[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 401/12 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03801008.9

[45] 授权公告日 2006 年 5 月 31 日

[11] 授权公告号 CN 1257902C

[22] 申请日 2003.9.9 [21] 申请号 03801008.9

[30] 优先权

[32] 2002. 9.10 [33] JP [31] 264314/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2003/011515 2003.9.9

[87] 国际公布 WO2004/024716 日 2004.3.25

[85] 进入国家阶段日期 2004.3.9

[71] 专利权人 大塚制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 山本明弘 福山纪浩 冈市佳彦
山田康博 宫本寿 富永道明

审查员 彭晓琦

[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

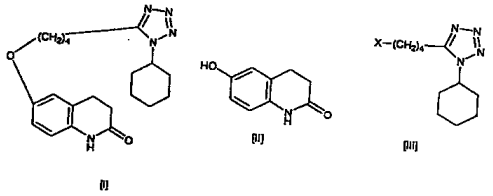
权利要求书 2 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

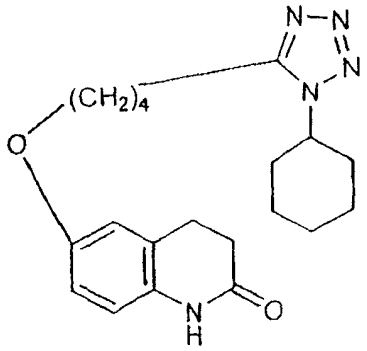
西洛他唑的生产方法

[57] 摘要

本发明提供了一种以高产率、高纯度生产式[I]西洛他唑的方法，该方法通过在溶解有无机碱性化合物的水溶液的存在下，使式[II]喹诺酮衍生物与式[III]四唑衍生物进行反应，其中水的用量为式[II]喹诺酮衍生物量的 3 至 7 倍重量，无机碱性化合物的用量为 1 至 6 摩尔/摩尔式[II]喹诺酮衍生物。 本发明的生产方法是一种改进的、对环境无污染的生产药用西洛他唑的方法。

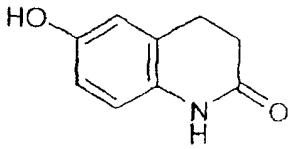


1. 一种生产如下述通式[I]所示的西洛他唑的方法，



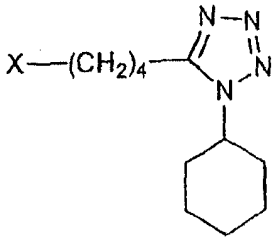
[I]

其在无机碱性化合物的水溶液的存在下，将下述通式[II]所示的喹诺酮衍生物



[II]

与下述通式[III]所示的四唑衍生物进行反应，



[III]

其中X代表卤素原子，

其中无机碱性化合物的水溶液中的水的用量为喹诺酮衍生物[II]量的3至7倍重量，无机碱性化合物的用量为1至6摩尔/摩尔喹诺酮衍生物[II]。

2. 权利要求 1 所述的方法，其中所述的无机碱性化合物选自下述无机碱：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、碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸银；碱金属钠和钾；及其它们的混合物。

3. 权利要求 2 所述的方法，其中所述的无机碱性化合物选自下述的一种碱金属碳酸盐或碱金属碳酸氢盐：碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂、碳酸氢锂、碳酸氢钠和碳酸氢钾。

4. 权利要求 2 所述的方法，其中所述的无机碱性化合物是一种、两种或多种选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯和氢氧化锂的碱金属氢氧化物和一种、两种或多种选自碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂、碳酸氢锂、碳酸氢钠和碳酸氢钾的碱金属碳酸盐或碱金属碳酸氢盐的混合物。

5. 权利要求 4 所述的方法，其中所述的碱金属氢氧化物的用量为 0.4 至 1 摩尔/摩尔喹诺酮衍生物[II]，所述碱金属碳酸盐或碱金属碳酸氢盐的用量为 1 至 5 摩尔/摩尔喹诺酮衍生物[II]。

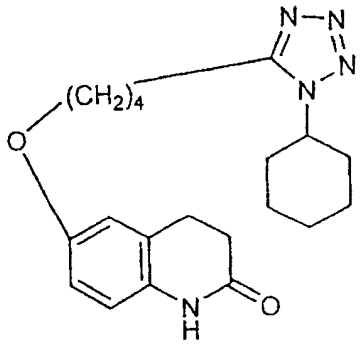
6. 权利要求 1 所述的方法，其中四唑衍生物[III]的用量为 0.5-1.5 摩尔/摩尔喹诺酮衍生物[II]。

7. 权利要求 1 所述的方法，其中 X 代表氯原子。

西洛他唑的生产方法

技术领域

本发明涉及一种生产如式［I］所示的西洛他唑的新方法。

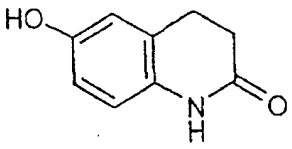


［I］

背景技术

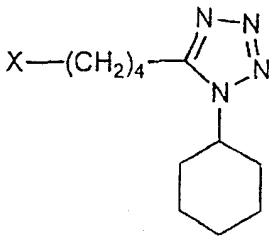
依据本发明制备的西洛他唑是已知的抗血栓药、脑循环改善剂、抗炎剂、抗溃疡剂、降血压药、平喘剂以及磷酸二酯酶抑制剂等（例如参见JP-A-56－49378），其化学名为：6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氢喹诺酮。

关于生产西洛他唑的方法，已知的一种方法包括：使通式［II］所示的喹诺酮衍生物，



［II］

与通式［III］所示的四唑衍生物，



［III］

（其中 x 代表卤素原子），

在无机碱或有机碱的存在下进行反应。（例如参见 JP-A-56-49378 和《Chem. Pharm.Bull.》，31（4）1151－1157（1983））。

根据上述已知方法，西洛他唑的产率低至约 50 至 74%，这是因为在反应过程中，通式［III］四唑衍生物不仅与通式［II］喹诺酮衍生物的羟基基团反应，而且同时与式［I］西洛他唑的 1－位反应，还形成了一种化合物，由此形成的污染性杂质即式[I]西洛他唑的 1－位被通式［III］四唑衍生物取代的化合物是难以去除的。因此，该方法有一个缺陷，那就是要生产高纯度的西洛他唑需要进行复杂的纯化过程。

另一种生产西洛他唑的已知方法包括：在相转移催化剂存在的情况下，将上述式［II］喹诺酮衍生物与上述式［III］四唑衍生物进行反应（例如参见 JP-A-2001-213877 和 WO02/14283）。

然而在另外一种生产西洛他唑的方法中建议了如下方法，其包括在两类碱性物质的存在下于非水羟基溶剂中，或是在用于除去作为副产物生成的水的分子筛的存在下于非水溶剂中，使上述式［II］喹诺酮衍生物与上述式［III］四唑衍生物进行反应（例如参见 WO02/14283）。

然而，出于环境卫生学考虑，这些已知的方法都不可避免的使用了我们所不期望的材料，譬如有机溶剂和试剂。基于近些年来国际环保意识的日益增强，人们强烈要求在化学工业中尽可能地减少有害溶剂和试剂的使用，并且防止那些物质流入环境。为了达到上述要求，出于种种考虑人们不得不被放弃已经建立的方法，开发低有害性、可供选择的原材

料、试剂以及溶剂，并发展具有高转化率、产率和选择性的方法，只有这样才能够减轻环境的负荷。

鉴于这种社会需求，本发明者已经研究出了一种用水代替有机溶剂作为溶剂来生产西洛他唑的方法，该方法对环境更加安全。迄今为止，这一化学反应已经被认为是有效的方法，其中反应物质能够溶解于其中。就目前对生产西洛他唑的方法所进行的研究来看，由于式［III］四唑衍生物在水中完全不溶，且预计式［III］四唑衍生物在水中可能会分解，因此水还从未被作为溶剂使用过。

另一方面，考虑到上述对环境卫生的要求，本发明已经进行了深入研究，旨在竭尽全力建立一种以水作为溶剂的生产方法。结果，本发明寻找到了一种客观方法，该方法是通过应用特定条件来实现的，因此使本发明的目的得以实现。基于这一发现，完成了本发明。

发明的公开

根据本发明者的研究，已经发现，使用相对于式［II］喹诺酮衍生物3至7倍重量（fold weight）的水作为溶剂，以及使用1至6摩尔质量／摩尔式［II］喹诺酮衍生物的无机碱性化合物，就可以进行生产西洛他唑的反应，而且式［III］四唑衍生物不会分解，除此以外，也不会生成西洛他唑1－位被式［III］四唑衍生物取代的化合物。

换句话说，本发明的目的在于提供一种生产高收率和高纯度的目标西洛他唑的改进方法，该方法是在无机碱性化合物存在下，其用量为1至6摩尔质量／摩尔式［II］喹诺酮衍生物，使式［II］喹诺酮衍生物与式［III］四唑衍生物在水作为溶剂的体系中进行反应，其中水的用量为式［II］喹诺酮衍生物量的3至7倍重量。

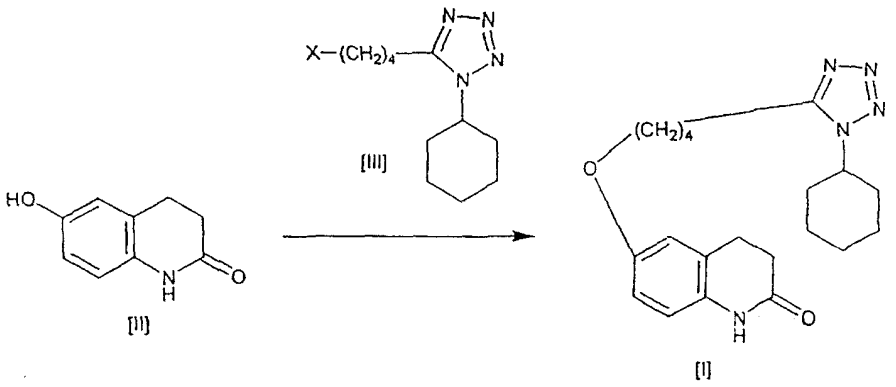
因此，本发明的目的在于提供一种对环境安全的西洛他唑生产方法。本发明的另一个目的是提供一种廉价、简便的西洛他唑生产方法。本发明的另外一个目的是提供一种不需要任何复杂的纯化过程、并且能够得到高产率、高纯度西洛他唑的生产方法。本发明的再一个目的是提供一种生产西洛他唑的有利的工业方法。

根据本发明所述的生产方法，其中通过使用对环境无污染的水作为溶剂，就可以在工业规模上进行耗资低、生产步骤简单、收率高、并且纯度高的目标西洛他唑的生产。于是，本发明所述的方法作为应用于制药工业的西洛他唑的生产方法具有非常大的价值。

本发明的最佳实施方式

对本发明生产西洛他唑的改良方法进行如下的进一步详细阐述。

本发明的生产方法以反应路线－1所示进行。



（其中X为卤素，其选自氟原子、氯原子、溴原子和碘原子，其中特别优选氯原子）。

如反应路线－1，在无机碱性化合物存在下（其用量为1至6摩尔质量无机碱性化合物／摩尔式［II］喹诺酮衍生物），使式［II］喹诺酮衍生物和式［III］四唑衍生物在水中进行反应，其中水的用量为式［II］喹诺酮衍生物量的3至7倍重量。

对于无机碱性化合物来说，已知的无机碱性物质均可被广泛使用。其实例包括有无机碱，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、碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸银等；碱金属例如钠、钾等；以及上述物质的混合物。如果单独使用

一种类型的无机碱性物质，特别优选使用任意一种选自下述碱金属碳酸盐的物质：碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂、碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾等，其优选用量为 1 至 6 摩尔/摩尔式［II］喹诺酮衍生物，特别优选 1 至 5 摩尔/摩尔式［II］喹诺酮衍生物。如果使用两种或多种无机碱类物质的混合物，那末特别优选使用包含一种、两种或多种选自包括下述碱金属氢氧化物的混合物：氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯、氢氧化锂等；包含一种、两种或多种选自下述碱金属碳酸盐的混合物：碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂、碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾等。如果使用上述混合物，碱金属氢氧化物的用量为 0.4 至 1 摩尔、优选 0.4 至 0.9 摩尔/摩尔式［II］喹诺酮衍生物，碱金属碳酸盐的用量为 1 至 5 摩尔、优选 2 至 5 摩尔/摩尔式［II］喹诺酮衍生物。当使用上述混合物时，无机碱性化合物的使用总量通常为 1 至 6 摩尔、优选 1 至 5 摩尔/摩尔式［II］喹诺酮衍生物。

该反应通常在不低于室温但不也高于 200°C 的条件下进行，优选在 50 到 150°C 的温度下进行。反应时间通常为约 1 小时到约 20 小时。通常建议使用至少 0.5 摩尔的式［III］四唑衍生物、优选 0.5 至 1.5 摩尔、更优选 1.1 至 1.5 摩尔/摩尔式［II］喹诺酮衍生物。

可以在上述反应体系中加入适量、对环境没有污染的低级醇。例如，低级醇，象甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇等。所述醇的加入量为水用量的 5 到 30 体积%。此外，为了防止氧化引起的着色，可以在上述反应体系中加入亚硫酸钠、硫代硫酸钠或其类似物。

该反应可以通过连续的分散器循环使用反应混合物。该反应混合物被重复引入到连续分散器中，在那里粉碎，然后返回到反应容器中，以便使反应混合物不断循环使用。反应混合物的循环使用能够防止目标产物西洛他唑结晶之间的粘附，从而防止形成大块聚集物。

由上述反应获得的式[I]西洛他唑能够很容易地通过常规分离方法得以分离。能够使用的分离方法有，例如包括反应混合物的冷却，然后经过滤收集结晶的方法；包括加热结晶，并用醇例如甲醇或其类似物洗涤，然后蒸馏除去溶剂并冷却获得结晶的方法；溶剂萃取法；稀释法；重结

晶法；柱色谱；制备薄层色谱等方法。

实施例

下面，以下述实施例为参考来进一步详细说明本发明的生产方法。

实施例中所得产物的纯度经高效液相色谱（HPLC）检测，检测条件如下：

检测器：紫外线吸收测定仪

色谱柱：YMC-pack SIL 120A 的等价物

流动相：CH_2Cl_2：正－己烷：甲醇=20：10：1

流速：约 1.0ml/分

检测波长：254nm

实施例 1

向容积为 500ml 的反应容器中加入 6-羟基-3,4-二氢喹诺酮（30g, 0.18 摩尔），1-环己基-5-（4-氯丁基）-1,2,3,4-四唑（49.40g, 0.20 摩尔，1.1M），碳酸钾（55.90g, 0.40 摩尔，2.2M），氢氧化钠（5.88g, 0.15 摩尔，0.8M），亚硫酸钠（1.5g, 0.01 摩尔）以及纯水（150ml）。反应混合物在约 92°C 下加热约 6 小时，经连续分散器（管道单一混合器 T.K.ROBO MIX, TOKUSHUKIKA KOGYO CO.LTD.制造）循环使用。反应完成后，将反应混合物冷却到约 50°C，再将混合物注入容积为 1 升的烧瓶中，加入甲醇（150ml），然后将所得的反应混合物加热回流约 2 小时。将混合物冷却到室温，过滤收集沉淀结晶物，用纯水（150ml）、甲醇（90ml）洗涤，再用纯水（150ml）洗涤，然后于约 80°C 干燥。获得 62.14g 西洛他唑，产率：91.48%，纯度：99.66%，m.p.:158-159°C。

实施例 2

向容积为 200ml 的烧瓶中加入 6-羟基-3，4-二氢喹诺酮（12g, 0.07 摩尔），1-环己基-5-（4-氯丁基）-1,2,3,4-四唑（19.64g, 0.08 摩尔），碳酸钾

（22.36g, 0.16 摩尔），氢氧化钠（2.35g, 0.05 摩尔），亚硫酸钠（0.6g, 0.004 摩尔）以及纯水（60ml）。反应混合物在约 92°C 下加热约 6 小时。反应完成后，将反应混合物冷却到约 50°C，经过滤一次收集沉积的粗结晶。将得到的结晶置于烧瓶中，加入纯水（120ml），然后在约 85°C 下搅拌洗涤结晶约 15 分钟。将反应混合物冷却到约 50°C，过滤收集沉淀结晶物。将得到的结晶再次置于烧瓶中，并加入甲醇（84ml），然后在约 25°C 下搅拌洗涤结晶物约 15 分钟，将反应混合物冷却到 10°C 或更低的温度，过滤收集沉淀结晶产物，并用甲醇（24ml）洗涤，然后在约 80°C 下干燥。得到 24.15g 西洛他唑。产率：88.88%，纯度：99.50%，m.p.：158-159°C。

实施例 3

向容积为 500ml 的反应容器中加入 6-羟基-二氢喹诺酮（30g, 0.18 摩尔），1-环己基-5-（4-氯丁基）-1,2,3,4-四唑（49.1g, 0.20 摩尔，1.1M），碳酸钾，（83.84g, 0.61 摩尔，3.3M），亚硫酸钠（1.5g, 0.01 摩尔）以及纯水（150ml）。反应混合物在约 92°C 下加热约 6 小时，经连续分散器（管道单一混合器 T.K.ROBO MIX，TOKUSHUKIKA KOGYO CO.LTD.制造）循环使用。反应完成后，将反应混合物冷却到约 50°C，经过滤一次收集沉积的粗结晶。将获得的结晶置于容积为 1 升的烧瓶中，加入纯水（300ml），然后在约 85°C 下搅拌洗涤结晶约 15 分钟。洗涤结晶后，将反应混合物冷却到约 50°C，过滤收集沉淀结晶物。将得到的结晶再次置于烧瓶中，并加入甲醇（210ml），然后在约 25°C 下搅拌洗涤结晶物约 15 分钟。将反应混合物冷却到 10°C 或更低的温度，过滤收集沉淀结晶物，并用甲醇（60ml）洗涤，然后在约 80°C 下干燥。得到 62.79g 西洛他唑。产率：92.44%，纯度：99.61%，m.p.：158-159°C。

实施例 4

向容积为 200ml 的烧瓶中加入 6-羟基-3,4-二氢喹诺酮（12g, 0.07 摩尔），1-环己基-5-（4-氯丁基）-1,2,3,4-四唑（19.64g, 0.08 摩尔，1.1M），碳酸钾（33.54g, 0.24 摩尔，3.3M），亚硫酸钠（0.6g, 0.004 摩尔）以及纯

水（60ml）。反应混合物在85°C下加热约6小时。反应完成后，将反应混合物冷却到约50°C，过滤收集沉淀结晶物。将得到的结晶置于烧瓶中，加入纯水（120ml），然后在约85°C下搅拌洗涤结晶约15分钟。洗涤结晶后，将反应混合物冷却到约50°C，过滤收集沉淀结晶物。将得到的结晶再次加入烧瓶中，并加入甲醇（84ml），然后在约25°C下搅拌洗涤结晶物约15分钟。将反应混合物冷却到10°C或更低的温度，过滤收集沉淀结晶物，并用甲醇（24ml）洗涤，然后在约80°C下干燥。得到24.28g西洛他唑。产率：89.36%，纯度：99.44%，m.p.：158-159°C。

实施例5

向容积为200ml的烧瓶中加入6-羟基-3,4-二氢喹诺酮（12g，0.07摩尔），1-环己基-5-（4-氯丁基）-1,2,3,4-四唑（19.64g, 0.08摩尔），碳酸钾（22.36g, 0.16摩尔），氢氧化钠（2.35g, 0.05摩尔），亚硫酸钠（0.6g, 0.004摩尔），纯水（36ml）以及异丙醇（3.6ml），反应在回流状态下进行约6小时。反应完成后，将反应混合物冷却到10°C，过滤收集沉淀结晶物。将得到的结晶物置于烧瓶中，加入纯水（120ml），然后在约85°C下搅拌洗涤结晶约15分钟。将反应混合物冷却到约50°C，过滤收集沉淀结晶物。将得到的结晶再次置于烧瓶中，并加入甲醇（84ml），然后在约25°C下搅拌洗涤结晶物约15分钟，将反应混合物冷却到10°C或更低的温度，过滤收集沉淀结晶物，并用甲醇（24ml）洗涤，然后在约80°C下干燥。得到24.31g西洛他唑。产率：89.47%，纯度：99.45%，m.p.：158-159°C。