

扎鲁司特的合成工艺改进

吴孝国,毛亚琴(浙江诚意药业有限公司,浙江 温州 325700)

摘要:目的 合成扎鲁司特,改进工艺。方法 5-硝基-1H-吡啶经甲基化、付-克反应、缩合、还原和酰胺化反应制得扎鲁司特,主要对甲基化、付-克反应和还原工艺进行了改进。结果 通过优化条件合成了扎鲁司特,总收率 31.6%,目标化合物结构经红外、质谱、核磁共振谱、元素分析确证。结论 改进后的工艺原材料价廉易得,降低了生产成本,更适合工业化生产。

关键词:工艺改进;甲基化;还原;扎鲁司特

中图分类号:R916.42

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2009)01-0036-03

Improved Synthetic Procedure of Zafirlukast

WU Xiaoguo, MAO Yaqin (Zhejiang Chengyi Pharmaceutical Co., Ltd, Wenzhou 325700, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To improve the synthetic procedure of zafirlukast. **METHODS** Zafirlukast was synthesized from 5-nitro-1H-indole via methylation, alkylation, condensation, reduction and acylation. The methylation, alkylation and reduction are key steps in the procedure. **RESULTS** Zafirlukast was prepared in an overall yield of 31.6%. The structure of the target compound was confirmed by IR spectra, MS, H-NMR and elemental analysis. **CONCLUSION** The improved procedure avoids the use of expensive reagents and the target compound was synthesized in a convenient way. The method is suitable for industrial manufacture.

KEY WORDS: improved synthetic procedure; methylation; reduction; zafirlukast

扎鲁司特(Zafirlukast, 1)化学名为[3-[[2-甲氧基-4-[[[(2-甲基苯基)磺酰基]胺基]羰基]苯基]甲基]-1-甲基-1H-吡啶-5-基]氨基甲酸环戊酯。是英国阿斯利康(AstraZeneca)公司开发的用于哮喘治疗的新一代白三烯拮抗剂^[1]。

笔者参考文献^[2-4],由5-硝基-1H-吡啶经甲基化、付-克反应、缩合、还原,最后与氯甲酸环戊酯酰胺化反应制得1,见图1,共5步反应。并在以上文献基础上进行了工艺改进。5-硝基-1H-吡啶的甲基化采用二氧六环代替2-丁酮,减少了硫酸二甲酯用量,提高了反应温度,使反应时间由5h缩短到1h,收率98%(文献^[5]96.2%)。由于先在5-硝基吡啶N原子上进行甲基化,因此阻止了付-克反应中生成N-烷基化副产物的生成,使4更容易纯化,并且收率提高到62%(文献^[4]45.0%)。在付-克反应中用溴化锌代替昂贵的氧化银,降低了成本。制备6时,加压氢化,用Raney-Ni代替昂贵的Pd-C,收率略有降低,为93.0%(文献^[2]96.3%)。改进后的工艺试剂价廉易得,总收率为31.6%(文献^[2]15.7%)。

1 实验仪器

熔点用申光WRR熔点仪(上海精密科学仪器有限公司)测定,温度计未经校正;360FI—IR型红外光谱仪(美国Nicolet公司);BRUKER公司AC—P200型核磁共振仪(以TMS为内标,CDCl₃为溶剂);Elementar Vario EL11I型元素分析仪(德国Elementar);美国HP5988A型和Finnigan TRACE MS质谱仪。

2 N-甲基-5-硝基-1H-吡啶(3)的制备

2(162.0 g, 1.0 mol)、硫酸二甲酯(252.0 g, 2.0 mol)、碳酸钾(276.0 g, 2.0 mol)和二氧六环(1500 mL),加热回流反应1h。冷却至20~25℃,过滤,减压蒸除溶剂,残留物中加入氯仿(800 mL),搅拌溶解,再加水(1 000 mL)。萃取,有机层用水(300 mL×3)洗涤。无水Na₂SO₄干燥过夜。过滤,减压蒸馏至200 mL左右,加入正己烷(500 mL),搅拌回流1h。料液降温至0~5℃,静置过夜,抽滤,正己烷洗涤滤饼。得黄色粉状固体3(172.5 g, 收率:98%),mp:163~165℃。(文献^[5]163~166℃)

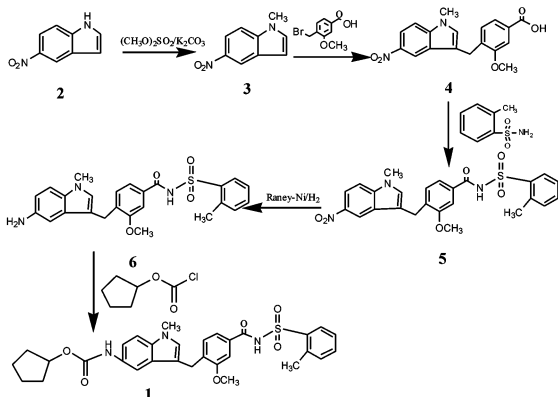


图1 扎鲁司特的合成路线

Fig 1 Synthesis Route of zafirlukast

3 5-硝基-3-[[2-甲氧基-4-[(2-甲基苯基)磺酰基]氨基]苯基]甲基]-1-甲基-1*H*-吡啶(4)的制备

3(88.0 g, 0.5 mol)、4-溴甲基-3-甲氧苯甲酸(147.0 g, 0.6 mol)、ZnBr₂(71.0 g, 0.3 mol)和二氧六环(500 mL),于氮气保护下在60~65℃搅拌反应14 h。冷至5~10℃,静置30 min,过滤,二氧六环(200 mL)洗涤滤饼。合并洗滤液,减压蒸除溶剂。残留物溶于CH₂Cl₂(500 mL),再加入1 mol·L⁻¹NaOH(200 mL),搅拌10 min,分出有机层。水层加入盐酸(25 mL)酸化,再用CH₂Cl₂(300 mL)萃取,合并有机层,用水(600 mL)洗涤,有机层无水Na₂SO₄干燥过夜,抽滤,减压蒸除溶剂。残留物用甲醇(250 mL)重结晶,得淡黄色针状固体4(105.5 g, 62.0%), mp: 235~236℃(文献^[3] 234~240℃)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.5(s, 1H), 8.05(d, 1H), 7.6-7.2(m, 4H), 6.9(s, 1H), 4.2(s, 2H), 3.9(s, 3H), 3.85(s, 3H)。 ¹³C-NMR δ: 171.0, 156.6, 140.2, 139.4, 134.0, 130.2, 129.7, 125.9, 121.7, 118.7, 115.3, 110.8, 55.4, 32.7, 24.4。 MS(m/e) 341 M⁺。 Anal. Calcd for C₁₈H₁₆N₂O₅: C, 63.52; H, 4.74; N, 8.23。 Found: C, 63.40; H, 4.68; N, 8.19。

4 5-硝基-3-[[2-甲氧基-4-[[[(2-甲基苯基)磺酰基]氨基]羰基]苯基]甲基]-1-甲基-1*H*-吡啶(5)的制备

4(68.0 g, 0.2 mol)、4-(二甲氨基)吡啶(DMAP)(6.5 g, 0.05 mol)、DCC(41 g, 0.2 mol)、邻甲苯磺酰胺(34.0 g, 0.2 mol)和CH₂Cl₂(300 mL),搅拌回流反应5 h。将反应液降温至25~35℃,过滤,滤液用5%盐酸(300 mL)洗涤,水(100 mL×3)洗涤。有机层减压浓缩至干。将残留物溶于甲醇

(150 mL)。降温至0℃,保温0.5 h,过滤,冷甲醇(50 mL)洗涤滤饼。合并滤、洗液,减压浓缩干得5(62.0 g, 63.0%)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 9.05(br s, 1H), 8.51(d, 1H), 8.25(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.5-7.1(m, 7H), 6.92(s, 1H), 4.10(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.78(s, 3H), 2.68(s, 3H)。 ¹³C-NMR δ: 164.6, 156.3, 140.2, 139.1, 136.8, 134.1, 131.7, 130.3, 129.1, 126.3, 125.4, 120.5, 115.7, 115.0, 109.0, 55.1, 32.5, 24.3, 19.5。 MS(m/e) 493 M⁺。 Anal. Calcd for C₂₅H₂₃N₃O₆S: C, 60.84; H, 4.70; N, 8.51。 Found: C, 60.72; H, 4.65; N, 8.46。

5 5-氨基-3-[[2-甲氧基-4-[[[(2-甲基苯基)磺酰基]氨基]羰基]苯基]甲基]-1-甲基-1*H*-吡啶(6)的制备

在1 000 mL高压釜中,加入5(49.5 g, 0.1 mol),甲醇(150 mL)和新制的W2型Raney-Ni(10.0 g),通H₂至0.3 MPa,保温25~35℃反应2 h。反应完毕,过滤,甲醇洗涤滤饼,合并滤、洗液,减压浓缩至干。残留物加入30~60℃石油醚(200 mL),加热回流1 h,冷却至20~25℃。静置1 h,过滤,石油醚洗涤,70~80℃干燥3 h,得白色固体6(43.0 g, 收率:93.0%)。

¹H-NMR δ: 7.93(d, 1H), 7.57-6.67(m, 10H), 3.88(s, 2H), 3.85(s, 3H), 3.69(s, 3H), 2.49(s, 3H)。 ¹³C-NMR δ: 164.6, 157.2, 144.7, 138.3, 138.0, 136.3, 135.2, 134.8, 134.6, 132.1, 129.5, 125.6, 125.0, 121.3, 114.7, 110.8, 108.0, 55.6, 32.5, 22.9, 20.3。 MS(m/e) 463 M⁺。 Anal. Calcd for C₂₅H₂₅N₃O₄S: C, 64.78; H, 5.44; N, 9.06。 Found: C, 64.70; H, 5.38; N, 8.99。

6 3-[[2-甲氧基-4-[[[(2-甲基苯基)磺酰基]氨基]羰基]苯基]甲基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基]氨基甲酸环戊酯(1)的制备

在500 mL四口瓶中,加入6(46.0 g, 0.1 mol), CH₂Cl₂(300 mL), *N*-甲基吗啉(50 mL, 0.45 mol),氮气保护,滴加氯甲酸环戊酯(22.5 mL, 0.17 mol),控温≤30℃,滴加完后25~35℃保温反应0.5 h。反应完毕,缓慢加入4%盐酸(250 mL),分出有机层,用水(250 mL)洗涤,无水Na₂SO₄干燥过夜,抽滤,减压浓缩掉溶剂,残留物加入无水乙醇(150 mL),加热回流3 h,冷却至5℃,静置过夜,过滤,干燥得白色固体1(50.5 g, 收率:89.0%), mp: 140~

141 °C (文献^[6] 138 ~ 140 °C)

IR (KBr) ν N-H 3 450 cm^{-1} (s); $\nu_{\text{C}} = \text{o}1$ 725 cm^{-1} (s), 1 605 cm^{-1} (s); $\nu_{\text{O}} = \text{s} = \text{o}1$ 300 cm^{-1} (s), 1 225 cm^{-1} (s), 1 160 cm^{-1} (s). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.67 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.01-7.51 (m, 9H), 6.73 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.08-5.23 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (q, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.45-1.87 (m, 8H), 1.22 (t, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 164.6, 156.3, 135, 127, 109, 77, 55, 32.4, 23.3. MS (m/e) 575 M^+ . Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: C, 64.68; H, 5.78; N, 7.30. Found: C, 64.61; H, 5.68; N, 7.28.

REFERENCES

[1] HOGABOOM G K, MONG S, WU H L, et al. Peptidoleukotrienes;

distinct receptors for leukotriene C4 and D4 in the guinea-pig lung [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1983, 116(3): 1136.

[2] ZHANG N, XU W F, PING Q N, et al. Synthesis of Zafirlukast [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2004, 35(8): 451-452.

[3] Srinivas K, Srinivasan V, KRISHNA M R, et al. A Novel and Efficient Route to Zafirlukast [J]. Org Process Res Dev, 2004, 8(16): 952-954.

[4] BROWN F J, BERNSTEIN P R, YEE Y K, et al. Heterocyclic amide derivatives: US: 4859692, [P]. 1989-08-22.

[5] ARIE G, GENNDY N, LGOLGOR Z, et al. Process for the preparation of Zafirlukast: WO, 02/46153 A2 [P]. 2002-06-13.

[6] MARASSA V G, MADUSKUIE, SHAPIRO HS, et al. Evolution of a Series of Peptidoleukotriene Antagonists: Synthesis and Structure/Activity Relationships of 1,3,5-Substituted Indoles and Indazoles. [J]. J Med Chem, 1990, 33: 1781-1790.

收稿日期: 2008-01-24