

ХИМИЯ

УДК 547.7/8

А. В. Смирнов, Е. Е. Шалыгина, М. В. Дорогов

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

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

A. V. Smirnov, E. E. Shalygina, M. V. Dorogov

Synthesis of Ciprofloxacin – an Antibacterial Drug

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

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

В настоящее время в России утверждена Стратегия развития фармацевтической промышленности на период до 2020 года, целью которой является 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. Одной из таких АФС, принятой нами к разработке, является Ципрофлоксацин – противомикробный препарат.

Ципрофлоксацин – противомикробное средство в составе антибиотических препаратов.

Разработка технологии начинается с анализа известных методов синтеза, описанных в литературе, их сравнения и выявления достоинств и недостатков.

На Схеме 1 представлен первый метод синтеза Ципрофлоксацина **9**, состоящий из шести стадий. Общий выход метода составляет 46 %.

На первой стадии хлорангидрид **1** вступает в реакцию ацилирования атома углерода с последующим отщеплением карбоксильной группы в присутствии соляной кислоты с образованием кетоэфира **2**. Реакция смеси ТГФ-толуол протекает с использованием хлорида магния и триэтиламина, выступающих в роли основания для активации углерода в калиевой соли моноэтилмалоната. Синтез проводят при 0 °С в течение 2 ч далее выдерживают 8 ч при комнатной температуре. Выделение происходит действием 10 %-ной соляной кислоты. Выход составляет 93 % [1].

На второй стадии полупродукт **2** обрабатывают триметилацеталем (ТМАс) в уксусном ангидриде в течение 2 ч, получая производное **3** с выходом 90 % [2].

Третья стадия представляет собой реакцию взаимодействия циклопропиламина с продуктом **3** в 2-пропанолe при кипячении в течение 3 ч. Выход продукта **4** составляет 93 % [2].

На четвертой стадии продукт внутримолекулярной циклизации образуется в реакции замещения атома галогена в соединении **4** растворе ДМФА в присутствии поташа при температуре 80–90 °С в течение 10 ч. Выход продукта **5** составляет 80 % [3].

На пятой стадии проводится кислотный гидролиз сложного эфира **5** в 10 %-ной соляной кислоте при температуре 60–70 °С в течение 10 ч. Выход кислоты **6** – 80–90 % [2].

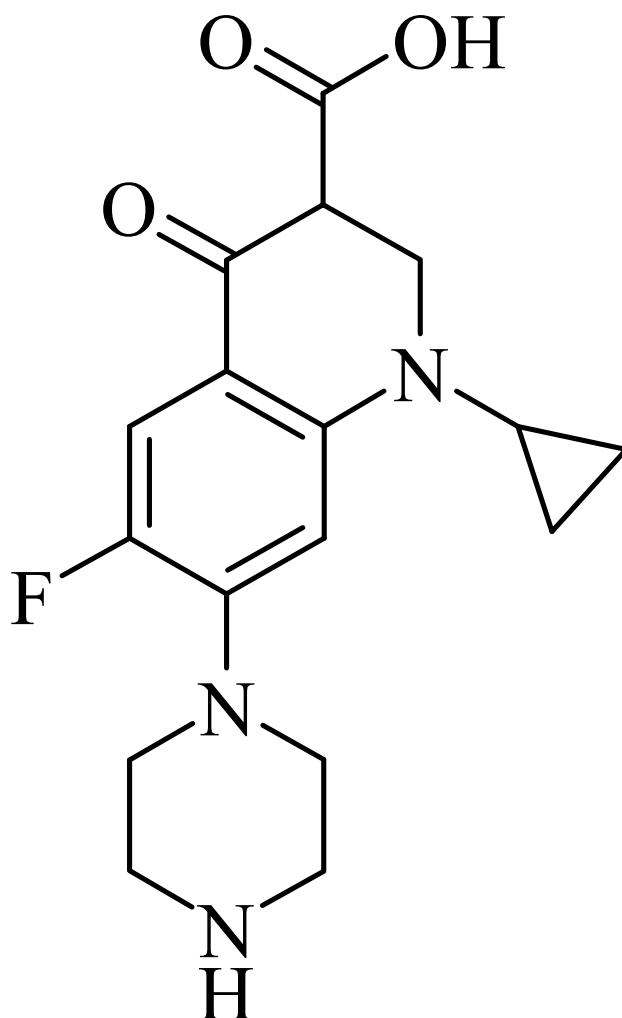
На последней стадии соединение **6** обрабатывается избытком пиперазина в воде в течение 2–3 ч, что приводит к замещению фтора и синтезу ципрофлоксацина **9** с выходом 82 % [4].

Серьезных недостатков данного метода не выявлено, но есть ряд его модификаций: прове-

дение первой стадии в два этапа [5], использование на четвертой стадии гидрида натрия [2], на стадии шесть – замена воды как растворителя на пиридин или ДМСО [4]. Использование данных модификаций не влияет положительно на выход, а в ряде случаев понижает его.

Кроме того, есть альтернативная Схема 2 синтеза соединения **4**.

Синтез промежуточного соединения **8** заключается в том, что к раствору этилпропиноата **7** в этаноле при охлаждении (0 °С) прибавляется раствор циклопропиламина в этаноле; выход продукта **7** – 98 % [6]. Он ацилируется хлорангидридом **1'** в диоксане в присутствии триэтиламина как основания при 0 °С. Выход **7** составляет 64 % [6]. Низкий выход обусловлен неполным прохождением реакции и использованием колоночной хроматографии.



АФС 1-Циклопропил-(6-фтор-4-оксо-7-пиперазин-1-ил-хино-лин)-3-карбоновая кислота – ЦИПРОФЛОКСАЦИН

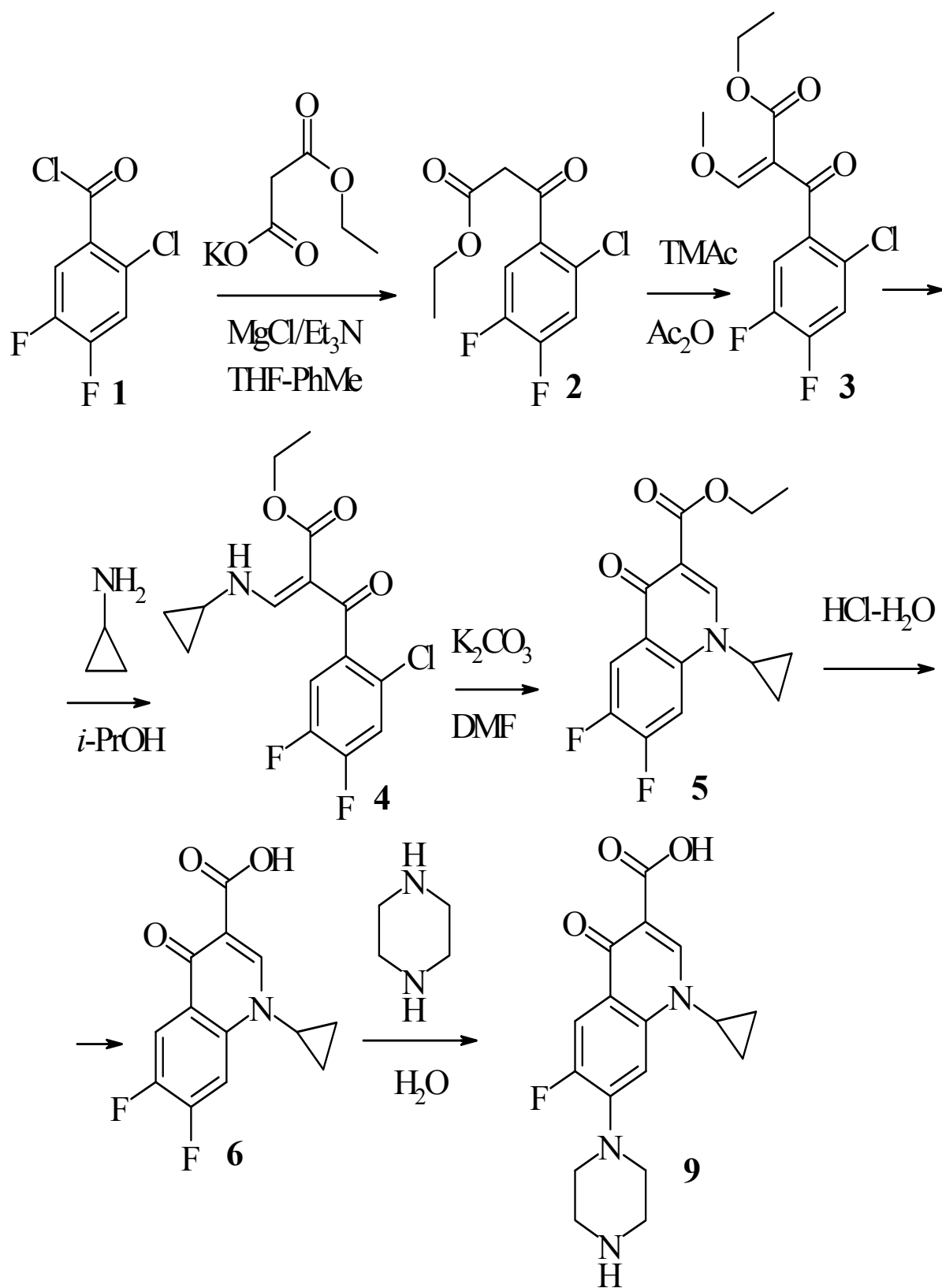


Схема 1

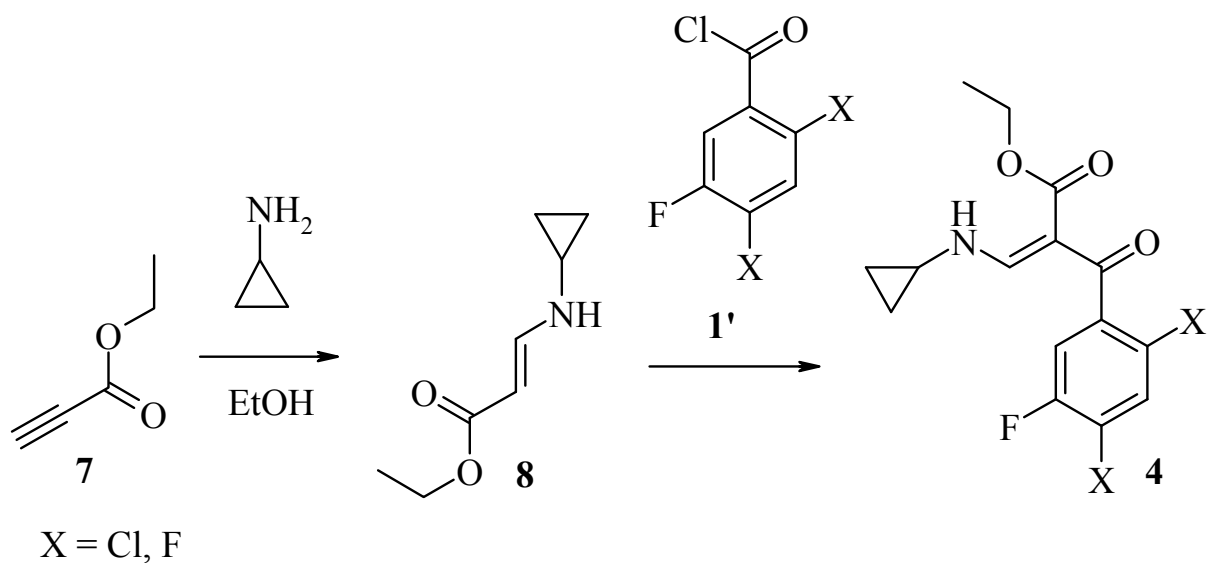


Схема 2

Библиографический список

1. Патент № WO2006015194. Preparation Of Pyridonecarboxylic Acid Antibacterials / Haight A., Barnes D., Zhang G.; Abbott Laboratories. – Publication Date: 29.07.2005. – 21 p.
2. Патент № US4563448. Bactericidal Agents / Petersen U., Grohe K., Kuck K.-H.; Bayer Ag. – Publication Date: 07.01.1986. – 15 p.
3. Патент № US4940710. 7-(Substituted)Piperazinyl-1-Ethyl-6-Fluoro-1,4-Dihydro-4-Oxo-3-Quinolonecarboxylic Acids / Sum P.-E., Joseph P., Ziegler C.B. *et al*; American Cyanamid Co. – Publication date: 10.07.1990. – 33 p.
4. Патент № US5155223. Preparation of quinolinecarboxylic acids / Preiss M.; Bayer Ag. – Publication date: 13.10.1992. – 5 p.
5. Cao X. Microwave-assisted simple synthesis of substituted 4-quinolone derivatives / Cao X., You Q.-D., Li Z.-Y. *et al*. // Synth. Commun. – 2009. – 39, N 24. – P. 4375–4383.
6. Grohe K. Synthese von 4-Chinolone-3-carbonsauren / Grohe K., Heitzer H. *et al* // Lieb. Ann. Chem. – 1987 – S. 29–37.