

## 盐酸阿比朵尔的合成

王 钝, 吴秀静, 宫 平\*

(沈阳药科大学制药工程学院, 辽宁沈阳 110016)

**摘要:** 以对苯醌、3-氨基巴豆酸乙酯经 Nenitzescu 反应、*O*-酰化、*N*-甲基化制得关键中间体 5-乙酰氧基-1,2-二甲基-1*H*-吡啶-3-羧酸乙酯, 再经溴代、缩合、Mannich 反应合成目标化合物, 总收率 22.9%。

**关键词:** 盐酸阿比朵尔; 抗病毒药物; 合成

**中图分类号:** R979.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-8255(2004)08-0457-02

盐酸阿比朵尔(arbidol hydrochloride, **1**)是由前苏联药物化学研究中心研发的抗病毒药物, 化学名为 6-溴-4-二甲胺基甲基-5-羟基-1-甲基-2-(苯硫甲基)-1*H*-吡啶-3-羧酸乙酯盐酸盐, 于 1993 年在俄罗斯首次上市。药用为一水合物, 临床用于防治流感和其它急性病毒性呼吸道感染<sup>[1]</sup>。

文献<sup>[2]</sup>以 5-乙酰氧基-1,2-二甲基吡啶-3-羧酸乙酯(**6**)为原料, 经溴代、缩合、Mannich 反应及成

盐反应制得 **1**(图 1)。**6**无市售品, 本文参考文献<sup>[3]</sup>, 以对苯醌(**2**)和 3-氨基巴豆酸乙酯(**3**)为起始原料, 经 Nenitzescu 反应、*O*-酰化、*N*-烃化制得 **6**, 收率 47.6%。再按文献<sup>[2]</sup>方法制得 **1**, 并将最后两步改为一锅法完成, 简化了操作, 收率 81.2%(文献<sup>[2]</sup>: 73.2%), 以 **6** 计收率 48.0%, 未达到文献<sup>[2]</sup>水平(61.4%)。反应总收率 22.9%。

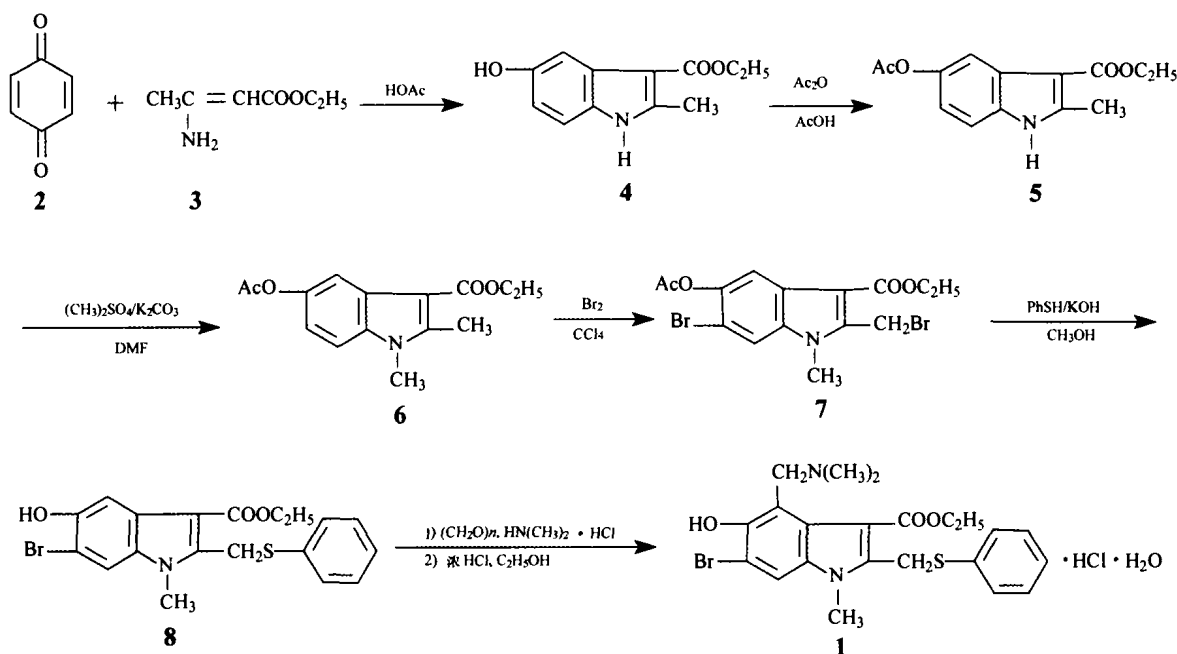


图 1 **1** 的合成路线

### 实验部分

熔点采用毛细管法测定, 温度计未校正; Carlo Erba 1106 型元素分析仪; ARX-300 型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司, 内标 TMS, 溶剂 DMSO-*d*<sub>6</sub>)。

收稿日期: 2002-12-02

作者简介: 王 钝(1973), 女, 博士, 讲师, 从事药物化学研究。

宫 平(1964), 男, 博士, 教授, 从事药物化学研究。

Tel: 024-23882925

E-mail: wangduncn@hotmail.com; gongping37@sina.com

**2** 和 **3** 为工业品, 其它试剂及溶剂均为分析纯。

**5-羟基-2-甲基-1*H*-吡啶-3-羧酸乙酯(**4**)**<sup>[3]</sup>

**2** (324g, 3.0mol) 加至冰醋酸(3.5L)中, 搅拌至溶, 于 45℃滴加 **3** (258g, 2.0mol), 加毕加热至 80℃搅拌反应 5.5h, 冷却。抽滤, 用 50%丙酮洗涤滤饼, 干燥后得粗品(365g)。用甲醇重结晶, 得类白色针状结晶 **4** (296g, 67.5%), mp 203.5~205℃(文献<sup>[3]</sup>: 62%, mp 207~208℃)。

**5-乙酰氧基-2-甲基-1*H*-吲哚-3-羧酸乙酯 (5)** [3]

4 (598g, 2.73mol) 加至乙酸 (1.2L) 中, 加入乙酸酐 (514ml, 5.46mol) 后回流反应 2.5h, 冷却。将反应液缓慢倾至水 (3.5L) 中, 冷至室温后抽滤, 用甲醇洗涤滤饼, 干燥后得粗品 (737g)。用甲醇-环己烷 (1:1) 重结晶, 得白色固体 5 (634g, 89%), mp 151.5~154°C (文献 [3]: 153~154.5°C)。

**5-乙酰氧基-1,2-二甲基-1*H*-吲哚-3-羧酸乙酯 (6)**

5 (634g, 2.43mol) 加至 DMF (3.3L) 中, 加入无水碳酸钾 (502g, 3.64mol) 后, 搅拌下于 100°C 缓慢滴加硫酸二甲酯 (154ml, 3.64mol), 滴毕同温反应 4h。反应液冷至室温, 搅拌下加入水 (4L), 静置析晶, 抽滤, 滤饼水洗后干燥, 得粗品 (610g), 用甲醇重结晶, 得到白色固体 6 (530g, 79.3%), mp 157~159°C。

**5-乙酰氧基-6-溴-2-溴甲基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-羧酸乙酯 (7)** [2]

6 (544g, 1.98mol) 加至四氯化碳 (5.8L) 中, 搅拌下缓慢滴加溴 (633g, 3.96mol), 滴毕搅拌回流反应至反应液中红棕色消失, 冷却。静置析晶, 抽滤, 得浅棕色固体 (745g), 用异丙醇重结晶, 得到白色絮状固体 7 (588.6g, 68.6%), mp 178~180.5°C (文献 [2]: 87%, mp 179~180°C)。

**6-溴-5-羟基-1-甲基-2-苯基硫甲基-1*H*-吲哚-3-羧酸乙酯 (8)** [2]

氢氧化钾 (52.1g, 0.93mol) 溶于甲醇 (1.3L) 中, 加入苯硫酚 (34.1g, 0.31mol) 后搅拌 10min, 再加入 7 (135g, 0.31mol), 室温搅拌反应 24h。反应液倾入水 (3.9L) 中, 用稀盐酸调至 pH1~2, 析出沉淀, 抽滤, 滤饼水洗后干燥, 得浅黄色粉末状固体 8 (112.2g, 86.2%), mp 196~197.5°C (文

献 [2]: 96.4%, mp 196~197°C)。

**盐酸阿比朵尔-1-水合物 (1-水合物)**

乙醇 (2.0L) 中加入多聚甲醛 (39.5g, 1.31mol) 和二甲胺盐酸盐 (249.9g, 3.07mol), 搅拌 10min 后加入浓盐酸 (30.7ml), 再搅拌 5min 后加入 8 (493.5g, 1.17mol), 加热至 70°C 反应 1h。减压浓缩至剩约 1/3, 冷至 0~5°C, 放置 3h, 析出淡黄色结晶。抽滤, 用丙酮洗涤滤饼, 干燥, 粗品用丙酮-乙醇-水 (3:1:1) 重结晶, 得白色结晶 1-水合物 (505.5g, 81.2%) (文献 [2]: 两步收率 73.2%)。MS (*m/z*): 477 (*M*+1, Br=79), 479 (*M*+1, Br=81)。元素分析 (C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S · HCl · H<sub>2</sub>O) 计算值 (实测值, %): C 49.68 (49.52), H 5.27 (5.08), N 5.27 (5.25), Cl 6.68 (6.55), S 6.02 (6.22)。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1.25 (t, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.74 [s, 6H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.70 (s, 3H, =NCH<sub>3</sub>), 4.19 (q, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.74 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>S-), 4.91 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>N=), 7.31~7.36 (m, 5H, -PhH), 8.03 (s, 1H, indole-7-H), 9.11 (br s, 1H, HCl), 9.43 (s, 1H, -OH)。纯度 98.8% (HPLC 法)。

**参考文献:**

- [1] Glushkov RG. Arbidol [J]. *Drugs Future*, 1992, 17 (12): 1079-1081.
- [2] Grinev AN, Pershin GN. Preparation of ethyl 6-bromo-5-hydroxy-4-dimethylaminomethyl-1-methyl-2-phenylthiomethylindole-3-carboxylate hydrochloride monohydrate as a virucide, immunostimulant, and interferon inducing agent [P]. WO: 90/08135, 1990-07-26. (CA 1991, 114: 61925z)
- [3] Bell MR, Oesterlin R, Beyler AL. Isomeric Mannich bases derived from ethyl 5-hydroxy-2-methylindole-3-carboxylate [J]. *J Med Chem*, 1967, 10: 264-266.

**Synthesis of Arbidol Hydrochloride**

WANG Dun, WU Xiu-Jing, GONG Ping\*

(School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016)

**ABSTRACT:** Arbidol hydrochloride was synthesized from *p*-benzoquinone and ethyl 3-aminocrotonate by Nenitzescu reaction, *O*-acylation, *N*-methylation to give ethyl 5-acetoxy-1,2-dimethyl-1*H*-indole-3-acetate which underwent bromination, condensation and Mannich reaction with an overall yield of 22.9%.

**Key Words:** arbidol hydrochloride; antiviral drug; synthesis