

盐酸芦氟沙星合成工艺研究*

王尔华 朱 雄 刘 嵘

(中国药科大学医药化工研究所, 南京 210009)

摘 要 设计了一条合成含硫三环氟喹诺酮抗菌药盐酸芦氟沙星 (1) 的新方法, 总收率达 32. 5%。以 2, 3, 4- 三氟硝基苯为起始原料, 经取代、还原、溴化、环合、缩环、螯合、甲哌化、水解成盐等八步反应制得 1

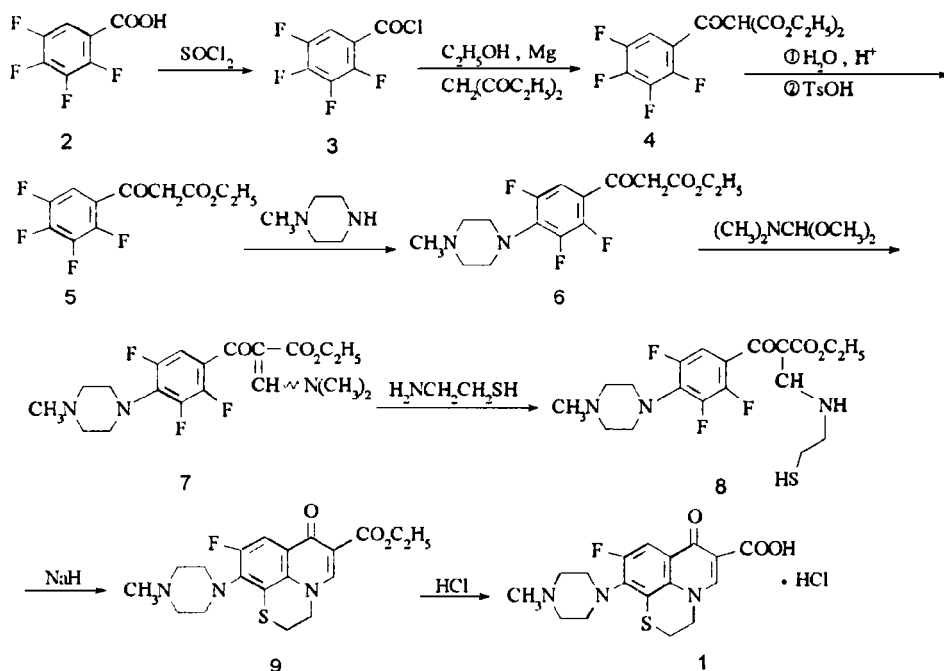
关键词 盐酸芦氟沙星; 氟喹诺酮; 合成

继含氧三环氟喹诺酮药氧氟沙星^[1]、左氟沙星上市后, 又一个含硫新三环氟喹诺酮药盐酸芦氟沙星 (1) 亦在意大利上市^[2]。1 的体外抗菌活性略逊于氧氟沙星、环丙沙星, 但体内抗菌活性与后两者相近, 某些抗菌活性还强于后两者。1 的半衰期长达 35~ 40 h, 对细菌慢性支气管炎治愈率达 100%, 对细菌性前

列腺炎有效率达 92%。我们合成了 1 并已获得 1 及其片剂、胶囊剂的新药证书。

1 的合成路线文献报道主要有两条: 第一条合成路线^[3]是以 2, 3, 4, 5-四氟苯甲酸 (2) 为起始原料, 与氯化亚砷反应制成取代酰氯 (3), 再与乙醇、镁、丙二酸二乙酯反应获得取代苯甲酰丙二酸二乙酯 (4), 再以对

Scheme 1

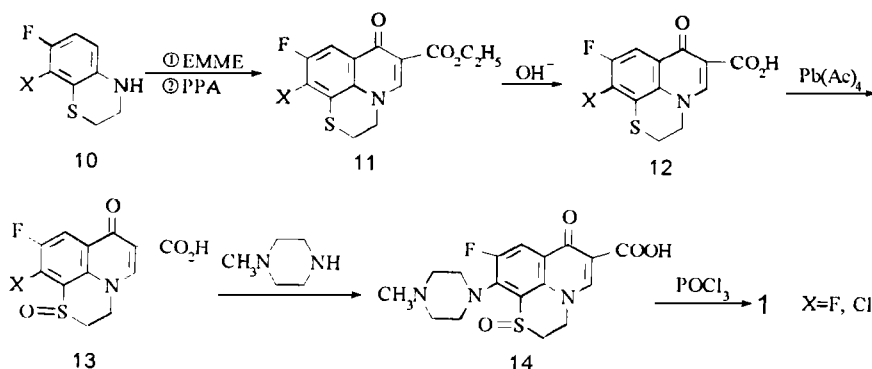


甲苯磺酸催化脱羧得到取代苯甲酰乙酸乙酯 (5), 然后与甲基哌嗪进行分子间亲核取代, 得 2,3,5-三氟-4-(4-甲基哌嗪)苯甲酰乙酸乙酯 (6), 6与 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛反应得 2-[2,3,5-三氟-4-(4-甲基-1-哌嗪)-苯甲酰]-3-二甲胺基丙烯酸乙酯 (7), 7与 2-氨基乙硫醇作用得到 (8), 8在钠氢催化下环合得到 (9), 9再经水解、成盐获得盐酸芦氟沙星 (1)。该路线共九步反应, 总收率约 20%, 起始原料四氟苯甲酸价格昂贵, 且无国产品, 另外环合反应用 60% 以上的钠氢催化, 不太适合于大生产。

第二条合成路线^[4]是以卤代苯并噻嗪为起始原料, 经缩合、环合、水解、氧化、甲哌

化、脱氧、成盐依次生成 11~14。该路线中, 制备卤代苯并噻嗪的几条路线中大部分起始原料国内未生产, 只有 3-氯-4-氟苯胺国内有原料, 如以该原料合成卤代苯并噻嗪, 因有异构体存在, 分离纯化相当麻烦, 收率很低。此外, 在主环合成中为了增加母核 C₁₀的正电性, 有利于甲哌化分子间亲核取代反应, 用 Pb(Ac)₄ 将硫原子氧化成亚砷, 后进行甲哌反应, 再用 PCl₃ 脱氧。这样处理收率不高, 更重要的是脱氧不彻底, 约含 1%~2% 亚砷物无法从 1 中除尽, 严重影响成品质量, 需反复处理甚至用柱层析才能提纯, 第二条路线总收率约 21.9%。

Scheme 2



基于上述原因, 结合我国实际情况, 我们利用国内已大量生产并出口的 2,3,4-三氟硝基苯 (15) 为原料, 自行设计了一条简便的合成路线, 以 15 为起始原料, 用 2-巯基乙醇取代得 16, 再还原成 17, 成盐得 18, 缩合得 19, 19 用 Golod-Jacobs 方法, 与 EMME 缩合, 接着环合得 20, 然后用 HBE₄ 螯合, 再甲哌化、水解、成盐获得 1。以上设计的路线, 实验证明是可行的, 其特点是反应条件温和, 原料易得。甲哌化前的三环酯通过螯合大大提高了 C₁₀的正电性, 使甲哌化得以在温和的条件下顺利反应, 几乎不存在 C₉异构物, 所得成品含量达到 98.5% 以

上, 总收率达到 32.5%, 较前两条文献收率高 10% 以上。

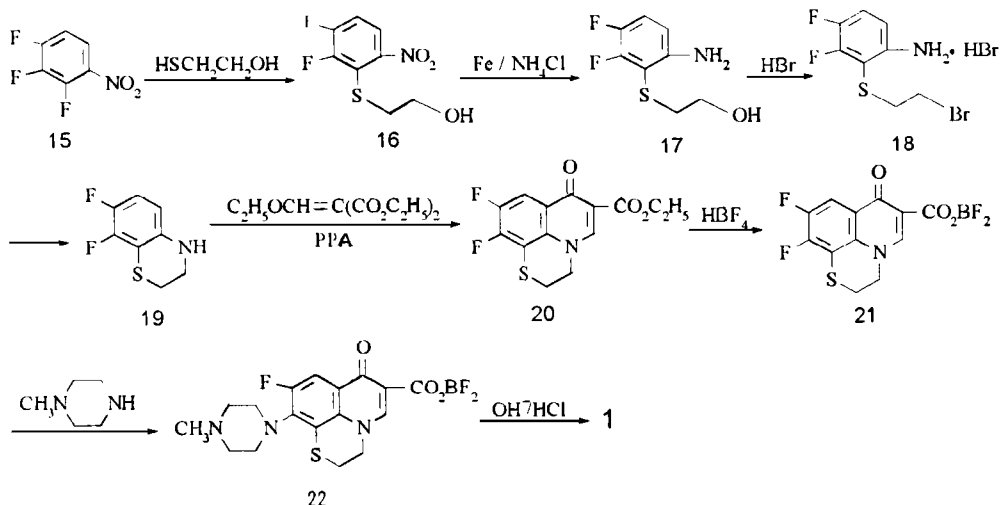
实验部分

毛细管法测熔点 (未校正); 元素分析仪为 CARLO ERBA MOD 1106; 红外光谱仪为 Perkin-Elmer 983; 核磁共振仪为 ACF-300 (氢谱) 和 JNM-GX 400 (碳谱); 质谱仪为 HP 5988A; X 射线衍射仪为 D/max- τ G。

3,4-二氟-2-(2-羟乙基)巯基硝基苯 (16) 的制备

将 2,3,4-三氟硝基苯 (15) 184.5 g (1 mol), 2-巯基乙醇 82.2 g (1 mol), 无水乙醇 500 ml 混合, 于 0℃ 以下滴加三乙胺 102 g (1.05 mol), 反应 1 h, TLC 检查至反应完全 (展开剂 C₂H₅Cl₂: AcOEt = 9:1), 减压

Scheme 3



回收溶剂,加水适量用氯仿提取,回收溶剂得黄色油状物 **16** (273 g),无需提纯直接用于下步反应

3,4-二氟-2-(2-羟乙基)巯基苯胺 (**17**)的制备

将 **16** 273 g (0.96 mol),乙醇 300 ml,氯化铵 5.3 g (0.1 mol),和水 200 ml混合,温热至 40℃,加入铁粉 200 g (3.5 mol)和稀盐酸适量,反应 2.5 h,用 TLC检查反应终点,展开剂同前。反应毕回收乙醇,用乙酸乙酯提取,回收溶剂后得棕红色油状物 **17** (205 g)

3,4-二氟-2-(2-溴乙基)巯基苯胺氢溴酸盐 (**18**)的制备

将 **17** 205 g (0.91 mol), 40% 氢溴酸 656 ml (4.8 mol),于 120℃下反应 5 h, TLC检查至反应完全,(展开剂 C_6H_6 : $AcOEt$ = 2:1),减压蒸去氢溴酸,得 **18** 430 g

7,8-二氟-2,3-二氢-1,4-苯并噻嗪 (**19**)和制备

将 **18** 430 g和乙醇 500 ml混合加热,用碳酸钠调成 pH9,于 50℃反应 2 h,回收乙醇,用氯仿提取,蒸去溶剂后得棕色油状物 **19** (137.6 g),无需纯化直接用于下步反应

9,10-二氟-7-氧-2,3-二氢-7H-吡啶并 [1,2,3-de] [1,4]苯并噻嗪-6-羧酸乙酯 (**20**)的制备

将 **19** 137.6 g (0.64 mol), EMMF 176 g (0.8 mol)混合,于 120℃反应 1 h,再加入 PPA 540 g,升温至 160℃反应 1 h,冷却后加水 300 ml,再温热 1 h,冷却,滤取固体,用 DMF重结晶,得白色针状结晶 **20** (128 g, 69%), mp 248~250℃。

9,10-二氟-7-氧-2,3-二氢-7H-吡啶并 [1,2,3-de] [1,4]苯并噻嗪-6-羧酸氟硼酸酯 (**21**)的制备

将 **20** 128 g (0.44 mol), 40% 氟硼酸 460 ml混合, 50℃左右反应 0.5 h,冷却,过滤得棕色结晶 **21**,用二甲酰胺和甲醇 (5:2)重结晶得 140 g (96%), mp 305~307℃。

9-氟-10-(4-甲基哌嗪)-7-氧-2,3-二氢-7H-吡啶并 [1,2,3-de] [1,4]苯并噻嗪-6-羧酸盐 (**1**)的制备

将 **21** 140 g (0.42 mol), N-甲基哌嗪 128 g (1.26 mol),三乙胺 85 g, DMF 560 ml于 50~60℃反应 2 h,反应毕回收溶剂,得黄绿色固体,用 5% 氢氧化钠溶液溶解,过滤,滤液用 2 mol/L 盐酸调至 pH7,滤取粗品 **1**,用 30% 乙醇重结晶得 **1** (129.2 g, 76.9%); mp 300~301℃, (文献 299~301℃); Anal $C_{17}H_{18}FN_3O_3S \cdot HCl$, C 51.15, H 4.93, N 10.52, F 4.65, S 7.82 (Req C 51.06, H 4.79, N 10.51, F 4.75, S 8.02); IR 1720, 1611 cm^{-1} ; 1H NMR (溶剂 $DMF-d_6$) δ 2.85 (3H, d, N-CH₃), 3.4 (10H, m, 5 \times N-CH₂), 4.7 (2H, m, -CH₂-CH₂-S-), 7.82 (1H, d, -CH=, 8-H), 8.94 (1H, s, -CH=, 5-H), 11.05 (1H, s, HCl), 14.92 (1H, s, -COOH); ^{13}C NMR (溶剂 CF_3COOH) δ 25.761 (19-C), 46.544 (2-C), 50.091 (3-C), 57.972 (17-C), 60.045 (15-C), 106.881 (6-C), 110.34 (16-C), 110.603 (18-C), 124.162 (8-C), 134.116 (13-C), 136.320 (12-C), 143.749 (10-C), 143.995 (11-C), 152.419 (5-C), 161.037 (9-C), 171.976 (14-C), 175.318

(7-C); MS (EI) m/z 363 ($M^+ - HCl$), 319 (363- CO_2), 275 (363- $CO_2 - CO$), 192 (363- $CO_2 - CO - N(CH_2CH_3)_2NC_6H_5$); X衍射显示 **1** 的针晶和粉末结晶为同种晶形。

参 考 文 献

- 1 王尔华,周桑琪,彭司勋.氟喹诺酮类抗菌剂氧氟沙星合成工艺研究. 中国医药工业杂志, 1991, **22**(9): 383
- 2 王尔华,朱 雄,刘 嵘.盐酸芦氟沙星中重要杂质盐酸氯芦沙星的分离、鉴定与合成. 中国药科大学学报,

1996, **27**(3): 131

- 3 Cecchetti V, Fravolini A, Schiaffella F. One-pot synthesis rufloxacin. *Synthetic Communications*, 1991, **21** (22): 2301
- 4 Cecchetti V, Fravolini A, Fringuelli R, *et al.* Quinolonecarboxylic acids. 2 Synthesis and antibacterial evaluation of 7-oxy-2,3-dihydro-7H-pyrido [1, 2, 3-de] [1, 4]benzothiazine-6-carboxylic acids. *J Med Chem*, 1987, **30**(3): 465

Studies on Synthesis of a New Tricyclic Fluoroquinolone Rufloxacin Hydrochloride

Wang Erhua, Zhu Xiong, Liu Rong

Medicinal and Chemical Institute of China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract A new synthetic method of a new tricyclic fluoroquinolone rufloxacin hydrochloride(**1**) is designed. This method has not been reported in literature in 32.5% yield. Rufloxacin hydrochloride has been prepared in eight steps from 2, 3, 4-trifluoronitrobenzene through substitution, reduction, bromization, cyclization, condensation-cyclization, chelation, N-methylpiperazination, and hydrolysis.

Key words Rufloxacin hydrochloride; Fluoroquinolone; Synthesis