

新一代喹诺酮类盐酸莫西沙星的合成及应用研究进展

卢定强^{1,2}, 王维胞¹, 凌岫泉¹, 解杰¹, 沈东¹

(1. 南京工业大学药学院, 江苏南京210009; 2. 江苏省药物研究所, 江苏南京210009)

摘要: 盐酸莫西沙星是广谱和具有抗菌活性的8-甲氧基氟喹诺酮类抗菌药, 综述了近年来其合成方法及用于治疗社区获得性肺炎、慢性支气管炎急性发作、泌尿生殖系感染、急性鼻窦炎等的临床应用情况。结果表明, 莫西沙星作为第四代氟喹诺酮类药物无论在药动性、安全性、抗菌活性, 还是在抗菌谱和应用方面均是最好的。

关键词: 盐酸莫西沙星; 合成方法; 应用

中图分类号: R978.1+9

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2014)02-0033-05

Progress in synthesis and applications of moxifloxacin hydrochloride

LU Ding-qiang^{1,2}, WANG Wei-bao¹, LING Xiu-quan¹, XIE Jie¹, SHEN Dong¹

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Nanjing University of Technology, Nanjing 210009, China;

2. Jiangsu Institute of Materia Medica, Nanjing 210009, China)

Abstract: Moxifloxacin hydrochloride is a broad-spectrum antimicrobial that belongs to the type of 8-methoxy-fluoroquinolone. The synthesis methods of moxifloxacin hydrochloride and its clinical applications, such as the treatment of community-acquired pneumonia, acute exacerbation of chronic bronchitis, urinary and reproductive tract infection, acute sinusitis, are reviewed. As the fourth generation fluoroquinolones, moxifloxacin is the best one whether in its properties of pharmacokinetics, safety, antibacterial activity or the aspects of antibacterial spectrum and application.

Key words: moxifloxacin hydrochloride; synthesis; application

喹诺酮类, 又称吡酮酸类或吡啶酮酸类, 是一类较新的合成抗菌药。按发明先后及抗菌性能的不同, 分为一、二、三、四代, 各代都是以前代为基础, 在抗菌谱方面逐渐地扩大。第三代喹诺酮类的抗菌谱进一步扩大, 如诺氟沙星(Norfloxacin)、氧氟沙星(Ofloxacin)、培氟沙星(Perfloxacin)、依诺沙星(Enoxacin)、环丙沙星(Ciprofloxacin)等。第四代喹诺酮类与前三代药物相比在结构上修饰, 结构中引入8-甲氧基, 有助于加强抗厌氧菌活性, 而C-7位上的氮双氧环结构则加强抗革兰阳性菌活性并保持原有的抗革兰阴性菌的活性, 不良反应更小, 代表性的药物有莫西沙星、加替沙星。

盐酸莫西沙星是1999年由德国拜耳公司研制的第四代超广谱喹诺酮类药物, 商品名为“拜复乐”。新一代产品(尤其盐酸莫西沙星)无论在药动性、安全性、抗菌活性, 还是在抗菌谱和应用方面均是最好的。盐酸莫西沙星在体外显示出对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌、抗酸菌和非典型微生物如支原体、衣原体和军团菌有广谱抗菌活性^[1]。用于

治疗患有上呼吸道和下呼吸道感染(如社区获得性肺炎、急性鼻窦炎、慢性支气管炎急性发作以及皮肤和软组织感染)的成人, 具有抗菌活性强、抗菌谱广、不易产生耐药、对常见耐药菌有效、半衰期长、不良反应少等诸多优点^[2]。随着临床的应用, 其疗效越来越被肯定, 使其在药物合成领域具有极高的研究意义和应用价值。

盐酸莫西沙星的合成已有不少的文献报道^[3-14]。其中, 莫西沙星侧链的合成主要有2条途径, 一是以2,3-吡啶二羧酸为起始原料^[3]。二是以8-苄基-7,9-二氧代-2,8-二氮杂二环[4.3.0]壬烷为起始原料^[4-6]。莫西沙星主链, 即喹啉羧酸的合成主要有3条途径, 一是以2,4,5-三氟-3-甲氧基苯甲酸为起始原料^[7-8], 二是以2,3-二氟-6-硝基苯酚为起始原料^[9], 三是以3-甲氧基-2,4,5-三氟硝基苯为起始原料^[10]。近年来, 莫西沙星的研究依然活跃, 而直接以喹啉羧酸或喹啉羧酸衍生物为原料与莫西沙星侧链缩合为最终产物莫西沙星的合成反应尤为突出^[11-22]。本文中在王福东等^[20]介绍莫

收稿日期: 2013-09-17

基金项目: 江苏省博士后基金项目(51228004)

作者简介: 卢定强(1968-), 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事生物催化与生物转化、新药研发、药物合成等方面的研究, 025-83285202, ludingqiang@njut.edu.cn。

西沙星合成方法的基础上更深入地综述近年来以喹啉羧酸及莫西沙星侧链为原料,基于合成路径不同的莫西沙星的合成新进展,并结合实例概括其临床应用前景。

1 莫西沙星的合成方法

本文中介绍的主要化合物结构有化合物 1 盐酸莫西沙星(图 1),化合物 2 为 1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸(图 2),即莫西沙星主链,化合物 3 为 [S,S]-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷(图 3),即莫西沙星侧链。

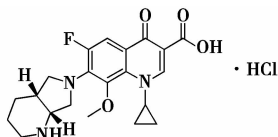


图 1 盐酸莫西沙星(化合物 1)

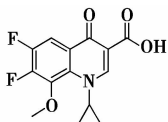


图 2 莫西沙星主链(化合物 2)

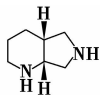


图 3 莫西沙星侧链(化合物 3)

1.1 莫西沙星侧链的合成反应

1.1.1 以 2,3-吡啶二羧酸为起始原料^[3]

该法(图 4)最突出的优点是原料易得,价格便宜,各步反应产率也较高,但是反应时间过长,不适合工业化生产。

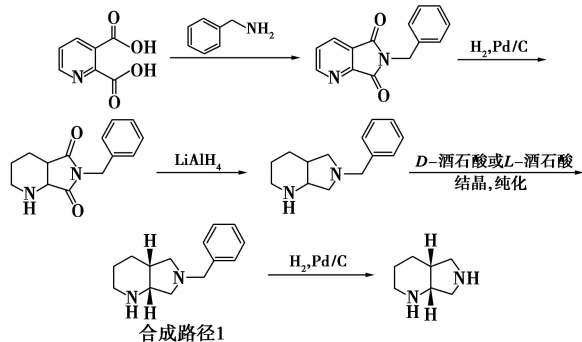


图 4 合成路径 1

1.1.2 以 8-苄基-7,9-二氧代-2,8-二氮杂二环[4.3.0]壬烷为起始原料

该法(图 5)优点是反应条件比较温和,操作简

单,产品光学纯度高,起始原料易得,比较适合工业化生产。但是本实验方法利用 LiAlH_4 作为还原剂来还原羰基,价格比较昂贵,而且使用时存在比较高的危险性,使得工业化生产受到了限制。焦志刚等^[5]采用金属硼氢化物与金属卤化物还原体系进行反应,还原羰基而得下一步产物,更有利于工业化生产。

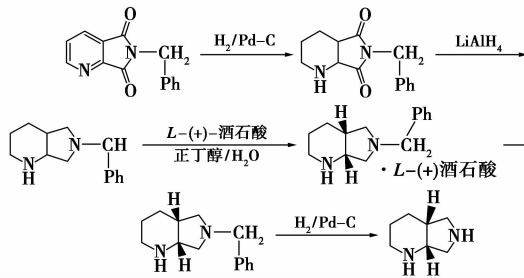


图 5 合成路径 2

1.2 莫西沙星主链-喹啉羧酸及其衍生物的合成反应

莫西沙星主链的合成方法王福东等人已进行综述。近年来,结合生产工艺路线的经济实用性,最常用的主要是以文献[7-10]中介绍的以 2,4,5-三氟-3-甲氧基苯甲酸为起始原料与莫西沙星侧链的合成反应(图 6)。

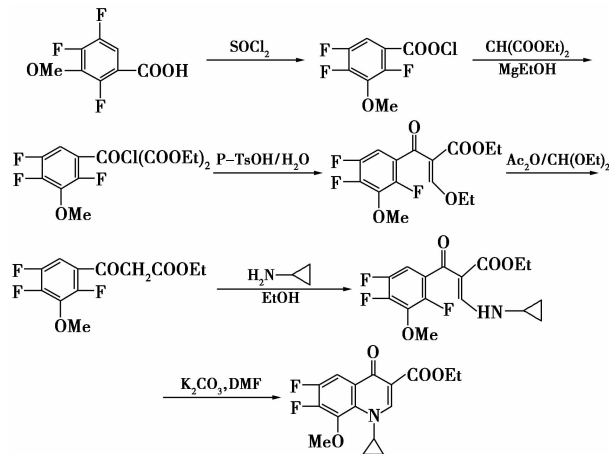


图 6 合成路径 3

该路线采用的起始原料为 2,4,5-三氟-3-甲氧基苯甲酸,在市场上十分便宜且易得,同时操作路线简单、安全,更适合工业化大生产。

1.3 喹啉羧酸及其衍生物与侧链缩合为莫西沙星的合成反应

由于喹啉羧酸及其衍生物作为起始原料,经济易得,所以近年来以此为原料与侧链缩合成莫西沙星的研究极其受到关注。以下主要以喹啉羧酸及其

衍生物作为莫西沙星反应的起始原料与莫西沙星侧链缩合进行阐明。

1.3.1 以喹啉羧酸为起始原料

在文献[11-13],即合成路径4所示方法(图7):以DMSO或DMF作为溶剂,喹啉羧酸和莫西沙星侧链发生亲核取代反应,再经与L-(+)-酒石酸(或富马酸)成盐纯化,在乙醇与水的混合溶剂中用浓盐酸处理制得盐酸莫西沙星一水合物。该方法经过手性拆分,产品对映异构体达标,但在亲核取代反应时的6-位取代副产物难以除去,影响产物纯度,同时所用溶剂DMSO或DMF沸点高,回收困难,且所用试剂毒性较大,后处理复杂,不适合工业化操作。因此,翟红等研究者在前人的基础上对反应的路径有了突破性的改进。

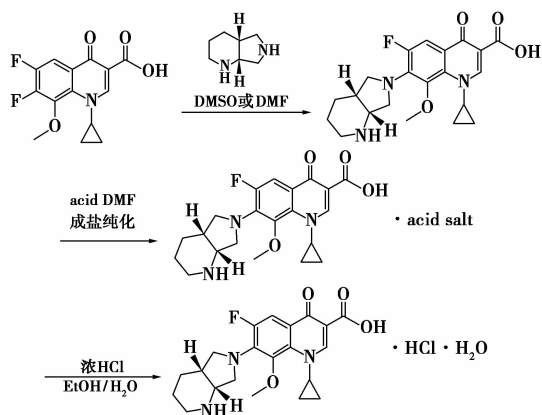


图7 合成路径4

1.3.2 喹啉羧酸硼酸化反应

文献[14-17]中,以1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸为起始原料,先将母核与硼酸乙酯螯合得到螯合物再与支链亲核

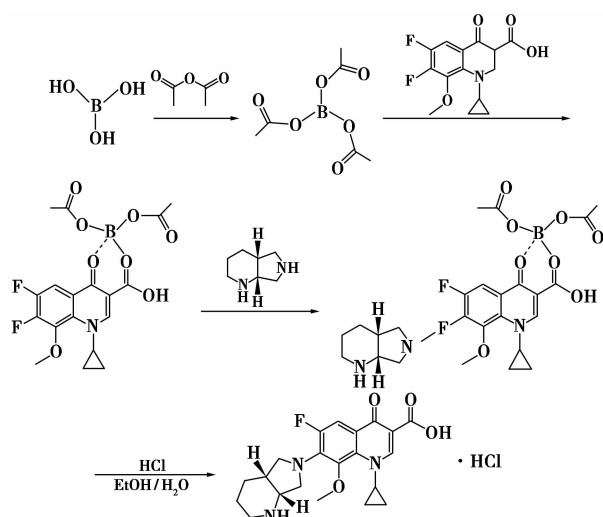


图8 合成路径5

取代的方法合成反应(图8)。该方法避免了在亲核取代反应时的6-位取代副产物的生成,从而为后期的分离纯化提供方便,更适合工业化生产。

1.3.3 以喹啉羧酸乙酯为起始原料

在专利WO2005012285^[13](图9)、CN102351858^[21]及文献[22]中,以喹啉羧酸乙酯为起始原料,该反应主要优势是原料易得、经济实惠,且合成过程中并未使用高沸点化合物如DMSO或DMF溶剂,同时副产物少,分离工艺简单,产物纯度高,适合工业化生产。

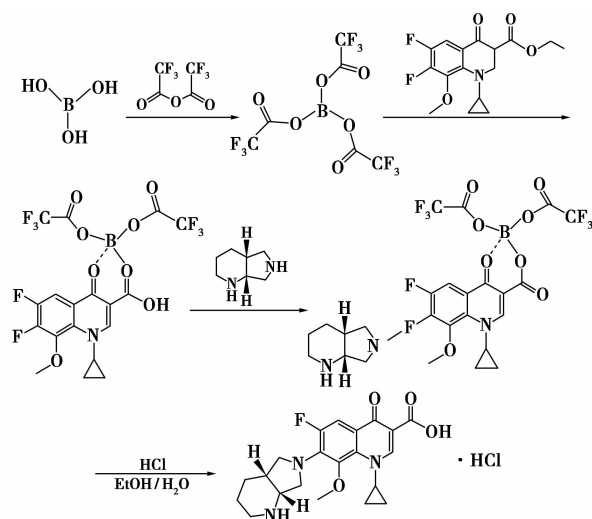


图9 合成路径6

1.3.4 以8-卤代喹啉羧酸为原料

在专利US20030208069^[18]及US6897315^[19]中(图10),以8-卤代喹啉羧酸为原料,先与侧链缩合,然后在甲醇溶液中,在叔丁醇钾的催化下,8位卤原子被甲氧基负离子取代生成目标产物莫西沙星。

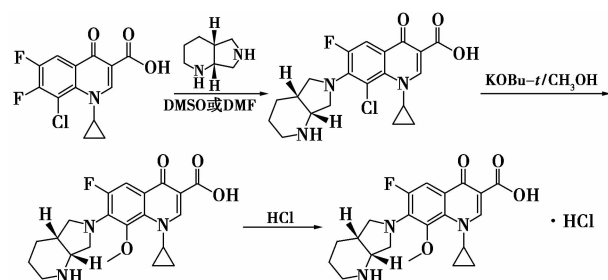


图10 合成路径7

1.3.5 以喹啉羧酰胺为原料

在世界专利WO2008059521^[23]中介绍(图11),在有机碱的催化下,以喹啉酰胺或喹啉脒为起始原料制备莫西沙星盐酸盐的新方法,但考虑到起始原料不易得到,不适合工业化生产。

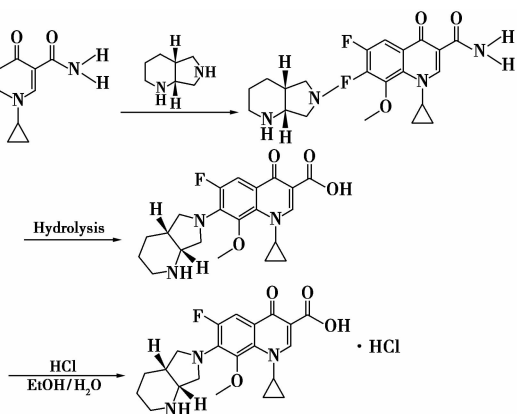


图 11 合成路径 8

莫西沙星的研究一直是医药研究的热点,合成方法多种多样。近年来,直接以喹啉羧酸或喹啉羧酸衍生物为原料与莫西沙星侧链缩合为最终产物莫西沙星的合成反应尤为突出,更受药物合成研究者的关注。

2 临床应用前景

呼吸道感染性疾病极为普遍,也是世界范围内导致严重疾病和死亡的主要原因之一,主要病原菌如分枝杆菌与肺炎球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌以及某些革兰阴性肠杆菌对常用的抗微生物药物产生了耐药。莫西沙星具有广谱的抗菌能力和良好的药动学,耐药性低,并有较高的肺组织痰浓度,是治疗上、下呼吸道感染安全有效的药物。

2.1 社区获得性肺炎

社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)是指在医院外罹患的感染性肺实质炎症,包括具有明确潜伏期的病原体感染而在入院后平均潜伏期内发病的肺炎,是威胁人群健康的常见感染性疾病之一。美国每年约有 CAP 患者 300 万~560 万例,直接医疗花费在 84 亿~97 亿美元,居所有疾病死因的第六位。

陈立军等^[24]研究莫西沙星对社区获得性肺炎的临床疗效研究表明,莫西沙星的临床有效率达 91%,细菌清除率 96%,高于阿莫西林的 86% 或克拉霉素的 90%。刘峰涛等^[25]、刘志林等^[26]对莫西沙星与左氧氟沙星治疗社区获得性肺炎的临床疗效进行了评价。研究显示,莫西沙星组和左氧氟沙星组的临床有效率分别为 94.3% 和 77.8% ($P < 0.05$),不良反应发生率分别为 6.0% 和 8.2% ($P > 0.05$)。莫西沙星组咳嗽消失时间、体温恢复正常时间、血常规恢复时间、胸部阴影明显吸收 $> 50\%$ 时

间均低于左氧氟沙星组,表明了莫西沙星组临床治疗总有效率明显高于左氧氟沙星组,对社区 CAP 临床症状改善明显,临床疗效更高。

2.2 泌尿生殖系感染

迄今,能导致人类性传播疾病(STD)或寄生于人类泌尿生殖道的支原体有解脲支原体、生殖支原体、发酵支原体、唾液支原体、嗜精子支原体等。这类支原体(MH、MG)可引起人类泌尿生殖系统感染,是非淋病性尿道炎(NGU)的常见病原体。盆腔炎是妇科常见病,急性盆腔炎常伴有非淋球菌感染。王刚等^[27]分别用莫西沙星、加替沙星、氧氟沙星治疗急性盆腔炎患者,结果表明,莫西沙星、加替沙星比氧氟沙星治疗妇科急性盆腔炎疗程短、复发少,安全有效。孙国强^[28]用盐酸莫西沙星、阿奇霉素对非淋菌性尿道(宫颈)炎患者进行实验研究,结果表明,莫西沙星治疗非淋菌性尿道(宫颈)炎,服用方便,临床疗效确切,不良反应少且轻微,患者依从性好。莫西沙星是治疗泌尿生殖系支原体感染安全有效的药物。

2.3 急性鼻窦炎

鼻窦炎是指鼻窦黏膜的化脓性炎症,急性期治疗不当会发展为慢性鼻窦炎,大多由肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金葡菌及厌氧菌等引起。陈峰恩等^[29]对莫西沙星、克拉霉素治疗急性细菌性鼻窦炎的临床疗效和安全性进行了研究。结果显示,莫西沙星组有效率为 97.5%,细菌清除率为 81.5%;克拉霉素组有效率为 90.0%,细菌清除率为 80.8%。莫西沙星组有效率优于克拉霉素组,两组细菌清除率差异无统计学意义,表明莫西沙星具有双重靶位作用,是安全有效的氟喹诺酮类药物,可以作为急性细菌性鼻窦炎经验性治疗的选择。

2.4 皮肤和皮肤组织感染

Lipsky 等^[30]采用前瞻性双盲试验对莫西沙星与哌拉西林他唑巴坦治疗糖尿病足感染进行了比较,结果表明,莫西沙星与哌拉西林他唑巴坦临床治愈率分别为 68%、61%,细菌清除率分别为 69%、66%。

3 结语

20 世纪 80 年代以来,氟喹诺酮类药物的发展十分迅速,现已成为一大类广泛应用于临床的广谱、高效、低毒抗感染化学合成药物。莫西沙星作为第四代氟喹诺酮类药物无论在药动性、安全性、抗菌活性,还是在抗菌谱和应用方面均是最好的。由于其

具有良好的生物活性,一直都是研究的热点。莫西沙星所表现出的药理特性及其在对抗呼吸道感染病原体上的广泛应用前景揭示了其新的合成和技术是未来重点研究的方向之一。

参考文献

- [1] 江忠亚,靳玉香. 盐酸莫西沙星治疗呼吸道感染 40 例临床分析[J]. 中国现代实用医学杂志,2007,6(11):10-11.
- [2] 陈勇. 莫西沙星药理特性与用药安全性研究进展及分析[J]. 中国医药指南,2011,9(21):186-187.
- [3] Kim J W, Park T H, Kim M, *et al.* Quinolone derivative and processes for preparing the same; US, 5770597 [P]. 1998-06-23.
- [4] Uwe P, Andreas K, Thomas S, *et al.* Chinolon-undnaphthridon-carbonsaur derivats antibakterielles mittel; EP, 550903 [P]. 1992-12-28.
- [5] 焦志刚,孟祥云,韦伟,等. 一种制备 8-苄基-2,8-二氮杂二环[4.3.0]壬烷的方法; CN, 102675308 A [P]. 2012-09-19.
- [6] Wuppertal F P. Method for producing (*s,s*)-benzyl-2,8-diazabicyclo[4,3,0] nonane; US, 6235908 [P]. 2001-03-22.
- [7] Iwata M, Kimura T, Fujihara Y, *et al.* Quinolone-3-carboxylic acid derivatives; US, 4997943 [P]. 1991-03-05.
- [8] 母晓明,李瑞军. 1-环丙基-6,7-二氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯的制备[J]. 洛阳大学学报,2003,18(4):39-41.
- [9] Zerbes R, Nab P, Franckowiak G, *et al.* One-pot process for 3-quinolinecarboxylic acid derivatives; US, 5639886 [P]. 1997-06-17.
- [10] Urda H, Miyamoto H, Aki S, *et al.* 1-Cyclopropyl-6-flouro-8-alkyl-1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid derivatives; US, 4855292 [P]. 1989-08-08.
- [11] Ludescher J, Pise A C, Holkar A G. Process for the preparation of moxifloxacin hydrochloride; EP, 1992626 [P]. 2007-05-10.
- [12] 刘达云,刘世领,陆晓,等. 一种莫西沙星或其盐的制备方法; CN, 102675306A [P]. 2012-09-19.
- [13] Chava, Hasmathper Road. An improved process for the preparation of moxifloxacin hydrochloride; WO, 2005012285A [P]. 2005-02-10.
- [14] 郭峰. 一种盐酸莫西沙星的制备方法; CN, 102675313A [P]. 2012-09-19.
- [15] Rao, Harmaraj D, Kankan. Process for the synthesis of moxifloxacin hydrochloride; WO, 2008059223A2 [P]. 2008-05-23.
- [16] 赵志全,王秀娟,郭彦玲. 一种盐酸莫西沙星制备方法的改进; CN, 102731496A [P]. 2012-10-17.
- [17] 翟红,常瑜,相会明,等. 莫西沙星的合成[J]. 化工生产与技术,2007,14(6):15-17.
- [18] Reinhold Gehring, Klaus Mohrs, Heilmann. Method for producing 8-methoxy-quinoline carboxylic acids; US, 20030208069 [P]. 2003-09-06.
- [19] Reinhold Gehring, Klaus Mohrs, Heilmann. Method for producing 8-methoxyquinoline carboxylic acids; US, 6897315 [P]. 2005-05-24.
- [20] 王福东,李谦和,彭东明. 莫西沙星合成方法[J]. 药学进展,2003,27(4):217-220.
- [21] 洪华斌,颜剑波,林义,等. 一种高选择性合成莫西沙星的方法; CN, 102351858 A [P]. 2012-02-15.
- [22] 王庆娟,王秀娟,郭彦玲. 盐酸莫西沙星的合成研究[J]. 齐鲁药事,2011,30(12):683-684.
- [23] Satyanarayana Reddy, Manne, Nagaraju, *et al.* Novel process for the preparation of moxifloxacin hydrochloride and a novel polymorph of moxifloxacin; WO, 200805921 A [P]. 2008-02-10.
- [24] 陈立军,江荣林,毛文炜,等. 莫西沙星治疗 106 例社区获得性肺炎患者的前瞻性研究[J]. 中国新药与临床杂志,2005,24(1):14-17.
- [25] 刘锋涛,张玮. 莫西沙星与左氧氟沙星治疗社区获得性肺炎的效果分析[J]. 中国医药导刊,2013,15(3):509-510.
- [26] 刘志林,袁进,石磊. 莫西沙星与左氧氟沙星治疗下呼吸道感染的经济学评价[J]. 中国医药指南,2013,11(3):153-155.
- [27] 王刚,裴宇慧,黄素丹. 喹诺酮类药物高剂量序贯治疗妇科急性盆腔炎疗效评价[J]. 中国药业,2007,16(11):47-48.
- [28] 孙国强. 莫西沙星治疗非淋菌性尿道炎(宫颈炎)的疗效和安全性观察[J]. 海南医学,2007,18(10):128-147.
- [29] 陈峰恩,王华,杨世贤. 莫西沙星治疗急性细菌性鼻窦炎的临床疗效观察[J]. 药物与临床,2012,19(19):89-90.
- [30] Lipsky B A, Giordano P, Choudhri S, *et al.* Treating diabetic foot infections with sequential intravenous to oral moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam amoxicillin-clavulanate [J]. Antimicrob Chemother, 2007, 60(2):370-376. ■

双甘磷的生产及母液三氯化磷除盐循环套用方法 (CN 103554178)

本发明公开了一种双甘磷的生产及母液三氯化磷除盐循环套用方法,包括以下步骤:(1)将亚氨基二乙腈用氢氧化钠溶液水解得到的亚氨基二乙酸二钠盐;(2)往亚氨基二乙酸二钠盐中加入三氯化磷;(3)加入甲醛,加热反应合成双甘磷;(4)冷却、结晶、分离固体并干燥后得到双甘磷产品;(5)向分离双甘磷后的母液中加入三氯化磷至氯化

氢的浓度为 15%~30%,析出氯化钠,分离取出氯化钠;(6)将分离氯化钠后含氯化氢和亚磷酸的母液返回套用至步骤 2)中酸化亚氨基二乙酸二钠盐。本发明的方法简单易行,可以避免原来除盐工艺浓缩母液的繁琐过程和高能耗,同时可以将母液中过量的亚磷酸、甲醛和溶解的双甘磷重复套用,减少原材料的消耗并提高收率。