



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103641848 B

(45) 授权公告日 2015. 08. 19

(21) 申请号 201310631141. 9

CN 101955493 A, 2011. 01. 26, 摘要, 实施例

(22) 申请日 2013. 11. 28

1.

CN 102675343 A, 2012. 09. 19, 实施例 1-2.

(73) 专利权人 山东鑫泉医药有限公司

CN 103030650 A, 2013. 04. 10, 实施例 1-8.

地址 256100 山东省淄博市沂源县经济开发区

CN 102775426 A, 2012. 11. 14, 实施例 1-3.

(72) 发明人 刘兆花 张立明

审查员 李广科

(74) 专利代理机构 青岛发思特专利商标代理有限公司 37212

代理人 耿霞

(51) Int. Cl.

C07D 501/36(2006. 01)

C07D 501/12(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101619069 A, 2010. 01. 06, 实施例 1-3.

CN 101863907 A, 2010. 10. 20, 实施例 1-5.

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

头孢替安酯盐酸盐的精制方法

(57) 摘要

本发明属于医药领域,具体涉及一种头孢替安酯盐酸盐的精制方法。将头孢替安盐制成头孢替安钠盐;头孢替安钠盐与碳酸 1- 碘乙基酯环己基酯的二甲基甲酰胺溶液发生酯化反应;将得到的反应液加入萃取剂,萃取;将萃取后得到的有机相加入结晶用有机溶剂,将其放在超声波条件下进行结晶,最后过滤得头孢替安酯盐酸盐。本发明利用超声波的声波辐照具有强烈的定向效应,有加强形成临界晶核所需的波动作用,能加速起晶过程,快速生成晶核;同时可以防止晶体生长时存在聚结的情况,晶体粒径分布较均匀。且安全可靠,制备得到的最终产品的粒度大,易于过滤,产品质量高;且后处理简单容易,能很好的提高产品的质量和收率。

1. 一种头孢替安酯盐酸盐的精制方法,其特征在于:

(1) 在三颈瓶中,将 1.5mol 碳酸钠溶解在 600mL 蒸馏水中,再加入 1mol 头孢替安盐酸盐,常温条件下搅拌,反应 1h,得到头孢替安钠盐;

(2) 在 400mL 二甲基甲酰胺溶剂中加入 1mol 上述得到的头孢替安钠盐和 1.5mol 碳酸 1-碘乙基酯环己基酯,反应温度为 10℃,反应时间 12min,在搅拌下用水冷却;

(3) 在得到的反应液中加入 1000ml 乙酸乙酯进行萃取;

(4) 将步骤(3)萃取后的有机相移至 5000ml 三颈瓶中,放置于超声波发生槽中,控制温度为 15℃,搅拌下加入 5 体积份的混合溶剂,滴完开启超声波引晶 40min,超声波频率为 60KHz,之后再搅拌 25min,然后继续往三颈瓶中加入 15 体积份的混合溶剂,控制温度在 14℃,养晶 2h 后,过滤,用 3 体积份的丙酮洗涤滤饼,抽滤,50℃真空干燥得到头孢替安酯盐酸盐;

步骤(4)中混合溶剂为质量分数为 3%的 HCl 和 97% 的丙酮。

## 头孢替安酯盐酸盐的精制方法

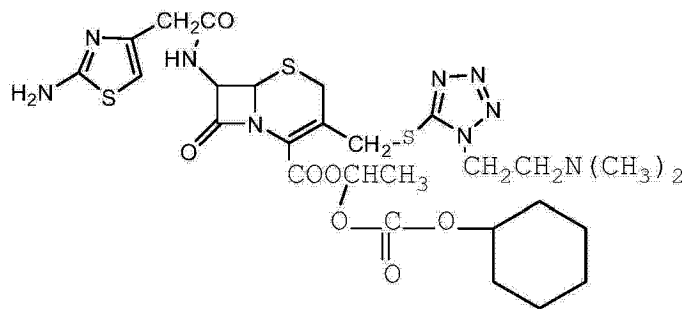
### 技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,具体涉及一种头孢替安酯盐酸盐的精制方法。

### 背景技术

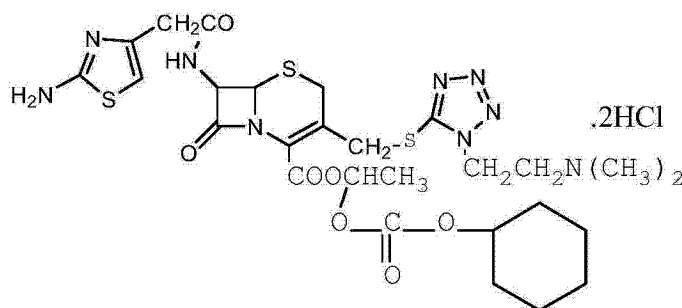
[0002] 头孢替安酯(结构式 I), 英文名:Cefotiam Hexetil, 英文别名:Pansporin、CTM-HE。它本身不稳定,因此药用形式为头孢替安酯盐酸盐(结构式 II) 头孢替安酯作为第二代广谱口服头孢抗菌素,本身并无抗菌作用,口服后在肠道粘膜迅速水解为头孢替安(CTM)(结构式 III)而被吸收。。CTM对革兰阳性和阴性菌的抗菌活性与以往口服的头孢菌素相同,而且对 $\beta$ -内酰胺酶稳定。本品对临床分离的金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肺炎链球菌、淋球菌、耐氨苄西林淋球菌(ABPC)、卡他莫拉菌、大肠杆菌、枸橼酸菌属、普罗威登斯菌属、化脓性链球菌、无乳链球菌、肺炎克雷伯杆菌、奇异变形杆菌、流行性感嗜血杆菌,均有较强的抗菌活性。用于治疗敏感菌引起的咽喉炎、急性支气管炎、扁桃体炎、肺炎、肾盂肾炎、膀胱炎、淋菌性尿道炎、脓性疮、丹毒、肛周脓肿、乳腺炎、眼部感染、中耳炎、鼻窦炎等。

[0003]



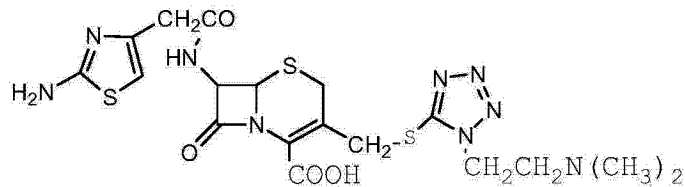
(I)

[0004]



(II)

[0005]



(III)

[0006] 目前在生产头孢替安酯盐酸盐的过程中存在着晶体聚结的情况,造成最终产品的粒度很小,过滤时难度大,产品中夹杂着大量的结晶母液,影响了产品的质量。

### 发明内容

[0007] 针对现有技术的不足,本发明的目的在于提供一种头孢替安酯盐酸盐的精制方法,可以防止晶体在生长时存在聚结的情况,该方法安全可靠,后处理简单容易,能有效地提高产品的质量。

[0008] 本发明所述的头孢替安酯盐酸盐的精制方法,包括以下步骤:

[0009] (1) 将头孢替安盐制成头孢替安钠盐;

[0010] (2) 头孢替安钠盐与碳酸 1-碘乙基酯环己基酯的二甲基甲酰胺溶液发生酯化反应;

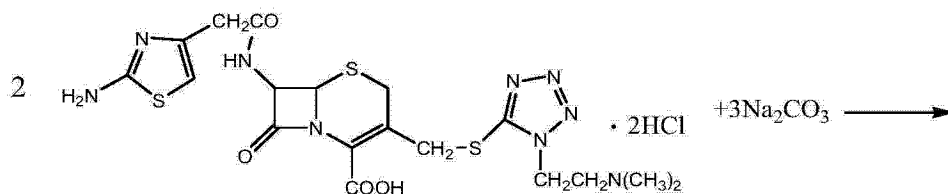
[0011] (3) 将步骤(2)得到的反应液加入萃取剂,萃取;

[0012] (4) 将步骤(3)萃取后得到的有机相加入结晶用有机溶剂,将其放在超声波条件下进行结晶,最后过滤得头孢替安酯盐酸盐。

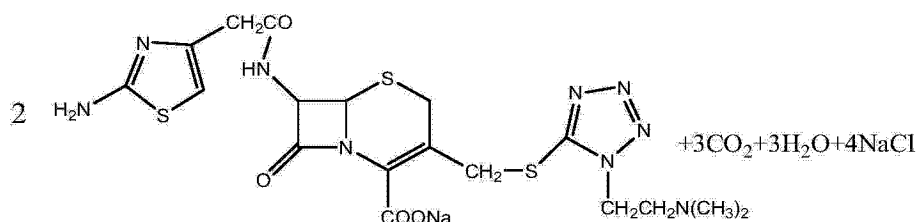
[0013] 步骤(1)为将头孢替安盐与成盐剂在常温条件下搅拌 0.5 ~ 1h,生成头孢替安钠盐;其中:成盐剂为碳酸钠、碳酸氢钠或异辛酸钠中的一种,优选为碳酸钠;头孢替安盐优选为头孢替安盐酸盐,头孢替安盐与成盐剂的摩尔比为 1:1.5 ~ 2。

[0014] 步骤(1)的反应方程式为:

[0015]



[0016]

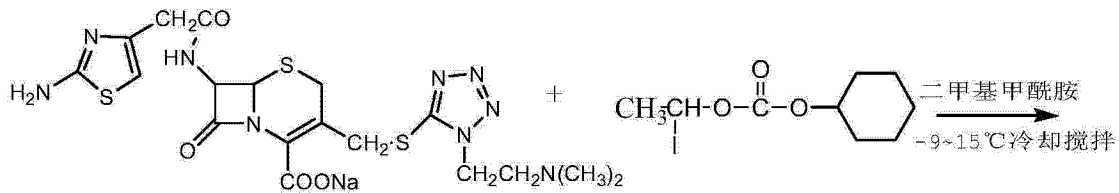


[0017] 步骤(2)中碳酸 1-碘乙基酯环己基酯的二甲基甲酰胺溶液的配制方法是:将碳酸 1-碘乙基酯环己基酯加入到二甲基甲酰胺中,并搅拌;其中:碳酸 1-碘乙基酯环己基酯与二甲基甲酰胺的用量比为 1 ~ 2:400 ~ 600,碳酸 1-碘乙基酯环己基酯以 mol 计,二甲基甲酰胺以 mL 计。

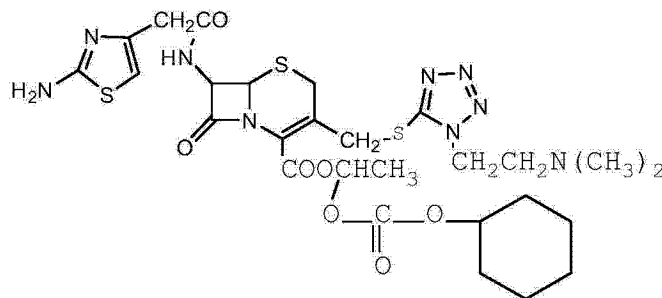
[0018] 步骤(2)中酯化反应的反应温度为 $-9 \sim 15^{\circ}\text{C}$ ,反应时间为 $10 \sim 20\text{min}$ ;其中:头孢替安钠盐与碳酸1-碘乙基酯环己基酯的摩尔比为 $1:1 \sim 2$ 。

[0019] 步骤(2)的反应方程式为:

[0020]



[0021]



[0022] 步骤(3)中萃取剂为丙酮、乙酸乙酯、甲醇、二氯甲烷或乙醚中的一种或几种以任意比例混合;优选乙酸乙酯。

[0023] 步骤(4)中结晶用有机溶剂为:质量分数为 $0.5 \sim 4\%$ 的HCl和 $96-99.5\%$ 的有机试剂的混合溶剂;其中:有机试剂为丙酮、乙醇、甲醇或异丙醇中的一种或两种以任意比例混合,优选丙酮。在有机相中添加该结晶用有机溶剂有助于头孢替安酯盐酸盐结晶的析出。当加入这种结晶用有机溶剂时,会增加产品的结晶过程,更好的析出头孢替安酯盐酸盐,效果更佳。

[0024] 步骤(4)为将萃取后得到的有机相放置于超声波发生槽中,控制温度为 $10 \sim 25^{\circ}\text{C}$ ,搅拌下加入 $3-5$ 体积份的结晶用有机溶剂,然后开启超声波引晶,超声波频率优选为 $20\text{KHz} \sim 80\text{KHz}$ ,在这个范围更有利于引晶过程,再搅拌,然后再加入 $15-20$ 体积份的结晶用有机溶剂,养晶,过滤、洗涤、抽滤,真空干燥得到头孢替安酯盐酸盐。

[0025] 引晶时间为 $30 \sim 50\text{min}$ ,再搅拌时间为 $20 \sim 35\text{min}$ 。养晶温度为 $10 \sim 15^{\circ}\text{C}$ ,养晶时间为 $1 \sim 2\text{h}$ 。

[0026] 现有技术中头孢替安酯盐酸盐在生产过程中存在着晶体聚结的问题,以至于产品的粒度很小,过滤时难度大,产品中夹杂着大量的结晶母液,影响了产品的质量。针对现有技术的不足,本发明利用超声波的声波辐照具有强烈的定向效应,有加强形成临界晶核所需的波动作用,能加速起晶过程,快速生成晶核;同时超声波在液体介质中可使介质中的质点获得很大的加速度,会产生空化作用,可以防止晶体生长时存在聚结的情况,晶体粒径分布较均匀。同时,在超声波条件下加入结晶用有机溶剂析出结晶,这防止了晶体生长时存在聚结的情况,晶体粒径分布较均匀,能很好的提高产品的质量。该方法安全可靠,制备得到的最终产品的粒度大,易于过滤,产品质量高;且后处理简单容易,能很好的提高产品收率。

[0027] 与现有技术相比,本发明具有以下优点:

[0028] (1) 本发明利用超声波的声波辐照具有强烈的定向效应,有加强形成临界晶核所

需的波动作用,能加速起晶过程,快速生成晶核;同时超声波在液体介质中可使介质中的质点获得很大的加速度,会产生空化作用,可以防止晶体生长时存在聚结的情况,晶体粒径分布较均匀。

[0029] (2) 在超声波条件下加入结晶用有机溶剂析出结晶,这防止了晶体生长时存在聚结的情况,晶体粒径分布较均匀,能很好的提高产品的质量。

[0030] (3) 本发明安全可靠,制备得到的最终产品的粒度大,易于过滤,产品质量高;且后处理简单容易,能很好的提高产品的质量和收率。

### 具体实施方式

[0031] 下面结合实施例对本发明做进一步说明。

#### [0032] 实施例 1

[0033] (1) 在三颈瓶中,将 1.5mol 碳酸钠溶解在 600mL 蒸馏水中,再加入 1mol 头孢替安盐酸盐,常温条件下搅拌,反应 1h,得到头孢替安钠盐。

[0034] (2) 在 400mL 二甲基甲酰胺溶剂中加入 1mol 上述得到的头孢替安钠盐和 1.5mol 碳酸 1-碘乙基酯环己基酯,反应温度为 10℃,反应时间 12min,在搅拌下用水冷却。

[0035] (3) 在得到的反应液中加入 1000ml 乙酸乙酯进行萃取。

[0036] (4) 将步骤(3)萃取后的有机相移至 5000ml 三颈瓶中,放置于超声波发生槽中,控制温度为 15℃,搅拌下加入 5 体积份的混合溶剂(混合溶剂为质量分数为 3%的 HCl 和 97%的丙酮),滴完开启超声波引晶 40min,超声波频率为 60KHz,之后再搅拌 25min,然后继续往三颈瓶中加入 15 体积份的混合溶剂(混合溶剂为质量分数为 3%的 HCl 和 97%的丙酮),控制温度在 14℃左右,养晶 2h 后,过滤,用 3 体积份的丙酮洗涤滤饼,抽滤,50℃真空干燥得到头孢替安酯盐酸盐,HPLC 检测纯度 97.5%,产率 90%。

#### [0037] 实施例 2

[0038] (1) 在三颈瓶中,将 2mol 碳酸氢钠溶解在 700mL 蒸馏水中,再加入 1mol 头孢替安盐酸盐,常温条件下搅拌,反应 0.5h,得到头孢替安钠盐。

[0039] (2) 在 600mL 二甲基甲酰胺溶剂中加入 1mol 上述得到的头孢替安钠盐和 2mol 碳酸 1-碘乙基酯环己基酯,反应温度为 15℃,反应时间 10min,在搅拌下用水冷却。

[0040] (3) 在得到的反应液中加入 1500ml 甲醇进行萃取。

[0041] (4) 将步骤(3)萃取后的有机相移至 5000ml 三颈瓶中,放置于超声波发生槽中,控制温度为 10℃,搅拌下加入 4 体积份的混合溶剂(混合溶剂为质量分数为 0.5%的 HCl 和 99.5%的丙酮),滴完开启超声波发生器引晶 50min,超声波频率为 20KHz,之后再搅拌 20min,然后继续往三颈瓶中加入 20 体积份的混合溶剂(混合溶剂为质量分数为 0.5%的 HCl 和 99.5%的丙酮),控制温度在 10℃左右,养晶 1h 后,过滤,用 4 体积份的丙酮洗涤滤饼,抽滤,50℃真空干燥得到头孢替安酯盐酸盐,HPLC 检测纯度 96.7%,产率 89.5%。

#### [0042] 实施例 3

[0043] (1) 在三颈瓶中,将 1.8mol 异辛酸钠溶解在 700mL 蒸馏水中,再加入 1mol 头孢替安盐酸盐,常温条件下搅拌,反应 0.8h,得到头孢替安钠盐。

[0044] (2) 在 500mL 二甲基甲酰胺溶剂中加入 1mol 上述得到的头孢替安钠盐和 1.2mol 碳酸 1-碘乙基酯环己基酯,反应温度为 -9℃,反应时间 20min,在搅拌下用水冷却。

[0045] (3) 在得到的反应液中加入 1200ml 二氯甲烷进行萃取。

[0046] (4) 将步骤(3)萃取后的有机相移至 5000ml 三颈瓶中, 放置于超声波发生槽中, 控制温度为 25℃, 搅拌下加入 3 体积份的混合溶剂(混合溶剂为质量分数为 4% 的 HCl 和 96% 的甲醇), 滴完开启超声波发生器引晶 30min, 超声波频率为 80KHz, 之后再搅拌 35min, 然后继续往三颈瓶中加入 18 体积份的混合溶剂(混合溶剂为质量分数为 4% 的 HCl 和 96% 的甲醇), 控制温度在 15℃ 左右, 养晶 1h 后, 过滤, 用 3 体积份的甲醇洗涤滤饼, 抽滤, 40℃ 真空干燥得到头孢替安酯盐酸盐, HPLC 检测纯度 96.3%, 产率 87.9%。

[0047] 实施例 4

[0048] (1) 在三颈瓶中, 将 2mol 碳酸钠溶解在 800mL 蒸馏水中, 再加入 1mol 头孢替安盐酸盐, 常温条件下搅拌, 反应 1h, 得到头孢替安钠盐。

[0049] (2) 在 500mL 二甲基甲酰胺溶剂中加入 1mol 上述得到的头孢替安钠盐和 1mol 碳酸 1-碘乙基酯环己基酯, 反应温度为 0℃, 反应时间 18min, 在搅拌下用水冷却。

[0050] (3) 在得到的反应液中加入 1000ml 乙酸乙酯进行萃取。

[0051] (4) 将步骤(3)萃取后的有机相移至 5000ml 三颈瓶中, 放置于超声波发生槽中, 控制温度为 15℃, 搅拌下加入 4 体积份的混合溶剂(混合溶剂为质量分数为 2% 的 HCl 和 98% 的乙醇), 滴完开启超声波发生器引晶 40min, 超声波频率为 50KHz, 之后再搅拌 25min, 然后继续往三颈瓶中加入 16 体积份的混合溶剂(混合溶剂为质量分数为 2% 的 HCl 和 98% 的乙醇), 控制温度在 14℃ 左右, 养晶 1.5h 后, 过滤, 用 3 体积份的乙醇洗涤滤饼, 抽滤, 50℃ 真空干燥得到头孢替安酯盐酸盐, HPLC 检测纯度 97.2%, 产率 86%。