



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103664779 A

(43) 申请公布日 2014. 03. 26

(21) 申请号 201210317266. X

(22) 申请日 2012. 08. 31

(71) 申请人 菏泽市方明制药有限公司

地址 274000 山东省菏泽市牡丹区昆明路  
1666 号

(72) 发明人 杨蕾 孙洋涛 王兴路 朱文祥  
张允杰

(51) Int. Cl.

C07D 215/56 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书2页

(54) 发明名称

一种甲磺酸培氟沙星的制备方法

(57) 摘要

本发明属于制药技术领域,公开了一种采用固体甲醛替代液体甲醛合成甲磺酸培氟沙星的合成方法,即将固体甲醛、甲酸以及诺氟沙星在一定温度条件下进行甲基化反应,中间产物不经分离直接与甲磺酸进行成盐反应后在 83% 乙醇溶液中结晶及重结晶得到含有两个结晶水的甲磺酸培氟沙星,收率可达 93. 2%。本发明采用固体甲醛储存运输简便,甲醛用量减少,经济环保;省去了中间产物的分离过程,减少了中间产物的损失,提高了产品的收率,适合工业化生产,质量符合 2010 版药典。

1. 一种采用固体甲醛合成甲磺酸培氟沙星的方法其特征在于将固体甲醛、85% 甲酸以及诺氟沙星在适当温度条件下回流进行甲基化反应后,减压蒸出未反应的甲酸,中间产物直接与甲磺酸进行成盐反应后结晶及再用 83% 乙醇溶液重结晶得到含有两个结晶水的甲磺酸培氟沙星。

2. 根据权利要求 1 所述的一种甲磺酸培氟沙星的合成方法其特征在于诺氟沙星:固体甲醛:甲酸的质量比为 1:0.1~0.2:0.2。

3. 根据权利要求 1 所述的一种甲磺酸培氟沙星的合成方法其特征在于进行甲基化反应时升温回流过程缓慢,一般 2~5 小时。

4. 根据权利要求 1 所述的一种甲磺酸培氟沙星的合成方法其特征在于甲基化反应回流时间优选为 7~12 小时。

5. 根据权利要求 1 所述的一种甲磺酸培氟沙星的合成方法其特征在于甲基化反应后减压蒸出残余甲酸、甲醛时加水顶蒸 1~8 次。

6. 根据权利要求 1 所述的一种甲磺酸培氟沙星的合成方法其特征在于成盐反应阶段甲磺酸在升温前加入。

7. 根据权利要求 1 所述的一种甲磺酸培氟沙星的合成方法其特征在于甲磺酸与诺氟沙星的质量比优选为 0.35:1~0.5:1。

8. 根据权利要求 1 所述的一种甲磺酸培氟沙星的合成方法其特征在于甲酸为一般工业甲酸,其浓度从 50~99% 任选,优选 80~90%。

## 一种甲磺酸培氟沙星的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于制药技术领域,尤其是涉及一种采用固体甲醛合成甲磺酸培氟沙星的制备方法。

### 背景技术

[0002] 甲磺酸培氟沙星( $C_{17}H_{20}FN_3O_3 \cdot CH_4O_3S \cdot 2H_2O$ ),化学名称为 1- 乙基 -6- 氟 -1, 4- 二氢 -7-(N-4- 甲基 - 哌嗪基) -4- 氧 -3- 喹啉羧酸甲磺酸二水合物,分子量 :465. 49。可治疗由培氟沙星敏感菌所致的各种感染 :尿路感染 ;呼吸道感染 ;耳、鼻、喉感染 ;妇科、生殖系统感染 ;腹部和肝、胆系统感染 ;骨和关节感染 ;皮肤感染 ;败血症和心内膜炎 ;脑膜炎。

[0003] 甲醛与诺氟沙星的甲基化反应时,由于液体甲醛中含有大量水份,会影响到收率和反应速度,故反应中消耗的甲醛实际用量要远远高于理论用量,即不经济又不环保,另外,中间产物的纯化分离过程,在生产当中费时费力,并且会造成产品收率的降低。

### 发明内容

[0004] (1) 发明目的 :本发明的目的就是为了提供一种高收率、安全、操作简便的甲磺酸培氟沙星的合成工艺,以满足规模化生产的要求。

[0005] (2) 技术方案 :本发明的合成甲磺酸培氟沙星的方法是将固体甲醛、85% 甲酸和诺氟沙星在适当条件下进行甲基化反应后,直接与甲磺酸进行成盐反应,产物在 83% 乙醇溶液中重结晶得到产品。

[0006] (3) 技术效果 :本发明有益的效果是 :采用固体甲醛便于运输,减少甲醛的使用量 ;省去中间体的纯化分离过程,缩短合成周期,减少了中间产物的损失,经济环保,产品的收率也得到提高。

本发明具体实施方式如下 :

将固体甲醛加入反应釜,在搅拌下加入甲酸,后将诺氟沙星分批加入,待放热反应结束后缓慢升温至 70℃ 并维持回流 1~2h,升温至 90~95℃ 并维持回流约 6h ;然后减压蒸出残余甲酸、甲醛并加水蒸馏 1-8 次,加入 83% 乙醇溶液溶剂后,再加入甲磺酸,升温至 70~75℃ 回流 1h,降温至 0~5℃,过滤,然后将产物在 83% 乙醇溶液中重结晶得到精制甲磺酸培氟沙星水合物。

[0007] 实例 1 :将 95g 甲酸与 14g 固体甲醛加入 500ml 反应瓶中,搅拌下分多次加入诺氟沙星 98g,1h 后缓慢升温至 72℃ 并维持回流 1. 5h,升温至 95℃ 维持回流 6. 5h ;减压蒸干后加水蒸馏 4 次,降温至 25~30℃ 加入 83% 乙醇 450g,搅拌下加入甲磺酸 32. 4g, , 升温至 75℃ 回流 1. 5h,缓慢降温至 0-3℃ 抽滤 ;将得到的产物加入 83% 乙醇,升温至料液澄清,加入药用碳 5 g,1 小时后热过滤,滤液缓慢降温至 0-3℃ 抽滤,40℃ 烘干,得到类白色结晶性粉末 133g,收率为 93. 2%,水份含量为 7. 4%,甲磺酸培氟沙星含量为 99. 87%。

[0008] 实例 2 :将 85g 甲酸与 13. 9g 固体甲醛加入反应釜中,搅拌下分多次加入诺氟沙星 94g,1h 后缓慢升温至 71℃ 并维持回流 1h,升温至 96℃ 维持回流 6. 5h ;减压蒸干后加水

蒸馏 3 次, 降温至 25~30℃ 加入 83% 乙醇 450g, 搅拌下加入甲磺酸 32.3g, 升温至 72℃ 回流 1.5h, 缓慢降温至 0-3℃ 抽滤; 将得到的产物加入 83% 乙醇, 升温至料液澄清, 加入药用碳 5g, 1 小时后热过滤, 滤液缓慢降温至 0-3℃ 抽滤, 40℃ 烘干。得到类白色结晶性粉末 123g, 收率为 89.7%, 水份含量为 7.2%, 甲磺酸培氟沙星含量为 99.97%。

[0009] 实例 3: 将 100g 甲酸与 20g 固体甲醛加入反应釜中, 搅拌下分多次加入诺氟沙星 100g, 1h 后缓慢升温至 72℃ 并维持回流 1h, 升温至 91℃ 维持回流 6.5h; 减压蒸干后加水蒸馏 3 次, 降温至 25~30℃ 加入 83% 乙醇 450g, 搅拌下加入甲磺酸 38g, 升温至 70℃ 回流 1.5h, 缓慢降温至 0-3℃ 抽滤; 将得到的产物加入 83% 乙醇, 升温至料液澄清, 加入药用碳 5g, 1 小时后热过滤, 滤液缓慢降温至 0-3℃ 抽滤, 40℃ 烘干。得到类白色结晶性粉末 133g, 收率为 91.8%, 水份含量为 7.5%, 甲磺酸培氟沙星含量为 99.85%。