



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108640931 B

(45)授权公告日 2020.03.24

(21)申请号 201810811127.X

(22)申请日 2018.07.23

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108640931 A

(43)申请公布日 2018.10.12

(73)专利权人 华北制药股份有限公司
地址 050015 河北省石家庄市和平东路388号

(72)发明人 米振瑞 段志钢 王平 刘明儒
仝雪霞 冯立峰 王新辉 崔丽珍
穆军明 闫峰 薛同山 敦海红
田万福 平爱光 司栋 于辉
吴瑞军 臧飞 徐颖

(74)专利代理机构 石家庄国域专利商标事务所
有限公司 13112
代理人 黄慧慧 苏艳肃

(51)Int.Cl.

C07D 501/18(2006.01)

C07D 501/12(2006.01)

(56)对比文件

CN 1357051 A,2002.07.03,全文.

刘越.7-ADCA反应结晶过程研究.《中国优秀博硕士学位论文全文数据库(博士)工程科技I辑》.2004,(第04期),正文第25-26、104页.

胡恩萍等,.基于粉末X射线衍射的7-ADCA晶体结构解析.《科学通报》.2006,第51卷(第15期),第1847-1850页.

杨建华等,.基于粉末X射线衍射的7-ADCA晶体结构解析改进.《四川大学学报(工程科学版)》.2010,第42卷(第4期),第181-184页.

审查员 刘辰

权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54)发明名称

一种7-ADCA晶体及其制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种7-ADCA晶体及其制备方法,该晶体的X-射线粉末衍射图谱如图1所示,其制备方法包括如下步骤:将7-ADCA加入水中,向其中加入碱溶液,调pH至溶解;向其中加入醇,形成醇/水混合体系的待结晶液;向待结晶液中加入酸,调pH至析晶,继续加入酸至pH=3.8~4.0,固液分离,将所得固体经洗涤、干燥,即可得到7-ADCA晶体。本发明在醇水混合溶媒体系中制备得到了新型7-ADCA晶体,该晶体在二氯甲烷/四甲基胍体系中易溶解,大幅改善了7-ADCA的溶解性能,以其为原料,利于获得更高质量的头孢类抗生素,具有广泛的工业应用前景。

1. 一种7-ADCA晶体,其特征在于,该晶体的X-射线粉末衍射图谱如图1所示。
2. 一种7-ADCA晶体的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:
 - (a) 将7-ADCA加入水中,向其中加入碱溶液,调pH至溶解;
 - (b) 向步骤(a)所得溶液中加入醇,形成醇/水混合体系的待结晶液;
 - (c) 向步骤(b)所得的待结晶液中加入酸,调pH至析晶,继续加入酸至pH=3.8~4.0,固液分离,将所得固体经洗涤、干燥,即可得到7-ADCA晶体。
3. 根据权利要求2所述的7-ADCA晶体的制备方法,其特征在于,步骤(b)中,所述醇包括甲醇、乙醇或其混合溶液。
4. 根据权利要求2所述的7-ADCA晶体的制备方法,其特征在于,步骤(b)中,所述醇/水混合体系的待结晶液中,水与醇的体积比为30~70:70~30。
5. 根据权利要求2所述的7-ADCA晶体的制备方法,其特征在于,步骤(c)中,在20~45℃下向步骤(b)所得的待结晶液中滴加酸。
6. 根据权利要求2所述的7-ADCA晶体的制备方法,其特征在于,步骤(c)中,所述酸为硫酸或盐酸。
7. 根据权利要求2所述的7-ADCA晶体的制备方法,其特征在于,步骤(c)中,所述酸的浓度为1~3mol/L。
8. 根据权利要求2所述的7-ADCA晶体的制备方法,其特征在于,步骤(c)中,向步骤(b)所得的待结晶液中加入酸,调pH=6.3±0.5至析晶,搅拌30~60min,再继续滴加酸。
9. 根据权利要求2所述的7-ADCA晶体的制备方法,其特征在于,步骤(c)中,滴加酸至pH=3.8~4.0后,降温至5~25℃,再进行固液分离。
10. 根据权利要求2所述的7-ADCA晶体的制备方法,其特征在于,步骤(a)中,在10~15℃、搅拌条件下滴加5%的氢氧化钠水溶液或氨水,调pH=7.8±0.2至7-ADCA溶解。

一种7-ADCA晶体及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体地说是涉及一种7-ADCA晶体及其制备方法。

背景技术

[0002] 7-氨基去乙酰氧基头孢菌素酸(7-ADCA)是合成头孢氨苄、头孢拉定、头孢羟氨苄、头孢他美酯抗生素原料药的母核。因此,7-ADCA的品质除化学指标(如含量、纯度、单杂、相关物质)外,其物理指标(如晶型、粒度分布、溶解性能等)对头孢类抗生素的质量、收率也将产生直接影响。

[0003] 在以7-ADCA为母核生产头孢类抗生素的过程中,首先是用四甲基胍或其它有机碱将7-ADCA溶解在有机溶剂中。在强碱环境中,现有的7-ADCA溶解性能差,溶解所需时间长,而且在溶解过程中难免产生降解,产生有色杂质,从而影响最终产品的质量和收率。而当7-ADCA的物理指标改善,特别是溶解性能提高后,即可减少溶解所需的时间,从而产生较少的杂质,进而提高以7-ADCA为原料制备得到的头孢类抗生素产品的品质。

[0004] 传统的7-ADCA结晶方法有两种,即酸性水相酸碱反应结晶和碱性水相酸碱反应结晶。酸性水相酸碱反应结晶工艺所得7-ADCA系六边型片状晶体,且含较多的团聚晶粒;碱性水相酸碱反应结晶工艺所得7-ADCA系四边型片状晶体。

[0005] 因此,开发新型的7-ADCA晶体制备方法,以制备得到具有高溶解性能的7-ADCA晶体,从而获得高质量的头孢类抗生素是重要的研究方向。

发明内容

[0006] 本发明的目的之一是提供一种7-ADCA晶体,以解决现有7-ADCA晶体在溶解时发生降解,产生有色杂质的问题。

[0007] 本发明的目的之二是提供一种7-ADCA晶体的制备方法,以制备得到该7-ADCA晶体。

[0008] 本发明的目的之一是这样实现的:

[0009] 一种7-ADCA晶体,其X-射线粉末衍射图谱如下述图1、表1所示,该图谱由 $\lambda=1.54059$ 埃的铜射线穿过单色仪丝滤器而获得。

[0010] 表1

d	I/I ₀
13.2232	100.0
6.6031	48.9
3.3024	7.5
3.1999	2.4
3.1620	3.1
2.8934	3.8
2.7965	1.8
2.6423	5.9

[0012] 其中,d为晶面间距;I/I₀为相对强度。

[0013] 本发明的目的之二是这样实现的:

[0014] 一种7-ADCA晶体的制备方法,包括如下步骤:

[0015] (a) 将7-ADCA加入水中,向其中加入碱溶液,调pH至溶解;

[0016] (b) 向步骤(a)所得溶液中加入醇,形成醇/水混合体系的待结晶液;

[0017] (c) 向步骤(b)所得的待结晶液中加入酸,调pH至析晶,继续加入酸至pH=3.8~4.0,固液分离,将所得固体经洗涤、干燥,即可得到7-ADCA晶体。

[0018] 步骤(a)中,所述碱溶液可以为本领域中已知的,优选为5%的氢氧化钠水溶液或氨水。

[0019] 优选地,将7-ADCA加入水中,在10~15℃、搅拌条件下滴加碱溶液,调pH=7.8±0.2至7-ADCA溶解。

[0020] 步骤(b)中,所述醇为可以溶解7-ADCA的醇,优选为低级醇;优选地,所述醇包括甲醇、乙醇或其混合溶液;更优选地,所述醇为甲醇或乙醇。

[0021] 所形成的醇/水混合体系的待结晶液中,水与醇的体积比为30~70:70~30,优选40~60:60~40。

[0022] 步骤(c)中,在20~45℃,优选35±5℃下向步骤(b)所得的待结晶液中加入酸,优选采用滴加方式将酸加入待结晶液中。

[0023] 可以采用本领域已知的酸,优选地,所述酸为硫酸或盐酸;所述酸的浓度可以为本领域技术人员常用的浓度,优选为1~3mol/L,更优选2±0.5 mol/L。

[0024] 优选地,向步骤(b)所得的待结晶液中加入酸,调pH=6.3±0.5至析晶,搅拌30~60min,再继续滴加酸。

[0025] 优选地,滴加酸至pH=3.8~4.0后,降温至5~25℃,再进行固液分离。

[0026] 所述固液分离可以采用本领域已知的方式进行,优选采用过滤方式。

[0027] 将固液分离后所得的晶体采用相应的醇进行洗涤,优选采用甲醇洗涤。

[0028] 优选地,将洗涤后的固体在50±5℃下真空干燥。

[0029] 本发明在醇水混合溶媒体系中制备得到了新型7-ADCA晶体,该晶体在二氯甲烷/四甲基胍体系中易溶解,大幅改善了7-ADCA的溶解性能,以其为原料,利于获得更高质量的头孢类抗生素,具有广泛的工业应用前景。

附图说明

[0030] 图1是实施例2所制备7-ADCA晶体的X-射线粉末衍射图谱。

具体实施方式

[0031] 实施例1 7-ADCA水溶液的制备

[0032] 称取7-ADCA粉末60g,投入到800ml纯水中;10~15℃,搅拌下滴加5%氨水~95ml,调pH=7.8±0.2至溶解,定容至1000ml容量瓶中,得6%的7-ADCA水溶液;待用。

[0033] 实施例2

[0034] 取实施例1的7-ADCA水溶液100ml,加入甲醇100ml,形成醇/水混合体系的待结晶液;控制待结晶液温度20℃,滴加2 mol/L硫酸,调pH值至析晶;搅拌40min;继续滴加2 mol/L硫酸至pH=3.8~4.0,用时100min;降温至8~10℃;过滤,用20ml甲醇洗涤,50±5℃真空干燥1.5h,得晶体5.88g。

[0035] 对所得晶体进行X-射线粉末衍射分析,由 $\lambda=1.54059$ 埃的铜射线穿过单色仪丝滤器而获得X-射线粉末衍射图谱,其结果如图1、表1所示。

[0036] X-射线粉末衍射数据(与表1相同):

d	I/I ₀
13.2232	100.0
6.6031	48.9
3.3024	7.5
3.1999	2.4
3.1620	3.1
2.8934	3.8
2.7965	1.8
2.6423	5.9

[0038] 其中,d为晶面间距;I/I₀为相对强度。

[0039] 实施例3

[0040] 取实施例1的7-ADCA水溶液100ml、水50ml,加入甲醇225ml,形成醇/水混合体系的待结晶液;控制待结晶液温度30℃,滴加2 mol/L硫酸,调pH值至析晶;搅拌40min;继续滴加2 mol/L硫酸至pH=3.8~4.0,用时110min;降温至10℃;过滤,用20ml甲醇洗涤,50±5℃真空干燥1.5h,得晶体5.90g。对所得晶体进行X-射线粉末衍射分析,其具有与图1、表1类似的X-射线粉末衍射图谱特征。

[0041] 对所得晶体进行X-射线粉末衍射分析,其具有与图1、表1类似的X-射线粉末衍射图谱特征。

[0042] 实施例4

[0043] 取实施例1的7-ADCA水溶液100ml、水50ml,加入甲醇225ml,形成醇/水混合体系的待结晶液;控制待结晶液温度38℃,滴加2 mol/L硫酸,调pH值至析晶;搅拌40min;继续滴加2 mol/L硫酸至pH=3.8~4.0,用时100min;降温至10℃;过滤,用20ml甲醇洗涤,50±5℃真空干燥1.5h,得晶体5.90g。对所得晶体进行X-射线粉末衍射分析,其具有与图1、表1类似的X-

射线粉末衍射图谱特征。

[0044] 实施例5

[0045] 取实施例1的7-ADCA水溶液100ml,加入乙醇100ml,形成醇/水混合体系的待结晶液;控制待结晶液温度30℃,滴加2 mol/L硫酸,调pH值至析晶;搅拌40min;继续滴加2 mol/L硫酸至pH=3.8~4.0,用时120min;降温至10℃;过滤,用20ml甲醇洗涤,50±5℃真空干燥1.5h,得晶体5.85g。对所得晶体进行X-射线粉末衍射分析,其具有与图1、表1类似的X-射线粉末衍射图谱特征。

[0046] 实施例6

[0047] 取实施例1的7-ADCA水溶液100ml、水100ml,加入甲醇200ml,形成醇/水混合体系的待结晶液;控制待结晶液温度35℃,滴加2 mol/L硫酸,调pH值至析晶;搅拌40min;继续滴加2 mol/L硫酸至pH=3.8~4.0,用时110min;降温至10℃;过滤,用20ml甲醇洗涤,50±5℃真空干燥1.5h,得晶体5.80g。对所得晶体进行X-射线粉末衍射分析,其具有与图1、表1类似的X-射线粉末衍射图谱特征。

[0048] 实施例7

[0049] 取实施例1的7-ADCA水溶液100ml,加入甲醇180ml,形成醇/水混合体系的待结晶液;控制待结晶液温度30℃,滴加2 mol/L硫酸,调pH值至析晶;搅拌40min;继续滴加硫酸至pH=3.8~4.0,用时120min;降温至10℃;过滤,用20ml甲醇洗涤,50±5℃真空干燥1.5h,得晶体5.92g。对所得晶体进行X-射线粉末衍射分析,其具有与图1、表1类似的X-射线粉末衍射图谱特征。

[0050] 实施例8

[0051] 取实施例1的7-ADCA水溶液100ml、水20ml,加入乙醇280ml,形成醇/水混合体系的待结晶液;控制待结晶液温度30℃,滴加2mol/L稀盐酸,调pH值至析晶;搅拌40min;继续滴加稀盐酸至pH=3.8~4.0,用时110min;降温至10℃;过滤,用20ml甲醇洗涤,50±5℃真空干燥1.5h,得晶体5.90g。对所得晶体进行X-射线粉末衍射分析,其具有与图1、表1类似的X-射线粉末衍射图谱特征。

[0052] 实施例9

[0053] 取实施例1的7-ADCA水溶液100ml、水100ml,加入甲醇240ml,形成醇/水混合体系的待结晶液;控制待结晶液温度30℃,滴加2 mol/L硫酸,调pH值至析晶;搅拌40min;继续滴加硫酸至pH=3.8~4.0,用时110min;降温至10℃;过滤,用20ml甲醇洗涤,50±5℃真空干燥1.5h,得晶体5.86g。对所得晶体进行X-射线粉末衍射分析,其具有与图1、表1类似的X-射线粉末衍射图谱特征。

[0054] 实施例10

[0055] 取实施例1的7-ADCA水溶液100ml、水50ml,加入乙醇150ml,形成醇/水混合体系的待结晶液;控制待结晶液温度30℃,滴加2 mol/L硫酸,调pH值至析晶;搅拌40min;继续滴加硫酸至pH=3.8~4.0,用时100min;降温至10℃;过滤,用20ml甲醇洗涤,50±5℃真空干燥1.5h,得晶体5.90g。对所得晶体进行X-射线粉末衍射分析,其具有与图1、表1类似的X-射线粉末衍射图谱特征。

[0056] 实例11

[0057] 取实施例1的7-ADCA水溶液100ml、水50ml,加入乙醇50ml及甲醇100ml,形成醇/水

混合体系的待结晶液；控制待结晶液温度45℃，滴加2 mol/L硫酸，调pH值至析晶；搅拌40min；继续滴加硫酸至pH=3.8~4.0，用时100min；降温至10℃；过滤，用20ml甲醇洗涤，50±5℃真空干燥1.5h，得晶体5.92g。对所得晶体进行X-射线粉末衍射分析，其具有与图1、表1类似的X-射线粉末衍射图谱特征。

[0058] 实施例12

[0059] 取实施例1的7-ADCA水溶液100ml、水50ml，加入甲醇65ml，形成醇/水混合体系的待结晶液；控制待结晶液温度35℃，滴加2 mol/L硫酸，调pH值至析晶；搅拌40min；继续滴加硫酸至pH=3.8~4.0，用时100min；降温至10℃；过滤，用20ml甲醇洗涤，50±5℃真空干燥1.5h，得晶体5.89g。对所得晶体进行X-射线粉末衍射分析，其具有与图1、表1类似的X-射线粉末衍射图谱特征。

[0060] 实施例13 溶解实验

[0061] 取5.0g实施例1制得的7-ADCA晶体和5.0g实施例2制得的7-ADCA晶体，共计10.0g，投入到25ml二氯甲烷中，搅拌下降温至0~5℃；加入四甲基胍6.0ml，搅拌180秒溶解。

[0062] 实施例14 溶解实验

[0063] 取5.0g实施例9制得的7-ADCA晶体和5.0g实施例10制得的7-ADCA晶体，共计10.0g，投入到25ml二氯甲烷中，搅拌下降温至0~-5℃；加入四甲基胍6.0ml，搅拌240秒溶解。

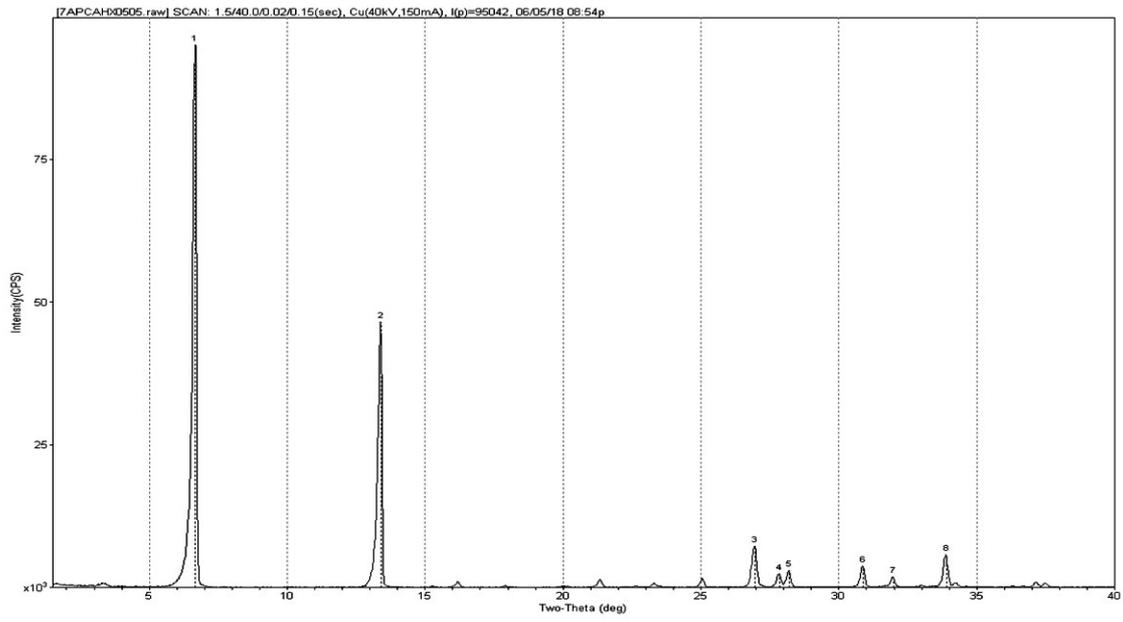


图1