

การสำรวจข้อมูลและการสังเคราะห์บางขั้นตอนของสารต้านเชื้อ
แบคทีเรีย
ในระบบทางเดินอาหารและทางเดินปัสสาวะ

นางสาว กรรณิกา ปัญญาภู
นางสาว เพ็ญนภา ดีวาสนากังวาน

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

พ.ศ. 2541

**INVESTIGATION AND SOME STEP
SYNTHESIS OF ANTIBACTERIAL AGENTS**

USE IN GASTROINTESTINAL AND URINARY TRACT INFECTIONS

**MISS KUNNIGA PANYAPUU
MISS PENNAPA DEEWASANAKANGWAN**

**A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN
PARTIAL FULFILLMENT OF THE
REQUIREMENT FOR THE DEGREE OF
BACHELOR OF SCIENCE IN PHARMACY
FACULTY OF PHARMACY
MAHIDOL UNIVERSITY**

1998

บทคัดย่อ

Gould Jr¹⁶ ได้สังเคราะห์ Nalidixic acid (2) จนกระทั่งกลางปี คศ. 1970
Grohe K.¹⁸ ได้ค้นพบกระบวนการ cycloaracylation ซึ่งใช้สังเคราะห์อนุพันธ์
cyclopropyl quinolone carboxylic acid ได้เป็นผลสำเร็จ ซึ่งตัวที่แรงและทนที่สุดใน

กลุ่มนี้คือ 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxa-7-1-piperazinyl-3-quinoline carboxylic acid ซึ่งถูกสังเคราะห์โดย Gorhe K¹⁹ และถูกพัฒนาให้มีฤทธิ์กว้างภายใต้ชื่อ ciprofloxacin (4) ต่อมาได้มีการพัฒนาจนได้ยาต้านจุลชีพที่มีประสิทธิภาพสูง เช่น temofloxacin (12) และ tosulfloxacin (13) ซึ่งสังเคราะห์ได้โดย Narita H²¹

นอกจากนี้ยังมีการสังเคราะห์และทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียสารกลุ่ม

Fluoroquinolone อีกเช่น 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxo-(45) และ 1,6-naphthyridine-3-carboxylic acid²⁵ (56) , 1-substituted 7-[3-[(ethylamino) methyl]-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid²⁶ , 8-substituted-9,1-(epoxymethano)-7-fluoro-8-substituted -5H-thiazolo[3,2-a]-quinoline-4-carboxylic acid²⁷ (75) , 6-fluoroquinolone-และ 6-fluoro-1,8-naphthridone-3-carboxylic acid ที่มีหมู่ 3-aminoหรือ aminomethyl,-4-aryl หรือ cyclopropyl,-1-pyrrolidinyl] ที่C-7²⁸ , 1-substitute 1,4-dihydro-4-oxo-7-pyridinyl-3-quinoline carboxylic acid²⁹ , 7-(3-Amino-1-propyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid³⁰ และอนุพันธ์อื่นที่มีความสัมพันธ์

จากข้อมูลดังกล่าว แนวทางการสังเคราะห์อนุพันธ์ 6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid ซึ่งสามารถนำไปสู่ fluoroquinolone generation ใหม่ จึงเป็นเป้าหมายที่สำคัญของการสังเคราะห์ สารเริ่มต้นที่สามารถตอบสนองแนวทางการสังเคราะห์นี้ได้แก่ tetrafluorobenzoic acid (60) ซึ่งมีขายในท้องตลาดแต่ราคาแพง (5 กรัม/15000บาท) จึงได้หาแนว-ทางการสังเคราะห์สารดังกล่าว โดยเริ่มจาก tetrachlorophthalic anhydride (106)

Abstract

Gould Jr¹⁶ was successful in synthesis Nalidixic acid (**2**), since mid 1970 Grohe K.¹⁸ discovered the process of cycloaracylation in synthesis of cyclopropyl quinolone carboxylic acid derivatives which the most of potency in this group was 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxa-7-1-piperazinyl-3-quinoline carboxylic acid which was synthesised by Grohe K¹⁹. It was known ciprofloxacin (**4**) and then were developed to many effective antibiotic such as temofloxacin (**12**) and tosulfloxacin (**13**) which was synthesised by Narita H²¹.

Moreover, there were many synthesised and test to activity of fluoroquinolones for example 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxo-(**45**) 1,6-naphthyridine-3-carboxylic acid²⁵ (**56**), 1-substituted 7-[3-[(ethylamino) methyl]-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid²⁶, 8-substituted-9,1-(epoxymethano)-7-fluoro-8-substituted -5*H*-thiazolo[3,2-*a*]-quinoline-4-carboxylic acid²⁷ (**75**), 6-fluoroquinolone and 6-fluoro-1,8-naphthridone-3-carboxylic acid with 3-amino group or aminomethyl,-4-aryl or cyclopropyl,-1-pyrrolidinyl] at C-7²⁸, 1-substitute 1,4-dihydro-4-oxo-7-pyridinyl-3-quinoline carboxylic acid²⁹, 7-(3-amino-1-propyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid³⁰ and derivative which have relationship with others

From the data above we were interested on synthesis of 1,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid which was expected to be a new generation of fluoroquinolone, by starting from fluorobenzoic acid (**60**) which was very expensive (5 g/15000 baht) and was the second target of this special project in order to synthesis compound **60** by starting from a cheap starting material **106**.