



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103420938 B

(45) 授权公告日 2015. 07. 29

(21) 申请号 201210171626. X

审查员 张建宏

(22) 申请日 2012. 05. 25

(73) 专利权人 浙江京新药业股份有限公司

地址 312500 浙江省绍兴市新昌县羽林街道  
新昌大道东路 800 号

专利权人 上虞京新药业有限公司

(72) 发明人 孙海林 金志平 罗少华 吴源

(74) 专利代理机构 上海新天专利代理有限公司  
31213

代理人 王巍

(51) Int. Cl.

C07D 295/023(2006. 01)

C07D 295/027(2006. 01)

C07D 215/56(2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种在制备喹诺酮类药物中缩脲反应后回收哌嗪的方法

(57) 摘要

本发明涉及化学制药, 本发明提供一种在制备喹诺酮类药物中缩脲反应后回收哌嗪的方法。该方法为: 在缩脲反应后, 加入无机碱, 然后减压回收哌嗪。与现有方法相比较, 本发明的优点: (1) 哌嗪的回收率高, 可达到 90% 以上, 并且可以有效降低引入其他有机溶剂, 尤其是高沸点溶剂的溶剂单耗和相关成本, 并且可以大大减少废气、废水排放。(2) 将游离喹诺酮转化为其碱金属盐, 减弱了喹诺酮化合物与哌嗪之间包括氢键、离子键等的相互作用力, 从而使哌嗪更易从体系蒸出, 使哌嗪的单耗降低 15~20%, 并且回收时间也减少 25%, 从而使能耗也相应降低。本发明方法简单, 易于工业化生产, 有较大的应用价值。

1. 一种在制备喹诺酮药物中缩脲反应后回收哌嗪的方法,其特征在于,

该方法为:在缩脲反应毕,加入无机碱,然后减压回收哌嗪;所述的无机碱为碱或其醇或水的溶液;所述无机碱的醇或水溶液浓度为 25% -50%;所述的醇为甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、异戊醇的一种或几种;所述的无机碱:游离喹诺酮的摩尔比为 1.0-3.0:1;所述减压回收时的温度为 100℃ -130℃;减压回收的真空度为 -0.01MPa ~ -0.1MPa。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述的无机碱为碱或其醇或水的溶液;所述的醇为乙醇、甲醇或异戊醇;所述的无机碱:游离喹诺酮的摩尔比为 1.5-2.5:1。

3. 根据权利要求 1 或 2 中任一项所述的方法,其特征在于,所述的无机碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠或碳酸氢钾的一种或几种的混合物。

4. 根据权利要求 3 所述的方法,其特征在于,所述的无机碱为氢氧化钠或氢氧化钾。

5. 根据权利要求 1 所述的一种在制备喹诺酮药物中缩脲反应后回收哌嗪的方法,其特征在于,所述的喹诺酮药物为环丙沙星,诺氟沙星或沙拉沙星。

6. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,减压回收时的温度为 110-125℃;真空度范围为 -0.01MPa ~ -0.09MPa。

7. 根据权利要求 6 所述的方法,其特征在于,所述减压回收哌嗪的真空度随着哌嗪的馏出从 -0.01MPa 到 -0.09MPa 逐步升高。

## 一种在制备喹诺酮类药物中缩脲反应后回收哌嗪的方法

### 技术领域

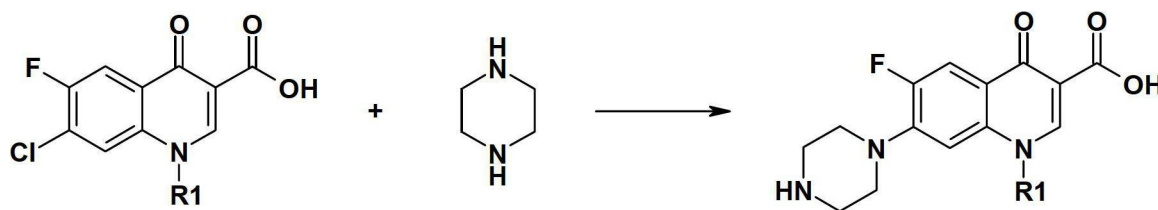
[0001] 本发明涉及化学制药领域,具体涉及一种在制备喹诺酮类药物中缩脲反应毕哌嗪的回收套用方法。

### 背景技术

[0002] 喹诺酮类药物如诺氟沙星(Norfloxacin)、环丙沙星(Ciprofloxacin)、沙拉沙星(Sarafloxacin)(本文简称“沙星”)或其水合物或其与酸成盐物;喹诺酮类药物是合成的含 4- 喹诺酮母核的抗菌药物,其对细菌的 DNA 螺旋酶(DNA-gyrase)具有选择性抑制作用,从而抑制细菌的 DNA 合成,导致 DNA 降解及死亡。该类药物因其抗菌谱广,抗菌活性强,不良反应少等优点(据最新报道,有些品种已突破了抗菌概念,在抗病毒、抗肿瘤方面也有新进展),临床上得到了广泛应用,并成为众多制药企业竞相开发和生产的热点药品。

[0003] 喹诺酮类药物的制备方法已有报道,(Tetra. Lett. 1996, 37, 6785 等)在诺氟沙星、环丙沙星、沙拉沙星的制备中,其关键的步骤是采用哌嗪与喹诺酮羧酸母核在芳环上的亲核取代反应,

[0004]



[0005] 其中, R<sup>1</sup>为环丙基、乙基或对氟苯基;

[0006] 通过哌嗪中的仲胺氮原子取代喹诺酮羧酸母核苯环上的卤素原子来合成喹诺酮类化合物。为了使喹诺酮羧酸的转化率高,并起到缚酸剂的作用,所以,反应中哌嗪的用量往往是理论用量的 4~8 倍,但是,哌嗪价格昂贵,因此对其高效率的回收,不仅可以降低生产成本,而且对减少污染物的排放、保护环境也有重要意义。目前报道在该步骤反应中的回收哌嗪主要有以下方法:

[0007] 1) 在反应中,引入高沸点有机溶剂,如异戊醇、二甲亚砜,从而使哌嗪在减压回收中被夹带蒸出。但是,该方法由于哌嗪沸点高达 148℃,且游离的“沙星”与哌嗪间存在氢键、离子键等的相互作用力,所以,不仅原料单耗与回收时能耗增大,而且挥发性的废气味重、难闻,对环境污染大。(精细石油化工,2005, 3(2):20~21;EP0131839;W02003010144A2;CN101108835A、CN102241629A、CN102276528A)。

[0008] 2) 在该缩脲反应结束,加足量水调至碱溶清,然后用盐酸中和,达到游离喹诺酮的目的。该方法虽然使喹诺酮化合物析出,但是,此时的哌嗪成盐酸盐后仍留于水中,必须过滤时用足量水漂洗,从而使哌嗪盐酸盐完全进入滤液,然后脱水、调碱、蒸馏得到哌嗪。这样,一方面要蒸馏回收大量水,能耗高,另一方面,产生大量无机盐,处理成本高,污染环境。(CN101481381A)。因此,上述方法不宜工业化生产使用。

## 发明内容

[0009] 本发明所要解决的技术问题是克服上述不足之处,研究设计在制备喹诺酮药物中缩脲反应后,经济、高效、低能耗的哌嗪回收套用方法。

[0010] 本发明提供一种在制备喹诺酮药物中缩脲反应后回收哌嗪的方法。

[0011] 本发明采用的技术方案如下:在缩脲反应毕,加入无机碱,使缩脲反应生成的游离喹诺酮成碱金属盐,然后减压回收哌嗪,从而哌嗪回收率达到 90% 以上。

[0012] 本发明所述的喹诺酮药物为环丙沙星,诺氟沙星或沙拉沙星。

[0013] 所述的无机碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠或碳酸氢钾的一种或几种的混合物,优选氢氧化钠、氢氧化钾;所述的无机碱也可以是溶于醇或水或两者的混合溶剂所配成的溶液;所述的醇为甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、异戊醇的一种或几种,优选甲醇、乙醇或异戊醇。所述无机碱的醇或水溶液浓度为 25%~50%。所述的无机碱:游离喹诺酮的摩尔比为 1.0~3.0:1,优选 1.5~2.5:1。

[0014] 本发明所述减压回收哌嗪时的反应釜温度为  $100^{\circ}\text{C}$ ~ $130^{\circ}\text{C}$ ,优选  $110^{\circ}\text{C}$ ~ $125^{\circ}\text{C}$ ;减压回收的真空度为  $-0.01\text{MPa}$ ~ $-0.1\text{MPa}$ ;减压回收哌嗪的真空度是随着哌嗪的馏出而逐步升高的;减压回收的真空度范围优选为  $-0.01\text{MPa}$ ~ $-0.09\text{MPa}$ 。

[0015] 与现有方法相比较,本发明的有益效果如下:

[0016] (1) 哌嗪的回收率高,可达到 90% 以上,并且可以有效降低引入其他有机溶剂,尤其是高沸点溶剂的溶剂单耗和相关成本,并且可以大大减少废气、废水排放,改善车间操作环境。

[0017] (2) 将游离喹诺酮转化为其碱金属盐,减弱了喹诺酮化合物羧基和母核酮羰基与哌嗪之间存在的包括氢键、离子键等的相互作用力,从而使哌嗪更易从体系蒸出,并且游离喹诺酮化合物转变为碱金属盐后,物料性质也发生变化,回收过程中更加容易成流动性较好的粉状固体,从而减少半成品或成品物料中哌嗪的包裹,使哌嗪的单耗降低 15~20%,并且回收时间也相应减少 25%,从而使能耗也相应降低。

[0018] 本发明方法简单,宜于工业化生产,有较大的应用价值。

## 具体实施方式

[0019] 实施例 1

[0020] 取环丙羧酸(即 1-环丙基-6-氟-7-氯--4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸)30 克(0.11 摩尔),按文献方法(Tetra. Lett. 1996, 37, 6785 等)与无水哌嗪 60 克(0.70 摩尔)进行缩脲反应,反应时加入纯化水 32 克,醋酸铝 3 克,于  $110^{\circ}\text{C}$  回流保温 8h,制备得到缩脲毕反应液,反应毕,加入 30% 的氢氧化钠水溶液 35 克,搅拌反应 0.5 小时,然后减压到  $-0.01\text{MPa}$ ,升温到  $115^{\circ}\text{C}$ ~ $120^{\circ}\text{C}$  回收哌嗪,回收 2 小时后,基本无物料蒸出,提高真空到  $-0.09\text{MPa}$ ,回收 15 分钟,回收物料体系成粉状,得到回收物 115.4 克,其中含哌嗪 48.69 克(0.57 摩尔),回收率 96.6%。

[0021] MS(ESI):  $m/z=87[M+H]^+$  确证回收物为哌嗪;

[0022] 回收毕,反应物料按文献方法,(Tetra. Lett. 1996, 37, 6785 等)加入纯化水 180 克溶清,并加入活性炭脱色过滤,滤液用盐酸调 PH 值到 7.0,经过过滤后得到游离环丙沙星粗品;滤饼中加入水 150 克,加入盐酸溶清后,再加入活性炭脱色过滤,滤液用液碱调 PH 值到

7.0, 过滤后得到游离环丙沙星精品; 滤饼中加入水 30 克, 加入盐酸调清后, 加入活性炭脱色过滤, 滤液中加入药用酒精 60 克, 并调 PH 值到 2.5, 冷却结晶后过滤, 经过烘干后可得到盐酸环丙沙星成品 30.62 克, 符合欧洲药典标准(EP7.5)。

[0023] 实施例 2

[0024] 取环丙羧酸(即 1-环丙基-6-氟-7-氯--4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸) 30 克(0.11 摩尔), 按文献方法(Tetra. Lett. 1996, 37, 6785 等)与无水哌嗪 60 克(0.70 摩尔)反应制备得到缩哌毕反应液, 加入 30% 的氢氧化钾水溶液 32 克, 搅拌反应 0.5 小时, 然后减压到 -0.02Mpa, 升温回收哌嗪, 回收 1.5 小时后, 基本无物料蒸出, 提高真空到 -0.09MPa, 回收 30 分钟, 体系成粉状, 得到回收物 112.7 克, 其中含哌嗪 45.71 克(0.55 摩尔), 回收率为 90.1%。

[0025] MS(ESI):  $m/z=87[M+H^+]$  确证回收物为哌嗪;

[0026] 回收毕物料按文献方法成盐、精制得到盐酸环丙沙星成品 31.04 克, 符合欧洲药典标准(EP7.5)。

[0027] 实施例 3

[0028] 取环丙羧酸(即 1-环丙基-6-氟-7-氯--4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸) 30 克(0.11 摩尔), 按文献方法(Tetra. Lett. 1996, 37, 6785 等)与无水哌嗪 60 克(0.70 摩尔)反应制备得到缩哌毕反应液, 加入 50% 的碳酸钠水溶液 48 克, 搅拌反应 0.5 小时, 然后减压到 -0.03Mpa, 升温回收哌嗪, 回收 1.5 小时后, 基本无物料蒸出, 提高真空到 -0.09MPa, 回收 15 分钟, 体系成粉状, 得到回收物 117.2 克, 其中含哌嗪 47.62 克(0.55 摩尔), 回收率为 93%。

[0029] MS(ESI):  $m/z=87[M+H^+]$  确证回收物为哌嗪;

[0030] 回收毕物料按文献方法成盐、精制得到盐酸环丙沙星成品 31.04 克, 符合欧洲药典标准(EP7.5)。

[0031] 实施例 4

[0032] 取环丙羧酸 500 千克(1.77k 摩尔), 按文献方法(Tetra. Lett. 1996, 37, 6785 等)与无水哌嗪 1000 千克(11.63k 摩尔)反应制备得到缩哌毕反应液, 加入 30% 的氢氧化钾水溶液 742 千克, 搅拌反应 0.5 小时, 然后减压到 -0.02Mpa, 升温回收哌嗪, 回收 8 小时后, 基本无物料蒸出, 提高真空到 -0.09MPa, 回收 1.5 小时, 体系成粉状, 得到回收物 1187 千克, 其中含哌嗪 797.66 千克(9.28k 摩尔), 回收率为 94%。

[0033] MS(ESI):  $m/z=87[M+H^+]$  确证回收物为哌嗪;

[0034] 回收毕物料按文献方法成盐、精制得到盐酸环丙沙星成品 518 千克, 质量符合欧洲药典标准(EP7.5)。

[0035] 实施例 5

[0036] 取环丙羧酸(即 1-环丙基-6-氟-7-氯--4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸) 30 克(0.11 摩尔), 按文献方法(Tetra. Lett. 1996, 37, 6785 等)与无水哌嗪 60 克(0.70 摩尔)反应制备得到缩哌毕反应液, 加入 25% 的氢氧化钠乙醇溶液 52 克, 搅拌反应 0.5 小时, 然后减压到 -0.01Mpa, 升温回收哌嗪, 回收 2 小时后, 基本无物料蒸出, 提高真空到 -0.09MPa, 回收 15 分钟, 体系成粉状, 得到回收物 130.6 克, 其中含哌嗪 47.82 克(0.56 摩尔), 回收率为 95%。

[0037] MS (ESI) :  $m/z=87 [M+H^+]$  确证回收物为哌嗪；

[0038] 回收毕物料按文献方法成盐、精制得到盐酸环丙沙星成品 30.93 克，符合欧洲药典标准 (EP7.5)。

[0039] 实施例 6

[0040] 取诺氟羧酸(即 1- 乙基 -6- 氟 -7- 氯 --4- 氧代 -1, 4- 二氢 -3- 喹啉羧酸) 30 克 (0.10 摩尔)，按文献方法 (Tetra. Lett. 1996, 37, 6785 等) 与无水哌嗪 60 克 (0.70 摩尔) 反应，制备得到缩哌毕反应液，加入 50% 的氢氧化钠水溶液 21 克，搅拌反应 0.5 小时，然后减压到 -0.04Mpa，升温回收哌嗪，回收 1.5 小时后，基本无物料蒸出，提高真空到 -0.09MPa，回收 20 分钟，体系成粉状，得到回收物 155.6 克，其中含哌嗪 46.83 克 (0.54 摩尔)，回收率为 90%。

[0041] MS (ESI) :  $m/z=87 [M+H^+]$  确证回收物为哌嗪；

[0042] 回收毕物料按该文献方法制备得到产品诺氟沙星 26.5 克，液相检测含量 99.5%，6 位氟取代异构体含量 0.12%。

[0043] 实施例 7

[0044] 取沙拉羧酸(即 1- 对氟苯基 -6- 氟 -7- 氯 --4- 氧代 -1, 4- 二氢 -3- 喹啉羧酸) 25 克 (0.07 摩尔)，按文献方法 (Tetra. Lett. 1996, 37, 6785 等) 与无水哌嗪 35 克 (0.41 摩尔) 反应制备得到缩哌毕反应液，加入 50% 的氢氧化钾水溶液 19 克，搅拌反应 0.5 小时，然后减压到 -0.01Mpa，升温回收哌嗪，回收 2 小时后，基本无物料蒸出，提高真空到 -0.08MPa，回收 25 分钟，体系成粉状，得到回收物溶液 144.2 克，其中含哌嗪 28.1 克 (0.33 摩尔)，回收率为 97%。

[0045] MS (ESI) :  $m/z=87 [M+H^+]$  确证回收物为哌嗪；

[0046] 回收毕物料按文献方法成盐、精制得到盐酸沙拉沙星成品 18.25 克，液相含量 99.2%，滴定含量 99.5%。