

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99810863.4

[45] 授权公告日 2007 年 5 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1315825C

[22] 申请日 1999.9.15 [21] 申请号 99810863.4

[30] 优先权

[32] 1998.9.18 [33] GB [31] 9820405.0

[86] 国际申请 PCT/EP1999/007003 1999.9.15

[87] 国际公布 WO2000/017199 英 2000.3.30

[85] 进入国家阶段日期 2001.3.14

[73] 专利权人 史密丝克莱恩比彻姆有限公司

地址 英国英格兰米德尔塞克斯郡

[72] 发明人 J·F·哈耶斯

T·C·瓦尔斯格罗维

A·S·维尔斯

[56] 参考文献

CN-A-1148596 1997.4.30

CN-A-1114959 1996.1.17

审查员 姚云

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 庞立志 周慧敏

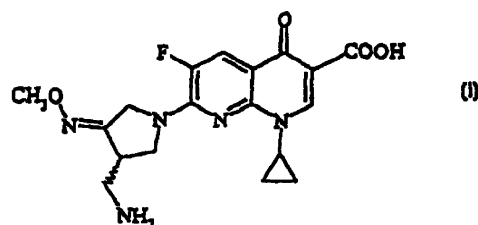
权利要求书 2 页 说明书 4 页 附图 1 页

[54] 发明名称

一种制备二氮杂萘羧酸衍生物(甲磺酸盐倍半水合物)的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种包括直接成盐和水合物的制备甲磺酸盐倍半水合物的改进方法。本发明提供了一种制备 7-(3-氨基甲基-4-顺-甲氧基亚氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸甲磺酸盐倍半水合物的方法,包括使具有抗菌活性的式(I)的 7-(3-氨基甲基-4-顺-甲氧基亚氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸与甲磺酸在包含至少一种可与水混溶的共溶剂和水的溶剂中反应,并分离所得固体产物。



1. 一种制备 7-(3-氨基甲基-4-顺-甲氧基亚氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸甲磺酸盐倍半水合物的方法, 该方法包括使 7-(3-氨基甲基-4-顺-甲氧基亚氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸和甲磺酸在包含至少一种可与水混溶的共溶剂和水的溶剂中反应, 其中所述可与水混溶的共溶剂选自 C_{1-8} 醇类, 乙腈和二甲基甲酰胺的任何一种, 可与水混溶的共溶剂与水的比例在 2:1 至 1:2 v/v 的范围, 以及分离所得固体产物。
2. 根据权利要求 1 的方法, 其中, 可与水混溶的共溶剂为 C_{1-4} 醇。
3. 根据权利要求 2 的方法, 其中, 可与水混溶的共溶剂为异丙醇。
4. 根据权利要求 1 至 3 之任一项的方法, 其中可与水混溶的共溶剂:水的比例为 2:1 v/v。
5. 根据权利要求 1 至 3 之任一项的方法, 其中 7-(3-氨基甲基-4-顺-甲氧基亚氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸:溶剂的比例达到 1:100 w/v。
6. 根据权利要求 1 至 3 之任一项的方法, 其中 7-(3-氨基甲基-4-顺-甲氧基亚氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸:溶剂的比例为 1:100 w/v 至 1:9 w/v。
7. 根据权利要求 1 至 3 之任一项的方法, 其中使用 0.7 到 1.5 摩尔当量的甲磺酸。
8. 根据权利要求 1 至 3 之任一项的方法, 其中将 7-(3-氨基甲基-4-顺-甲氧基亚氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸和甲磺酸的混合物在溶剂中加热以帮助溶解, 并将该溶液冷却, 以使甲磺酸盐倍半水合物从溶液中结晶出来。
9. 根据权利要求 1 的方法, 其中反应溶液用 7-(3-氨基甲基-4-顺-甲氧基亚氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸甲磺酸盐倍半水合物作晶种以帮助结晶。
10. 根据权利要求 9 的方法, 其中在溶液中加入晶种的过程在结晶开始前

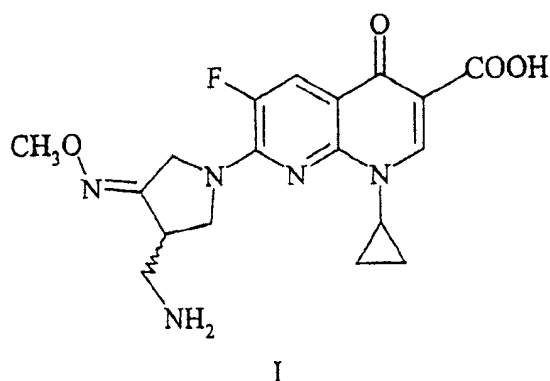
完成。

11. 根据权利要求9或10的方法，其中溶液在 $\geq 25^{\circ}\text{C}$ 的温度下加入晶种。
12. 根据权利要求11的方法，其中溶液在约 30°C 的温度下加入晶种。

一种制备二氮杂萘羧酸衍生物
(甲磺酸盐倍半水合物)的方法

本发明涉及一种制备具有抗菌活性的二氮杂萘羧酸衍生物的方法。

EP688722 公开了一种新型二氮杂萘羧酸衍生物, 包括具有抗菌活性的式 I 的无水(R,S)-7-(3-氨基甲基-4-甲氧基亚氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸:



WO98/42705 (在本申请优先权日之后公开) 公开了(R,S)-7-(3-氨基甲基-4-顺-甲氧基亚氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸甲磺酸盐及其水合物包括倍半水合物(甲磺酸盐倍半水合物)。WO98/42705 公开了一种制备甲磺酸盐倍半水合物的方法, 包括使相应的游离碱与甲磺酸在二氯甲烷/乙醇中反应, 再将所得粗产品无水盐在水: 丙酮(10:7 v/v)或水: 乙醇(1:2 v/v)中重结晶。两步的总收率为 70-80%。WO98/42705 中公开的一种制备甲磺酸盐倍半水合物的另一种方法包括将甲磺酸盐的溶剂化物(含 0.11% 乙醇)暴露在高的相对湿度(氮气>93%湿度)下。

本发明涉及一种包括直接成盐和水合物的制备甲磺酸盐倍半水合物的改进方法。

本发明提供了一种制备 7-(3-氨基甲基-4-顺-甲氧基亚氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸甲磺酸盐倍半水合物的方法, 包括使 7-(3-氨基甲基-4-顺-甲氧基亚氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸和甲磺酸在包含至少一种可与水混溶的共溶剂和

水的溶剂中反应，并分离所得固体产物。

用于本发明中的 7-(3-氨基甲基-4-顺-甲氧基亚氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸（此后称为“游离碱”）可以按照 EP688772 中所描述的方法制备。

本发明中使用的与水混溶的共溶剂包括 C_{1-8} 醇类，乙腈和二甲基甲酰胺。与水混溶的共溶剂优选为 C_{1-4} 醇类或其混合物，例如甲醇，乙醇和丙醇。优选的 C_{1-4} 醇类为异丙醇。

除了至少一种与水混溶的共溶剂和水外，溶剂还可包含其它组分，例如 C_{1-4} 卤代烷。但是，溶剂优选只包含与水混溶的共溶剂和水。

用于本发明方法中的与水混溶的共溶剂：水的适宜比例在 10:1 到 1:2 v/v 的范围，优选的比例在 10:1 到 1:1 v/v 的范围，更优选的与水混溶的共溶剂：水的比例为 2:1 v/v。

可使用游离碱和溶剂的任意的适宜比例，例如，达到 1:100 w/v 的比例，优选的为约 1:9 w/v。

在本发明中可适宜的使用 0.7 到 >3 摩尔当量的甲磺酸，优选为 0.7 到 1.5 当量，更优选的为 0.9 到 1.5 当量，特别的为约 1.0 当量的甲磺酸（以游离碱为基准）。

游离碱和甲磺酸的混合物可以在溶剂中加热以帮助溶解。冷却，甲磺酸盐倍半水合物将从溶液中结晶出来。为帮助结晶，可在溶液中加入少量固体甲磺酸盐倍半水合物的晶种。为了得到多晶形纯的甲磺酸盐倍半水合物，优选在溶液中加入晶种的过程在结晶开始前完成。在结晶溶液中加入晶种优选的在 $\geq 25^\circ\text{C}$ 的温度下进行，例如在约 30°C 进行。

本发明的方法可使用外消旋的或对映体富集的或对映体纯的游离碱用于制备外消旋的甲磺酸盐倍半水合物，或用于制备对映体富集的或对映体纯的甲磺酸盐倍半水合物。对映体富集的或对映体纯的游离碱可由外消旋的游离碱通过例如手性 HPLC 进行拆分得到。

本发明的方法的优点在于直接成盐减少了合成中的一个步骤，并得到高产率高纯度的甲磺酸盐倍半水合物。反过来这些优点导致了生产率的提高，并在制备过程中节约了劳力和原材料的费用。

在本说明书中引用的所有的公开物，包括但不限于专利和专利申请，插入

此作为参考,就像每个单独的公开物是特定的,并各有所指地插入此作为参考,如其完全阐明一样。

本发明通过下面的实施例说明。但应该理解这些实施例目的在于举例说明,但不以任何方式构成对本发明范围的限制。

实施例 1: 甲磺酸盐倍半水合物的制备

在 38-40°C 下向(R,S)-7-(3-氨基甲基-4-顺-甲氧基亚氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸(20.00g, 51.4mmol)在异丙醇(120ml)和水(60ml)的悬浮液中加入甲磺酸(3.300ml, 50.9mmol)。将所得暗棕色溶液搅拌 15 分钟后加入活性炭(6.00g, Darco G-60)。将悬浮液在 38-40°C 下继续搅拌 4 小时,然后过滤。将滤液冷却到 30°C,加入(R,S)-7-(3-氨基甲基-4-顺-甲氧基亚氨基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸甲磺酸盐倍半水合物的晶种(15mg)。在 15 分钟内沉淀开始形成。将悬浮液在 90 分钟内冷却到 20-30°C 并搅拌 36 小时。将淤浆在 0-5°C 下冷却 60 分钟,而后过滤,并用异丙醇(50ml 和 44ml)洗涤。产物在 30 分钟内吸干,而后进一步在 50-55°C 下真空干燥。将干燥后的产物暴露在空气中 18 小时,得到甲磺酸盐倍半水合物 21.29g (85%), 纯度>99.5% (HPLC 测定)。

甲磺酸盐倍半水合物的 X-射线衍射测定如下:

衍射仪型号:	PW1710BASED
阳极管:	Cu
发生器强度[kV]:	40
发生器电流[mA]:	30
波长 Alpha 1[Å]:	1.54060
波长 Alpha 2[Å]:	1.54439
强度比: (Alpha 1/Alpha 2):	0.500
发散狭缝:	自动
辐射波长[mm]:	12
接收狭缝:	0.1
旋转器:	开
单色仪使用:	是
开始角度[° 2 θ]:	3.500

结束角度[° 2 θ]:	35.000
步长[° 2 θ]:	0.020
最大强度:	2970.250
时间[每步][s]:	2.300
扫描形式:	分步
最小峰顶宽度:	0.10
最大峰顶宽度:	1.00
峰基宽度:	2.00
最小置信度:	0.50

甲磺酸盐倍半水合物的 X-射线衍射图如图 1 所示。该化合物显示在 $2\theta = 8.2, 12.2$ 和 14.6° 的特征峰。

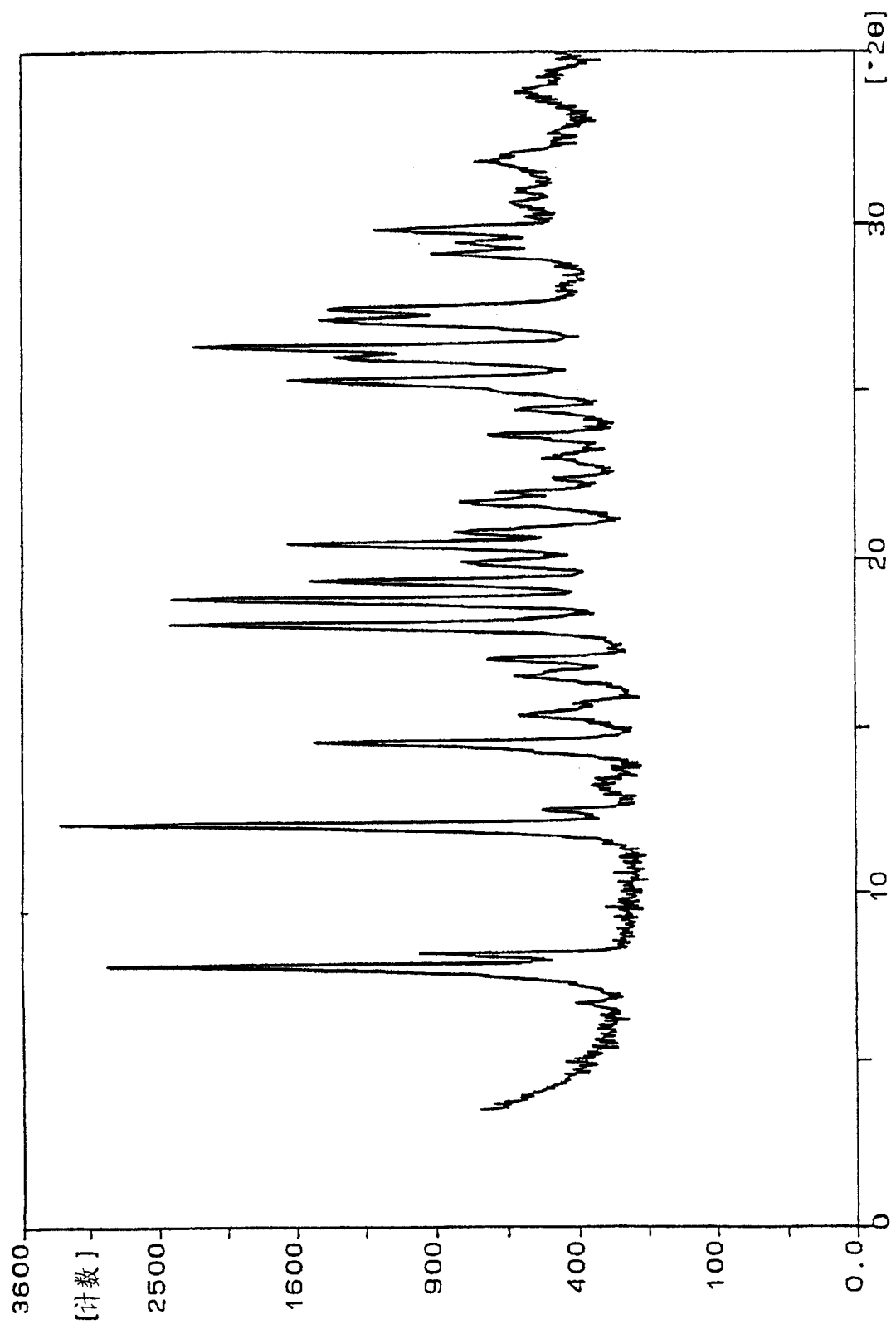


图 1