



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106256824 B

(45) 授权公告日 2020.10.27

---

(21) 申请号 201510339691.2 CN 102164912 A, 2011.08.24  
(22) 申请日 2015.06.18 WO 2006015194 A2, 2006.02.09  
(65) 同一申请的已公布的文献号 US 6136823 A, 2000.10.24  
申请公布号 CN 106256824 A Barnes, David M等. Chlorination at the  
(43) 申请公布日 2016.12.28 8-Position of a Functionalized Quinolone  
and the Synthesis of Quinolone  
(73) 专利权人 重庆医药工业研究院有限责任公 Antibiotic. 《Organic Process Research &  
司 Development》. 2006, 第10卷(第4期), 803-807.  
地址 400006 重庆市南岸区涂山路565号 Anthony R. Haight等. Synthesis of the  
(72) 发明人 潘元 左小勇 张上华 张小成 Quinolone ABT-492: Crystallizations for  
付廷印 李卉 时俊鹏 Optimal Processing, Organic Process  
Research & Development, Synthesis of the  
(51) Int. Cl. Quinolone ABT-492: Crystallizations for  
C07D 401/14 (2006.01) Optimal Processing. 《Organic Process  
Research & Development》. 2006, 第10卷(第4  
(56) 对比文件 期), 751-756.  
US 2010286397 A1, 2010.11.11  
CN 104098548 A, 2014.10.15  
CN 103936717 A, 2014.07.23

审查员 李占成

---

权利要求书1页 说明书5页

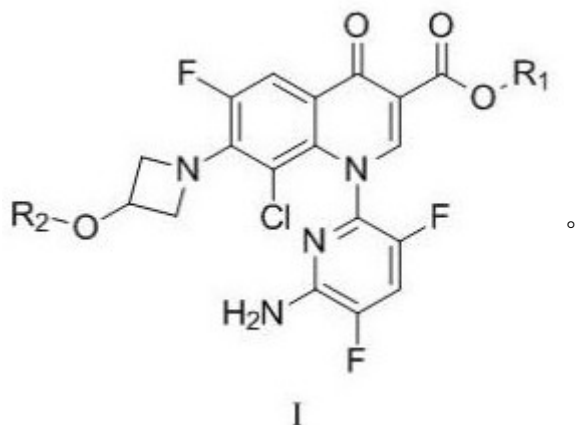
(54) 发明名称

一种高纯度德拉沙星葡甲胺盐的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及属于德拉沙星中间体式1化合物的精制方法, 包括式1化合物溶于良溶剂中, 再与不良溶剂混合, 加热搅拌、冷却析晶, 分离出结晶。将精制得到的式1化合物水解得到高纯度德拉沙星, 与葡甲胺反应成德拉沙星葡甲胺盐, 后者的纯度>99.5%。本发明的方法可以有效去除杂质, 同时引入溶剂和试剂少, 收率高, 工艺过程操作简单, 有效降低了制备成本。

1. 一种德拉沙星中间体式I化合物的精制方法,包括式I化合物溶于良溶剂中,再与不良溶剂混合,加热搅拌、冷却析晶,分离出结晶,式I中, R1为乙基, R2为异丁酰基,其中,所述良溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯中一种或多种,所述不良溶剂选自水、石油醚中一种或多种,



2. 如权利要求1所述的方法,加热搅拌时溶液体系为溶清或不溶清状态。
3. 如权利要求1所述的方法,式I化合物与良溶剂的质量体积比为1:2~1:6g/ml。
4. 如权利要求1所述的方法,式I化合物与不良溶剂的质量体积比为1:2~1:5g/m。
5. 如权利要求1所述的方法,加热的温度为40~70°C。
6. 如权利要求1所述的方法,加热搅拌时间为0.5~5h。
7. 一种制备德拉沙星葡甲胺盐的方法,包括以下步骤:
  - 1) 按权利要求1-6的方法纯化式I化合物,得到纯化后的式I化合物;
  - 2) 将上步纯化后的式I化合物水解得到德拉沙星;
  - 3) 将上步获得的德拉沙星与葡甲胺反应得到德拉沙星葡甲胺盐。

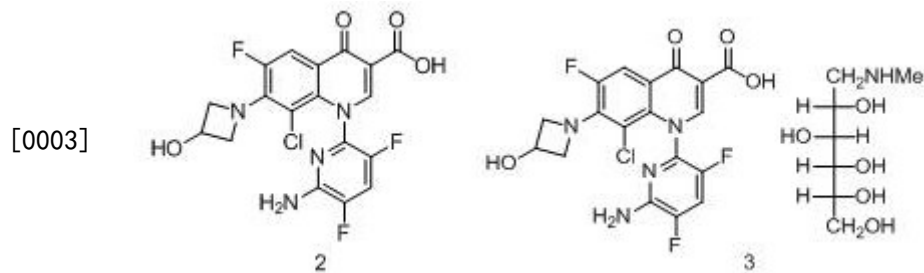
## 一种高纯度德拉沙星葡甲胺盐的制备方法

## 技术领域

[0001] 本发明属于药物化学领域,具体涉及德拉沙星中间体的精制方法以及德拉沙星葡甲胺盐的制备方法。

## 背景技术

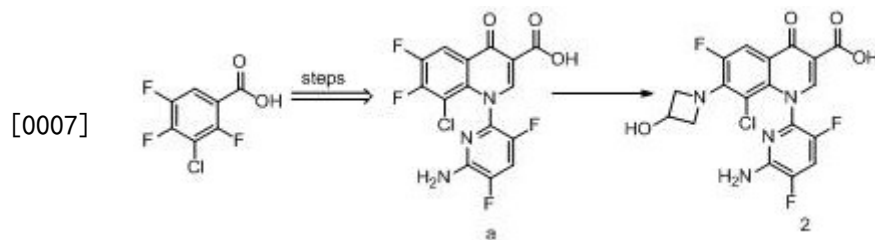
[0002] 德拉沙星(Delafloxacin),化学名为:1-(6-氨基-3,5-二氟吡啶-2-基)-8-氯-6-氟-7-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸,结构式如2所示,其相应的葡甲胺盐结构式如3所示:



[0004] 德拉沙星是由日本Wakunaga制药有限公司研制的一种氟喹诺酮类化合物,目前由Melinta治疗公司进行开发,获得美国FDA的QIDP资格,处于III期临床研究阶段。其作用机制与其他氟喹诺酮类药物相同,作用于细菌DNA促旋酶和拓扑异构酶IV,突出的抑酶活性可降低细菌耐药突变的选择性,有望成为治疗呼吸道、泌尿道感染、急性细菌性皮肤及皮肤结构感染(ABSSSI)等病症的候选药物。

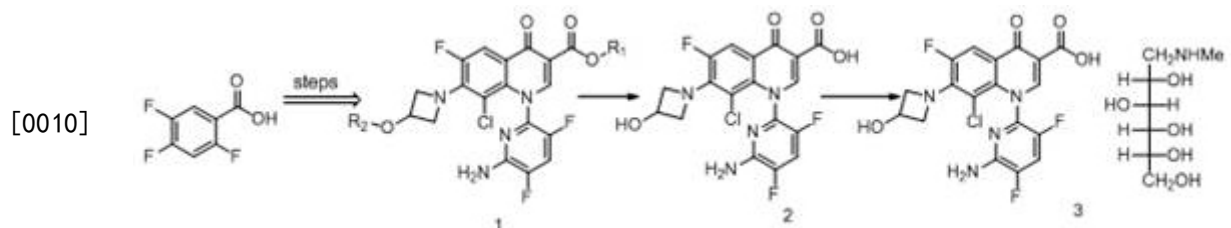
[0005] W09711068和W02006015194公开了德拉沙星的合成方法,主要有两种方法:

[0006] 方法一(W09711068):



[0008] 本路线以2,4,5-三氟,2-氯苯甲酸为起始物料,经多步反应得到化合物a,化合物a与氮杂环丁烷缩合得到德拉沙星。

[0009] 方法二(W02006015194):



[0011] 本路线以2,4,5-三氟苯甲酸为起始物料,经多步反应制得化合物1,再水解得到德

拉沙星,最后与葡甲胺成德拉沙星葡甲胺盐。

[0012] 由于德拉沙星葡甲胺盐合成步骤长,杂质较多,常规方法难以达到药用级的要求。上述公开的两条工艺路线的制备方法均未提及中间体的精制纯化以及成品的精制纯化,所得终产品的纯度难以达到药用级要求。

[0013] W02001034595公开了一种德拉沙星精制办法,通过将德拉沙星与氢氧化锂等碱金属氢氧化物反应生成碱金属盐,再酸化重新得到德拉沙星以达到精制的目的,该法增加处理过程,操作复杂,降低了产物收率。CN201310021838.4公开了一种改进的纯化办法,通过制备德拉沙星羧基未水解前的酯化合物,直接与碱金属反应制得高纯度的德拉沙星碱金属盐固态化合物,再酸化制得高纯度德拉沙星,该方法通过由中间体直接制备德拉沙星碱金属盐,相比W02001034595的方法,减少了步骤,相对提高了收率。但该方法始终需要引入强碱和酸,整体操作仍显复杂,有引入残渣的风险,同时由于有两次酸碱的过程,收率仍偏低,不利于工业化放大生产。

[0014] CN201310124425.9公开了另一种德拉沙星的精制办法。通过将德拉沙星加至非质子溶剂中,加水,加热搅拌重结晶,使得到高纯度的德拉沙星。该法引入的溶剂如N-N二甲基乙酰胺沸点高,不易除尽,有溶剂残留的风险,同时温度较高,能耗大,收率也不高。

[0015] 虽然上述3种方法通精制德拉沙星从而获得药用级的德拉沙星葡甲胺盐,但仍然存在收率偏低、有残留溶剂、能耗大且不适合工业化生产的缺陷,因此,需要寻求更优化的方法以获得药用级的德拉沙星葡甲胺盐。

## 发明内容

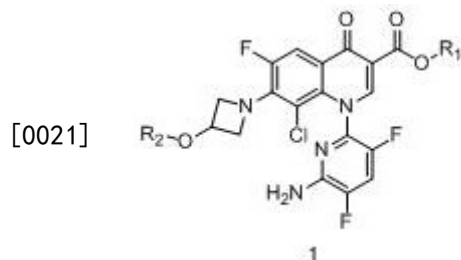
[0016] 本发明的目的获得一种高纯度德拉沙星葡甲胺盐的方法,该方法获得的德拉沙星葡甲胺盐收率高、纯度高,满足药用要求,而且该方法简单经济,适合工业化生产。

[0017] 本专利发明人对德拉沙星进行了研究,发现其溶解性较差,除在少数极性非质子溶剂如DMF、NMP等有较好溶解度外,在醇类、酯类以及芳烷烃等常用溶剂中溶解度低或不溶。同时对德拉沙星的水解前式1化合物也作了系统研究,发现化合物1在醇类、酯类以及乙腈、丙酮等常用溶剂中溶解性较好。本发明人惊奇的发现,将式1化合物进行精制后,再水解得到德拉沙星,再转化成德拉沙星葡甲胺盐,其间德拉沙星无需再纯化,就可以获得高纯度的德拉沙星葡甲胺盐,并满足药用要求。

[0018] 为实现本发明的目的,提供了如下实施方案。

[0019] 在一实施方案中,本发明提供一种精制纯化式1化合物的方法,包括:

[0020] 包括将式1化合物溶于良溶剂中,再与不良溶剂混合,加热搅拌、冷却析晶,分离出结晶,



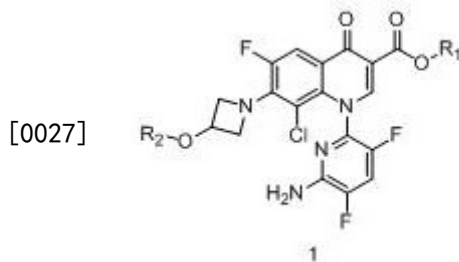
[0022] 式1中, R1为烷基, R2为烷酰基。

[0023] 在上述实施方案中,本发明的方法,其中,R1为C1~C4的烷基,优选为乙基,R2为C1~C6的烷酰基,优选为异丁酰基。

[0024] 在上述实施方案中,本发明的方法,所述良溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、乙腈、四氢呋喃、丙酮、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸正丁酯和乙酸异丙酯中一种或多种,优选甲醇、乙醇或乙酸乙酯;所述不良溶剂选自水、石油醚、正己烷、环己烷和正庚烷中一种或多种,优选水、石油醚,式1化合物与良溶剂的质量体积比为1:1~1:10g/ml,优选为1:2~1:6g/ml;式1化合物与不良溶剂的质量体积比为1:0~1:10g/ml,优选为。为1:2~1:5g/ml。

[0025] 在上述实施方案中,本发明的方法,加热搅拌时溶液体系为溶清或不溶清状态。加热的温度为30~100℃,优选为40~70℃,加热搅拌时间为0.5~5h。

[0026] 在一具体实施方案中,本发明的式1化合物的精制方法,包括将式1化合物加入适当量的良溶剂和不良溶剂,加热搅拌0.5~5h后逐渐冷却降温析晶,分离固体。

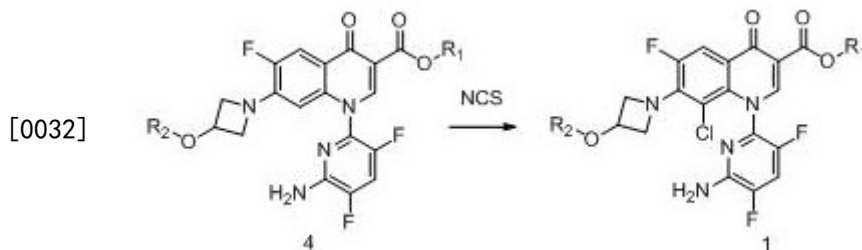


[0028] 式1化合物中,R1为烷基,优选为C1~C4的烷基,更优选为乙基,R2是指烷酰基,优选为C1~C6的烷酰基,更优选为异丁酰基。

[0029] 在上述具体实施方案中,本发明的方法,所述良溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、乙腈、四氢呋喃、丙酮、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸正丁酯和乙酸异丙酯中一种或多种,优选为甲醇、乙醇或乙酸乙酯;所述不良溶剂选自水、石油醚、正己烷、环己烷和正庚烷中的一种或多种,优选为水或石油醚。式1化合物与良溶剂的质量体积比为1:1~1:10g/ml,优选为1:2~1:6g/ml;式1化合物与不良溶剂的质量体积比为1:0~1:10g/ml,优选为1:2~1:5g/ml。加热温度为30~100℃,优选为40~70℃。加热搅拌时间为1~3h。冷却析晶时间为1~20h,优选为3~10h。

[0030] 本文中,式1化合物是一种已知化合物,可采用以下技术方案制备而得。

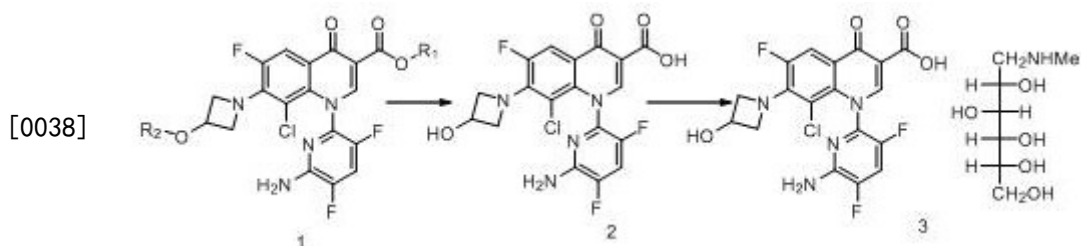
[0031] 根据W02006015194(全文引入参考)已公开的方法,式1化合物可以按以下方法制备而得:



[0033] 在另一实施方案中,本发明提供一种制备德拉沙星葡甲胺盐的方法,包括以下步骤:

[0034] 1)包括将式1化合物溶于良溶剂中,再与不良溶剂混合,加热搅拌、冷却析晶,分离出结晶,获得高纯度的式1化合物;

- [0035] 2) 将上步高纯度的式1化合物水解得到德拉沙星；  
 [0036] 3) 将上获得的德拉沙星与葡甲胺反应得到德拉沙星葡甲胺盐。  
 [0037] 具体反应式如下：



[0039] 优选的,本发明的制备德拉沙星葡甲胺盐的方法,包括经上述本发明的方法精制得到的式1化合物溶解在醇溶液中,加入强碱溶液,酸化析晶即得到德拉沙星,再将德拉沙星在水中与葡甲胺成盐得德拉沙星葡甲胺盐。

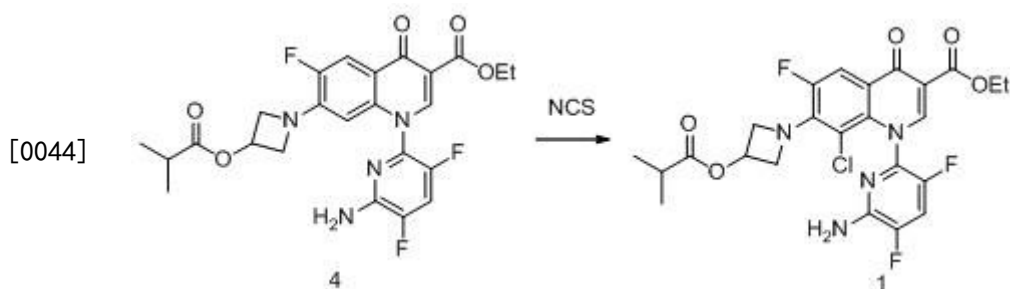
[0040] 本发明具有以下积极效果:

[0041] 现有公开的德拉沙星制备方法如不精制,制备出的德拉沙星纯度不高,难以达到药用要求。已公开的精制方法中,主要通过纯化德拉沙星来实现其葡甲胺盐满足药用级,且具有涉及到酸碱,高沸点溶剂,高温重结晶等条件和过程,收率不高的缺点。本发明的方法克服了以上缺点,通过对溶解性较好的式1化合物进行精制,收率>90%,再水解得到高纯度德拉沙星(纯度>99.0%),得到的德拉沙星可以不再精制直接与葡甲胺成盐即得到高纯度德拉沙星葡甲胺盐(纯度>99.5%),收率>90%,该方法精制效果显著,操作简单,避免使用高沸点溶剂以及强酸强碱,收率高,适合放大工业化生产。

### 具体实施方式

[0042] 下面将结合实施例对本发明作进一步说明,可以使本领域的技术人员更全面的理解本发明,但不以任何方式限制本发明的范围。

[0043] 实施例1 式1化合物的制备,其中,R1为乙基,R2为异丁酰基,反应式如下:



[0045] 在100L反应釜中,依次加入5.0Kg (9.9mol) 式4化合物、25Kg乙酸乙酯和500g硫酸,室温搅拌,缓慢滴加1.7KgNCS (12.8mol) 溶解于25Kg乙酸甲酯的溶液。滴加完毕后室温搅拌5小时,再分别用碳酸氢钠溶液,亚硫酸钠溶液和饱和食盐水洗涤,有机相浓缩至干即得式1化合物粗品5.0Kg,纯度97%。

[0046] 实施例2 式1化合物的精制

[0047] 将实施例1制得的式1化合物粗品1Kg加入20L反应瓶中,加入2L甲醇, 3L水,加热至50℃,搅拌1小时后关闭加热,缓慢冷却降至室温,冰水浴析晶5h,抽滤,滤饼用少量冷甲醇洗涤,抽干,滤饼减压干燥至恒重,得淡黄色粉末930g,收率93%,HPLC纯度:99.1%。

[0048] 实施例3 化式1化合物的精制

[0049] 将实例1制得的式1化合物粗品1Kg加入20L反应瓶中,加入6L乙醇,2L水,加热至60℃搅拌1小时后关闭加热,缓慢冷却降至室温,冰水浴析晶7h,抽滤,滤饼用少量冷乙醇洗涤,抽干,滤饼减压干燥至恒重,得淡黄色粉末900g,收率90%,HPLC纯度:99.3%。

[0050] 实施例4,化式1化合物的精制

[0051] 将实例1制得的式1化合物粗品1Kg加入20L反应瓶中,加入5L乙酸乙酯,加热至60℃,搅拌溶解,加入5L石油醚,关闭加热,体系缓慢冷却降至室温,冰水浴析晶8h,抽滤,滤饼用少量冷乙酸乙酯洗涤,抽干,滤饼减压干燥至恒重,得淡黄色粉末840g,收率84%,HPLC纯度:99.5%。

[0052] 实施例5,德拉沙星的制备

[0053] 将实施例2制得的式1化合物1精制品500g加入20L反应瓶中,加入异丙醇10L,搅拌溶解,缓慢滴加质量分数4%的氢氧化钠溶液4L,搅拌至水解完全后滴加质量分数12%的乙酸溶液5L。充分析晶后滤出固体,水洗涤,减压干燥得淡黄色粉末384g,收率94%,纯度99.3%。

[0054] 实施例6 德拉沙星的制备

[0055] 将实施例4制得的式1化合物精制品500g加入20L反应瓶中,加入异丙醇10L,搅拌溶解,缓慢滴加质量分数4%的氢氧化钠溶液4L,搅拌至水解完全后滴加质量分数12%的乙酸溶液5L。充分析晶后滤出固体,水洗涤,减压干燥得淡黄色粉末380g,收率93%,纯度99.6%。

[0056] 对比例1,德拉沙星的制备

[0057] 将实施例1制得的式1化合物粗品500g加入20L反应瓶中,加入异丙醇10L,搅拌溶解,缓慢滴加质量分数4%的氢氧化钠溶液4L,搅拌至水解完全后滴加质量分数12%的乙酸溶液5L。充分析晶后滤出固体,水洗涤,减压干燥得淡黄色粉末375g,收率92%,纯度97.9%

[0058] 实施例7德拉沙星葡甲胺盐的制备

[0059] 将实施例5制备的德拉沙星200g和120g葡甲胺加入2L反应瓶中,加1L水,搅拌加热溶清后缓慢降温冷却,析晶充分后过滤,冷水洗涤,干燥得微黄色粉末237g,收率82%,HPLC纯度99.7%。

[0060] 实施例8,德拉沙星葡甲胺盐的制备

[0061] 将实施例6制备的德拉沙星200g和120g葡甲胺加入2L反应瓶中,加1L水,搅拌加热溶清后缓慢降温冷却,析晶充分后过滤,冷水洗涤,干燥得微黄色粉末237g,收率82%,HPLC纯度99.8%。

[0062] 对比例2 德拉沙星葡甲胺盐的制备

[0063] 将对比例1制备的德拉沙星200g和120g葡甲胺加入2L反应瓶中,加1L水,搅拌加热溶清后缓慢降温冷却,析晶充分后过滤,冷水洗涤,干燥得微黄色粉末240g,收率83%,HPLC纯度98.6%。