

## 氟罗沙星针剂原料的合成工艺

鄢立刚 孙 华 宋聚忠 谢怀江(沈阳军区军事医学研究所 沈阳 110031)

**摘要 目的:**对注射用氟罗沙星原料的合成工艺进行探讨研究。**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 4 步反应得到氟罗沙星。**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, Sun Hua, Song Juzhong, Xie Huaijiang( Institute of Military Medicine, Shenyang Military District of PLA Shenyang 110031)

**ABSTRACT OBJECTIVE:** To study the synthetic method and technology of fleroxacin material for injection. **METHODS:** 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 HNMR of synthetic product were conformable to literature, the total yield was 56.3%. The product was identified, its quality accords with injection's demands. **CONCLUSION:** Fleroxacin material of this technology synthesized accords with injection's demands, and it can be used for injection's 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、低毒性的抗感染化治疗药物。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>,除了对革兰阳性菌和革兰阴性菌有强的抗菌作用外,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剂用原料的标准,该产品不需进一步处理,可直接用于注射剂的生产。合成路线见图 1。

### 1 仪器与材料

熔点用 Yamato model MP- 21 熔点测定仪测定(温度计未经校正);元素分析用 MOD- 1106 型仪测定;红外光谱用 Hitachi 270- 50 型仪测定, KBr 压片;核磁共振用 Bruker Spectrospin AC- P300 型仪测定, TMS 为内标, CDCl<sub>3</sub> 作溶剂;质谱用 MS- D300 型仪测定。所用化学试剂均为化学纯,未经进一步处理。

### 2 方法

**2.1** 1- (2- 氟乙基) - 6,7,8- 三氟- 1,4- 二氢- 4- 氧喹啉- 3- 羧酸乙酯(b)

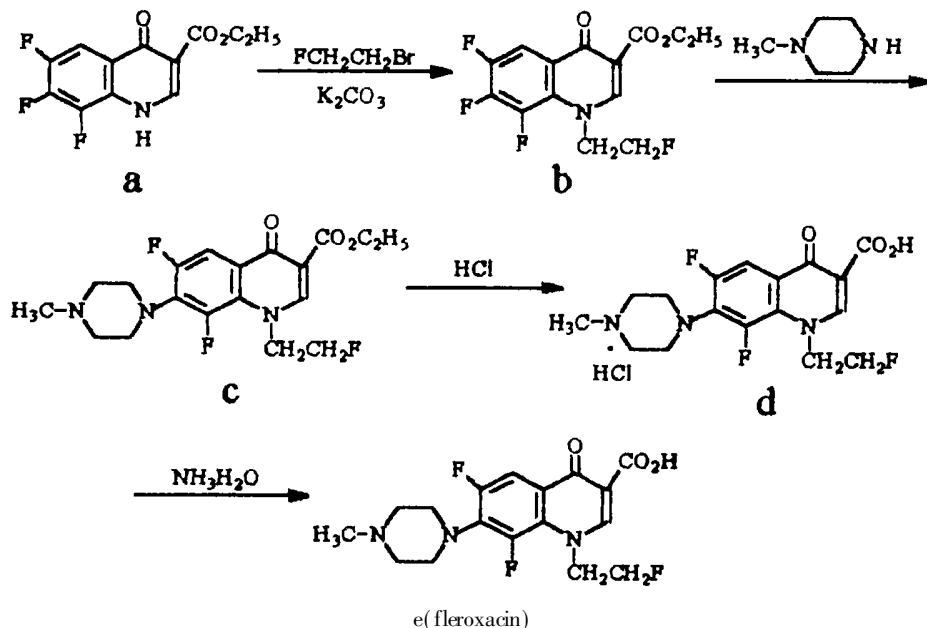


图1 氟罗沙星合成路线

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 2 次, 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, 2 次得到的固体共 52g (74%), mp 174~ 178℃。

**2.2** 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 2 次, 乙醇 20ml 洗 2 次, 得到类白色的固体 53.7g (84%), mp 142~ 146℃。

**2.3** 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 (52g, 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 2 次, 乙醇 20ml 洗 2 次, 得到白色的固体 50g (94%), mp > 270℃。

**2.4** 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, 滤液慢慢冷却到 0~ 5℃, 过滤得到白色的固体, 将得到的固体加入至 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 2 次, 乙醇 20ml 洗 2 次, 得到白色的固体 42g (96.4%), mp 265~ 267℃。元素分析: 理论值/实测值: C55.28/55.1, H4.91/4.87, N11.38/11.53, F15.43/15.84。IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3420, 2797, 1720, 1626, 1479, 800。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,  $J_{H-F} = 14.4Hz$ ,  $C_5-H$ ), 9.36 (s, 1H,  $C_2-H$ )。MS (m/e): 369, 325, 254, 221, 33。

**3 讨论**

氟罗沙星合成以国内现有的中间体 6, 7, 8 - 三氟- 1, 4- 二氢- 4- 氧喹啉- 3- 羧酸乙酯为原料, 经 4 步反应得到成品, 本合成方法路线短, 反应条件易于控制。其中第 4 步反应氟罗沙星盐酸盐(d) 的精制氯化是关系产品质量收率的关键, 必须控制好反应温度和 pH 值。本方法合成的氟罗沙星原料经质量测定, 符合注射用原料的标准, 可不经进一步处理直接用于注射剂的生产。

#### 参考文献

- 1 Leshner GY, Frölich EJ, Gnett MD, et al. 1, 8- Naphthryline derivatives a new class of chemotherapeutic agents. *J Med Chem*, 1962, 5: 1063
- 2 张致平. 喹诺酮类抗菌药研究的新进展. *中国抗生素杂志*

志, 1995, 20: 79

- 3 编辑部. 1996 年卫生部批准的新药(四). *中国新药杂志*, 1996, 3: 221
- 4 Moran DB, Ziegler CB, Dunne TS, et al. Synthesis of novel 5- fluoro analogues of norfloxacin and ciprofloxacin. *J Med Chem*, 1989, 32: 1313
- 5 Miyamoto T, Matsumoto J, Chiba K, et al. Synthesis and structure - activity relationships of 5- substituted - 6, 8- difluoroquinolones, including sparfloxacin, a new quinolone antibacterial agent with improved potency. *J Med Chem*, 1990, 33: 1645
- 6 郭惠元. 7- 氯- 6- 氟- 4- 乙氧基喹啉- 3- 羧酸乙酯的转化. *中国医药工业杂志*, 1991, 22: 339
- 7 郭惠元, 顾慧儿. 吡酮酸化学(下). *中国抗生素杂志*, 1995, 20: 231

(收稿: 1999- 02- 09)

## • 药物不良反应 •

### 榄香烯乳注射液致过敏性哮喘 1 例

黄元 赵普军(济南军区总医院药剂科 济南 250031)

榄香烯乳注射液( elemene emulsion injection) 属非细胞毒性的广谱抗肿瘤新药。本品直接抑制肿瘤细胞生长, 降低肿瘤细胞分裂能力, 抑制其增殖, 诱发肿瘤细胞快速发生细胞凋亡, 因其对正常细胞影响较小, 毒副作用低, 在临床上用于呼吸道和消化道肿瘤, 尤其是肺癌、胃癌、肝癌等。据有关资料介绍, 本品毒副作用低, 临床常见不良反应有静脉炎、低热或胃肠道反应, 过敏率极低。现有在使用中发生过过敏性哮喘 1 例, 报道如下。

#### 1 临床资料

患者, 女, 61a, 工人, 因左中心肺癌于 1999 年 3 月 10 日住院治疗, 住院号 S30461, 无药物过敏史。3 月 11 日, 给予 ①力尔凡,  $\alpha$ - 甘露聚糖肽( $\alpha$ - mannan peptide) 10mg, 加 5% 葡萄糖注射液 250ml, iv gtt; ②榄香烯乳 400mg(大连金港制药有限公司生产, 批号 981030) 加 2% 利多卡因于生理盐水 500ml, iv gtt。当榄香烯乳滴至还剩 50ml 左右时, 患者突然出现胸闷、气短、烦躁不

安。查体: BP 18/ 10. 5kPa, HR 110 次/min, 双肺底哮喘音。立即静脉推注地塞米松 10mg、氨茶碱 0. 25g、异丙嗪 50mg, 吸氧, 约 1h 后症状缓解, 次日使用力尔凡 10mg 加 5% 葡萄糖注射液 250ml, iv gtt, 患者未再出现上述症状。

#### 2 讨论

本患者所使用的同批号榄香烯乳, 本院其他病人也同时在使用, 未发现反应, 该患者停用榄香烯乳, 继续使用力尔凡 10mg, 加 5% 葡萄糖也未再出现反应, 查病人以往用药史, 曾用过利多卡因, 未发现有过敏记载, 并且在使用地塞米松抗过敏后临床症状迅速缓解, 故考虑出现上述反应为静滴榄香烯乳所致 I 型速发型变态反应。

此病例提示, 虽然榄香烯乳在临床使用中疗效较好、副作用小、过敏反应发生率低, 但在今后使用过程中应注意观察, 一旦患者出现过敏反应, 应立即停药, 并及时采用抗过敏措施。

(收稿: 1999- 03- 23)