



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117088896 A

(43) 申请公布日 2023. 11. 21

(21) 申请号 202311020172.0

(22) 申请日 2023.08.14

(66) 本国优先权数据

202310013149.2 2023.01.05 CN

(71) 申请人 山东久隆信和药业有限公司

地址 251601 山东省济南市商河县经济开发区凯源街以北、天和路以西

申请人 山东久隆恒信药业有限公司
济南久隆医药科技有限公司

(72) 发明人 刘志伟 杨统鹏 徐志敏 刘丕雷

刘丕省 房铜川 刘性伟

(51) Int. Cl.

C07D 501/36 (2006.01)

C07D 501/12 (2006.01)

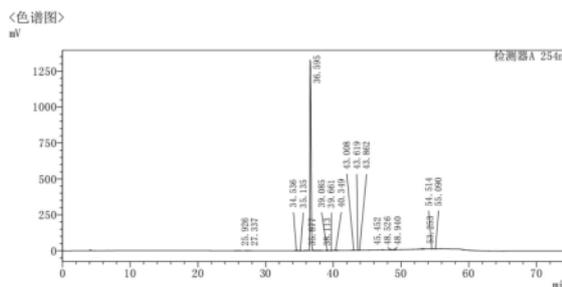
权利要求书1页 说明书8页 附图3页

(54) 发明名称

一种盐酸头孢噻呋的精制方法

(57) 摘要

本发明属于兽用原料药化学合成提纯领域，具体涉及一种盐酸头孢噻呋的精制方法。该方法包括如下步骤：S1：将需要精制的盐酸头孢噻呋加入到水、有机溶剂的混合液中；S2：控温加碱并调整至pH=5.5-6.5，再经过活性炭脱色；S3：滴加盐酸溶液使盐酸头孢噻呋固体析出；S4：控温滴加浓盐酸调整至pH=0.6-0.8，养晶过滤，真空60℃干燥，得到经过纯化的盐酸头孢噻呋纯品。本发明的盐酸头孢噻呋精制方法，操作过程简单，可重复性强，能稳定得到纯度大于99.7%的产品，收率高。



1. 一种盐酸头孢噻呋的精制方法,其特征在于,包括如下步骤:
S1:将需要精制的盐酸头孢噻呋加入到水、有机溶剂的混合液中;
S2:控温加碱并调整至 $\text{pH}=5.5-6.5$,再经过活性炭脱色;
S3:滴加盐酸溶液使盐酸头孢噻呋固体析出;
S4:控温滴加浓盐酸调整至 $\text{pH}=0.6-0.8$,养晶过滤,真空 60°C 干燥,得到经过纯化的盐酸头孢噻呋纯品。
2. 根据权利要求1所述的盐酸头孢噻呋的精制方法,其特征在于,所述步骤S1中的有机溶剂为丙酮、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、N,N-二甲基乙酰胺中的一种或多种。
3. 根据权利要求2所述的盐酸头孢噻呋的精制方法,其特征在于,所述步骤S1中有机溶剂为丙酮、乙酸乙酯,所述丙酮和乙酸乙酯的体积比为3:1。
4. 根据权利要求2所述的盐酸头孢噻呋的精制方法,其特征在于,所述步骤S1中有机溶剂为丙酮、乙醇,所述丙酮和乙醇的体积比为3:1。
5. 根据权利要求2所述的盐酸头孢噻呋的精制方法,其特征在于,所述步骤S1中有机溶剂为丙酮、甲醇,所述丙酮和甲醇的体积比为3:1。
6. 根据权利要求1所述的盐酸头孢噻呋的精制方法,其特征在于,所述步骤S1中水、有机溶剂的的体积比为1:1。
7. 根据权利要求1所述的盐酸头孢噻呋的精制方法,其特征在于,所述步骤S1中盐酸头孢噻呋与水有机溶剂的混合液的用量比为1:8,单位为 $\text{g}:\text{ml}$ 。
8. 根据权利要求1所述的盐酸头孢噻呋的精制方法,其特征在于,所述步骤S2中控温 $15-20^{\circ}\text{C}$ 。
9. 根据权利要求1所述的盐酸头孢噻呋的精制方法,其特征在于,所述步骤S2中碱为氨水、三乙胺中的一种。
10. 根据权利要求1所述的盐酸头孢噻呋的精制方法,其特征在于,所述步骤S3中盐酸溶液为浓酸盐与水按照重量比1:10配制。

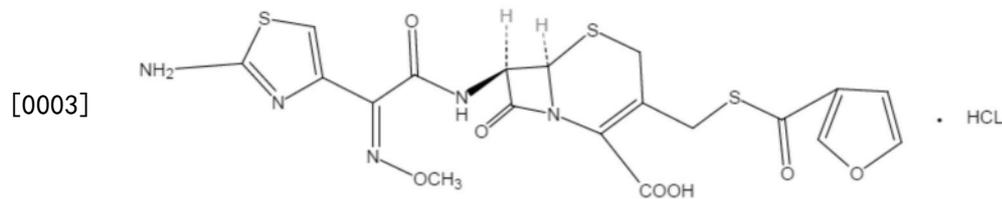
一种盐酸头孢噻呋的精制方法

技术领域

[0001] 本发明属于兽用原料药化学合成提纯领域,具体涉及一种盐酸头孢噻呋的精制方法。

背景技术

[0002] 盐酸头孢噻呋, (6R,7R) -7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)(甲氧基亚胺基)乙酰胺基]-3-[(2-呋喃基羰基)硫甲基]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸。英文名称:Ceftiofur CAS NO:103980-44-5,分子式:C₁₉H₁₇N₅O₇S₃.HCL。分子量:560.03。外观为白色或类白色结晶性粉末。在水中不溶,在乙醇中略溶,在四氢呋喃中微溶,在N,N-二甲基乙酰胺和甲醇中易溶。其结构式如下:



[0004] 盐酸头孢噻呋是第三代动物专用头孢菌素。其抗菌谱广,抗菌活性强,对革兰阳性菌、革兰阴性菌及厌氧菌均有强大的抗菌活性,其中对革兰氏阳性菌与第一代头孢菌素比较相近或较弱,对革兰阴性菌如大肠杆菌、伤寒沙门杆菌、多杀性和溶血性巴氏杆菌、链球菌等具有强大的抗菌活性。它是美国于20世纪80年代开发成功。该药1988年在美国首次上市,由于其优良的抗菌活性和药动学特征,已陆续被美国、加拿大、日本及欧洲一些国家正式批准用于肉牛、奶牛、马、猪、羊的呼吸道疾病的治疗。

[0005] 专利CN108912146A(公开日2018.11.30,申请人:山东久隆恒信药业有限公司)公开了一种头孢噻呋合成方法。步骤如下:(1)7-氨基-3-[(2-呋喃基-羰基)-硫甲基]-3-头孢烯-4-羧酸的合成:反应釜中依次投入7-氨基头孢烷酸、硫代呋喃甲酸、固体碱催化剂 γ -Al₂O₂-022-Na⁺与沸石和水,室温下搅拌反应1.5-2.5h,过滤、滤液用适量盐酸调节pH至5.5-6.5,过滤,滤饼水洗得白色固体,真空干燥得7-氨基-3-[(2-呋喃基-羰基)-硫甲基]-3-头孢烯-4-羧酸;(2)头孢噻呋的制备:将7-氨基-3-[(2-呋喃基-羰基)-硫甲基]-3-头孢烯-4-羧酸加入到二氯甲烷中,搅拌降温至-5℃,保持-5-0℃下缓慢滴加三乙胺,0.5-1.5h加完,加入完毕,缓慢加入AE-活性酯,随后加入水,保持5-7℃反应3.5h后,静置分层,分出水相,有机相加入纯化水,搅拌15min,分出水相,合并水相后用二氯甲烷洗涤,水相加活性炭脱色30min,抽滤,滤液在5℃用4N盐酸溶液调节pH值至2.5,抽滤,滤饼用丙酮(0-5℃)溶解,加活性炭脱色,滤除活性炭,将冷水(0-5℃)缓慢滴加到丙酮溶液中析晶,过滤,洗涤,干燥,得头孢噻呋。采用该头孢噻呋制备盐酸头孢噻呋:将头孢噻呋用甲醇溶解后,向甲醇溶液中加入适量5%的盐酸和水,搅拌,析晶,离心,烘干得盐酸头孢噻呋。

[0006] 该方法可以得到质量合格的盐酸头孢噻呋。但是,盐酸头孢噻呋不稳定,在暑期高温高湿的环境中,很容易发生降解,具体表现为盐酸头孢噻呋的杂质含量增加,尤其是N-乙酰头孢噻呋、头孢噻呋、头孢噻呋E-异构体、双氢噻吩硫酯这几个杂质的含量增加,产品

颜色加深。当盐酸头孢噻吩的各杂质指标含量临近中华人民共和国兽药典2020版第一部盐酸头孢噻吩的标准中规定的限度时,该盐酸头孢噻吩最好不要用于下一步的药物制剂,否则药品在稳定性实验中很容易成本不合格产品,浪费财力物力。当盐酸头孢噻吩出现颜色加深,杂质含量超标的时候,需要对其重新进行精制,以保证盐酸头孢噻吩原料及其后续制剂的质量。

[0007] 专利CN106478669A(申请号:201610768546.0)公开了一种精制盐酸头孢噻吩的方法:将需要精制的盐酸头孢噻吩溶解于水,有机溶剂或水和有机溶剂的混合溶液中,通过碱或者离子交换树脂脱去溶液中的氯化氢分子,使头孢噻吩自由酸晶体从溶液中析出。然后将头孢噻吩自由酸晶体加入有机溶剂中,然后向溶液中滴加浓盐酸,调节pH,反应生成盐酸头孢噻吩,然后将盐酸头孢噻吩的有机溶液,缓慢滴加至纯化水中,溶析结晶生成高纯度盐酸头孢噻吩晶体。该方法解决了盐酸头孢噻吩外观颜色重、产品纯度低的问题,但是,该方法有如下缺点:(1)该方法经过两次析晶,造成生产时间长,操作复杂,收率仅为81.9-87.1%,损失率超过10%;(2)中华人民共和国兽药典2020版第一部盐酸头孢噻吩的标准中,规定了盐酸头孢噻吩需要检查的杂质及其限度标准:供试品溶液色谱图中如有杂质峰,其出峰顺序依次为头孢噻吩丙乙酯、7-氨基头孢烷酸(7-ACA)、2-呋喃甲酸、N-乙酰头孢噻吩(7-ACF)、头孢噻吩、头孢噻吩 δ -3异构体、头孢噻吩E-异构体、双氢噻吩硫酯、头孢噻吩氨基二聚物、N-三苯甲基头孢噻吩。以峰面积计算,杂质分别不得过0.5%、0.5%、0.5%、0.5%、0.5%、0.5%、3.6%、0.5%、0.8%和0.5%;如有其他单一杂质,均不得过0.5%。杂质总和不得过6.0%。而本申请实施例中检测的杂质为4-酮基头孢噻吩、MW537未知物为、2-乙酰-2脱碳酰胺头孢噻吩,这三个杂质都不是盐酸头孢噻吩国标中要求的杂质。

[0008] 为了减少盐酸头孢噻吩中所含杂质对后续产品的影响,需要开发一种盐酸头孢噻吩含量高,稳定性高的制备纯化方法。现有技术提供盐酸头孢噻吩的合成方法较多,针对因存放时间过长和产出的不合格产品的进一步处理方法较少且操作步骤较复杂。

发明内容

[0009] 为了解决上述技术问题,本发明提出了一种盐酸头孢噻吩的精制方法。该方法操作简单,对杂质具有明显去除效果、收率高、稳定性好的精制纯化工艺,该方法所使用的溶剂均为常见溶剂,价格低廉,得出的产品质量优。

[0010] 本发明是通过如下技术方案来实现的:

[0011] 一种盐酸头孢噻吩的精制方法,其特征在于,包括如下步骤:

[0012] S1:将需要精制的盐酸头孢噻吩加入到水、有机溶剂的混合液中;

[0013] S2:控温加碱并调整至pH=5.5-6.5,再经过活性炭脱色;

[0014] S3:滴加盐酸溶液使盐酸头孢噻吩固体析出;

[0015] S4:控温滴加浓盐酸调整至pH=0.6-0.8,养晶过滤,真空60℃干燥,得到经过纯化的盐酸头孢噻吩纯品。

[0016] 上述的盐酸头孢噻吩的精制方法中,所述步骤S1中的有机溶剂为丙酮、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、N,N-二甲基乙酰胺中的一种或多种。

[0017] 优选的,上述的盐酸头孢噻吩的精制方法中,所述步骤S1中有机溶剂为丙酮、乙酸乙酯,所述丙酮和乙酸乙酯的体积比为3:1。

[0018] 或者,优选的,上述的盐酸头孢噻呋的精制方法中,所述步骤S1中有机溶剂为丙酮、乙醇,所述丙酮和乙醇的体积比为3:1。

[0019] 或者,优选的,上述的盐酸头孢噻呋的精制方法中,所述步骤S1中有机溶剂为丙酮、甲醇,所述丙酮和甲醇的体积比为3:1。

[0020] 上述的盐酸头孢噻呋的精制方法中,所述步骤S1中水、有机溶剂的的体积比为1:1。

[0021] 上述的盐酸头孢噻呋的精制方法中,所述步骤S1中盐酸头孢噻呋与水、有机溶剂的混合液的用量比为1:8,单位为g:ml。

[0022] 上述的盐酸头孢噻呋的精制方法中,所述步骤S2中控温15-20℃。

[0023] 上述的盐酸头孢噻呋的精制方法中,所述步骤S2中碱为氨水、三乙胺中的一种。

[0024] 所述步骤S2中所述氨水的质量百分比浓度为25%。

[0025] 上述的盐酸头孢噻呋的精制方法中,所述步骤S3中盐酸溶液为浓酸盐与水按照重量比1:10配制。

[0026] 所述步骤S2中活性炭的用量为盐酸头孢噻呋用量的5%。

[0027] 所述步骤S4中控温15-20℃。

[0028] 本发明技术方案中,所述浓盐酸为市售的质量百分比浓度为36%-38%的浓盐酸。

[0029] 本发明的有益效果:

[0030] (1) 本发明盐酸头孢噻呋的精制方法为放置时间过长、不正当的存储环境导致盐酸头孢噻呋产品降解,或因某种原因造成生产过程中导致的不合格产品提供了稳定可行的回收精制措施。

[0031] (2) 本发明盐酸头孢噻呋的精制方法,针对高纯度盐酸头孢噻呋的实际需求,本发明以盐酸头孢噻呋为原料,经过溶解、反应、脱色,得到头孢噻呋游离酸,然后进行重结晶获得盐酸头孢噻呋,有效去除其中的杂质、颜色,进而制备出高纯度的盐酸头孢噻呋。整体过程操作简单,所用溶剂量少,并经过简单的蒸馏回收就可重复利用,大大降低了生产成本。

[0032] (3) 本发明的高纯度盐酸头孢噻呋精制方法,工艺稳定,操作过程简单,可重复性强,对产品颜色、杂质有很好的的去除效果,并能稳定得到纯度>99.7%的产品,收率高,稳定性好。

[0033] (4) 本发明盐酸头孢噻呋的精制方法较专利CN106478669A(申请号:201610768546.0)中提供的工艺比较,本发明可有效降低N-去乙酰头孢噻呋、头孢噻肟、头孢噻呋E-异构体、双氢噻吩硫酸酯这几个杂质的含量。

附图说明

[0034] 图1为本发明实施例中所用的盐酸头孢噻呋粗品原料有关物质图谱;

[0035] 图2为实施例1制备的盐酸头孢噻呋精品有关物质图谱;

[0036] 图3为实施例2制备的盐酸头孢噻呋精品有关物质图谱;

[0037] 图4为实施例3制备的盐酸头孢噻呋精品有关物质图谱;

[0038] 图5为实施例4制备的盐酸头孢噻呋精品有关物质图谱;

[0039] 图6为实施例5制备的盐酸头孢噻呋精品有关物质图谱;

具体实施方式

[0040] 下面结合附图和具体实施方式来对本申请作更进一步的说明,以便本领域的技术人员更了解本申请,但这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。而且,除非另有说明,各方法步骤的编号仅为鉴别各方法步骤的便利工具,而非为限制各方法步骤的排列次序或限定本发明可实施的范围,其相对关系的改变或调整,在无实质变更技术内容的情况下,当亦视为本发明可实施的范畴。

[0041] 为了更好的理解上述技术方案,下面更详细地描述本发明的示例性实施例。虽然显示了本发明的示例性实施例,然而应当理解,可以以各种形式实现本发明而不应被这里阐述的实施例所限制。相反,提供这些实施例是为了能够更透彻地理解本发明,并且能够将本发明的范围完整的传达给本领域的技术人员。

[0042] 下列实施例中所述试验方法,如无特殊说明,均为常规方法;所述试剂和生物材料,如无特殊说明,均可从商业途径获得。

[0043] 本发明实施例中所用的盐酸头孢噻呋粗品原料由山东久隆信和药业有限公司参照专利CN108912146A公开的合成方法生产。步骤如下:(1)7-氨基-3-[(2-呋喃基-羰基)-硫甲基]-3-头孢烯-4-羧酸的合成:反应釜中依次投入7-氨基头孢烷酸、硫代呋喃甲酸、固体碱催化剂 γ -Al₂O₃-Na⁺与沸石和水,室温下搅拌反应1.5-2.5h,过滤、滤液用适量盐酸调节pH至5.5-6.5,过滤,滤饼水洗得白色固体,真空干燥得7-氨基-3-[(2-呋喃基-羰基)-硫甲基]-3-头孢烯-4-羧酸;(2)头孢噻呋的制备:将7-氨基-3-[(2-呋喃基-羰基)-硫甲基]-3-头孢烯-4-羧酸加入到二氯甲烷中,搅拌降温至-5℃,保持-5-0℃下缓慢滴加三乙胺,0.5-1.5h加完,加入完毕,缓慢加入AE-活性酯,随后加入水,保持5-7℃反应3.5h后,静置分层,分出水相,有机相加入纯化水,搅拌15min,分出水相,合并水相后用二氯甲烷洗涤,水相加活性炭脱色30min,抽滤,滤液在5℃用4N盐酸溶液调节pH值至2.5,抽滤,滤饼用丙酮(0-5℃)溶解,加活性炭脱色,滤除活性炭,将冷水(0-5℃)缓慢滴加到丙酮溶液中析晶,过滤,洗涤,干燥,得头孢噻呋。(3)盐酸头孢噻呋的制备:将头孢噻呋用甲醇溶解后,向甲醇溶液中加入适量5%的盐酸和水,搅拌,析晶,离心,烘干得盐酸头孢噻呋。因不正当的存储环境导致盐酸头孢噻呋产品降解,出现盐酸头孢噻呋出现颜色加深,杂质含量增加,某些单个杂质及总杂含量接近了药典质量标准规定的上限。这种原料不能销售出厂或者用于下一步的药物制剂,需要先精制。

[0044] 以下实施例中所使用的需要精制的盐酸头孢噻呋质量情况见附表1。有关物质检查参考中华人民共和国兽药典2020版第一部化学药品中盐酸头孢噻呋中记载的方法进行检查。

[0045] 溶液颜色检测方法:1g盐酸头孢噻呋溶于10mlN,N-二甲基乙酰胺,按照中华人民共和国兽药典2020版第一部中0901溶液颜色检查法比较。

[0046] 表1实施例中使用的盐酸头孢噻呋原料质量情况

[0047]

含量(以头孢噻呋计)	89.6%	头孢噻呋 δ -3异构体	0.4%
纯度	98.4%	头孢噻呋E-异构体	0.3%
溶液颜色	黄色7号	双氢噻吩硫酯	0.3%
头孢噻呋肟乙酯	无	头孢噻呋氨基二聚物	无
7-氨基头孢烷酸	无	N-三苯甲基头孢噻呋肟	无

2-呋喃甲酸	无	其他最大单杂	0.7%
N-去乙酰头孢噻吩	0.08%	总杂	5.9%
头孢噻吩	0.2%	——	——

[0048] 实施例1

[0049] 量取丙酮300ml、乙酸乙酯100ml、水400ml,搅拌均匀后加入需要精制的盐酸头孢噻吩粗品100g,搅拌均匀;控制温度15-20℃,滴加三乙胺28ml使溶解,并控制pH=5.5-6.5;溶解澄清的料液中加入活性炭4g,控温15-20℃搅拌脱色20分钟,过滤,有机溶剂(丙酮与乙酸乙酯体积比3:1)与水混合后(V有机溶剂:V水=1:1)80ml冲洗炭饼;滤液控温15-20℃,滴加盐酸溶液(盐酸与水重量比=1:10)1375g至盐酸头孢噻吩晶体析出;料液控温15-20℃,滴加浓盐酸50g,控制pH=0.6-0.8;

[0050] 养晶1小时,过滤,丙酮200ml冲洗滤饼,真空60℃烘干,得盐酸头孢噻吩干品91.3g,收率91.3%,溶液颜色为Y2(取1g盐酸头孢噻吩于10mlN,N-二甲基乙酰胺中溶解后与标准比色液比较)。

[0051] 经HPLC检测,盐酸头孢噻吩产品纯度99.8%,含量93.4%(以头孢噻吩计),有关物质总杂为0.7%,头孢噻吩乙酯、7-氨基头孢烷酸(7-ACA)、2-呋喃甲酸、N-去乙酰头孢噻吩(7-ACF)、头孢噻吩、头孢噻吩 δ -3异构体、头孢噻吩E-异构体、双氢噻吩硫酸酯、头孢噻吩氨基二聚物、N-三苯甲基头孢噻吩十个杂质均合格,其他最大单杂为0.1%。

[0052] 表2实施例1制备的盐酸头孢噻吩粗品精品有关物质各杂质情况

[0053]

头孢噻吩乙酯	无	头孢噻吩E-异构体	0.06%
7-氨基头孢烷酸	无	双氢噻吩硫酸酯	0.02%
2-呋喃甲酸	无	头孢噻吩氨基二聚物	无
N-去乙酰头孢噻吩	0.01%	N-三苯甲基头孢噻吩	无
头孢噻吩	0.04%	其他最大单杂	0.1%
头孢噻吩 δ -3异构体	0.1%	总杂	0.7%

[0054] 实施例2

[0055] 量取丙酮300ml、甲醇100ml、水400ml,搅拌均匀后加入需要精制的盐酸头孢噻吩粗品100g,搅拌均匀;控制温度15-20℃,滴加三乙胺28ml使溶解,并控制pH=5.5-6.5;溶解澄清的料液中加入活性炭4g,控温15-20℃搅拌脱色20分钟,过滤,有机溶剂(丙酮与甲醇体积比3:1)与水混合后(V有机溶剂:V水=1:1)80ml冲洗炭饼;滤液控温15-20℃,滴加盐酸溶液(盐酸与水重量比=1:10)1375g至盐酸头孢噻吩晶体析出;料液控温15-20℃,滴加浓盐酸50g,控制pH=0.6-0.8;

[0056] 养晶1小时,过滤,丙酮200ml冲洗滤饼,真空60℃烘干,得盐酸头孢噻吩干品88.5g,收率88.5%,溶液颜色为Y4(取1g盐酸头孢噻吩于10mlN,N-二甲基乙酰胺中溶解后与标准比色液比较)。

[0057] 经HPLC检测,盐酸头孢噻吩产品纯度99.7%,含量93.4%(以头孢噻吩计),有关物质总杂为1.5%,头孢噻吩乙酯、7-氨基头孢烷酸(7-ACA)、2-呋喃甲酸、N-去乙酰头孢噻吩(7-ACF)、头孢噻吩、头孢噻吩 δ -3异构体、头孢噻吩E-异构体、双氢噻吩硫酸酯、头孢噻吩氨基二聚物、N-三苯甲基头孢噻吩十个杂质均合格,其他最大单杂为0.3%。

[0058] 表3实施例2制备的盐酸头孢噻吩粗品精品有关物质各杂质情况

[0059]	头孢噻吩乙酯	无	头孢噻吩E-异构体	0.08%
	7-氨基头孢烷酸	无	双氢噻吩硫酯	0.01%
	2-呋喃甲酸	无	头孢噻吩氨基二聚物	无
	N-去乙酰头孢噻吩	0.03%	N-三苯甲基头孢噻吩	无
	头孢噻吩	0.03%	其他最大单杂	0.3%
	头孢噻吩 δ -3异构体	0.1%	总杂	1.6%

[0060] 实施例3

[0061] 量取丙酮400ml、水400ml,搅拌均匀后加入需要精制的盐酸头孢噻吩粗品100g,搅拌均匀;控制温度15-20℃,滴加三乙胺28ml使溶解,并控制pH=5.5-6.5;溶解澄清的料液中加入活性炭4g,控温15-20℃搅拌脱色20分钟,过滤,有机溶剂与水混合后(V有机溶剂:V水=1:1)80ml冲洗炭饼;滤液控温15-20℃,滴加盐酸溶液(盐酸与水重量比=1:10)1375g至盐酸头孢噻吩晶体析出;料液控温15-20℃,滴加浓盐酸50g,控制pH=0.6-0.8;养晶1小时,过滤,丙酮200ml冲洗滤饼,真空60℃烘干,得盐酸头孢噻吩干品89.1g,纯度99.8%,收率89.1%,溶液颜色为Y2(取1g盐酸头孢噻吩于10mlN,N-二甲基乙酰胺中溶解后与标准比色液比较)。

[0062] 经HPLC检测,盐酸头孢噻吩产品纯度99.8%,含量93.4%(以头孢噻吩计),有关物质总杂为1.4%,头孢噻吩乙酯、7-氨基头孢烷酸(7-ACA)、2-呋喃甲酸、N-去乙酰头孢噻吩(7-ACF)、头孢噻吩、头孢噻吩 δ -3异构体、头孢噻吩E-异构体、双氢噻吩硫酯、头孢噻吩氨基二聚物、N-三苯甲基头孢噻吩十个杂质均合格,其他最大单杂为0.2%。

[0063] 表4实施例3制备的盐酸头孢噻吩粗品精品有关物质各杂质情况

	头孢噻吩乙酯	无	头孢噻吩E-异构体	0.05%
	7-氨基头孢烷酸	无	双氢噻吩硫酯	0.03%
[0064]	2-呋喃甲酸	无	头孢噻吩氨基二聚物	无
	N-去乙酰头孢噻吩	0.04%	N-三苯甲基头孢噻吩	无
	头孢噻吩	0.02%	其他最大单杂	0.2%
[0065]	头孢噻吩 δ -3异构体	0.2%	总杂	1.5%

[0066] 实施例4

[0067] 量取丙酮300ml、乙醇100ml、水400ml,搅拌均匀后加入需要精制的盐酸头孢噻吩粗品100g,搅拌均匀;控制温度15-20℃,滴加三乙胺28ml使溶解,并控制pH=5.5-6.5;溶解澄清的料液中加入活性炭4g,控温15-20℃搅拌脱色20分钟,过滤,有机溶剂(丙酮与乙醇的体积比=3:1)与水混合后(V有机溶剂:V水=1:1)80ml冲洗炭饼;滤液控温15-20℃,滴加盐酸溶液(盐酸与水重量比=1:10)1375g至盐酸头孢噻吩晶体析出;料液控温15-20℃,滴加浓盐酸50g,控制pH=0.6-0.8;养晶1小时,过滤,丙酮200ml冲洗滤饼,真空60℃烘干,得盐酸头孢噻吩干品90.1g,纯度99.6%,收率90.1%,溶液颜色为Y4(取1g盐酸头孢噻吩于10mlN,N-二甲基乙酰胺中溶解后与标准比色液比较)。

[0068] 经HPLC检测,盐酸头孢噻呋产品纯度99.6%,含量91.4%(以头孢噻呋计),有关物质总杂为3.8%,头孢噻呋肟乙酯、7-氨基头孢烷酸(7-ACA)、2-呋喃甲酸、N-去乙酰头孢噻呋(7-ACF)、头孢噻呋、头孢噻呋 δ -3异构体、头孢噻呋E-异构体、双氢噻吩硫酸酯、头孢噻呋氨基二聚物、N-三苯甲基头孢噻呋肟十个杂质均合格,其他最大单杂为0.4%。

[0069] 表5实施例4制备的盐酸头孢噻呋粗品精品有关物质各杂质情况

[0070]	头孢噻呋肟乙酯	无	头孢噻呋E-异构体	0.07%
	7-氨基头孢烷酸	无	双氢噻吩硫酸酯	0.02%
	2-呋喃甲酸	无	头孢噻呋氨基二聚物	无
	N-去乙酰头孢噻呋	0.01%	N-三苯甲基头孢噻呋肟	无
	头孢噻呋	0.03%	其他最大单杂	0.4%
	头孢噻呋 δ -3异构体	0.1%	总杂	1.6%

[0071] 实施例5

[0072] 量取丙酮300ml、乙酸乙酯100ml、水400ml,搅拌均匀后加入需要精制的盐酸头孢噻呋粗品100g,搅拌均匀;控制温度15-20℃,滴加氨水(氨水质量百分比浓度为25%)26ml使溶解,并控制pH=5.5-6.5;溶解澄清的料液中加入活性炭4g,控温15-20℃搅拌脱色20分钟,过滤,有机溶剂(丙酮与乙酸乙酯体积比3:1)与水混合后(V有机溶剂:V水=1:1)80ml冲洗炭饼;滤液控温15-20℃,滴加盐酸溶液(盐酸与水重量比=1:10)1375g至盐酸头孢噻呋晶体析出;料液控温15-20℃,滴加浓盐酸50g,控制pH=0.6-0.8;养晶1小时,过滤,丙酮200ml冲洗滤饼,真空60℃烘干,得盐酸头孢噻呋干品90.6g,收率90.6%,溶液颜色为Y3(取1g盐酸头孢噻呋于10mlN,N-二甲基乙酰胺中溶解后与标准比色液比较)。

[0073] 经HPLC检测,盐酸头孢噻呋产品纯度99.5%,含量91.7%(以头孢噻呋计),有关物质总杂为1.8%,头孢噻呋肟乙酯、7-氨基头孢烷酸(7-ACA)、2-呋喃甲酸、N-去乙酰头孢噻呋(7-ACF)、头孢噻呋、头孢噻呋 δ -3异构体、头孢噻呋E-异构体、双氢噻吩硫酸酯、头孢噻呋氨基二聚物、N-三苯甲基头孢噻呋肟十个杂质均合格,其他最大单杂为0.3%。

[0074] 表6实施例5制备的盐酸头孢噻呋粗品精品有关物质各杂质情况

[0075]	头孢噻呋肟乙酯	无	头孢噻呋E-异构体	0.04%
	7-氨基头孢烷酸	无	双氢噻吩硫酸酯	0.05%
	2-呋喃甲酸	无	头孢噻呋氨基二聚物	无
	N-去乙酰头孢噻呋	0.02%	N-三苯甲基头孢噻呋肟	无
	头孢噻呋	0.02%	其他最大单杂	0.3%
	头孢噻呋 δ -3异构体	0.1%	总杂	1.4%

[0076] 在本说明书的描述中,参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不应理解为必须针对的是相同的实施例或示例。而且,描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任何的一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外,本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例进行接合和组合。

[0077] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例,可以理解的是,上述实施例是示例性的,不能理解为对本发明的限制,本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述

实施例进行变化、修改、替换和变型。

<色谱图>
mV

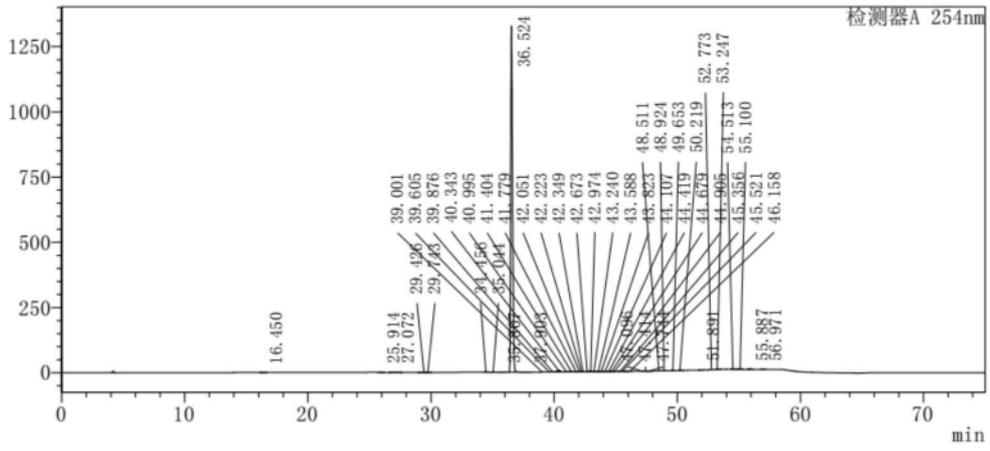


图1

<色谱图>
mV

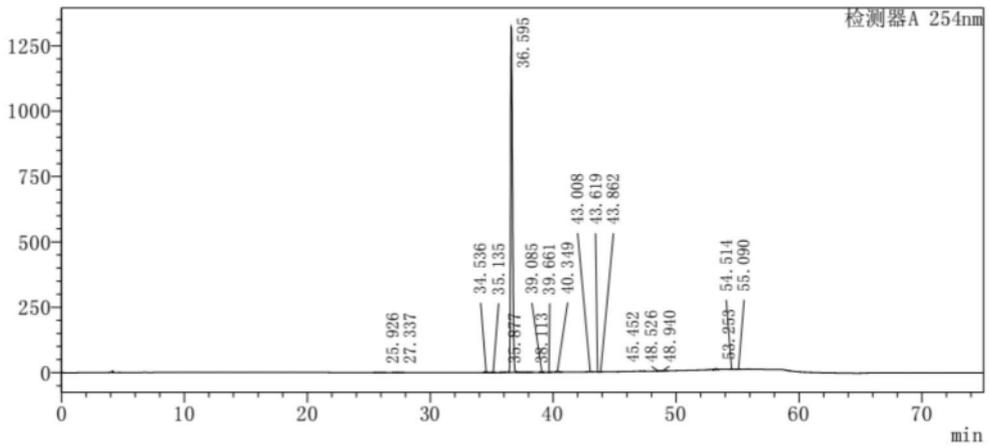


图2

<色谱图>

mV

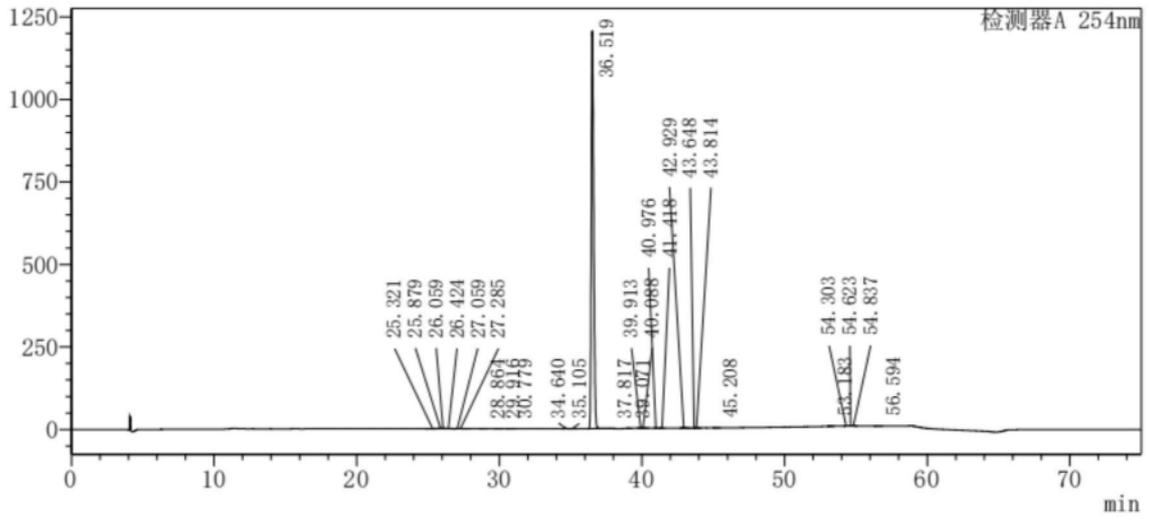


图3

<色谱图>

mV

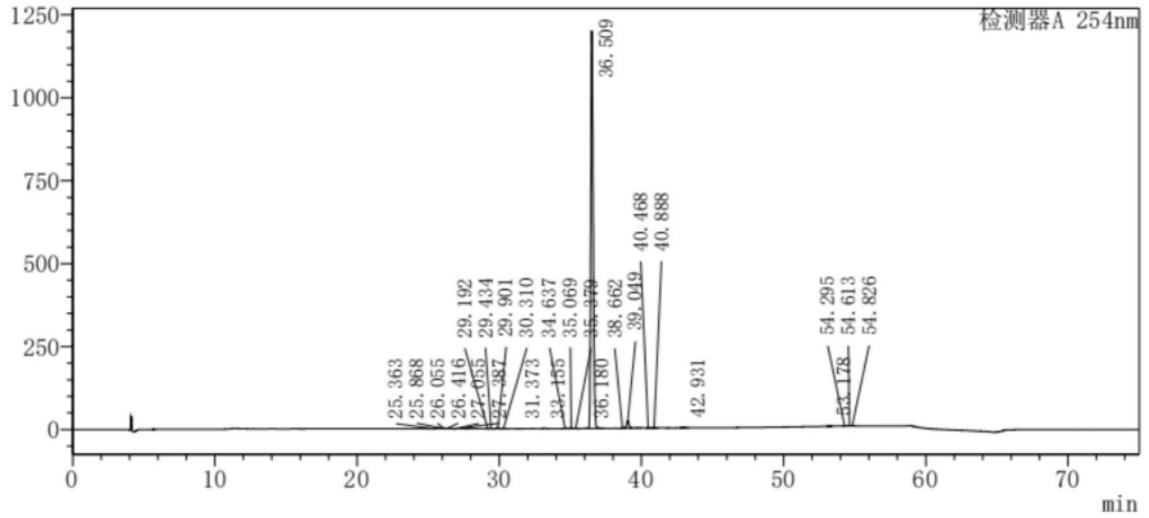


图4

<色谱图>

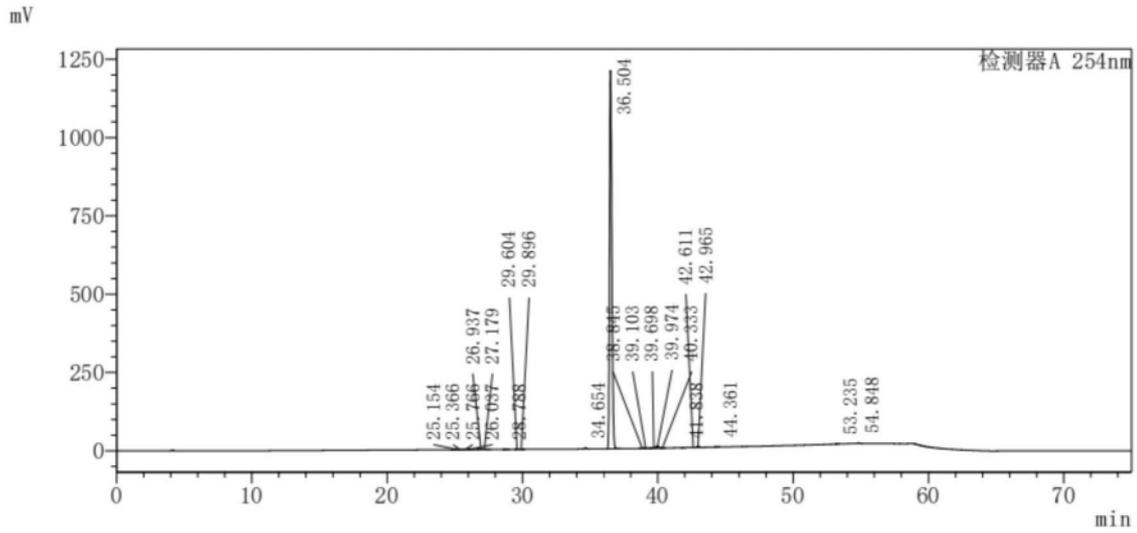


图5

<色谱图>

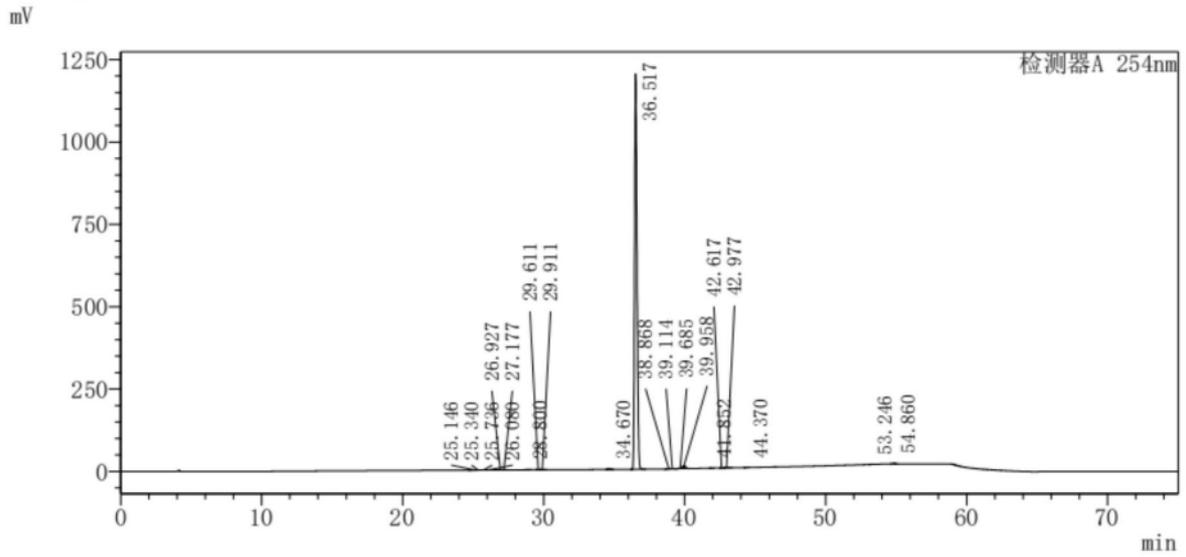


图6