



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 01809866.5

[45] 授权公告日 2004 年 10 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1171886C

[22] 申请日 2001.5.2 [21] 申请号 01809866.5

[86] 国际申请 PCT/JP2001/003803 2001.5.2

[87] 国际公布 WO2002/090351 日 2002.11.14

[85] 进入国家阶段日期 2002.11.21

[71] 专利权人 大塚制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 安艺晋治 栗村宗明 西孝夫
南川纯一 富永道明 福山纪浩
山本明弘

审查员 陈 宁

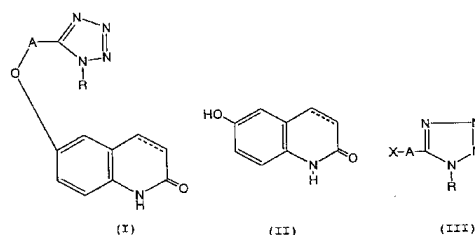
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 唐伟杰

权利要求书 3 页 说明书 7 页

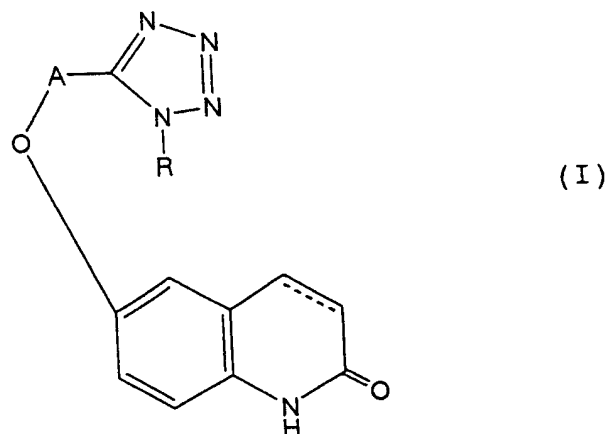
[54] 发明名称 喹诺酮衍生物的生产方法

[57] 摘要

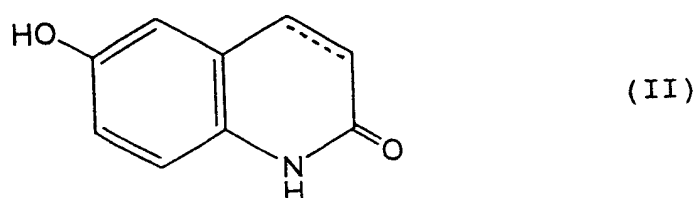
本发明提供了以高收率和高纯度生产喹诺酮衍生物(I)的方法,它已知可用作如抗血栓形成剂、脑循环促进剂、消炎剂、抗溃疡剂等药物。可以通过在相转移催化剂存在下,使喹诺酮衍生物(II)与四唑衍生物(III)反应而生产喹诺酮衍生物(I)。



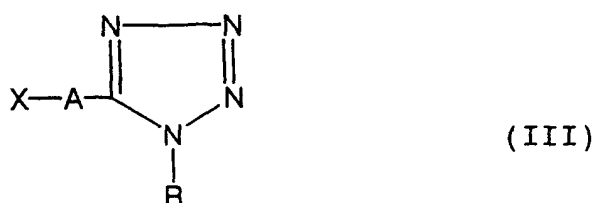
1.由如下通式(I)表示的喹诺酮衍生物的生产方法:



其中 A 表示 C_1-C_6 亚烷基, R 表示 C_3-C_8 环烷基, 并且在喹诺酮骨架中 3-位置和 4-位置之间的键表示单键或双键, 该方法包括在相转移催化剂存在下, 在由芳族烃和水组成的混合物或单独的水中, 使由如下通式(II)表示的喹诺酮衍生物:



其中在喹诺酮骨架中 3-位置和 4-位置之间的键如上所定义, 与由如下通式(III)表示的四唑衍生物反应:



其中 X 表示卤素原子，低级烷烃磺酰氧基、芳基磺酰氧基或芳烷基磺酰氧基，并且 A 和 R 如上所定义，其中所述相转移剂催化剂是被选自含有 1-18 个碳原子的直链或支链烷基、苯基低级烷基和苯基的残基取代的季铵盐，被含有 1-18 个碳原子的直链或支链烷基取代的磷鎓盐，或被含有 1-18 个碳原子的直链或支链烷基取代的吡啶鎓盐，并且在这些盐中的盐形成离子是羟根离子、硫酸氢根离子或卤离子，所述相转移剂催化剂的使用量为每 mol 通式(II)化合物 0.1-1mol。

2. 根据权利要求 1 的喹诺酮衍生物的生产方法，其中在不低于环境温度和不高于 200℃ 的反应温度下、在碱性化合物存在下进行反应。

3. 根据权利要求 2 的喹诺酮衍生物的生产方法，其中反应温度是 50℃-150℃。

4. 根据权利要求 2 的喹诺酮衍生物的生产方法，其中该碱性化合物是无机碱。

5. 根据权利要求 4 的喹诺酮衍生物的生产方法，其中所述芳族烃是苯、邻-二氯苯、氯苯、甲苯或二甲苯，并且所述无机碱是碳酸钾、碳酸铯或碳酸锂。

6. 根据权利要求 1 的喹诺酮衍生物的生产方法，其中由通式(III)表示的四唑衍生物中的 X 是卤素原子。

7. 根据权利要求 1 的喹诺酮衍生物的生产方法，其中由通式(III)表示的四唑衍生物中的 X 是低级烷烃磺酰氧基、芳基磺酰氧基或芳烷基磺酰氧基。

8. 根据权利要求 6 的喹诺酮衍生物的生产方法，其中由通式(III)表示的四唑衍生物中的 X 是氯原子。

9. 根据权利要求 1 的喹诺酮衍生物的生产方法，其中所述相转移剂催化剂是被选自含有 1-18 个碳原子的直链或支链烷基、苯基低级烷

基和苯基的残基取代的季铵盐，并且在这些所述盐中的盐形成离子是卤素离子。

10. 根据权利要求 9 的喹诺酮衍生物的生产方法，其中该相转移剂催化剂是被含有 1-18 个碳原子的直链或支链烷基取代的季铵盐。

11. 根据权利要求 9 的喹诺酮衍生物的生产方法，其中盐中的所述盐形成离子是氯离子。

12. 根据权利要求 9 的喹诺酮衍生物的生产方法，其中所述相转移剂催化剂是氯化四丁基铵。

13. 根据权利要求 12 的喹诺酮衍生物的生产方法，其中该相转移剂催化剂的使用量为每 mol 通式(II)化合物 0.1-0.5mol。

14. 根据权利要求 1 的喹诺酮衍生物的生产方法，它是生产 6-[4-(1-环己基-1,2,3,4-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氢喹诺酮的方法。

15. 根据权利要求 14 的喹诺酮衍生物的生产方法，其中所述的溶剂是芳族烃和水组成的混合物。

16. 根据权利要求 14 的喹诺酮衍生物的生产方法，其中所述的溶剂是单独的水。

17. 根据权利要求 1 的喹诺酮衍生物的生产方法，其中所述的反应是在有用于防止由氧化引起的着色的试剂存在下进行的。

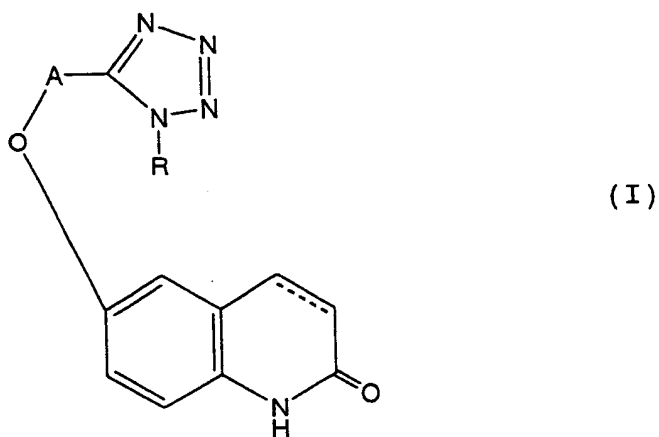
18. 根据权利要求 17 的喹诺酮衍生物的生产方法，其中所述的用于防止由氧化引起的着色的试剂是亚硫酸钠。

19. 根据权利要求 4 的喹诺酮衍生物的生产方法，其中所述的无机碱选自碳酸钾、碳酸铯、氢氧化铯、碳酸锂、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠及其混合物。

喹诺酮衍生物的生产方法

技术领域

本发明涉及生产喹诺酮衍生物的新方法，更特别地涉及一种生产由如下通式(I)表示的喹诺酮衍生物的新方法：

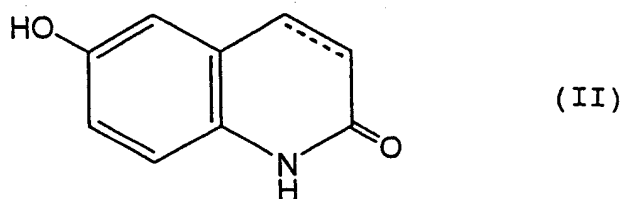


其中 A 表示低级亚烷基，R 表示环烷基，并且在喹诺酮骨架中 3-位置和 4-位置之间的键表示单键或双键。

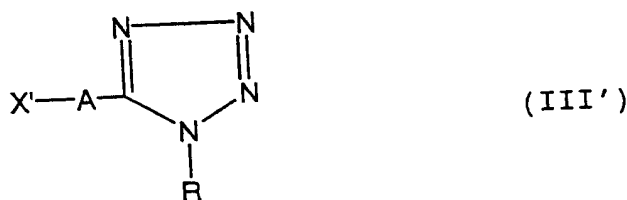
背景技术

已知由上述通式(I)表示的化合物、即本发明的目的化合物可用作抗血栓形成剂、脑循环促进剂、消炎剂、抗溃疡剂、降血压剂、止喘剂和磷酸二酯酶抑制剂等（参见：JP-A-56-49378 和 USP No. 4, 277, 479）。

迄今为止由通式(I)表示的喹诺酮衍生物通过如下方式生产：在无机碱或有机碱存在下，使如下通式(II)表示的喹诺酮衍生物：



其中在喹诺酮骨架中 3-位置和 4-位置之间的键如上所定义, 与由如下通式(III')表示的四唑衍生物反应:



其中 X' 表示卤素原子, 和 A 和 R 如上所定义(参见: JP-A-56-49378; USP No. 4, 277, 479; 和 Chem. Pharm. Bull., 31(4), 1151-1157(1983)).
发明公开

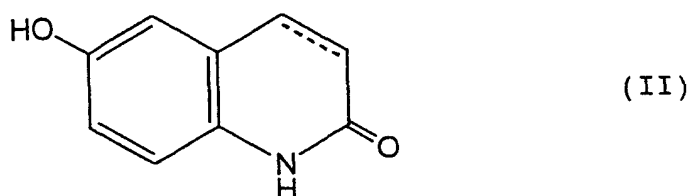
根据上述已知方法, 通式(I)化合物的收率低至约 50-74%, 这是由于也形成这样的化合物, 其中通式(III')的四唑衍生物不仅仅与通式(II)喹诺酮衍生物的羟基反应, 也同时与通式(I)喹诺酮衍生物的 1-位置反应。由于这样形成的污染性杂质难以除去, 具有高纯度通式(I)化合物的生产要求复杂的纯化工艺。

本发明的目的是提供在低成本下和通过简单程序生产由通式(I)表示的喹诺酮衍生物的方法。本发明的另一个目的是提供没有任何复杂的纯化工艺, 并以高收率和以高纯度生产由通式(I)表示的喹诺酮衍生物的方法。本发明的仍然另一个目的是提供生产由通式(I)表示的喹诺酮衍生物的在工业上具有优势的方法。

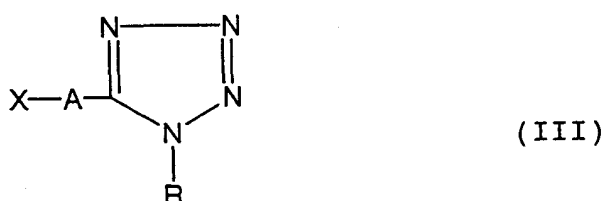
考虑到上述状况, 本发明人进行了各种研究目标在于达到上述目的。结果令人惊奇地在研究过程中发现, 当使用相转移催化剂作为催化剂时, 形成通过通式(II)喹诺酮衍生物的羟基与通式(III')的四唑

衍生物之间的反应得到的通式(I)化合物, 并且几乎不形成通式(I)喹诺酮衍生物的 1-位置与通式(III')的四唑衍生物之间的反应得到的化合物, 该反应位置特异地进行, 因此可以达到本发明的目的。基于此发现, 已经完成本发明。

根据本发明, 通过如下方式可以高收率和高纯度获得由通式(I)表示的目的喹诺酮衍生物: 在相转移催化剂存在下, 使由如下通式(II)表示的喹诺酮衍生物:



其中在喹诺酮骨架中 3-位置和 4-位置之间的键表示单键或双键, 与由如下通式(III)表示的四唑衍生物反应:



其中 X 表示卤素原子或引起与由卤素原子引起的相同取代反应的基团, A 表示低级亚烷基, R 表示环烷基。

根据本发明的方法, 可以使通式(II)的喹诺酮衍生物的羟基与通式(III)的四唑衍生物选择性地反应, 并且因此可以在工业规模且低成本下, 通过简单程序以高收率和以高纯度生产通式(I)目的喹诺酮衍生物。

实施本发明的最佳方式

作为由本说明书通式(I)和(III)中 A 表示的低级亚烷基的例子,可以提及含有 1-6 个碳原子的直链或支链亚烷基,如亚甲基、亚乙基、亚丙基、四亚甲基、2-乙基亚乙基、五亚甲基、六亚甲基、2-甲基三亚甲基、2,2,-二甲基三亚甲基、1-甲基三亚甲基等。在这些低级亚烷基中,特别优选是四亚甲基。

作为由本说明书通式(I)和(III)中 R 表示的环烷基,可以提及的有,例如,含有 3-8 个碳原子的环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。在这些环烷基中,特别优选是环己基。

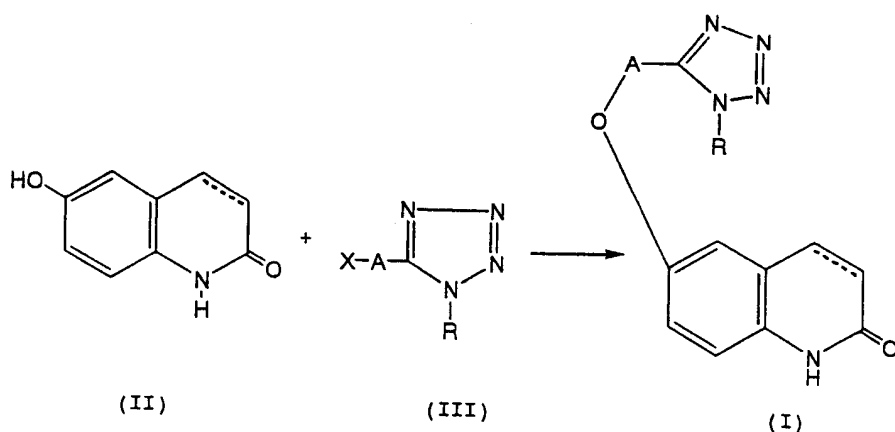
作为由通式(III)中 X 表示的卤素原子,可以提及氟原子、氯原子、溴原子和碘原子,其中特别优选是氯原子。

作为由(III)中 R 表示的引起与由 X 表示的卤素原子引起的相同取代反应的基团的例子,可以提及低级烷烃磺酰氧基、芳基磺酰氧基或芳烷基磺酰氧基等。作为低级烷烃磺酰氧基的具体例子,可以提及甲磺酰氧基、乙磺酰氧基、异丙磺酰氧基、丙磺酰氧基、丁磺酰氧基、叔丁磺酰氧基、戊磺酰氧基、己磺酰氧基等。作为芳基磺酰氧基的具体例子,可以提及取代或未取代芳基磺酰氧基如苯基磺酰氧基、4-甲基苯基磺酰氧基、2-甲基苯基磺酰氧基、4-硝基苯基磺酰氧基、4-甲氧基苯基磺酰氧基、3-氯苯基磺酰氧基、 α -萘基磺酰氧基等。作为芳烷基磺酰氧基的具体例子,可以提及取代或未取代芳烷基磺酰氧基如苄基磺酰氧基、2-苯基乙基磺酰氧基、4-苯基丁基磺酰氧基、4-甲基苄基磺酰氧基、2-甲基苄基磺酰氧基、4-硝基苄基磺酰氧基、4-甲氧基苄基磺酰氧基、3-氯苄基磺酰氧基、 α -萘基甲基磺酰氧基等。在由 X 表示的基团中,特别优选是卤素原子。

作为在通式(I)和(II)中喹诺酮骨架 3-位置和 4-位置之间的键,特别优选是单键。

其次,参考下列反应方案更详细地描述本发明的方法。

反应方案-1



其中 X, A, R 和喹诺酮骨架 3-位置和 4-位置之间的键如上所定义。

在反应方案-1 中, 在合适的溶剂中, 在相转移催化剂和进一步的碱性化合物存在下, 进行通式(II)的化合物和通式(III)的化合物之间的反应。作为在此使用的溶剂, 可以使用所有的惰性溶剂只要它们不对反应施加不利的影响。可使用溶剂的例子包括水; 醇如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇等; 醚如二甲醚、二乙醚、二异丁基醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、二噁烷、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚等; 酮如丙酮、甲乙酮、乙基异丁基酮等; 芳族烃如苯、邻-二氯苯、氯苯、甲苯、二甲苯等; 酯如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯等; 非质子极性溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、六甲基磷酰胺等; 及其混合物。在这些溶剂中, 特别优选是水和芳族烃如苯、邻-二氯苯、氯苯、甲苯、二甲苯等的混合物以及单独是水本身。

作为碱性化合物, 可以广泛使用已知的那些。它们的例子包括无机碱如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸银等; 碱金属如钠、钾等; 醇盐如甲醇钠、乙醇钠等; 有机酸的金属盐如乙酸钠等; 以及有机碱如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基吗啉、4-二甲基氨基吡啶、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)等。在这些碱中, 特别优选是无机碱如碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂等。

作为相转移催化剂, 可以提及例如, 被选自含有 1-18 个碳原子的

直链或支链烷基、苯基低级烷基和苯基的残基取代的季铵盐，如氯化四丁基铵、溴化四丁基铵、氟化四丁基铵、碘化四丁基铵、氢氧化四丁基铵、硫酸氢化四丁基铵、氯化三丁基甲基铵、氯化三丁基苄基铵、氯化四戊基铵、溴化四戊基铵、氯化四己基铵、氯化苄基二甲基辛基铵、氯化甲基三己基铵、氯化苄基甲基十八烷基铵、氯化甲基三癸基铵、氯化苄基三丙基铵、氯化苄基三乙基铵、氯化苄基三乙基铵、氯化四乙基铵、氯化四甲基铵等；被选自含有 1-18 个碳原子的直链或支链烷基的残基取代的磷鎓盐，如氯化四丁基磷鎓等；和被含有 1-18 个碳原子的直链或支链烷基取代的吡啶鎓盐，如氯化 1-十二烷基吡啶鎓等。在这些相转移催化剂中，特别优选是被含有 1-18 个碳原子的直链或支链烷基取代的季铵盐如氯化四丁基铵等。作为在这些盐中的盐形成离子，优选是羟基离子、硫酸氢根离子和卤素离子，其中特别优选是氯离子。如需要，可以将亚硫酸钠或类似物加入到上述反应的反应体系中用于防止由氧化引起的着色。

反应通常在不低于环境温度和不高于 200℃ 的温度下并优选在 50-150℃ 的温度下进行。反应时间通常为约一小时到约 10 小时。推荐化合物(III)的使用量通常为每 mol 通式(II)化合物至少 0.5mol 和优选 0.5-1.5mol，碱性化合物的使用量通常为每 mol 通式(II)化合物 1-5mol，相转移催化剂的使用量通常为每 mol 通式(II)化合物 0.1-1mol 并优选 0.1-0.5mol。

可以容易地通过常规分离手段分离由上述反应获得的通式(I)化合物。作为该分离手段，可以提及例如用溶剂的萃取方法、稀释方法、重结晶方法、柱色谱、制备薄层色谱等。

实施例

其次，以下参考实施例更具体地解释本发明的方法。本发明决不限于此。

实施例 1

向容积为 300ml 的三颈烧瓶中引入 10.00g 的 6-羟基-3,4-二氢喹诺酮，16.36g 的 1-环己基-5-(4-氯丁基)-1,2,3,4-四唑，10.16g 碳

酸钾, 3.00g 氯化四丁基铵, 0.05g 亚硫酸钠, 30ml 甲苯和 50ml 水。将烧杯中的内容物回流 8 小时。在将反应混合物冷却到环境温度之后, 将沉积的结晶产物通过过滤收集并采用 50ml 水洗涤。然后, 将这样获得的粗产物引入冷却到 5℃ 的 70ml 的 90% 甲醇中, 并在 5℃ 下搅拌 10 分钟用于洗涤目的。将结晶通过过滤收集和进一步在抽滤漏斗上采用冷却到 5℃ 的 20ml 的 90% 甲醇洗涤。将结晶干燥以获得 21.46g (收率 95%) 为无色针状结晶产物的 6-[4-(1-环己基-1, 2, 3, 4-四唑-5-基) 丁氧基]-3, 4-二氢喹诺酮。

纯度: 99.80%; m. p.: 158-159℃

通过高效液相色谱在如下条件下测量纯度:

柱: YMC Pack SIL A-002 (由 YMC Co. 制造)

流动相: 二氯甲烷/正己烷/甲醇=20/10/1

检测器: UV, 254nm

流量: 0.90ml/min.

停留时间: 4.7min.

实施例 2

向容积为 200ml 的烧瓶中引入 12.00g 的 6-羟基-3, 4-二氢喹诺酮, 19.60g 的 1-环己基-5-(4-氯丁基)-1, 2, 3, 4-四唑, 8.20g 氯化四丁基铵的 50% 水溶液, 12.20g 碳酸钾, 0.60g 亚硫酸钠和 60ml 水。采用搅拌将烧瓶的内容物在回流下加热 8 小时。在反应之后, 将反应混合物冷却到环境温度, 将沉积的粗结晶一次通过过滤收集。在首先采用 36ml 甲醇和然后采用 60ml 水洗涤结晶之后, 将结晶再次引入容积为 200ml 的烧瓶中并在回流下与 84ml 甲醇加热 2 小时。将这样获得的溶液冷却到 10℃。过滤收集结晶, 首先采用 24ml 甲醇和然后采用 24ml 水洗涤, 在 80℃ 下干燥。由此, 获得 23.84g (收率 87.7%) 为无色针状结晶产物的 6-[4-(1-环己基-1, 2, 3, 4-四唑-5-基) 丁氧基]-3, 4-二氢喹诺酮。

纯度: 99.89%; m. p.: 158-159℃

通过高效液相色谱 (HPLC) 在与实施例 1 相同的条件下测定纯度。