

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00123446.3

[43] 公开日 2002 年 3 月 6 日

[11] 公开号 CN 1338455A

[22] 申请日 2000.8.16 [21] 申请号 00123446.3

[71] 申请人 大连绿源实业有限公司

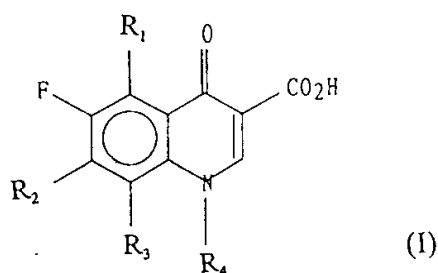
地址 116001 辽宁省大连市中山区解放街 9 号万
达大厦 2303 室[72] 发明人 王允才 陈荣业 董志军 贾世军
南海军 于秉藩 赵成文[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司
代理人 王达佐

权利要求书 3 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 新的喹诺酮羧酸的制备方法

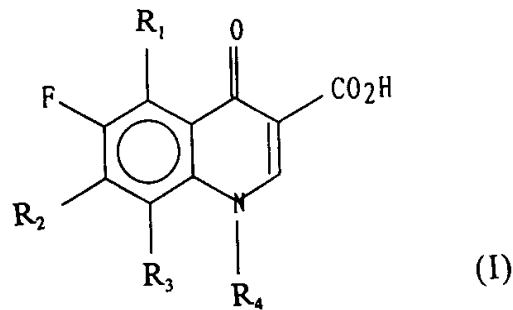
[57] 摘要

一种式(I)喹诺酮羧酸的制备方法, 其中: R_1 为 H, 卤原子, 氨基, R_2 为卤原子, R_3 为氢, 卤原子, $C_1 - C_4$ 烷基, CN, R_4 为 $C_3 - C_6$ 环烷基, $C_1 - C_4$ 烷基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, $C_1 - C_4$ 烷基, $C_1 - C_4$ 烷氨基, $C_1 - C_4$ 烷基, 氢原子。



权 利 要 求 书

1. 一种式(I)喹诺酮羧酸的制备方法,



其中: R_1 为 H, 卤原子, 氨基,

R_2 为卤原子,

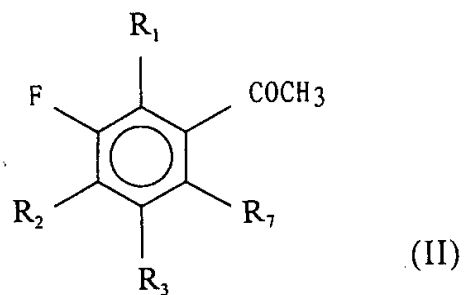
R_3 为氢, 卤原子, C_1 - C_4 烷氧基, CN,

R_4 为 C_3 - C_6 环烷基, C_1 - C_4 烷基, C_1 - C_4 烷氧基 C_1 - C_4 烷基,

C_1 - C_4 烷氨基 C_1 - C_4 烷基, 氢原子,

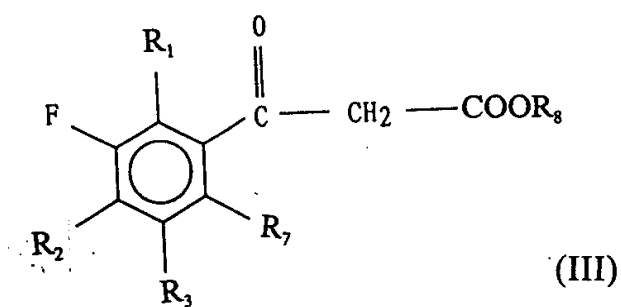
包括步骤:

i) 将式(II)化合物



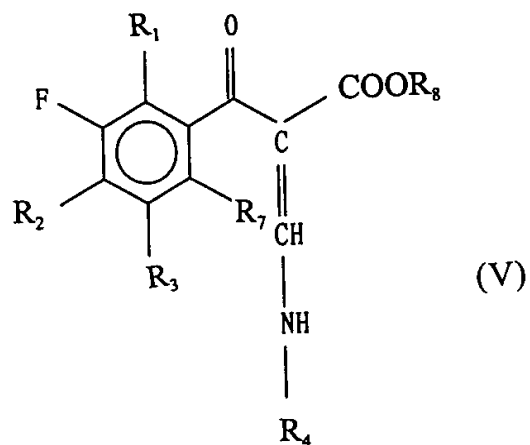
其中 R_1 , R_2 , R_3 的定义同上, R_7 为卤原子,

与碳酸酯反应得到式(III)化合物,

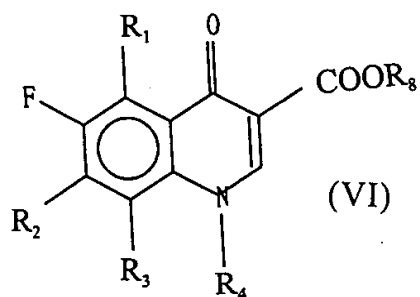


其中， R_8 代表甲基或乙基；

10 ii) 以式(III)化合物依次与原甲酸酯以及式(IV)化合物 R_4NH_2 反应得到式(V)化合物；



20 iii) 将式(V)化合物在碱性条件下关环得到式(VI)化合物；



iv) 将式(VI)化合物水解得到式(I)化合物。

30

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中, R_1 选自 H, 氟, 氯, 氨基, R_2 选自氯, 氟, R_3 选自氟, 氯, CN, C_1 - C_4 烷氧基, R_4 选自 C_3 - C_6 环烷基。

5 3. 根据权利要求 2 的方法, 其中
 R_3 选自氟, CN, OCH_3 ,
 R_4 选自 C_3 - C_6 环烷基。

10 4. 根据权利要求 3 的方法, 其中
 R_1 选自氢, 氟, 氨基,
 R_2 选自氟,
 R_4 选自环丙基, 环己基。

15 5. 根据权利要求 1 的方法, 其中还可包含
在步骤 iv) 将 R_1 为卤原子的化合物转化为相应的 R_1 为氨基化合物的步骤。

新的喹诺酮羧酸的制备方法

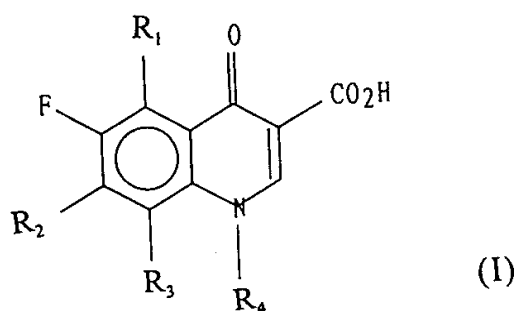
5 本发明涉及喹诺酮羧酸的制备方法，特别涉及以多卤代苯乙酮为原料制备喹诺酮羧酸的制备方法。

10 喹诺酮类抗感染药物，由于其优异的性能，近年来得到人们广泛地关注。喹诺酮羧酸是这类抗感染药物重要的中间体，各种喹诺酮类药物无不是以这些中间体为前体，再经过数步合成而衍生出。因此，合成这些喹诺酮羧酸在制备喹诺酮类药物的过程中显然非常重要。

15 业已报告多种合成喹诺酮羧酸的方法，如从 2,4,5-三氟-3-甲氧基苯甲酸合成莫西羧酸，从五氟苯甲酸开始合成司氟羧酸，但是这些方法在收率上并未达到十分令人满意之效果，因此，仍有改进之空间。本发明正在基于此而提出。

20 本发明的目的在于提供一种新颖的制备喹诺酮羧酸的方法，从原料多卤代苯乙酮入手合成喹诺酮羧酸。本发明的方法步骤相对较少，可达到较为理想的收率。

 本发明的制备式(I)喹诺酮羧酸的方法，



30 其中：R₁ 为 H，卤原子，氨基，

R_2 为卤原子,

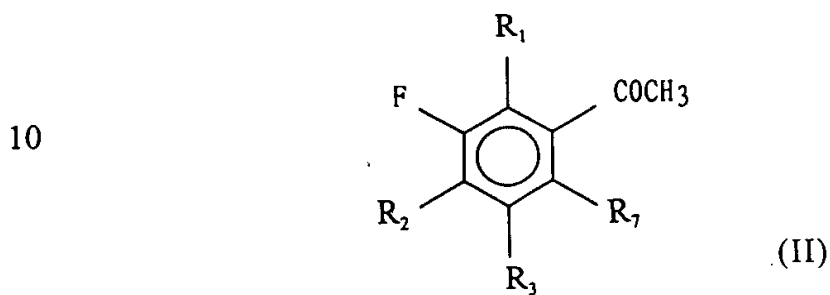
R_3 为氢, 卤原子, C_1 - C_4 烷氧基, CN,

R_4 为 C_3 - C_6 环烷基, C_1 - C_4 烷基, C_1 - C_4 烷氧基 C_1 - C_4 烷基,

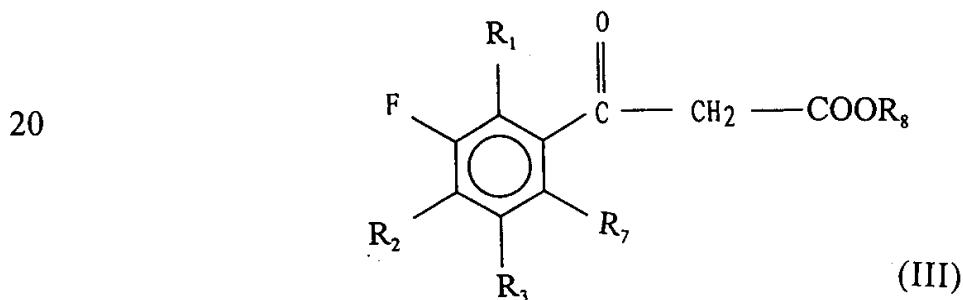
C_1 - C_4 烷氨基 C_1 - C_4 烷基, 氢原子,

5 包括步骤:

i) 将式(II)化合物



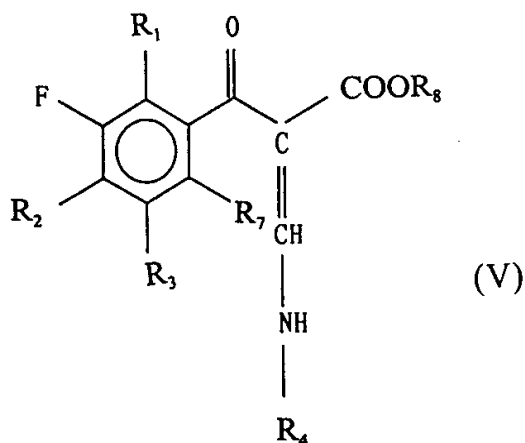
15 其中 R_1, R_2, R_3 的定义同上, R_7 为卤原子,
与碳酸酯反应得到式(III)化合物,



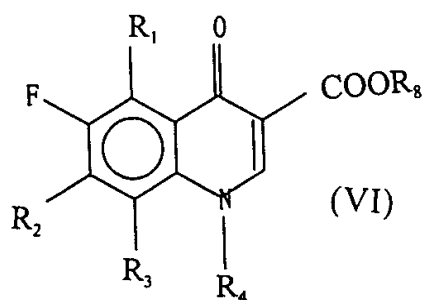
25 其中, R_8 代表甲基或乙基;

ii) 以式(III)化合物与原甲酸酯以及式(IV)化合物 R_4NH_2 反应得到
式(V)化合物;

30



iii) 将式(V)化合物在碱性条件下关环得到式(VI)化合物;



iv) 将式(VI)化合物水解得到式(I)化合物。

在本发明的方法中，式(I)化合物中的 R_1 优选为氢，氟或氨基； R_2 优选为氟或氯； R_3 优选为氟，CN 或 OCH_3 ； R_4 优选为环丙基，环己基。

(II)式化合物与碳酸酯的反应可用碳酸甲酯或乙酯进行，该反应通常在有机溶剂中，碱存在下进行。优选用碳酸酯本身作为溶剂，所用碱可选择氢化钠或醇钠。

式(III)化合物与原甲酸酯的反应通常在乙酸酐存在下进行，反应

后直接与式(IV) R_4NH_2 反应得到式(V)化合物。

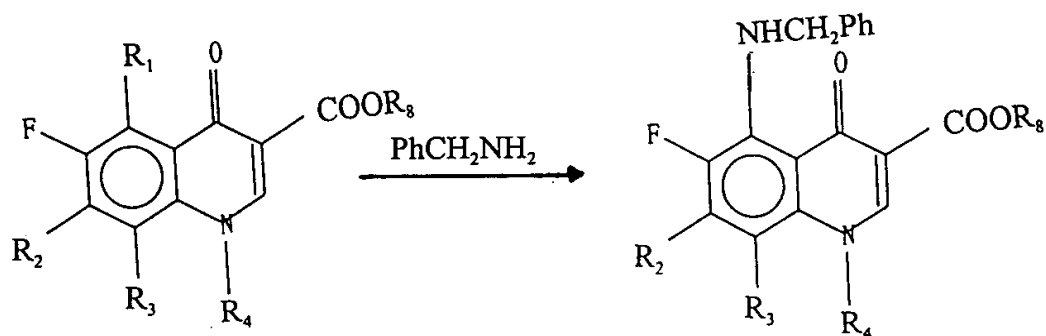
式(V)反应物的环化在碱性条件下有机溶剂中进行, 溶剂优选使用 DMF, 碱则可选用无水碳酸钾, 从而得到式(VI)化合物。

5

关环后, 用本领域常规方法得相应的喹诺酮羧酸酯水解为相应的式(I)化合物羧酸。

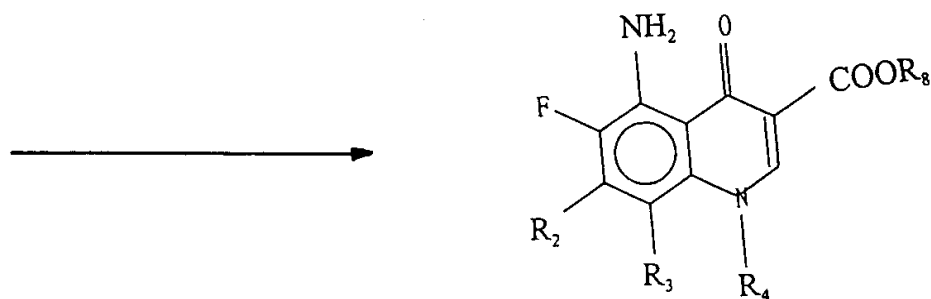
在本发明的方法, 当 R_1 为 NH_2 时, 可从 R_1 为卤素相应的式(VI)化合物转化, 反应如示:

10



$R_1 =$ 卤原子

20



25

30

以下用具体实施例对本发明作进一步说明。

实施例 1 从 2,4-二氯-5-氟-3-甲氧基苯乙酮制备莫西羧酸

5 制备 2,4-二氯-5-氟-3-甲氧基苯甲酰基乙酸甲酯

将 2,4-二氯-5-氟-3-甲氧基苯乙酮 80.6g (0.34mol), 碳酸二甲酯 1000ml 搅拌混合。在室温下分批加入含量为 50% NaH 50.0g (1.04mol), 加毕于 80℃反应 3h。将反应物小心倒入含有少量醋酸的冰水中, 用乙醚萃取, 水洗, 无水硫酸钠干燥。蒸出乙醚, 回收过量的碳酸二甲酯后, 残余物在甲醇中重结晶, 得 2,4-二氯-5-氟-3-甲氧基苯甲酰基-乙酸甲酯 80.8g (0.274mol), mp 50-53℃, 收率 80.6%。

制备 2-(2,4-二氯-5-氟-3-甲氧基苯甲酰基)-3-环丙胺基丙烯酸甲酯

15 将 2,4-二氯-5-氟-3-甲氧基苯甲酰基乙酸甲酯 73.8g (0.25mol), 66.6g 原甲酸三乙酯(0.45mol)及 77.4g 乙酸酐(0.72mol)搅拌混合, 在 150℃反应 2.5h, 减压蒸出低沸点馏份。向残留物中加入 250ml 无水甲醇, 在冰水冷却下加入环丙胺 14.5g (0.25mol), 加毕在室温下反应 2h, 抽滤, 用石油醚-环己烷复合溶剂重结晶, 得 2-(2,4-二氯-5-氟-3-甲氧基苯甲酰基)-3-环丙胺基丙烯酸甲酯 66.0g (0.182mol), 收率 72.9%。

20 制备 1-环丙基-7-氯-6-氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸甲酯

25 将 2-(2,4-二氯-5-氟-3-甲氧基苯甲酰基)-3-环丙胺基丙烯酸甲酯 62.6g (0.173mol)溶于 220ml DMF 中, 加入无水 K₂CO₃ 34.7g (0.35mol), 于 40-45℃搅拌反应 2.5h, TLC 跟踪。将反应物倒入 800ml 冰水中, 滤出固体, 用水 100ml×2 充分洗涤, 烘干, 再用 95%甲醇 120ml 回流 15 分钟, 冷却, 过滤, 干燥, 得白色固体 1-环丙基-7-氯-6-氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸甲酯 50.8g (0.156mol), mp 184-187℃, 收率 90.1%。

30 制备 1-环丙基-7-氯-6-氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

将 1-环丙基-7-氯-6-氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸甲酯 28.6g (0.088mol), 乙酸 160ml, 水 100ml 和浓硫酸 18ml 的混合物在 100-110℃ 搅拌反应 40 分钟。反应物料冷却, 过滤。沉淀用氯仿-乙醇再结晶, 得产品 1-环丙基-7-氯-6-氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸(莫西羧酸)25.2g (0.081mol), mp 195-199℃, 收率 91.8%。

实施例 2 从 3-氰基-2,4-二氯-5-氟苯乙酮制备 8-氰基喹诺酮羧酸
制备 3-氰基-2,4-二氯-5-氟苯甲酰基乙酸乙酯

将 3-氰基-2,4-二氯-5-氟苯乙酮 78.9g (0.34mol), 碳酸二乙酯 1000ml 搅拌混合, 在室温下分批加入含量为 50% NaH 50.0g (1.04mol), 加毕于 80℃ 反应 3h。将反应物小心倒入含有少量醋酸的冰水中, 用乙醚萃取, 水洗, 无水硫酸钠干燥。蒸出乙醚, 回收过量的碳酸二乙酯后, 残余物在甲苯中重结晶, 得 3-氰基-2,4-二氯-5-氟苯甲酰基乙酸乙酯 86.6g (0.285mol), 收率 83.7%。

制备 2-(3-氰基-2,4-二氯-5-氟苯甲酰基)-3-环丙胺基丙烯酸乙酯

将 3-氰基-2,4-二氯-5-氟苯甲酰基乙酸乙酯 76.0g (0.25mol), 66.6g 原甲酸三乙酯(0.45mol)及 77.4g 乙酸酐(0.72mol)搅拌混合, 在 150℃ 反应 2.5h, 减压蒸出低沸点馏份。向残留物中加入 250ml 无水乙醇, 在冰水冷却下加入环丙胺 14.5g (0.25mol)。加毕在室温下反应 2h, 抽滤, 用石油醚-环己烷复合溶剂重结晶, 得 2-(3-氰基-2,4-二氯-5-氟苯甲酰基)-3-环丙胺基丙烯酸乙酯 65.0g (0.175mol), mp 125-129℃, 收率 70.1%。

制备 8-氰基-1-环丙基-7-氯-6-氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯

将 2-(3-氰基-2,4-二氯-5-氟苯甲酰基)-3-环丙胺基丙烯酸乙酯 64.2g (0.173mol)溶于 220ml DMF 中, 加入无水 K_2CO_3 34.7g (0.35mol), 于 40-45℃ 搅拌反应 2.5h, TLC 跟踪。将反应物倒入 800ml 冰水中, 滤出固体, 用水 100ml×2 充分洗涤, 烘干, 再用 95%乙醇 120ml 回流 15 分钟, 冷却, 过滤, 干燥, 得白色固体 8-氰基-1-环丙基-7-氯-6-氟-1,4-

二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯 53.2g (0.159mol), mp 196-199℃, 收率 91.9%。

制备 8-氟基-1-环丙基-7-氯-6-氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

5 将 8-氟基-1-环丙基-7-氯-6-氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯 29.4g (0.088mol), 乙酸 160ml, 水 100ml 和浓硫酸 18ml 的混合物在 100-110℃ 搅拌反应 40 分钟。反应物料冷却, 过滤, 沉淀用氯仿-乙醇再结晶, 得产品 8-氟基-1-环丙基-7-氯-6-氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸 23.8g (0.0775mol), mp 288-293℃, 收率 88.1%。

10

实施例 3 从五氟苯乙酮制备司氟羧酸

制备五氟苯甲酰基乙酸乙酯

15 将五氟苯乙酮 71.4g (0.34mol), 碳酸二乙酯 1000ml 搅拌混合, 在室温下分批加入含量为 50% NaH 50.0g (1.04mol), 加毕于 80℃ 反应 3h。将反应物小心倒入含有少量醋酸的冰水中, 用乙醚萃取, 水洗, 无水硫酸钠干燥。蒸出乙醚, 回收过量的碳酸二乙酯后, 减压蒸出五氟苯甲酰基乙酸乙酯(112-121℃/8 Pa)的馏份 80.5g (0.286mol), 收率 84.0%。

20 制备 2-(五氟苯甲酰基)-3-环丙胺基丙烯酸乙酯

25 将五氟苯甲酰基乙酸乙酯 70.5g (0.25mol), 66.6g 原甲酸三乙酯 (0.45mol) 及 77.4g 乙酸酐(0.72mol) 搅拌混合, 在 150℃ 反应 2.5h, 减压蒸出低沸点馏份。向残留物中加入 250ml 无水乙醇在冰水冷却下加入环丙胺 14.25g (0.25mol)。加毕在室温下反应 2h, 抽滤, 用石油醚-环己烷重结晶, 得 2-(五氟苯甲酰基)-3-环丙胺基丙烯酸乙酯 62.8g (0.18mol), mp 88-91℃, 收率 72.0%。

制备 1-环丙基-5,6,7,8-四氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯

30 将 2-(五氟苯甲酰基)-3-环丙胺基丙烯酸乙酯 60.4g (0.173mol), 溶于 220ml DMF 中, 加入无水 K₂CO₃ 34.7g (0.35mol), 于 40-45℃ 搅拌

反应 2.5h, TLC 跟踪。将反应物倒入 800ml 冰水中, 滤出固体, 用水 100ml×2 充分洗涤, 烘干, 再用 95%乙醇 120ml 回流 15 分钟, 冷却, 过滤, 干燥, 得白色固体 1-环丙基-5,6,7,8-四氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯 53.0g (0.161mol), mp 169-171℃, 收率 93%。

5

制备 5-苄胺基-1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯

将 1-环丙基-5,6,7,8-四氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯 53.0g (0.161mol), 苄胺 15.4ml, 无水碳酸钾 37.0g 和乙腈 220ml 的混合物在 100-110℃ 搅拌加热 1h, TLC 跟踪, 蒸出溶剂。残余物在乙醇中重结晶。得 5-苄胺基-1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯 53.7g (0.129mol), mp 133-135℃, 收率 80.0%。

10

制备 5-氨基-1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯

将 5-苄胺基-1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯 46.2g (0.111mol), 溶于 200ml 乙酸和乙醇的混合溶剂中, 加入 0.5g 5% Pd/C 催化剂, 在室温下通入 H₂, TLC 跟踪, 反应约 3h。滤出固体产品, 并溶于氯仿, 再过滤, 除去催化剂。滤液蒸出溶剂, 残余物在氯仿-乙醇复合溶剂中重结晶, 得 5-氨基-1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯 32.4g (0.0944mol), mp 235-237℃, 收率 85.0%。

15

20

制备 5-氨基-1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

将 5-氨基-1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯 28.7g (0.088mol), 乙酸 160ml, 水 100ml 和浓硫酸 18ml 的混合物在 100-110℃ 搅拌反应 40 分钟。反应物料冷却, 过滤。沉淀用氯仿-乙醇再结晶, 得产品 5-氨基-1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸(司氟羧酸) 25.6g (0.086mol), mp 293-295℃, 收率 98.0%。

25

实施例 4 从 2,4,6-三氯-3,5-二氟苯乙酮制备司氟羧酸

制备 2,4,6-三氯-3,5-二氟苯甲酰基乙酸乙酯

30

将 2,4,6-三氯-3,5-二氟苯乙酮 88.2g (0.34mol), 碳酸二乙酯 1,000ml 搅拌混合, 在室温下分批加入含量为 50% NaH 50.0g (1.04mol), 加毕于 80℃ 反应 3h。将反应物小心倒入含有少量醋酸的冰水中, 用乙醚萃取, 水洗, 无水硫酸钠干燥。蒸出乙醚, 回收过量的碳酸二乙酯后, 残余物在甲苯中重结晶, 得 2,4,6-三氯-3,5-二氟苯甲酰基乙酸乙酯 93.3g (0.276mol), 收率 81.2%。

制备 2-(2,4,6-三氯-3,5-二氟苯甲酰基)-3-环丙胺基丙烯酸乙酯

将 2,4,6-三氯-3,5-二氟苯甲酰基乙酸乙酯 82.9g (0.25mol), 66.6g 原甲酸三乙酯(0.45mol)及 77.4g 乙酸酐(0.72mol)搅拌混合, 在 150℃ 反应 2.5h, 减压蒸出低沸点馏份。向残留物中加入 250ml 无水乙醇, 在冰水冷却下加入环丙胺 14.5g (0.25mol)。加毕在室温下反应 2h, 抽滤, 用石油醚-环己烷复合溶剂重结晶, 得 2-(2,4,6-三氯-3,5-二氟苯甲酰基)-3-环丙胺基丙烯酸乙酯 74.5g (0.187mol), 收率 74.6%。

制备 1-环丙基-5,7-二氯-6,8 二氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯

将 2-(2,4,6-三氯-3,5-二氟苯甲酰基)-3-环丙胺基丙烯酸乙酯 68.9g (0.173mol), 溶于 220ml DMF 中, 加入无水 K_2CO_3 34.7g (0.35mol), 于 40-45℃ 搅拌反应 2.5h, TLC 跟踪。将反应物倒入 800ml 冰水中, 滤出固体, 用水 100ml×2 充分洗涤, 烘干, 再用 95%乙醇 120ml 回流 15 分钟, 冷却, 过滤。干燥, 得白色固体 1-环丙基-5,7-二氯-6,8 二氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯 60.4g (0.167mol), mp 191-195℃, 收率 96.4%。

制备 5-苄氨基-1-环丙基-7-氯-6,8 二氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯

将 1-环丙基-5,7-二氯-6,8 二氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯 58.3g (0.161mol), 苄胺 15.4ml, 无水碳酸钾 37.0g 和乙腈 220ml 的混合物在 100-110℃ 搅拌加热 1h, TLC 跟踪, 蒸出溶剂。残余物在乙醇中重结晶, 得 5-苄氨基-1-环丙基-7-氯-6,8 二氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-

3-羧酸乙酯 58.3g (0.135mol), 收率 83.7%。

制备 5-氨基-1-环丙基-7-氯-6,8 二氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯

5 将 5-苄氨基-1-环丙基-7-氯-6,8 二氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯 48.0g (0.111mol), 溶于 220ml 乙酸和乙醇的混合溶剂中, 加入 0.5g 5% Pd/C 催化剂, 在室温下通入 H_2 , TLC 跟踪, 反应约 3h。滤出固体产品, 并溶于氯仿, 再过滤, 除去催化剂。滤液蒸出溶剂, 残余物在氯仿-乙醇复合溶剂中重结晶, 得 5-氨基-1-环丙基-7-氯-6,8 二氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯 32.0g (0.093mol), 收率 83.9%。

10

制备 5-氨基-1-环丙基-7-氯-6,8 二氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸

15 将 5-氨基-1-环丙基-7-氯-6,8 二氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯 30.1g (0.088mol), 乙酸 160ml, 水 100ml 和浓硫酸 18ml 的混合物在 100-110℃ 搅拌反应 40 分钟。反应物料冷却, 过滤。沉淀用氯仿-乙醇重结晶, 得产品 5-氨基-1-环丙基-7-氯-6,8 二氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸(司氟羧酸) 26.8g (0.0852mol), mp 283-287℃, 收率 96.8%。