

苯基四氮唑类化合物的合成与抗组胺释放活性研究

李志裕¹, 陆平波¹, 季 晖², 邵 卿², 尤启冬^{1*}, 刘 潇¹

(中国药科大学 1. 药物化学教研室, 2. 药理学教研室, 江苏 南京 210009)

摘要: 为寻找疗效更好的抗过敏哮喘药物, 本文在对这类药物构效关系研究的基础上, 以塔赞司特为先导化合物, 设计并合成了酰胺基苯基四氮唑类化合物。以间硝基苯胺为原料, 经环合、氢化还原得重要中间体 3-(5-(1H-四氮唑)基)苯胺, 最后经酰胺化反应共合成了 8 个目标化合物, 化合物结构经核磁、质谱、元素分析确证, 并对其进行了非特异及特异性抗组胺活性研究。其中化合物 NP03 对 compound 48/80 诱导的 SD 大鼠肥大细胞非特异性组胺释放的抑制作用与阳性对照药相当。

关键词: 塔赞司特; 抗组胺; 苯基四氮唑

中图分类号: R916.1

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 10-1112-06

Synthesis and anti-histamine release activity of phenyl tetrazole compounds

LI Zhi-yu¹, LU Ping-bo¹, JI Hui², SHAO Qing², YOU Qi-dong^{1*}, LIU Xiao¹

(1. Department of Medicinal Chemistry, 2. Department of Pharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: Ongoing effort to find novel antiasthmatic drugs led to the design and synthesis of a series of compounds bearing phenyl tetrazole group based on the SAR study. The important intermediate 3-(1H-tetrazol-5-yl) benzenamine was synthesized from *m*-nitroaniline via cyclization and hydrogenation. Followed by amidation, eight new target compounds were obtained. The structures of these compounds were confirmed with ¹H NMR, ESI-MS and elemental analysis. Their non-specific and specific anti-histamine effects in the mast cell were determined. Compound NP03 could inhibit non-specific histamine release induced by compound 48/80 in mast cell of SD rats.

Key words: Tazanolast; anti-histamine; phenyl tetrazole

哮喘属于常见的慢性疾病, 已经引起世界各国的普遍重视和关注。近 20 年来的研究表明, 哮喘的本质是以嗜酸性粒细胞浸润为主的变态反应性炎症, 主要是 I 型变态反应^[1]。大多数过敏性哮喘具有特应征的表现, 对多种外界变应原的刺激, 过度的产生特异性免疫球蛋白。该抗体与肥大细胞和嗜碱性白细胞膜上的特异受体结合, 当再次接触该类抗原时, 抗原与抗体结合, 使肥大细胞及嗜碱性白细胞脱颗粒, 释放炎症介质。组胺被认为是哮喘发病过程的第一介

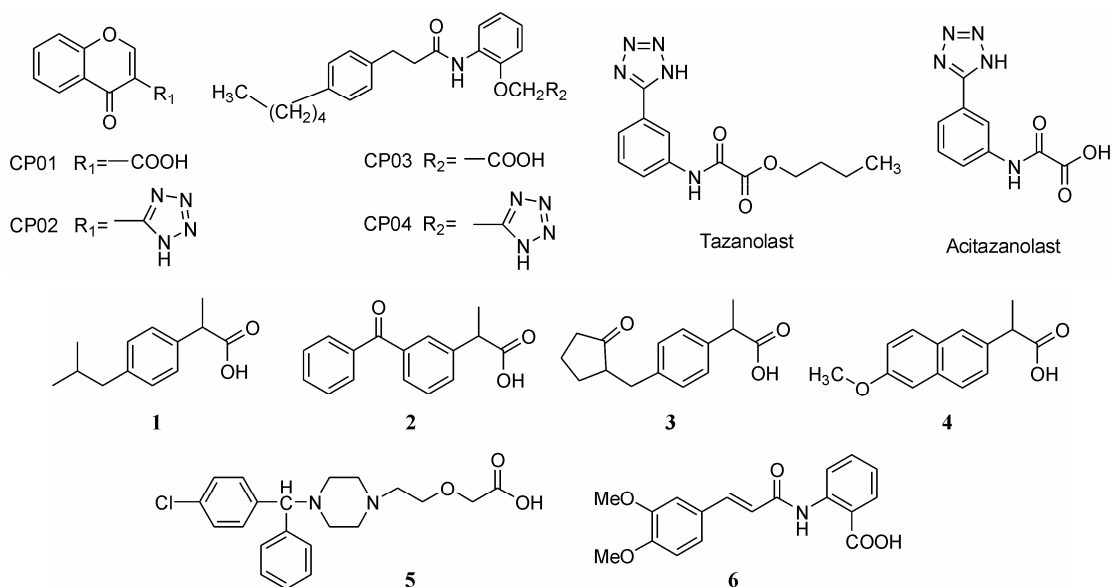
质, 大部分组胺贮存于组织肥大细胞和血循环嗜碱性细胞的胞浆颗粒中。

文献报道, 色满-3-羧酸 (CP01) 无抗过敏作用, 将它的 3 位羧基用生物电子等排体四氮唑 (CP02) 取代后, 具有抗过敏性哮喘的活性^[2]。文献报道化合物 CP03 具有抗哮喘的功效, 其四氮唑电子等排体 (CP04) 活性比 CP03 作用更强, 由此推测芳基四氮唑基团可能与上述化合物的抗过敏性哮喘作用相关^[3]。

1990 年日本三井 (Wakamoto) 公司开发上市了平喘新药塔赞司特 (tazanolast)^[4]。动物实验表明, 该

收稿日期: 2009-05-05.

*通讯作者 Tel: 86-25-83271351, E-mail: youqidong@gmail.com



药对被动皮肤过敏反应及变态反应性哮喘有明显的缓解作用。它能抑制大鼠肥大细胞和人神经末梢白细胞中组胺的游离,抑制各种动物和人的肺切片中组胺和慢反应物质的游离,用于支气管哮喘。塔赞司特类化合物的构效关系尚不明确,人们发现其水解产物(acitazanolast)依然具有良好的抗哮喘活性,由此推测塔赞司特结构中的3-酰胺基苯基四氮唑可能为此类药物的活性必需基团^[5]。

为寻找药效更好的抗过敏抗哮喘新化合物,从塔赞司特的结构出发,保留其结构中的3-酰胺基苯基四氮唑的结构,将其酰胺基团进行结构优化。首先,将酰胺取代基进行延长或者缩短,设计了两个新化合物:NP01和NP02;另外,考虑到非甾体抗炎药和已知抗变态反应药物都具有抑制炎症介质组胺释放的作用,如布洛芬(1)、酮洛芬(2)、洛索洛芬(3)、萘普生(4)和西替利嗪(5)等,为芳基烷酸类非甾体抗炎药物,它们不仅能抑制前列腺素的合成,而且对组胺、5-羟色胺、激肽及补体等其他炎症介质均有不同程度的抑制作用^[6-9],因此,利用上述非甾体抗炎药物结构中的羧基,将3-胺基苯基四氮唑的氨基酰胺化,得到了一系列3-酰胺基苯基四氮唑化合物:NP03, NP04, NP05, NP06, NP07,以期获得抗炎和抗变态作用效果更好的药物。此外,曲尼司特(6)是抗变态反应药物,用于轻中度各类支气管哮喘的预防,其结构中含有酰胺基苯甲酸结构,用生物电子等排体四氮唑代替结构中的羧基后,所设计的新化合物

NP08中就有了塔赞司特的药效团:3-酰胺基苯基四氮唑结构。

中间体3-(1H-四氮唑-5-基)苯胺(b)以间硝基苯甲腈为原料,经与叠氮钠环合、催化氢化得到^[10,11],相应取代羧酸与氯化亚砷制得的酰氯或酸酐(合成路线1)。目标化合物的合成通法如合成路线2所示,将相应取代羧酸与氯化亚砷制得的酰氯或酸酐与3-(1H-四氮唑-5-基)苯胺进行酰胺化反应,即可获得目标化合物,新化合物NP01~NP08的图谱数据见表1。

药理试验结果

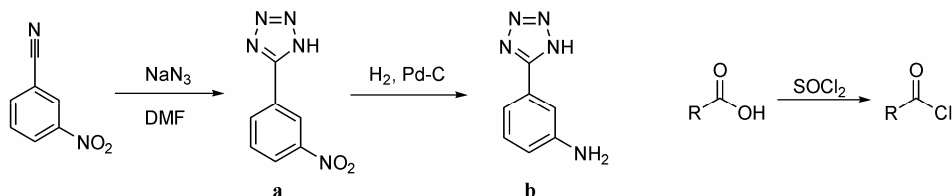
1 对非特异性组胺释放的抑制试验结果

表2结果显示,塔赞司特以及NP03在 $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时可以抑制由compound 48/80引起的组胺释放(组胺释放率与溶剂对照组相比较, $P < 0.01$),且NP03与塔赞司特的抑制作用没有显著性差异。

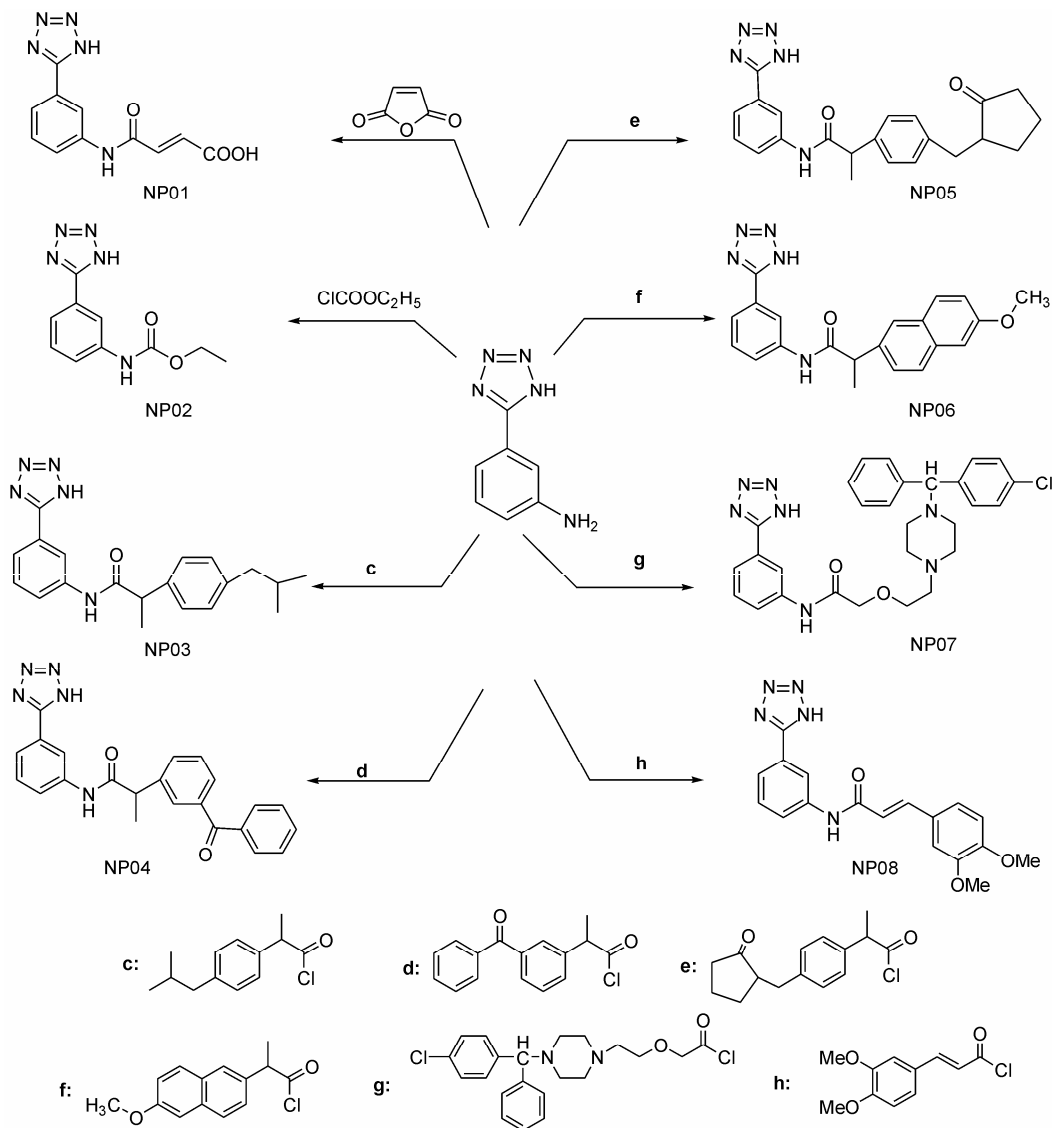
进一步观察活性化合物NP03在低浓度($1 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)下对非特异性组胺释放的抑制作用(表3),结果显示,塔赞司特在 $1 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的浓度下亦能抑制compound 48/80诱导的组胺释放,而NP03在该浓度下效果不明显。

2 对特异性组胺释放的抑制试验结果

表4结果显示,塔赞司特在 $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时可以抑制卵蛋白所引起的特异性组胺释放,而合成的衍生物NP01~NP08作用不明显。



Scheme 1 General synthetic route of intermediate



Scheme 2 The synthetic route of compounds NP01–NP08

讨论

组胺是一种高效的生物活性介质，与哮喘的发生有着密切的关系，在哮喘的发病机制中占有重要地位^[12]。肥大细胞 (MC) 是人类速发型过敏反应的始动细胞，MC 是体内组胺来源的主要细胞之一，广泛分布于结缔组织、黏膜组织及血管周围，激活的 MC 释放各类介质参与宿主对刺激因子的反应^[13]。本

文分别考察了新化合物 NP01~NP08 对 MC 非特异性及特异性组胺释放的影响。在非特异性组胺释放试验中，compound 48/80 能使肥大细胞内的蛋白质发生磷酸化反应，出现脱颗粒并释放组胺^[14]。研究表明，化合物 NP03 在 $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时可以显著降低 compound 48/80 引起的组胺释放 ($P < 0.01$)。在特异性组胺释放试验中，经致敏获得的肥大细胞与致敏

Table 1 The physical and chemical data of NP01–NP08

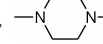
Compd. No.	Elemental analysis/%			IR (KBr) / cm^{-1}	MS (m/z)	^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$)
	Calcd (Found)					
	C	H	N			
NP01	50.97 (50.99)	3.50 (3.60)	27.02 (27.11)	3 288, 1 693, 1 630, 1 562, 1 556, 1 484	259[M] $^{+}$, 258[M-H] $^{-}$	6.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H, -CH=), 6.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H, =CH-), 7.52–7.75 (m, 3H, Ar-H), 8.45 (s, 1H, Ar-H), 10.61 (s, 1H, -CONH-)
NP02	51.50 (51.74)	4.75 (4.68)	30.03 (30.13)	3 554, 3 300, 1 698, 1 537, 1 460, 1 283, 1 247	234[M+H] $^{+}$, 256[M+Na] $^{+}$	1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H, -CH $_3$), 4.16 (q, J = 7.5 Hz, 2H, -CH $_2$ -), 7.46–7.63 (m, 3H, Ar-H), 8.27 (s, 1H, Ar-H), 9.92 (s, 1H, -CONH-)
NP03	68.75 (68.83)	6.63 (6.47)	20.04 (20.17)	3 495, 3 313, 2 953, 1 656, 1 593, 1 577, 1 531, 1 126	350[M+H] $^{+}$	0.81-0.83 (d, J = 9.0 Hz, 6H, (-CH $_3$) $_2$), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH $_3$ -), 1.77 (m, 1H, -CH-), 2.38 (d, J = 6.0 Hz, 2H, Ar-CH $_2$ -), 3.85 (q, J = 9.0 Hz, 1H, -COCH-), 7.09 (d, J = 6.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.48–7.75 (m, 3H, Ar-H), 8.41 (s, 1H, Ar-H), 10.33 (s, 1H, -CONH-)
NP04	69.51 (69.44)	4.82 (4.93)	17.62 (17.58)	3 484, 1 648, 1 594, 1 574	420[M+Na] $^{+}$	1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH $_3$ -), 3.93 (q, J = 6.0 Hz, 1H, -CH-), 7.45–7.78 (m, 12H, Ar-H), 8.35 (s, 1H, Ar-H), 10.40 (s, 1H, -CONH-)
NP05	67.55 (67.43)	5.13 (5.32)	18.76 (18.52)	3 456, 3 310, 2 948, 1 668, 1 573, 1 501	389[M] $^{+}$	1.41 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH $_3$ -), 1.69 (m, 2H, -CH-), 1.91 (m, 2H, -CH-), 2.10–2.37 (m, 3H, -CH $_2$ -), 2.92 (d, J = 9.6 Hz, 2H, -CH $_2$ -), 3.84 (q, J = 6.9 Hz, 1H, -COCH-), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.49 (t, J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 8.37 (s, 1H, Ar-H), 10.30 (s, 1H, -CONH-)
NP06	67.85 (67.60)	5.95 (5.83)	17.98 (17.79)	3 486, 3 280, 2 929, 1 654, 1 582, 1 569, 1 501, 1 120	374[M+H] $^{+}$	1.52 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH $_3$ -), 3.87 (s, 3H, OCH $_3$ -), 3.99 (q, J = 6.0 Hz, 1H, -CH-), 7.13 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.46–7.83 (m, 7H, Ar-H), 8.39 (s, 1H, Ar-H), 10.37 (s, 1H, -CONH-)
NP07	63.21 (63.15)	5.68 (5.53)	18.43 (18.37)	3 416, 3 295, 2 970, 1 672, 1 530, 1 454, 1 135	532[M+H] $^{+}$	2.72–2.84 (m, 4H, -CH $_2$ CH $_2$ -), 3.39–3.47 (m, 8H,  , 4.19 (s, 2H, O-CH $_2$ -CO), 4.71 (s, 1H, -CH-), 7.21–7.90 (m, 12H, Ar-H), 8.52 (s, 1H, Ar-H), 10.26 (s, 1H, -CONH-)
NP08	61.53 (61.38)	4.88 (4.80)	19.93 (20.14)	3 531, 3 311, 1 669, 1 624, 1 573, 1 513, 1 264	351[M] $^{+}$, 350[M-H] $^{-}$	3.79 (s, 3H, CH $_3$ O-), 3.82 (s, 3H, CH $_3$ O-), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H, -CH=), 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H, =CH-), 7.03–7.85 (m, 6H, Ar-H), 8.51 (s, 1H, Ar-H), 10.43 (s, 1H, -CONH-)

Table 2 The inhibitory effects of histamine non-specific release by NP01–NP08 ($n = 6$)

Compd.	Concentration/mol·L ⁻¹	Release ratio of histamine/%
Control		91.47 ± 6.42**
Tazanolast	1×10 ⁻⁵	30.96 ± 7.37##
NP01	1×10 ⁻⁵	87.30 ± 6.86**
NP02	1×10 ⁻⁵	94.41 ± 6.17**
NP03	1×10 ⁻⁵	39.49 ± 6.51##
NP04	1×10 ⁻⁵	84.17 ± 4.26**
NP05	1×10 ⁻⁵	88.15 ± 4.35**
NP06	1×10 ⁻⁵	95.24 ± 4.58**
NP07	1×10 ⁻⁵	86.17 ± 4.15**
NP08	1×10 ⁻⁵	89.70 ± 4.23**

$P < 0.01$ vs control; ** $P < 0.01$ vs Tazanolast**Table 3** The inhibitory effect of histamine non-specific release by NP03 at low concentration ($n = 6$)

Compd.	Concentration/mol·L ⁻¹	Release ratio of histamine/%
Control		91.98 ± 5.71
Tazanolast	1×10 ⁻⁶	78.12 ± 4.62*
NP03	1×10 ⁻⁶	91.48 ± 2.56

* $P < 0.01$ vs control**Table 4** The inhibitory effect of histamine specific release by NP01–NP08 ($n = 6$)

Compd.	Concentration/mol·L ⁻¹	Release ratio of histamine/%
Control		93.93 ± 5.67
Tazanolast	1×10 ⁻⁵	44.54 ± 4.07
NP01	1×10 ⁻⁵	87.08 ± 5.76
NP02	1×10 ⁻⁵	92.07 ± 4.35
NP03	1×10 ⁻⁵	89.50 ± 2.28
NP04	1×10 ⁻⁵	94.77 ± 3.14
NP05	1×10 ⁻⁵	95.62 ± 2.30
NP06	1×10 ⁻⁵	93.73 ± 2.10
NP07	1×10 ⁻⁵	95.78 ± 2.00
NP08	1×10 ⁻⁵	95.56 ± 1.97

原卵蛋白发生特异性的抗原-抗体结合反应, 出现脱颗粒并释放组胺。研究表明, 在 $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时新化合物对特异性组胺释放的抑制作用不明显。

化合物 NP01 和 NP02 是保留塔赞司特的 3-酰胺基苯基四氮唑的结构, 分别将酰胺取代基进行延长或者缩短而设计的两个新化合物, 没有抗组胺释放活性, 说明塔赞司特的结构中, 酰胺取代基的草酰

基的长度是适宜的。

化合物 NP04~NP07 与化合物 NP03 一样都是利用非甾体抗炎药物结构中的羧基, 将 3-胺基苯基四氮唑的氨基酰胺化, 得到的一系列 3-酰胺基苯基四氮唑化合物, 但是它们的活性较弱, 结构上与 NP03 比较, 这些化合物的极性、取代基体积比较大, 可能是该类化合物活性较弱的原因。

综合上述初步的药理活性试验结果, 提示 NP03 有深入研究的价值, 对其进行一定的结构改造和修饰, 有望找到更好的抗过敏性哮喘药物的先导化合物。

实验部分

熔点用 XT-4 型双目显微熔点仪测定, 温度未校正; IR 谱用 Nicolet Impact 410 型傅立叶变换红外光谱仪测定, KBr 压片; 元素分析用 Elementar Vario EL III 型元素分析仪测定; ^1H NMR 谱用 Bruker AMX-300 型核磁共振仪测定, TMS 为内标; MS 谱以岛津 GCMS-QP2010 型质谱仪测定。试剂均为市售化学纯或分析纯产品, 除特别说明外, 不经处理直接使用。

1 5-(3-硝基苯基)-1H-四氮唑 (a) 的制备

将 14.8 g (0.10 mol) 间硝基苯腈、6.5 g (0.10 mol) 叠氮化钠、180 mL DMF 投入到 250 mL 的三颈瓶中, 搅拌, 加热, 于 120 °C 下反应 5 h, 冷却, 蒸除大部分 DMF 后, 加入 200 mL 水, 析出固体, 过滤, 烘干, 得白色固体 18.9 g, 收率 99.0%。

2 3-(5-(1H-四氮唑)基)苯胺 (b) 的制备

5-(3-硝基苯基)-1H-四氮唑 9.55 g (0.05 mol) 溶于 300 mL 95%乙醇中, 加入 10% Pd-C, 室温搅拌, 通氢气至反应体系不再吸氢为止。滤除 Pd-C, 蒸除溶剂, 干燥得浅黄色固体 7.90 g, 收率 98.1%。

3 N-[3-(5-(1H-四氮唑)基)苯基]-反丁烯二酸单酰胺 (NP01) 的合成

在反应瓶中加入 1.61 g (0.01 mol) b、8 mL 无水二氯甲烷和 0.98 g (0.010 mol) 顺丁烯酸酐, 室温下搅拌反应 8 h, 反应结束后过滤, 固体用 40%乙醇重结晶, 得到 2.37 g 黄色针状结晶, 收率 91.5%, mp >300 °C。

4 3-(1H-四氮唑-5-基) 苯胺基甲酸乙酯 (NP02) 的合成

在反应瓶中加入 1.61 g (0.01 mol) b 和 8 mL 无水二氯甲烷, 搅拌, 冰水浴冷却下滴入 1.08 g (0.01 mol)

氯甲酸乙酯, 滴完后在冰水浴中继续反应 0.5 h, 然后在室温反应 3 h, 反应完毕后减压蒸馏蒸除溶剂, 残留物中加入 6 mL 水, 浓盐酸酸化, 固体干燥后用乙酸乙酯-石油醚 (1:2.5) 重结晶, 得到略带浅黄色的产物 1.86 g, 收率 79.8%, mp 166~167 °C。

5 N-[3-(5-(1H-四氮唑))-苯基]-2-(4-异丁基苯基) 丙酰胺 (NP03) 的合成

将布洛芬 2.06 g (0.001 mol) 与 2 mL 二氯亚砷混合, 加热回流反应 40 min, 反应完毕后减压蒸去过量的二氯亚砷, 残留物中加入 5 mL 二氯甲烷溶解。制得酰氯-二氯甲烷溶液。

在另一反应瓶中加入 b 1.55 g (0.009 63 mol)、吡啶 2 mL 和 8 mL 二氯甲烷, 0 °C 下滴加上述制得的酰氯-二氯甲烷溶液, 滴完后在水浴上加热回流反应 2 h, 减压蒸去二氯甲烷, 残余物中加入 15 mL 水, 盐酸酸化, 析出固体, 得到的粗品用乙酸乙酯-石油醚 (1:3) 重结晶, 得到白色针状结晶 1.9 g, 收率 54.3%, mp 184~185 °C。

6 N-[3-(1H-四氮唑-5-基)苯基]-2-(3-苯甲酰苯基) 丙酰胺 (NP04) 的合成

按照 NP03 的制备方法, 用酮洛芬代替布洛芬, 得粗品 NP04, 经柱层析分离得到白色产物, 收率 65.1%, mp 129~130 °C。

7 N-[3-(1H-四氮唑-5-基)苯基]-2-(4-(2-氧代环戊烷-1-基甲基)苯基)丙酰胺 (NP05) 的合成

按照 NP03 的制备方法, 用洛索洛芬代替布洛芬, 得粗品 NP05, 经柱层析分离得到白色产物, 收率 55.1%, mp 119~121 °C。

8 N-[3-(1H-四氮唑-5-基)苯基]-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰胺 (NP06) 的合成

按照 NP03 的制备方法, 用萘普生代替布洛芬, 得粗品 NP06, 经柱层析分离得到白色产物, 收率 75.3%, mp 215~217 °C。

9 N-[3-(1H-四氮唑-5-基)苯基]-2-[2-[4-(4-氯苯基)苯甲基]-1-哌嗪基]乙氧基]乙酰胺 (NP07) 的合成

按照 NP03 的制备方法, 用西替利嗪代替布洛芬, 得到的粗品用 60%乙醇重结晶得到浅黄色的晶体 1.23 g, 收率 45.0%, mp 188~189 °C。

10 N-[3-(1H-四氮唑-5-基)苯基]-3,4-二甲氧基肉桂酰胺 (NP08) 的合成

按照 NP03 的制备方法, 用 3,4-二甲氧基肉桂酸^[15]代替布洛芬, 得到的粗品用乙醇重结晶, 得到浅黄色结晶 2.67 g, 收率 79.1%, mp 234~235 °C。

药理实验

1 对非特异性组胺释放的抑制试验

取受试物溶液 (浓度为 $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 1.0 mL, 37 °C 水浴 5 min, 加入肥大细胞悬液 100 μL , 共同孵育 10 min, 加入终浓度为 $1 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 compound 48/80 (Sigma 公司, LOT.: 094K4025) 200 μL 。继续孵育 10 min, 取出, 冰浴终止反应。样品经 $2\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心后, 取上清液 2.0 mL 转移到含 300 mg 氯化钠和 1.25 mL 正丁醇 (AR 级, 南京化学试剂有限公司) 的试管中, 再加入 $3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH 1 mL, 震荡, 离心, 取上层液 (正丁醇) 1 mL 加到含 2 mL 正庚烷 (AR 级, 南京化学试剂有限公司) 和 2 mL $0.12 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HCl 的试管中, 充分混和, 将水层转移到另一试管中, 搅拌下加入 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH 100 μL , 随即加入 0.2% 邻苯二甲醛 100 μL (国药集团化学试剂有限公司, 批号: T20041030), 2 min 后加入 $3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HCl 50 μL 终止反应。荧光分光光度计 (岛津 RF-530IPc 型) 检测荧光强度, 检测条件: 激发狭缝 5 nm, 发射狭缝 10 nm, 激发波长 350 nm, 吸收波长 436 nm。按下式计算组胺释放百分率: $[(\text{样品组胺释放} - \text{对照组胺释放}) / 100\% \text{组胺释放}] \times 100\%$ 。

2 对特异性组胺释放的抑制试验

取受试物溶液 (浓度为 $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 1.0 mL, 37 °C 恒温水浴 5 min, 加入致敏肥大细胞悬液 100 μL , 共同孵育 10 min, 加入 $10 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 含 Ca^{2+} $3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的卵白蛋白 (OVA, Sigma 公司, EC 232-692-7) 200 μL 。继续孵育 10 min, 取出, 冰浴中终止反应。样品处理同上法。

References

- [1] Sun GH, Liu J. Anti-asthma new drug development and international market dynamics [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 1997, 4: 16-17.
- [2] Qiu ZB. Drug Design [M]. Beijing: Higher Education Press. 2005: 103-105.
- [3] Nakai H, Konno M, Kosuge S, et al. New potent antagonists of leukotrienes C4 and D4.1. synthesis and structure-activity relationships [J]. J Med Chem, 1988, 31: 84-91.
- [4] Wakamoto Pharmaceutical Co. (Japan). Tazanolast [J]. Drugs Future, 1988, 13: 968-969.
- [5] Agata M, Goto H, Tsuruya Y, et al. Antiallergic properties of an orally effective agent, [[3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]amino] oxoacetic acid n-butylester [J]. Japan J Pharmacol, 1982, 32: 689-697.
- [6] Bianco S, Pieroni MG, Refini RM, et al. Could NSAIDs have a role as antiasthmatic agents? [J]. Drugs, 1994, 48: 9-15.
- [7] Bianco S, Robuschi M, Damonte C, et al. Bronchial response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in asthmatic patients [J]. Prog Biochem Pharmacol, 1985, 20: 132-142.
- [8] Robuschi M. Control of the bronchial tone [J]. Respiration, 1988, 54 (Suppl 1): 100-107.
- [9] Wang LS, Zhou YH, Liu BL, et al. Synthesis and antiallergic, antiinflammatory and analgesic activities of benzeneacetypiperazine derivatives [J]. Chin J Med Chem (中国药物化学杂志), 2000, 10: 5-8.
- [10] Finnegan WG, Henry RA, Lofquist R, et al. An improved synthesis of 5-substituted tetrazoles [J]. J Am Chem Soc, 1958, 80: 3908-3911.
- [11] Lunn WH, Schoepp DO, Calligaro R, et al. DL-tetrazol-5-ylglycine, a highly potent NMDA agonist, its synthesis and NMDA receptor efficacy [J]. J Med Chem, 1992, 35: 4608-4612.
- [12] Li JX, Ning YH, Qu CS. Treating bronchial asthma by histamine antagonist [J]. Chin J Pract Chin Mod Med (中华实用中西医杂志), 2004, 17: 2295-2296.
- [13] Sun RS. Markers of mast cell degranulation [J]. Foreign Med Sci (Clin Biochem Lab Med) (国外医学临床生物化学与检验学分册), 2001, 22: 100-101.
- [14] Yu QH, Wu CF, Gao DY, et al. Effects of 8 flavonoids on the release of histamine from rat peritonealmast cells [J]. J Shenyang Pharm Univ (沈阳药科大学学报), 1995, 12: 273-277.
- [15] Chen X, Wang S, Liu QS, et al. Synthesis of antiasthmatic drug-tranilast from vanillin [J]. Chin J Pharm (中国药学杂志), 1985, 16: 149-150.