(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2010 年 7 月 8 日 (08.07.2010)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2010/075765 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 501/22 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2009/076164

(22) 国际申请日: 2009 年 12 月 29 日 (29.12.2009)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200810164211.3 2008 年 12 月 31 日 (31.12.2008) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **浙江奥默生物医药有限公司 (ZHEJIANG ADAMERCK BIOPHARMLABS INC.)** [CN/CN]; 中国浙江省杭州拱墅祥园路 39 号 7 栋, Zhejiang 310011 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): **漆又毛 (QI, Youmao)** [CN/CN]; 中国浙江省杭州拱墅祥园路 39 号 7 栋, Zhejiang 310011 (CN)。 **揭清 (JIE, Qing)** [CN/CN]; 中国浙江省杭州拱墅祥园路 39 号 7 栋, Zhejiang 310011 (CN)。 **张冯敏 (ZHANG, Fengmin)** [CN/CN]; 中国浙江省杭州拱墅祥园路 39 号 7 栋, Zhejiang 310011 (CN)。 **余葆春 (YU, Baochun)** [CN/CN]; 中国浙江省杭州拱墅祥园路 39 号 7 栋, Zhejiang 310011 (CN)。 **余美平 (YU, Meiping)** [CN/CN]; 中国浙江省杭州拱墅祥园路 39 号 7 栋, Zhejiang 310011 (CN)。

(74) 代理人: **杭州天欣专利事务所 (HANGZHOU TIAN XIN PATENT AGENT,INC.)**; 中国浙江省杭州上城中河中路 281 号 1601, Zhejiang 310003 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

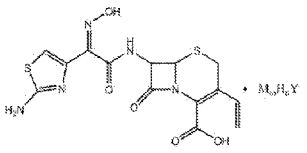
(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:

[见续页]

(54) Title: CEFDINIR ACID DOUBLE SALT AND ITS PREPARATION

(54) 发明名称 : 头孢地尼酸式复盐化合物及制备方法



(I)

(57) Abstract: The invention provides an acid double salt of cefdinir. The acid double salt is obtained by reacting cefdinir with acid and alkali metal element or ammonium (including ammonia) compound or with acid salt. The cefdinir sulfate double salt is prepared when acid or acid salt is sulfate. The cefdinir phosphate double salt is prepared when acid or acid salt is phosphate. The cefdinir acid double salt of the present invention has the obvious advantages of good solubility and high bioavailability, and can be prepared into oral solid preparation or injection. The cefdinir acid double salt has the following structural general formula.

(57) 摘要:

本发明提供一种头孢地尼酸式复盐，所述酸式复盐是通过将头孢地尼与酸和碱金属元素或铵（包括氨）化合物反应或与酸式盐反应而得的。当酸或酸式盐为硫酸根时，得到头孢地尼硫酸复盐，当酸或酸式盐为磷酸根时，得到头孢地尼磷酸复盐。本发明的头孢地尼酸式复盐具有溶解度好和生物利用度高的明显优势，可制成口服固体制剂或注射剂。本发明的头孢地尼酸式盐具有以下结构通式。

WO 2010/075765 A1

— 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

头孢地尼酸式复盐化合物及制备方法

技术领域

本发明属化合物制备，涉及头孢地尼酸式复盐及制备方法和作用。

背景技术

头孢地尼(cefdinir)是日本藤泽公司于 1988 年首次合成的第三代口服头孢菌素，是通过对头孢克肟的结构进行改造而来的，在头孢菌素母环 C 位上引入乙烯基，增加了口服吸收率；其侧链上的羟氨基、氨噻基，不仅增强了对革兰阴性菌的抗菌活性和对 β-内酰胺酶的稳定性，而且增强了对革兰阳性球菌，尤其是金黄色葡萄球菌的抗菌活性。本品制剂于 1991 年 12 月首次在日本上市，商品名为 Cefzon；1997 年 12 月获美国 FDA 批准在美国上市，商品名为 Omnicef，美国药典 1998 年已预收载；1999 年在韩国上市；天津市中央药有限公司和天津药物研究院合作多年，共同研究开发了头孢地尼的生产合成技术，其胶囊剂商品名为世扶尼，2001 在国内上市。制剂有胶囊和颗粒剂。

头孢地尼抗菌谱广，活性强，耐药性好，是一个非常优秀的三代类头孢菌素。但它有个很大的缺陷就是溶解度小，并且生物利用度比较低。原研厂的头孢地尼胶囊剂的生物利用度只有 16－20％，液体混悬剂也只有 25％。生物利用度低不仅造成药品资源的浪费，多余的抗生素也会造成肠道菌群紊乱，导致腹泻等胃肠道副作用。另外头孢地尼不溶于水，无法直接制成注射剂。

头孢地尼口服生物利用度也低，又不溶于水，为此国内外很多研究者进行了不懈的努力，公开了很多专利。因头孢地尼结构中含有羧酸和氨基，所以既可以成为碱式盐，也可以成为酸式盐。

CN1415615 公开了头孢地尼钠及制备方法；CN1251590 头孢地尼公开了二环己基胺形成的盐；CN1512996 公开了结晶盐为硫酸或甲磺酸头孢地尼；US4559334 公开了头孢地尼盐包括：钠、钾、钙、镁、铵、有机铵、盐酸、硫酸、溴酸、磷酸、甲酸、乙酸、三氟醋酸、马来酸、酒石酸、甲磺酸、苯甲磺酸、精氨酸、天门冬氨酸、谷氨酸；KR20070088757 公开了头孢地尼铯盐制备及其对头孢地尼纯化的作用；DE60311869 公开了头孢地尼磷酸盐制备及其对头孢地尼纯化的作用。

有专利报道头孢地尼碱式盐稳定性不好。

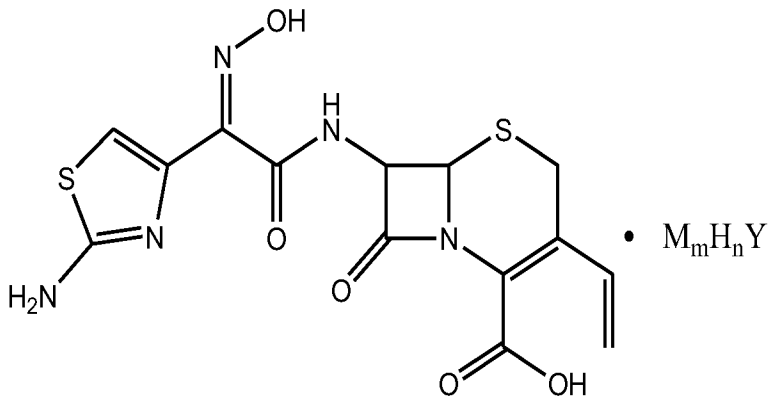
上述专利中头孢地尼成盐的目的很大一部分只是作为纯化头孢地尼的一种方式，全世界至今未见有任何头孢地尼酸式盐、碱式盐原料和制剂申报和上市。

技术问题

本发明的目的在于提供一类头孢地尼酸式复盐，本发明的另一目的在于提供所述头孢地尼酸式复盐的制备方法。

技术解决方案

本发明的目的在于提供一类头孢地尼酸式复盐，具有以下结构通式：



其中：

M 为 Na^+ (钠离子), K^+ (钾离子),$NH4^+$ (铵离子)、Cs^+ (铯离子)中的一种。

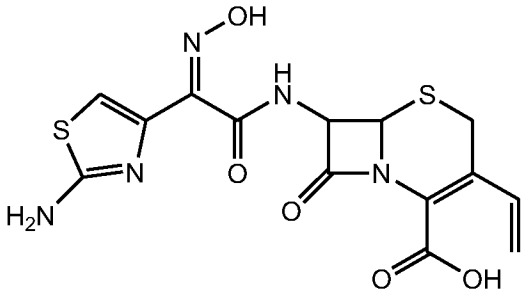
Y 为 $SO4^{2-}$（硫酸根）时，m=1,则 n=1; m=0.5,则 n =1.5。

Y 为 $PO4^{2-}$（磷酸根）时，m=1, n=2。

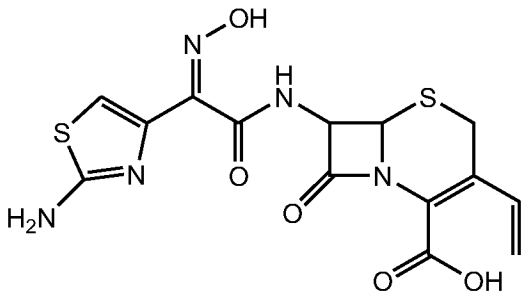
本发明的另一个目的是提供所述头孢地尼酸式复盐的制备方法，通过以下步骤实现：将头孢地尼与酸和碱金属元素或铵（包括氨）化合物反应或与酸式盐反应而得。当酸或酸式盐为硫酸根时，得到头孢地尼硫酸复盐，当酸或酸式盐为磷酸根时，得到头孢地尼磷酸复盐。

所述头孢地尼硫酸复盐的制法为①头孢地尼与等摩尔的硫酸混合后，再加入与头孢地尼摩尔比为 0.5：1 或 1：1 的碱金属元素化合物，反应完全后，浓缩，加乙醚析晶，过滤，将固体干燥，即得头孢地尼硫酸（1 或 1.5）氢（1 或 0.5）钠复盐或头孢地尼硫酸（1 或 1.5）氢（1 或 0.5）钾复盐或头孢地尼硫酸（1 或 1.5）氢（1 或 0.5）铯复盐。②头孢地尼与等摩尔的硫酸混合后，再加入与头孢地尼摩尔比为 0.5：1 或 1：1 的醋酸铵、氨气或氨水，反应完全后，浓缩，加乙醚析晶，过滤，将固体干燥，即得头孢地尼硫酸（1 或 1.5）氢（1 或 0.5）铵复盐。③头孢地尼与等摩尔的硫酸氢钠或硫酸氢钾或硫酸氢铵混合，反应完全后，浓缩，加乙醚析晶，过滤，将固体干燥，即得头孢地尼硫酸的复盐。

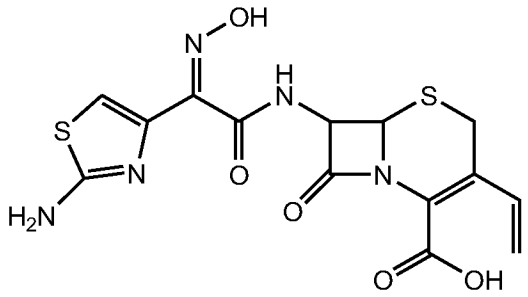
头孢地尼硫酸的复盐为如下结构中的一种：



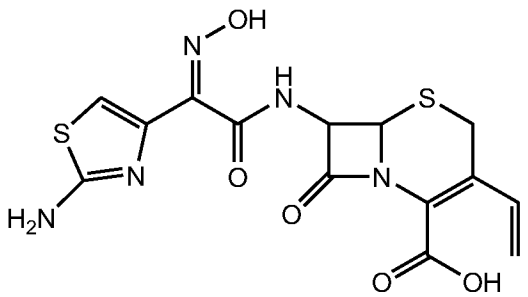
• $NaHSO_4$



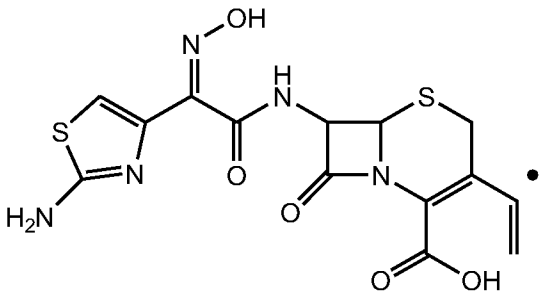
• $Na_{1/2}H_{3/2}SO_4$



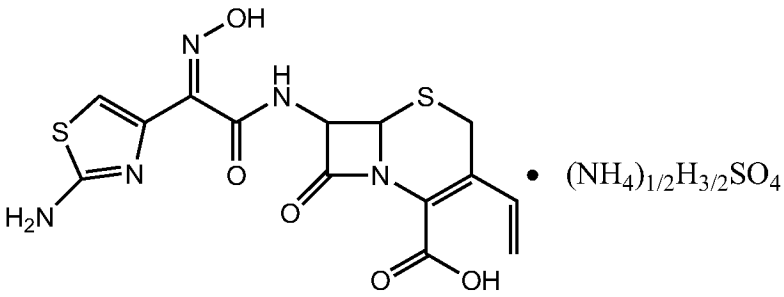
• $KHSO_4$

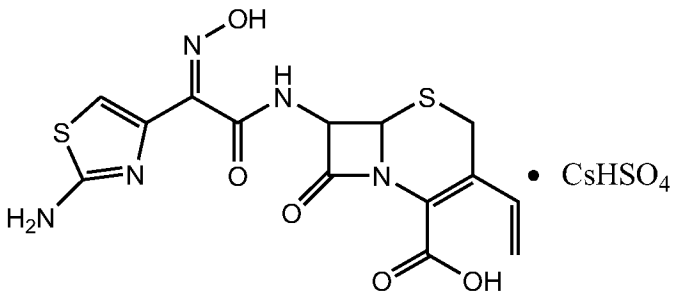


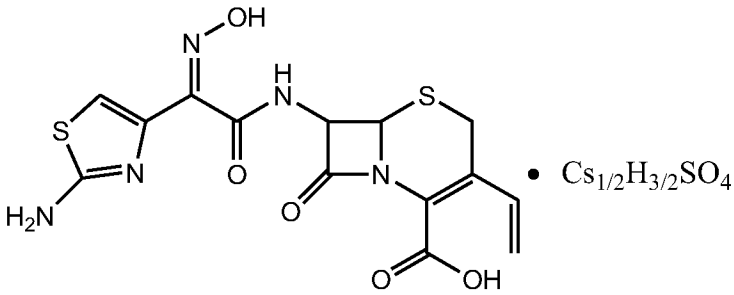
• $K_{1/2}H_{3/2}SO_4$



• NH_4HSO_4

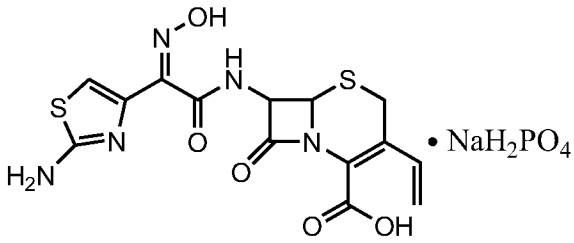




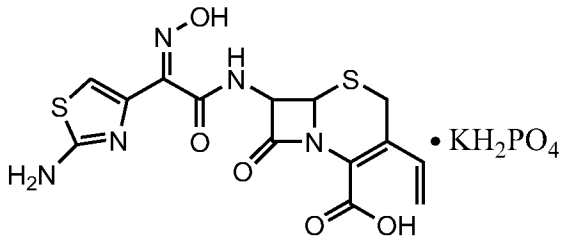


所述头孢地尼磷酸二氢复盐的制法为①头孢地尼与等摩尔的磷酸混合后，再加入与头孢地尼等摩尔的碱金属元素化合物，反应完全后，浓缩，加乙醚析晶，过滤，将固体干燥，即得头孢地尼磷酸二氢钠复盐或头孢地尼磷酸二氢钾复盐或头孢地尼磷酸二氢铯复盐。②头孢地尼与等摩尔的磷酸混合后，再加与头孢地尼等摩尔的氨气或氨水或醋酸铵，反应完全后，浓缩，加乙醚析晶，过滤，将固体干燥，即得头孢地尼磷酸二氢铵复盐。③头孢地尼与等摩尔的磷酸二氢钠或磷酸二氢钾或磷酸二氢铵混合，反应完全后，浓缩，加乙醚析晶，析出固体过滤，将固体干燥，即得头孢地尼磷酸二氢钠或头孢地尼磷酸二氢钾或头孢地尼磷酸二氢铵复盐。

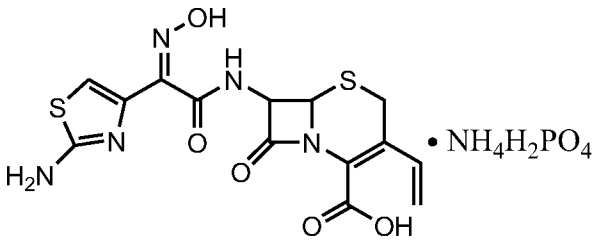
得到的头孢地尼磷酸二氢复盐为如下结构中的一种：



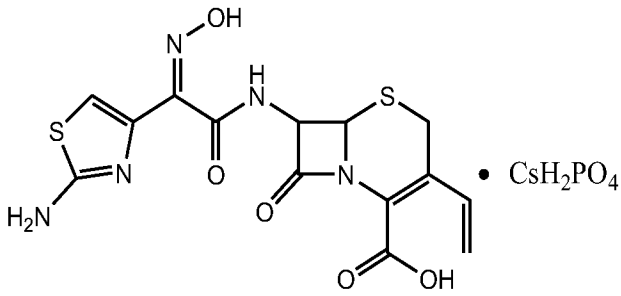
头孢地尼磷酸二氢钠复盐



头孢地尼磷酸二氢钾复盐



头孢地尼磷酸二氢铵复盐



头孢地尼磷酸二氢铯复盐

上述头孢地尼酸式复盐制备过程中所用的碱金属元素化合物包括：甲醇钠、甲醇钾、甲醇铯、乙醇钠、乙醇钾、乙醇铯、丙醇钠、丙醇钾、丙醇铯、丁醇钠、丁醇钾、丁醇铯、异丙醇钠、异丙醇钾、异丙醇铯、特丁醇钠、特丁醇钾、特丁醇铯、醋酸钠、醋酸钾、醋酸铯、丙酸钠、丙酸钾、丙酸铯、丁酸钠、丁酸钾、丁酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化铯中的一种。

所述的铵（包括氨）化合物选用氨、氨水、醋酸铵、丙酸铵或丁酸铵中的一种。

头孢地尼硫酸复盐包括(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸硫酸氢钠、(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸硫酸氢钾、(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸硫酸氢铵和(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸硫酸氢铯的复盐；头孢地尼硫酸复盐还包括(-)-（6R，7R）-7-[（Z）

-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸硫酸 3/2 氢 1/2 钠、(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸硫酸 3/2 氢 1/2 钾、(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸硫酸 3/2 氢 1/2 铵、(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸硫酸 3/2 氢 1/2 铯的复盐；

头孢地尼磷酸二氢复盐包括(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸磷酸二氢钠、(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸磷酸二氢钾、(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸磷酸二氢铵、(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸磷酸二氢铯的复盐。

有益效果

上述头孢地尼硫酸复盐、头孢地尼磷酸二氢复盐稳定性好，溶解度明显增大，生物利度显著提高。可选择口服给药和注射给药二种途径。

本发明新化合物溶点不明，均在 203℃以上开始变黄，270℃以上开始颜色加深，变成褐色，303℃未消失。这与 CN1415615A 中的头孢地尼钠不同，该权利中的化合物 160℃左右变黄，190℃左右变黑而分解。本发明新化合物稳定性明显提高。

头孢地尼抗菌谱较广，对革兰氏阳性和阴性细菌均有较好的抗菌作用，对粘膜炎莫拉氏菌、肺炎克雷伯氏菌、变形菌、大肠埃希氏菌和革兰氏阳性菌等引起的呼吸系统感染、泌尿系感染及皮肤软组织感染均有较好的治疗效果；另外,头孢地尼对β-内酰胺酶高度稳定，对一些产酶的细菌也有较好的抗菌作用。本发明涉及硫酸头孢地尼复合盐，因其水溶性好，可制成口服固体制剂和注射剂。

本发明提供的头孢地尼酸式复盐未见任何报道，未见与已公布的专利有重叠。本发明所述的制备方法，工艺稳定，生产可行性好。本发明所述的化合物具有溶解度好、生物利用度高等明显的优势。在临床上可进一步发挥头孢地尼抗菌谱广、活性强、药效好的特点。

本发明的最佳实施方式

本发明结合实施例作进一步的说明。不能用其任何形式对本发明进行限制。

实施例 1

称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取硫酸 0.496g，用无水甲醇 10ml 稀释成硫酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 0.273g 甲醇钠，反应 15 分钟，停止反应， 35℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥，即得头孢地尼硫酸氢钠。得率 99%，含量 98.7%，纯度≥99%。

本发明的实施方式

实施例 2

称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取硫酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成硫酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 0.1365g 甲醇钠，反应 15 分钟，停止反应， 35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸 1.5 氢 0.5 钠。得率 98.1%，含量 98.4%，纯度≥99%。

实施例3

称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；取硫酸 0.496g，用无水甲醇 10ml 稀释成硫酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 0.355g 甲醇钾，反应 15 分钟，停止反应， 40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢钾。得率 98%，含量 98.3%，纯度≥99%。

实施例4

称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水丙酮，搅拌、混匀；取硫酸 0.496g，用无水丙酮 10ml 稀释成硫酸的无水丙酮溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 0.1775g 甲醇钾，反应 15 分钟，停止反应， 40℃减压回收丙酮，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即头孢地尼硫酸 1.5 氢 0.5 钾。得率 96.5%，含量 97.1%，纯度≥99%。

实施例5

称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、

混匀；称取硫酸 0.496g，用无水甲醇 10ml 稀释成硫酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，密封条件慢慢通入 0.086g 氨，密封反应 15 分钟，停止反应， 30℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加正己烷析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢铵。得率 96.4%，含量 98.6%，纯度≥99%。

实施例6

称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取硫酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成硫酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，密封条件慢慢通入 0.043g 氨，密封反应 15 分钟，停止反应， 30℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸 1.5 氢 0.5 铵。得率 96.7%，含量 97.7%，纯度≥99%。

实施例7

称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取硫酸氢钠 0.516g，用无水乙醇 30ml 混匀，缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，停止反应， 35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢钠。得率 97%，含量 98.4%，纯度≥99%。

实施例8

称量2.0g头孢地尼，投入100ml反应瓶中，再加入20ml无水甲醇，搅拌、混匀；称取硫酸氢钾 0.689g，用无水甲醇30ml混匀，缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，停止反应，35℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢钾。得率 97%，含量98%，纯度≥99%。

实施例9

称量2.0g头孢地尼，投入100ml反应瓶中，再加入20ml无水甲醇，搅拌、混匀；称取硫酸氢铵 0.582g，用无水甲醇30ml混匀，缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，停止反应，35℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢铵。得率98%，含量98.7%，纯度≥99%。

实施例 10

称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成磷酸的无水乙醇溶液，在冰浴

下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 0.273g 甲醇钠，反应 15 分钟，停止反应， 35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钠。得率 96%，含量 98.5%，纯度≥99%。

实施例11

称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水甲醇 10ml 稀释成磷酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 0.355g 甲醇钾，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钾。得率 96.8%，含量 98.7%，纯度≥99%。

实施例12

称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水丙酮，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水丙酮 10ml 稀释成磷酸的无水丙酮溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，密封条件慢慢通入 0.086g 氨，密封反应 25 分钟，停止反应， 30℃减压回收丙酮，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢铵。得率 92.4%，含量 98.6%，纯度≥99%。

实施例13

称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取磷酸二氢钠 0.607g，用无水甲醇 40ml 混匀，缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，停止反应， 35℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加正已烷析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钠。得率 96.8%，含量 98.7%，纯度≥99%。

实施例14

称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20mlDMF、混匀；称取磷酸二氢钠 0.607g，用 DMF40ml 混匀，缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，停止反应， 35℃减压回收 DMF，浓缩，用滴液漏斗滴加正已烷析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钠。得率 96.7%，含量 97.5%，纯度≥99%。

实施例15

称量2.0g头孢地尼，投入100mll反应瓶中，再加入20ml无水乙醇，搅拌、混匀；称取磷酸二氢钾 0.688g，用无水乙醇30ml混匀，缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，停止反应，35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析

晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钾。得率93.6%，含量98.7%，纯度≥99%。

实施例16

称量2.0g头孢地尼，投入100mll反应瓶中，再加入20mlDMSO混匀；称取磷酸二氢钾 0.688g，用DMSO30ml混匀，缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，停止反应，35℃减压回收DMSO，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钾。得率95.4%，含量97.2%，纯度≥99%。

实施例17

称量2.0g头孢地尼，投入100ml反应瓶中，再加入20ml无水乙醇，搅拌、混匀；称取磷酸二氢铵 0.582g，用无水乙醇30ml混匀，缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，停止反应，35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢铵。得率96.4%，含量98.7%，纯度≥99%。

实施例 18

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取硫酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成硫酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔乙醇钠，反应 15 分钟，停止反应， 35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥，即得头孢地尼硫酸氢钠。得率 98.2%，含量 98.3%，纯度≥99%。

实施例 19

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取硫酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成硫酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 2.53 毫摩尔丙醇钾，反应 15 分钟，停止反应， 35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸 3/2 氢 1/2 钾。得率 98.3%，含量 98.8%，纯度≥99%。

实施例20

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶，再加入 20ml 无水丙酮，搅拌、混匀；取硫酸 0.496g，用无水丙酮 10ml 稀释成硫酸的无水丙酮溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔丁醇铯，反应 15 分钟，停止反应， 40℃减压回收丙酮，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，

边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢铯。得率 97.3%，含量 98.5%，纯度≥99%。

实施例21

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水丙酮，搅拌、混匀；取硫酸 0.496g，用无水丙酮 10ml 稀释成硫酸的无水丙酮溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 2.53 毫摩尔异丙醇钾，反应 15 分钟，停止反应， 40℃减压回收丙酮，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即头孢地尼硫酸 1.5 氢 0.5 钾。得率 96.5%，含量 97.1%，纯度≥99%。

实施例22

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取硫酸 0.496g，用无水甲醇 10ml 稀释成硫酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，密封条件慢慢通入 2.53 毫摩尔氨水，密封反应 15 分钟，停止反应， 30℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加正己烷析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢铵。得率 96.4%，含量 98.6%，纯度≥99%。

实施例 23

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取硫酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成硫酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔特丁醇钠，反应 15 分钟，停止反应， 35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥，即得头孢地尼硫酸氢钠。得率 98.6%，含量 97.3%，纯度≥99%。

实施例 24

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取硫酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成硫酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 2.53 毫摩尔醋酸钾，反应 15 分钟，停止反应， 35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸 1.5 氢 0.5 钾。得率 95.3%，含量 97.8%，纯度≥99%。

实施例25

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水丙酮，搅拌、混匀；取硫酸 0.496g，用无水丙酮 10ml 稀释成硫酸的无水丙酮溶液，在冰浴下

缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔丙酸铯，反应 15 分钟，停止反应， 40℃减压回收丙酮，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢铯。得率 96.3%，含量 98.4%，纯度≥99%。

实施例26

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水丙酮，搅拌、混匀；取硫酸 0.496g，用无水丙酮 10ml 稀释成硫酸的无水丙酮溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 2.53 毫摩尔异丙酸钠，反应 15 分钟，停止反应， 40℃减压回收丙酮，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即头孢地尼硫酸 1.5 氢 0.5 钠。得率 96.5%，含量 97.1%，纯度≥99%。

实施例 27

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取硫酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成硫酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔特丁酸钠，反应 15 分钟，停止反应， 35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥，即得头孢地尼硫酸氢钠。得率 96.6%，含量 96.7%，纯度≥99%。

实施例 28

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成磷酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔乙醇钠，反应 15 分钟，停止反应， 35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钠。得率 96.8%，含量 97.5%，纯度≥99%。

实施例29

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水甲醇 10ml 稀释成磷酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔丙醇钾，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钾。得率 97.3%，含量 96.5%，纯度≥99%。

实施例30

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水丙酮，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水丙酮 10ml 稀释成磷酸的无水丙酮溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，慢慢加入 5.06 毫摩尔氨水，密封反应 25 分钟，停止反应， 30℃减压回收丙酮，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢铵。得率 95.4%，含量 96.6%，纯度≥99%。

实施例 31

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成磷酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔丁醇铯，反应 15 分钟，停止反应， 35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢铯。得率 96.8%，含量 97.5%，纯度≥99%。

实施例32

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水甲醇 10ml 稀释成磷酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔异丙醇钾，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钾。得率 97.5%，含量 97.3%，纯度≥99%。

实施例 33

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成磷酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔特丁醇钠，反应 15 分钟，停止反应， 35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钠。得率 98.1%，含量 97.6%，纯度≥99%。

实施例34

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水甲醇 10ml 稀释成磷酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔醋酸钾，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钾。得率 93.6%，含量 96.3%，

纯度≥99%。

实施例35

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水甲醇 10ml 稀释成磷酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔醋酸钠，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钠。得率 92.6%，含量 97.3%，纯度≥99%。

实施例 36

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成磷酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔特丙酸钠，反应 15 分钟，停止反应， 35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钠。得率 95.2%，含量 98.6%，纯度≥99%。

实施例37

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水甲醇 10ml 稀释成磷酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔丁酸钾，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钾。得率 92.6%，含量 98.3%，纯度≥99%。

实施例38

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水甲醇 10ml 稀释成磷酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔丁酸铯，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢铯。得率 92.6%，含量 97.3%，纯度≥99%。

实施例 39

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成磷酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔特氢氧化钠，反应 15

分钟，停止反应， 35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钠。得率 97.2%，含量 96.2%，纯度≥99%。

实施例40

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水甲醇 10ml 稀释成磷酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔氢氧化钾，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钾。得率 90.6%，含量 97.7%，纯度≥99%。

实施例41

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水甲醇 10ml 稀释成磷酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔氢氧化铯，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢铯。得率 89.6%，含量 98.3%，纯度≥99%。

实施例 42

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取硫酸 5.06 毫摩尔，用无水乙醇 10ml 稀释成硫酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔特氢氧化钠，反应 15 分钟，停止反应， 35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢钠。得率 96.2%，含量 98.5%，纯度≥99%。

实施例43

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；取硫酸 5.06 毫摩尔，用无水甲醇 10ml 稀释成硫酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔氢氧化钾，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢钾。得率 90.6%，含量 97.7%，纯度≥99%。

实施例44

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、

混匀；取硫酸 5.06 毫摩尔，用无水乙醇 10ml 稀释成硫酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔氢氧化铯，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢铯。得率 87.6%，含量 98.7%，纯度≥99%。

实施例45

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；取硫酸 5.06 毫摩尔，用无水甲醇 10ml 稀释成硫酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔醋酸铵，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢铵。得率 91.6%，含量 98.7%，纯度≥99%。

实施例46

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；取硫酸 5.06 毫摩尔，用无水乙醇 10ml 稀释成硫酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔丙酸铵，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢铵。得率 89.6%，含量 98.1%，纯度≥99%。

实施例 47

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成磷酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔醋酸铵，反应 15 分钟，停止反应， 35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢铵。得率 94.2%，含量 97.6%，纯度≥99%。

实施例 48

5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成磷酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔醋酸铵，反应 15 分钟，停止反应， 35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢铵。得率 89.2%，含量 98.6%，纯度≥99%。

工业实用性

按中国药典2005版溶解度名词术语解释,本发明新化合物在水的溶解度见表1，头孢地尼难溶于水，本发明所述的化合物溶解度提高了100倍以上。

表1

序号	新化合物	溶解度
1	头孢地尼硫酸1.5氢0.5钠	溶解
2	头孢地尼硫酸1.5氢0.5钾	溶解
3	头孢地尼硫酸1.5氢0.5铵	溶解
4	头孢地尼硫酸氢钠	微溶
5	头孢地尼硫酸氢钾	微溶
6	头孢地尼硫酸氢铵	微溶
7	头孢地尼磷酸二氢钠	微溶
8	头孢地尼磷酸二氢钾	微溶
9	头孢地尼磷酸二氢铵	微溶

生物利用度试验，采用 beagle 犬，雌雄各半，体重 10kg，禁食 12h，不禁水；对照组用头孢地尼上市品胶囊剂。将本发明药物直接套成胶囊（以头孢地尼计均为 200mg）灌胃，灌胃后约 3 小时进食，分别在灌胃后 0h、0.5h、1h、1.5h、2h、2.5h、3h、4h、6h、8h 和 10h 静脉采血约 0.5mL，测定头孢地尼血药浓度，结果见表。说明本发明所述的化合物比上市制剂的头孢地尼生物利用度提高了 20%以上，最好的提高了 156%。

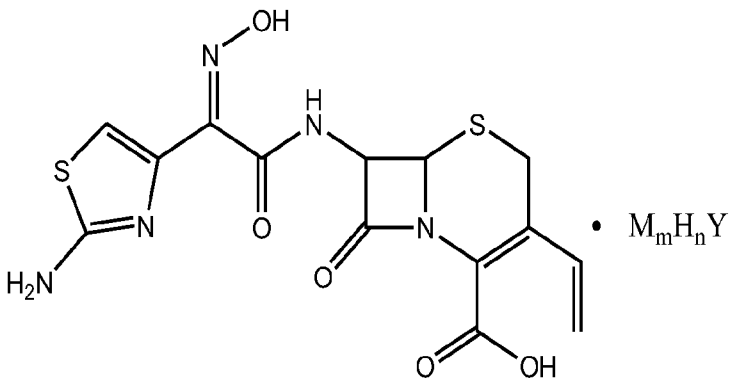
表 2　　本发明化合物与头孢地尼胶囊生物利用度比较

药物	Cmax（μg/ml）	达峰时间（h）	AUC(0-10)（μg·h/ml）	生物利用度提高百分数
上市品胶囊	21.80	3	102.11	/
头孢地尼硫酸氢钠	65.43	3	255.27	149%
头孢地尼硫酸 1.5 氢 0.5 钠	50.23	3	239.96	135%
头孢地尼硫酸氢钾	54.13	2.5	261.41	156%
头孢地尼硫酸 1.5 氢 0.5 钾	47.65	3	213.40	109%
头孢地尼硫酸氢铵	43.63	3	202.18	98%
头孢地尼硫酸 1.5 氢 0.5 铵	34.12	2.5	160.31	57%
头孢地尼磷酸二氢钠	27.28	2.5	123.55	20%
头孢地尼磷酸二氢钾	30.37	3	152.15	49%

实施例 1 制备的头孢地尼硫酸氢钠、实施例 3 制备的头孢地尼硫酸氢钾，其生产工艺稳定，生物利用度提高也大。

权 利 要 求 书

1．一类头孢地尼酸式复盐，具有以下结构通式：



其中：

M 为 Na^+、 K^+、$NH4^+$或 Cs^+中的一种，

Y 为 $SO4^{2-}$时，m=1，则 n=1；m=0.5，则 n =1.5，

Y 为 $PO4^{2-}$时，m=1，n=2。

2．根据权利要求 1 所述的头孢地尼酸式复盐的制备方法，其特征在于通过以下步骤实现：将头孢地尼与酸和碱金属元素或铵化合物反应或与酸式盐反应而得，当酸或酸式盐为硫酸根时，得到头孢地尼硫酸复盐，当酸或酸式盐为磷酸根时，得到头孢地尼磷酸复盐，其中的铵化合物包括氨化合物。

3．根据权利要求 2 所述的头孢地尼酸式复盐的制备方法，其特征在于：所述碱金属元素化合物包括：甲醇钠、甲醇钾、甲醇铯、乙醇钠、乙醇钾、乙醇铯、丙醇钠、丙醇钾、丙醇铯、丁醇钠、丁醇钾、丁醇铯、异丙醇钠、异丙醇钾、异丙醇铯、特丁醇钠、特丁醇钾、特丁醇铯、醋酸钠、醋酸钾、醋酸铯、丙酸钠、丙酸钾、丙酸铯、丁酸钠、丁酸钾、丁酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化铯中的一种。

4．根据权利要求 2 所述的头孢地尼酸式复盐的制备方法，其特征在于：所述的铵或氨化合物选用氨、氨水、醋酸铵、丙酸铵或丁酸铵中的一种。

5．根据权利要求 2 所述的头孢地尼酸式复盐的制备方法，其特征在于所述头孢地尼硫酸复盐的制法为①头孢地尼与等摩尔的硫酸混合后，再加入与头孢地尼摩尔比为 0.5：1 或 1：1 的碱金属元素化合物，反应完全后，浓缩，加乙醚析晶，过滤，将固体干燥，即得头孢地尼硫酸氢钠复盐或头孢地尼硫酸氢钾复盐或头孢地尼硫酸氢铯复盐；②头孢地尼与等摩尔的硫酸混合后，再加入与头孢地尼摩尔比为 0.5：1 或 1：1 的醋酸铵、氨气或氨水，反应完全后，浓缩，加乙醚析晶，过滤，将固体干燥，即得头孢地尼硫酸氢铵复盐；③头孢地尼与等

摩尔的硫酸氢钠或硫酸氢钾或硫酸氢铵混合，溶剂选用乙醇、甲醇、丙酮、DMF或 DMSO，反应完全后，浓缩，加乙醚析晶，过滤，将固体干燥，即得头孢地尼硫酸的复盐。

6．根据权利要求 5 所述的头孢地尼酸式复盐的制备方法，其特征在于：步骤③析晶所用的溶剂为乙醚、石油醚或正已烷。

7．根据权利要求 5 所述的头孢地尼酸式复盐的制备方法，其特征在于：头孢地尼硫酸复盐包括：(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸硫酸氢钠、(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸硫酸氢钾、(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸硫酸氢铵和(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸硫酸氢铯的复盐；头孢地尼硫酸复盐还包括(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸硫酸 3/2 氢 1/2 钠、(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸硫酸 3/2 氢 1/2 钾、(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸硫酸 3/2 氢 1/2 铵、(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸硫酸 3/2 氢 1/2 铯的复盐。

8．根据权利要求 2 所述的头孢地尼酸式复盐的制备方法，其特征在于：所述头孢地尼磷酸二氢复盐的制法为①头孢地尼与等摩尔的磷酸混合后，再加入与头孢地尼等摩尔的碱金属元素化合物，反应完全后，浓缩，加乙醚析晶，过滤，将固体干燥，即得头孢地尼磷酸二氢钠复盐或头孢地尼磷酸二氢钾复盐或头孢地尼磷酸二氢铯复盐；②头孢地尼与等摩尔的磷酸混合后，再加与头孢地尼等摩尔的氨气或氨水或醋酸铵，反应完全后，浓缩，加乙醚析晶，过滤，将固体干燥，即得头孢地尼磷酸二氢铵复盐；③头孢地尼与等摩尔的磷酸二氢钠或磷酸二氢钾或磷酸二氢铵混合，反应完全后，浓缩，加乙醚析晶，析出固体过滤，将固体干燥，即得头孢地尼磷酸二氢钠或头孢地尼磷酸二氢钾或头孢地尼磷酸二氢铵复盐。

9．根据权利要求 8 所述的头孢地尼磷酸二氢复盐，其特征在于：步骤③中

析晶的溶剂选用乙醚、石油醚或正已烷。

10．根据权利要求 8 所述的头孢地尼酸式复盐的制备方法，其特征在于：头孢地尼磷酸二氢复盐包括(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸磷酸二氢钠、(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸磷酸二氢钾、(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸磷酸二氢铵、(-)-（6R，7R）-7-[（Z）-2-（2-氨基噻唑-4-基）-2-羟亚氨基-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-羧酸磷酸二氢铯的复盐。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2009/076164

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D501/22, A61K31/546

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, REG, CAPLUS, cefdinir，CAS RN: 91832-40-5

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1251590A(BIOCHEMIE GMBH) 26 Apr. 2000(26.04.2000)，see the whole document	1-10
A	US4559334A(FUJISAWA PHARM CO LTD) 17 Dec. 1985(17.12.1985)，see col. 1-2 of the description	1-10
A	CN1415615A(WANG, Dengzhi) 07 May 2003(07.05.2003)，see the whole document	1-10
PX	CN101481383A(ZHEJIANG AOMO BIOLOGICAL MEDICINE CO LTD), 15 Jul. 2009(15.07.2009)，see the whole document	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 Feb. 2010 (27.02.2010)	**25 Mar. 2010 (25.03.2010)**
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer YANG Yi Telephone No. (86-10)62086352

Form PCT/ISA /210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2009/076164

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1251590A	26.04.2000	WO9845299A	15.10.1998
		CA2283718A	15.10.1998
		AU7428898A	30.10.1998
		AT405283B	25.06.1999
		NO994466A	15.09.1999
		EP0973779A	26.01.2000
		TR9902406T	21.02.2000
		CN1139596C	25.02.2004
		PL335620A	08.05.2000
		SK134399A	16.05.2000
		BR9809745A	20.06.2000
		JP2000514833T	07.11.2000
		HU0002987A	28.02.2001
		AU731413B	29.03.2001
		US6350869B	26.02.2002
		AT244249T	15.07.2003
		DE69816056T	15.04.2004
US4559334A	17.12.1985	PT77426A	01.10.1983
		IE56046B	27.03.1991
		FI833370A	31.03.1984
		DK427083A	31.03.1984
		NO833531A	02.04.1984
		AU1927783A	05.04.1984
		FR2533926A	06.04.1984
		GB2127812A	18.04.1984
		EP0105459A	18.04.1984
		ES8600309A	01.01.1986
		AT381497B	27.10.1986
		CA1206956A	01.07.1986
		HU190166A	28.08.1986

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2009/076164

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		SU1309911A	07.05.1987
		AT385994B	10.06.1988.
		JP62294687A	22.12.1987
		ES8800235A	01.01.1988
		SG61387G	04.03.1988
		AU576735B	08.09.1988
		KR910003118B	18.05.1991
		MY87487A	31.12.1987
CN1415615A	07.05.2003	NONE	
CN101481383A	15.07.2009	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2009/076164

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

C07D501/22(2006.01)i
A61K31/546(2006.01)i
A61P31/04(2006.01)i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2009/076164

A. 主题的分类

见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D501/22, A61K31/546

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, REG, CAPLUS, 头孢地尼, 复盐，cefdinir，CAS RN: 91832-40-5

C. 相关文件

类　型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN1251590A(生物化学有限公司) 26.4 月 2000(26.04.2000)，参见全文	1-10
A	US4559334A(FUJISAWA PHARM CO LTD) 17.12 月 1985(17.12.1985)，参见说明书第 1-2 栏	1-10
A	CN1415615A(王登之) 07.5 月 2003(07.05.2003)，参见全文	1-10
PX	CN101481383A(浙江奥默生物医药有限公司) 15.7 月 2009(15.07.2009)，参见全文	1-10

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。　　☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
27.2 月 2010 (27.02.2010)	**25.3 月 2010 (25.03.2010)**
ISA/CN 的名称和邮寄地址： 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号：　(86-10)62019451	受权官员 杨轶 电话号码：(86-10) **62086352**

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2009/076164

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1251590A	26.04.2000	WO9845299A	15.10.1998
		CA2283718A	15.10.1998
		AU7428898A	30.10.1998
		AT405283B	25.06.1999
		NO994466A	15.09.1999
		EP0973779A	26.01.2000
		TR9902406T	21.02.2000
		CN1139596C	25.02.2004
		PL335620A	08.05.2000
		SK134399A	16.05.2000
		BR9809745A	20.06.2000
		JP2000514833T	07.11.2000
		HU0002987A	28.02.2001
		AU731413B	29.03.2001
		US6350869B	26.02.2002
		AT244249T	15.07.2003
		DE69816056T	15.04.2004
US4559334A	17.12.1985	PT77426A	01.10.1983
		IE56046B	27.03.1991
		FI833370A	31.03.1984
		DK427083A	31.03.1984
		NO833531A	02.04.1984
		AU1927783A	05.04.1984
		FR2533926A	06.04.1984
		GB2127812A	18.04.1984
		EP0105459A	18.04.1984
		ES8600309A	01.01.1986
		AT381497B	27.10.1986
		CA1206956A	01.07.1986
		HU190166A	28.08.1986
		SU1309911A	07.05.1987
		AT385994B	10.06.1988.
		JP62294687A	22.12.1987
		ES8800235A	01.01.1988
		SG61387G	04.03.1988
		AU576735B	08.09.1988
		KR910003118B	18.05.1991
		MY87487A	31.12.1987

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2009/076164

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1415615A	07.05.2003	无	
CN101481383A	15.07.2009	无	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2009/076164

A. 主题的分类

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07D501/22(2006.01)i

A61K31/546(2006.01)i

A61P31/04(2006.01)i