

硝唑尼特合成方法的改进

李少华,熊远珍,匡滨海(江西医学院药理学系,南昌 330006)

摘要:目的 用一种新的方法合成硝唑尼特并验证其结构。方法 以水杨酸先制备水杨酰氯,然后与 2-氨基-5-硝基噻唑反应,最后用乙酸酐成酯。结果 所合成的产物结构正确,产率得到提高。结论 所采用的路线切实可行。

关键词:合成;硝唑尼特;2-氨基-5-硝基噻唑;水杨酸;*o*-乙酰水杨酰氯

中图分类号: TQ460.6 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2006)05-0368-02

The improved preparation of nitazoxanide

LI Shao-hua, XIONG Yuan-zhen, KUANG Bin-hai (Pharmaceutical Department of Jiangxi Medical College, Nanchang 330006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize nitazoxanide by a new way and testify its structure. **METHODS** First amidation then acetylation reaction was used. **RESULTS** The synthesized compound was correct, the yield rate was increased. **CONCLUSION** The method developed is adoptable.

KEY WORDS: synthesis; nitazoxanide; 2-amino-5-nitro-thiazole; acetylsalicylic acid; *o*-acetoxybenzoyl chloride

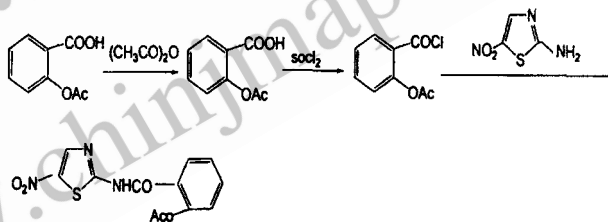
硝唑尼特是苯甲酰胺类的一类新衍生物,可用作抗寄生虫、抗真菌、抗幽门螺杆菌。因为它的广泛用途和高效性,美国 FDA 批准其用于 AIDS 患者和免疫力低下患者的隐孢子虫病的治疗^[1-2]。

研究发现, *N*-(5-硝基-2-噻唑基)水杨酰胺(以 A 表示)在抗寄生虫、细菌和真菌方面有高效性,但是,分子中的乙酰基是活性必须。因此,临床上通常用 A 和具乙酰基的 B(2-乙酰氨基)-*N*-(5-硝基-2-噻唑基)苯甲酰胺混合,治疗因肠道线虫和绦虫、隐孢子虫腹泻患者感染治疗。

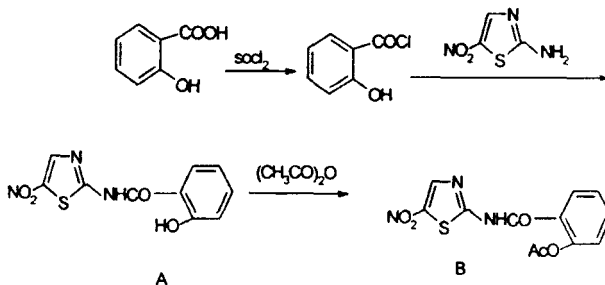
在硝唑尼特的制备中,文献方法^[3](路线 1)是先将水杨酸乙酰化,再制成酰氯,最后与 2-氨基-5-硝基噻唑缩合,产率 70%。考虑到终产物在其后的反应中会脱乙酰基,得不到 B,因此笔者改进了合成方法以克服上述缺陷。即先制备水杨酰氯,然后与 2-氨基-5-硝基噻唑反应,最后用乙酸酐酰化生成 B。产率 70~80%。经分析,终产物结构与路线 1 的一致。

1 合成路线

路线 1



路线 2



作者简介:李少华(1953-),教授,硕士生导师,从事新药开发工作, Tel: 0791-6362231, 电邮: lishaohua0131@yahoo.com.cn

2 合成步骤

仪器与试剂: IR-8400红外光谱仪, TU-1900紫外扫描仪, PE-2400元素分析仪, 磁力加热搅拌器。

乙酸酐、水杨酸、氯化亚砷、吡啶、2-氨基-5-硝基噻唑, 均为分析纯。

2.1 水杨酰氯的制备

将水杨酸 1.520 g (0.011 mol) 加入无水吡啶 0.02 mol 新蒸氯化亚砷 1.802 g 置于三颈瓶中, 先在室温搅拌 20 ~ 30 min, 回流下缓慢升温至 70 ~ 80℃, 至无 HCl 气体, 再升温至 80℃ 搅拌 2 ~ 3 h, 减压蒸除残存的氯化亚砷, 得淡黄色浆状物水杨酰氯。产率: 90%。

2.2 2-(5-硝基-2-噻唑基)水杨酰胺的制备

0.01 mol 水杨酰氯、0.01 mol 2-氨基-5-硝基噻唑与 20 mL 绝对无水 THF 混匀, 在搅拌下低温慢慢滴加 0.01 mol 三乙胺, 加热至 50 ~ 60℃ 搅拌 45 min, 然后注入 2 L 水, 继续搅拌至沉淀完全, 干燥、水洗、甲醇重结晶, 得淡黄色晶体, 产率: 91%。

2.3 (2-乙酰氧基)-N-(5-硝基-2-噻唑基)苯酰胺制备

13.8 g (0.07 mol) N-(5-硝基-2-噻唑基)水杨酰胺加入 40 mL 乙酸酐和 15 mL 浓硫酸, 混合物加热至 60 ~ 70℃ 搅拌 10 min, 待冷却至室温, 搅拌下加入 150 mL 水, 在冰水中沉淀, 抽虑, 洗涤, 抽干, 结晶, 产率 90%。

终产率: 70%。

3 分析

2.0 g (0.009 mol) (2-乙酰氧基)-N-(5-硝基-2-噻唑基)

苯酰胺悬浮于 37% HCl 中, 在 50℃ 下搅拌保温 24 h, 过滤, 滤渣用水洗至 pH 7, 50℃ 干燥。终产物黄色结晶, mp 254℃。

元素分析: C 10, H 7, N 3, O 4, S 1, 计算值: C: 46.5% H: 2.71% N: 18.4% S: 12.40%; 实验值: C: 45.79% H: 2.69% N: 12.58%。UV 分析: $\lambda_{\max} = 350 \text{ nm}$ ($A = 0.605$)。

红外光谱分析: ν : 3250, 1650, 1615, 1510, 1450, 1190, 780 cm^{-1}

4 结论

新方法涉及到两个化合物, 即化合物 A 和 B, 两者最后都转变成 A 进行分析。经红外、紫外、元素分析。终产物结构与用路线 1 所得一致, 产率提高了 20%。

参考文献

- [1] Ortiz JJ, Ayoub A, Gargala G, *et al*. Randomized clinical study of nitazoxanide compared to metronidazole in the treatment of symptomatic giardiasis in children from Northern Peru [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 15(9): 1409-1415.
- [2] Rossignol JF, Ayoub A, Yers MS. Treatment of diarrhea caused by cryptosporidium parvum: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of Nitazoxanide [J]. *J Infect Dis*, 2002, 184(1): 103-106.
- [3] Rossignol, Jean-Francois (FR), Cavier, Raymond (FR). New derivatives of 2-benzamido-5-nitro thiazoles (P), U. S. 3950351, April 13, 1976

收稿日期: 2005-06-21