

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910165439.9

[51] Int. Cl.

C07D 501/36 (2006.01)

C07D 501/04 (2006.01)

C07D 501/12 (2006.01)

[43] 公开日 2010年1月6日

[11] 公开号 CN 101619069A

[22] 申请日 2009.7.28

[21] 申请号 200910165439.9

[71] 申请人 余小强

地址 美国堪萨斯州利物德市莱茵哈德路
14608号

[72] 发明人 余小强

[74] 专利代理机构 广州粤高专利商标代理有限公司

代理人 陈卫

权利要求书2页 说明书11页

[54] 发明名称

一种头孢替安酯盐酸盐的制备方法

[57] 摘要

本发明公开一种头孢替安酯盐酸盐的制备方法，该方法是采用头孢替安和醋酸盐反应制备得到头孢替安盐；在碳酸钾的存在下，将头孢替安盐和碳酸-1-碘乙酯环己酯反应制备得到头孢替安酯，所得头孢替安酯经结晶纯化后制备得到头孢替安酯盐酸盐。本发明的制备方法，其制备过程操作简单，尤其是反应产物纯化部分，主要采用萃取和结晶的结合，即可得到纯度高、收率好的成品，无需采用色谱柱纯化。本发明制备所得头孢替安酯二盐酸盐纯度高，经HPLC方法检测，得到的产品总杂质小于3%，日本药典规定有关杂质小于6%，说明本发明方法制备的产品优于日本药典标准；制备所得头孢替安酯的收率在60%左右，生产成本低，有利于工业化生产。

- 1、一种头孢替安酯盐酸盐的制备方法，其特征在于该方法包括如下步骤：
 - (1) 头孢替安和醋酸盐反应制备得到头孢替安盐；
 - (2) 将步骤(1)制备所得头孢替安盐在碳酸钾的存在下，和碳酸-1-碘乙酯环己酯发生酯化反应；
 - (3) 步骤(2)的酯化反应结束后，向反应液中加入有机溶剂，萃取后保留有机溶剂层；向该有机溶剂层中加入盐酸，萃取后收集盐酸层；
 - (4) 将步骤(3)得到的盐酸层 pH 调至弱酸性，然后用有机溶剂萃取，收集有机层萃取液；
 - (5) 将步骤(4)所得有机层萃取液经结晶，过滤得到头孢替安酯盐酸盐。
- 2、根据权利要求1所述制备方法，其特征在于所述步骤(1)中，醋酸盐为醋酸钠或醋酸钾，头孢替安与醋酸盐的反应摩尔比为 1: 1~1.5。
- 3、根据权利要求1所述制备方法，其特征在于所述步骤(2)中，头孢替安盐和碳酸钾的反应摩尔比为 1: 0.5~1，头孢替安盐和碳酸-1-碘乙酯环己酯的反应摩尔比为 1: 1~2。
- 4、根据权利要求1所述制备方法，其特征在于所述步骤(2)中，酯化反应采用 N,N-二甲基甲酰胺或 N,N-二甲基乙酰胺作为反应溶剂，酯化反应温度为-5~10°C，酯化反应时间为 5~15min。
- 5、根据权利要求1所述制备方法，其特征在于步骤(3)和步骤(4)中所述有机溶剂均为丙酮、乙酸乙酯或二氯甲烷中的任意一种或者一种以上的混和溶剂。
- 6、根据权利要求1所述制备方法，其特征在于所述步骤(3)中，盐酸溶液的 pH 小于 2。

7、根据权利要求 1 所述制备方法，其特征在于所述步骤（4）中，采用碱液将步骤（3）得到的盐酸层 pH 调至弱酸性，所述碱液为碳酸氢钠、氢氧化钠或氢氧化钾中的任意一种或一种以上的混合碱液。

8、根据权利要求 1 所述制备方法，其特征在于所述步骤（5）中，使用氯化氢溶液调节步骤（4）所得有机层萃取液的 pH 为 1~2，然后进行结晶、过滤处理。

9、根据权利要求 1 所述制备方法，其特征在于所述步骤（5）中，采用有机溶剂对有机层萃取液进行结晶处理，所述有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、二氯甲烷、乙醚、异丙醚、石油醚或正己烷中的一种或一种以上的混合试剂。

10、根据权利要求 1 所述制备方法，其特征在于所述步骤（5）中，结晶温度为 20~30℃，结晶时间为 1~3 小时。

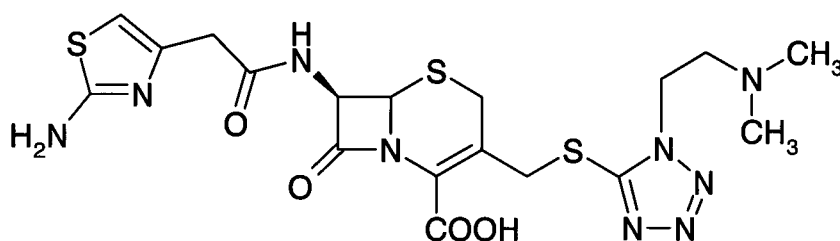
一种头孢替安酯盐酸盐的制备方法

技术领域

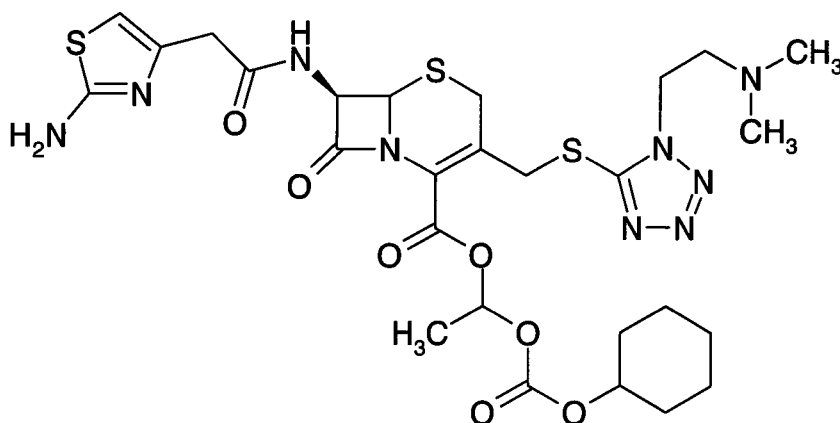
本发明涉及药物抗生素领域，具体涉及头孢替安酯的制备，尤其涉及一种头孢替安酯盐酸盐的制备方法。

背景技术

头孢替安（CTM）为第二代头孢菌素，其结构式如式（I）所示，头孢替安乙酯化可得到头孢替安酯（Cefotiam hexetil），其其结构式如式（II）所示。



(I)

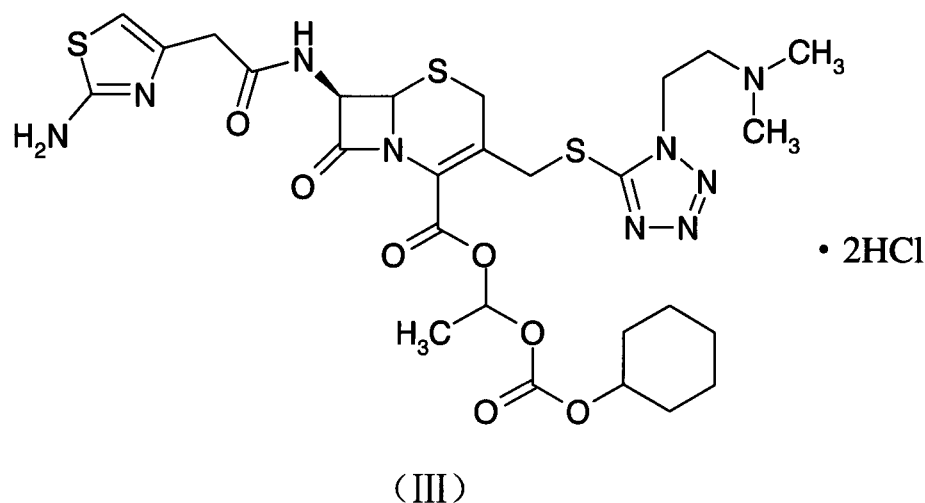


(II)

头孢替安酯可制成口服抗生素，该口服抗生素自身并无抗菌作用，是口服后在肠道粘膜迅速水解为头孢替安而被吸收，头孢替安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 β -内酰胺酶稳定，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、耐氨苄西林淋球菌等多种细菌均有较强的抗菌活性。头孢替安酯口服抗生素能够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、脓性痤疮、疖肿、丹毒、肛周脓肿、乳腺炎、眼部感染或中耳炎等感染。

头孢替安酯稳定性差，因此在制备和使用时都是采用头孢替安酯盐酸盐，头孢替安酯盐酸盐的结构式如式（III）所示。



文献（THE JOURNAL OF ANTIDIOTICS VOL. XXXIX NO. 9, 1986）中给出一种通过头孢替安钾和碳酸-1-碘乙酯环己酯在DMF中反应制备头孢替安酯的方法，但该制备方法的收率低，且得到的副产品尤其异构体 Δ^2 相对较高，大于日本药典规定的标准2%。

文献（THE JOURNAL OF ANTIDIOTICS VOL. XL NO.1, 1986）中也给出一种通过头孢替安钾和碳酸-1-碘乙酯环己酯在DMF中反应制备头孢替安酯的方法，而且能够控制副产品尤其异构体 Δ^2 的含量，但该方法还是存在收率较低的问题（收率只有20%）且对产品后处理操作复杂并需要过柱处理，不适

合工业化大生产。

发明内容

本发明的目的在于针对现有技术的不足，提供一种采用头孢替安盐制备高纯度、高收率头孢替安酯盐酸盐的方法，该方法简单易行、适用于产业化。

本发明的上述目的是通过如下方案予以实现的：

一种头孢替安酯盐酸盐的制备方法，该方法包括如下步骤：

(1) 头孢替安和醋酸盐反应制备得到头孢替安盐；

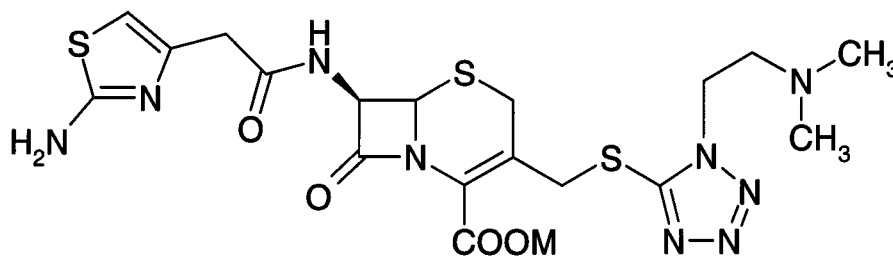
(2) 将步骤(1)制备所得头孢替安盐在碳酸钾的存在下，和碳酸-1-碘乙酯环己酯发生酯化反应；

(3) 步骤(2)的酯化反应结束后，向反应液中加入有机溶剂，萃取后保留有机溶剂层；向该有机溶剂层中加入盐酸，萃取后收集盐酸层；

(4) 将步骤(3)得到的盐酸层 pH 调至弱酸性，然后用有机溶剂萃取，收集有机层萃取液；

(5) 将步骤(4)所得有机层萃取液经结晶，过滤得到头孢替安酯盐酸盐。

上述步骤(1)中，醋酸盐选择醋酸钠或醋酸钾等等常用的醋酸盐，与头孢替安反应后制备得到相应的头孢替安盐，头孢替安盐的结构式如式(IV)所示，其中 M 为 Na、K 等。



(IV)

上述步骤(1)中，醋酸盐与头孢替安的反应摩尔比为：头孢替安：醋酸

盐=1: (1~1.5)。

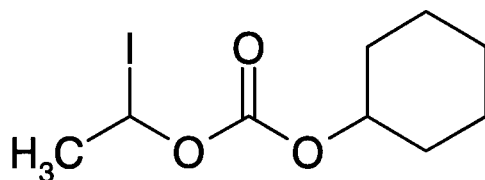
上述步骤(1)中, 头孢替安和醋酸盐进行反应, 其反应溶剂可选择甲醇、乙醇和乙腈中的一种或一种以上的混合溶剂, 优选甲醇, 具体操作为: 将头孢替安溶解在甲醇中, 制备头孢替安甲醇溶液; 将醋酸盐溶解在甲醇中, 制备醋酸盐甲醇溶液; 将头孢替安甲醇溶液和醋酸盐甲醇溶液混合进行反应, 制备得到头孢替安盐; 头孢替安和反应溶剂的用量比为 1: 8~1: 12 (质量: 体积)。

上述步骤(1)中, 所述反应的温度可选择-10~-5℃, 反应时间为 1.5~2h。

上述步骤(1)中, 反应结束后, 将生成的头孢替安盐进行结晶处理得到头孢替安盐固体, 结晶处理可采用将甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯中的任意一种或一种以上的混合溶剂加入到反应液中, 在-5~10℃结晶 1~2 小时; 结晶处理时所用的溶剂与反应溶剂(甲醇)的体积比为 1: 1; 结晶处理时优选溶剂为异丙醇。

上述步骤(2)中, 碳酸钾起催化剂的作用, 碳酸钾的用量为头孢替安盐: 碳酸钾=1: (0.5~1), 摩尔比。

上述步骤(2)中, 碳酸-1-碘乙酯环己酯的结构式如式(V)所示, 头孢替安盐和碳酸-1-碘乙酯环己酯的反应摩尔比为 1: (1~2)。



(V)

上述步骤(2)中, 头孢替安盐在碳酸钾的存在下, 和碳酸-1-碘乙酯环己酯发生酯化反应, 该酯化反应采用 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)或 N,N-二甲基

乙酰胺 (DMA) 作为反应溶剂, 具体操作为: 以 DMF 或 DMA 作为溶剂, 向溶剂中加入头孢替安盐, 溶解后再加入无水碳酸钾和碳酸-1-碘乙酯环己酯, 搅拌至反应结束; 头孢替安盐与反应溶剂 (DMF 或 DMA) 的用量比为 1: 10~1: 12 (质量: 体积)。

上述步骤 (2) 中, 酯化反应的温度为 -5~10°C, 反应时间为 5~15min, 酯化反应的产物即为头孢替安酯。

头孢替安酯稳定性差, 因此在制备和使用时都是采用头孢替安酯盐酸盐, 如何在制备过程中对纯化步骤进行选择以及条件优化, 是能否得到高纯度头孢替安酯盐酸盐的关键所在, 也是本发明的一个重要研究点。

本发明通过上述制备方法中的步骤 (3) ~ (5) 三步纯化, 从而制备得到高纯度的头孢替安酯盐酸盐, 下面对这三步纯化做进一步地详细解释:

上述步骤 (3) 是本发明整个纯化过程的第一步, 首先利用有机溶剂将头孢替安酯和脂溶性反应物的混合物与水溶性反应物 (头孢替安, 无机盐) 分离, 再加入盐酸溶液使其使其生成水溶性较强的盐酸盐与其他脂溶性反应物分离, 盐酸溶液中为较纯的头孢替安酯盐酸盐。

上述步骤 (3) 中, 酯化反应结束后, 向反应液中加入有机溶剂, 将酯化反应生成的头孢替安酯从反应液中萃取到有机溶剂层, 然后再用盐酸将头孢替安酯从有机溶剂层中萃取出来, 萃取到盐酸层中; 所述有机溶剂可选择丙酮、乙酸乙酯、二氯甲烷中的任意一种或者一种以上的混和溶剂, 优选乙酸乙酯; 所述有机溶剂主要起到萃取作用, 有机溶剂的用量可选择 1: 30~1: 50 (首先利用 HPLC 检测溶液中产物量, 1g 产物的萃取溶液用量为 30~50ml) 所述盐酸, 选择 pH 在 2 以下的盐酸会得到更好的萃取效果; 所述盐酸的用量可选

择 1: 40~1: 50 (同上)。

上述步骤(4)是整个纯化过程的第二步,目的是为下一步纯化做准备;将步骤(3)得到的盐酸层 pH 调至弱酸性,头孢替安酯盐酸盐又变为脂溶性的头孢替安酯,可萃取到有机溶剂中,所述弱酸性为本领域技术人员所公知的概念,即指 pH 为 5~6 左右,本发明优选将步骤(3)得到的盐酸层 pH 调节至 5.5~6.5。

上述步骤(4)中,可采用碱液将步骤(3)得到的盐酸层 pH 调至弱酸性,所述碱液可采用碳酸氢钠、氢氧化钠或氢氧化钾中的任意一种或一种以上的混合碱液;碱液优选 0.1~0.3mol/L 的碳酸氢钠溶液。

上述步骤(4)中,有机溶剂的作用是萃取纯化,有机溶剂可采用丙酮、乙酸乙酯或二氯甲烷中的任意一种或一种以上的混合溶剂,优选二氯甲烷;有机溶剂的优选用量为:有机溶剂与步骤(1)所述头孢替安的比例为 1:20(重量:体积)。

上述步骤(5)中,通过调节 pH,析出结晶,制得头孢替安酯盐酸盐的制备;采用氯化氢溶液调节有机层萃取液的 pH 为 1~2。

上述步骤(5)中,结晶的作用是精致提纯,结晶时采用的溶剂可选择甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、二氯甲烷、乙醚、异丙醚、石油醚或正己烷中的一种或一种以上的混合试剂,均可实现本发明,优选甲醇、丙酮、乙酸乙酯或二氯甲烷中的任意一种或一种以上的混和溶剂,更加优选二氯甲烷。

上述步骤(5)中,结晶时的温度为室温,如 20~30℃,结晶时间为 1~3 小时。

与现有技术相比,本发明具有如下有益效果:

1.本发明方法制备所得头孢替安酯盐酸盐纯度高,经 HPLC 方法检测,得到的产品总杂质小于 3%,日本药典规定有关杂质小于 6%,说明本发明方法制备的产品优于日本药典标准;

2.本发明方法制备所得头孢替安酯盐酸盐的收率在 60%左右,生产成本低,有利于工业化生产;

3.传统方法中对头孢替安酯盐酸盐的纯化主要是采用色谱柱纯化,不但操作复杂麻烦,而且所用时间长,且柱层析产率低,损失达 50%,而本发明采用萃取和结晶相结合的方法,不但纯化过程操作简单,所用时间短,而且产物损失少,仅为 12%左右,可得到纯度高、收率好的成品;

4.本发明在萃取和结晶过程中,对萃取所用有机溶剂进行了优化,最终得到合适的有机溶剂(二氯甲烷),从而使得水溶性的物质溶解,使得溶剂结晶成为可能。

具体实施方式

下面结合具体实施例对本发明做进一步地描述,但具体实施例并不对本发明做任何限定。

实施例 1 头孢替安酯盐酸盐的制备

本实施例头孢替安酯盐酸盐的制备方法,其具体步骤如下:

(1) 在 2000ml 反应瓶中加入甲醇 500ml,降温至 -2°C ,加入头孢替安酯盐酸盐 50g (0.084mol),溶解得到头孢替安酯盐酸盐甲醇溶液;同时将醋酸钾溶解到甲醇溶液中制备得到 5% 醋酸钾甲醇溶液;将 5% 醋酸钾甲醇溶液取 250ml (0.105mol),缓慢滴加到头孢替安酯盐酸盐甲醇溶液中,1 小时内滴完,搅拌 30min,加入 500ml 异丙醇,搅拌 1h,置于 -5°C 下结晶 1 小时,过滤,滤饼置

于 40℃真空干燥箱中干燥至恒重，得到头孢替安钾盐 39.4g；

(2) 向 500ml 反应瓶中加入 DMF (200ml)，降温至 3℃，加入头孢替安钾 20g (0.035mol)，搅拌至溶解完全，加入无水碳酸钾 2.42g (0.018 mol)，加入碳酸-1-碘乙酯环己酯 21.14g (0.07mol)，搅拌，进行酯化反应；

(3) 酯化反应 15min 后，向反应液中加入乙酸乙酯 500ml，并加入纯化水 500ml，静置分层，收集乙酸乙酯层；向乙酸乙酯层中加入 0.1mol/L 盐酸 1000ml，搅拌，静置分层，收集盐酸层。

(4) 向上述盐酸层中加入乙酸乙酯 700ml，并用 5%碳酸氢钠溶液调节总体系 PH 值到 6.5，然后静置分层，收集乙酸乙酯层，将乙酸乙酯层用无水硫酸镁、活性炭干燥除杂，过滤，滤液浓缩至 50g；

(5) 向上述 50g 浓缩液中加入甲醇 40ml，氯化氢溶液调节 pH 为 1，搅拌溶解完全，加入异丙醚 200ml，搅拌结晶，过滤，得白色头孢替安酯盐酸盐 11.9g。

本实施例中，头孢替安酯盐酸盐收率为 59.5%，白色头孢替安酯盐酸盐用 HPLC 检测，其异构比例为 1: 1.13，纯度为 98%。

实施例 2 头孢替安酯盐酸盐的制备

本实施例头孢替安酯盐酸盐的制备方法，其具体步骤如下：

(1) 在 2000ml 反应瓶中加入甲醇 500ml，降温至-2℃，加入头孢替安盐酸盐 50g (0.084mol)，溶解得到头孢替安盐酸盐甲醇溶液；同时将醋酸钠溶解到甲醇溶液中制备得到 5%乙酸钠甲醇溶液；将 5%乙酸钠甲醇溶液取 200ml，缓慢滴加到头孢替安盐酸盐甲醇溶液中，1 小时内滴完，搅拌 30min，加入 500ml 异丙醇，搅拌 1h，置于-5℃下结晶 1 小时，过滤，滤饼置于 40℃真空干燥箱中干燥至恒重，得到头孢替安钾盐 41.6g；

(2) 向 500ml 反应瓶中加入 DMF 200ml, 降温至 3℃, 加入头孢替安钾 20g (0.035mol), 搅拌至溶解完全, 加入无水碳酸钾 3.63g (0.027 mol), 加入碳酸-1-碘乙酯环己酯 21.14g (0.07mol), 搅拌进行酯化反应;

(3) 酯化反应 10min 后, 向反应液中加入的乙酸乙酯 700ml, 并加入纯化水 350ml, 静置分层, 收集乙酸乙酯层; 向乙酸乙酯层中加入 0.2mol/L 盐酸 500ml, 搅拌, 静置分层, 收集盐酸层;

(4) 向上述盐酸层中加入乙酸乙酯 700ml, 并用 5%碳酸氢钠溶液调节总体系 PH 值到 6, 然后静置分层, 收集乙酸乙酯层, 将乙酸乙酯层用无水硫酸镁、活性炭干燥除杂, 过滤, 滤液浓缩至剩余至 50g;

(5) 向上述 50g 浓缩液中加入甲醇 40ml, 氯化氢溶液调节总体系 pH 到 1.5, 搅拌溶解完全, 加入异丙醚 300ml, 搅拌结晶, 过滤, 得白色头孢替安酯盐酸盐 12.1g。

本实施例中, 白色头孢替安酯盐酸盐的收率为 60.5%, 白色头孢替安酯盐酸盐用 HPLC 检测, 其异构比例为 1: 1.11, 纯度为 97.5%。

实施例 3 萃取条件的优化

一种头孢替安酯盐酸盐的制备方法, 该方法包括如下步骤:

(1) 头孢替安和醋酸盐反应制备得到头孢替安盐;

(2) 将步骤 (1) 制备所得头孢替安盐在碳酸钾的存在下, 和碳酸-1-碘乙酯环己酯发生酯化反应;

(3) 步骤 (2) 的酯化反应结束后, 向反应液中加入有机溶剂, 萃取后保留有机溶剂层; 向该有机溶剂层中加入盐酸, 萃取后收集盐酸层;

(4) 将步骤 (3) 得到的盐酸层 pH 调至弱酸性, 然后用有机溶剂萃取, 收

集有机层萃取液；

(5) 将步骤(4)所得有机层萃取液经结晶，过滤得到头孢替安酯盐酸盐。

上述制备方法中，其中的第(4)步是纯化过程的关键步骤，决定了能否将产物最大限度地萃取到有机溶剂层，从而结晶得到高纯度、高产量的头孢替安酯盐酸盐，因此本实施例对该步骤的两个方面进行了优化：

1、萃取用有机溶剂的优化

本实施例选择二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮、乙腈、甲醇、异丙醇、环己烷和乙醚这几种本领域技术人员在进行萃取试验时所常用的有机溶剂，对它们进行对比试验。

均以异丙醚作为结晶溶剂，将步骤(3)得到的盐酸层 pH 调至 5.8。

(1) 将步骤(3)得到的盐酸层 pH 调至 5.8，然后用乙酸乙酯萃取，收集乙酸乙酯层萃取液；将乙酸乙酯层萃取液滴入异丙醚溶液，结果很快有不定型结晶析出，随后聚集成团块，沉入容器底部，干燥后 HPLC 检测，杂质含量 37%。

(2) 将步骤(3)得到的盐酸层 pH 调至 5.8，然后用丙酮萃取，收集丙酮层萃取液；将丙酮层萃取液滴入异丙醚溶液，结果很快有淡黄色不定型团块结晶析出，沉入容器底部，干燥后 HPLC 检测，杂质含量 56%。

(3) 将步骤(3)得到的盐酸层 pH 调至 5.8，然后用二氯甲烷萃取，收集二氯甲烷层萃取液；将二氯甲烷层萃取液滴入异丙醚溶液，结果很快有白色不定型结晶析出，混悬于容器中，并未聚集，滴加完成后静置 15min，过滤，结晶干燥后 HPLC 检测，杂质含量 2.1%。

(4) 将步骤(3)得到的盐酸层 pH 调至 5.8，然后用环己烷萃取，收集环

己烷层萃取液；将环己烷层萃取液滴入异丙醚溶液，仅仅产生少量结晶。

(5) 将步骤(3)得到的盐酸层 pH 调至 5.8，然后用乙醚萃取，收集乙醚层萃取液；将乙醚层萃取液滴入异丙醚溶液，仅仅产生少量结晶。

其余三种有机溶剂乙腈、甲醇和异丙醇均没有产生结晶。

由上述实施例可以看出，乙腈、甲醇和异丙醇这三种有机溶剂作为萃取剂时，不能产生结晶；乙酸乙酯、丙酮、环己烷和乙醚这四种有机溶剂作为萃取剂时，结晶速度难以控制，产物易发生聚集形成黄色粘块；二氯甲烷作为萃取剂时，结晶速度快而且产物结晶纯度高、产量高。

因此，上述实施例通过对常用有机溶剂萃取剂的筛选，获得了最优的有机溶剂萃取剂——二氯甲烷。

2、溶液 pH 的优化

以二氯甲烷作为有机溶剂萃取剂，以异丙醚作为结晶溶剂，将步骤(3)得到的盐酸层 pH 分别调至为小于 5.5、5.5~6.5 和大于 6.5 (或 7)。

(1) 将步骤(3)得到的盐酸层 pH 调至 pH 小于 5.5 时，盐酸层浑浊粘稠，无法萃取，随着 pH 增加，溶液逐渐澄清，同时不再粘稠。

(2) 将步骤(3)得到的盐酸层 pH 调至 pH 5.5~6.5 时，二氯甲烷可以将产物 95% 以上萃取到有机层，经过后期结晶处理后，可获得纯度高、产率高的产物。

(3) 将步骤(3)得到的盐酸层 pH 调至 pH 大于 6.5 或 7 时，HPLC 检测产物中聚含物的含量增至 30%。

通过上述实施例可以看出，当 PH 在 5.5~6.5 时，不但可以保证萃取完全，而且产物中杂质含量低。