



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102093349 B

(45) 授权公告日 2012.03.07

(21) 申请号 201110008996.7

(22) 申请日 2011.01.17

(73) 专利权人 南京新港医药有限公司

地址 210046 江苏省南京市经济技术开发区
恒竞路 28 号

专利权人 南京优科生物医药研究有限公司
南京优科生物医药有限公司

(72) 发明人 叶海 晁阳 梁静 陈爱萍 刘雪
曹卫 陈雷

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1368891 A, 2002.09.11, 全文.

CN 101817820 A, 2010.09.01, 说明书第 3 页
和实例 3、6-11.

审查员 杨轶

权利要求书 1 页 说明书 3 页

(54) 发明名称

一种工业化生产盐酸莫西沙星的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种合成盐酸莫西沙星的方法, 其特征在于: 利用盐酸莫西沙星在不同浓度的氯化钠溶液中的溶解度差异, 使盐酸莫西沙星从溶液中沉淀, 达到分离的目的。具体操作方法为: 在含有盐酸莫西沙星的水溶液中加入氯化钠, 搅拌析晶后过滤, 干燥, 以水重结晶, 过滤, 干燥即得。该方法操作简便, 产品纯度高, 单个杂质小于 0.1%, 总杂质小于 0.2%, 适合工业化生产。

1. 一种工业化生产盐酸莫西沙星的方法,具体操作方法为:在含有盐酸莫西沙星的水溶液中加入氯化钠,搅拌析晶后过滤,干燥,以水重结晶,过滤,干燥即得。

2. 根据权利要求1所述的工业化生产盐酸莫西沙星的方法,其特征在于,在含有盐酸莫西沙星的水溶液中,加入的氯化钠的量为 0.8 ~ 36% W/V。

3. 根据权利要求1所述的工业化生产盐酸莫西沙星的方法,其特征在于,加入氯化钠后,含有盐酸莫西沙星的水溶液析晶的温度为 0 ~ 60℃。

4. 根据权利要求1所述的工业化生产盐酸莫西沙星的方法,其特征在于,干燥方法为 60℃ ~ 120℃鼓风或真空干燥。

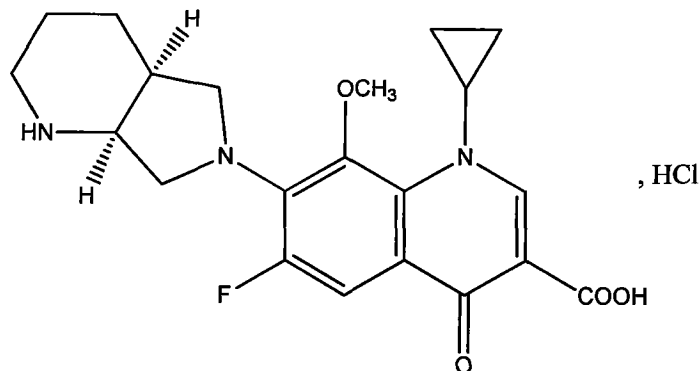
5. 根据权利要求1所述的工业化生产盐酸莫西沙星的方法,其特征在于,重结晶时水的比例为 1 : 8 ~ 1 : 20W/V。

一种工业化生产盐酸莫西沙星的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种工业化的生产盐酸莫西沙星的方法。盐酸莫西沙星为氟喹诺酮类抗生素,可用于治疗敏感菌引起的感染。

[0002]



[0003] 式 I

技术背景

[0004] 盐酸莫西沙星 (Moxifloxacin hydrochloride) 为拜耳公司研制的超广谱喹诺酮类抗生素,化学名为:1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-8-甲氧基-7-[(4 α S,7 α S)-八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-4-氧代-3-喹啉羧酸盐。其化学结构式如式 1 所示。

[0005] 盐酸莫西沙星于 1999 年 9 月首次在德国上市,12 月获 FDA 批准在美国上市。在保持早期氟喹诺酮抗革兰阴性菌优秀活性的基础上,明显增强了抗革兰阳性菌以及非典型病原体(如支原体、衣原体,军团菌属和厌氧菌等)的活性,临床主要用于治疗急性鼻窦炎、慢性支气管炎的急性发作、社区获得性肺炎,以及无并发症的皮肤感染和皮肤软组织感染。

[0006] 本品具有广谱的抗菌活性,尤其是对革兰氏阳性、支原体、衣原体、军团菌等活性远优于环丙沙星,并且对厌氧菌有效。人体半衰期长,每日给药 1 次 400mg 即可达到满意的临床效果。临床主要用于治疗急性鼻窦炎、慢性支气管炎的急性发作、社区获得性肺炎,以及无并发症的皮肤感染和皮肤软组织感染。本品的特点是几乎没有光敏反应,被认为是“治疗呼吸道感染接近理想的药物”。

[0007] 盐酸莫西沙星合成最早见于 EP550903,公开了莫西沙星的结构和一种实验室的合成方法,采用了母核 1-环丙基-6,7-二氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯与侧链 (s,s)-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷缩合的方法,通过该方法可以制备获得目标化合物,但后处理方法为多步复杂的萃取操作与柱色谱层析纯化,在工业化生产时很难实现。

[0008] 专利 CN02131962 公开了一种以 8-甲氧基喹诺酮羧酸衍生物与叔丁醇钾或叔丁醇钠在水和醇溶液中反应制得盐酸莫西沙星的方法。其后处理方法为在反应液中滴加入稀盐酸,并加入晶种,搅拌析晶。所得晶体过滤,水溶液重结晶可获得盐酸莫西沙星产品。该方

法相对较简单,但在反应液中产品损失较大,降低了收率,并且需要加入晶种析晶。

[0009] 专利 CN101817820 公开了以 Boc 保护的侧链化合物 (s, s)-2,8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷制备盐酸莫西沙星的方法,其方法为将所得莫西沙星粗品加入稀盐酸中搅拌析晶,过滤,大量冰水洗涤获得盐酸莫西沙星粗品。同样该方法存在产品损失大的缺点。

[0010] 专利 CN1368891 中公开了盐酸莫西沙星氯化钠制剂的处方,并在说明书中提供了 5℃ 下盐酸莫西沙星在 0 ~ 0.9% 浓度的氯化钠溶液中的溶解度,盐酸莫西沙星的溶解度随氯化钠浓度从 0 至 0.9% 降低,。但该专利并未涉及其他温度及 0.9% 以上浓度氯化钠水溶液对盐酸莫西沙星溶解度的影响,未发现利用高浓度的盐析可在工业上制备获得高纯度的盐酸莫西沙星。

[0011] 在研究过程中,我们惊奇的发现,盐酸莫西沙星在水中的溶解度随着温度的降低及氯化钠浓度的增加迅速下降,在 1% 以上氯化钠溶液中完全可以达到以可接受的收率,从水溶液中沉淀分离出高纯度的盐酸莫西沙星的目的。该方法从未见应用于盐酸莫西沙星的合成中。

[0012] 利用这一特性,我们发明了一种工业化的生产盐酸莫西沙星的方法,经该方法生产出的盐酸莫西沙星收率高,质量好,可确保所得产品单个杂质小于 0.1%,总杂质小于 0.2%。

发明内容

[0013] 本发明的目的是提供一种操作简单,条件温和,收率较高并且易于工业化的盐酸莫西沙星的生产方法。经大量试验证明,本方法具有极强的工业化可行性,可稳定控制产品质量,获得高纯度的盐酸莫西沙星单杂不超过 0.1%,总杂不超过 0.2%。

[0014] 具体而言,本发明所述的生产方法为:将经合成的含有盐酸莫西沙星的水溶液搅拌下加入氯化钠固体或氯化钠水溶液,保温搅拌析晶,过滤,水重结晶,0 ~ 40℃ 析晶,过滤,鼓风或真空干燥即得产品。

[0015] 本发明所述的盐酸莫西沙星生产方法,氯化钠固体或氯化钠水溶液的加入量为:加入后氯化钠占溶液总体积的质量百分比为 1 ~ 36% (W/V),优选为 5 ~ 10% (W/V);

[0016] 本发明所述的盐酸莫西沙星生产方法,加入氯化钠后析晶温度为 0 ~ 40℃,优选为 5 ~ 20℃,最优选为 15℃;

[0017] 本发明所述的盐酸莫西沙星生产方法,加入氯化钠后析晶时间为 0.5 ~ 36h,优选为 12 ~ 24h;

[0018] 本发明所述的盐酸莫西沙星生产方法,重结晶时加热温度为 50 ~ 100℃,优选为 80 ~ 90℃;

[0019] 本发明所述的盐酸莫西沙星生产方法,重结晶时水的加入量为 7 ~ 20 倍 (W/W),优选为 8 ~ 10 倍;

[0020] 本发明所述的盐酸莫西沙星生产方法,盐酸莫西沙星精制品干燥时温度为 60℃ ~ 110℃,优选为 80℃。

具体实施方式

[0021] 实施例仅对发明内容做进一步说明,并不限于实施例内容。

[0022] 实施例 1

[0023] 向含有约 43kg 盐酸莫西沙星的水溶液 1100L 中加入氯化钠 55kg, 15℃ 搅拌 24h 析晶, 离心, 60℃ 真空干燥 12h, 得淡黄色盐酸莫西沙星粗品 29.3kg, 收率 :68.1%。

[0024] 将盐酸莫西沙星粗品 29.3kg 投入 650L 水中, 加热至回流, 全部溶解后离心, 母液于 5℃ 静置析晶 12h, 离心, 80℃ 鼓风干燥 5h, 即得盐酸莫西沙星成品 21.2kg, 收率 :71.7%。

[0025] 成品检验 :含量大于 99.5%, 有关物质单杂小于 0.1%, 总杂质小于 0.2%。

[0026] 实施例 2

[0027] 向含有约 10kg 盐酸莫西沙星的水溶液 250L 加入氯化钠 25kg, 室温搅拌 8h 析晶, 离心, 110℃ 鼓风干燥, 得淡黄色盐酸莫西沙星粗品 7.15kg, 收率 :71.5%。

[0028] 将上步所得粗品投入 200L 水中, 加热至回流, 全部溶解后离心, 母液于 25℃ 静置析晶 12h, 离心, 110℃ 鼓风干燥 5h, 即得盐酸莫西沙星成品淡黄色粉末 4.5kg, 收率 :63.8%。

[0029] 成品检验 :含量大于 99.5%, 有关物质单杂小于 0.1%, 总杂质小于 0.2%。

[0030] 实施例 3

[0031] 向含有 20kg 盐酸莫西沙星的水溶液 300L 加入氯化钠 2.4kg, 0℃ 搅拌析晶 12h, 离心, 60℃ 鼓风干燥, 得淡黄色盐酸莫西沙星粗品 17.8kg, 收率 :89%。

[0032] 将上步所得粗品投入 320L 水中, 加热至回流, 全部溶解后离心, 母液于 0℃ 静置析晶 8h, 离心, 90℃ 鼓风干燥 5h, 即得盐酸莫西沙星成品淡黄色粉末 12.6kg, 收率 :71%。

[0033] 成品检验 :含量大于 99.5%, 有关物质单杂小于 0.1%, 总杂质小于 0.2%。

[0034] 实施例 4

[0035] 向含有 10kg 盐酸莫西沙星的水溶液 250L 加入氯化钠 12.5kg, 40℃ 搅拌析晶 12h, 离心, 80℃ 鼓风干燥, 得淡黄色盐酸莫西沙星粗品 3.81kg, 收率 :38.1%。

[0036] 将上步所得粗品投入 75L 水中, 加热至回流, 全部溶解后离心, 母液于 5℃ 静置析晶 8h, 离心, 110℃ 鼓风干燥 5h, 即得盐酸莫西沙星成品淡黄色粉末 2.72kg, 收率 :70.3%。

[0037] 成品检验 :含量大于 99.5%, 有关物质单杂小于 0.1%, 总杂质小于 0.2%。

[0038] 实施例 5

[0039] 向含有 1kg 盐酸莫西沙星的水溶液 30L 中加入氯化钠 10.8kg, 10℃ 搅拌析晶 6h, 离心, 60℃ 鼓风干燥, 得淡黄色盐酸莫西沙星粗品 0.9kg, 收率 :90%。

[0040] 将上步所得粗品投入 20L 水中, 加热至回流, 全部溶解后离心, 母液于 5℃ 静置析晶 8h, 离心, 80℃ 鼓风干燥 5h, 即得盐酸莫西沙星成品淡黄色粉末 0.63kg, 收率 :69.7%。

[0041] 成品检验 :含量大于 99.5%, 有关物质单杂小于 0.1%, 总杂质小于 0.2%。

[0042] 实施例 6

[0043] 向含有 2kg 盐酸莫西沙星的水溶液 20L 中加入氯化钠饱和溶液 (36%) 20L, 15℃ 搅拌析晶 36h, 离心, 60℃ 鼓风干燥, 得淡黄色盐酸莫西沙星粗品 1.45kg, 收率 :72.5%。

[0044] 将上步所得粗品投入 15L 水中, 加热至回流, 全部溶解后离心, 母液于 5℃ 静置析晶 8h, 离心, 80℃ 鼓风干燥 5h, 即得盐酸莫西沙星成品淡黄色粉末 1.01kg, 收率 :69.7%。

[0045] 成品检验 :含量大于 99.5%, 有关物质单杂小于 0.1%, 总杂质小于 0.2%。