



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102942575 B

(45) 授权公告日 2015.06.24

(21) 申请号 201210491775.4

CN 101239985 A, 2008.08.13,

(22) 申请日 2012.11.27

梁轶群,等. 头孢地嗪钠的合成. 《黑龙江医药》. 2004, 第 17 卷 (第 4 期),

(73) 专利权人 台州职业技术学院

地址 318000 浙江省台州市经济开发区学院路 788 号

李爱军,等. 头孢地嗪钠的合成研究. 《中国抗生素杂志》. 2005, 第 30 卷 (第 6 期),

(72) 发明人 刘学峰

审查员 孙静

(74) 专利代理机构 台州市方圆专利事务所

33107

代理人 蔡正保 张智平

(51) Int. Cl.

C07D 501/36(2006.01)

C07D 501/04(2006.01)

C07D 501/12(2006.01)

(56) 对比文件

CN 101486720 A, 2009.07.22,

US 20040254156 A1, 2004.12.16,

权利要求书2页 说明书9页

(54) 发明名称

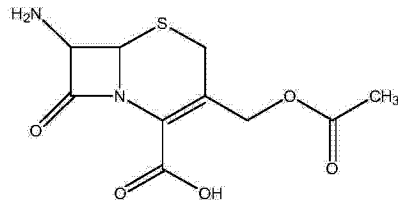
一种头孢地嗪钠的制备方法

(57) 摘要

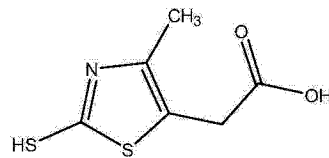
本发明涉及一种头孢地嗪钠的制备方法,属于药物合成技术领域。为了解决采用三氟化硼气体或三氟化硼络合物作酸性催化剂对环境污染大,收率低的问题,提供一种头孢地嗪钠的制备方法,该方法包括以下步骤:A、在乙腈溶剂中,使式II化合物7-ACA与式III化合物MMTA在浓硫酸的作用下进行反应,反应结束后,向反应液中加入保险粉,然后用碱性试剂调节pH值至2.8~3.0,得到TACS;B、在有机碱存在的条件下,将TACS与式V化合物AE活性酯反应得到头孢地嗪酸;C、使头孢地嗪酸与成盐剂在乙醇溶剂中成盐反应得到头孢地嗪酸钠。该方法具有工艺简单,操作方便,产品总收率达到75%以上,纯度达到99.7%以上,色泽好。

1. 一种头孢地嗪钠的制备方法,其特征在于,该方法包括以下步骤:

A、在乙腈溶剂中,使式II化合物7-ACA与式III化合物MMTA在浓硫酸的作用下进行反应,反应结束后,向反应液中加入保险粉,然后用碱性试剂调节pH值至2.8~3.0,得到式IV化合物TACS;所述浓硫酸的加入量为式II化合物7-ACA重量的4~5倍;所述保险粉的加入量为式II化合物7-ACA的重量的0.01~0.03倍;所述式II化合物7-ACA与式III化合物MMTA的摩尔比为1:1.0~1.2;

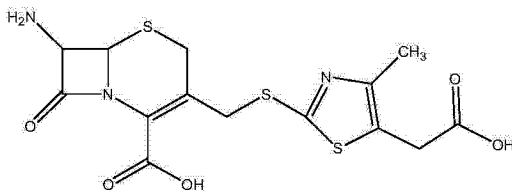


II

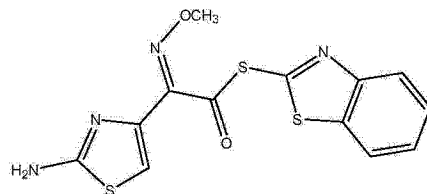


III

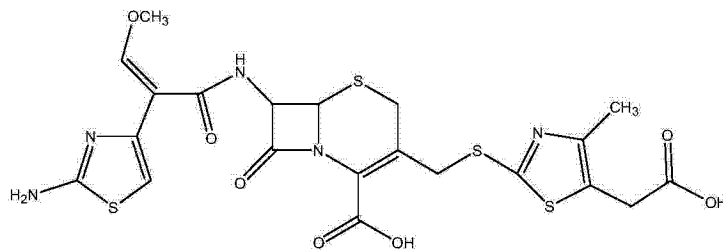
B、在有机碱存在的条件下,将式IV化合物TACS与式V化合物AE活性酯加入碳酸二甲酯溶剂中进行反应,反应结束后,先加入亚硫酸调pH值至5.0~6.0,经过脱色处理,再用无机酸调节pH值至2.5~2.8,得到式VI化合物头孢地嗪酸;



IV

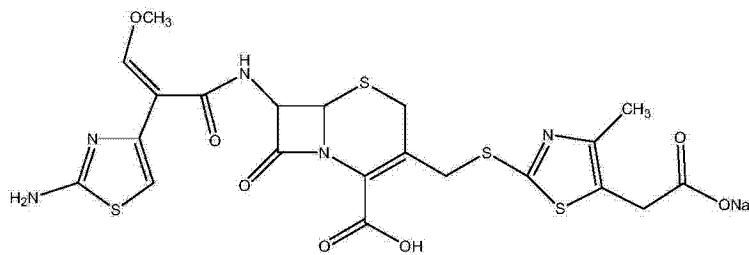


V



VI

C、将式VI化合物头孢地嗪酸加入乙醇溶剂中,然后再加入成盐剂,使式VI化合物头孢地嗪酸与成盐剂作用,得到产物式I化合物头孢地嗪酸钠;



I

2. 根据权利要求1所述的头孢地嗪钠的制备方法,其特征在于,步骤A中所述的碱性试

剂选自氨水、三乙胺中的一种。

3. 根据权利要求 1 所述的头孢地嗪钠的制备方法,其特征在于,步骤 B 中所述的脱色处理为通过加入三氧化二铝和 / 或白鸞活性碳进行脱色处理。

4. 根据权利要求 3 所述的头孢地嗪钠的制备方法,其特征在于,步骤 B 中所述的亚硫酸的加入量为使体系的 pH 值为 5.4 ~ 5.6。

5. 根据权利要求 1-4 任意一项所述的头孢地嗪钠的制备方法,其特征在于,步骤 B 中所述的有机碱为三乙胺。

6. 根据权利要求 1-4 任意一项所述的头孢地嗪钠的制备方法,其特征在于,步骤 A 中所述的反应的温度为 28℃ ~ 30℃,所述的反应的时间为 0.5 ~ 2.0 小时。

7. 根据权利要求 1-4 任意一项所述的头孢地嗪钠的制备方法,其特征在于,步骤 C 中所述的成盐剂为无机钠盐或有机钠盐。

8. 根据权利要求 7 所述的头孢地嗪钠的制备方法,其特征在于,所述的无机钠盐为碳酸氢钠、碳酸钠的一种或两种的混合物;所述的有机钠盐为醋酸钠、异辛酸钠中的一种。

一种头孢地嗪钠的制备方法

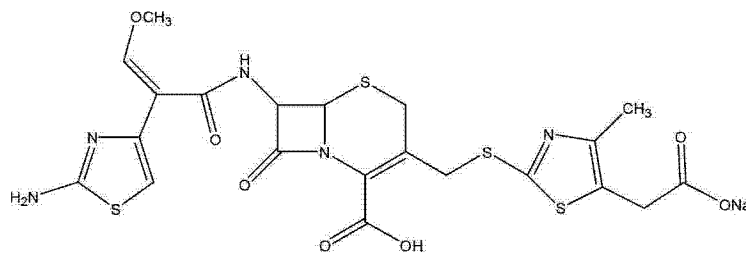
技术领域

[0001] 本发明涉及一种头孢类抗菌药物,更具体的说,涉及一种头孢地嗪钠的制备方法,属于药物合成技术领域。

背景技术

[0002] 头孢地嗪钠为第三代头孢菌素类抗菌药,其化学名称为(6R,7R)-7-[(2-氨基-4-噻唑基)-(甲氧亚氨基)乙酰胺基]-3-[[(5-羧甲基-4-甲基-2-噻唑基)硫]甲基]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环(4,2,0)辛-2-烯-2-甲酸二钠盐,其化学结构式如下:

[0003]



I

[0004] 头孢地嗪钠是由德国赫司特(Hoechst)公司开发,由于其具有抗菌和免疫调节的双重性,在临床上具有广泛的应用。

[0005] 现有的头孢地嗪钠主要采用以下几种方法来合成:

[0006] 以7-氨基头孢烷酸(7-ACA)与2-巯基-4-甲基-5-噻唑乙酸(MMTA)在碱性条件下缩合,生成化合物7-氨基-3-[(5-羧甲基-4-甲基-1,3-噻唑-2-硫甲基)头孢-2-烯-2-羧酸],再通过硅烷保护下与2-顺-甲氧亚氨基-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酸的对甲苯磺酸酐反应,生成头孢地嗪酸,然后再与成盐剂反应得到产物头孢地嗪钠。虽然该方法通过硅烷保护,能够减少副产物的产生,但是最终脱去保护基增加了成本,且需要采用大孔树脂提纯,不利于工业化生产。

[0007] 又如中国专利申请(公开号:CN101239985A,公开日:2008年08月13日)公开了一种头孢地嗪钠的制备方法,该方法包括以下步骤:

[0008] a、将式II化合物7-ACA与式III化合物MMTA在酸性催化剂(三氟化硼气体或三氟化硼络合物)的作用下得到式IV化合物TACS;

[0009] b、将式IV化合物TACS与式V化合物AE活性酯在混合溶剂中反应得到头孢地嗪酸;

[0010] c、将头孢地嗪酸加入成盐剂在两相体系中溶解,生成头孢地嗪酸钠。

[0011] 该方法采用三氟化硼气体或三氟化硼络合物作酸性催化剂,不仅价格昂贵且三氟化硼等具有发烟性对环境污染较大,头孢地嗪酸的合成过程中采用混合溶剂,不利于回收处理,最终得到的产品收率只能达到60%左右。

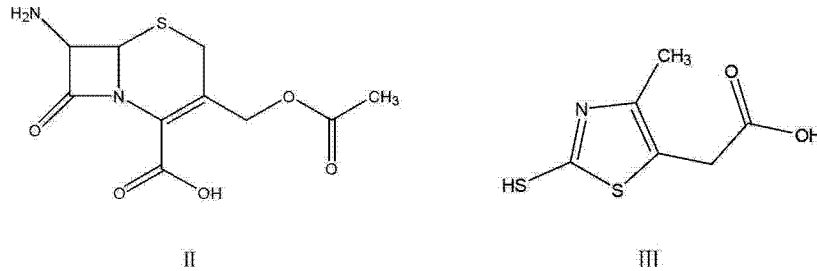
发明内容

[0012] 本发明针对以上现有技术中存在的问题,提供一种头孢地嗪钠的制备方法,该方法具有工艺简单,不需要采用三氟化硼,溶媒能回收套用,对环境污染少,成品收率高的效果。

[0013] 本发明的目的是通过以下技术方案得以实现的,一种头孢地嗪钠的制备方法,该方法包括以下步骤:

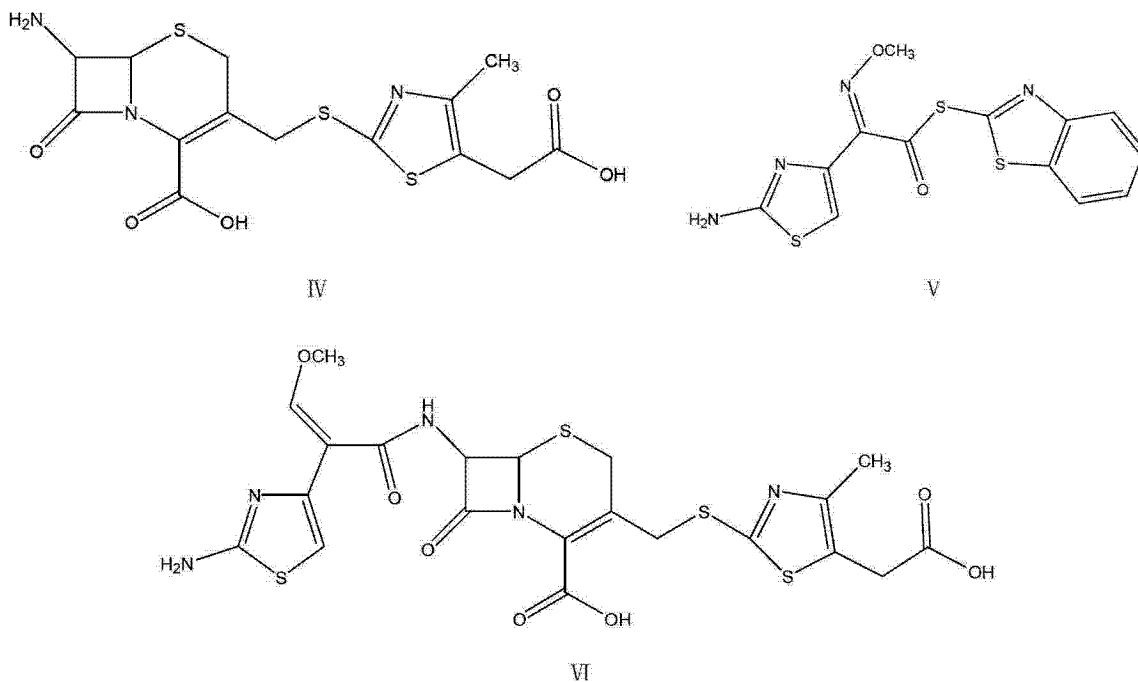
[0014] A、在乙腈溶剂中,使式II化合物7-ACA与式III化合物MMTA在浓硫酸的作用下进行反应,反应结束后,向反应液中加入保险粉,然后用碱性试剂调节pH值至2.8~3.0,得到式IV化合物TACS;

[0015]



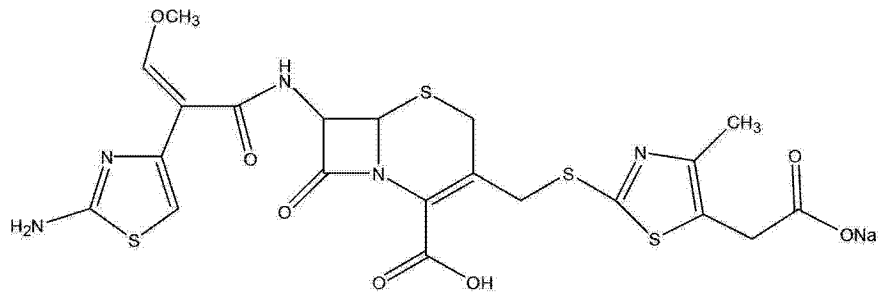
[0016] B、在有机碱存在的条件下,将式IV化合物TACS与式V化合物AE活性酯加入碳酸二甲酯溶剂中进行反应,反应结束后,先加入亚硫酸调节pH值至5.0~6.0,经过脱色处理,再用无机酸调节pH值至2.5~2.8,得到式VI化合物头孢地嗪酸;

[0017]



[0018] C、使式VI化合物头孢地嗪酸与成盐剂在乙醇溶剂中进行成盐反应,得到产物式I化合物头孢地嗪酸钠;

[0019]



I

[0020] 本发明的头孢地嗪钠的制备方法,通过采用浓硫酸替换现有的三氟化硼或三氟化硼络合物,不仅降低了原料的成本,而且不会像采用三氟化硼一样,不会产生发烟现象,对环境污染少。但是,由于采用浓硫酸,在处理过程中会影响反应液的颜色,使色泽加深,本发明通过采用乙腈溶剂以及加入保险粉,能够消除该缺陷,并通过在乙腈溶剂中进行反应,能够提高该步产品的收率,提高产品的结晶粒度好,具有较好的流动性,且采用乙腈溶剂易于回收。通过采用碳酸二甲酯作为溶剂,能够提高头孢地嗪酸的产品纯度和收率,且得到的产品的色泽也较好,并通过先加入亚硫酸,能够防止头孢地嗪酸被氧化使颜色加深,更进一步的提高产品的色泽质量;另外,采用碳酸二甲酯还具有回收容易,对环境污染少的优点。成盐反应过程采用本领域一般的方法就能够实现。

[0021] 在上述的头孢地嗪钠的制备方法中,步骤A中所述的浓硫酸的加入量为式II化合物7-ACA重量的4~5倍。浓硫酸加入的量过多会使颜色加深,影响产品的质量。

[0022] 在上述的头孢地嗪钠的制备方法中,步骤A中所述的保险粉的加入量为式II化合物7-ACA的重量的0.01~0.03倍。所述的保险粉为连二亚硫酸钠,通过加入保险粉,能够消除反应体系中的氧化物(如氧气),从而确保TACS的溶液颜色,使符合标准。作为优选,所述的保险粉的加入量为式II化合物7-ACA的重量的0.015~0.02倍。

[0023] 在上述的头孢地嗪钠的制备方法中,作为优选,步骤A中所述的碱性试剂选自氨水、三乙胺中的一种。作为进一步的优选,所述的碱性试剂为氨水。

[0024] 在上述的头孢地嗪钠的制备方法中,步骤A中所述的反应的温度为28℃~30℃,所述的反应的时间为0.5~2.0小时。

[0025] 在上述的头孢地嗪钠的制备方法中,步骤A中所述的式II化合物7-ACA与式III化合物MMTA的摩尔比为1:1.0~1.2,作为优选式II化合物7-ACA与式III化合物MMTA的摩尔比为1:1.05~1.1。

[0026] 在上述的头孢地嗪钠的制备方法中,步骤B中所述的脱色处理为通过加入三氧化二铝和/或白鹭活性炭进行脱色处理。起到降低色级和提高透光率的作用,透光率的提高能直接起到降低色级的要求。作为优选,采用三氧化二铝(Al_2O_3)和白鹭活性炭进行脱色处理效果更好。

[0027] 在上述的头孢地嗪钠的制备方法中,通过加入亚硫酸先将体系的pH值调节到5.0~6.0,能够使后处理过程在较低的pH环境中进行,同时防止头孢地嗪酸三乙胺盐在溶液中被氧化,从而起到防止颜色变深的作用。作为优选,步骤B中所述的亚硫酸的加入量为使体系的pH值为5.4~5.6。

[0028] 在上述的头孢地嗪钠的制备方法中,步骤B中所述的有机碱为N,N-二甲基甲酰胺。

胺、三乙胺。作为优选,所述的有机碱为三乙胺。

[0029] 在上述的头孢地嗪钠的制备方法中,步骤B中所述的无机酸为盐酸、硫酸中的一种。

[0030] 在上述的头孢地嗪钠的制备方法中,步骤B中所述的式IV化合物 TACS与式V化合物 AE 活性酯的摩尔比为 1 :1.0 ~ 1.2,优选为 1 :1.05 ~ 1.1。作为优选,步骤B中所述的反应的时间为 3.5 ~ 5.5 小时。

[0031] 在上述的头孢地嗪钠的制备方法中,步骤C中所述的成盐剂选自无机钠盐或有机钠盐。

[0032] 在上述的头孢地嗪钠的制备方法中,所述的无机钠盐为碳酸氢钠、碳酸钠的一种或两种的混合物。采用无机钠盐具有成本低的优点。

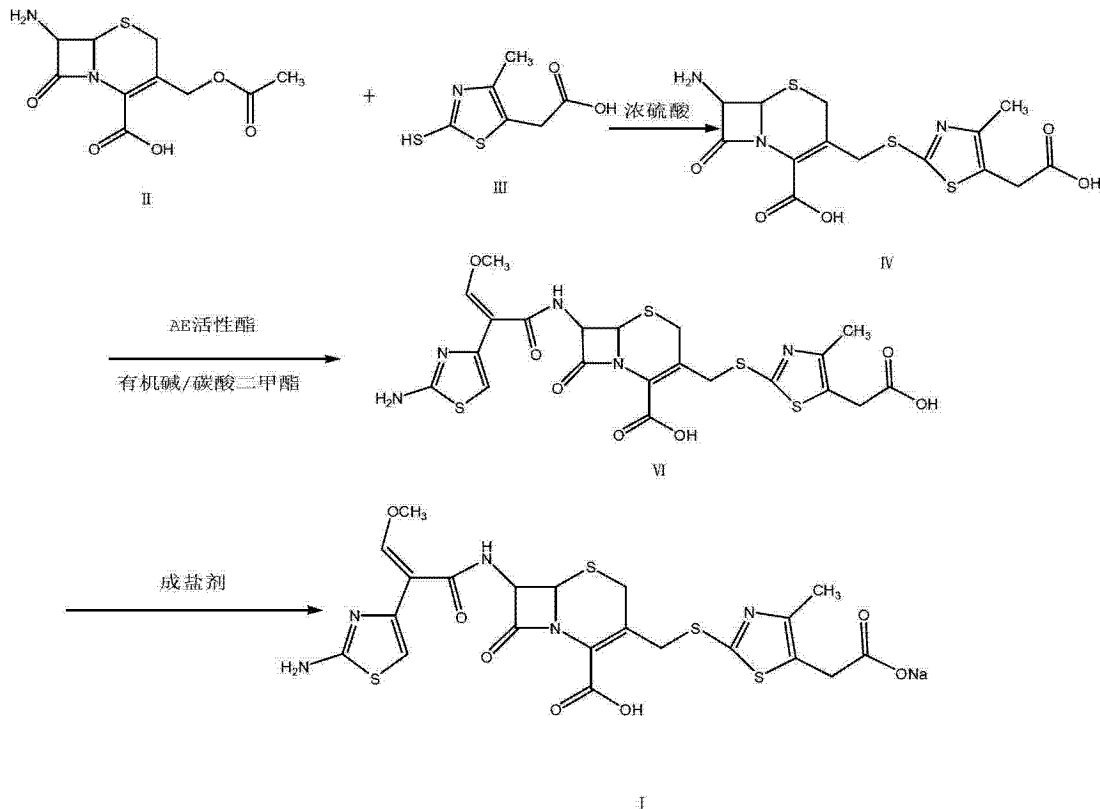
[0033] 在上述的头孢地嗪钠的制备方法中,所述的有机钠盐为醋酸钠、异辛酸钠中的一种。

[0034] 在上述的头孢地嗪钠的制备方法中,作为优选,所述的成盐剂为碳酸氢钠和碳酸钠的混合物。使用时,将成盐剂配制成碳酸氢钠和碳酸钠混合的水溶液,控制混合液的 pH 值在 9.0 左右,如果混合液的 pH 值过低,会影响头孢地嗪酸的溶解时间,从而会使颜色加深,颜色产品色泽。

[0035] 在上述的头孢地嗪钠的制备方法中,步骤C中所述的成盐反应后的头孢地嗪钠溶液体系的 pH 值不大于 8.0,如果头孢地嗪钠溶液体系的 pH 值大于 8 时,会加快溶液颜色的变化。

[0036] 本发明的头孢地嗪钠的制备方法,的化学反应方程式如下:

[0037]



[0038] 综上所述,本发明与现有技术相比,具有以下优点:

[0039] 1. 本发明的头孢地嗪钠的制备方法, 工艺简单, 操作方便, 不需要采用价格昂贵的三氟化硼等作为酸性催化剂, 具有成本低的优点, 并具有产品收率和纯度高, 最终产品总收率达到 75% 以上, 最终产品的 HPLC 纯度达到 99.7%。

[0040] 2. 本发明的头孢地嗪钠的制备方法, 通过采用浓硫酸替换现有的三氟化硼, 同时, 通过对工艺进行改进, 通过加入保险粉和采用乙腈溶剂, 从而不仅能够提高该步骤反应的产品收率, 还能够提高透光率和保证产品的色泽要求, 且乙腈溶剂易于回收, 有利于工业化生产。

[0041] 3. 本发明的头孢地嗪钠的制备方法, 在头孢地嗪酸的合成步骤中, 反应结束后, 通过先加入亚硫酸, 能够防止头孢地嗪酸被氧化使颜色加深, 提高产品的色泽; 另外, 该步反应采用碳酸二甲酯作为溶剂还具有回收容易, 对环境污染少的优点。脱色处理过程中采用三氧化铝和 / 或白鹭活性炭进行脱色处理。能够提高产品的色泽和产品的质量, 还能够提高产品的结晶效果, 提高产品的流动性。

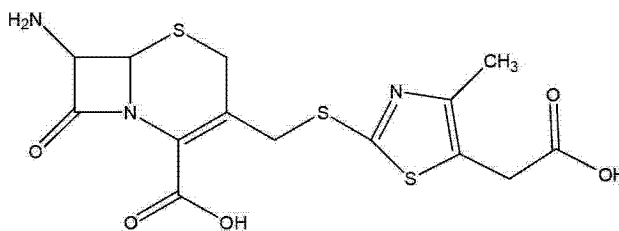
具体实施方式

[0042] 下面通过具体实施例, 对本发明的技术方案作进一步具体的说明, 但是本发明并不限于这些实施例。

[0043] 实施例 1

[0044] 式 IV 化合物 7-氨基-3-(5-羧甲基-4-甲基-1,3-噻唑-2-巯甲基) 头孢-2-烯-2-羧酸 (TACS) 的制备

[0045]



IV

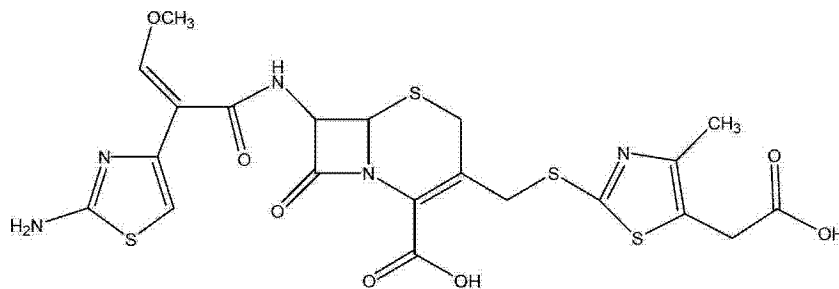
[0046] 在四口瓶中加入 195ml 乙腈溶剂, 然后再加入 22g(0.08mol) 式 II 化合物 7-ACA 和 16g (0.084mol) 式 III 化合物 MMTA, 然后, 控制温度在 28℃~30℃ 内滴加质量浓度为 98% 的浓硫酸 51.8ml, 在浓硫酸的作用下, 使 7-ACA 和 MMTA 进行反应, 滴加完毕后, 继续控制温度在 28℃~30℃ 内再反应 1 小时, 使反应完全, 反应结束后, 采用 HPLC 跟踪检测确定反应液中原料 7-ACA < 1.0%, 然后, 降温冷却至 2℃~5℃, 再向反应液中加入 100ml 冰水和 0.22g 保险粉, 然后搅拌 5 分钟后, 控制温度在 0℃~5℃ 内, 滴加浓氨水, 调节反应液的 pH 值至 2.8, 然后在 0℃~5℃ 搅拌养晶 1 小时, 抽滤, 滤饼依次用 50ml 水和 25ml 乙腈洗涤, 将得到的固体物质在真空条件下干燥得到 7-氨基-3-(5-羧甲基-4-甲基-1,3-噻唑-2-巯甲基) 头孢-2-烯-2-羧酸 27.1g, 收率 90.71%, HPLC 纯度 98.6%, 干燥失重 ≤ 2.0%, 透光率为 82.5% (将 0.25g TACS 溶于 10ml 饱和碳酸氢钠溶液中, 20℃, 波长为 430nm 条件下测定), 溶液色级为 2 号, 色级测定按照药典标准操作。

[0047] 实施例 2

[0048] 式 VI 化合物头孢地嗪酸 (6R, 7R) -7-[(2-氨基-4-噻唑基)-(甲氧亚氨基)乙酰

胺基]-3-[[[5-羧甲基-4-甲基-2-噻唑基)硫]甲基]-8-氧代-5-硫杂双环(4.2.0)辛-2-烯-2-甲酸(VI)的制备

[0049]



VI

[0050] 在另一四口瓶中加入式IV化合物 TACS 26g (0.067mol) 和式V化合物 AE 活性酯 25g (0.07mol), 然后加入 350ml 含有 7g 水的碳酸二甲酸溶剂, 然后降温至 0℃~5℃, 再加入 18ml 三乙胺, 维持温度在 0℃~5℃ 进行反应 4 小时, 反应结束后, 先加入亚硫酸调 pH 值至 5.5, 加入 180mL 水萃取, 萃取三次, 合并三次萃取的水相, 然后向水相中加入 2.6g 白鹭活性碳经过脱色处理 30 分钟, 过滤, 滤饼用 20mL 水洗, 收集滤液, 再用 3mol/L 的硫酸水溶液调 pH 值至 2.8, 调好之后, 搅拌养晶 1 小时, 抽滤, 滤饼依次用 50mL 水洗, 25mL 丙酮洗涤, 然后将所得湿品在真空条件下干燥得到头孢地嗪酸 37.1g, 收率为 97.1%, HPLC 纯度为 99.1%, 水分(KF)≤6.0%, 透光率:85.2% (取 0.5g 头孢地嗪酸溶于 10mL 质量浓度为 10% 的磷酸氢二钠水溶液中, 20℃, 波长为 430nm 的条件下进行测定)。

[0051] 实施例 3

[0052] 式 I 化合物头孢地嗪钠的制备

[0053] 在四口瓶中加入 40mL 乙醇溶剂, 分三批加入共 24g 头孢地嗪酸, 然后, 降温, 控制温度在 0℃~3℃, 滴加成盐剂碳酸氢钠和碳酸钠混合水溶液液 (pH 值为 8.9~9.1), 混合液的滴加量为使头孢地嗪酸全部溶解, 并控制体系反应液的 pH 值小于 8.0, 然后, 加入 2.4g 白鹭活性碳, 进行脱色处理 30 分钟, 过滤, 收集滤液, 滤饼用 67% 的乙醇水溶液 10mL 洗涤, 合并滤液, 控制温度在 15℃~20℃, 滴加 350mL 乙醇, 滴加完毕后, 搅拌养晶 30 分钟, 过滤, 得固体湿品, 在真空条件下干燥, 得最终产物头孢地嗪钠 22.9g, 收率为 88%, HPLC 纯度: 99.7%, 水分:2.6%。溶液色色级为 2 号, 色级测定按照药典标准操作。

[0054] 实施例 4

[0055] 1. 式 IV 化合物 7-氨基-3-(5-羧甲基-4-甲基-1.3-噻唑-2-硫甲基) 头孢-2-烯-2-羧酸(TACS)的制备

[0056] 在四口瓶中加入 200mL 乙腈溶剂, 然后再加入 22g (0.08mol) 式 II 化合物 7-ACA 和 16.7g (0.088mol) 式 III 化合物 MMTA, 然后, 控制温度在 28℃~30℃ 内滴加质量浓度为 98% 的浓硫酸 88g (47.8mL), 在浓硫酸的作用下, 使 7-ACA 和 MMTA 进行反应, 滴加完毕后, 继续控制温度在 30℃ 再进行反应 2.0 小时, 使反应完全, 反应结束后, 采用 HPLC 跟踪检测确定反应液中原料 7-ACA < 1.0%, 然后, 降温冷却至 2℃~5℃, 再向反应液中加入 100mL 冰水和 0.44g 保险粉, 然后搅拌 5 分钟后, 控制温度在 0℃~5℃ 内, 滴加碱性试剂三乙胺, 调节反应液的 pH 值至 3.0, 然后在 0℃~5℃ 的温度条件下, 搅拌养晶 1 小时, 抽滤, 滤饼依次用 50ml 水和 25ml 乙腈洗涤, 将得到的固体物质在真空条件下干燥得到 7-氨基-3-(5-羧

甲基-4-甲基-1,3-噻唑-2-巯甲基)头孢-2-烯-2-羧酸 27.2g,收率 91.2%,HPLC 纯度 98.3%,干燥失重 \leq 1.5%,透光率为 81.7%。

[0057] 2. 式VI化合物头孢地嗪酸的制备

[0058] 在另一四口瓶中加入上述制备得到的式IV化合物 TACS 26g(0.067mol),再加入式V化合物 AE 活性酯 25.8g (0.074mol),然后加入 400ml 含有 10g 水的碳酸二甲酸溶剂,然后降温至 0℃,再加入 18ml 三乙胺,并维持温度在 0℃~2℃进行反应 5 小时,反应结束后,先加入亚硫酸调节 pH 值至 5.5,搅拌 5 分钟,然后加入 180mL 水萃取,收集水相,然后向水相中加入 3.0g 白鹭活性碳和 0.5g 三氧化二铝经过脱色处理 30 分钟,过滤,滤饼用 20mL 水洗,收集滤液,再用质量浓度为 10%的盐酸水溶液调节滤液的 pH 值至 2.5,调好之后,搅拌养晶 1 小时,过滤,滤饼依次用 50mL 水洗涤,25mL 丙酮洗涤,然后将所得固体湿品在真空条件下干燥,得到头孢地嗪酸 37.3g,收率为 97.5%,HPLC 纯度为 99.3%,水分(KF)为 5.2%,溶液色色级 \leq 3 号,透光率为 86.2%。

[0059] 3. 式 I 化合物头孢地嗪钠的制备

[0060] 在另一四口瓶中加入 50mL 乙醇溶剂,分三批加入共 24g 头孢地嗪酸,然后,降温,控制温度在 0℃~3℃,滴加成盐剂碳酸氢钠和碳酸钠混合水溶液液(pH 值为 8.9~9.1),混合液的滴加量使头孢地嗪酸全部溶解,并控制体系反应液的 pH 值小于 8.0,然后,加入 2.0g 白鹭活性碳,进行脱色处理 30 分钟,过滤,收集滤液,滤饼用 70%的乙醇水溶液 10mL 洗涤,合并滤液,控制温度在 15℃~20℃,向滤液中滴加 350mL 乙醇,滴加完毕后,搅拌养晶 30 分钟,过滤,得固体湿品,在真空条件下干燥,得最终产物头孢地嗪钠 23.1g,收率为 89%,HPLC 纯度 :99.5%,水分 :2.4%。溶液色色级为 2 号。

[0061] 实施例 5

[0062] 1. 式 IV 化合物 7-氨基-3-(5-羧甲基-4-甲基-1,3-噻唑-2-巯甲基)头孢-2-烯-2-羧酸(TACS)的制备

[0063] 在四口瓶中加入 200mL 乙腈溶剂,然后再加入 22g (0.08mol)式 II 化合物 7-ACA 和 18.2g (0.096mol)式 III 化合物 MMTA,然后,控制温度在 28℃~30℃内滴加质量浓度为 98%的浓硫酸 110g (60mL),在浓硫酸的作用下,使 7-ACA 和 MMTA 进行反应,滴加完毕后,继续控制温度在 29℃的条件下继续反应 1.5 小时,使反应完全,反应结束后,采用 HPLC 跟踪检测确定反应液中原料 7-ACA $<$ 1.0%,然后,降温冷却至 3℃,再向反应液中加入 100mL 冰水和 0.33g 保险粉(连二亚硫酸钠),然后搅拌 10 分钟后,控制温度在 0℃~5℃内,滴加浓氨水,调节反应液的 pH 值至 3.0,然后再控制温度在 0℃~5℃的条件下搅拌养晶 0.5 小时,抽滤,滤饼依次用 50mL 水和 25mL 乙腈溶剂洗涤,将得到的固体湿品中间产物在真空条件下干燥,得到 7-氨基-3-(5-羧甲基-4-甲基-1,3-噻唑-2-巯甲基)头孢-2-烯-2-羧酸 27.5g,收率 92.0%,HPLC 纯度 98.2%,干燥失重 \leq 2.0%,溶液色色级为 2 号,色级测定按照药典标准操作。

[0064] 2. 式VI化合物头孢地嗪酸的制备

[0065] 在另一四口瓶中加入式IV化合物 TACS26g (0.067mol)和式V化合物 AE 活性酯 28g (0.08mol),然后加入 400ml 含有 15g 水的碳酸二甲酸溶剂,然后降温至 0℃~5℃,再加入 20mL 三乙胺,维持温度在 2℃~5℃进行反应 3.5 小时,反应结束后,先加入亚硫酸调节 pH 值至 5.6,然后加入 200mL 水萃取,收集水相,然后向水相中加入 3.0g 白鹭活性碳进行

脱色处理 30 分钟,过滤,滤饼用 20mL 水洗,收集滤液,再向滤液加入质量浓度为 5% 的稀盐酸水溶液调 pH 值至 2.5,调好之后,继续搅拌养晶 1.5 小时,过滤,滤饼先用 50mL 水洗涤,再用 25mL 丙酮溶剂洗涤,然后将所得固体湿品在真空条件下干燥,得到头孢地嗪酸 36.9g,收率为 96.6%,HPLC 纯度为 99.2%,水分(KF)为 4.5%,透光率:87.1% (取 0.5g 头孢地嗪酸溶于 10mL10% 磷酸氢二钠水溶液中,20℃,430nm 的条件下测定)。

[0066] 3. 本实施例中头孢地嗪钠的制备方法与实施例 4 中相应的头孢地嗪钠的制备方法一致,这里不再赘述。

[0067] 实施例 6

[0068] 1. 式 IV 化合物 7-氨基-3-(5-羧甲基-4-甲基-1.3-噻唑-2-巯甲基)头孢-2-烯-2-羧酸(TACS)的制备

[0069] 在四口瓶中加入 200mL 乙腈溶剂,然后再加入 22g(0.08mol)式 II 化合物 7-ACA 和 15.1g (0.08mol) 式 III 化合物 MMTA,然后,控制温度在 28℃~30℃内滴加质量浓度为 98% 的浓硫酸 99g (53.8mL),在浓硫酸的作用下,使 7-ACA 和 MMTA 进行反应,滴加完毕后,继续控制温度在 30℃再进行反应 1.0 小时,使反应完全,反应结束后,采用 HPLC 跟踪检测确定反应液中原料 7-ACA < 1.0%,然后,降温冷却至 2℃,再向反应液中加入 100mL 冰水和 0.66g 保险粉,然后搅拌 15 分钟后,控制温度在 0℃~3℃内,滴加碱性试剂浓氨水,调节反应液的 pH 值至 3.0,然后维护温度在 0℃~3℃的条件下,继续搅拌养晶 1 小时,过滤,滤饼先用 50ml 水,再 25ml 乙腈溶剂洗涤,然后,将得到的固体中间产物在真空条件下干燥得到 7-氨基-3-(5-羧甲基-4-甲基-1.3-噻唑-2-巯甲基)头孢-2-烯-2-羧酸 27.6g, HPLC 纯度 98.8%,干燥失重为 1.0%,透光率为 82.2%。

[0070] 2. 式 VI 化合物头孢地嗪酸的制备

[0071] 在另一四口瓶中加入上述制备得到的式 IV 化合物 TACS 26g(0.067mol),再加入式 V 化合物 AE 活性酯 24.5g(0.07mol),然后加入 400ml 含有 10g 水的碳酸二甲酸溶剂,然后降温至 2℃,再加入 20mL 三乙胺,并维持温度在 3℃~5℃进行反应 3.5 小时,反应结束后,先加入亚硫酸调 pH 值至 5.4,然后加入 250mL 水萃取,收集水相,然后向水相中加入 3.0g 白鸞活性炭进行脱色处理 30 分钟,过滤,滤饼用 20mL 水洗,收集滤液,再向滤液中加入质量浓度为 5% 的精制盐酸水溶液调 pH 值至 2.5~2.8,调好之后,搅拌养晶 1 小时,过滤,滤饼先用 50mL 水洗涤,再用 25mL 丙酮洗涤,然后将所得固体湿品在真空条件下干燥,得到头孢地嗪酸 38.1g, HPLC 纯度为 99.3%,水分(KF)为 4.8%,透光率为 86.7%。

[0072] 3. 式 I 化合物头孢地嗪钠的制备

[0073] 在另一四口瓶中加入 60mL 乙醇溶剂,分三批加入共 24g 头孢地嗪酸,然后,降温,控制温度在 0℃~3℃,滴加质量浓度为 20% 的成盐剂碳酸氢钠水溶液,碳酸氢钠水溶液的滴加量为使头孢地嗪酸全部溶解,并控制体系反应液的 pH 值小于 8.0,然后,加入 2.5g 白鸞活性炭,进行脱色处理 30 分钟,过滤,收集滤液,滤饼用 70% 的乙醇水溶液 10mL 洗涤,合并滤液,控制温度在 15℃~20℃,向滤液中滴加 400mL 乙醇溶剂,滴加完毕后,继续搅拌养晶 30 分钟,过滤,将所得固体湿品在真空条件下干燥,得最终产物头孢地嗪钠 22.8g, HPLC 纯度:99.4%,水分(KF):2.0%,溶液色色级为 2 号。

[0074] 实施例 7

[0075] 式 I 化合物头孢地嗪钠的制备

[0076] 在另一四口瓶中加入 60mL 乙醇溶剂和 50mL 水,再加入 24g 头孢地嗪酸,再加入 20g 异辛酸钠,室温下搅拌使头孢地嗪酸全部溶解,然后,再加入 2.5g 白鹭活性炭,进行脱色处理 30 分钟,过滤,收集滤液,滤饼用 70% 的乙醇水溶液 10mL 洗涤,合并滤液,控制温度在 15℃~20℃,向滤液中滴加 300mL 乙醇溶剂,滴加完毕后,继续搅拌养晶 30 分钟,过滤,滤饼用 50mL 乙醇洗涤,将所得固体湿品在真空条件下干燥,得最终产物头孢地嗪钠 23.2g, HPLC 纯度:99.6%, 水分(KF):2.0%。溶液色色级为 2 号。

[0077] 实施例 8

[0078] 式 I 化合物头孢地嗪钠的制备

[0079] 在另一四口瓶中加入 60mL 乙醇溶剂和 50mL 水,再加入 24g 头孢地嗪酸,再加入 13g 醋酸钠,室温下搅拌使头孢地嗪酸全部溶解,然后,再加入 3.0g 白鹭活性炭,进行脱色处理 30 分钟,过滤,收集滤液,滤饼用 70% 的乙醇水溶液 10mL 洗涤,合并滤液,控制温度在 15℃~20℃,向滤液中滴加 300mL 乙醇溶剂,滴加完毕后,继续搅拌养晶 30 分钟,过滤,滤饼用 50mL 乙醇洗涤,将所得固体湿品在真空条件下干燥,得最终产物头孢地嗪钠 22.6g, HPLC 纯度:99.7%, 水分(KF):2.2%, 溶液色色级为 2 号。

[0080] 本发明中所描述的具体实施例仅是对本发明精神作举例说明。本发明所属技术领域的技术人员可以对所描述的具体实施例做各种各样的修改或补充或采用类似的方式替代,但并不会偏离本发明的精神或者超越所附权利要求书所定义的范围。

[0081] 尽管对本发明已作出了详细的说明并引证了一些具体实施例,但是对本领域熟练技术人员来说,只要不离开本发明的精神和范围可作各种变化或修正是显然的。