

盐酸莫西沙星的合成工艺优化与结构表征

李延凯, 郑颖, 谢燕萍, 王依诺, 黄二芳*, 胡春* (沈阳药科大学, 基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室, 沈阳 110016)

摘要:目的 探究盐酸莫西沙星(moxifloxacin hydrochloride, MXSX-4)的合成与表征。方法 以1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯和(S,S)-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷为起始物料,通过螯合、缩合、水解、成盐、精制5个步骤合成盐酸莫西沙星。结果与结论 所得盐酸莫西沙星的纯度达到99.9%,收率范围50%~60%,符合工业化要求。与其他路线相比,该路线反应条件温和、后处理简单、产生的杂质少、工艺安全性高且对环境污染较小。此路线突出的优点是有效去除莫西沙星中的含硼杂质。目标化合物和关键中间体经红外吸收光谱、质谱、X射线粉末衍射和核磁共振波谱,包括¹H-NMR、¹H-¹HCOSY、¹³C-NMR、DEPT、HSQC和HMBC等分析方法确认了其结构。

关键词:氟喹诺酮;莫西沙星;化学合成;结构表征

doi:10.11669/cpj.2025.06.002 中图分类号:R914 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2025)06-0559-10

Optimization of Synthesis Process and Structural Characterization of Moxifloxacin Hydrochloride

LI Yankai, ZHENG Ying, XIE Yanping, WANG Yinuo, HUANG Erfang*, HU Chun* (Ministry of Education, Key Laboratory of Structure-Based Drug Design and Discovery, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the synthesis and characterization of moxifloxacin hydrochloride. **METHODS** Using ethyl 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-quinolinecarboxylate and (S,S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonane as the starting materials, moxifloxacin hydrochloride was prepared through five steps: chelation, condensation, hydrolysis, salt formation, and refinement. **RESULTS and CONCLUSION** Compared with other routes, this route is of mild conditions, simple postprocessing, less impurities, high process safety, and less environmental pollution. The prominent advantage of this route is that it can effectively remove boric impurities from moxifloxacin. The chemical structures of the target moxifloxacin hydrochloride and its key intermediates were characterized by IR, HR-MS, XRD and NMR spectra, including ¹H-NMR, ¹H-¹HCOSY, ¹³C-NMR, DEPT, HSQC, and HMBC spectra.

KEY WORDS: fluoroquinolone; moxifloxacin; synthesis; structural characterization

盐酸莫西沙星(moxifloxacin hydrochloride, MXSX-4, 图1)为第四代喹诺酮类抗菌药,由德国拜耳医药公司研发,于1999年9月在德国上市,同年12月在美国上市^[1-2]。MXSX-4片剂(400 mg)和MXSX-4氯化钠注射液(250 mL: MXSX 0.4 g与氯化钠2.0 g)分别于2002年和2005年在中国上市。MXSX-4具有广谱抗菌作用^[3],对革兰阴性菌、革兰阳性菌、抗酸菌、厌氧菌和非典型微生物,如支原体、衣原体、军团菌均有抗菌活性^[4],主要用于治疗呼吸道感染^[5],如金葡菌、流感杆菌、肺炎球菌等引起的社会获得性肺炎、慢性支气管炎急性发作和急性鼻窦炎等^[6]。

莫西沙星(moxifloxacin, MXSX)是细菌DNA促旋酶和DNA拓扑异构酶抑制剂^[7-10],可以与拓扑异构酶II和拓扑异构酶IV结合,破坏菌体DNA,从而

达到杀菌的目的^[11-16]。MXSX分子结构的C8位引入了甲氧基,使其拥有了许多抗菌药所不具备的优点,如抗菌谱广、抗菌活性强、耐药性好、光毒性低、生物利用度高等^[17]。

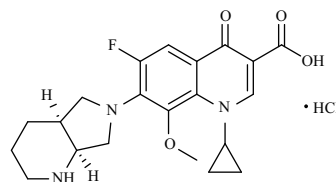


图1 盐酸莫西沙星(MXSX-4)结构式

Fig.1 The structure of moxifloxacin hydrochloride

经文献调研, MXSX-4的合成可分为螯合法和非螯合法,非螯合法会生成较多的C6位取代杂质,

基金项目:国家重大新药创制科技重大专项资助(2009ZX09301-012)

作者简介:李延凯,男,硕士,工程师 研究方向:新药研发与生产 * **通讯作者:**黄二芳,女,博士,讲师 研究方向:新药设计与合成
Tel: (024)43520245; 胡春,男,博士,教授 研究方向:新药设计与合成 Tel: (024)43520246

难以除去。工业生产上一般采用螯合法制备莫西沙星,可有效减少 C6 位取代杂质的生成。另外,安全环保、廉价易得的螯合剂也是选择合成路线的重要参考依据。

文献[18]采用 1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代喹啉-3-羧酸和侧链 (*S,S*)-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷直接缩合,此方法会生成较多的杂质,难以分离。

文献[19]将 1-环丙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯水解后,与侧链 (*S,S*)-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷缩合,最后用甲醇钠将 C8 位氟甲氧基取代制得目标化合物,收率达到 71.5%,但水解反应中用到的浓硫酸具有强腐蚀性,要求设备有较高的密封性和抗腐蚀性。甲醇钠易燃易爆,对设备要求较高。缩合反应和甲氧基取代步骤反应溶剂分别采用 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)和二甲基亚砜(DMSO),沸点较高,去除溶剂较困难,且会生成较多的 C6 位取代杂质。

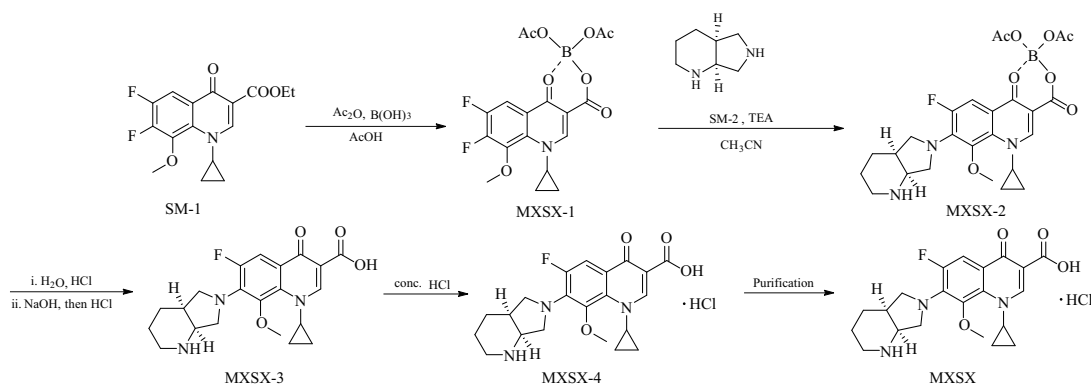
文献[20]采用 1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸与侧链 (*S,S*)-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷直接缩合,再采用 *L*-(+)-酒石酸或富马酸进行手性拆分,最后与盐酸成盐得目标

化合物。该方法可有效降低对映异构体含量,但同样会生成较多的 C6 位取代杂质且难以除去,同时使用的 DMSO 或 DMF 沸点较高,难以除去,不适合工业化生产。

文献[21]采用 HBF_4 为螯合剂,先将母环 1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸进行螯合化,再与侧链 (*S,S*)-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷进行缩合,最后水解得到目标化合物,总收率可达 70%,此方法可以有效减少 C6 位取代杂质的生成,但 HBF_4 腐蚀性强,对设备要求较高,不适合工业化生产。

为避免 HBF_4 腐蚀设备,文献[22]采用三乙酸硼烷为螯合剂,首先需要在 ZnCl_2 催化作用下硼酸和乙酸酐生成三乙酸硼烷,然后再与母核生成硼螯合物。

文献[23]不采用 ZnCl_2 为催化剂,直接将硼酸和乙酸酐生成螯合物,进而与母核参与反应。该路线反应条件温和,工艺安全性高,同时避免使用催化剂,产生的杂质少,后处理简单,适合工业化生产。此路线为本文初步采用的工艺路线,后续经过工艺优化对路线有所调整,最终所确定的合成路线见图 2。



SM-1 - 1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯; SM-2 - (*S,S*)-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷; MXSX - 莫西沙星; MXSX-1 - 喹啉羧酸硼螯合物; MXSX-2 - 莫西沙星硼螯合物; MXSX-3 - 莫西沙星游离碱; MXSX-4 - 盐酸莫西沙星。

SM-1 - 1-Cyclopropyl-6,7-difluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid ethyl ester; SM-2 - (*S,S*)-2,8-Diazabicyclo[4,3,0]nonane; MXSX - moxifloxacin; MXSX-1 - quinolinecarboxylatoboron chelate; MXSX-2 - moxifloxacin boron chelate; MXSX-3 - moxifloxacin free base; MXSX-4 - moxifloxacin hydrochloride.

图 2 莫西沙星 (MXSX) 的合成路线

Fig. 2 The synthetic route of moxifloxacin

本工艺采用了硼酸,硼酸为遗传毒性警示结构^[24],须对其在成品中的含量进行严格控制。按照文献方法制备得到的 MXSX-4 样品检测到含硼杂质含量超过限度,分析其原因为莫西沙星游离碱 (MXSX-3) 的制备工艺不当导致的,笔者对 MXSX-3 采用碱溶酸析的方式有效去除了含硼杂质。

1 仪器与材料

Nicolet Nexus 670 傅立叶显微红外拉曼光谱仪 (KBr 压片,扫描范围 $400 \sim 4\,000\text{ cm}^{-1}$,德国 Bruker 公司);高效液相-电喷雾-离子阱/飞行时间串联质谱仪 (LCMS-IT/TOF,日本岛津公司);Bruker Plus 600M 型核磁共振仪 [溶剂为 $\text{DMSO}-d_6$,内标为三甲基硅烷

(TMS),工作频率 600 MHz,德国 Bruker 公司];D/MAX 2500 VB 2 +/RC 型粉晶衍射仪(日本理学公司);Agilent1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司)。

1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯(江西晨阳药业有限公司,批号:20191201,纯度:99.0%);(S,S)-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷(浙江燎原药业有限公司,批号:20200102,纯度:99.0%),其余试剂除有特殊说明外均为市售分析纯或化学纯试剂,未经进一步纯化。

2 MXSX-4 的合成优化

2.1 喹啉羧酸硼螯合物(MXSX-1)的合成优化

MXSX-1 以 1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯和硼酸反应制得(图 3),此步骤为关键步骤,后处理不当会导致水解杂质 1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代喹啉-3-羧酸偏高,影响后续缩合步骤的反应选择性,生成的 C6 位取代杂质难以除去。

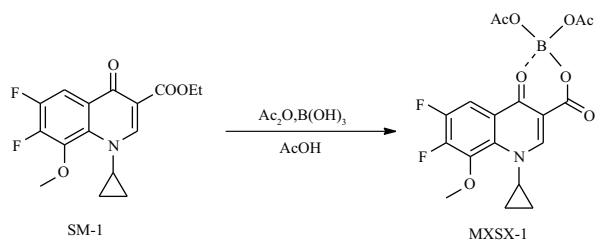


图 3 喹啉羧酸硼螯合物(MXSX-1)的合成路线

Fig. 3 The synthetic route of quinolinecarboxylato boron chelate (MXSX-1)

表 2 MXSX-1 制备工艺正交实验方案设计和结果

Tab. 2 Orthogonal test design and results for preparation of MXSX-1

Array	Water amount for crystallization(A)	Crystallization temperature(B)/°C	Crystallization time(C)/h	Content of hydrolyzed impurities/%
1	1	1	1	1.040
2	1	2	2	3.950
3	1	3	3	7.250
4	2	1	2	2.100
5	2	2	3	5.740
6	2	3	1	4.100
7	3	1	3	3.503
8	3	2	1	3.050
9	3	3	2	7.310
K1	4.08	2.21	2.73	-
K2	3.98	4.24	4.45	-
K3	4.62	6.22	5.50	-
R	0.64	4.01	2.77	-
P			B-C-A	
B			A2-B1-C1	

注:K1~K3 - 某个参数下的平均值;R - 极差;P - 主次顺序;B - 表示优选组合。

Note:K1 - K3 - average value under same level; R - range; P - sequence of the factors; B - optimum level.

因此需要对 MXSX-1 的后处理工艺进行优化,选择析晶水用量、析晶温度和析晶时间这 3 个因素设计了正交试验,通过正交试验结果选择了最优反应条件,因素选择水平见表 1。

表 1 MXSX-1 制备工艺正交实验因素和水平

Tab. 1 Factors and levels of orthogonal tests for preparation of MXSX-1

Factor	Level		
	1	2	3
Water amount for crystallization(A)	4	6	8
T(Crystallization)(B)/°C	0-5	10-15	20-25
t(Crystallization)(C)/h	0.5	1.0	2.0

选择 L₉(3⁴) 正交表进行实验设计,结果见表 2。

结果显示优选组合为 A2-B1-C1,即析晶水用量 6 倍,析晶温度 0~5 °C,析晶时间 0.5 h。按照优化后的工艺制备得到的 MXSX-1 水解杂质较少,优化工艺可行。

2.2 莫西沙星硼螯合物(MXSX-2)的合成优化

MXSX-2 以 MXSX-1 和 (S,S)-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷(SM-2)发生取代反应得到(图 4),该步骤关键杂质为 N-甲基莫西沙星硼螯合物,生成机理为缩合反应过程中释放氢氟酸作用于 C8 位的甲氧基基团,释放甲基,与侧链氮杂环仲氮发生甲基化反应生成 N-甲基莫西沙星硼螯合物(图 5)。

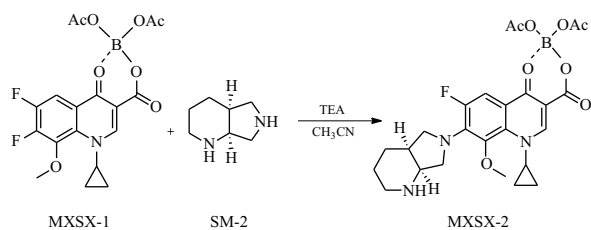


图4 莫西沙星硼螯合物(MXSX-2)的合成路线

Fig. 4 The synthetic route of moxifloxacin boron chelate (MXSX-2)

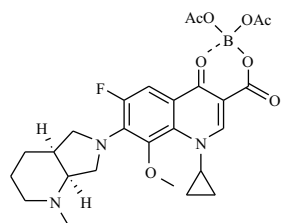


图5 *N*-甲基莫西沙星硼螯合物结构式

Fig. 5 Structure of *N*-methylmoxifloxacin boron chelate

该杂质经过后续步骤会水解生成 *N*-甲基莫西沙星, 由于结构与性质和莫西沙星比较相似,

不易除去, 故该杂质对成品质量有较大影响, 需重点关注。

投料比、反应温度和浓缩时间是影响中间体 MXSX-2 质量的关键因素, 笔者选择这 3 个因素设计了正交实验, 通过正交实验结果选择了最优反应条件, 因素选择水平见表 3。

表3 MXSX-2 制备工艺正交实验因素和水平

Tab. 3 Factors and levels of orthogonal tests for preparation of MXSX-2

Factor	Level		
	1	2	3
Reactants ratio("MXSX-1": "SM-2") (A)	1.0:0.9	1.0:1.0	1.0:1.1
<i>T</i> (Reaction) (B)/°C	15-25	45-55	refluxing(75-85)
<i>t</i> (Concentration) (C)/h	2-4	6-8	10-12

选择 $L_9(3^4)$ 正交表进行实验设计, 以 MXSX-2 的纯度为评价指标, 并综合考虑 *N*-甲基莫西沙星硼螯合物的生成情况确定 MXSX-2 的最优制备工艺, 见表 4。

表4 MXSX-2 制备工艺正交实验方案设计和结果

Tab. 4 Orthogonal test design and results for preparation of MXSX-2

Array	Reactions of molar ratio ("MXSX-1": "SM-2") (A)	<i>T</i> (Reaction) (B)/°C	<i>t</i> (C)/h	Purity/%	Content of <i>N</i> -methylmoxifloxacin boron chelate/%
1	1	1	1	90.650	0.112
2	1	2	2	92.966	0.136
3	1	3	3	92.710	0.287
4	2	1	2	95.625	0.119
5	2	2	3	99.260	0.153
6	2	3	1	98.286	0.224
7	3	1	3	97.556	0.125
8	3	2	1	98.110	0.152
9	3	3	2	96.575	0.256
K1	92.11	94.61	95.68		
K2	97.72	96.79	95.06		
K3	97.41	95.86	96.51		
R	5.61	2.18	1.45		
P			A-B-C		
B			A2-B2-C3		

注: K1 ~ K3 - 某个参数下的平均值; R - 极差; P - 主次顺序; B - 优选组合。

Note: K1 - K3 - average value under same level; R - range; P - sequence of the factors; B - optimum level.

由以上结果可知优选组合为 A2-B2-C3, 即 MXSX-2 最优反应条件为 "MXSX-1": "SM-2" 投料比为 1.0:1.0, 反应温度为 45 ~ 55 °C, 浓缩时间最长可达 10 ~ 12 h。同时, 从结果可以得出 *N*-甲基莫西沙星硼螯合物受反应温度影响较大, 其含量与反应温度呈正相关, 因此反应温度不宜过高。通过对 MXSX-2 制备工艺的优化, 使得步骤 2 较少地生成 *N*-甲基莫西沙星硼螯合物杂质, 大大降低了成品中 *N*-甲基莫西沙星杂质超过限度的风险。

2.3 MXSM-3 的合成优化

MXSX-2 通过水解可以得到 MXSX-3 (图 6), 该步骤对于成品 MXSX 中硼酸含量有重要影响, 硼酸为基因毒性警示结构^[24], 故需在本步骤中严格控制硼酸的含量。将 MXSX-2 酸化水解制备一批 MXSX-3 粗品 (HPLC 检测纯度 98.768%, 质谱检测硼杂质含量为 0.006 438), 进行碱溶酸析操作, 对 MXSX-3 的制备工艺进行优化。笔者认为 MXSX-3 粗品溶解 pH、MXSX-3 析出时 pH、析晶温

度和析晶时间是影响中间体 MXSX-3 质量的关键因素,笔者针对以上工艺参数进行单因素考察。

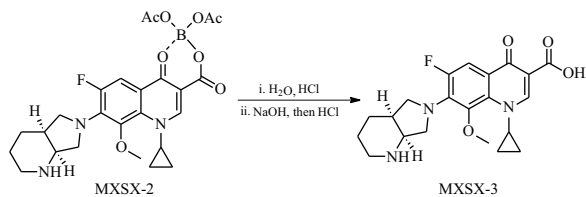


图6 莫西沙星游离碱(MXSX-3)的合成路线

Fig. 6 The synthetic route of moxifloxacin free base(MXSX-3)

2.3.1 MXSX-3 粗品溶解时 pH 值考察 固定盐酸调节溶液 pH 值 6.5 ~ 7.0, 析晶温度 20 ~ 30 °C, 析晶时间 1 h, 以 MXSX-3 的纯度和含硼杂质含量为评价指标, 对 MXSX-3 粗品溶解时 pH 值进行考察, 考察结果见表 5。

表5 粗品溶解时 pH 值对 MXSX-3 纯度和含硼杂质的影响

Tab. 5 Effects of pH value on purity and boron impurities of MXSX-3

pH at dissolution	Purity /%	Content of boron impurities /%
From 7-8 (dissolved uncompletely) to 8-9 (dissolved completely)	99.898	0.000 647
9-10	99.904	0.000 638

由实验结果可知, 当 MXSX-3 粗品溶解时 pH 值 7 ~ 8, 体系无法完全溶解; 当 MXSX-3 粗品溶解时 pH 值 8 ~ 10, 体系可完全溶解, 且二者纯度和含硼杂质含量无明显差别, 为保证充分溶解, 确定溶解时 pH 值 9 ~ 10。

2.3.2 MXSX-3 析出时 pH 值考察 固定 MXSX-3 粗品溶解时 pH 值 9 ~ 10, 析晶温度 20 ~ 30 °C, 析晶时间 1 h, 以 MXSX-3 的纯度和含硼杂质含量为评价指标, 对 MXSX-3 析出时 pH 值进行考察, 考察结果见表 6。

表6 析出时 pH 值对 MXSX-3 纯度和含硼杂质的影响

Tab. 6 Effects of pH value on purity and boron impurities of MXSX-3 at precipitation

pH at precipitation	Purity /%	Content of boron impurities /%
7.0-7.5	99.896	0.000 997
6.5-7.0	99.904	0.000 638
6.0-6.5	99.904	0.001 325

由实验结果可知, 不同的 MXSX-3 析出时 pH 所得产品的纯度基本无差别, 但当 pH 值 6.0 ~ 6.5

和 7.0 ~ 7.5 时, 含硼杂质含量相对较高, 因此确定盐酸调节 MXSX-3 析出时 pH 值 6.5 ~ 7.0。

2.3.3 析晶温度考察 固定 MXSX-3 粗品溶解时 pH 值 9 ~ 10, MXSX-3 析出时 pH 值 6.5 ~ 7.0, 析晶时间 1 h, 以 MXSX-3 的纯度和含硼杂质含量为评价指标, 对析晶温度进行考察, 考察结果见表 7。

表7 析晶温度对 MXSX-3 纯度和含硼杂质的影响

Tab. 7 Effects of crystallization temperature on purity and boron impurities of MXSX-3

T (Crystallization) / °C	Purity /%	Content of boron impurity /%
20-30	99.904	0.000 638
40-50	99.895	0.000 585
50-60	99.911	0.000 457

由实验结果可知, 不同的析晶温度所得产品的纯度及硼杂质含量基本无差别, 所得 MXSX-3 收率基本一致, 硼杂质含量随着析晶温度的升高而降低, 因此确定 MXSX-3 析晶温度为 50 ~ 60 °C。

2.3.4 析晶时间考察 固定 MXSX-3 粗品溶解时 pH 值 9 ~ 10, MXSX-3 析出时 pH 值 6.5 ~ 7.0, 析晶温度 50 ~ 60 °C, 以 MXSX-3 的纯度和含硼杂质含量为评价指标, 对析晶时间进行考察, 考察结果见表 8。

表8 析晶时间对 MXSX-3 纯度和含硼杂质的影响

Tab. 8 Effects of crystallization time on purity and impurities of MXSX-3

t (Crystallization) / h	Purity /%	Content of boron impurities /%
1	99.911	0.000 457
2	99.896	0.000 575
3	99.910	0.000 563

由实验结果可知, 不同的析晶时间所得产品的纯度及含硼杂质含量差别较小, 而且析晶时间对产品的收率影响较小, 析晶时间 2 h 和 3 h 硼杂质含量较高, 综合考虑收率和质量, 确定 MXSX-3 析晶时间为 1 h。

2.4 MXSX-4 的合成优化

MXSX-3 与盐酸成盐可以得到 MXSX-4 (图 7), 通过前期的工艺摸索和考察, 笔者认为反应温度、pH 值和析晶温度是影响中间体 MXSX-4 质量的关键因素。笔者选择这 3 个因素设计了正交试验, 通过正交试验结果选择了最优反应条件, 因素选择水平见表 9。

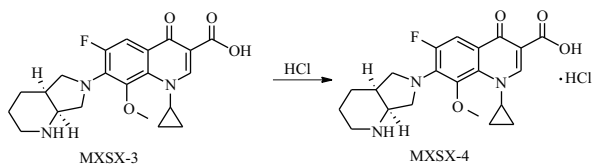


图7 MXSX-4的合成路线

Fig. 7 The synthetic route of MXSX-4

表9 MXSX-4制备工艺正交实验因素和水平

Tab. 9 Factors and levels of orthogonal tests for preparation of MXSX-4

Factor	Level		
	1	2	3
$T(\text{Reaction})(A)/^{\circ}\text{C}$	40-50	50-60	60-70
pH value (B)	1-2	2-3	3-4
$T(\text{Crystallization})(C)/^{\circ}\text{C}$	0-10	10-20	20-30

选择 $L_9(3^4)$ 正交表进行实验设计,以 MXSX-4 的收率为评价指标,结果见表 10。

表10 MXSX-4制备工艺正交实验方案设计和结果

Tab. 10 Orthogonal test design and results for preparation of MXSX-4

Array	$T(\text{Reaction})/^{\circ}\text{C}$	pH	$T(\text{Crystallization})/^{\circ}\text{C}$	Yield/%
1	1	1	1	89.6
2	1	2	2	83.6
3	1	3	3	73.7
4	2	1	2	81.2
5	2	2	3	71.0
6	2	3	1	72.5
7	3	1	3	71.8
8	3	2	1	84.8
9	3	3	2	81.0
K1	82.3	80.9	82.3	
K2	74.9	79.8	81.9	
K3	79.2	75.7	72.2	
R	7.4	5.2	10.1	
P		C-A-B		
B		A1-B1-C1		

注:K1~K3-某个参数下的平均值;R-极差;P-主次顺序;B-优选组合。
Note:K1-K3-average value under same level; R-range; P-sequence of the factors; B-optimum level.

表11 不同溶剂精制所得盐酸莫西沙星(MXSX)的晶型

Tab. 11 Crystal forms of moxifloxacin hydrochloride (MXSX) refined with different solvents

Refining solvent	XRD results/ $2\theta^{\circ}$	Crystal form
80% EtOH: H ₂ O	5.646, 8.324, 9.935, 14.312, 15.431, 16.821, 17.237, 17.766, 18.379, 18.927, 19.441, 20.211, 23.454, 23.924, 26.563, 27.310, 29.004	II
80% MeOH: H ₂ O	5.982, 7.370, 8.694, 10.491, 12.539, 14.216, 17.233, 17.604, 18.116, 19.576, 19.933, 21.712, 24.987, 26.523, 26.886, 27.685, 29.363	Unknown
70% MeOH: H ₂ O	5.653, 6.279, 7.962, 8.328, 9.934, 14.317, 15.125, 15.433, 16.829, 17.244, 18.390, 18.939, 19.438, 20.216, 23.453, 23.936, 26.576, 27.306, 29.011	Unknown
50% MeOH: H ₂ O	5.659, 8.340, 9.950, 14.328, 15.449, 16.833, 17.254, 17.785, 18.409, 18.933, 19.450, 20.235, 23.473, 23.942, 26.590, 27.339, 29.028	II
H ₂ O	5.660, 8.336, 9.936, 14.308, 15.434, 16.843, 17.242, 17.768, 18.380, 18.930, 19.415, 20.210, 23.458, 23.927, 26.550, 27.281, 29.003	II

以上9组实验所得MXSX-4的纯度相差不大,均在99.5%以上,收率相差较大,由正交试验结果可知,优选组合为A1-B1-C1,即MXSX-4最优反应条件为反应温度为40~50℃,调酸pH=1~2,析晶温度为0~10℃

2.5 MXSX-4的精制

文献报道的MXSX-4的晶型为晶型II,精制溶剂的种类会影响MXSX-4的晶型^[25],因此需要对精制溶剂的种类进行考察。选择体积分数80%乙醇水溶液、体积分数80%甲醇水溶液、体积分数70%甲醇水溶液、体积分数50%甲醇水溶液、水进行精制,考察晶型情况。具体晶型见表11。

由表11检测结果可知,体积分数80%乙醇水溶液、体积分数50%甲醇水溶液、水可以制备出预期的目标晶型II,体积分数70%甲醇水溶液和体积分数80%甲醇水溶液无法制备出目标晶型II,体积分数50%甲醇水溶液、体积分数80%乙醇水溶液均含有有机溶剂,实验表明溶剂残留有超标风险,不宜采用。虽然在此之前未见有文献报道采用水为精制溶剂,但是经过试验尝试,仍然得到了目标晶型,而且既避免了溶剂残留超标的问题,也符合绿色化学的概念,减少了环境污染问题,同时也节约了工艺成本,因此确定采用纯化水为精制溶剂。

2.5.1 精制溶剂用量考察 采用纯化水为精制溶剂,固定析晶温度0~10℃,析晶时间3h,以MXSX的收率、纯度和含硼杂质含量为评价指标,对精制溶剂用量进行考察,考察结果见表12。

由实验结果可知,随着精制溶剂用量的增加,MXSX的收率降低,当溶剂用量为 $m_{\text{MXSX-4}}:V_{\text{water}}(g \cdot L^{-1})=1:5$ 时,产品收率最高,但热滤时,产品较易析出,各溶剂用量下所得产品的HPLC检测结果显示产品质量均无差别,含硼杂质含量在限度以下,综合考虑产品收率、工艺操作难度和产品质量,确定精制溶剂用量 $m_{\text{MXSX-4}}:V_{\text{water}}=1:7.5$ 。

表 12 MXSX-4 精制时溶剂用量对纯度、含硼杂质和收率的影响

Tab. 12 Effect of the amount of recrystallization solvent on purity and impurities of refined (MXSX-4)

$(m_{\text{MXSX-4}}:V_{\text{water}})$	Purity /%	Content of boron impurities/%	Yield /%
1:5	99.966	0.000 048	88.8
1:7.5	99.973	0.000 048	85.0
1:10	99.974	0.000 049	79.4

2.5.2 析晶温度考察 采用纯化水为精制溶剂,溶剂用量 $m_{\text{MXSX-4}}:V_{\text{water}}=1:7.5$,固定析晶时间3 h,以 MXSX 的收率、纯度和含硼杂质含量为评价指标,对析晶温度进行考察,考察结果见表 13。

表 13 MXSX-4 精制时析晶温度对纯度、含硼杂质和收率的影响

Tab. 13 Effects of crystallization temperature for refined MXSX-4

$T(\text{Crystallization})$ /°C	Purity /%	Content of boron impurities%	Yield /%
0~10	99.973	0.000 048	85.0
10~20	99.970	0.000 040	78.6
20~30	99.974	0.000 041	73.1

由实验结果可知,随着析晶温度的升高,产品收率逐渐降低,析晶温度影响收率,HPLC 检测结果显示各析晶温度下所得产品的有关物质基本无差别,含硼杂质含量在限度以下,析晶温度对产品质量影响较小,综合考虑收率和质量,确定析晶温度为 0~10 °C。

2.5.3 析晶时间考察 采用纯化水为精制溶剂,溶剂用量 $m_{\text{MXSX-4}}:V_{\text{water}}=1:7.5$,固定析晶温度 0~10 °C,以 MXSX 的收率、纯度和含硼杂质含量为评价指标,对析晶时间进行考察,考察结果见表 14。

表 14 MXSX 精制时析晶时间对纯度、含硼杂质和收率的影响

Tab. 14 Effects of crystallization time for refined MXSX

$t(\text{Crystallization})$ /h	Purity /%	Content of boron impurities	Yield /%
1	99.980	0.000 058	83.4
2	99.969	0.000 045	84.8
3	99.973	0.000 048	85.0

由实验结果可知,随着析晶时间的延长,产品收率无明显差别,说明析晶时间对产品收率影响不大,HPLC 检测结果显示析晶时间对产品质量影响较小,含硼杂质含量在限度以下且基本无差别,综合考虑收率和质量,确定析晶时间为 1 h。

按照优化后的制备工艺进行实验室三批放大,制得的盐酸莫西沙星质量和收率较均达到预期目标。具体制备工艺如下:

第一步:10 L 玻璃反应釜中加入乙酸 1 000 g,搅拌下加入硼酸 460 g,搅拌升温至 100~105 °C,控制反应温度 100~115 °C,滴加乙酸酐 2 415 g,加毕,维持 100~115 °C 搅拌 2 h,降温至 80~85 °C,加入 SM-1 2 000 g,维持 80~85 °C 反应 4 h,反应结束后,降温至 30~40 °C,将反应液倒入 20 L 玻璃反应釜中(反应釜中预先加入冰水 12 000 g,冰与水重量比为 1:4~5),析出大量固体,控制温度 0~5 °C 析晶 0.5 h,抽滤,滤饼用预冷至 0~10 °C 的纯化水洗至 pH 值 5~6,于 60~65 °C 鼓风干燥得白色至类白色结晶性粉末 MXSX-1 2 554 g,收率:97.5%,HPLC 检测纯度为 97.96%。

第二步:20 L 玻璃反应釜中加入乙腈 12.8 L,搅拌下加入 MXSX-1 2 550 g 滴加 SM-2 758 g,控制温度 20~30 °C,加毕,加入三乙胺 669 g,升温至 45~55 °C 反应 6 h,反应结束后,45~55 °C 减压浓缩得黏稠物状 MXSX-2,控制浓缩时间 12 h 以内,直接进行下一步工序。向 MXSX-2 中加入甲醇 12.8 L,搅拌溶解(可适当升温加速溶解),控制温度 10~30 °C,滴加盐酸调 pH 值至 1~2,滴加完毕,降温至 0~10 °C 搅拌 1 h,抽滤,滤饼抽干后加至 20 L 玻璃反应釜中(反应釜中预先加入纯化水 12.8 L),控制温度 20~30 °C 滴加质量分数 25% 氢氧化钠水溶液调 pH=9~10,加毕升温至 50~60 °C,滴加浓盐酸调节 pH 值至 6.5~7.0,析出固体,维持温度搅拌 1 h,抽滤,滤饼用纯化水(2.4 L)淋洗,滤饼抽干后于 50~55 °C 鼓风干燥得浅黄色至黄色固体 MXSX-3 1 910 g,收率:79.3%,HPLC 检测纯度为 98.77%。

第三步:向 20 L 玻璃反应釜中依次加入纯化水 11.4 L, MXSX-3 1 900 g,搅拌加热至 40~50 °C,控制温度 40~50 °C 滴加浓盐酸 464 g 调 pH=1~2,滴加完毕维持温度搅拌 1 h,降温至 0~10 °C,维持温度搅拌 1 h,抽滤,滤饼用预冷至 0~10 °C 的纯化水(2 L×3 次)淋洗,滤饼抽干后于 50~55 °C 鼓风干燥得浅黄色至黄色粉末 MXSX-4 1 759 g,收率:84.9%,HPLC 检测纯度为 99.86%。

第四步:向 20 L 玻璃反应釜中依次加入纯化水 13.1 L, MXSX-4 1 750 g,升温至 80~90 °C 搅拌至固体完全溶解,然后加入活性炭 87.5 g,保温脱色 0.5 h,趁热抽滤,纯化水 350 g 淋洗滤饼,滤液转移至 20 L 玻璃析晶釜中,加热使固体重新溶解,然后降温至 0~10 °C,保温搅拌 1 h,抽滤,滤饼用预冷至

0~10℃的纯化水(1.5 L×3次)淋洗,滤饼抽干后于50~55℃鼓风干燥得到浅黄色结晶性粉末 MXSX 1 526 g,收率:87.2%,HPLC 检测纯度为99.98%。

3 结构表征

3.1 关键中间体 MXSX-1 的表征

利用核磁共振氢谱对关键中间体 MXSX-1 进行了结构确证。MXSX-1 结构见图 8。

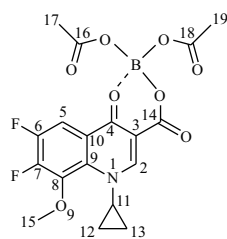


图 8 MXSX-1 结构

Fig. 8 Structure of MXSX-1

MXSX-1 的¹H-NMR 图谱可以看出,δ 1.31~1.32 处和 δ 1.41~1.43 处的多重峰为环丙基中 2 个亚甲基的 4 个氢原子;δ 1.90 处的单峰显然为 2 个乙酰基中甲基的 6 个氢原子;δ 4.17 处的单峰为甲氧基中甲基的 3 个氢原子;δ 4.50~4.54 处的多重峰为环丙基中次甲基的一个氢原子;δ 8.14 处的多重峰为苯环上与 6 位和 7 位氟原子发生偶合的 H-5 氢原子;δ 9.19 处的单峰为喹啉环上 2 位孤立的 H-2 氢原子。样品核磁共振氢谱数据与 MXSX-1 结构相符。

3.2 MXSX-4 的结构确证

利用红外吸收光谱、高分辨质谱、核磁共振氢谱、核磁共振碳谱和 X-粉末衍射图谱对 MXSX-4 进行了结构确证。

3.2.1 红外吸收光谱 MXSX-4 红外吸收光谱数据如下:3 469 cm⁻¹处羧基的 O-H 宽峰吸收带,1 708 cm⁻¹为 C=O 强而尖的吸收带,说明本品结构中有羧基和羰基;3 525 cm⁻¹处为杂环上 N-H 伸缩振动吸收带,说明本品结构中有仲胺;2 925 cm⁻¹处为甲基的伸缩振动吸收带;721 cm⁻¹处为亚甲基的特征吸收;1 623 cm⁻¹处为喹啉酮母核羰基伸缩振动吸收峰;1 516、1 454 cm⁻¹处为苯环骨架中强且尖的振动吸收带,803 cm⁻¹处苯环面外弯曲振动,说明本品结构中有苯环;1 184 cm⁻¹处甲氧基中 C-O 伸缩振动,说明本品结构中有甲氧基。结果表明,分子中含有羧基、仲胺、亚甲基、苯环、羰基、甲氧基等

结构片段,与 MXSX-4 分子结构相符。

3.2.2 高分辨质谱 MXSX-4 的高分辨质谱结果显示 MXSX[M+H]⁺ 分子式为 C₂₁H₂₅FN₃O₄⁺,实测精确相对分子质量为 402.182 7,与理论值一致,可确认 MXSX 分子式(M)为 C₂₁H₂₄FN₃O₄,精确相对分子质量 401.175 1,摩尔相对分子质量为 401.438 4;莫西沙星(M+Na)⁺ 理论值为 424.164 3,高分辨质谱结果显示实测相对分子质量为 424.159 9,与理论值一致。

3.2.3 核磁共振氢谱 MXSX-4 除了羧基上氢原子和盐酸盐中氢原子给予单独编号,其他氢原子编号与所连碳原子采用相同编号(图 9)。

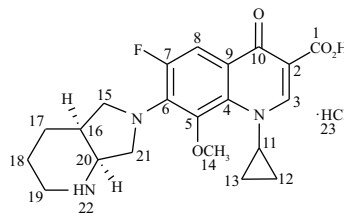


图 9 MXSX-4 的结构式及碳原子编号和氢原子编号

Fig. 9 The structure, carbon atom number and hydrogen atom number of MXSX-4

MXSX-4 的核磁共振氢谱和¹H-¹H COSY 图谱结果显示,δ 0.87~0.91 处和 δ 1.05~1.07 处的多重峰为环丙基中 2 个亚甲基的 4 个氢原子(H-12 和 H-13),¹H-¹HCOSY 谱中,显示其与 H-11、H-12 或 H-13 存在相关;δ 1.69~1.84 处的多重峰为亚甲基 H-17 和 H-18 的 4 个氢原子,¹H-¹HCOSY 谱中,显示其与 H-16 和 H-19 存在相关;δ 2.66~2.67 处的多重峰为次甲基 H-16 氢原子,¹H-¹HCOSY 谱中,显示其与 H-15、H-17 和 H-20 存在相关;δ 2.90~2.94 处和 3.17~3.19 处的多重峰,为亚甲基 H-19 的 2 个氢原子,¹H-¹HCOSY 谱中,显示其与 H-18 存在相关;δ 3.61~3.64 处的多重峰为一单峰和多重峰的叠加峰,为甲基 H-14 和亚甲基 H-21 的 4 个氢原子,¹H-¹HCOSY 谱中,H-14 无相关质子,H-21 与 H-20 存在相关;δ 3.74~3.77 处的多重峰为亚甲基 H-15 的 1 个氢原子,¹H-¹HCOSY 谱中,显示其与 H-16 存在相关;δ 3.87~3.92 处的多重峰为两多重峰的叠加峰,为次甲基 H-20 和亚甲基 H-15 的 2 个氢原子,¹H-¹HCOSY 谱中,H-20 与 H-16 和 H-21 存在相关,H-15 与 H-16 存在相关;δ 4.07~4.10 处的四重峰(J=5.4 Hz)为亚甲基 H-21 的 1 个氢原子,¹H-¹HCOSY 谱中,显示其与 H-20 存在相关;δ 4.14~4.18 处的多重峰为次甲基 H-

11 的 1 个氢原子,¹H-¹HCOSY 谱中,显示其与 H-12、13 存在相关;δ 7.62 ~ 7.65 处的双重峰 ($J = 13.8$ Hz) 为喹啉环中次甲基质子 H-8 的 1 个氢原子,由于邻位氟原子的存在裂分为双重峰;¹H-¹HCOSY 谱中,显示其无相关质子;δ 8.65 处的单峰为喹啉环中次甲基质子 H-3 的 1 个氢原子,¹H-¹HCOSY 谱中,显示其无相关质子;δ 9.03 处的宽峰为仲胺 H-22 的活泼氢质子,¹H-¹HCOSY 谱中,显示其无相关质子;δ 10.26 处的宽峰为盐酸 H-23 的活泼氢质子,¹H-¹HCOSY 谱中,显示其无相关质子;δ 15.13 处的宽峰,为羧酸 H-1 的活泼氢质子,¹H-¹HCOSY 谱中,显示其无相关质子。样品的 ¹H-NMR 数据和 ¹H-¹HCOSY 与 MXSX-4 的结构相符。

3.2.4 核磁共振碳谱

MXSX-4 的核磁共振碳谱、畸变极化转移增强谱 (distortionless enhancement by polarization transfer, DEPT)、异核单量子相关谱 (heteronuclear single quantum coherence, HSQC)、异核多键相关谱 (heteronuclear multiple bond correlation, HMBC) 图谱测定结果与 MXSX-4 结构相符。¹³C-NMR 谱中 8.38 处信号为分子中 C-12 碳原子,DEPT 谱证实为仲碳,HSQC 谱显示其与 H-12 质子相关,HMBC 谱显示其与质子 H-13 相关;¹³C-NMR 谱中 9.58 处信号为分子中 C-13 碳原子,DEPT 谱证实为仲碳,HSQC 谱显示其与 H-13 质子相关,HMBC 谱显示其与质子 H-12 相关;¹³C-NMR 谱中 17.53、20.53 处信号分别为分子中 C-18 和 C-17 碳原子,DEPT 谱证实为仲碳,HSQC 谱显示其与 C-18/H-18, C-17/H-17 质子相关,HMBC 谱显示 C-18 与 H-19 相关,C-17 与质子 H-15、H-18、H-19 和 H-20 相关;¹³C-NMR 谱中 34.12、34.13 处信号为分子中 C-16 碳原子,DEPT 谱证实为叔碳,HSQC 谱显示其与 H-16 质子相关,HMBC 谱显示其与质子 H-15、H-17、H-18、H-20 和 H-21 相关;¹³C-NMR 谱中 41.41 处信号为分子中 C-19 碳原子,DEPT 谱证实为仲碳,HSQC 谱显示其与 H-19 质子相关,HMBC 谱显示其与质子 H-17 和 H-18 相关;¹³C-NMR 谱中 61.88 和 54.43、54.45 处信号分别为分子中 C-14 和 C-21 碳原子,DEPT 谱证实为 C-14 为伯碳,C-21 为仲碳,HSQC 谱显示其与 C-14 与 H-14 相关,C-21 与 H-21 质子相关;HMBC 谱显示 C-14 无氢质子相关,C-21 与质子 H-15 和 H-20 相关;¹³C-NMR 谱中 51.93、51.99 处信号为分子中 C-15 碳原子,DEPT 谱证实为仲碳,HSQC 谱显示其与 H-15 质子相关,HMBC 谱显示其与质子 H-17、H-20 和 H-21 相关;¹³C-NMR 谱

中 54.02、51.93、51.99 处信号分别为分子中 C-20 和 C-15 碳原子,DEPT 谱证实为 C-20 为叔碳,C-15 为仲碳,HSQC 谱显示其与 C-20 与 H-20 相关,C-15 与 H-15 质子相关,HMBC 谱显示 C-20 与 H-15、H-17、H-19 和 H-21 氢质子相关,C-15 与质子 H-17、H-20 和 H-21 相关;¹³C-NMR 谱中 54.43、54.45 处信号为 C-21 碳原子,DEPT 谱证实为仲碳,HSQC 谱显示与 H-21 质子相关,HMBC 谱显示其与质子 H-15 和 H-20 相关;¹³C-NMR 谱中 40.62 处信号为 C-11 碳原子,DEPT 谱证实为叔碳,HSQC 谱显示其与 H-11 质子相关,HMBC 谱显示其与质子 H-3、H-12 和 H-13 相关;¹³C-NMR 谱中 106.41、106.57 处信号为 C-8 碳原子,DEPT 谱证实为叔碳,HSQC 谱显示其与 H-8 质子相关,HMBC 谱显示其无质子相关;¹³C-NMR 谱中 150.28 处信号为 C-3 碳原子,DEPT 谱证实为叔碳,HSQC 谱显示其与 H-3 质子相关,HMBC 谱显示其无质子相关;¹³C-NMR 谱中 106.35 处信号为分子中 C-2 碳原子,DEPT 谱显示为季碳,HSQC 谱显示其无相关质子,HMBC 谱显示与 H-3 质子相关;¹³C-NMR 谱中 117.17、117.23 处信号为分子中 C-9 碳原子,DEPT 谱显示为季碳,HSQC 谱显示其无相关质子,HMBC 谱显示与 H-8 质子相关;¹³C-NMR 谱中 134.49 处信号为分子中 C-4 碳原子,DEPT 谱显示为季碳,HSQC 谱显示其无相关质子,HMBC 谱显示与 H-3 和 H-8 质子相关;¹³C-NMR 谱中 136.63、136.70 处信号为分子中 C-6 碳原子,DEPT 谱显示为季碳,HSQC 谱显示其无相关质子,HMBC 谱显示与 H-8 质子相关;¹³C-NMR 谱中 140.27、140.32 处信号为分子中 C-5 碳原子,DEPT 谱显示为季碳,HSQC 谱显示其无相关质子,HMBC 谱显示与 H-14 质子相关;¹³C-NMR 谱中 151.61、153.26 处信号为分子中与氟原子发生偶合的 C-7 碳原子,DEPT 谱显示为季碳,HSQC 谱显示其无相关质子,HMBC 谱显示与 H-8 质子相关;¹³C-NMR 谱中 165.84 处信号为分子中 C-1 羧基碳原子,DEPT 谱显示为季碳,HSQC 谱显示其无相关质子;HMBC 谱显示与 H-3 质子相关;¹³C-NMR 谱中 175.93 处信号为分子中 C-10 羰基碳原子,DEPT 谱显示为季碳,HSQC 谱显示其无相关质子,HMBC 谱显示与 H-3 和 H-8 质子相关。

3.2.5 粉末 X-射线衍射 (XRD) 谱

由 MXSX-4 的 XRD 图谱可以得出结论, MXSX-4 自制供试品的 XRD 与文献 [11] 报道的 II 晶型的 XRD 结果一致,自制供试品为 II 晶型,具体数据见表 15。

表 15 MXSX-4 的 X 射线衍射图谱数据及其文献值

Tab. 15 XRD (X-Ray diffraction) data and literature data of MXSX-4

MXSX data		Form II data	
$2\theta/^\circ$	Diffraction/nm	$2\theta/^\circ$	Diffraction/nm
5.757	15.339 1	5.800	15.225 1
8.427	10.483 4	8.480	10.418 4
10.035	8.807 3	10.080	8.768 0
11.535	7.665 2	11.560	7.64 88
13.364	6.619 7	13.400	6.502 2
14.415	6.139 5	14.460	6.120 5
16.926	5.234 0	16.980	5.217 4
17.352	5.106 4	17.380	5.098 2
17.867	4.940 3	17.940	4.940 3
18.496	4.793 0	18.560	4.776 7
19.040	4.657 2	19.080	4.647 6
19.542	4.538 8	19.600	4.525 5
20.315	4.367 8	20.380	4.354 0
22.617	3.928 2	22.660	3.920 8
23.564	3.772 4	23.620	3.763 6
24.039	3.699 0	24.100	3.689 7
24.450	3.637 7	24.480	3.633 3
26.675	3.339 1	26.760	3.328 7
27.408	3.251 4	27.480	3.243 1
29.124	3.063 6	29.160	3.059 9
29.638	3.011 7	29.700	3.005 5
31.395	2.847 0	31.460	2.841 3
32.555	2.748 2	32.560	2.747 7
35.073	2.556 4	35.140	2.551 7
38.605	2.330 3	38.680	2.325 9

4 结果与结论

经工艺优化,本文作者得到了一条适合工业化生产的 MXSX-4 的合成路线,该路线具有收率高、质量好、反应条件温和且对环境污染较小等特点。此路线和同等规模的其他路线相比,突出的优点是减少了大量三废的产生,环保成本较低,能够有效去除成品中的含硼杂质,使得在成品中含量远低于限度要求。目标化合物和关键中间体经红外吸收光谱、质谱、X 射线粉末衍射和核磁共振波谱,包括¹H-NMR、¹H-¹HCOSY、¹³C-NMR、DEPT、HSQC 和 HMBC 等分析方法确认了其结构。

REFERENCES

[1] LIU C, JIANG D F, TIAN A R, *et al.* Synthesis of moxifloxacin [J]. *Fine Chem Intermed* (精细化工中间体), 2013, 43(1): 33-36, 62.

[2] HE W X, ZHOU H Y, HU H N, *et al.* Improvement on the synthesis of moxifloxacin [J]. *Guangzhou Chem Ind*(广州化工), 2020, 48(10): 38-39.

[3] ZHAI H. Synthesis of antibacterial drug moxifloxacin [D]. Taiyuan: Taiyuan University of Technology, 2007.

[4] WEN L M. Synthesis of moxifloxacin hydrochloride [D]. Nan-

jing: Nanjing University of Science and Technology, 2013.

[5] GIANNI G, PIERLUIGI P, SERGIO O, *et al.* Process for the preparation of moxifloxacin hydrochloride and intermediates thereof [P]. EP: 2551268, 2017-01-18.

[6] GAO J H. Study on the synthesis of key intermediates of Moxifloxacin [D]. Hangzhou: Zhejiang University of Technology, 2012.

[7] JIN J Z. The new route design of (S,S)-2, 8-diazabicyclo [4, 3, 0] nonane and synthesis of key intermediates [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2013.

[8] DAI D Y. *Handbook of Practical New Drugs and Special Drugs* (实用新药特药手册) [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 1997.

[9] XIE B. *Handbook of Practical New Drugs and Special Drugs* (实用新药特药手册) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1999.

[10] GUO H Y. Research progress of fluoropyruvic acid antibiotics [J]. *Chin J Antibiot* (中国抗生素杂志), 1990, 5(1), 64-74.

[11] SHENG Y. Synthesis and crystal form study of moxifloxacin hydrochloride [D]. Nanjing: Nanjing Normal University, 2014.

[12] CHU D T, Fernandes PB. Structure-activity relationships of the fluoropuonolones [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989, 33(2): 131-135.

[13] INSAF S S, DANKS M K, WITIAK D T. A structure function analyses of DNA topoisomerase II inhibitors [J]. *Curr Med Chem*, 1996, 3(6): 437-466.

[14] SHEN L L, CHU D T W. Type II DNA topoisomerase as antibacterial targets [J]. *Curr Pharm Des*, 1996, 2(2): 195-208.

[15] BOSWELL F J, ANDREWS J M, WISE R, *et al.* Bactericidal properties of moxifloxacin and post-antibiotic effect [J]. *Antimicrob Chemother*, 1999, 43 (Suppl. B): 43-49.

[16] SCHNEIDER E, HSIANG YH, LIU LF. DNA topoisomerase as anticancer drug targets [J]. *Adv Pharmacol*, 1990, 21: 149-183.

[17] SHEN L L. Molecular mechanisms of DNA gyrase inhibition by quinolone antibacterials [J]. *Adv Pharmacol*, 1994, 29A: 285-304.

[18] PETERSEN U, KREBS A, SCHENKE T, *et al.* Quinolone- and naphthyridone carboxylic acid derivatives as antibacterial agents [P]. EP: 0550903, 1993-07-14.

[19] CHENG Q F, WANG Q F, XU X Y, *et al.* Synthesis of moxifloxacin [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2010, 41(8): 561-563.

[20] LU D Q, WANG W B, LING X Q, *et al.* Progress in synthesis and applications of moxifloxacin hydrochloride [J]. *Mod Chem Ind* (现代化工), 2014, 34(2): 33-37.

[21] JIANFUERIKO D, ANNA M I, MARIO F, *et al.* Condensed pyrazole derivative and manufacture [P]. JP: 63198665, 1988-08-17.

[22] PALOMO N F, COSME G A, VILLASANTE P J, *et al.* Method for preparing moxifloxacin and moxifloxacin hydrochloride [P]. EP: 1832587, 2007-09-12.

[23] CHAVA S, GORANTLA S R, VAIREDDY U R, *et al.* An improved process for the preparation of moxifloxacin hydrochloride [P]. WO: 2005012285A, 2005-02-10.

[24] YU X, WU X W, LU J, *et al.* Research progress on GHS classification and reproductive toxicity of hazardous chemical boric acid [J]. *Chin J Health Lab Technol* (中国卫生检验杂志), 2016, 26(9): 1364-1365.

[25] FU X Q, SHEN Y J. A crystal form of moxifloxacin hydrochloride and its preparation method [P]. CN: 104693200, 2015-06-10.

(收稿日期:2024-05-09)