

抗过敏药阿扎司特的合成

Synthesis of anti-allergic drug: acitazanolast hydrate

金永生, 赵惠清, 赵靖霞, 姚斌, 吴秋业* (第二军医大学药学院有机化学教研室, 上海 200433)

[关键词] 阿扎司特; 3-(1H-四唑-5-基)苯胺; 合成

[中图分类号] R 976 [文献标识码] B [文章编号] 0258-879X(2007)04-0458-01

阿扎司特(acitazanolast hydrate, **1**), 化学名为 2-氧代-2-[3-(1H-四唑-5-基)苯基氨基]乙酸一水合物, 是由日本 Wakamoto 制药公司开发的, 2000 年 9 月首次在日本上市, 商品名为 Zepelin, 为 0.1% 滴眼液, 治疗主要由 IgE 抗体引起的 I 型过敏性反应(即时型), 即因花粉等抗原引起的抗原抗体反应导致组胺、白介素和 PAF 等物质的生成、释放, 从而使眼睛充血、水肿、瘙痒、腺分泌亢进等一系列反应。文献^[1]报道化合物 **1** 合成方法是以 **2** 在乙二醇二甲醚中与草酰氯反应制得。本研究对化合物 **1** 的合成进行了改进。首先参考文献^[2]方法设计合成化合物 **2**: 以苯甲脒经硝化得到间硝基苯甲脒, 经铁粉还原得间氨基苯甲脒(**3**), 然后与叠氮化钠环合得到 3-(1H-四唑-5-基)苯胺(**2**)。**1** 的合成原文献中以乙二醇二甲醚为溶剂, 在低温下 0~5℃ 反应, 使用溶剂量大, 无法回收。本工艺改用 **2** 的乙醚混悬液, 并控制反应温度在 10℃ 以下, 大大减少了溶剂量, 简化了操作, 降低了成本, 收率与原文献相当。具体合成路线见图 1。

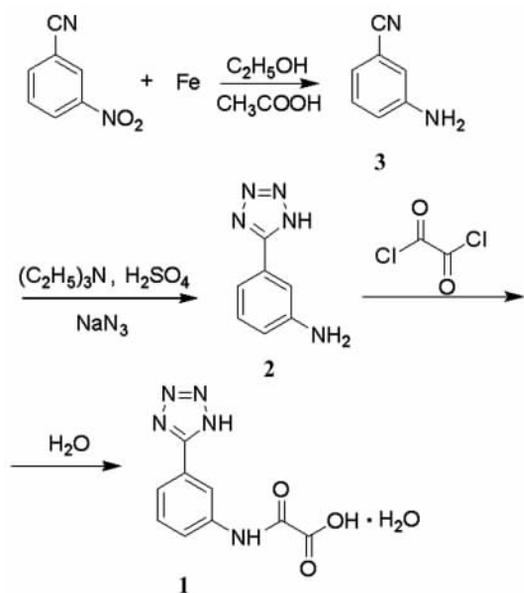


图 1 阿扎司特的合成路线

1 材料

合成所用试剂均为 Fluka 或上海化学试剂公司化学纯或分析纯试剂, 熔点采用 ZMD-1 型熔点测定仪测定(温度计未经校正), 红外采用 VECTOR22 型红外光谱仪, ¹H NMR 采用 Varian INOVA-400 型核磁共振仪测定, TMS 为内标;

元素分析采用 MOD-1106 型自动元素分析仪测定。

2 方法

2.1 间氨基苯甲脒(**3**)的制备 乙醇 200 ml, 冰乙酸 220 ml, 还原铁粉 100 g, 加入间硝基苯甲脒 72 g(0.7 mol), 回流反应 1 h。趁热过滤, 固体用热乙醇洗涤数次。滤液旋转蒸发回收溶剂, 向剩余的油状物中加入饱和碳酸钠溶液, pH > 10, 过滤除去不溶物。滤液用乙酸乙酯提取 3 次, 每次 40 ml。再用 2 mol·L⁻¹ 盐酸 120 ml 分 3 次提取, 提取液加入固体碳酸钠调 pH = 10, 再用 120 ml 乙酸乙酯分 3 次提取, 合并乙酸乙酯层, 减压蒸去溶剂, 得深棕色液体 56.3 g。

2.2 3-(1H-四唑-5-基)苯胺(**2**)的制备 间氨基苯甲脒, 53 g(0.45 mol), 三乙胺 95 g(0.94 mol), 搅拌下缓慢滴加浓硫酸 49.5 g(0.5 mol), 甲苯 200 ml, 叠氮钠, 41 g(0.63 mol) 搅拌回流 12 h, 然后减压蒸去甲苯, 向剩余物中加入水 1 000 ml, 再加入浓盐酸使溶液 pH 值为 2~3。过滤, 用水洗涤数次, 得黄色固体。用水重结晶, 得白色固体 58 g(0.34 mol)。收率: 80%。

2.3 2-氧代-2-[3-(1H-四唑-5-基)苯基氨基]乙酸一水合物(**1**)的制备 草酰氯 24 g(0.19 mol), 溶于 80 ml 无水乙醚, 搅拌下缓慢滴入含 10 g(0.06 mol) 3-(1H-四氮唑-5-基)苯胺的 300 ml 无水乙醚混悬液, 并控制反应温度不超过 10℃, 约 3 h 滴毕。在该温度下缓慢滴入水 500 ml, 继续搅拌 1 h, 然后过滤, 得粗品。用异丙醇/水重结晶, 活性炭脱色, 得白色粉末 12 g, 收率: 84%。m. p. 247.4~248.5℃。IR (KBr): ν_{OH} 3 494.44 w, ν_{NH} 3 308.46 s, $\nu_{\text{C-H}}$ 3 116.45 w, $\delta_{\text{C-H}}$ 1 992.14 w, $\nu_{\text{C=O}}$ 1 679.30 s; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆ + H₂O) δ : 7.58(t, 1H, J = 8 Hz), 7.78(d, 1H, J = 8 Hz), 7.89(d, 1H, J = 8 Hz), 8.56(s, 1H), 10.88(s, 1H, CON-H)。MS(EI, 70 eV, m/z): 233[M-18], 205, 189, 161, 133, 117。

[参考文献]

- [1] Shohei S, Yasuhiro O, Terumasa H, et al. 3-(1H-tetrazol-5-yl)oxanilic acid and salts thereof, method for preparing the same and pharmaceutical compositions containing the compound[P]. EP:0256507 [1988-02-24].
[2] Koguro K, Oga T, Mitsui S, et al. Novel synthesis of 5-substituted tetrazoles from nitriles [J]. Synthesis, 1998, (6): 910-914.

[收稿日期] 2006-11-04

[修回日期] 2007-02-08

[本文编辑] 尹茶

[作者简介] 金永生, 硕士, 讲师。

* Corresponding author. E-mail: qywu@smmu.edu.cn