



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105566354 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 11

(21) 申请号 201510881101. 9

(22) 申请日 2015. 12. 07

(71) 申请人 邯郸市康瑞生物科技有限公司

地址 056700 河北省邯郸市成安县商城工业
园区 6 号

(72) 发明人 张艳玲 秦玉君

(51) Int. Cl.

C07D 519/06(2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

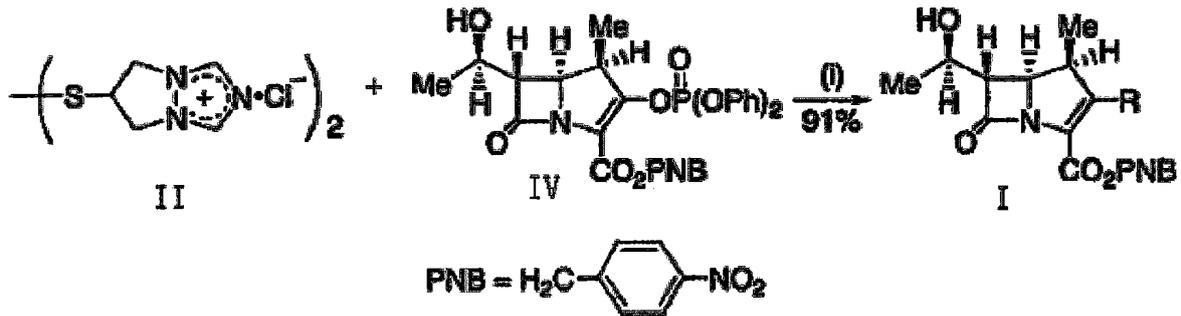
(54) 发明名称

一种比阿培南中间体的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种比阿培南中间体（比阿培南缩合物）及其制备方法，即（式 I）的制备方法。本发明在混合溶剂中加入化合物双（6,7-二氢-5H-吡唑并[1,2-a][1,2,4]三唑-6-基）二硫二氯化物（式 II），不制备化合物6,7-二氢-6-巯基-5H-吡唑并[1,2-a][1,2,4]三唑内鎝氯化物（比阿培南侧链）（式 III），直接加入式 IV 化合物（4R,5S,6S）-3-二苯氧磷酰氧基-6-[1R-1-羟乙基]-4-甲基-7-氧代-1-氮杂双环[3,2,0]庚-2-烯-2-羧酸对硝基苄酯（双环母核），采用“一锅煮”的方法，制得比阿培南缩合物，提高了比阿培南缩合物的生产效率和收率，制得的比阿培南缩合物纯度高，可满足比阿培南的合成要求，所采用方法反应条件温和，安全，对环境没有污染，适合工业化生产。

1. 一种比阿培南中间体I的制备方法,其特征在于反应方程式如下:



具体包括如下步骤:在惰性气体保护下,化合物II和化合物IV在水和有机溶剂中进行反应,降温,滴加二异丙基乙胺,滴加完毕后,再缓慢升温反应,得比阿培南中间体I。

2. 如权利要求1所述比阿培南中间体I的制备方法,其特征在于所述降温步骤降低温度到 $0\sim-5^{\circ}\text{C}$,升温反应升高到 $5\sim 20^{\circ}\text{C}$ 。

3. 如权利要求1所述比阿培南中间体I的制备方法,其特征在于包括如下步骤:

(a):将式II化合物和式IV化合物溶解于一种有机溶剂;

(b):加入剩余的有机溶剂和水;

(c): $0\sim-5^{\circ}\text{C}$ 滴加二异丙基乙胺;

(d):滴加完毕后在 $5\sim 20^{\circ}\text{C}$ 反应1小时;

(e):加入活性炭脱色0.5小时,过滤滤液降温至 $-5\pm 2^{\circ}\text{C}$ 析晶1~2小时,过滤,烘干,得式I化合物。

4. 如权利要求1所述比阿培南缩合物的制备方法,其特征是:有机溶剂选自丙酮、四氢呋喃、乙醇、甲醇中的一种或几种的混合溶剂。

5. 如权利要求1-4任一项所述比阿培南缩合物的制备方法,其特征在于所述有机溶剂为四氢呋喃,乙醇,丙酮中的两种。

6. 如权利要求1-4任一项所述的比阿培南缩合物的制备方法,其特征在于使用的惰性气体惰性气体优选为氩气、氮气等。

7. 如权利要求1所述的比阿培南缩合物的制备方法,其特征是:式II:式IV:二异丙基乙胺的摩尔比为 $0.5-0.6:1-1.3:1.15-1.7$ 。

一种比阿培南中间体的制备方法

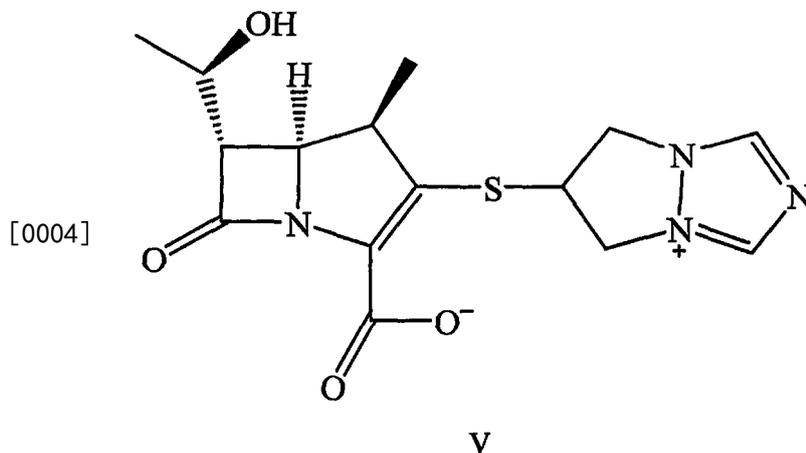
技术领域：

[0001] 本发明涉及一种比阿培南中间体即：6-[[[(4R,5S,6S)-2-(4-硝基苄氧羰基)-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7-氧代-1-氮杂双环[3,2,0]庚-2-烯-3-基]硫基]-6,7-二氢-5H-吡唑并[1,2-a][1,2,4]三唑-4-鎓氯化物(比阿培南缩合物)的合成及制备方法。

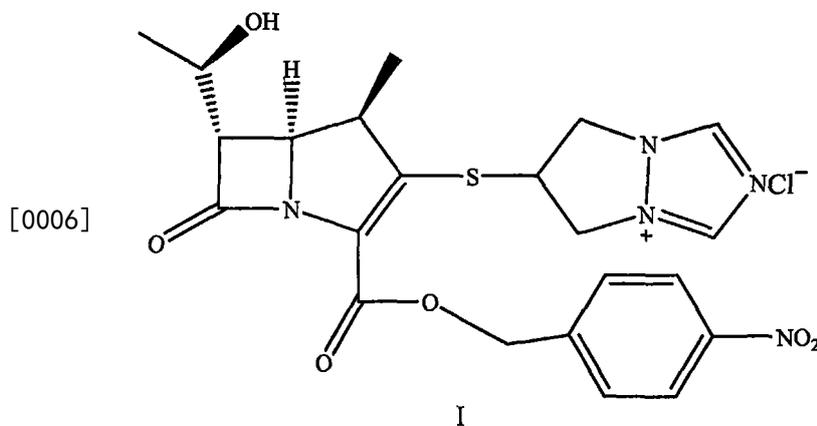
背景技术：

[0002] 比阿培南主要用于治疗成人腹腔感染、下呼吸道感染和尿路感染等，其抗菌谱广，化学性质稳定，抗菌活性强，对DHP酶稳定。

[0003] 比阿培南由美国惠氏(wyeth)研制，2001年11月授权日本Meiji seika制药株式会社，2002年6月首次在日本上市。比阿培南的基本物质专利号为EP289801，专利优先权国为日本，专利优先权日为1987年4月11日，其结构式如式V：



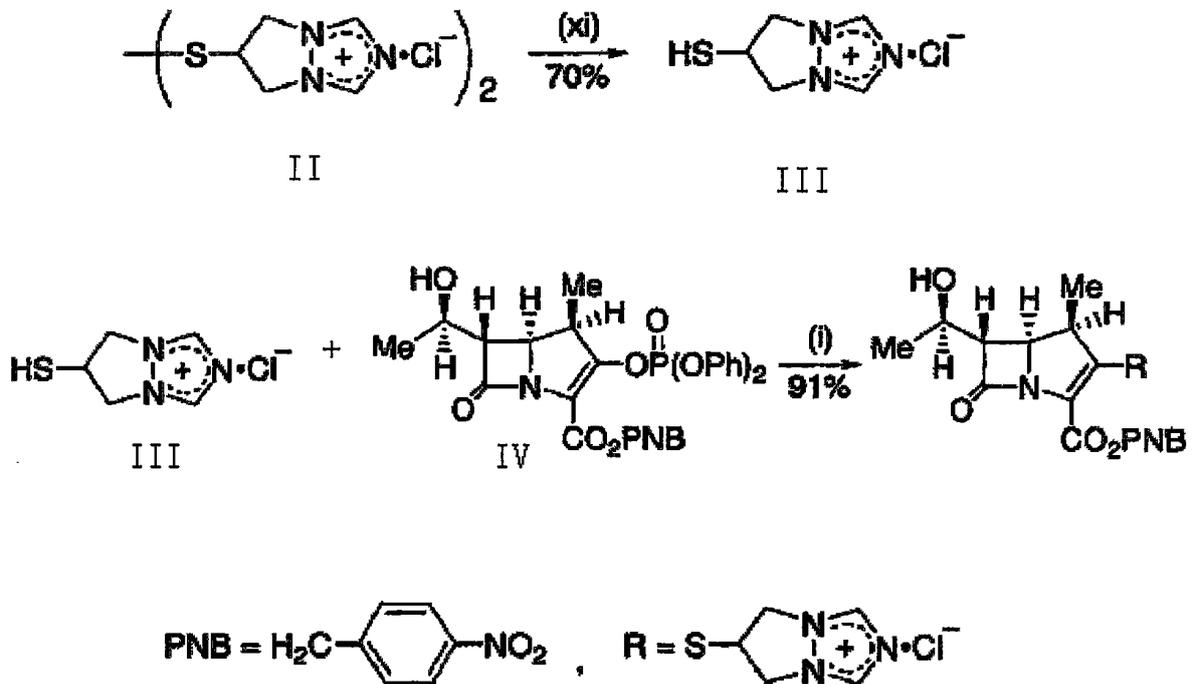
[0005] 目前比阿培南的合成路线大多都使用到了重要中间体-[[[(4R,5S,6S)-2-(4-硝基苄氧羰基)-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7-氧代-1-氮杂双环[3,2,0]庚-2-烯-3-基]硫基]-6,7-二氢-5H-吡唑并[1,2-a][1,2,4]三唑-4-鎓氯化物(以下简称比阿培南缩合物)，其结构式如式I：



[0007] 比如，Toshio kumagai等于1998年报道了合成路线，其中先由式II合成比阿培南侧链(式III)，再与式IV对接，得到比阿培南缩合物式I，再经催化加氢脱保护得比阿培南

(式V)

[0008]



[0009] 因由式II制备式III反应要求条件苛刻,反应时间长,虽然式III与式IV对接收率可达90~91%,为了使式IV反应完全,需要加入过量的式III化合物(一般1mol化合物IV需要加入1.3mol式III化合物),使总收率较低,按上述文件记载的方法和实验数据,从式II生成式V计算总收率为49%,发明人重复实验数据,适当减少式III用量,最大可以将收率提高到50~55%。我们发明了由式II和式IV直接反应合成比阿培南缩合物(式I)的方法,缩短了反应时间,原料滴加完毕后仅需要反应1小时即可,而且使反应总收率提高至70~85%,降低了生产成本。

发明内容:

[0010] 本发明的技术方案如下:

[0011] 一种比阿培南缩合物式I的合成方法,其包括以下步骤:在惰性气体保护下,加入化合物II和化合物IV,再加入水和有机溶剂,降温至0~-5℃,滴加二异丙基乙基胺,滴加完毕,升温至5~20℃反应1小时,HPLC检测反应完成后,加入活性炭,搅拌脱色0.5小时,过滤,滤液降温至-5±2℃,析晶2小时,过滤,烘干,得比阿培南缩合物,HPLC检测结果等同于用式III和式IV反应所得式I。

[0012] 其中惰性气体优选为氩气、氮气等。

[0013] 所述的有机溶剂为丙酮,四氢呋喃,乙醇,甲醇或其中的混合溶剂。

[0014] 优选的,所述有机溶剂为四氢呋喃,乙醇,丙酮中的两种。

[0015] 优选的,式II:式IV:二异丙基乙基胺的摩尔比为0.5-0.6:1-1.3:1.15-1.7。

[0016] 本发明所提供的比阿培南缩合物,可用于比阿培南的制备。

[0017] 本发明的有益之处是所提供的比阿培南缩合物具有化学结构稳定的特点。同时本发明的所述方法反应步骤短,收率高,反应条件温和,安全,无污染。

[0018] 该发明的最终产品经客户使用,其结构完全符合制备比阿培南要求。

具体实施方式:

[0019] 为便于描述,下述实施例中

[0020] 式I简称为比阿培南缩合物

[0021] 式II简称为化合物II

[0022] 式III简称为比阿培南侧链

[0023] 式IV简称为母核

[0024] 实施例1:

[0025] 在氮气保护下,反应瓶中依次加入化合物II 19.5g(0.055mol),母核59.5g(0.1mol),丙酮100ml,四氢呋喃100ml,水300ml,降温至0~-5℃,滴加二异丙基乙基胺20ml(0.115mol),滴加完毕,升温至5~10℃,反应1小时。HPLC检测反应完成后,加入活性炭5g,搅拌0.5小时,过滤,滤液降温至-5±2℃,析晶2小时,过滤,烘干,得比阿培南缩合物43.7g,收率83.9%,纯度98.6%。熔点测定165.4℃

[0026] 结果验证:经客户确认,其结构和纯度完全符合制备比阿培南要求。

[0027] 下述实施例中,所得最终产品均与实施例1相同

[0028] 实施例2:

[0029] 在氮气保护下,反应瓶中依次加入化合物II 19.5g(0.055mol),母核65.5g(0.11mol),丙酮100ml,四氢呋喃100ml,水300ml,乙醇200ml,降温至0~-5℃,滴加二异丙基乙基胺20ml(0.115mol),滴加完毕,升温至5~10℃,反应1小时。HPLC检测反应完成后,加入活性炭5g,搅拌0.5小时,抽滤,滤液降温至-5±2℃,析晶2小时,过滤,烘干,得比阿培南缩合物43g,收率75%,纯度98.2%。

[0030] 实施例3:

[0031] 在氮气保护下,反应瓶中依次加入化合物II 19.5g(0.055mol),母核59.5g(0.1mol),丙酮100ml,四氢呋喃100ml,水300ml,甲醇200ml,降温至0~-5℃,滴加二异丙基乙基胺22.5ml(0.13mol),滴加完毕,升温至15~20℃,反应1小时。HPLC检测反应完成后,加入活性炭7.5g,搅拌0.5小时,抽滤,滤液降温至-5±2℃,析晶2小时,过滤,烘干,得比阿培南缩合物43.8g,收率84.1%,纯度98.6%。

[0032] 实施例4:

[0033] 在氮气保护下,反应瓶中依次加入化合物II 19.5g(0.055mol),母核59.5g(0.1mol),四氢呋喃150ml,水300ml,乙醇200ml,降温至0~-5℃,滴加二异丙基乙基胺22.5ml(0.13mol),滴加完毕,升温至15~20℃,反应1小时。HPLC检测反应完成后,加入活性炭7.5g,搅拌0.5小时,抽滤,滤液降温至-5±2℃,析晶2小时,过滤,烘干,得比阿培南缩合物43.7g,收率,83.9%,纯度98.8%。

[0034] 实施例5:

[0035] 在氮气保护下,反应瓶中依次加入化合物II 19.5g(0.055mol),母核59.5g(0.1mol),丙酮150ml,水300ml,降温至0~-5℃,滴加二异丙基乙基胺22.5ml(0.13mol),滴加完毕,升温至15~20℃,反应1小时。HPLC检测反应完成后,加入活性炭7.5g,搅拌0.5小时,抽滤,滤液降温至-5±2℃,析晶2小时,过滤,烘干,得比阿培南缩合物43.1g,收率,

82.7%，纯度98.8%。

[0036] 以上对本发明的一个实施例进行了详细说明，但所述内容仅为本发明的较佳实施例，不能认为用于限定本发明的实施范围。凡依本发明申请范围所依的等同变化与改进等，均应仍归属于本发明的专利涵盖范围。