

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 501/36 (2006.01)

C07D 501/06 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910172303.0

[43] 公开日 2010年2月24日

[11] 公开号 CN 101654458A

[22] 申请日 2009.9.28

[21] 申请号 200910172303.0

[71] 申请人 洛阳普莱柯生物工程有限公司

地址 471003 河南省洛阳市高新技术开发区
华夏路与翠微路口

[72] 发明人 刘兴金 李兴国 谷志勇

[74] 专利代理机构 洛阳明律专利代理事务所
代理人 李路平

权利要求书2页 说明书7页

[54] 发明名称

一种盐酸头孢噻唑的制备方法

[57] 摘要

一种盐酸头孢噻唑的制备方法，涉及兽用化学原料药化学合成领域，将反应有机溶剂加入反应瓶中，取 AE-活性酯：头孢呋酸和抗氧化剂加入到反应瓶中，搅拌混匀，得反应液；获取的反应液中滴加有机胺溶液，然后保温反应后，加有机溶剂稀释，活性炭脱色，过滤除去活性炭，得反应液；所得反应液中可加入溶剂稀释，然后再加水，加入浓盐酸，调节 pH 值 1~2，搅拌 1 小时，逐渐有晶体析出，室温放置过夜养晶，依次过滤，漂洗，干燥，脱除溶剂，得到盐酸头孢噻唑结晶；本发明以头孢呋酸为原料，将制备头孢噻唑游离酸缩合反应过程及头孢噻唑游离酸成盐酸盐反应过程“一锅煮”进行，操作简单，所得目标产物纯度高，可大批量工业化生产高纯度盐酸头孢噻唑。

1、一种盐酸头孢噻呋的制备方法，其特征在于：所述盐酸头孢噻呋（I）的化学合成方法，包括如下步骤：

A、将反应有机溶剂加入反应瓶中，取 AE-活性酯（2-甲氧亚胺基-2-（2-氨基-4 噻唑基）-（Z）-硫代乙酸苯并噻唑酯）：头孢呋酸“摩尔比为 3：1~1：1”和抗氧化剂加入到反应瓶中，搅拌混匀，得反应液；

B、在步骤 A 中获取的反应液中滴加有机胺溶液，然后-5℃~35℃保温反应 2~10 小时后，加有机溶剂稀释，活性炭脱色，过滤除去活性炭，得反应液；

C、在步骤 B 中所得反应液中可加入溶剂稀释，然后再加水，水用量占总溶媒量的1%~20%，在于 5℃~45℃温度下加入浓盐酸，调节 pH 值 1~2，搅拌 1 小时，逐渐有晶体析出，室温放置过夜养晶，依次过滤，漂洗，干燥，脱除溶剂，得到白色至类白色结晶，即盐酸头孢噻呋结晶。

2、根据权利要求 1 所述的盐酸头孢噻呋的制备方法，其特征在于：所述的反应有机溶剂为 N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二氧六环、乙酸乙酯、丙酮、四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷中的任一或是两种混合溶剂。

3、根据权利要求 1 所述的盐酸头孢噻呋的制备方法，其特征在于：所述的头孢呋酸与抗氧化剂用量质量比为 20：1~5：1 。

4、根据权利要求 1 所述的盐酸头孢噻呋的制备方法，其特征在于：所述的滴加有机胺保温温度为-5℃~35℃；保温时间 2~10 小时。

5、根据权利要求1所述的盐酸头孢噻呋的制备方法，其特征在于：所述的稀释溶剂与反应溶剂均采用同样溶剂，或反应溶剂和稀释溶剂总质量为25倍。

6、根据权利要求1所述的盐酸头孢噻呋的制备方法，其特征在于：所述的水用量占总溶媒量的1%~20%。

7、根据权利要求1所述的盐酸头孢噻呋的制备方法，其特征在于：所述的成盐温度为5℃~45℃。

8、根据权利要求1所述的盐酸头孢噻呋的制备方法，其特征在于：所述的浓盐酸的用量为头孢呋酸的1~3倍量“摩尔比计”。

9、根据权利要求1所述的盐酸头孢噻呋的制备方法，其特征在于：所述的溶解有机胺的溶剂及稀释用溶剂与反应有机溶剂一致。

一种盐酸头孢噻呋的制备方法

【技术领域】

本发明属于兽用化学原料药化学合成领域，具体涉及一种制备盐酸头孢噻呋的方法。

【背景技术】

盐酸头孢噻呋，畜禽专用的第三代头孢菌素类抗生素，抗菌谱广，抗菌活性强，作用迅速，对革兰氏阳性菌、阴性菌以及一些厌氧菌均具有超广谱强效抗菌作用，临床上可广泛用于治疗畜禽的呼吸道和消化感染。到目前为止，头孢噻呋钠及盐酸盐已用于治疗牛、羊、猪、禽、犬、猫等动物的细菌性疾病，对大多数革兰氏阳性菌、阴性菌及部分厌氧菌高度敏感，敏感菌主要有多杀性巴氏杆菌、溶血性巴氏杆菌、胸膜肺炎放线杆菌、嗜血杆菌、沙门氏菌、大肠杆菌、葡萄球菌、链球菌属、产气荚膜芽胞杆菌等。

表1 盐酸头孢噻呋对畜禽病原菌的抑菌试验效果

实验菌株	分离菌株数	MIC 范围	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
胸膜肺炎放线杆菌	83	$\leq 0.03-0.06$	≤ 0.03
溶血性巴氏杆菌	74	$\leq 0.03-0.06$	≤ 0.06
多杀性巴氏杆菌	76	$\leq 0.03-0.06$	≤ 0.06
猪霍乱沙门氏杆菌	63	1.00-2.00	1
溶血性链球菌	42	$\leq 0.03-0.06$	≤ 0.03
猪链球菌	94	$\leq 0.03-1.00$	≤ 0.25
猪放线杆菌	77	0.0019-0.0078	0.0078
猪附嗜血杆菌	76	0.0039-0.25	≤ 0.06

有上述可知盐酸头孢噻呋具有吸收快、生物利用度高，体内有效浓度维持时间长，消除缓慢，药效持久等优点肌肉注射后，有效成份盐酸头孢噻呋可在短时间达到有效抑菌浓度，有效浓度维持时间长，消除缓慢，尤其在肺脏和肾脏有较高浓度，非常适合治疗呼吸道系统疾病和泌尿系统的

感染。与其他抗生素相比，其独特之处在于药物在感染组织中的含量比非感染组织高 2~4 倍，呈有目标的集中分布发挥药效作用，具有药效持久的特点。

表 2 各动物按推荐剂量注射盐酸头孢噻呋 24h、48h 后血药浓度（单位：ppm）

时间	绵羊 (im)	猪 (im)	牛 (im)	犬 (ip)
24h	0.333	0.472	0.546	0.556
48h	0.087	0.264	0.275	0.327

表 3 家畜按推荐剂量肌注盐酸头孢噻呋在不同组织的药物浓度（单位：ppm）

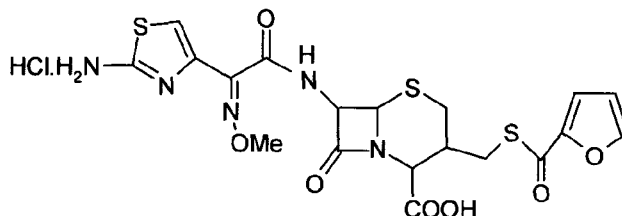
组织	绵羊	猪	牛
肾脏	9.02	4.47	5.54
肺脏	6.03	2.93	1.18

盐酸头孢噻呋按量高剂量（1mg/kg）的 25 倍连续 5 天肌肉注射，肉牛可以很好的耐受，没有全身性毒性症状。特殊毒性试验表明，盐酸头孢噻呋无“三致”（致畸、致癌、致突变）作用及免疫毒性。

表 4 盐酸头孢噻呋对大鼠、小鼠的半数致死量（LD₅₀）比较表

试验动物	静脉注射的 LD ₅₀ (mg/kg)	肌肉注射的 LD ₅₀ (mg/kg)	急性口服的 LD ₅₀ (mg/kg)
小鼠	2000	3400	5700
大鼠	2200	1250	7800

公知的，盐酸头孢噻呋是式（I）的化合物的通用名



(I)

美国专利 4464367 公开了头孢噻呋游离酸，其碱金属、碱土金属和铵盐的制备方法。头孢噻呋是 7-氨基头孢烷酸和呋喃基-2-羰基硫醇和 2-甲氧亚胺基-2-(2-氨基-4 噻唑基) - (Z) -硫代乙酸苯并噻唑酯分别在 3 位和 7

位缩合的产物。

美国专利 6803461 公开了制备头孢噻呋中间体头孢呋酸的合成方法，此中间体决定了制备头孢噻呋的质量和总体收率。

印度专利 1680/CHE/2005 公开了制备头孢噻呋中间体头孢呋酸的改进合成方法，通过 7-氨基头孢烷酸和呋喃基-2-羰基硫醇在三氟化硼或其复合物作为缩合剂存在条件下，制备头孢呋酸。

已报道的盐酸头孢噻呋的合成路线：以头孢噻呋游离酸干品直接合成盐酸头孢噻呋，此方法的优点是目标产物纯度高，但由于中间体经过干燥后再进行成盐反应，操作繁琐，周期长，使用大量溶媒，不便于规模化生产。

【发明内容】

本发明公开的一种盐酸头孢噻呋的制备方法，实现了商业上可行的制备盐酸头孢噻呋的式 (I) 表示的 (6R, 7R) -7-[2-(2-氨基噻唑-4-基) - (Z) -2-(甲氧亚氨基) 乙酰胺基]-3-[(2-呋喃羰基) 硫甲基]-3-头孢烯-4-羧酸盐的方法。

本发明通过以下化学合成技术方案实现：

一种盐酸头孢噻呋的制备方法；所述盐酸头孢噻呋 (I) 的化学合成方法，包括如下步骤：

A、将反应有机溶剂加入反应瓶中，取 AE-活性酯 (2-甲氧亚胺基-2-(2-氨基-4 噻唑基) - (Z) -硫代乙酸苯并噻唑酯)：头孢呋酸 (摩尔比为 3: 1~1: 1) 和抗氧化剂加入到反应瓶中，搅拌混匀，得反应液。

B、在步骤 A 中获取的反应液中滴加有机胺溶液，然后 -5℃~35℃ 保温反应 2~10 小时后，加有机溶剂稀释，活性炭脱色，过滤除去活性炭，得反应液；

C、在步骤 B 中所得反应液中可加入溶剂稀释，然后再加水，水用量

占总溶媒量的1%~20%，在于5℃~45℃温度下加入浓盐酸，调节pH值1~2，搅拌1小时，逐渐有晶体析出，室温放置过夜养晶，依次过滤，漂洗，干燥，脱除溶剂，得到白色至类白色结晶，即盐酸头孢噻呋结晶。

所述的盐酸头孢噻呋的制备方法，所述的反应有机溶剂为N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二氧六环、乙酸乙酯、丙酮、四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷中的一种或是两种混合溶剂，优选溶剂为二氯甲烷、丙酮、N,N-二甲基乙酰胺的一种或者是任意两者的混合溶剂。

所述的盐酸头孢噻呋的制备方法，所述的头孢呋酸与抗氧化剂用量质量比为20:1~5:1，优选的头孢呋酸和抗氧化剂质量比为14:1~8:1，更优选的头孢呋酸和抗氧化剂质量比为10:1。

所述的盐酸头孢噻呋的制备方法，所述的滴加有机胺保温温度为-5℃~35℃，优选的反应温度为0℃~20℃，更优选的反应温度为5℃~15℃；保温时间2~10小时，优选4~6小时。

所述的盐酸头孢噻呋的制备方法，所述的稀释溶剂与反应用溶剂均采用同样溶剂，优选的反应溶剂和稀释溶剂总质量为25倍。

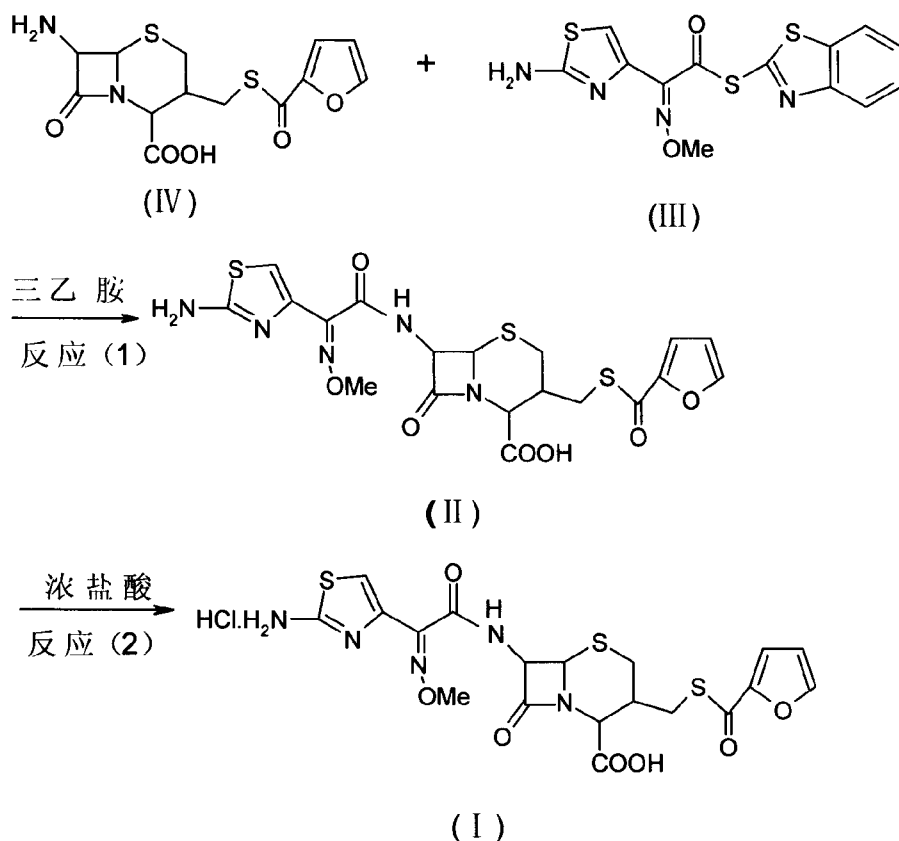
所述的盐酸头孢噻呋的制备方法，所述的水用量占总溶媒量的1%~20%，优选2%~10%，更优选5%。

所述的盐酸头孢噻呋的制备方法，所述的成盐温度为5℃~45℃，优选10℃~30℃，更优选23℃~25℃。

所述的盐酸头孢噻呋的制备方法，所述的浓盐酸的用量为头孢呋酸的1~3倍量“摩尔比计”，优选2:1。

所述的盐酸头孢噻呋的制备方法，所述的溶解有机胺的溶剂及稀释用溶剂与反应有机溶剂一致。

本发明按照下面的合成路线制备盐酸头孢噻呋：



由于采用了上述技术方案，本发明具有如下有益效果：

本发明所述的盐酸头孢噻唑的制备方法，其优点在于目标产物的收率高，所采用的原料易得，完全采用国产原料；采用价格便宜、且毒副作用小的溶剂作为反应溶媒；本发明将头孢噻唑游离酸缩合反应过程及头孢噻唑游离酸成盐酸盐反应过程“一锅煮”进行，操作简单；所得目标产物的纯度高，杂质少；本发明在反应过程中加入抗氧化剂，抑制了氧化副产物的产生，有效的提高了终产物的纯度，本发明不仅可以制备得到高纯度的盐酸头孢噻唑，而且可以为盐酸头孢噻唑大批量工业化生产提供化学合成方法。

【具体实施方式】

参考下面的实施例，可以更详细地解释本发明；但是应当指出的是本发明并不局限于下述实施例。

实施例 1 (6R, 7R) -7-[2-(2-氨基噻唑-4-基) - (Z) -2-(甲氧亚氨基)]

乙酰胺基]-3-[(2-呋喃羰基) 硫甲基]-3-头孢烯-4-羧酸 (II) 的合成。

在 500ml 三口反应烧瓶中, 加入丙酮 198ml, 冰浴降温, 搅拌 30 分钟, 分批加入头孢呋酸 5.28g, AE-活性酯 10.2g 及抗氧化剂 BHT1.2g, 搅拌 25 分钟, 然后滴加三乙胺 10.6ml, 30 分钟滴加完毕, 冰浴保温反应 6 小时, 反应毕。升温, 温度升至 20~35℃, 加入 198ml 丙酮稀释, 水 19.0ml, 再加入 5.0g 活性炭, 搅拌脱色 45 分钟, 抽滤除去活性炭, 即可得到 (6R, 7R) -7-[2- (2-氨基噻唑-4-基) - (Z) -2- (甲氧亚氨基) 乙酰胺基]-3-[(2-呋喃羰基) 硫甲基]-3-头孢烯-4-羧酸 (II), 即头孢噻呋游离酸溶液。

实施例 2 盐酸头孢噻呋的合成:

将实施例 1 制备的头孢噻呋游离酸溶液加入 1000ml 三口反应烧瓶, 搅拌, 逐滴滴加入浓盐酸 (37.7%) 5ml, 滴加完毕即有大量晶体析出, 搅拌 1 小时, 室温放置过夜养晶。抽滤, 得盐酸头孢噻呋湿品, 30~35℃减压干燥 24 小时, 得盐酸头孢噻呋白色至类白色结晶性粉末 7.2g, 纯度 99.7%。

实施例 3 盐酸头孢噻呋的合成:

在 1000ml 三口反应烧瓶中, 加入头孢呋酸 17.28g, 四氢呋喃 432ml, 搅拌 30 分钟, 分批加入 AE-活性酯 21.32g, 加入抗氧化剂 BHT2.33g, 冰浴降温 1 小时, 降温完毕, 逐滴滴加三乙胺 25.3ml, 30 分钟滴加完毕。冰浴保温反应 6 小时, 反应完毕, 加水 21ml, 缓慢升温至室温, 然后再加入浓盐酸适量, 调节 pH 值 1.0, 搅拌 1 小时, 逐渐有晶体析出, 室温放置过夜养晶。抽滤, 得盐酸头孢噻呋湿品, 30~35℃减压干燥 24 小时, 盐酸头孢噻呋白色至类白色结晶性粉末 25.3g, 纯度 99.1%。

实施例 4 盐酸头孢噻呋的合成:

在 1000ml 三口反应烧瓶中, 加入头孢呋酸 17.28g, 二氯甲烷 432ml, 搅拌 30 分钟, 分批加入 AE-活性酯 21.32g, 冰浴降温 1 小时, 降温完毕, 逐滴滴加三乙胺 25.3ml, 30 分钟滴加完毕。冰浴保温反应 6 小时, 反应毕, 加水 21.5ml, 缓慢升温至室温, 然后再加入浓盐酸适量, 调节 pH 值 1.0,

搅拌 1 小时，逐渐有晶体析出，室温放置过夜养晶。抽滤，得盐酸头孢噻呋湿品，30~35℃减压干燥 24 小时，盐酸头孢噻呋白色至类白色结晶性粉末 20g，纯度 97.3%。

实施例 5 盐酸头孢噻呋的合成：

在 1000ml 三口反应烧瓶中，加入头孢呋酸 17.28g，乙酸乙酯 432ml，搅拌 30 分钟，分批加入 AE-活性酯 21.32g，加入抗氧化剂乙氧喹啉 2.2ml，冰浴降温 1 小时，降温完毕，逐滴滴加二乙胺 25.3ml，30 分钟滴加完毕。冰浴保温反应 6 小时，反应毕，加水 25ml，缓慢升温至室温，然后再加入浓盐酸适量，调节 pH 值 2.0，搅拌 1 小时，逐渐有晶体析出，室温放置过夜养晶。抽滤，得盐酸头孢噻呋湿品，30~35℃减压干燥 24 小时，盐酸头孢噻呋白色至类白色结晶性粉末 23.1g，纯度 99.2%。

实施例 6 盐酸头孢噻呋的合成：

在 1000ml 三口反应烧瓶中，加入头孢呋酸 17.28g，DMF432ml，搅拌 30 分钟，分批加入 AE-活性酯 21.32g，加入乙氧喹啉 3.5ml，冰浴降温 1 小时，降温完毕，逐滴滴加三乙胺 25.3ml，30 分钟滴加完毕。冰浴保温反应 6 小时，反应毕，加入 DMF302ml 稀释，加水 20ml，缓慢升温至室温，然后再加入浓盐酸适量，调节 pH 值 1.5，搅拌 1 小时，加水 25ml，逐渐有晶体析出，室温放置过夜养晶。乙酰胺基]-3-[（2-呋喃羰基）硫甲基]-3-头孢烯-4-羧酸盐盐酸盐，纯度≥98.5%。抽滤，得盐酸头孢噻呋湿品，30~35℃减压干燥 24 小时，盐酸头孢噻呋白色至类白色结晶性粉末 22.5g，纯度 98.9%。