

诺氟沙星合成路线图解

GRAPHICAL SYNTHETIC ROUTES OF NORFLOXACIN

张长利

(湖南医药工业研究所, 长沙 410014)

ZHANG Chang-Li

(Hunan Institute of Pharmaceutical Industry, Changsha 410014)

诺氟沙星(氟哌酸, 1) 化学名为 1-乙基-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸, 是 1983 年第一个上市的新一代含氟喹诺酮类合成抗菌药。目前估计已在 70 多个国家临床使用, 1987 年世界销售额达 2.3 亿美元。

1978 年日本杏林公司 Koga H 等人^[8]首先发表了 1 的合成方法, 此后, 有大量关于该药的合成、药理和临床的报道。

其合成按起始原料的不同, 可归纳为以下 8 类: (i) 以 3-氯-4-氟苯胺(2)为原料, 与乙氧亚甲基丙二酸二乙酯反应, 经环合、*N*-乙基化、水解, 再与哌嗪反应^[1~4, 8~13]。(ii) 以 α -(2, 4-二氯-5-氟苯甲酰)乙酸乙酯(5)为原料, 与原甲酸三乙酯反应, 再与乙胺反应、环合、水解, 与哌嗪反应^[5~13]。(iii) 3-氯-4-氟苯胺(2)为原料, 与乙酰乙酸乙酯和原甲酸三乙酯反应, 经环合、*N*-乙基化得 1-乙基-6-氟-7-氯-1, 4-二氢-4-氧代-3-乙酰基喹啉(12), 再与哌嗪、次氯酸钠反应^[14]。(iv) 7-乙磺酰基喹啉羧酸酯(14)为原料, 与哌嗪反应, 再经水解^[5]。(v) 以 2-氯-4-氨基-5-氟苯甲酸乙酯(16)为原料, 与 *N, N*-二乙醇胺反应得 2-氯-4-哌嗪基-5-氟苯甲酸乙酯(17), 与丙二酸二乙酯反应得 α -(2-氯-4-哌嗪基-5-氟苯甲酰)乙酸乙酯(19), 再与原甲酸三乙酯、乙胺反应, 环合、水解^[16]。(vi) 17 与 β -乙胺基丙

烯腈反应, 环合、水解^[17]。(vii) 以 2-氟-5-硝基苯胺(22)为原料, 经重氮化、氯化制得 3-氯-4-氟硝基苯(23), 与哌嗪反应得 3-哌嗪基-4-氟硝基苯(24), 经还原、环合、*N*-乙基化、水解^[18]。(viii) 7-氨基喹啉羧酸(27)为原料, 与 *N, N*-二(2-氯乙基)胺反应直接制备^[19~21]。

本文对上述合成路线用简单图解综合表达于下图。

参 考 文 献

- [1] Koga H et al: J Med Chem, 1980, 23: 1358
- [2] 日本公开特许 80-33453; (CA1980, 93:168301t)
- [3] 牟兆吉等:本刊 1987, 18:203
- [4] 郭惠元等:本刊 1986, 17:390
- [5] Chu DTW et al: J Med Chem 1985, 28: 1558
- [6] 李卓荣等:本刊 1988, 19:481
- [7] (Span 1986, 547912); CA 1987, 106: 84638g
- [8] (Belg 1978, 863429); CA 1978, 89: 180050k
- [9] (Belg 1979, 870917); CA 1979, 91: 107908h
- [10] (Ger Offen 1979, 2840910); CA1979, 91: 20344x
- [11] (日本公开特许 79-138582); CA 1980, 92:128959m
- [12] (Fr Demande 2,424,919); CA 1980, 92:215294j
- [13] (Belg 1980,879,106); CA 1980, 93: 26295v
- [14] (Span 1986, 539111); CA 1987, 106: 18619a
- [15] (Span 1986, 547361); CA 1987, 106: 84651f
- [16] (Span 1985, 540010); CA 1986, 105: 226382z
- [17] (Span 1985, 540055); CA 1987, 106: 50066d
- [18] (Span 1985, 540226); CA 1986, 105: 226392c
- [19] (Span 1985, 538821); CA 1987, 106: 33117d
- [20] (Span 1986, 548095); CA 1987, 106: 94637f
- [21] (Span 1986, 548907); CA 1987, 107:7216m

[1989年5月2日收稿]

