

А. В. Смирнов, В. Н. Сахаров, М. В. Дорогов

Синтез пefлоксацина – лекарственного противомикробного средства

Работа выполнена в рамках договора № 13.G25.31.0079 с Минобрнауки России по развитию кооперации российских высших учебных заведений и организаций, реализующих комплексные проекты по созданию высокотехнологичного производства в соответствии с Постановлением Правительства России № 218 от 9 апреля 2010 года.

Представлены известные методы синтеза пefлоксацина – активной фармацевтической субстанции, используемой как противомикробное средство. Проведен их сравнительный анализ с целью создания «ноу-хау» для внедрения производства пefлоксацина на территории России по программе импортозамещения лекарственных средств.

Ключевые слова: пefлоксацин, субстанция, дженерик, противомикробное средство, метод синтеза, хинолинон, пиперазин, малоновый эфир, нуклеофильное замещение, циклизация, алкилирование, арилирование.

A. V. Smirnov, V. N. Sakharov, M. V. Dorogov

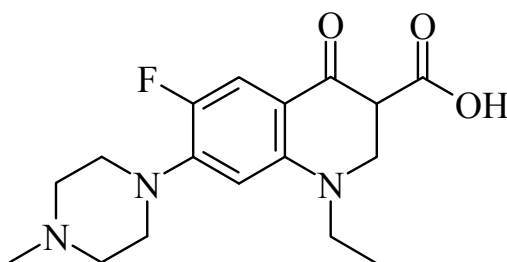
The Synthesis of Pefloxacin – Antibacterial Medicine

Known methods of the pefloxacin synthesis – an active pharmaceutical substance, used as an antibacterial medicine are represented. Their comparative analysis is done as a key-step of “know-how” creation to introduce the pefloxacin manufacture in the Russian Federation territory.

Keywords: pefloxacin, a substance, a generic drug, an antibacterial medicine, a method of synthesis, quinolinone, piperazine, malonic ether, nucleophilic substitution, cyclization, alkylation, arylation.

В настоящее время в России утверждена Стратегия развития фармацевтической промышленности на период до 2020 года, цель которой – стимулирование организации производства активных фармацевтических субстанций (далее – АФС) для лекарственных средств на территории Российской Федерации.

В связи с этим актуальной задачей является разработка технологий производства импортозамещающих АФС. Одну из таких АФС, принятую нами к разработке, представляет собой Пefлоксацин – противомикробный препарат.



АФС 1-Этил-6-фтор-1,4-дигидро-(метилпиперазин)-4-оксохинолин-карбоновая кислота – ПЕФЛОКСАЦИН

Пefлоксацин – противомикробное средство из группы фторхинолонов.

Разработка технологии начинается с анализа известных методов синтеза, описанных в литера-

туре, их сравнения и выявления достоинств и недостатков. Анализ литературы показал, что существует три схемы его синтеза.

Рассмотрим подробнее каждую из них.

Синтетический путь, представленный на Схеме 1, состоит из 5 стадий и описан в работах [1, 2]. Суммарный выход составляет 50 %.

На первой стадии происходит образование аддукта **2** путем конденсации анилина **1** с производным малонового эфира. Данная реакция упоминается в ряде источников [1, 3–11] и проводится как в растворителе (толуол, ксилол), так и без растворителя, в присутствии микроволнового излучения с выходом 80–100 %.

Последующая циклизация аддукта **2** при нагревании в дифенилоксиде приводит к получению эфира 1,4-дигидро-4-оксохинолинкарбоновой кислоты **3** [1]. Описан также вариант циклизации с применением фосфорорганических катализаторов [12] с выходом целевого продукта 90 %.

N-алкилирование полученного эфира **3** проводят йодистым этилом в апротонных растворителях (ДМФА, ацетонитрил) в присутствии K_2CO_3 [1, 9] с выходом этилпроизводного **4** около 90 %.

Гидролиз эфира **4** протекает в водно-спиртовом растворе гидроксида натрия [1, 6, 8, 13] либо с использованием гидроксида лития в ацетонитриле [14] с образованием кислоты **5** с выходом 75–92 %.

Замещение атома хлора с участием 1-метилпиперазина **6** протекает в растворителях, имеющих температуру кипения выше 100°C (диметилформамид, диметилсульфоксид, диметил-ацетамид, спирты) в присутствии 2-кратного избытка амина с выходом в 68 % с образованием целевого соединения **23** [1].

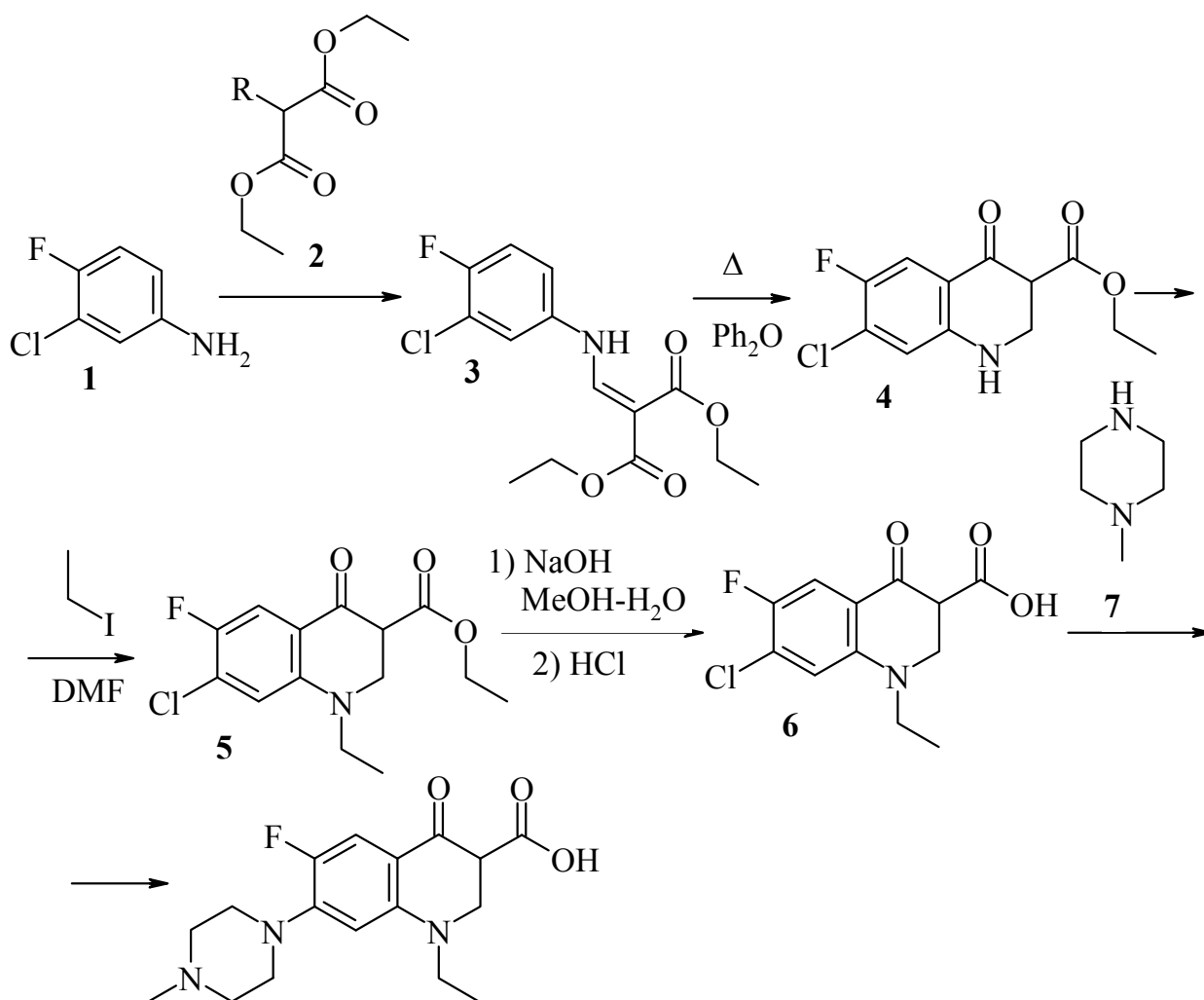


Схема 1

В работе [1] описан также альтернативный путь синтеза пefлоксацина из соединения **6** (Схема 2). Отличие заключается в том, что для

реакции *N*-арилрования берут незамещенный пиперазин **8** и далее полученный амин **9** алкилируют [1, 14], используя в качестве алкилирующе-

го агента йодметана (выход 30 %) либо формальдегида (выход 85 %) [1]. Суммарный выход Пefлоксацина составляет 17,5 % в первом случае и 50 % во втором. Отрицательной чертой данного

метода является возможность образования N,N' -дизамещенного производного на стадии N -ариллирования, что усложняет очистку и выделение.

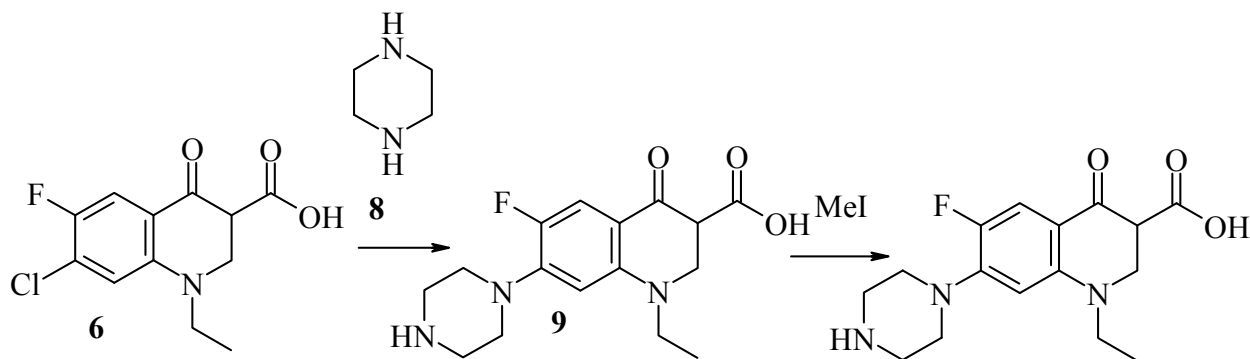


Схема 2

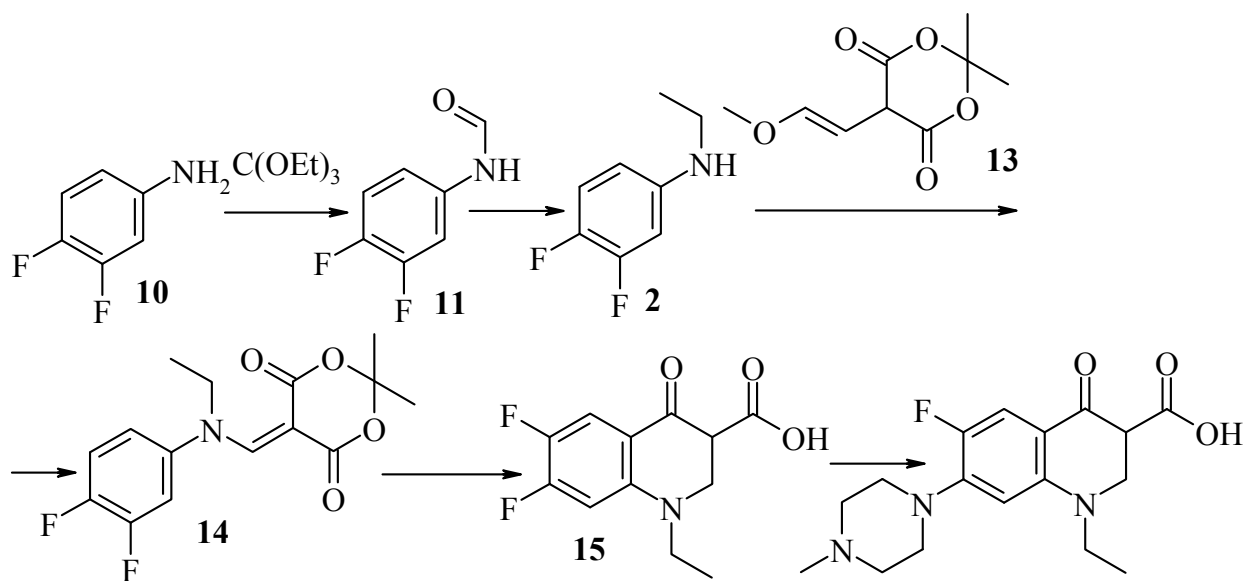


Схема 3

Авторы работы [15] описывают метод синтеза Пefлоксацина с иным путем построения системы 1,4-дигидро-4-оксохинолина (Схема 3). Конденсацией N -этил-3,4-дифторанилина **12** с производным **13** (синтез производного **13** описан в работе [16]) получают аддукт **14**, кипячение которого в толуоле в присутствии полифосфорной кислоты приводит к образованию кислоты **15** с выходом 71 %. Далее замещением атома фтора в положении 7 на 1-метилпиперазиновый фрагмент получают целевую субстанцию. Суммар-

ный выход субстанции – 25 % (считая на 3,4-дифторанилин).

Исходя из анализа способов получения Пefлоксацина, можно сделать вывод о том, что оптимальным для лабораторного и опытно-промышленного синтеза субстанции является синтетический путь, представленный на Схеме 1. В качестве альтернативного метода синтеза можно использовать путь, представленный на Схеме 3.

Библиографический список

1. Koga H. Structure-Activity Relationships of Antibacterial 6,7- and 7,8-Disubstituted 1-Alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acids [Текст] / Koga H., Itoh A., Murayama S. *et al.* // *J. Med. Chem.* – 1980. - 23, P. 1358–1363.
2. Патент № US4292317 (A). 1,4-Dihydro-quinoline-3-carboxylic acid derivatives, process for their preparation and compositions containing them. [Текст] / Pesson M.; Bellon Labor Sa Roger. Publication Date: 29.09.1981 – 16 p.
3. Dave C.G., Joshipura H.M. Microwave assisted Gould-Jacob reaction: Synthesis of 4-quinolones under solvent free conditions [Текст] / Dave C.G., Joshipura H.M. // *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* – 2002. - 41, N 3. - P. 650–652.
4. Kidwai M. Microwave Activated Solid Support Synthesis of New Antibacterial Quinolones [Текст] / Kidwai M., Misra P., Dabe B., *et al.* Bhushan K.R., Saxena R.K., Singh M // *Monats. Chem.* – 2000. – 131, N 11. – P. 1207–1212.
5. Kidwai M. Microwave Assisted Synthesis and Antibacterial Activity of New Quinolone Derivatives [Текст] / Kidwai M., Misra P., Kumar R. *et al.* // *Monats. Chem.* – 1998. - 129, N 8-9. – P. 961-966
6. Niedermeier S. A small-molecule inhibitor of nipah virus envelope protein-mediated membrane fusion [Текст] / Niedermeier S., Schmitz J., Hiltensperger G. *et al.* // *J. Med. Chem.* – 2009/ - 52, N 14. - P. 4257 – 4265.
7. Cruz de la A. Tautomerism and Acidity in 4-Quinolone-3-Carboxylic Acid Derivatives [Текст] / Cruz de la A., Elguero J., Goya P., Martinez A., Pfeleiderer W. // *Tetrahedron*, 1992, V 48, N 29, p. 6135 – 6150.
8. Podanyi B. An NMR Study of Halogenated 1,4-Dihydro-1-ethyl-4-oxoquinoline-3-carboxylates [Текст] / Podanyi B., Kereszturi G., Vasvari-Debreczy L. *et al* // *Magnetic Resonance in Chemistry.* – 1996. - 34, N 11. - P. 972–978.
9. Rameshkumar N. Synthesis of 6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid derivatives as potential antimicrobial agents [Текст] / Rameshkumar N., Ashokkumar M., Subramanian E.H. *et al.* // *European J. Med. Chem.* – 2003. - 38, N 11-12. – P. 1001–1004.
10. Shindikar A.V., Viswanathan C.L. Novel fluoro-quinolones: design, synthesis, and in vivo activity in mice against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv [Текст] / Shindikar A.V., Viswanathan C.L. // *Bioor. & Med. Chem. Lett.* – 2005. - 15, N 7. – P. 1803–1806.
11. Cao X. Microwave-assisted simple synthesis of substituted 4-quinolone derivatives [Текст] / Cao X., You Q.-D., Li Z.-Y. *et al.* // *Synth. Commun.* – 2009. - 39, N 24. - P. 4375–4383.
12. Патент № EP0376870 (A1). Palomo-Nicolau F.E., Cabre-Castellvi F., Cabre-Castellvi J., Ballester-Rodes M., Palomo-Coll A.L. A new organosilylphosphoric reagent, its preparation and application to the process of synthesis of 3-carboxyquinolones or azaquinolones and their salts. [Текст] (Marga Investigacion), Spain, 1990.
13. Grohe K., Heitzer H. Cycloaracylation of Enamines, I. - Synthesis of 4-Quinolone-3-carboxylic Acids [Текст] / Grohe K., Heitzer H. // *Lieb. Ann. Chem.* – 1987. - S. 29–37.
14. Amarante G.W. Mechanism and synthesis of pharmacologically active quinolones from Morita-Baylis-Hillman adducts [Текст] / Amarante G.W., Pascoal R.N., Coelho F. *et al.* // *Tetrahedron.* – 2010. - 66, N 24. – P. 4370–4376.
15. Jordis U. Synthesis of Novel Quinolone-Chemotherapeutics. V. Methodical Investigations on the Synthesis of Quinolone Chemotherapeutics [Текст] / Jordis U., Sauter F., Burkart M. *et al.* // *J. Prakt. Chem.* – 1991. – 333, N 2. – S. 267–279.
16. Jourdain F., Pommelet J.C. Synthesis of new sulfur heterocycles [Текст] / Jourdain F., Pommelet J.C. // *Synth. Commun.* – 1997. – 27, N 3. – P. 483–492.