



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115368369 A

(43) 申请公布日 2022. 11. 22

(21) 申请号 202210979666.0

(22) 申请日 2022.08.16

(71) 申请人 浙江国邦药业有限公司

地址 312300 浙江省绍兴市上虞区杭州湾  
上虞工业园区纬五路6号

(72) 发明人 单国洋 曹勇 蒋向春 黄秋波  
许培德 潘福春 蒋狄锋 李广青  
姚礼高

(74) 专利代理机构 绍兴市知衡专利代理事务所  
(普通合伙) 33277

专利代理师 仵君粉

(51) Int. Cl.

C07D 487/08 (2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质的合成方法

(57) 摘要

本申请提供一种甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质的合成方法,属于在稠环系中含有氮原子作为仅有的杂环原子的杂环化合物技术领域。以达氟沙星为起始原料,水为溶剂,加入氧化剂,搅拌完成氧化反应后,结晶纯化,过滤烘干,得到甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质纯品。将本申请应用于药物活性成分质量研究,可以有效提高甲磺酸达氟沙星的质量,且合成的杂质收率与纯度均较高。

1. 一种甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质的合成方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 以达氟沙星为起始原料,水为溶剂,调溶液pH到10~11并维持不变,加入氧化剂,搅拌完成氧化反应后,调pH至7.8~8.3,过滤烘干,得到甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质粗品;

(2) 将步骤(1)中所得的甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质粗品,加入甲磺酸和含水溶剂进行结晶纯化,得到甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质甲磺酸盐;

(3) 向步骤(2)中所得的甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质甲磺酸盐中加水,调pH至7~7.5,过滤烘干,得到甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质纯品。

2. 根据权利要求1所述的一种甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质的合成方法,其特征在于:步骤(1)中,达氟沙星和水的质量比1:3~8。

3. 根据权利要求1所述的一种甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质的合成方法,其特征在于:步骤(1)中,所述达氟沙星和氧化剂的摩尔比为1:2~4。

4. 根据权利要求1所述的一种甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质的合成方法,其特征在于:所述氧化剂为碘。

5. 根据权利要求1所述的一种甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质的合成方法,其特征在于:所述氧化反应中,氧化温度是40~60 °C,氧化反应时间是2~6 h。

6. 根据权利要求5所述的一种甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质的合成方法,其特征在于:氧化温度为50~55 °C。

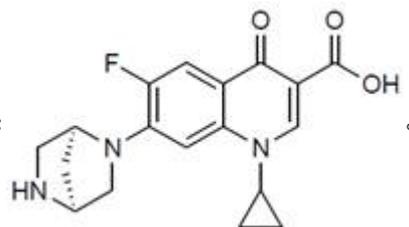
7. 根据权利要求1所述的一种甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质的合成方法,其特征在于:步骤(2)中,含水溶剂添加量为甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质粗品质量的1:8~12倍。

8. 根据权利要求1所述的一种甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质的合成方法,其特征在于:步骤(2)中,含水溶剂为甲醇,含水量在10~30%。

9. 根据权利要求1所述的一种甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质的合成方法,其特征在于:步骤(2)中,甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质粗品和甲磺酸质量比为1:0.27~0.54。

10. 根据权利要求1所述的一种甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质的合成方法,其特征在于,

所述甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质的结构为:



## 一种甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质的合成方法

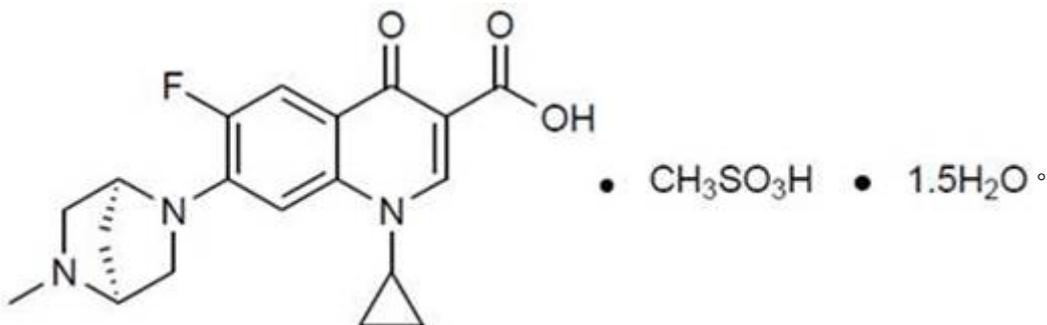
### 技术领域

[0001] 本申请涉及一种甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质的合成方法,属于在稠环系中含有氮原子作为仅有的杂环原子的杂环化合物技术领域。

### 背景技术

[0002] 甲磺酸达氟沙星是第三代动物专用氟喹诺酮类药物。本品由美国辉瑞公司最先推出,CA登记号是119478-55-6,1990年在墨西哥等国家上市,商品名为Advocin,主要用于治疗畜禽呼吸道感染,具有抗菌谱广、抗菌活性强、无耐药性、不良反应小、口服生物利用度高、使用方便等特点。

[0003] 甲磺酸达氟沙星(danofloxacinmesylate)化学名为:1-环丙基-6-氟-7-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸甲磺酸盐,为1.5水结晶物,结构式如下:



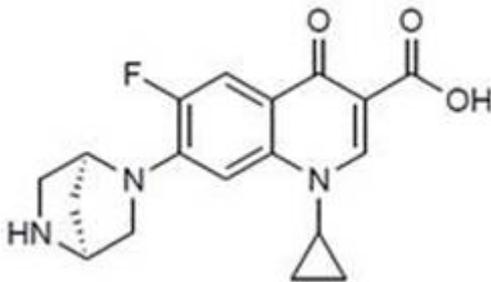
[0004] 甲磺酸达氟沙星水溶性好,可多种途径给药,吸收迅速,生物利用度高,在动物肺组织中药物浓度高,对呼吸道主要致病菌抗菌效果好,是治疗禽畜呼吸系统感染的理想药物。

[0005] 关于甲磺酸培氟沙星、甲磺酸左氧氟沙星的有关物质测定与研究,有相当数量的期刊文章予以披露,如:中国药典(ChP)与欧洲药典(EP)中收录的甲磺酸酯类如甲磺酸甲酯、甲磺酸乙酯、甲磺酸异丙酯等致癌性成分的含量测定方法,以及“GC-MS法测定甲磺酸培氟沙星中甲磺酸酯杂质的研究”(易大为等,中国抗生素杂质,2017,42(6),p521-525)、“中国药典和欧洲药典甲磺酸培氟沙星有关物质检测方法的比较”(邹宇,中国抗生素杂质,2017,42(6),p526-530)、“HPLC法测定甲磺酸培氟沙星片含量及有关物质”(李绪论等,儿科药理学杂志,2009,15(3),p49-51)、“高效液相色谱法测定甲磺酸达氟沙星的含量”(卢菁,中国家禽,2001,23(13),p20)、“气相色谱质谱联用法用于甲磺酸左氧氟沙星片中甲磺酸乙酯的含量测定”(侯金凤等,中国医药导报,2018,15(3),p126-129)、“旋光法测定甲磺酸达氟沙星的含量”(李达焱,中国兽药杂志,2004,38(1),p30-31)等。

[0006] 但关于甲磺酸达氟沙星的有关物质研究中,相关药典没有收录此产品,相关期刊的研究也比较少,目前确定的主要杂质是脱甲基杂质,此杂质以前合成的方法比较复杂,从起始物L-羟脯氨酸开始,经历多步反应,而且难以提纯,对质量研究带来困难,提供合成简单、纯度较高的脱甲基杂质,是目前迫切需要解决的问题。

## 发明内容

[0007] 有鉴于此,本申请提供了甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质的合成方法,针对的甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质结构如下所示:



,其化学名称为:1-环丙基-6-氟-7-[(1S,

4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸。

[0008] 该杂质作为对照品供药物活性成分(API)质量研究用,可以很好的提高甲磺酸达氟沙星原料药的质量。

[0009] 具体地,本申请是通过以下方案实现的:

一种甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质的合成方法,包括以下步骤:

(1) 达氟沙星为起始原料,水作为溶剂,用碱液调pH到碱性,加入氧化剂,一定温度下搅拌指定时间完成氧化反应后(反应过程中需要补加碱液维持pH碱性直到pH不变),用盐酸调pH,过滤烘干得到甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质粗品。

[0010] (2) 将步骤(1)中所得的甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质粗品,加入含水溶剂,甲磺酸结晶纯化,得到纯度较高的甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质甲磺酸盐。

[0011] (3) 将步骤(2)中所得的较高纯度的甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质甲磺酸盐,加入水,用碱液调pH值到7~7.5,过滤烘干得到甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质纯品。

[0012] 上述过程以水为溶剂,借助于氧化剂的加入和pH的控制,实现达氟沙星转化为脱甲基杂质粗品,而后再以结晶纯化、pH调节的方式,逐级完成杂质的纯度提高。该方法操作简单,所涉及到的试剂仅为水、氧化剂、含水溶剂以及pH调节试剂等,成本低廉;所获得杂质HPLC纯度达到95%以上,得率达到30%以上。

[0013] 进一步的,作为优选:

步骤(1)中,所述的达氟沙星和水的比(w/w)1:3~8,优选1:5。

[0014] 步骤(1)中,碱液调溶液pH至10~11。

[0015] 步骤(1)中,所述的氧化剂采用碘,达氟沙星和碘的用量比(n/n)1:2~4,优选1:3。

[0016] 步骤(1)中,所述氧化反应过程中,氧化温度是40~60℃,优选50~55℃。

[0017] 步骤(1)中,所述氧化反应过程中,氧化反应时间是2~6h,优选4h。

[0018] 步骤(1)中,盐酸调溶液pH至7.8~8.3。

[0019] 步骤(2)中,含水溶剂为甲醇,含水量在10~30%,优选20%,成盐之后,溶剂中一定的含水量保证杂质去除效果,保证一定的收率水平。

[0020] 步骤(2)中,甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质粗品和含水溶剂的用量比(w/w)1:8~12倍,优选1:10。

[0021] 步骤(2)中,甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质粗品和甲磺酸的用量比(w/w)1:0.27~0.54,优选1:0.40。

[0022] 本申请上述甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质的制备方法,反应可在室温或中低温等温

和条件下进行,达氟沙星通过氧化方法得到甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质粗品,再用成盐结晶方法,得到高纯度的甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质纯品,HPLC纯度在95%以上。

### 具体实施方式

#### [0023] 实施例1

500 mL四口烧瓶中加入达氟沙星40.0 g (0.11 mol)、水120 g,用碱液调pH到10.2,加入碘55.9 g (0.22 mol),升温到40 °C,保温反应2小时(反应过程中需要补加碱液维持pH在10.2)。反应结束,加活性炭2勺,搅拌0.5小时脱色过滤。滤液用盐酸调到7.9,冷却到20 °C过滤,大量水漂洗,烘干得到甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质粗品23.43 g。

[0024] 500 mL四口烧瓶中加入上步得到的甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质粗品20.0g,加入甲磺酸5.4g、含水10 %的甲醇160 g,升温到回流全溶,加入2勺活性炭保温0.5小时,过滤,滤液冷却到20 °C,过滤。把滤饼投入到500 mL四口烧瓶,加入200 g水,用碱液调pH到7.0,过滤,大量水漂洗,烘干得到甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质12.37 g,HPLC含量95.22 %,得率约30.9 %(12.37/40)。

#### [0025] 实施例2

500 mL四口烧瓶中加入达氟沙星40.0 g (0.11 mol)、水160 g,用碱液调pH到10.8,加入碘55.9 g (0.22 mol),升温到45 °C,保温反应3小时(反应过程中需要补加碱液维持pH在10.8)。反应结束,加活性炭2勺,搅拌0.5小时脱色过滤。滤液用盐酸调到8.0,冷却到20 °C过滤,大量水漂洗,烘干得到甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质粗品24.81 g。

[0026] 500 mL四口烧瓶中加入上步得到的甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质粗品20.0 g,加入含水15 %的甲醇180 g,甲磺酸5.4 g,升温到回流全溶,加入2勺活性炭保温0.5小时,过滤,滤液冷却到20 °C,过滤。把滤饼投入到500 mL四口烧瓶,加入200 g水,用碱液调pH到7.0,过滤,大量水漂洗,烘干得到甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质12.84 g,HPLC含量95.68 %,得率约32.1 %(12.84/40)。

#### [0027] 实施例3

500 mL四口烧瓶中加入达氟沙星40.0 g (0.11 mol)、水200 g,用碱液调pH到10.5,加入碘83.82 g (0.33 mol),升温到50 °C,保温反应4小时(反应过程中需要补加碱液维持pH为10.5)。反应结束,加活性炭2勺,搅拌0.5小时脱色过滤。滤液用盐酸调到7.9,冷却到20 °C过滤,大量水漂洗,烘干得到甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质粗品25.02 g。

[0028] 500 mL四口烧瓶中加入上步得到的甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质粗品20.0 g,加入含水20 %的甲醇200 g,甲磺酸8.0 g,升温到回流全溶,加入2勺活性炭保温0.5小时,过滤,滤液冷却到20 °C,过滤。把滤饼投入到500 mL四口烧瓶,加入200 g水,用碱液调pH到7.0,过滤,大量水漂洗,烘干得到甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质14.25 g,HPLC含量97.13 %,得率约35.6 %(14.25/40)。

#### [0029] 实施例4

1000 mL四口烧瓶中加入达氟沙星40.0 g (0.11 mol)、水280g,用碱液调pH到10.8,加入碘96.52 g (0.38 mol),升温到55 °C,保温反应5小时(反应过程中需要补加碱液维持pH10.8)。反应结束,加活性炭2勺,搅拌0.5小时脱色过滤。滤液用盐酸调到8.2,冷却到20 °C过滤,大量水漂洗,烘干得到甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质粗品22.42 g。

[0030] 500 mL四口烧瓶中加入上步得到的甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质粗品20.0 g,加入含水25 %的甲醇220 g,甲磺酸10.8 g,升温到回流全溶,加入2勺活性炭保温0.5小时,过滤,滤液冷却到20 °C,过滤。把滤饼投入到500mL四口烧瓶,加入200 g水,用碱液调pH到7.0,过滤,大量水漂洗,烘干得到甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质12.56 g,HPLC含量93.94 %,得率约31.4 %(12.56/40)。

[0031] 实施例5

1000 mL四口烧瓶中加入达氟沙星40.0 g(0.11 mol)、水320g,用碱液调pH到10.2,加入碘111.7 g(0.44 mol),升温到60 °C,保温反应6小时(反应过程中需要补加碱液维持pH10.2)。反应结束,加活性炭2勺,搅拌0.5小时脱色过滤。滤液用盐酸调到8.0,冷却到20 °C过滤,大量水漂洗,烘干得到甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质粗品21.05 g。

[0032] 500 mL四口烧瓶中加入上步得到的甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质粗品20.0 g,加入含水30 %的甲醇240 g,甲磺酸10.8 g,升温到回流全溶,加入2勺活性炭保温0.5小时,过滤,滤液冷却到20 °C,过滤。把滤饼投入到500 mL四口烧瓶,加入200 g水,用碱液调pH到7.0,过滤,大量水漂洗,烘干得到甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质11.75 g,HPLC含量91.17 %,得率约29.4 %(11.75/40)。

[0033] 以上述实施例所得甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质为对照品,进行药物活性成分质量研究,结果表明:制备得到甲磺酸达氟沙星脱甲基杂质符合杂质的纯度要求,符合作为杂质对照品使用。