

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 501/02 (2006.01)

C07D 501/34 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510118235.1

[45] 授权公告日 2008年1月16日

[11] 授权公告号 CN 100361995C

[22] 申请日 2005.10.21

[21] 申请号 200510118235.1

[30] 优先权

[32] 2004.10.27 [33] CN [31] 200410155402.5

[73] 专利权人 山东瑞阳制药有限公司

地址 256100 山东省淄博市沂源县城二郎山路6号

[72] 发明人 赵玉山 王龙科 康恒军 黄文涛

[56] 参考文献

CN1394863A 2003.2.5

US5574154A 1996.11.12

US4224371A 1980.9.23

CN1167112A 1997.12.10

审查员 刘芳

[74] 专利代理机构 淄博科信专利商标代理有限公司

代理人 马俊荣

权利要求书1页 说明书5页

[54] 发明名称

注射级无菌头孢噻肟钠的一步法制备工艺

[57] 摘要

本发明涉及一种头孢噻肟钠的制备工艺，在溶媒中，由7-ACA和AE-活性酯在胺类中间反应物的作用下进行反应，加入苯并噻唑助溶剂，再加入钠成盐剂进行反应析出结晶而制得，其反应溶媒是由苯类有机溶剂、乙酸乙酯或丙酮与醇类有机溶剂组成的混合溶媒，将7-ACA与AE-活性酯搅拌，反应至澄清，然后加入苯并噻唑助溶剂，除菌过滤直接加入钠成盐剂进行成盐反应，待反应变混浊时，进行养晶处理，然后用头孢噻肟钠的不溶性有机溶剂把结晶析出，最后经过常规的结晶后处理得头孢噻肟钠成品。采用了混合溶媒，直接从7-ACA制备头孢噻肟钠，一步工艺操作，结晶情况好，生产周期短，劳动强度小，动力消耗少，生产成本低，还能提高产品收率，并且溶媒使用量降低，减少了溶媒对操作人员的危害，利于工业上实施应用。

1、一种注射级无菌头孢噻肟钠的一步法制备工艺，在溶媒中，由7-ACA和AE-活性酯在三乙胺或二异丙胺胺类中间反应物的作用下进行反应，加入氯代甲酸三氯甲酯或氯化氢苯并噻唑助溶剂，再加入钠成盐剂进行反应析出结晶而制得，其特征在于反应溶媒是由苯类有机溶剂、乙酸乙酯或丙酮与醇类有机溶剂组成的混合溶媒，将7-ACA与AE-活性酯搅拌，反应至澄清，然后加入苯并噻唑助溶剂，除菌过滤直接加入钠成盐剂进行成盐反应，待反应变混浊时，进行养晶处理，然后用头孢噻肟钠的不溶性有机溶剂把结晶析出，最后经过常规的结晶后处理得头孢噻肟钠成品。

2、根据权利要求1所述的注射级无菌头孢噻肟钠的一步法制备工艺，其特征在于混合溶媒的组成体积比为：苯类有机溶剂、乙酸乙酯或丙酮：醇类有机溶剂=1：(1~0.5)。

3、根据权利要求1或2所述的注射级无菌头孢噻肟钠的一步法制备工艺，其特征在于苯类有机溶剂为甲苯或二甲苯。

4、根据权利要求1或2所述的注射级无菌头孢噻肟钠的一步法制备工艺，其特征在于醇类有机溶剂为甲醇或乙醇中的一种。

5、根据权利要求1所述的注射级无菌头孢噻肟钠的一步法制备工艺，其特征在于成盐剂为异辛酸钠溶液，由异辛酸钠溶于混合溶媒中制成。

6、根据权利要求1所述的注射级无菌头孢噻肟钠的一步法制备工艺，其特征在于头孢噻肟钠的不溶性有机溶剂为甲苯、二甲苯、丙酮、乙酸乙酯、无水乙醇或异丙醇中的一种或几种的混合。

7、根据权利要求6所述的注射级无菌头孢噻肟钠的一步法制备工艺，其特征在于析晶滤饼被洗涤后，再用体积比为3~5%水的丙酮溶液进行搅拌洗涤处理。

注射级无菌头孢噻肟钠的一步法制备工艺

技术领域

本发明涉及一种头孢噻肟钠的制备工艺，属于化合物的制备技术领域。

背景技术

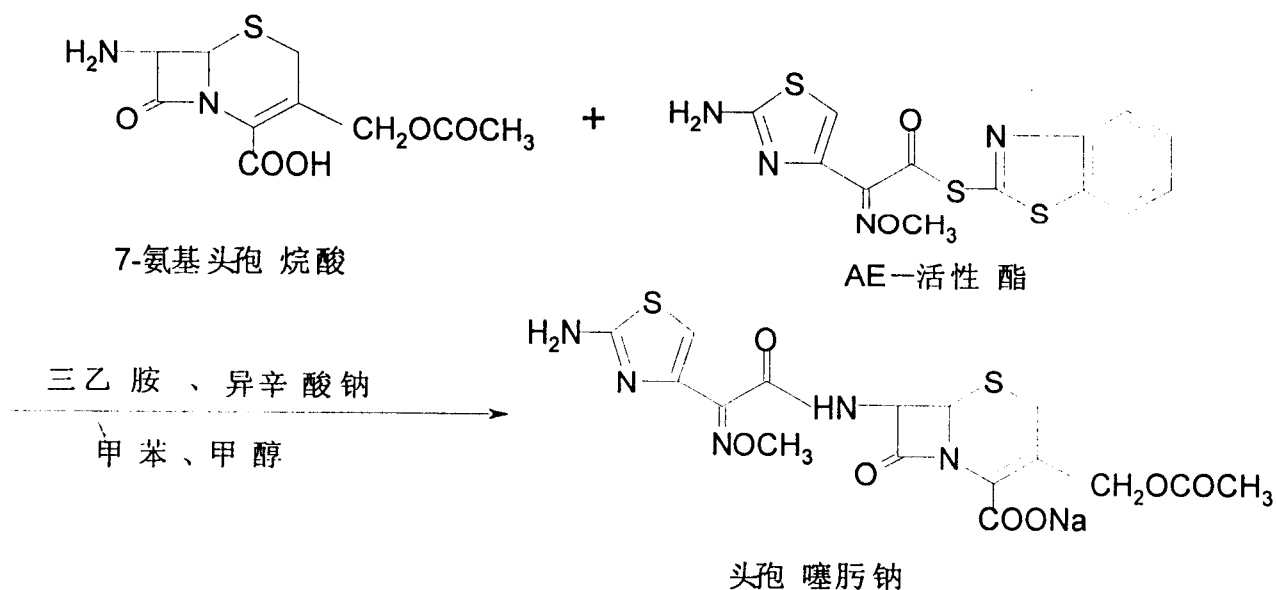
头孢噻肟钠属于第三代头孢菌素的衍生物，广泛应用于治疗敏感细菌引起的败血症、化脓性脑膜炎及呼吸道、泌尿道、胆道、骨和关节、皮肤和软组织、腹腔、消化道、五官、生殖器等部位的感染。现有的头孢噻肟钠制备工艺分两步操作，在二氯甲烷单一溶媒中，由7-ACA和AE-活性酯在胺类中间反应物的作用下进行反应，然后加入盐酸进行酸化，再降温析晶获取头孢噻肟；第二步再将头孢噻肟溶解，加入成盐剂进行成盐反应，用丙酮将结晶物析出。两步工艺操作，结晶情况不好，影响产品质量，溶媒使用量大，污染严重，劳动强度大，生产周期长，动力消耗大，生产成本低，产品收率低。

发明内容

本发明的目的在于提供一种注射级无菌头孢噻肟钠的一步法制备工艺，溶媒使用量少，劳动强度小，生产周期短，生产成本低，产品收率高，质量好。

本发明所述的注射级无菌头孢噻肟钠的一步法制备工艺，在溶媒中，由7-ACA和AE-活性酯在胺类中间反应物的作用下进行反应，加入苯并噻唑助溶剂，再加入钠成盐剂进行反应析出结晶而制得，其反应溶媒是由苯类有机溶剂、乙酸乙酯或丙酮与醇类有机溶剂组成的混合溶媒，将7-ACA与AE-活性酯搅拌，反应至澄清，然后加入苯并噻唑助溶剂，除菌过滤直接加入钠成盐剂进行成盐反应，待反应变混浊时，进行养晶处理，然后用头孢噻肟钠的不溶性有机溶剂把结晶析出，最后经过常规的结晶后处理得头孢噻肟钠成品。

反应方程式为：（见下页）



本发明工艺由于采用了混合溶媒，可以不需要首先制作成头孢噻肟，再进行成盐反应制备头孢噻肟钠，而是直接从7-ACA制备头孢噻肟钠，一步工艺操作，简化了工艺过程，结晶情况好，生产周期短，缩短一半的时间，劳动强度小，动力消耗少，生产成本低，还能提高含量2%左右，收率达88%以上（以7-ACA计），并且溶媒使用量降低，仅为原来的75%，减少了溶媒对操作人员的危害。

本发明中：

混合溶媒的组成体积比为：

苯类有机溶剂、乙酸乙酯或丙酮：醇类有机溶剂=1：（1~0.5）。

苯并噻唑助溶剂为二（三氯甲基）碳酸酯、氯代甲酸三氯甲酯、卤化氢或其它卤化物中的一种。

苯类有机溶剂为甲苯或二甲苯等。

醇类有机溶剂为甲醇、乙醇或异丙醇等。

胺类中间反应物为三乙胺、二异丙胺或叔胺等。

成盐剂为异辛酸钠、醋酸钠（乙酸钠）、甲醇钠、碳酸钠等有机或无机钠盐中的一种，可以直接使用固体，也可以使用溶液。溶液由钠盐溶于或混合于混合溶媒中制成，使用相同的溶媒，处理方便。

头孢噻肟钠的不溶性有机溶剂为甲苯、丙酮、乙酸乙酯、无水乙醇或异丙醇等，可择一或混合使用。

成盐反应待反应溶液变混浊时，加入头孢噻肟钠粉做晶种再进行养晶处理，会改善结晶情况，提高结晶质量。

洗涤溶液可以使用乙酸乙酯和无水乙醇或二氯甲烷和甲醇的混合液,混合体积比可以为 10:(1~2)。

使用钠盐作为成盐剂,析晶滤饼被洗涤后,最好再用体积比为 3~5%水的丙酮溶液进行搅拌洗涤处理,保证产品质量。

产品的生产要符合行业要求,并且其它未详细提及的工艺情况同常规操作,如反应物的配料情况符合反应方程要求、胺类中间反应物与 7-ACA 用量配比关系、苯并噻唑助溶剂及成盐剂的加入情况(助溶剂和成盐剂加入量为 7-ACA 投料量的 0.5~2%)、反应温度 4~10℃、养晶时间 0.5~1 小时、结晶的洗涤要求、干燥温度 40~50℃、真空干燥的真空度控制为 0.095~0.099MPa,等等。

本发明工艺采用了混合溶媒,直接从 7-ACA 制备头孢噻肟钠,一步工艺操作,简化了工艺过程,结晶情况好,生产周期短,劳动强度小,动力消耗少,生产成本低,还能提高产品收率,并且溶媒使用量降低,减少了溶媒对操作人员的危害,利于工业上实施应用。
具体实施方式

下面结合实施例对本发明作进一步说明。

实施例 1

本发明所述的头孢噻肟钠的制备工艺如下:

向三颈瓶中加入 120ml 体积比为 1:1 的甲苯与甲醇组成混合溶媒、20ml 三乙胺,降温到 5℃,加入 20 克 7-ACA, 28 克 AE-活性酯,保持 5 度反应 60 分钟,反应澄清后,加入 3 毫升浓盐酸,室温下加入异辛酸钠溶液成盐剂和 0.1g 亚硫酸氢钠抗氧化剂,反应 10 分钟后再晶种养晶 30 分钟,然后再滴加甲苯 150ml,滴加甲苯过程温度控制在 20℃,2 小时滴完,滴完后养晶 30 分钟放料,用 50ml 乙酸乙酯和 5ml 无水乙醇的混合液洗涤料饼,然后再将料饼加到 140ml 丙酮和 6ml 水的混合液中搅洗 30 分钟后放料,料饼再用少量丙酮洗涤料饼,湿品料在 50℃、真空度为-0.097MPa 的条件下干燥 3 小时即可。收干品头孢噻肟钠 31 克,产品收率为 88% (以 7-ACA 计)。

其中:成盐剂由 13 克异辛酸钠溶于 15ml 甲苯和 15ml 甲醇的混合液中制成。

实施例 2

向三颈瓶中加入 120ml 体积比为 1:1 的甲苯与甲醇组成混合溶媒、20ml 三乙胺,降温到 7℃,加入 20 克 7-ACA, 28 克 AE-活性酯,保持 7 度反应 63 分钟,反应澄清后加入 3ml 浓盐酸,室温下加入成盐剂(13 克异辛酸钠溶于 15ml 甲苯和 15ml 甲醇的混合液中制成),0.1g 亚硫酸氢钠,再滴加甲苯至微浊时养晶 30 分钟,然后再滴加剩余的甲苯,滴加甲

苯过程温度控制在 22℃，共加入 120ml，控制在 1.5 小时滴完，滴完后养晶 30 分钟放料，用 50ml 乙酸乙酯和 5ml 异丙醇的混合液洗涤料饼，然后再将料饼加到 140ml 丙酮和 6ml 水的混合液中搅洗 20 分钟后放料，料饼再用少量丙酮洗涤料饼，湿品料 50 度真空干燥 3 小时即可，收干品头孢噻肟钠 31.2 克。收率 88.1%。

实施例 3

向三颈瓶中加入 120ml 体积比为 1:0.8 的甲苯与甲醇组成混合溶媒、20ml 三乙胺，降温到 4℃，加入 20 克 7-ACA, 28 克 AE-活性酯，保持 5 度反应 65 分钟，反应澄清后加入 1g 氯代甲酸三氯甲酯，室温下加入成盐剂(13 克异辛酸钠溶于 30ml 混合溶媒中制成)，0.1g 亚硫酸氢钠，加晶种养晶 30 分钟，然后再滴加剩余的甲苯，滴加甲苯过程温度控制在 18℃，共加入 120ml，控制在 1.8 小时滴完，滴完后养晶 30 分钟放料，用 50ml 乙酸乙酯和 5ml 无水乙醇的混合液洗涤料饼，然后再将料饼加到 150ml 丙酮和 6ml 水的混合液中搅洗 25 分钟后放料，料饼再用少量丙酮洗涤料饼，湿品 50 度真空干燥即可。

实施例 4

向三颈瓶中加入 120ml 体积比为 1:0.5 的甲苯与甲醇组成混合溶媒、20ml 三乙胺，降温到 6℃，加入 20 克 7-ACA, 28 克 AE-活性酯，保持 5 度反应 55 分钟，反应澄清后加入 1g 氯代甲酸三氯甲酯，室温下加入成盐剂(13 克异辛酸钠溶于 30ml 混合溶媒中制成)，0.1g 亚硫酸氢钠，再滴加甲苯至微浊时养晶 30 分钟，然后再滴加剩余的甲苯，滴加甲苯过程温度控制在 19℃，共加入 120ml，控制在 1.6 小时滴完，滴完后养晶 30 分钟放料，用 60ml 丙酮和 5ml 异丙醇的混合液洗涤料饼，然后再将料饼加到 150ml 丙酮和 6ml 水的混合液中搅洗 25 分钟后放料，料饼再用少量丙酮洗涤料饼，湿品 50 度真空干燥 3 小时即可。

实施例 5

向三颈瓶中加入 120ml 体积比为 1:0.6 的甲苯与甲醇组成混合溶媒、20ml 三乙胺，降温到 6.5℃，加入 20 克 7-ACA, 28 克 AE-活性酯，保持 6.5 度反应 60 分钟，反应澄清后加入 1g 二(三氯甲基)碳酸酯，室温下加入成盐剂 10 克异辛酸钠，0.1g 亚硫酸氢钠，再滴加甲苯至微浊时养晶 30 分钟，然后再滴加剩余的甲苯，滴加甲苯过程温度控制在 23℃，共加入 120ml，控制在 1.8 小时滴完，滴完后养晶 40 分钟放料，用 50ml 丙酮和 10ml 无水乙醇的混合液洗涤料饼，然后再将料饼加到 140ml 丙酮和 6ml 水的混合液中搅洗 30 分钟后放料，料饼再用少量丙酮洗涤料饼，湿品料 50 度真空干燥 3 小时即可。

实施例 6~10

将混合溶媒中的甲苯更换为二甲苯，其它情况分别同实施例 1~5。

实施例 11~15

将混合溶媒中的甲苯更换为乙酸乙酯，其它情况分别同实施例 1~5。

实施例 16~20

将混合溶媒中的甲苯更换为丙酮，其它情况分别同实施例 1~5。

实施例 21~40

将混合溶媒中的甲醇更换为乙醇，其它情况分别同实施例 1~20。

实施例 41~80

将胺类中间反应物三乙胺更换为二异丙胺，其它情况分别同实施例 1~40。

选用不溶性有机溶剂为其中的两种或几种的任意比例混合进行试验，试验情况证明均可。