

文章编号:1674-2869(2012)08-0042-04

抗病毒药物甲磺酸阿比朵尔的合成

陈龙,余修祥,李旻,李瑛,彭畅,李霞,周震

(湖北丽益医药科技有限公司, 抗病毒药物湖北省重点实验室, 湖北武汉 430205)

摘要:针对盐酸阿比朵尔在水中几乎不溶、制剂溶出较慢、口服生物利用度低等问题,对甲磺酸阿比朵尔的合成工艺进行了优化.以乙酰乙酸乙酯为起始原料,经过胺化、傅克反应反应、溴化、缩合、曼尼希反应,得到阿比朵尔碱基,再与甲磺酸成盐反应生成甲磺酸阿比朵尔.通过优化胺化反应,革除了一类溶剂二氯乙烷和四氯化碳的使用.对合成中的关键步骤,溴化反应进行了改进,简化了吡啶环上活泼羟基的保护和脱保护反应,收率比文献值提高10%.

关键词:抗病毒药物;阿比朵尔;甲磺酸阿比朵尔;合成

中图分类号:R978.7 **文献标识码:**A **doi:**10.3969/j.issn.1674-2869.2012.08.011

0 引言

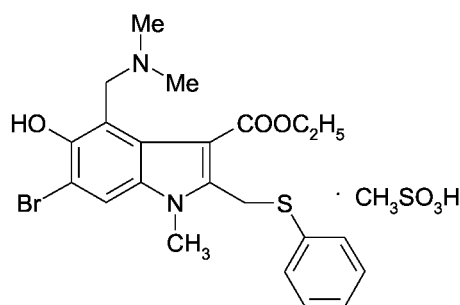
国内临床上使用的抗病毒化学药物主要有阿比朵尔、利巴韦林、金刚烷胺、金刚乙胺、奥司他韦、扎那米韦等,其中利巴韦林在大剂量使用时,对甲型和乙型流感病毒均有活性,但其具有核苷类药物的致畸、致变毒性,会引起贫血及免疫抑制.金刚烷胺和金刚乙胺仅对甲型流感有效,且易出现耐药性.该类物质还会引起中枢神经系统的毒性反应,从而降低了其临床使用价值.神经氨酸酶抑制剂奥司他韦和扎那米韦疗效确切,但价格很昂贵.

已在俄罗斯和中国上市的盐酸阿比朵尔及其口服固体制剂(片、胶囊、分散片、颗粒剂)是一种抗流感病毒新药,其作用机理是通过激活2',5'-寡聚腺苷酸合成酶,特异性抑制病毒脂质囊膜与宿主细胞膜的融合,从而阻断病毒的复制.盐酸阿比朵尔已在俄罗斯和中国成功上市,主要用于防治甲、乙型流感病毒引起的上呼吸道感染.它具有以下优势和特点:a、对流感病毒甲型和乙型均有效;b、既有治疗作用,也有预防作用;c、兼有直接抑制病毒和诱导产生内源性干扰素的双重作用.盐酸阿比朵尔毒性很低,国外文献报道大鼠和豚鼠单剂口服2 000 mg/kg,耐受良好,表明口服急性毒性很低,估计 $LD_{50} > 3\ 000$ mg/kg.小鼠口服 $LD_{50} = 340$ mg/kg.慢性毒性试验:大鼠100~125 mg/kg,狗25 mg/kg,口服给药6个月,均未出现病理学变化,对兔和豚鼠长期用药也较安全^[1].

盐酸阿比朵尔理化性质特点为其在水中几乎不溶(1 g本品在10 000 mL水中还不能完全溶解),制剂溶出较慢,有可能影响其体内吸收.

俄罗斯继盐酸阿比朵尔上市后,又开展了甲磺酸阿比朵尔的研究,研究表明甲磺酸阿比朵尔有较好的抗流感病毒疗效且毒性低,水溶性好,是一种有开发前景的新产品.

甲磺酸阿比朵尔为6-溴-4-(二甲氨基)-5-羟基-1-甲基-2-(苯硫甲基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯甲磺酸盐,英文名Abidol Mesylate.结构式如下:



甲磺酸阿比朵尔与盐酸阿比朵尔具有共同的碱基,一般阿比朵尔碱基的合成方法如下:

以乙酰乙酸乙酯和甲胺为起始原料,经胺化、缩合、酰化、溴化、取代、甲基化制得该碱基.详细合成路线如下图1^[2-5].

该方法缺点如下:

a. 胺化工序,需要通入甲胺气体,实际操作不方便,而且反应量无法控制,后处理繁琐.

b. 在中间体5-羟基-1,2-二甲基吡啶-3-羧基

收稿日期:2012-04-20

作者简介:陈龙(1981-),男,湖北武汉人,实习研究员.研究方向:药物合成.

乙酯和中间体 6-溴-2-溴甲基-5-羟基吲哚-3-羧基乙酯的制备过程中分别使用了一类溶剂 1,2-二氯乙烷和四氯化碳,因其毒性较大,国家建议限制其使用,无法工业化生产。

c. 另外因必须在吲哚环的 6 位连接上一个溴原子,需要对其 5 位上活泼氢原子进行保护后再进行溴原子的取代反应,然后再脱去保护基团,这

使反应步骤延长,增加了人力物力成本,也不利于环保^[6]。

d. 生产周期长、收率不高。

针对现有技术中存在的不足,本研究探索了甲磺酸阿比朵尔的合成新工艺,提供了一条线路短、收率高、安全性高的甲磺酸阿比朵尔合成路线,其反应式如图 2。

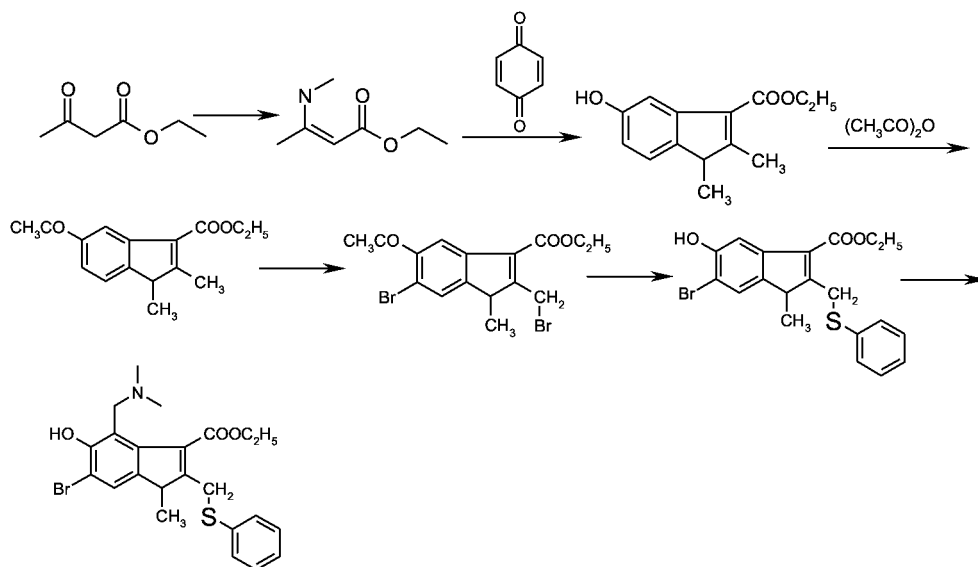


图 1 阿比朵尔的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of arbidol

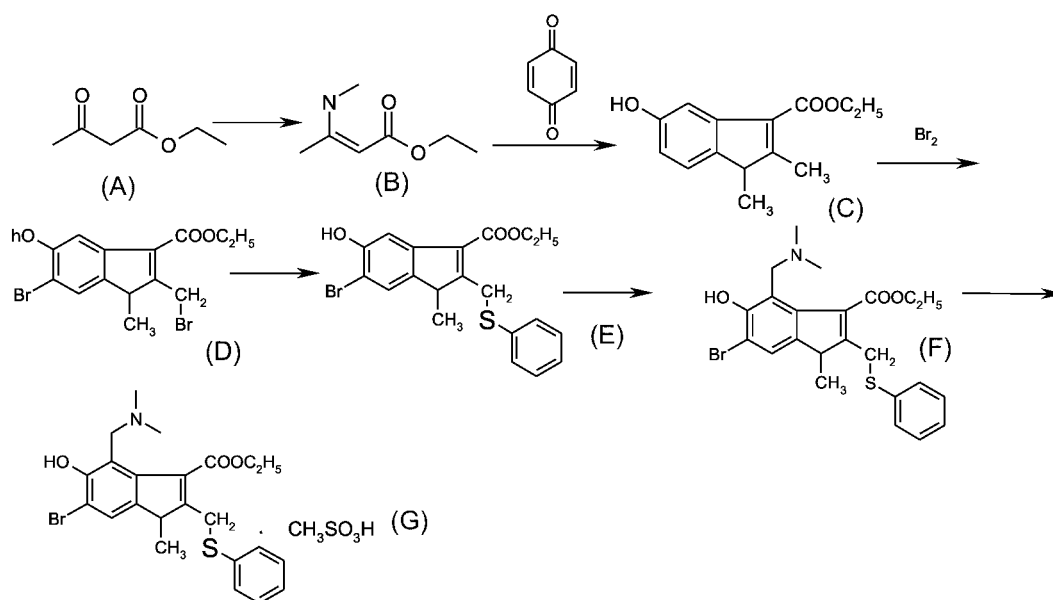


图 2 甲磺酸阿比朵尔的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of mesylate arbidol

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Nicolet 710 红外光谱仪, Varian \times L200 核磁

共振仪, HP5988S MS 质谱仪测定. 试剂均为化学纯。

1.2 实验过程

1.2.1 3-甲胺基-丁烯酸乙酯的制备 向反

应瓶中投入乙酰乙酸乙酯 150.0 g, 在 25 °C 搅拌下滴加质量分数 40% 的甲胺水溶液 160 mL, 滴毕, 在该温度下继续搅拌反应 3 h, 静置分层, 下层有机层用水洗, 干燥得中间体 (B) 157.6 g, 收率: 95.5%.

1.2.2 1,2-二甲基-5-羟基吡啶-3-羧基乙酯的制备 在反应瓶中将 124.0 g 对苯醌溶于 1 200 mL 丙酮中, 搅拌均匀, 加热至 30 °C 后在搅拌下滴加中间体 (B) 150.0 g, 滴毕, 继续反应 2 h, 反应完毕, 蒸出 2/3 的溶剂, 冷却至 0 ~ 5 °C 后过滤得固体, 干燥得中间体 (C) 90.1 g, 收率: 36.9%.

1.2.3 6-溴-2-溴甲基-5-羟基吡啶-3-羧基乙酯的制备 将 80.0 g 中间体 (C) 加入到 400 mL 氯仿中, 搅拌至溶清, 加热回流, 滴加 44.0 mL 液溴, 滴毕, 继续回流反应 3 h, 冷却, 抽滤, 将固体干燥, 得中间体 (D) 107.4 g, 收率: 80.0%.

1.2.4 6-溴-5-羟基-1-甲基-2-苯硫甲基吡啶-3-羧基乙酯的制备 在 650 mL 甲醇中加入 24.5 g 氢氧化钠, 搅拌均匀, 得澄清液, 加入 28.2 g 苯硫酚, 搅拌 2 h 后, 再加入 100.0 g 中间体 (D), 搅拌 3 h, 然后用醋酸中和反应液至中性, 有大量固体析出, 静置, 抽滤, 水洗滤饼, 干燥, 得中间体 (E) 91.2 g, 收率: 85.0%.

1.2.5 6-溴-5-羟基-4-二甲氨基甲基-2-苯硫甲基吡啶-3-羧基乙酯的制备 在 0 ~ 5 °C 搅拌条件下, 将质量分数 33% 二甲胺溶液 20 mL、质量分数 37% 甲醛溶液 11 mL 和中间体 (E) 48.0 g, 依次加到 98 mL 冰醋酸中, 然后升温到 65 °C 保温反应 2 h, 冷却至室温后, 加氢氧化钠溶液中和到中性, 将析出的沉淀水洗干燥, 得中间体 (F) 43.4 g, 收率: 79.6%.

1.2.6 甲磺酸阿比朵尔的制备 在烧瓶中投入 40 g 中间体 (F), 加入 200 mL 丙酮, 升温回流, 加入甲磺酸 10.5 g, 55 °C 下搅拌 1 h, 冷却至 0 ~ 5 °C, 抽滤, 将固体干燥, 得白色结晶 (G) 甲磺酸阿比朵尔 40.8 g, 收率 85.0%, 通过 HPLC 检测得产品纯度为 99.2%.

2 结果与讨论

2.1 产物结构表征

2.1.1 甲磺酸阿比朵尔的质谱图谱 如图 3 所示, m/e 477 是阿比朵尔游离碱的 $M + 1$ 的峰, m/e 479 是它的同位素的峰. 结果与理论值相符.

2.1.2 甲磺酸阿比朵尔碳原子核磁共振图谱

如图 4 所示, ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 14.175, 30.739, 31.192, 39.164, 42.874, 54.065, 60.734, 76.

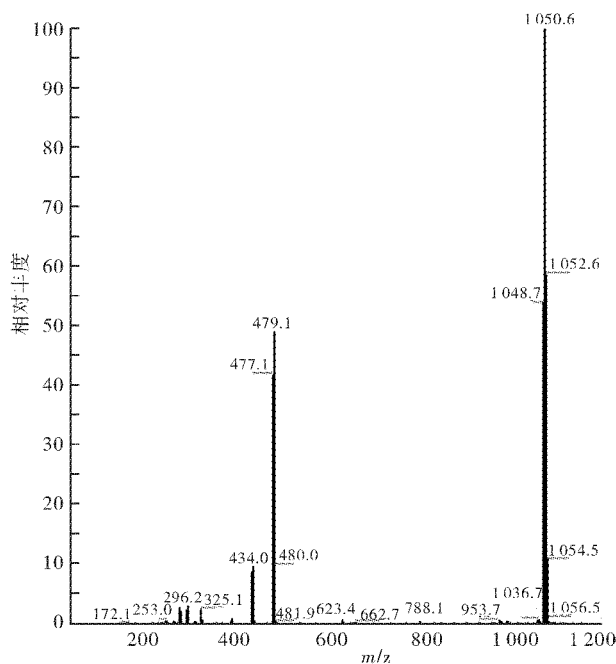


图 3 甲磺酸阿比朵尔的质谱图谱

Fig. 3 Mass spectra of mesylate arbidol

876, 77.091, 77.306, 105.299, 110.251, 111.538, 125.750, 128.310, 129.076, 133.032, 133.215, 133.583, 144.667, 149.098, 165.338. 碳骨架信息符合甲磺酸阿比朵尔的分子结构.

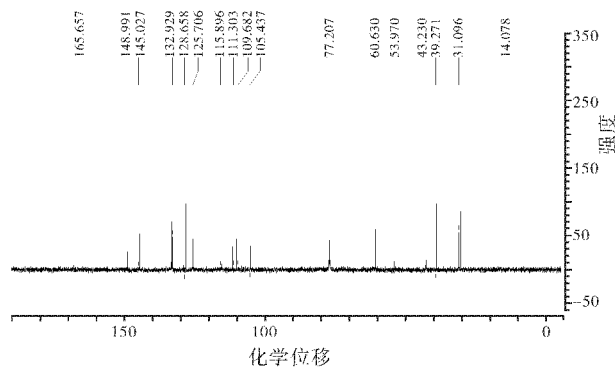


图 4 甲磺酸阿比朵尔碳原子核磁共振图谱

Fig. 4 Carbon atom NMR spectra of mesylate arbidol

2.1.3 甲磺酸阿比朵尔氢原子核磁共振图谱

如图 5 所示, ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.338 (3H), 2.769 (6H), 3.57 (3H), 4.174 (2H), 4.546 (2H), 5.131 (3H), 7.232 ~ 7.292 (5H), 9.371 (1H). 氢原子图谱与文献值一致.

2.1.4 为甲磺酸阿比朵尔碳原子红外图谱.

如图 6 所示, IR (KBr , cm^{-1}) ν : 3 414 cm^{-1} , 3 065 cm^{-1} , 1 691 cm^{-1} , 1 481 cm^{-1} , 1 437 cm^{-1} , 1 326 cm^{-1} , 1 175 cm^{-1} , 1 039 cm^{-1} . 从红外图谱得知, 结构中有: $-\text{CH}_3$, $\text{C}-\text{Br}$, 胺基, $-\text{OH}$ 等甲磺酸阿比朵尔的特征峰存在.

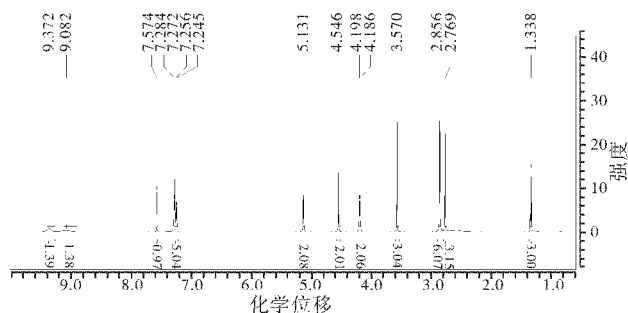


图5 甲磺酸阿比朵尔氢原子核磁共振图谱

Fig.5 Hydrogen atoms NMR spectra of mesylate arbidol

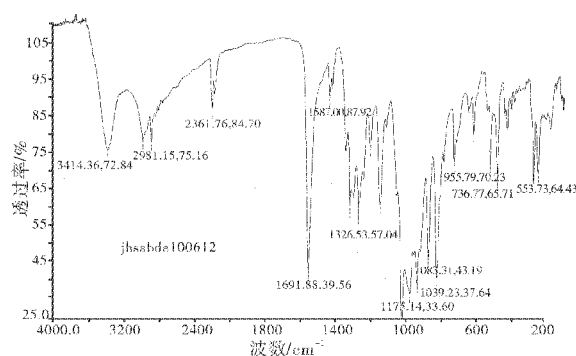


图6 甲磺酸阿比朵尔碳原子红外图谱

Fig.6 IR spectra of mesylate arbidol

3 结 语

该工艺路线比现有技术更简单,关键工艺步骤操作更简便,该路线以乙酰乙酸乙酯为起始原料,经过胺化,再和对苯醌经过 Nenitzescu 反应,溴化、缩合、Mannich 反应,再和甲磺酸成盐得到目标产物.具体优点如下:

a. 在制备甲磺酸阿比朵尔碱基时不采用通入甲胺气体的方式进行胺化反应,而采用直接滴加甲胺水溶液的方法,保温反应,直接分层,即可。

b. 制备中间体(B)反应避免使用一类溶剂1,2-二氯乙烷,而是使用毒性较低三类溶剂丙酮替代,更加环保。

c. 在缩合和溴化反应中同时避免了两种一类溶剂二氯乙烷和四氯化碳的使用,更符合环保的要求。

d. 制备中间体 6-溴-2-溴甲基-5-羟基吲哚-3-羧基乙酯的溴化制备过程避免了使用一类溶剂四氯化碳,而是使用毒性较低的二类溶剂三氯甲烷(氯仿)替代,更加环保。

e. 去掉吲哚环上活泼羟基的保护省去了脱保护反应,直接进行溴代反应,减少了反应步骤,缩短了工艺反应时间,降低了生产成本。

参考文献:

- [1] 赵燕芳,洪伟,柴慧芳,等. 5-羟基-1H-吲哚-3-羧酸乙酯类化合物的合成及其抗流感病毒活性. 中国药物化学杂志,2004,14(4):219-224.
- [2] 张珂良,官平. 1-甲基-2-溴甲基-5-乙酰氧基-6-溴-1H-吲哚-3-羧酸乙酯[J]. 精细与专用化学品,2007,15(13):14-16.
- [3] Glushkov RG. Arbidol, antiviral immunostimulant inteferon inducer[J]. Drugs of Fut,1992,17(12):1079-1081.
- [4] Bell MR, Osterlin R, Beyler AL, et al. Isomeric mannich bases derived from ethyl 5-hydroxy-2-methylindole-3-carboxylate[J]. J Med Chem,1967,10(2):264-266.
- [5] 王钝,吴秀静,官平. 盐酸阿比朵尔的合成[J]. 中国医药工业杂志,2004,35(8):457-458.
- [6] Monti SA. The nenitzescu condensation of ethyl 3-aminocrotonate and 1,4-benzoquinone[J]. J Org Chem, 1966,31(8):2669-2672.

Synthesis of antivirals mesylate arbidol

CHEN Long, YU Xiu-xiang, LI Ming, LI Ying, PENG Chang, LI Xia, ZHOU Zheng

(Hubei Livscien Pharm Sci&Tech Corporation Limited, Hubei Key Laboratory of Antiviral Drugs, Wuhan 430205, China)

Abstract: Arbidol hydrochloride is a poor water-soluble, slow dissolution and low bioavailability drug. With consideration of the problems, we made a research in mesylate arbidol. Mesylate arbidol was synthesized through amination, Nenitzescu, bromides, condensation, Mannich reaction, and salification with 1,4-benzoquinone and Ethyl Acetoacetate as starting materials. Amination reaction abolishing of dichloroethane and tetrachloride was optimized. The key steps of bromides reaction and protection and deprotection of the active hydroxyl Group on the indole moiety were simplified. The yield is 10% higher than that reported in literature.

Key words: antivirus drug; arbidol; mesylate arbidol; synthesis

本文编辑:张 瑞