

盐酸芦氟沙星合成工艺研究*

王尔华 朱 雄 刘 嶸

(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、鳌合、甲哌化、水解成盐等八步反应制得1

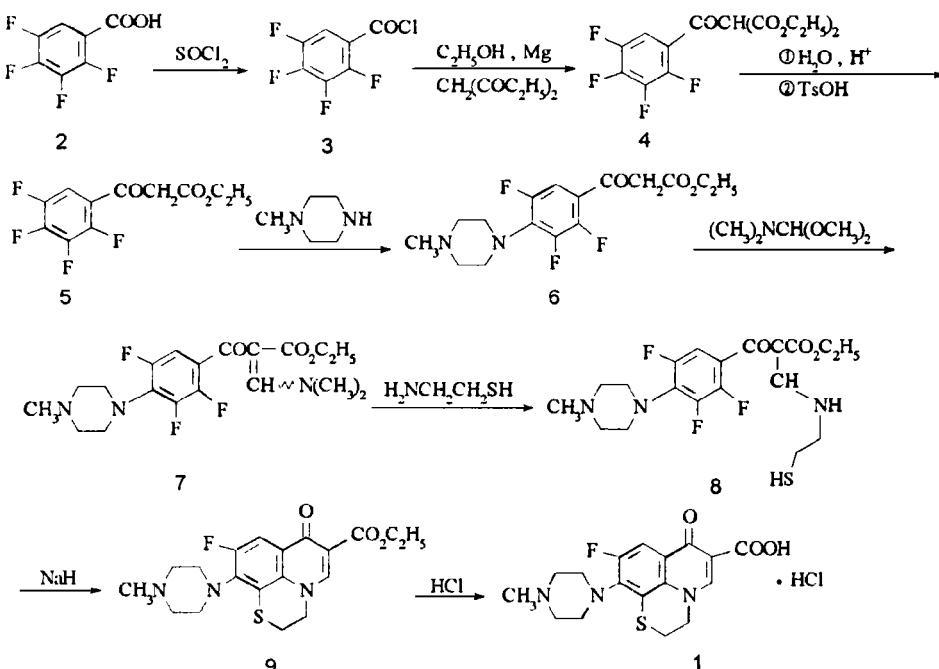
关键词 盐酸芦氟沙星; 氟喹诺酮; 合成

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, 对细菌性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并已获得了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, 与氯化亚砜反应制成取代酰氯(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



* 收稿日期 1996-04-19

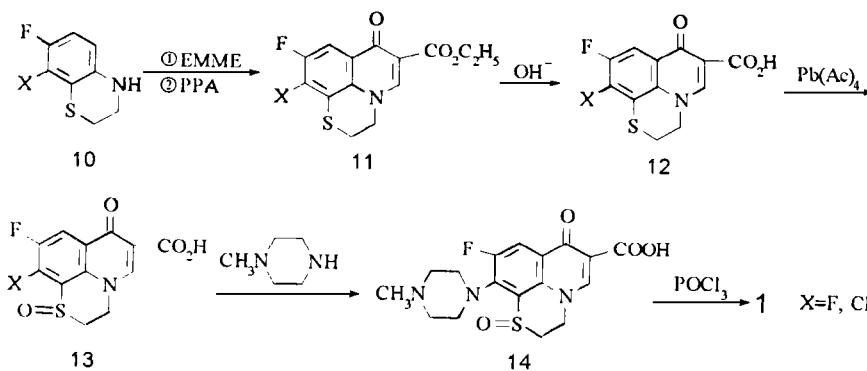
?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.

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。1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将硫原子氧化成亚砜, 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%亚砜物无法从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EMM E缩合, 接着环合得20, 然后用HBF₄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。

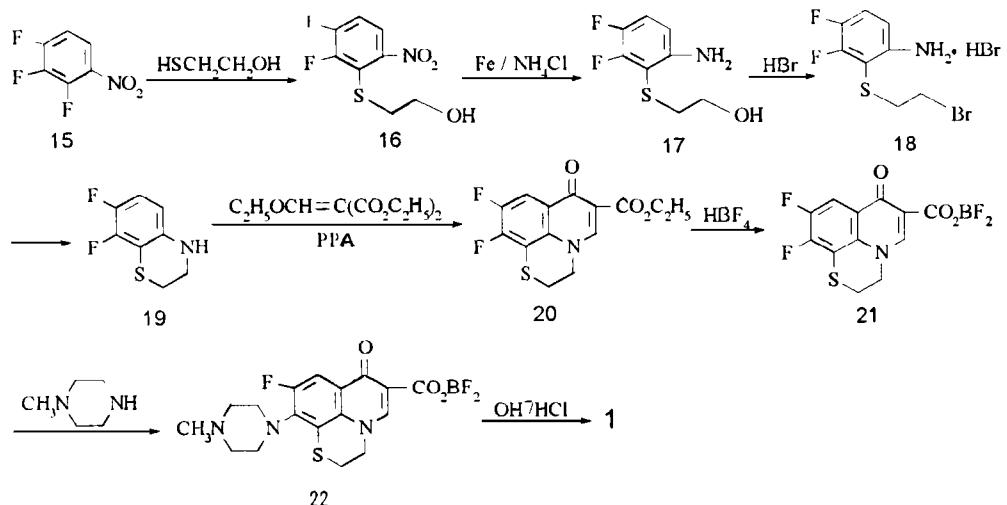
实验部分

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-TG。

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CH₂Cl₂: 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°C, 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°C 下反应 5 h, TLC 检查至反应完全, (展开剂 C6H6: 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)的制备

将 **18** 430 g 和乙醇 500 ml 混合加热, 用碳酸钠调成 pH9, 于 50°C 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°C 反应 1 h, 再加入 PPA 540 g, 升温至 160°C 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°C。

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°C 左右反应 0.5 h, 冷却, 过滤得棕色结晶 **21**, 用二甲基酰胺和甲醇 (5: 2) 重结晶得 140 g (96%), mp 305~307°C。

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°C 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°C, (文献 299~301°C); Anal C17H18FN3O3S·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; ¹HNMR (溶剂 DM SO-d₆) δ 2.85 (3H, d, N-CH₃), 3.4 (10H, m, 5< 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); ¹³CNMR (溶剂 CF₃COOH) 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-CO₂), 275 (363-CO₂-CO), 192 (363-CO₂-CO-N(CH₂CH₂)₂NCH₃); X衍射显示1的针晶和粉末结晶为同种晶形。

参 考 文 献

- 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
- 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

- Cecchetti V, Fravolini A, Schiaffella F. One-pot synthesis rufloxacin. *Synthetic Communications*, 1991, 21(22): 2301
- 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-trifluoroniobenzene through substitution, reduction, bromization, cyclization, condensation-cyclization, chelation, N-methylpiperazination, and hydrolysis.

Key words Rufloxacin hydrochloride; Fluoroquinolone; Synthesis