

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 501/02 (2006.01)

C07D 501/36 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510118236.6

[45] 授权公告日 2007 年 9 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 100335485C

[22] 申请日 2005.10.21

[21] 申请号 200510118236.6

[30] 优先权

[32] 2004.10.27 [33] CN [31] 200410155401.0

[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 苗得足 刘伟 孙霁红
吕含富

[56] 参考文献

法合成头孢曲松钠 覃宁等, 广东药学, 第 13 卷第 5 期 2003

审查员 陈真

[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

注射级无菌头孢曲松钠的一步法制备工艺

[57] 摘要

本发明涉及一种改进的头孢曲松钠的制备工艺, 由氮气保护, 在溶媒中, 由 7-ACT 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, 再加入成盐剂进行反应析出结晶而制得, 其混合溶媒是由卤代烷烃、乙酸乙酯或丙酮与醇类溶剂和水组成的混合溶媒, 在 7-ACT 和 AE-活性酯的搅拌反应至澄清, 加入苯并噻唑助溶剂, 再加入成盐剂, 萃取分层, 除菌过滤, 再加入头孢曲松钠的不溶性有机溶剂, 待溶液变混浊时, 进行养晶处理, 然后加入头孢曲松钠的不溶性有机溶剂将结晶析出, 最后经过常规的结晶洗涤、干燥后处理得注射级无菌头孢曲松钠成品。采用了混合溶媒, 实现了不经粗盐直接成盐直接从 7-ACT 做到头孢曲松钠无菌粉, 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, 溶媒对操作人员的危害小, 利于工业上实施应用。

1、一种注射级无菌头孢曲松钠的一步法制备工艺，由氮气保护，在溶媒中，由7-ACT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，再加入成盐剂进行反应析出结晶而制得，其特征在于混合溶媒是由卤代烷烃、乙酸乙酯或丙酮与醇类溶剂和水组成的混合溶媒，在7-ACT和AE-活性酯的搅拌反应至澄清，加入苯并噻唑助溶剂，再加入成盐剂，萃取分层，除菌过滤，再加入头孢曲松钠的不溶性有机溶剂，待溶液变混浊时，进行养晶处理，然后加入头孢曲松钠的不溶性有机溶剂将结晶析出，最后经过常规的结晶洗涤、干燥后处理得注射级无菌头孢曲松钠成品。

2、根据权利要求1所述的注射级无菌头孢曲松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：卤代烷烃、乙酸乙酯或丙酮：醇类溶剂：水=10：(1~5)：(0~2)。

3、根据权利要求1或2所述的注射级无菌头孢曲松钠的一步法制备工艺，其特征在于卤代烷烃为二氯甲烷。

4、根据权利要求1或2所述的注射级无菌头孢曲松钠的一步法制备工艺，其特征在于醇类溶剂为乙醇或甲醇。

5、根据权利要求1所述的注射级无菌头孢曲松钠的一步法制备工艺，其特征在于苯并噻唑助溶剂为氯代碳酸二甲酯、卤化氢或其它卤化物中的一种。

6、根据权利要求1所述的注射级无菌头孢曲松钠的一步法制备工艺，其特征在于胺类中间反应物为三乙胺或二异丙胺。

7、根据权利要求1所述的注射级无菌头孢曲松钠的一步法制备工艺，其特征在于在7-ACT和AE-活性酯的搅拌反应至澄清，加入有机酸或无机酸苯并噻唑助溶剂产生沉淀后，再进行成盐、萃取、分层处理。

8、根据权利要求1所述的注射级无菌头孢曲松钠的一步法制备工艺，其特征在于成盐剂为异辛酸钠或乙酸钠。

9、根据权利要求8所述的注射级无菌头孢曲松钠的一步法制备工艺，其特征在于头孢曲松钠的不溶性有机溶剂为二氯甲烷、丙酮、乙酸乙酯、无水乙醇或异丙醇中的一种或几种的混合。

10、根据权利要求1所述的注射级无菌头孢曲松钠的一步法制备工艺，其特征在于加入成盐剂后溶液变混浊时，加入头孢曲松钠粉做晶种再进行养晶处理。

注射级无菌头孢曲松钠的一步法制备工艺

技术领域

本发明涉及一种改进的头孢曲松钠的制备工艺，属于化合物的制备技术领域。

背景技术

头孢曲松钠是第三代广谱头孢菌素，广泛应用于对本品敏感的呼吸道感染、泌尿系统感染、包括肾盂肾炎与淋病、败血症、脑膜炎、烧伤感染、术后感染、骨关节、软组织、皮肤及伤口感染、腹部感染（腹膜炎、胆管及肠胃道感染）等及手术期感染预防。现有的头孢曲松钠制备工艺分两步操作，由氮气保护，在二氯甲烷单一溶媒中，由 7-ACT 和 AE-活性酯在三乙胺中间反应物的作用下进行反应，加入苯并噻唑助溶剂，再加入加入成盐剂，获得结晶为头孢曲松钠粗盐，在将粗盐溶于水，再经过除菌、脱色处理后，用丙酮将结晶物析出。两步工艺操作，溶媒使用量大，污染严重，劳动强度大，生产周期长，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曲松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。

本发明所述的注射级无菌头孢曲松钠的一步法制备工艺，由氮气保护，在溶媒中，由 7-ACT 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，再加入成盐剂进行反应析出结晶而制得，其混合溶媒是由卤代烷烃、乙酸乙酯或丙酮与醇类溶剂和水组成的混合溶媒，在 7-ACT 和 AE-活性酯的搅拌反应至澄清，加入苯并噻唑助溶剂，再加入成盐剂，萃取分层，除菌过滤，再加入头孢曲松钠的不溶性有机溶剂，待溶液变混浊时，进行养晶处理，然后加入头孢曲松钠的不溶性有机溶剂将结晶析出，最后经过常规的结晶洗涤、干燥后处理得注射级无菌头孢曲松钠成品。

反应方程式为：（见下页）

在 7-ACT 和 AE-活性酯的搅拌反应至澄清，优选加入有机酸或无机酸助溶剂产生沉淀后，再进行成盐、萃取、分层处理。

头孢曲松钠的不溶性有机溶剂有二氯甲烷、丙酮、乙酸乙酯、无水乙醇或异丙醇中的一种或几种的混合。

加入成盐剂后成盐反应待反应溶液变混浊时，可以加入头孢曲松钠粉做晶种再进行养晶处理，会改善结晶状况，提高结晶质量。

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-ACT 用量配比关系、苯并噻唑助溶剂和成盐剂的加入情况（助溶剂和成盐剂加入量为 7-ACT 投料量的 0.5~2%）、反应温度 5~10℃、养晶时间 0.5~1 小时、结晶时间 1~5 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，实现了不经粗盐直接成盐直接从 7-ACT 做到头孢曲松钠无菌粉，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，溶媒对操作人员的危害小，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

本发明所述的头孢曲松钠的制备工艺如下：

将 50ml 二氯甲烷、20ml 乙醇、18ml 三乙胺、5ml 水加入三颈瓶中，在氮气保护下搅拌降温；温度 5℃，加入 20g 7-ACT、20g AE-活性酯、0.5g 亚硫酸氢钠抗氧化剂；搅拌反应，温度 6℃；反应澄清，加入盐酸水溶液调 PH 为 3.5，搅拌 30 分钟，加入异辛酸钠 10 克，分层、过滤；滴加丙酮不溶性有机溶剂；溶液微浑，加晶种养晶；滴加丙酮析晶，温度 10℃；抽滤得结晶滤饼，用丙酮洗涤；50℃热风烘干；干燥完毕得产品。

收干品 33.03g，收率 92.78%（以 7-ACT 计）。

实施例 2

本发明所述的头孢曲松钠的制备工艺如下：

将 50ml 二氯甲烷、20ml 乙醇、18ml 三乙胺、5ml 水加入三颈瓶中，在氮气保护下搅拌降温；温度 5℃，加入 20g 7-ACT、20g AE-活性酯、0.5g 亚硫酸氢钠抗氧化剂；搅拌反应，温度 7℃；反应澄清，加入醋酸水溶液调 PH 为 4，搅拌 25 分钟，加入乙酸钠 10 克，分层、

过滤；滴加丙酮不溶性有机溶剂；溶液微浑，加晶种养晶；滴加丙酮析晶，温度 10℃；抽滤得结晶滤饼，用丙酮洗涤；50℃热风烘干；干燥完毕得产品。

收干品 33.01g，收率 92.67%（以 7-ACT 计）。

实施例 3

本发明所述的头孢曲松钠的制备工艺如下：

将 50ml 二氯甲烷、25ml 乙醇、18ml 三乙胺、5ml 水加入三颈瓶中，在氮气保护下搅拌降温；温度 8℃，加入 20g 7-ACT、20g AE-活性酯、0.5g 亚硫酸氢钠抗氧化剂；搅拌反应，温度 8℃；反应澄清，加入盐酸水溶液调 PH 为 3，搅拌 35 分钟，加入异辛酸钠 10 克，分层、过滤；滴加异丙醇不溶性有机溶剂；溶液微浑，加晶种养晶；滴加异丙醇析晶，温度 8℃；抽滤得结晶滤饼，用异丙醇洗涤；50℃热风烘干；干燥完毕得产品。

实施例 4

本发明所述的头孢曲松钠的制备工艺如下：

将 50ml 二氯甲烷、20ml 乙醇、18ml 二异丙胺加入三颈瓶中，在氮气保护下搅拌降温；温度 7℃，加入 20g 7-ACT、20g AE-活性酯、0.5g 亚硫酸氢钠抗氧化剂；搅拌反应，温度 8℃；反应澄清，加入盐酸水溶液调 PH 为 4.5，搅拌 28 分钟，加入乙酸钠 11 克，分层、过滤；滴加二氯甲烷不溶性有机溶剂；溶液微浑，滴加二氯甲烷析晶，温度 10℃；抽滤得结晶滤饼，用二氯甲烷洗涤；50℃热风烘干；干燥完毕得产品。

实施例 5

本发明所述的头孢曲松钠的制备工艺如下：

将 50ml 二氯甲烷、20ml 乙醇、18ml 三乙胺、10ml 水加入三颈瓶中，在氮气保护下搅拌降温；温度 9℃，加入 20g 7-ACT、20g AE-活性酯、0.5g 亚硫酸氢钠抗氧化剂；搅拌反应，温度 9℃；反应澄清，加入盐酸水溶液调 PH 为 3.5，搅拌 30 分钟，加入异辛酸钠（13 克异辛酸钠溶于 30ml 混合溶媒中制成），分层、过滤；滴加丙酮不溶性有机溶剂；溶液微浑，加晶种养晶；滴加丙酮析晶，温度 10℃；抽滤得结晶滤饼，用丙酮洗涤；50℃热风烘干；干燥完毕得产品。

实施例 6~10

将混合溶媒中的二氯甲烷更换为乙酸乙酯，其它情况分别同实施例 1~5。

实施例 11~15

将混合溶媒中的二氯甲烷更换为丙酮，其它情况分别同实施例 1~5。

实施例 16~20

将混合溶媒中的乙醇更换为甲醇，其它情况分别同实施例 1~5。

实施例 21~25

将混合溶媒中的乙醇更换为异丙醇，其它情况分别同实施例 1~5。

实施例 26~30

将混合溶媒中的二氯甲烷更换为乙酸乙酯，乙醇更换为甲醇，其它情况分别同实施例 1~5。

实施例 31~35

将混合溶媒中的二氯甲烷更换为丙酮，乙醇换为甲醇，其它情况分别同实施例 1~5。

实施例 36~40

将混合溶媒中的二氯甲烷更换为乙酸乙酯，乙醇换为异丙醇，其它情况分别同实施例 1~5。

实施例 41~80

将苯并噻唑助溶剂——盐酸更换为氯代碳酸二甲酯，其它情况分别同实施例 1~40。

实施例 81~120

将苯并噻唑助溶剂——盐酸更换为碘化氢，其它情况分别同实施例 1~40。

实施例 121~240

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 1~120。

将上述实施例中用于析晶的头孢曲松钠的不溶性有机溶剂分别更换成无水乙醇、异丙醇或二氯甲烷与丙酮任意比例的混合液、二氯甲烷与乙酸乙酯任意比例的混合液进行试验，试验情况证明均可。