

## 注射用氟罗沙星原料的合成工艺

鄢立刚 宋聚忠 谢怀江(沈阳 110031 沈阳军区军事医学研究所)

**摘要** 目的:对注射用氟罗沙星原料的合成工艺进行了探讨研究。方法:以 6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸乙酯为原料,经四步反应得到了氟罗沙星。结果:本品的元素分析、红外、质谱、核磁共振图谱数据与文献报道一致,总收率为 56.3%,产品经质量测定,完全符合注射用原料的标准。结论:采用该路线工艺生产的氟罗沙星原料产品符合注射用原料的标准,可直接用于注射剂的生产。

**关键词** 氟罗沙星;喹诺酮;合成工艺

### Synthesis technology of Fleroxacin material for injection

Yan Ligang (Yan LG), Song Juzhong (Song JZ), Xie Huaijiang (Xie HJ) (*Institute of Military Medicine, Shenyang Military District PLA, Shenyang 110031*)

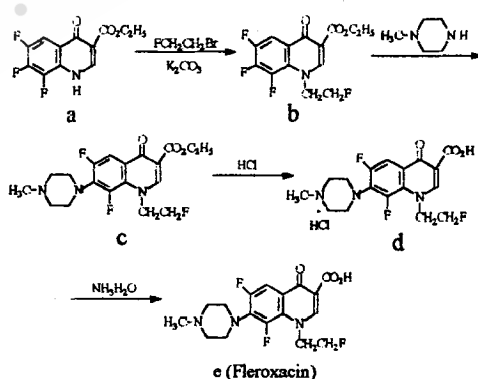
**ABSTRACT OBJECTIVE:** This paper studied the synthetic method and technology of Fleroxacin material for injection. **METHOD:** This compound was synthesized using 6,7,8-trifluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-ethylcarbonate as material. **RESULTS:** The element analysis, IR, MS and <sup>1</sup>HNMR of synthetic product were conformable to literature, the total yield was 56.3%. The product was identified, its quality accords with injections' demands. **CONCLUSION:** Fleroxacin material of this technology synthesized accords with injection demands, and it can be used for injection production.

**KEY WORDS** fleroxacin, quinolone, synthesis technology

自 1962 年 Leshner<sup>[1]</sup> 发现第一代喹诺酮(亦称吡酮酸)类抗感染药物以来,经过 30 多年的发展,喹诺酮类药物已成为一大类引人注目并广泛用于临床的高效、广谱、低毒性的抗感染化疗药物。氟罗沙星(Fleroxacin)是由瑞士罗氏制药有限公司研制开发的一种新的广谱氟喹诺酮类抗菌药物<sup>[2]</sup>,除了对 G<sup>+</sup> 和 G<sup>-</sup> 有强的抗菌作用外,对衣原体、支原体、葡萄球菌和军团菌等也具有较好的活性,主要用于呼吸系统、泌尿系统和细菌性肠炎等疾病的治疗。现其片剂和胶囊剂新药国内已有厂家生产<sup>[3]</sup>,但因注射用原料要求标准高和药物处方等问题,国内现还未见注射剂生产上市。本文对注射用氟罗沙星原料的合成工艺进行了探讨,并对产品的质量进行了测定,该路线工艺生产的原料产品完全符合注射用原料的标准,该产品无须进一步处理,可直接用于注射剂的生产。合成路线如下。

#### 实验部分

熔点系用 Yamato model MP-21 熔点测定仪测定



(温度计未经校正);元素分析仪为 MOD-1106 型;红外光谱仪为 Hitachi 270-50 型, KBr 压片;核磁共振仪为 Bruker spectrosin AC-P300 型, TMS 为内标, CDCl<sub>3</sub> 作溶剂;质谱仪为 JMS-D300 型。

#### 1 1-(2-(2-氟乙基)-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸乙酯)(b)

480ml DMF 加入 1000ml 三颈瓶中,油浴加热至 50℃,加入 6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-

- 羧酸乙酯 (a) 60g (0.22mol) 和无水  $K_2CO_3$  76g (0.66mol), 然后升温至 80℃, 慢慢滴加 1-氟-2-溴乙烷 137g (1.08mol), 滴加完后升温至 100~105℃ 反应 8h, 趁热过滤, 滤渣用热的 DMF 30ml 洗二遍, 滤液冷却至室温, 有白色的沉淀析出, 过滤得到白色的固体, 滤液再减压浓缩至 80ml, 冷却过滤, 二次得到的固体共 52g (74%), mp: 174~178℃。

### 2 7-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-(2-氟乙基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸乙酯 (c)

将 b 51g (0.16mol)、4-甲基哌嗪 48g (0.48mol)、DMSO 120ml 加入 500ml 四颈瓶中, 搅拌加热至 95℃, 反应 3.5h, 反应液慢慢冷却至室温, 倒入冰水中, 有大量淡黄色沉淀析出, 过滤, 用水 30ml 洗二遍, 乙醇 20ml 洗二遍, 得到类白色的固体 53.7g (84%), mp: 142~146℃。

### 3 7-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-(2-氟乙基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸盐 (d)

将 c 52 (0.135mol)、盐酸 100ml、水 250ml 加入 1000ml 的三颈瓶中, 搅拌加热回流 3h, 反应液慢慢冷却至室温, 过滤, 用水 30ml 洗二遍, 乙醇 20ml 洗二遍, 得到白色的固体 50g (94%), mp > 270℃。

### 4 7-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-(2-氟乙基)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸 (e, 氟罗沙

星)

将 d 48g (0.122mol), 水 930ml、活性炭 1.0g 加入 2000ml 的三颈瓶中, 加热回流 1h, 趁热过滤, 滤液慢慢冷却至 0~5℃, 过滤得到白色的固体, 将得到的固体加入到 800ml 的水中, 搅拌加热回流至全溶解, 用氨水调 pH 至 8, 反应液慢慢冷却至 0~5℃, 过滤, 固体用水 30ml 洗二遍, 乙醇 20ml 洗二遍, 得到白色的固体 42g (96.4%), mp: 265~267℃。元素分析: 理论值/实测值: C 55.28/55.1, H 4.91/4.87, N 11.38/11.53, F 15.43/15.84。IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3420, 2797, 1720, 1626, 1479, 800。<sup>1</sup>HNMR ( $CDCl_3$   $\delta$ ppm): 3.32 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.5~4.18 (m, 8H, 2 × piperazine'  $CH_2CH_2$ ), 4.96~5.44 (m, 4H,  $NCH_2CH_2F$ ), 8.38 (d, 1H,  $J_{H-F} = 14.4$ ,  $C_5-H$ ), 9.36 (s, 1H,  $C_2-H$ )。MS (m/e): 369, 325, 254, 221, 33。

### 参考文献

- 1 Lesher GY, Frolich EJ, Gruett MD, *et al.* 1,8-naphthyridine derivatives a new class of chemotherapeutic agents. *J Med Chem*, 1962, 5: 1063.
- 2 张致平. 喹唑酮类抗菌药研究的新进展. *中国抗生素杂志*, 1995, 20: 79.
- 3 1996年卫生部批准的新药(四). *中国新药杂志*, 1996, 3: 221.