股份公司
地址 意大利米兰
[72] 发明人 A·曼卡 R·蒙古齐 M·泽诺尼 L·马尔西利
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 顾颂逦
权利要求书 2 页 说明书 8 页

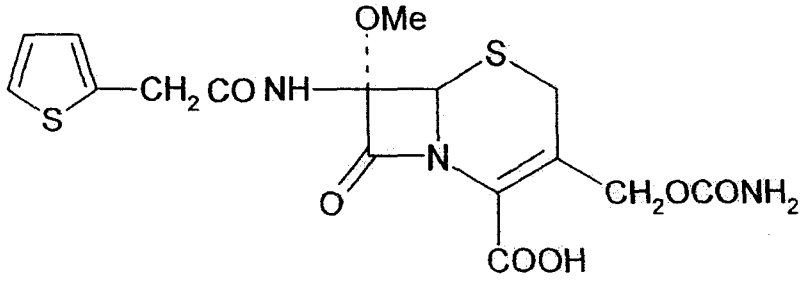
[54] 发明名称

制备头孢西丁钠的方法

[57] 摘要

将头孢噻吩在 7α 位上甲氧基化，再在 3 位上脱乙酰化、氨甲酰化，可以不分离中间产物而制备得到酸式头孢西丁。 然后借助于离子交换树脂将酸式头孢西丁转化为钠盐。

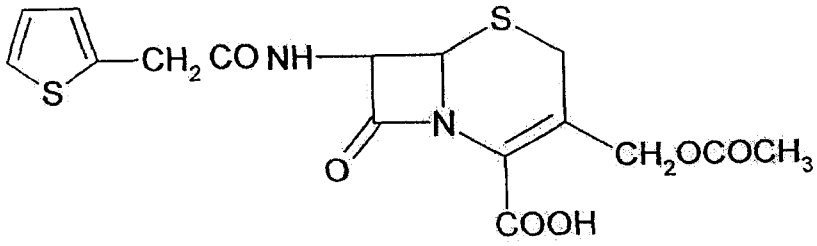
1. 一步制备式(I)的酸式头孢西丁的方法，



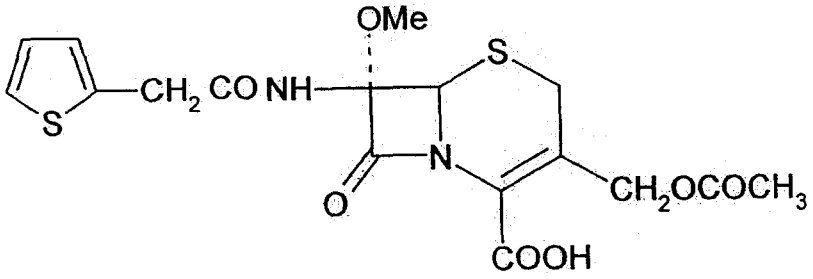
(I)

其特征在于，将式(II)化合物

(II)

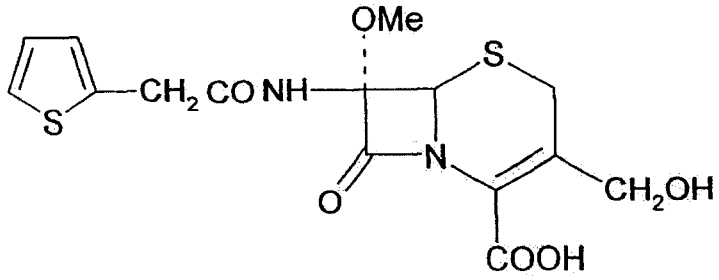


或其三甲基甲硅烷基衍生物溶解于二氯甲烷中，然后在-80℃至-95℃的温度下与至少一种选自乙基二氯代氨基甲酸乙酯和 N-氯代-琥珀酰亚胺的阳性氯供体以及溶解于甲醇中的甲醇钠反应，得到式(IV)化合物



(IV)

然后用氢氧化钠水溶液使式(IV)化合物去乙酰化，得到式(V)化合物



(V)

式(V)化合物最后通过与氯代磺酰基异氰酸酯在四氢呋喃中、在-45℃至-50℃的温度下反应而氨甲酰化，得到以酸形式分离的前述式(I)的头孢西丁。

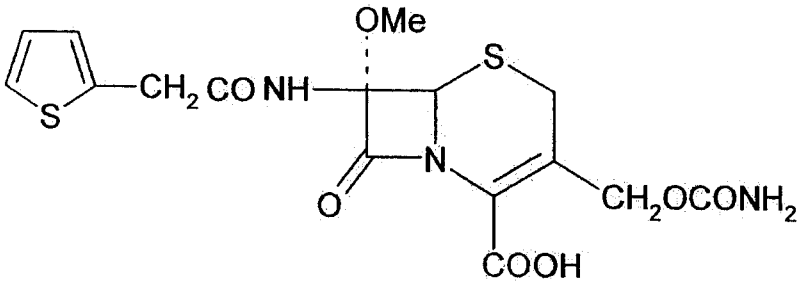
2. 制备式(I)的头孢西丁钠盐的方法，其特征在于，将所述式(I)的头孢西丁用钠盐形式的 Relite CNS 阳离子树脂在甲醇性溶液中、在+10℃至+25℃的温度下处理 90 分钟，得到溶液，过滤掉树脂后，从中结晶析出所述钠盐。

3. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述阳性氯供体试剂是二氯代氨基甲酸乙酯，并且所述氨甲酰化试剂是氯代磺酰基异氰酸酯。

4. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述阳性氯供体试剂是 N-氯代琥珀酰亚胺，并且所述氨甲酰化试剂是氯代磺酰基异氰酸酯。

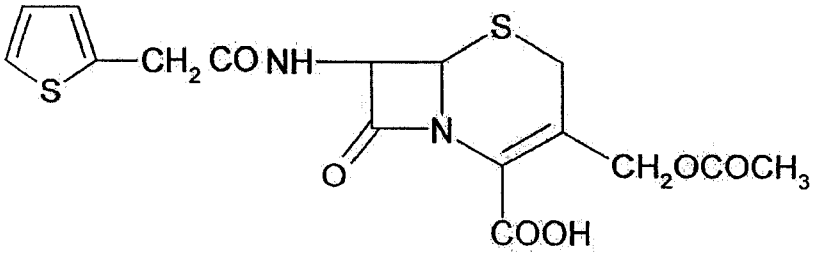
制备头孢西丁钠的方法

头孢西丁是例如US4297488中要求保护的一种式(I)的可注射7α-甲氧基-头孢菌素



(I)

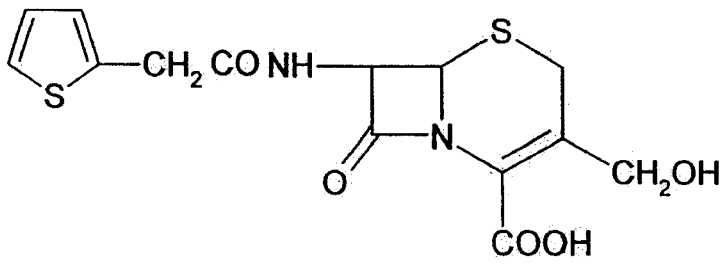
转化为头孢西丁的最佳头孢菌素是式(II)的头孢噻吩



(II)

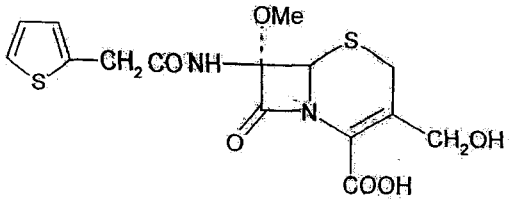
头孢噻吩通过用 2-噻吩基-乙酸将 7-ACA 酰化得到。头孢西丁分子的特征在于 7α 位上具有甲氧基、3 位上具有氨甲酰基-氧甲基以及 7β 位上具有 2-噻吩基乙酰胺基团。

GB1350772 要求保护一种使用异氰酸酯例如氯磺酰基异氰酸酯将式(III)的 3-羟基-甲基-7-(2-噻吩基乙酰胺)-3-头孢-4-羧酸、即 3-去乙酰基-头孢噻吩中的 3-羟甲基基团



(III)

转化为相应的 3-氨甲酰基氧甲基的方法。DOS 2264651 中描述了将式(V)的 7α-甲氧基-3-去乙酰基-头孢噻吩氨甲酰化的另一实例



(V)

因此似乎可以看出，使 7α-甲氧基-3-去乙酰基-头孢噻吩氨甲酰化的常用方法均包括使用异氰酸酯，特别是氯磺酰基异氰酸酯。

目前存在使用多种其它的方法在 7α 位上引入甲氧基。

例如，US3994885 和 US4044000 中描述了一系列阳性卤素供体，大体上包括次氯酸叔丁酯、N-氯代琥珀酰亚胺、N-氯代乙酰胺、N-卤代酰胺和 N-卤代亚酰胺、氯气、卤代乙内酰脲类例如二溴代乙内酰脲以及 N-卤代磺胺。这些阳性卤素供体使得可以将头孢菌素 7β 位上的噻吩基酰胺取代基中的酰胺氮在例如甲醇钠的存在下，通过本领域熟知的消除机理(脱卤化氢作用)和 N-卤代亚酰胺、接着再进行加成而实现卤化，从而向头孢母核的 7α 位上的碳立体选择性地引入甲氧基。

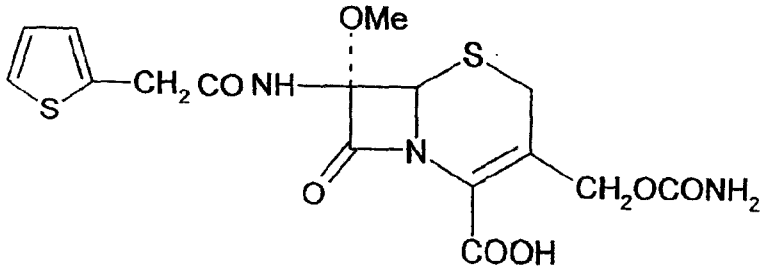
使用阳性卤素供体实现 7α 位上的甲氧基化的其它实例可参见头孢菌素相关化学文献，当然我们认为那些引用的文献已经足够。

然而，似乎上述文献仅仅描述了其中所包括各步骤截然不同的方法，需要对其中的中间体进行分离，从而导致相对于该化学方法本身需要而言，具有产率损失和较长的无产出时间。

作为上述结论的证实，可以引用 EP 0204517A2，该专利要求保护一种制备 7β-酰氨基-3-羟甲基-3-头孢-4-羧酸的方法，该产物通过熟知方法可用作制备具有 3-氨甲酰基氧甲基的头孢菌素(例如头孢西丁)的起始产物。

甚至最近的 WO 2004083217 按照与现有文献中描述的所有分离方法均不相同的步骤进行操作，特别要求保护此前提及的某些卤化剂以及那些文献中描述的相同的异氰酸酯。

现已意外发现，可以一步制备得到式(I)的酸式头孢西丁(acid cefoxitin)

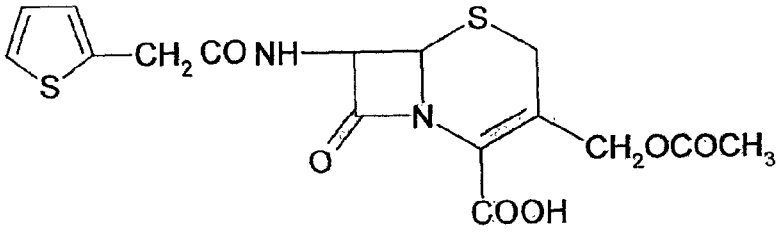


(I)

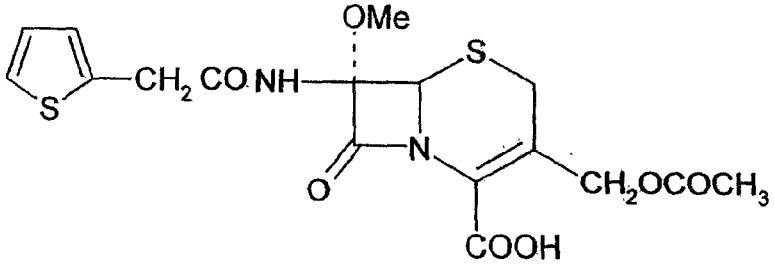
而无需分离任何中间体，从而具有收率和产量方面的优势。

所述方法的特征在于：将式(II)化合物

(II)

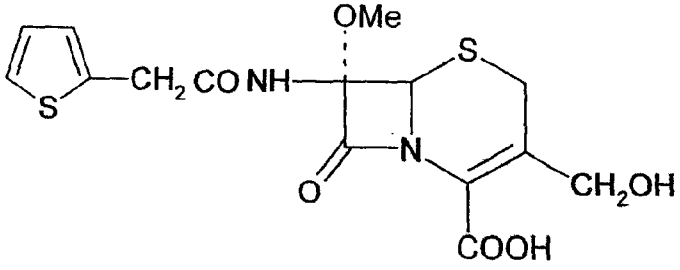


或其三甲基甲硅烷基衍生物溶解于二氯甲烷中，然后在-80℃至-95℃的温度下与至少一种选自乙基二氯代氨基甲酸乙酯(ethyl dichlorourethane)和 N-氯代-琥珀酰亚胺的阳性氯供体以及溶解于甲醇中的甲醇钠反应，得到式(IV)化合物



(IV)

然后用氢氧化钠水溶液使式(IV)化合物去乙酰化，得到式(V)化合物



(V)

式(V)化合物最后通过与氯代磺酰基异氰酸酯在四氢呋喃中、在-45℃至-50℃的温度下反应而氨甲酰化，得到以酸形式分离的前述式(I)化合物。

然后将按照此方法获得的式(I)的酸式头孢西丁通过用Resindion S.R.L.的阳离子树脂Relite CNS (Mitsubishi Chem. Corp.)在甲醇性溶液中、+10℃至+25℃的温度下处理而转化为相应的钠盐，得到溶液，过滤掉树脂后，结晶析出所述钠盐。

下述非限制性实施例用于对本专利申请的方法进行示例性说明。

实施例 1

酸式头孢西丁的制备

将 200 g 头孢噻吩钠加入至 1600 ml 二氯甲烷和 165 ml 甲醇的混合物中。

向上述冷却至-5℃的悬浮液中逐滴加入 34 ml 甲磺酸，同时保持温度为-5℃。

混合物搅拌 15 分钟，同时保持温度为 0℃/-5℃，直到得到完全的溶液。

将溶液冷却至-85℃/-90℃，然后加入 60.5 g N-氯代琥珀酰亚胺。

在三小时内逐滴加入保持在-10℃/-15℃下并通过将 688.5 g 30 重量%甲醇钠的甲醇溶液稀释在 300 ml 甲醇中制备得到的甲醇钠溶液，同时保持反应温度-85℃/-87℃。用于甲醇钠溶液的滴液漏斗用 13 ml 甲醇洗涤。

在-80℃ 下加入 30.2 g N-氯代琥珀酰亚胺，混合物在-80℃下搅拌一小时。在-80℃下继续加入 31.15 g N-氯代琥珀酰亚胺，同时在-80℃下保持搅拌 2 小时，然后加入 41.2 g 偏亚硫酸氢钠。继续搅拌 5 分钟，同时保持温度为-78℃/-80℃，然后加入 302.7 g 80%乙酸。

加入 284 g NaCl 在 2360 ml 水中的溶液，使用大约 1000 ml 的 1:1 HCl 调节 pH 至 2。混合物搅拌 10 分钟，然后分离二氯甲烷相，水

相用 240 ml 二氯甲烷洗涤。合并二氯甲烷相后，用 106 g NaCl 在 1060 ml 水中的溶液洗涤。混合物在 pH 7 下用碳酸氢钠在 320 ml 水中的溶液萃取。分离水相后，二氯甲烷相用 pH 为 7 的 200 ml 水洗涤。向合并后的水相中加入 680 ml 甲醇，并冷却至-35℃/-37℃。

在 90 分钟内加入 30 重量%的 88.4 g 氢氧化钠在 160 ml 水中的水溶液，同时保持温度为-35℃/-37℃。混合物放置允许其反应大约 1 小时，直到底物反应完全。

反应结束时，加入 48 ml 80%乙酸，将温度升至+10℃。

使用 80%乙酸将 pH 校正至 6.5，然后在低于+30℃的温度下减压蒸馏除去甲醇。向残余的水溶液中加入氯化钠直到饱和。向该饱和氯化钠溶液中加入 138.2 g 四丁基溴化铵在 540 ml 二氯甲烷中的溶液，然后在环境温度下搅拌 60 分钟。两相分离后，水相再次用 8.7 g 四丁基溴化铵在 150 ml 二氯甲烷中的溶液萃取两次。所得到的水相用二氯甲烷再萃取三次，直到水相产物被完全萃取。

合并上述二氯甲烷相后，在大约+30℃的温度下减压蒸馏除去溶剂，直到得到油状残余物。将其投入三份 300 ml 无水乙腈中，再次减压蒸馏，每次均直到得到油状残余物。将所得到的油状残余物溶于 500 ml 无水四氢呋喃中，减压蒸馏直到得到油状残余物，将其溶于 500 ml 四氢呋喃中，用四氢呋喃稀释至 1200 ml，然后冷却至-50℃，倾入 80 g 氯代磺酰基异氰酸酯，同时保持温度为-45℃/-50℃。将反应混合物转移至含有 270 ml 预冷至+5℃的水的反应器中，温度保持不超过+10℃。混合物在 0℃至+5℃的温度下搅拌 2 小时。

加入 750 ml 乙酸乙酯，分离有机相后用 190 g NaCl 在 1900 ml 水中的溶液洗涤三次。该富集有机相用 97.3 g NaCl 在 1300 ml 水中的溶液萃取，用碳酸氢钠校正 pH 至 7。混合物搅拌 10 分钟后，分离两相。有机相用 90 ml 10% NaCl 溶液萃取。

将水相加入至前面的水相中，用 386 ml 乙酸乙酯洗涤两次。使用 80%乙酸校正该富集水相的 pH 至 5.5，然后加入 1.8 g 亚硫酸氢钠和 18.9 g 脱色碳。混合物搅拌 30 分钟后过滤，过滤器用 380 ml 水洗涤。

该富集水相用 1:1 HCl 酸化至 pH 为 2，然后冷却至+5℃。过滤掉沉淀后，用含有 200 ml 水和 11.2 乙酸乙酯的混合物洗涤。

将潮湿固体溶解于 500 ml 水中，加入碳酸氢钠直到 pH 为 6.5-7.0，溶液用碳和亚硫酸氢钠脱色，过滤器(filter)用 100 ml 水洗涤。向脱色后的溶液中加入 10%乙酸乙酯，使用 1:1 HCl 调节 pH 至 2。

将其放置在 5℃/10℃下结晶析出，产物用混合有 10 ml 乙酸乙酯的 150 ml 水洗涤，然后在 40℃/45℃下减压干燥。

得到 98 g 酸式头孢西丁，本身(as such)含量为 94.4% (以无水形式计为 98.6%)。

实施例 2

酸式头孢西丁酸的制备

将 200 g 头孢噻吩钠悬浮于 3330 ml 二氯甲烷中。加入 82.7 g 三甲基氯代硅烷，混合物在环境温度下搅拌过夜。冷却至-90℃后，在 75 分钟内逐滴加入 1216 g 30%甲醇钠的甲醇溶液(用 2320 ml 甲醇稀释，同时冷却至-15℃/-20℃)。混合物在-90℃下搅拌 60 分钟，冷却至-95℃，加入 64 ml 二氯代氨基甲酸乙酯，随后在-90℃下保持搅拌 90 分钟。反应停止后，加入 45.3 g 偏亚硫酸氢钠，混合物放置允许其反应 5 分钟。加入 500 g 80%乙酸，再接着加入 284 g NaCl 在 2360 ml 水中的溶液，使用大约 1 升的 1:1 HCl 校正 pH 至 2。混合物搅拌 10 分钟后，分离富集二氯甲烷相后，水相用 240 ml 二氯甲烷萃取。合并有机相，用 106 g NaCl 在 1060 ml 水中的溶液洗涤，然后在 pH 7 用 320 ml 碳酸氢钠水溶液萃取。分离富集水相后，二氯甲烷相用 pH 为 7 的 200 ml 水萃取，分离两相，合并两份富集相。所得到的水相用 200 ml 二氯甲烷洗涤，向分离后的水相中加入 680 ml 甲醇。混合物冷却至-35℃/-37℃，在大约 90 分钟内加入用 160 ml 水稀释的 88.4 g 30%氢氧化钠溶液。反应停止后，加入 48 ml 80%乙酸，温度升至 10℃，使用 80%乙酸调节 pH 至 6.5。混合物在低于 30℃的温度下减压蒸馏，直到甲醇消失。向所得到的水溶液中加入 NaCl 直到饱和，然后加入

138.2 g 四丁基溴化铵在 540 ml 二氯甲烷中的溶液，混合物在环境温度下保持搅拌 60 分钟。分离两相后，水相用含有 8.7 g 四丁基溴化铵的 150 ml 二氯甲烷萃取两次。分离富集有机相。分离后的水相用二氯甲烷充分萃取 2-3 次，然后将二氯甲烷洗液加入至富集二氯甲烷相中。有机相在大约 30℃的温度下减压蒸馏，直到得到油状残余物。将其溶于 300 ml 无水乙腈中吸收三次，每次均减压蒸馏得到油状残余物，其最后用 500 ml 四氢呋喃稀释。减压稀释后，再次溶于 500 ml 四氢呋喃中。使用冷却至-50℃的四氢呋喃使体积升至 1200 ml，然后加入 80 g 氯代磺酰基异氰酸酯，保持温度为-45℃至-50℃。反应混合物转移至含有预冷至 5℃的 270 ml 水的反应器中，温度保持低于+10℃。反应停止后，加入 750 ml 乙酸乙酯，有机相用 190 g NaCl 在 1900 ml 水中的溶液洗涤三次。向该富集有机溶液中加入 97.3 g NaCl 在 1300 ml 水中的溶液，使用碳酸氢钠校正 pH 至 7。混合物搅拌后，分离两相，有机相再次用 190 ml 10% NaCl 水溶液萃取。分离后，合并 pH 为 7 的水相，水相用 385 ml 乙酸乙酯洗涤两次，使用 80%乙酸将水相的 pH 校正至 5.5，然后加入 1.8 g 亚硫酸氢钠和 18.9 g 脱色碳。混合物搅拌 30 分钟后，过滤，过滤器用 380 ml 水洗涤。向富集水相中加入 245 ml 乙酸乙酯，使用 1:1 HCl 校正 pH 至 2。混合物冷却至+5℃后，放置结晶 60 分钟，过滤后产物用含有 200 ml 水和 11.2 乙酸乙酯的混合物洗涤。

将该湿产物悬浮于 500 ml 水中，然后通过加入碳酸氢钠至 pH 为 6.5-7.0 溶解。溶液用碳和亚硫酸氢钠脱色后，过滤器用 100 ml 水洗涤，加入 90%乙酸乙酯，使用 1:1 HCl 在 5℃/10℃下校正 pH 至 2。过滤掉产物后，用混合有 10 ml 乙酸乙酯的 150 ml 水洗涤，然后在 40℃/45℃下减压干燥。收率 96 g，含量 94.1%（以无水形式计为 98.3%）。

实施例 3

头孢西丁钠盐的制备

将 70 g 酸式头孢西丁在 18℃/22℃下溶解于无水甲醇中，冷却至 14℃/16℃，然后在 14℃/16℃下加入 150 g Relite CNS（钠盐）。

混合物在 14℃/16℃下搅拌 90 分钟，然后加入水直到出现清亮的上清液，同时树脂作为底层沉积在反应器中。过滤掉液体后，先用 50 ml 甲醇 + 30 ml 丙酮洗涤，再用含有 75 ml 乙醇 + 50 ml 丙酮的混合物洗涤。

产物用 2.8 g 碳在 14℃/16℃下脱色 20 分钟，过滤器用含有 25 ml 甲醇 + 25 ml 丙酮的混合物洗涤，然后再次用相同的混合物洗涤。在 15 分钟内加入 350 ml 丙酮，同时保持温度为 14℃/16℃。在保持在 14℃/16℃的温度下搅拌的同时，加入无菌头孢西丁钠籽晶(75-100 mg)，然后在 3 小时内加入 1800 ml 丙酮。在 14℃/16℃下再次搅拌 30 分钟，然后过滤掉结晶固体。过滤器用含有 120 ml 丙酮 + 30 ml 甲醇的混合物洗涤两次，再用 75 ml 丙酮、最后用 125 ml 丙酮洗涤。

产物在 60℃的烤箱中减压干燥。

收率：60 g 白色结晶产物，其中不含 2-乙基己酸盐、乙酸盐等阴离子残余物。

含量：无水钠盐为 98.8%，其中不含溶剂。