



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106317075 B

(45)授权公告日 2019.02.12

(21)申请号 201610711102.3

(22)申请日 2016.08.23

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106317075 A

(43)申请公布日 2017.01.11

(73)专利权人 中国医药集团总公司四川抗菌素
工业研究所

地址 610051 四川省成都市成华区龙潭工
业园华冠路168号

(72)发明人 陈林 李江红 石克金 苟小军
黄啸 任凤英 杨晨 王炜 刘崑
张淋淋

(74)专利代理机构 北京众合诚成知识产权代理
有限公司 11246

代理人 裴娜

(51)Int.Cl.

C07D 501/06(2006.01)

C07D 501/54(2006.01)

(56)对比文件

EP 2116545 A1,2009.11.11,

CN 101891755 A,2010.11.24,

钟好,等.头孢磺啶合成工艺的改进.《华西
药理学杂志》.2007,第22卷(第2期),183-186.

薛哲.头孢磺啶钠的合成工艺研究及新的头
孢类化合物的制备.《南昌大学医学院硕士研究
生学位论文》.2008,1-33.

审查员 孙静

权利要求书2页 说明书8页

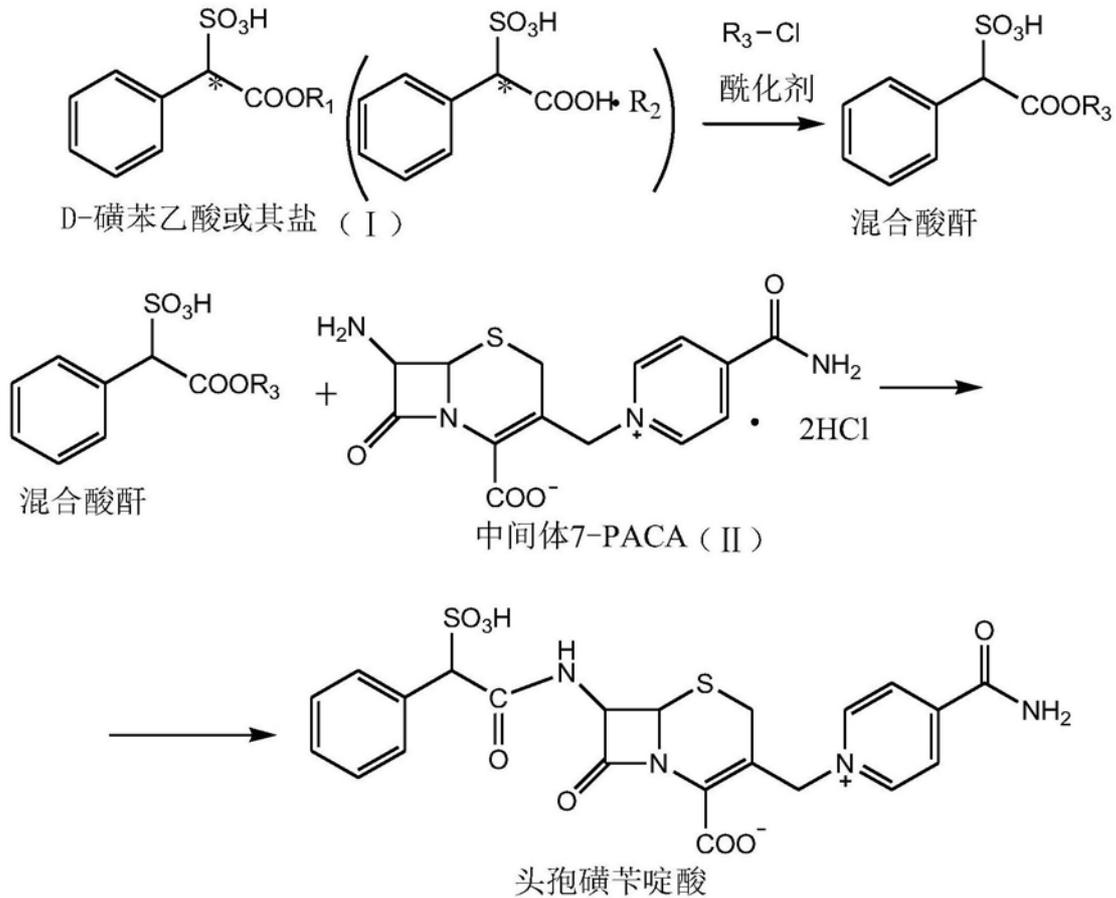
(54)发明名称

一种头孢磺苄啶酸的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种头孢磺苄啶酸的制备方法,包括以下步骤:中间体D-磺苯乙酸或其盐与酰化剂反应制成混合酸酐;关键中间体7-PACA在有机碱或无机碱的作用下一温度下溶解于溶剂中得7-PACA溶液;将混合酸酐溶液滴加入7-PACA溶液中,充分反应、后处理得到头孢磺苄啶酸。本发明采用新的合成路线用混合酸酐法进行7-位缩合反应,条件温和,工艺稳定,易于操作,解决了现有方法合成头孢磺苄啶时由于磺苯乙酰氯难制备,或者酰氯不稳定,或者中间体在后续反应中不稳定从而导致工艺不稳定的问题。

1. 一种头孢磺苄啶酸的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:中间体D-磺苯乙酸或其盐(I)与酰化剂反应制成混合酸酐;关键中间体7-PACA(II)在碱的作用下于一定温度下溶解于溶剂中得7-PACA溶液;将混合酸酐溶液滴加入7-PACA溶液中,充分反应、后处理得到头孢磺苄啶酸;



其中, R_1 为H、Li、Na、K、Mg或Ca; R_2 为三甲胺、三乙胺、二异丙基乙胺或N-甲基吗啉; $R_3\text{-Cl}$ 为:氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、氯甲酸异丙酯、氯甲酸丁酯、特戊酰氯、甲烷磺酰氯、苯磺酰氯、对甲基苯磺酰氯;

所述头孢磺苄啶酸的制备方法具体为:

步骤1,D-磺苯乙酸或其盐加入有机溶剂中,降温至 -15°C 至 -20°C ,加入碱,控温到 -10°C 以下,加入酰化剂,保温搅拌1-3h,得到混合酸酐溶液;

步骤2,将7-PACA加入溶剂中, -30°C ~ 30°C 加入碱,控温到 -10°C 以下7-PACA溶解得7-PACA溶液;

步骤3,将所述混合酸酐溶液滴加入所述7-PACA溶液中,有机碱维持pH4.5-8.5,温度维持 -30°C ~ 30°C ,充分反应使反应液中7-PACA含量 $\leq 3\%$;充分反应后加入纯化水搅拌,分相,对水相脱色后过滤,洗涤滤饼,加入有机溶剂,用酸调节pH至1.3-1.5,养晶4h后经过滤、洗涤、烘干得头孢磺苄啶酸。

2.如权利要求1所述的一种头孢磺苄啶酸的制备方法,其特征在于,所述步骤1中酰化剂为氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、氯甲酸异丙酯、氯甲酸异丁酯、甲烷磺酰氯、对甲苯磺酰氯、苯磺酰氯或特戊酰氯。

3. 如权利要求1所述的一种头孢磺苄啉酸的制备方法,其特征在于,D-磺苯乙酸或其盐与酰化剂反应的溶剂选自三氯甲烷、二氯甲烷、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、甲基异丁基酮、丙酮、乙腈中任一种或两种以上组成的混合溶剂。

4. 如权利要求1所述的一种头孢磺苄啉酸的制备方法,其特征在于,所述关键中间体7-PACA为游离的内盐,或者为其与酸形成的盐,所述与酸形成的盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲酸盐或乙酸盐。

5. 如权利要求1所述的一种头孢磺苄啉酸的制备方法,其特征在于,所述步骤1中碱为有机碱或无机碱,所述有机碱为三乙胺、吡啶、N-甲基吗啉、二异丙基乙胺或4-甲基吡啶,所述无机碱为碳酸钾或碳酸钠;步骤2中碱为有机碱或无机碱,所述有机碱选自三乙胺、吡啶、N-甲基吗啉、二异丙基乙胺、4-甲基吡啶、二乙胺、四甲基胍、甲醇钠或乙醇钠,所述无机碱选自碳酸钾或碳酸钠。

6. 如权利要求1所述的一种头孢磺苄啉酸的制备方法,其特征在于,溶解7-PACA的溶剂为有机溶剂或水与有机溶剂的混合溶剂;所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、四氢呋喃、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈中任一种或两种以上组成的混合溶剂。

7. 如权利要求1所述的一种头孢磺苄啉酸的制备方法,其特征在于,所述步骤3中混合酸酐溶液与7-PACA溶液反应体系的pH值用有机碱维持在4.5-8.5;所述有机碱为三乙胺、二乙胺、三甲胺或四甲基胍。

8. 如权利要求1所述的一种头孢磺苄啉酸的制备方法,其特征在于,所述D-磺苯乙酸或其盐(I)与酰化剂的摩尔比为1:0.9—2.0;D-磺苯乙酸与碱的摩尔比为1:2—2.5,D-磺苯乙酸盐与碱的摩尔比为1:0.1—1.5;7-PACA(II)与D-磺苯乙酸或其盐(I)的摩尔比为1:1—5;7-PACA(II)与碱的摩尔比为1:2—5。

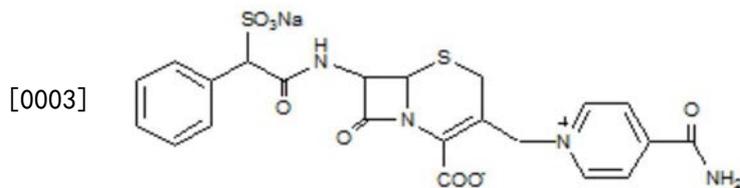
一种头孢磺苄啉酸的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物合成技术领域,具体地说,涉及一种头孢磺苄啉酸的制备方法。

背景技术

[0002] 1964年,首个头孢菌素——头孢噻吩上市,自此以后,头孢类药物得到蓬勃发展,迄今已有60余种在全球生产销售。头孢磺苄啉属于第三代头孢类抗生素,英文名称 cefsulodine,又名磺吡苄头孢菌素、达克舒林、头孢磺吡酮等,由日本武田药品公司开发,属第一个抗绿脓杆菌注射用头孢类抗生素。临床上主要用于各种由绿脓杆菌引起的败血症、肺炎、支气管炎、支气管扩张合并症、肾盂肾炎、膀胱炎、腹膜炎、创伤或烧伤的继发性感染,疗效确切。药用形式为钠盐,即头孢磺苄啉钠,化学名称为:(6R,7R)-3-[1-(4-氨基甲酰基吡啶鎓)-甲基]-8-氧代-7-[(2R)-2-苯基-2-磺酸钠乙酰胺基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸单钠盐,分子式: $C_{22}H_{19}N_4NaO_8S_2$,分子量:554.53,CA登录号:52152-93-9,结构式为:

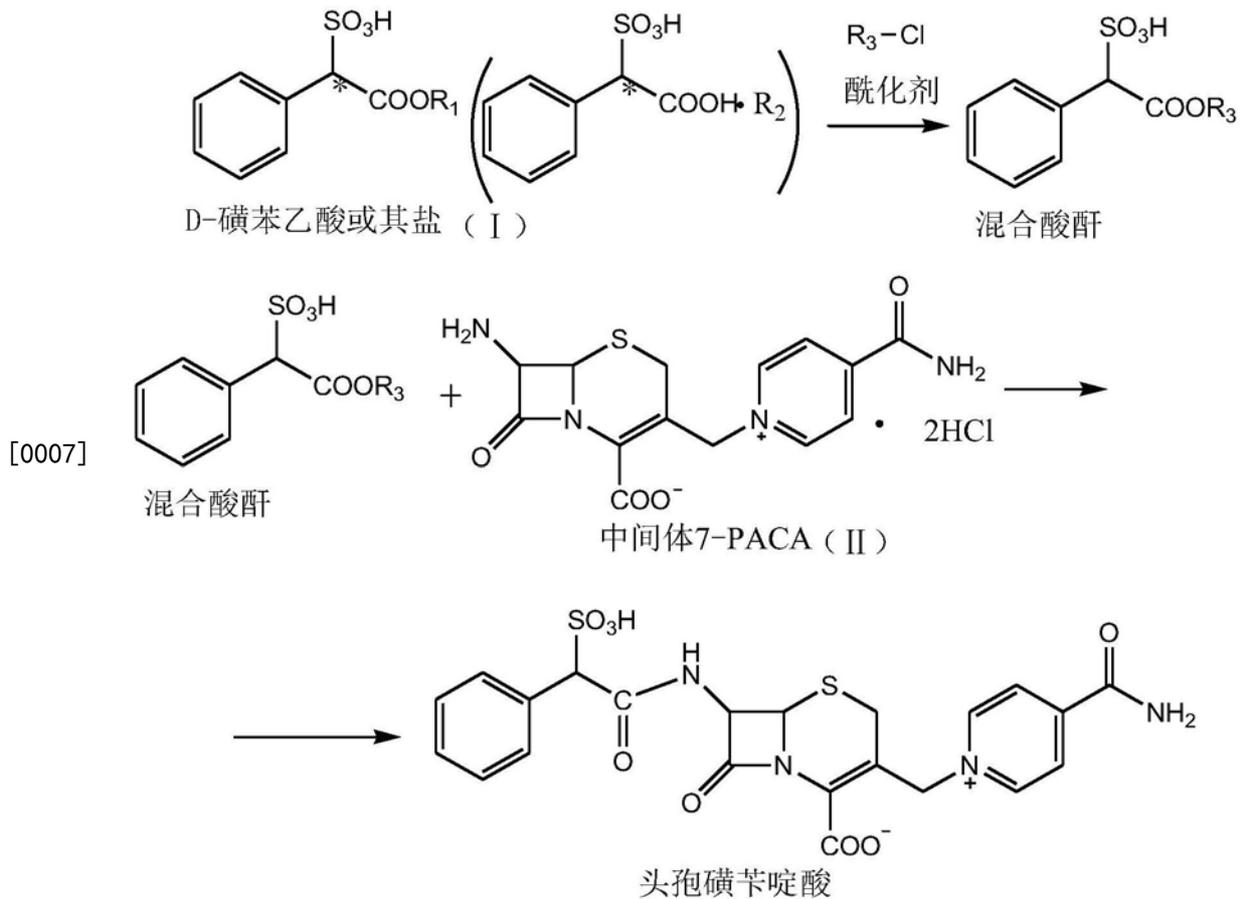


[0004] 头孢磺苄啉是一种半合成头孢类抗生素,以7-ACA为母核。该药多是以7-ACA、D-磺苄乙酰氯进行酰化反应,然后再与异烟酰胺季胺化制得。或者7-ACA先与异烟酰胺在3-位进行胺季胺化制得关键中间体7-PACA,再与磺苄乙酰氯进行酰化反应制得头孢磺苄啉,转钠盐得到头孢磺苄啉钠。由于磺苄乙酰氯难制备,或者酰氯不稳定,或者中间体在后续反应中不稳定,且对设备具有腐蚀性,导致目前的工艺存在许多不足。

发明内容

[0005] 有鉴于此,本发明针对上述的问题,提供了一种头孢磺苄啉酸的制备方法,工艺稳定,易产业化。

[0006] 为了解决上述技术问题,本发明公开了一种头孢磺苄啉酸的制备方法,包括以下步骤:中间体D-磺苄乙酸或其盐(I)与酰化剂反应制成混合酸酐;关键中间体7-PACA(II)在碱的作用下于一定温度下溶解于溶剂中得7-PACA溶液;将混合酸酐溶液滴加入7-PACA溶液中,充分反应、后处理得到头孢磺苄啉酸;



[0008] 其中, R_1 为H、Li、Na、K、Mg或Ca; R_2 为三甲胺、三乙胺、二异丙基乙胺或N-甲基吗啉; R_3-Cl 为:氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、氯甲酸异丙酯、氯甲酸丁酯、特戊酰氯、甲烷磺酰氯、苯磺酰氯、对甲基苯磺酰氯。

[0009] 进一步地,所述头孢磺苄啉酸的制备方法具体为:

[0010] 步骤1, D-磺苯乙酸或其盐加入有机溶剂中, 降温至 -15°C 至 -20°C , 加入碱, 控温到 -10°C 以下, 加入酰化剂, 保温搅拌1-3h, 得到混合酸酐溶液;

[0011] 步骤2, 将7-PACA加入溶剂中, -30°C ~ 30°C 加入碱, 控温到 -10°C 以下7-PACA溶解得7-PACA溶液;

[0012] 步骤3, 将所述混合酸酐溶液滴加入所述7-PACA溶液中, 有机碱维持pH4.5-8.5, 温度维持 -30°C ~ 30°C , 充分反应使反应液中7-PACA含量 $\leq 3\%$; 充分反应后加入纯化水搅拌, 分相, 对水相脱色后过滤, 洗涤滤饼, 加入有机溶剂, 用酸调节pH至1.3-1.5, 养晶4h后经过滤、洗涤、烘干得头孢磺苄啉酸。

[0013] 进一步地, D-磺苯乙酸的盐为锂盐、钠盐、钾盐、三乙胺盐、三甲胺盐、N-甲基吗啉盐、二异丙基乙胺盐、钙盐或镁盐。

[0014] 进一步地, 所述步骤1中酰化剂为氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、氯甲酸异丙酯、氯甲酸异丁酯、甲烷磺酰氯、对甲苯磺酰氯、苯磺酰氯或特戊酰氯。

[0015] 进一步地, D-磺苯乙酸或其盐与酰化剂反应的溶剂选自三氯甲烷、二氯甲烷、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、甲基异丁基酮、丙酮、乙腈中任一种或两种以上组成的混合溶剂。

[0016] 进一步地, 所述关键中间体7-PACA为游离的内盐, 或者为其与酸形成的盐, 所述与

酸形成的盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲酸盐或乙酸盐。

[0017] 进一步地,所述步骤1中碱为有机碱或无机碱,所述有机碱为三乙胺、吡啶、N-甲基吗啉、二异丙基乙胺或4-甲基吡啶,所述无机碱为碳酸钾、碳酸钠、甲醇钠或乙醇钠;步骤2中碱为有机碱或无机碱,所述有机碱选自三乙胺、吡啶、N-甲基吗啉、二异丙基乙胺、4-甲基吡啶、二乙胺、四甲基胍、甲醇钠或乙醇钠,所述无机碱选自碳酸钾或碳酸钠。

[0018] 进一步地,溶解7-PACA的溶剂为有机溶剂或水与有机溶剂的混合溶剂;所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、四氢呋喃、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈中任一种或两种以上组成的混合溶剂。

[0019] 进一步地,所述步骤3中混合酸酐溶液与7-PACA溶液反应体系的pH值用有机碱维持在4.5-8.5;所述有机碱为三乙胺、二乙胺、三甲胺或四甲基胍。

[0020] 进一步地,所述D-磺苯乙酸或其盐(I)与酰化剂的摩尔比为1:0.9—2.0;D-磺苯乙酸与碱的摩尔比为1:2—2.5,D-磺苯乙酸盐与碱的摩尔比为1:0.1—1.5;7-PACA(II)与D-磺苯乙酸或其盐(I)的摩尔比为1:1—5;7-PACA(II)与碱的摩尔比为1:2—5。

[0021] 与现有技术相比,本发明可以获得包括以下技术效果:

[0022] (1) 本发明通过将中间体D-磺苯乙酸或其盐与酰化剂反应制成混合酸酐,将混合酸酐溶液加入7-PACA溶液中,充分反应、后处理得到头孢磺苄啉酸;采用新的合成路线用混合酸酐法进行7-位缩合反应,条件温和,工艺稳定,易于操作,解决了现有方法合成头孢磺苄啉时由于磺苯乙酰氯难制备,或者酰氯不稳定,或者中间体在后续反应中不稳定从而导致工艺不稳定的问题;

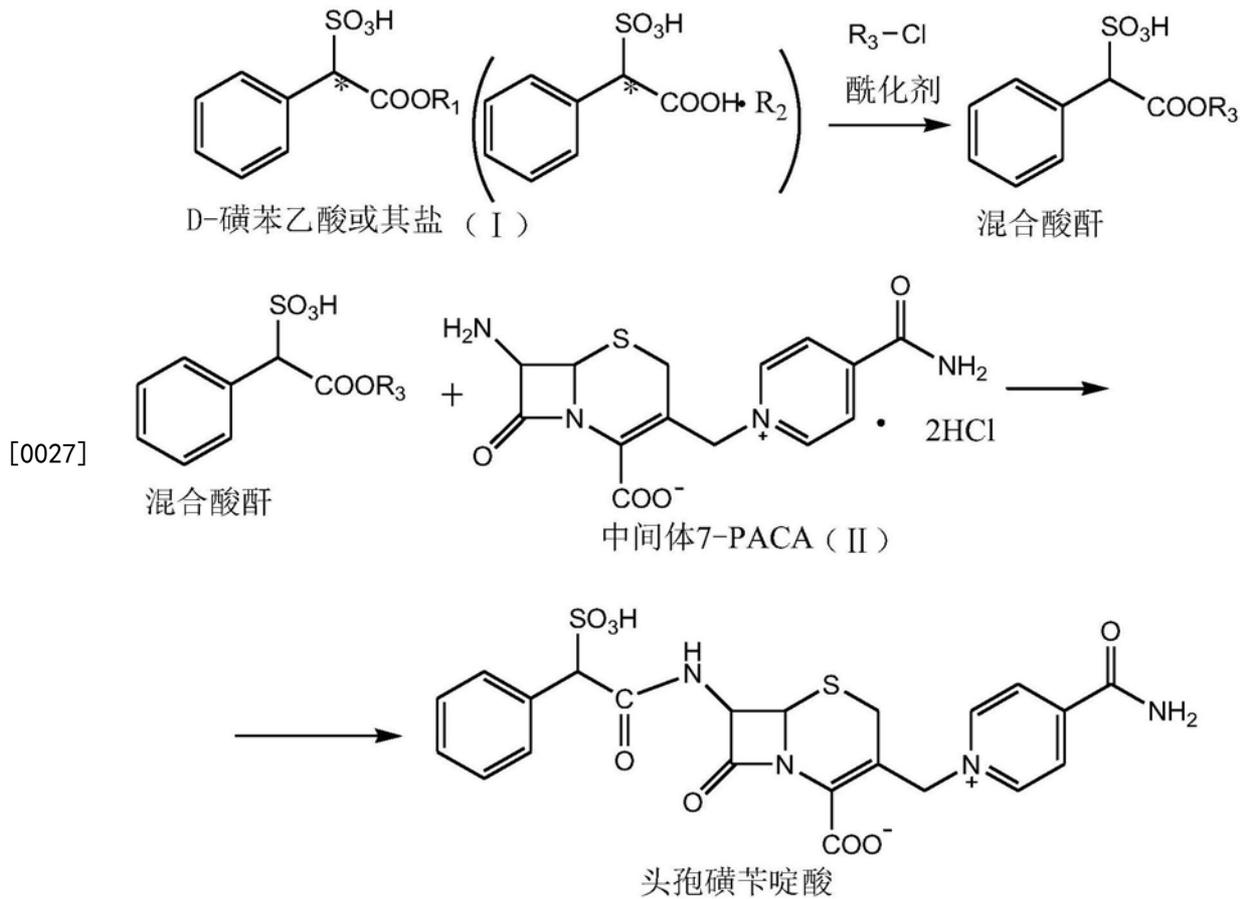
[0023] (2) 本发明方法工艺稳定可行,工业上容易实现产业化,产品收率高,质量好。

[0024] 当然,实施本发明的任一产品并不一定需要同时达到以上所述的所有技术效果。

具体实施方式

[0025] 以下将配合实施例来详细说明本发明的实施方式,藉此对本发明如何应用技术手段来解决技术问题并达成技术功效的实现过程能充分理解并据以实施。

[0026] 本发明一种头孢磺苄啉酸的制备方法,包括以下步骤:中间体D-磺苯乙酸或其盐(I)与酰化剂反应制成混合酸酐;关键中间体7-PACA(II)在碱的作用下于一定温度下溶解于溶剂中得7-PACA溶液;将混合酸酐溶液滴加入7-PACA溶液中,充分反应、后处理得到头孢磺苄啉酸;



[0028] 其中, R_1 为 H、Li、Na、K、Mg 或 Ca; R_2 为三甲胺、三乙胺、二异丙基乙胺或 N-甲基吗啉; R_3-Cl 为: 氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、氯甲酸异丙酯、氯甲酸丁酯、特戊酰氯、甲烷磺酰氯、苯磺酰氯、对甲基苯磺酰氯。

[0029] 进一步地, 所述头孢磺苄啉酸的制备方法具体为:

[0030] 步骤1, D-磺苯乙酸混合酸酐的制备

[0031] D-磺苯乙酸或其盐加入有机溶剂中, 降温至 -15°C 至 -20°C , 加入碱, 控温到 -10°C 以下, 加入酰化剂, 保温搅拌 1-3h, 得到混合酸酐溶液;

[0032] 其中, D-磺苯乙酸或其盐 (I) 与酰化剂的摩尔比为 1:0.9—2.0, 优选 1:1.3。D-磺苯乙酸与碱的摩尔比为 1:2—2.5, D-磺苯乙酸盐与碱的摩尔比为 1:0.1—1.5。

[0033] 步骤2, 7-PACA 溶液的制备

[0034] 将 7-PACA 加入溶剂中, -30°C ~ 30°C 加入碱, 7-PACA 溶解得 7-PACA 溶液;

[0035] 其中, 7-PACA (II) 与 D-磺苯乙酸或其盐 (I) 的摩尔比为 1:1—5, 优选 1:2.5—3.5。7-PACA (II) 与碱的摩尔比为 1:2—5, 优选 1:2.5—3.5。

[0036] 步骤3, 头孢磺苄啉酸的制备

[0037] 将所述混合酸酐溶液滴加入所述 7-PACA 溶液中, 有机碱维持 pH 4.5—8.5, 温度维持 -30°C ~ 30°C , 充分反应使反应液中 7-PACA 含量 $\leq 3\%$; 充分反应后加入纯化水搅拌, 分相, 对水相脱色后过滤, 洗涤滤饼, 加入有机溶剂, 用酸调节 pH 至 1.3—1.5, 养晶 4h 后经过滤、洗涤、烘干得头孢磺苄啉酸。

[0038] 进一步地, 步骤1中 D-磺苯乙酸的盐为锂盐、钠盐、钾盐、三乙胺盐、三甲胺盐、N-甲基吗啉盐、二异丙基乙胺盐、钙盐或镁盐, 优选钠盐、钾盐、三乙胺盐。

[0039] 进一步地,步骤1中酰化剂选自氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、氯甲酸异丙酯、氯甲酸异丁酯、甲烷磺酰氯、对甲苯磺酰氯、苯磺酰氯或特戊酰氯,优选甲烷磺酰氯和特戊酰氯。

[0040] 进一步地,步骤1中碱为有机碱或无机碱,所述有机碱为三乙胺、吡啶、N-甲基吗啉、二异丙基乙胺或4-甲基吡啶,所述无机碱为碳酸钾、碳酸钠、甲醇钠或乙醇钠。

[0041] 进一步地,步骤1中D-磺苯乙酸或其盐与酰化剂反应的溶剂选自三氯甲烷、二氯甲烷、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、甲基异丁基酮、丙酮、乙腈中任一种或两种以上组成的混合溶剂,优选二氯甲烷和N,N-二甲基乙酰胺的混合溶剂。

[0042] 进一步地,步骤2中关键中间体7-PACA为游离的内盐,或者为其与酸形成的盐,如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐等,优选盐酸盐。

[0043] 进一步地,步骤2中碱为有机碱或无机碱,所述有机碱选自三乙胺、吡啶、N-甲基吗啉、二异丙基乙胺、4-甲基吡啶、二乙胺、四甲基胍、甲醇钠或乙醇钠,所述无机碱选自碳酸钾或碳酸钠。

[0044] 进一步地,步骤2中溶解7-PACA的温度控制在 $-30^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$,优选 $-20^{\circ}\text{C}\sim -10^{\circ}\text{C}$ 。

[0045] 进一步地,步骤2中溶解7-PACA的溶剂为有机溶剂或水与水溶性有机溶剂的混合溶剂;所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、丙酮、四氢呋喃、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺中任一种或两种以上组成的混合溶剂,优选丙酮和水的混合溶剂。

[0046] 进一步地,步骤3中混合酸酐溶液与7-PACA溶液反应体系的pH值用有机碱维持在4.5-8.5,优选6.0-7.0;所述有机碱选自三乙胺、二乙胺、N-甲基吗啉或四甲基胍,优选三乙胺。

[0047] 实施例1

[0048] 步骤1,D-磺苯乙酸混合酸酐的制备

[0049] D-磺苯乙酸钠盐165.2克(0.6937mol)加入800mL二氯甲烷及80mL DMF中,降温至 -15°C ,滴加三乙胺19.2mL(0.1338mol),控温到 -10°C 以下,滴加76.8mL特戊酰氯(0.6243mol),保温搅拌3h,得到D-磺苯乙酸的混合酸酐溶液;

[0050] 步骤2,7-PACA溶液的制备

[0051] 将310.8克(0.6937mol)7-PACA加入纯化水1500mL和丙酮1500mL的混合溶剂中,降温到 0°C 以下,加入三乙胺175.5克(1.734mol),温度控制 0°C 以下,7-PACA溶解得7-PACA溶液;

[0052] 步骤3,头孢磺苄啉酸的制备

[0053] 将D-磺苯乙酸的混合酸酐溶液加入到7-PACA溶液中,反应60min,过程中,用三乙胺维持pH6-7,充分反应使反应液中7-PACA含量 $\leq 3\%$;加入纯化水500ml,搅拌分液,有机层再加入纯化水100ml提取,合并水相,加入活性炭脱色后过滤,少量水洗涤滤饼,加入丙酮300ml,用4mol/L的盐酸调节pH至1.3-1.5,养晶4h后过滤,水/丙酮(1/1)、丙酮洗涤,于 30°C 真空干燥6h,得头孢磺苄啉酸142.0克,纯度96.1%。

[0054] 实施例2

[0055] 步骤1,D-磺苯乙酸混合酸酐的制备

[0056] D-磺苯乙酸钠盐177.2克(0.6937mol)加入800mL二氯甲烷/80mL N,N-二甲基乙酰胺中,降温至 -15°C ,滴加吡啶82.3克(1.04mol),控温到 -10°C 以下,滴加甲磺酰氯181.1克(1.3874mol),保温搅拌1h,得到D-磺苯乙酸的混合酸酐溶液;

[0057] 步骤2,7-PACA溶液的制备

[0058] 将103.5克(0.2312mol) 7-PACA加入300毫升N,N-二甲基乙酰胺中,降温到-20℃加入四甲基胍144.7毫升(1.156mol),温度控制-10℃以下,7-PACA溶解得7-PACA溶液;

[0059] 步骤3,头孢磺苄啉酸的制备

[0060] 将D-磺苯乙酸的混合酸酐溶液加入到7-PACA溶液中,反应60min,过程中,用四甲基胍维持pH6-7,充分反应使反应液中7-PACA含量 $\leq 3\%$;加入纯化水500ml,搅拌分液,有机层再加入纯化水100ml提取,合并水相,加入活性炭脱色后过滤,少量水洗涤滤饼,加入乙醇300ml,用4mol/L的盐酸调节pH至1.3-1.5,养晶4h后过滤,水/乙醇(1/1)、乙醇洗涤,于30℃真空干燥6h,得头孢磺苄啉酸71.5克,纯度97.9%。

[0061] 实施例3

[0062] 步骤1,D-磺苯乙酸混合酸酐的制备

[0063] D-磺苯乙酸三乙胺盐220克(0.6937mol)加入1000毫升三氯甲烷/100毫升DMF中,降温至-15℃,滴加N-甲基吗啉92.0毫升(0.6937mol),控温到-10℃以下,滴加氯甲酸甲酯86.3克(0.9131mol),保温搅拌3h,得到D-磺苯乙酸的混合酸酐溶液;

[0064] 步骤2,7-PACA溶液的制备

[0065] 将100克(0.2232mol) 7-PACA加入甲醇中,降温到-10℃加入四甲基胍98.0毫升(0.7829mol),温度控制-20℃以下,7-PACA溶解得7-PACA溶液;

[0066] 步骤3,头孢磺苄啉酸的制备

[0067] 将D-磺苯乙酸的混合酸酐溶液加入到7-PACA溶液中,反应60min,过程中,用四甲基胍维持pH6-7,充分反应使反应液中7-PACA含量 $\leq 3\%$;加入纯化水500ml,搅拌分液,有机层再加入纯化水100ml提取,合并水相,加入活性炭脱色后过滤,少量水洗涤滤饼,加入甲醇300ml,用4mol/L的盐酸调节pH至1.3-1.5,养晶4h后过滤,水/甲醇(1/1)、甲醇洗涤,于30℃真空干燥6h,得头孢磺苄啉酸74.5克,纯度98.1%。

[0068] 实施例4

[0069] 步骤1,D-磺苯乙酸混合酸酐的制备

[0070] D-磺苯乙酸钙盐178克(0.6937mol)加入850毫升甲基异丁基酮/85毫升DMF中,降温至-15℃,滴加甲基吡啉13.06克(0.1388mol),控温到-10℃以下,滴加氯甲酸异丙酯112克(0.91mol),保温搅拌2h,得到D-磺苯乙酸的混合酸酐溶液;

[0071] 步骤2,7-PACA溶液的制备

[0072] 将100克(0.2232mol) 7-PACA加入100毫升N,N-二甲基甲酰胺/300毫升水中,降温到0℃加入二乙胺53.7克(0.74mol),温度控制-30℃以下,7-PACA溶解得7-PACA溶液;

[0073] 步骤3,头孢磺苄啉酸的制备

[0074] 将D-磺苯乙酸的混合酸酐溶液加入7-PACA溶液中,反应60min,二乙胺维持pH7-8.5,-10℃充分反应使反应液中7-PACA含量 $\leq 3\%$;加入纯化水500ml,搅拌分液,有机层再加入纯化水100ml,分液,合并水相,加入活性炭脱色后过滤,少量水洗涤滤饼,加入异丙醇,用4mol/L的盐酸调节pH至1.3-1.5,养晶4h后过滤,水/异丙醇(1/1)、异丙醇洗涤,于30℃真空干燥6h,得头孢磺苄啉酸70.5克,纯度97.6%。

[0075] 实施例5

[0076] 步骤1,D-磺苯乙酸混合酸酐的制备

[0077] D-磺苯乙酸锂盐154.7克(0.6937mol)加入100mL N,N-二甲基甲酰胺/700mL二氯甲烷中,降温至-15℃,滴加三乙胺19.2mL(0.1388mol),控温到-10℃以下,滴加氯甲酸乙酯99.0克(0.91mol),保温搅拌3h,得到D-磺苯乙酸的混合酸酐溶液;

[0078] 步骤2,7-PACA溶液的制备

[0079] 将155.4克(0.3469mol)7-PACA加入300ml四氢呋喃/300ml水中,降温到0℃加入三乙胺155.8ml(1.1184mol),温度控制-20℃以下,7-PACA溶解得7-PACA溶液;

[0080] 步骤3,头孢磺苄啶酸的制备

[0081] 将D-磺苯乙酸的混合酸酐溶液加入7-PACA溶液中,反应60min,三乙胺维持pH7-8.5,-10℃充分反应使反应液中7-PACA含量 $\leq 3\%$;加入纯化水500ml,搅拌分液,有机层再加入纯化水100ml,分液,合并水相,加入活性炭脱色后过滤,少量水洗涤滤饼,加入异丙醇,用4mol/L的盐酸调节pH至1.3-1.5,养晶4h后过滤,水/异丙醇(1/1)、异丙醇洗涤,于30℃真空干燥6h,得头孢磺苄啶酸102.0克,纯度97.9%。

[0082] 实施例6

[0083] 步骤1,D-磺苯乙酸混合酸酐的制备

[0084] D-磺苯乙酸镁盐165.2克(0.6937mol)加入400ml甲基异丁基酮和400ml丙酮的混合溶剂中,降温至-15℃,滴加二异丙基乙胺17.94克(0.1388mol)控温到-10℃以下,滴加苯磺酰氯160.7克(0.912mol),保温搅拌3h,得到D-磺苯乙酸的混合酸酐溶液;

[0085] 步骤2,7-PACA溶液的制备

[0086] 将100克(0.2232mol)7-PACA加入100ml纯化水和400ml乙醇的混合溶剂中,-20℃加入三乙胺77.9ml(0.5592mol),温度控制0℃以下,7-PACA溶解得7-PACA溶液;

[0087] 步骤3,头孢磺苄啶酸的制备

[0088] 将D-磺苯乙酸的混合酸酐溶液加入7-PACA溶液中,反应60min,三乙胺维持pH7-8.5,-10℃充分反应使反应液中7-PACA含量 $\leq 3\%$;加入纯化水500ml,搅拌分液,有机层再加入纯化水100ml,分液,合并水相,加入活性炭脱色后过滤,少量水洗涤滤饼,加入乙醇,用4mol/L的盐酸调节pH至1.3-1.5,养晶4h后过滤,水/乙醇(1/1)、乙醇洗涤,于30℃真空干燥6h,得头孢磺苄啶酸70.0克,纯度97.8%。

[0089] 实施例7

[0090] 步骤1,D-磺苯乙酸混合酸酐的制备

[0091] D-磺苯乙酸173.9克(0.6937mol)加入200mlDMF和600ml二氯甲烷的混合溶剂中,降温至-15℃,滴加三乙胺153.6克(1.517mol),控温到-10℃以下,滴加特戊酰氯110.3克(0.9121mol),保温搅拌30min,得到D-磺苯乙酸的混合酸酐溶液;

[0092] 步骤2,7-PACA溶液的制备

[0093] 将100克(0.2232mol)7-PACA加入100ml纯化水和400ml乙醇的混合溶剂中,0℃加入三乙胺77.9ml(0.5592mol),温度控制0℃以下,7-PACA溶解得7-PACA溶液;

[0094] 步骤3,头孢磺苄啶酸的制备

[0095] 将D-磺苯乙酸的混合酸酐溶液加入7-PACA溶液中,反应60min,三乙胺维持pH7-8.5,-10℃充分反应使反应液中7-PACA含量 $\leq 3\%$;加入纯化水500ml,搅拌分液,有机层再加入纯化水100ml,分液,合并水相,加入活性炭脱色后过滤,少量水洗涤滤饼,加入乙醇,用4mol/L的盐酸调节pH至1.3-1.5,养晶4h后过滤,水/乙醇(1/1)、乙醇洗涤,于30℃真空干燥

6h, 得头孢磺苄啉酸75.0克, 纯度98.8%。

[0096] 参考例

[0097] 将本发明制备的头孢磺苄啉酸与碳酸氢钠反应制备头孢磺苄啉钠:

[0098] 将11克碳酸氢钠溶解于400克纯化水中, 加入70g头孢磺苄啉酸, 加入活性炭1.5g, 搅拌30min后过滤, 并用30克纯化水洗涤滤饼; 向滤液中加入乙醇约1000ml, 养晶1小时, 再加入480ml乙醇, 0℃冷却, 养晶2小时; 然后过滤, 并用冷丙酮洗涤滤饼两次; 最后真空干燥6小时, 得头孢磺苄啉钠约52克。非无菌头孢磺苄啉钠除无菌相关项外, 均符合日本药典标准。

[0099] 头孢磺苄啉钠的表征:

[0100] 核磁共振氢谱分析: HNMR (D_2O , 400M, TMS为内标): δ 3.12 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 3.64 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 5.10 (1H, s), 5.21 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.40 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 5.65 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 5.73 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.41~7.65 (5H, m), 8.25 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 9.03 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$)。

[0101] 红外光谱分析: IR (KBr) cm^{-1} : 3330 (CH, NH), 3200 (OH, broad), 1760 (C=O, β -lactam), 1685 (—CONH—), 1615 (—COO—), 1555 (—NH₂, deformation), 1455, 1395 (C=C, SO₂), 1200 (SO₂, broad), 1120, 1040 (—SO₃—)。

[0102] 采用上述方法合成头孢磺苄啉酸及头孢磺苄啉钠工艺稳定可行, 工业上容易实现产业化, 产品收率高, 质量好。

[0103] 如在说明书及权利要求当中使用了某些词汇来指称特定成分或方法。本领域技术人员应可理解, 不同地区可能会用不同名词来称呼同一个成分。本说明书及权利要求并不以名称的差异来作为区分成分的方式。如在通篇说明书及权利要求当中所提及的“包含”为一开放式用语, 故应解释成“包含但不限于”。“大致”是指在可接收的误差范围内, 本领域技术人员能够在一定误差范围内解决所述技术问题, 基本达到所述技术效果。说明书后续描述为实施本发明的较佳实施方式, 然所述描述乃以说明本发明的一般原则为目的, 并非用以限定本发明的范围。本发明的保护范围当视所附权利要求所界定者为准。

[0104] 还需要说明的是, 术语“包括”、“包含”或者其任何其他变体意在涵盖非排他性的包含, 从而使得包括一系列要素的商品或者系统不仅包括那些要素, 而且还包括没有明确列出的其他要素, 或者是还包括为这种商品或者系统所固有的要素。在没有更多限制的情况下, 由语句“包括一个……”限定的要素, 并不排除在包括所述要素的商品或者系统中还存在另外的相同要素。

[0105] 上述说明示出并描述了发明的若干优选实施例, 但如前所述, 应当理解发明并非局限于本文所披露的形式, 不应看作是对其他实施例的排除, 而可用于各种其他组合、修改和环境, 并能够在本文所述发明构想范围内, 通过上述教导或相关领域的技术或知识进行改动。而本领域人员所进行的改动和变化不脱离发明的精神和范围, 则都应在发明所附权利要求的保护范围内。