

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102399219 A

(43) 申请公布日 2012.04.04

(21) 申请号 201110367884.0

(22) 申请日 2011.11.18

(71) 申请人 太仓市运通化工厂

地址 215433 江苏省苏州市太仓市太仓港港口开发区滨海路 12 号

(72) 发明人 张卫东

(74) 专利代理机构 南京苏高专利商标事务所

(普通合伙) 32204

代理人 柏尚春

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页

(54) 发明名称

一种盐酸莫西沙星中间体的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种盐酸莫西沙星中间体的制备方法,它包括如下步骤:在反应容器中加入甲胺、2,3-吡啶二羧酸,回流反应至 2,3-吡啶二羧酸反应完毕,后处理得到中间体 A;将中间体 A 溶于醇,边搅拌边加入 Pd-C,在 3Mpa、65°C 的高压釜中催化氢化至中间体 A 反应完毕,后处理得到中间体 B;在反应容器中加入四氢呋喃,冰浴冷却至 5°C 以下,加入硼氢化钠和三氟化硼乙醚,且控制温度小于 15°C,加入中间体 B,回流反应至中间体 B 反应消失,后处理得到中间体 C。本发明提供的盐酸莫西沙星中间体的制备方法操作简单,步骤少,收率高、易于实现工业化生产。

1. 一种盐酸莫西沙星中间体的制备方法,其特征在于它包括如下步骤:

(1)在反应容器中加入甲胺、2,3-吡啶二羧酸,回流反应至2,3-吡啶二羧酸反应完毕,后处理得到中间体A;

(2)将中间体A溶于醇,边搅拌边加入Pd-C,在3Mpa、65°C的高压釜中催化氢化至中间体A反应完毕,后处理得到中间体B;

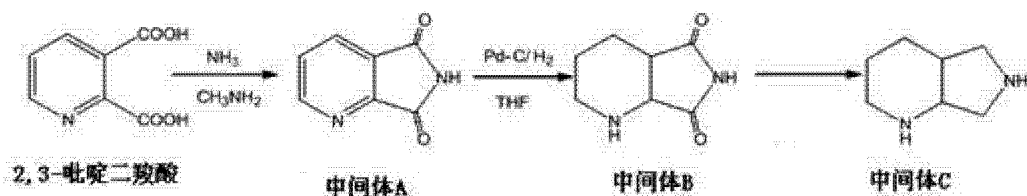
(3)在反应容器中加入四氢呋喃,冰浴冷却至5°C以下,加入硼氢化钠和三氟化硼乙醚,且控制温度小于15°C,加入中间体B,回流反应至中间体B反应消失,后处理得到中间体C;

其中,中间体A为:吡咯并[3,4-b]吡啶-5,7-二酮;

中间体B为:六氢-吡咯并[3,4-b]吡啶-5,7-二酮;

中间体C为:2,8-二氮杂双环-[4,3,0]-壬烷;

反应式如下:



2. 根据权利要求1所述的盐酸莫西沙星中间体的制备方法,其特征在于:步骤(1)中所述的后处理的方法为:将反应物冷却至室温,倒入冰水混合物中,边搅拌边析出固体物,采用二氯甲烷萃取,将有机层洗涤、干燥、浓缩至干得黄色油状物中间体A。

3. 根据权利要求1所述的盐酸莫西沙星中间体的制备方法,其特征在于:步骤(2)中所述的后处理的方法为:滤除Pd-C,减压浓缩至干,得到油状物中间体B。

4. 根据权利要求1所述的盐酸莫西沙星中间体的制备方法,其特征在于:步骤(3)中所述的后处理的方法为:将反应物冷却至室温,加入至冰水混合物中,调节pH值至1~3,搅拌1~2h,抽滤,调节滤液pH值至8~9,萃取、洗涤、干燥、过滤、减压浓缩至干得到黄色油状物中间体C。

5. 根据权利要求1所述的盐酸莫西沙星中间体的制备方法,其特征在于:所述醇为甲醇。

一种盐酸莫西沙星中间体的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医药中间体合成领域,尤其涉及一种盐酸莫西沙星中间体的制备方法。

背景技术

[0002] 盐酸莫西沙星是广谱和具有抗菌活性的 8- 甲氧基氟喹诺酮类抗菌药。盐酸莫西沙星在体外显示出对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌、抗酸菌和非典型微生物如支原体、衣原体和军团菌有广谱抗菌活性。盐酸莫西沙星剂型多,市场用量大,前景广阔。现在技术中,喹诺酮类抗生素的合成难点在于侧链,其中,莫西沙星的侧链合成工艺复杂,操作繁琐、步骤多,收率低。

发明内容

[0003] 本发明正是为了克服上述不足,所要解决的技术问题是提供一种合成工艺简单,操作容易、步骤少,收率高的盐酸莫西沙星中间体的制备方法。

[0004] 为解决上述技术问题,本发明所采用的技术方案如下:

1、在反应容器中加入甲胺、2,3-吡啶二羧酸,回流反应至 2,3-吡啶二羧酸反应完毕,后处理得到中间体 A;

2、将中间体 A 溶于醇,边搅拌边加入 Pd-C,在 3Mpa、65°C 的高压釜中催化氢化至中间体 A 反应完毕,后处理得到中间体 B;

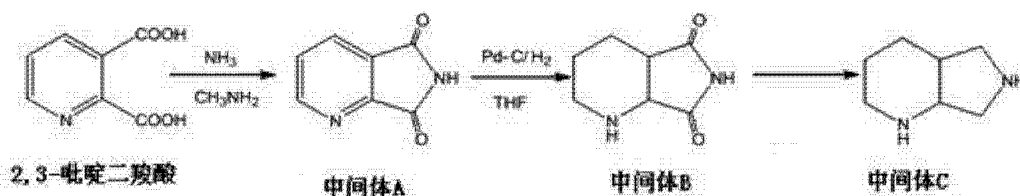
3、在反应容器中加入四氢呋喃,冰浴冷却至 5°C 以下,加入硼氢化钠和三氟化硼乙醚,且控制温度小于 15°C,加入中间体 B,回流反应至中间体 B 反应消失,后处理得到中间体 C;

其中,中间体 A 为:吡咯并 [3,4-b] 吡啶 -5,7- 二酮;

中间体 B 为:六氢 - 吡咯并 [3,4-b] 吡啶 -5,7- 二酮;

中间体 C 为:2,8- 二氮杂双环 -[4,3,0]- 壬烷;

反应式如下:



[0005] 步骤 1 中所述的后处理的方法为:将反应物冷却至室温,倒入冰水混合物中,边搅拌边析出固体物,采用二氯甲烷萃取,将有机层洗涤、干燥、浓缩至干得黄色油状物中间体 A。

[0006] 步骤 2 中所述的后处理的方法为:滤除 Pd-C,减压浓缩至干,得到油状物中间体 B。

[0007] 步骤 3 中所述的后处理的方法为:将反应物冷却至室温,加入至冰水混合物中,调

节 pH 值至 1 ~ 3, 搅拌 1 ~ 2h, 抽滤, 调节滤液 pH 值至 8 ~ 9, 萃取、洗涤、干燥、过滤、减压浓缩至干得到黄色油状物中间体 C。

[0008] 所述醇为甲醇。

[0009] 有益效果: 本发明提供的盐酸莫西沙星中间体的制备方法操作简单, 步骤少, 收率高、易于实现工业化生产。

具体实施方式

[0010] 实施例 1

在 500ml 三口烧瓶中加入 200ml 甲胺, 边搅拌边加入 80g 2, 3- 吡啶二羧酸, 加热慢慢溶清至回流反应 48h, TLC 检测 2, 3- 吡啶二羧酸反应完毕, 冷却至室温, 慢慢倒入冰水中, 边搅拌边有大量固体析出, 采用二氯甲烷萃取 3 次, 有机层用水洗涤一次, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩至干得 50g 黄色油状物中间体 A, 收率为 75%。

[0011] 将 50g 中间体 A 溶于 375ml 甲醇中, 搅拌, 加入 5%Pd-C 10g, 于 3Mpa、65°C 的 1L 高压釜中催化氢化 4h, TLC 检测中间体 A 反应完毕, 停止加热, 滤除 Pd-C, 减压浓缩至干, 得到 45g 油状物中间体 B。

[0012] 向 1L 三口瓶中加入 THF 0.45L, 冰浴冷却至 5°C, 缓慢加入硼氢化钠 23g, 同时加入三氟化硼乙醚溶液 67.5g, 控制温度不超过 15°C。然后缓慢加入 45g 中间体 B, 加热至回流反应 24h, TLC 检测中间体 B 反应完毕, 降温至室温, 缓慢加入 0.3L 冰水中, 用浓盐酸调 pH 至 2, 搅拌 1h, 抽滤, 滤液用 30% NaOH 调 pH 至 8 ~ 9, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 有机层用饱和食盐水洗涤 1 次, 无水 Na_2SO_4 减干燥, 滤除干燥剂, 减压浓缩至干得到黄色油状物中间体 C 36g, 收率为 98%。

[0013] 实施例 2

在 1L 三口烧瓶中加入 550ml 甲胺, 边搅拌边加入 220g 2, 3- 吡啶二羧酸, 加热慢慢溶清至回流反应 50h, TLC 检测 2, 3- 吡啶二羧酸反应完毕, 冷却至室温, 慢慢倒入冰水中, 边搅拌边有大量固体析出, 采用二氯甲烷萃取 3 次, 有机层用水洗涤一次, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩至干得 200g 黄色油状物中间体 A, 收率为 80%。

[0014] 将 200g 中间体 A 溶于 1500ml 甲醇中, 搅拌, 加入 5%Pd-C 40g, 于 3Mpa、65°C 的 1L 高压釜中催化氢化 6h, TLC 检测中间体 A 反应完毕, 停止加热, 滤除 Pd-C, 减压浓缩至干, 得到 190g 油状物中间体 B。

[0015] 向 3L 三口瓶中加入 THF 1.9L, 冰浴冷却至 5°C, 缓慢加入硼氢化钠 98g, 同时加入三氟化硼乙醚溶液 293g, 控制温度不超过 15°C。然后缓慢加入 190g 中间体 B, 加热至回流反应 28h, TLC 检测中间体 B 反应完毕, 降温至室温, 缓慢加入 1.2L 冰水中, 用浓盐酸调 pH 至 2, 搅拌 1h, 抽滤, 滤液用 30% NaOH 调 pH 至 8 ~ 9, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 有机层用饱和食盐水洗涤 1 次, 无水 Na_2SO_4 减干燥, 滤除干燥剂, 减压浓缩至干得到黄色油状物中间体 C 172g, 收率为 97%。

[0016] 实施例 3

在 2L 三口烧瓶中加入 950ml 甲胺, 边搅拌边加入 380g 2, 3- 吡啶二羧酸, 加热慢慢溶清至回流反应 48h, TLC 检测 2, 3- 吡啶二羧酸反应完毕, 冷却至室温, 慢慢倒入冰水中, 边搅拌边有大量固体析出, 采用二氯甲烷萃取 3 次, 有机层用水洗涤一次, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓

缩至干得 362g 黄色油状物中间体 A, 收率为 82%。

[0017] 将 362g 中间体 A 溶于 2715ml 甲醇中, 搅拌, 加入 5%Pd-C 72g, 于 3Mpa、65°C 的 1L 高压釜中催化氢化 6h, TLC 检测中间体 A 反应完毕, 停止加热, 滤除 Pd-C, 减压浓缩至干, 得到 350g 油状物中间体 B。

[0018] 向 5L 三口瓶中加入 THF 3.5L, 冰浴冷却至 5°C, 缓慢加入硼氢化钠 180g, 同时加入三氟化硼乙醚溶液 540g, 控制温度不超过 15°C。然后缓慢加入 350g 中间体 B, 加热至回流反应 28h, TLC 检测中间体 B 反应完毕, 降温至室温, 缓慢加入 2.4L 冰水中, 用浓盐酸调 pH 至 3, 搅拌 1h, 抽滤, 滤液用 30% NaOH 调 pH 至 8~9, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 有机层用饱和食盐水洗涤 1 次, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 滤除干燥剂, 减压浓缩至干得到黄色油状物中间体 C 320g, 收率为 95%。