

Synthese und Kristallstrukturanalyse von Azelastin

Gerhard Scheffler^a, Jürgen Engel^a, Bernhard Kutscher^a, William S. Sheldrick^b, Peter Bell^b

^a Asta Pharma AG, Postfach 100503, D-6000 Frankfurt am Main

^b Fachbereich Chemie, Universität, D 6750 Kaiserslautern

Eingegangen am 4. August 1987

Herrn Dr. Ansgar von Schlichtegroll zum 65. Geburtstag gewidmet

Azelastin-Hydrochlorid (ASTA A 5610), 4-(p-Chlorbenzyl)-2-(hexahydro-1-methyl-1H-azepin-4-yl)-1(2H)-phthalazinon-hydrochlorid (**2**) ist ein neues oral langanhaltend wirksames Antiallergikum und Asthmaphylaktikum. Ausgehend von Phthalsäureanhydrid werden zwei alternative Synthesewege von Azelastin-Hydrochlorid beschrieben. Die Röntgenstrukturanalyse von Azelastin-Monohydrat zeigt zwei unabhängige Moleküle A und B mit bemerkenswerten Konformationsunterschieden. Die strukturellen Unterschiede werden im Hinblick auf Struktur-Wirkungs-Beziehungen diskutiert.

Synthesis and X-Ray-Structure Analysis of Azelastine

Azelastine hydrochloride, 4-(p-Chlorobenzyl)-2-(hexahydro-1-methyl-1H-azepin-4-yl)-1(2H)-phthalazinone-hydrochloride (**2**) is a new orally effective, highly potent and long-acting antiallergic agent.

Starting with phthalic acid anhydride two alternative syntheses of Azelastine hydrochloride are described. X-ray crystallographic analysis of Azelastine monohydrate shows two independent molecules A and B with remarkable conformational differences. The structural differences and conclusions with regard to structure-activity-relationships will be discussed.

Azelastin-Hydrochlorid (ASTA A 5610), 4-(p-Chlorbenzyl)-2-(hexahydro-1-methyl-1H-azepin-4-yl)-1(2H)-phthalazinon-hydrochlorid (**2**) wurde aufgrund seines pharmakologischen Profils aus einer Reihe benzyl-substituierter Phthalazinone für die klinische Entwicklung ausgewählt^{1, 2}. Azelastin ist ein oral wirksames, hochpotentes und langwirkendes Antiallergikum/Asthmaphylaktikum³. Azelastin besitzt starke Histamin-H₁-Rezeptor-blockierende Eigenschaften und zeigt ebenfalls Leukotrien-Rezeptor-antagonistische Aktivität^{4a}) sowie anti-PAF-Wirkung^{4b}). Azelastin greift auch in die allergische und nicht-allergische Freisetzung von Histamin und die „Slow reacting substances of Anaphylaxis“ ein⁵. In zahlreichen klinischen Studien konnte die antiallergische Wirksamkeit von Azelastin belegt werden⁶. Wir berichten hier nun über die Synthese von Azelastin-Hydrochlorid und die Röntgenstrukturanalyse von Azelastin-Monohydrat.

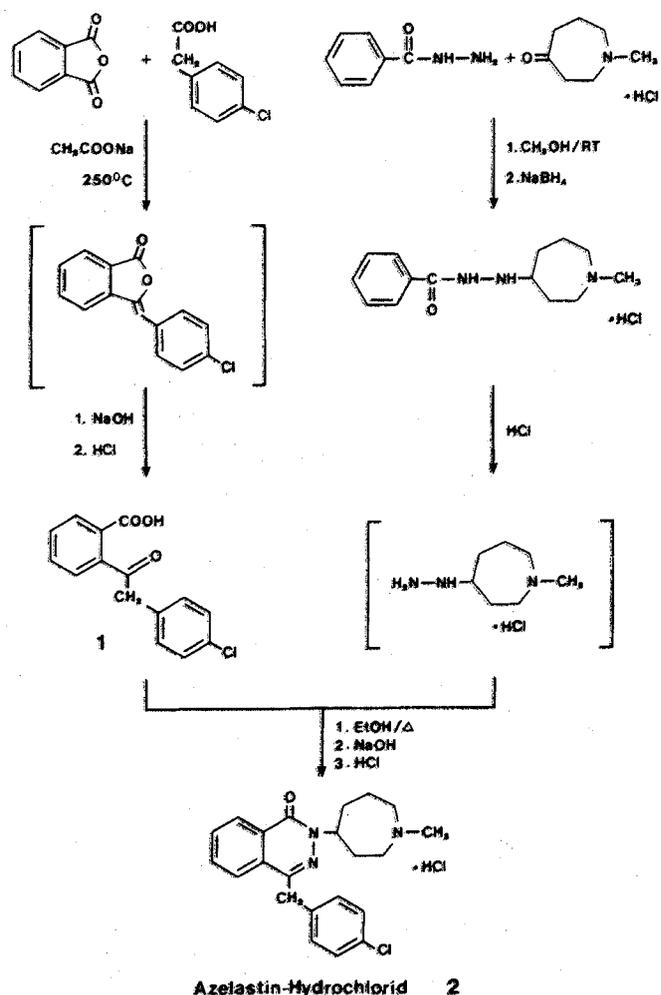
Synthese

Analog der bereits veröffentlichten radioaktiven Synthese von ¹⁴C-Azelastin⁷) wird der Wirkstoff, ausgehend von Phthalsäureanhydrid, in vier Stufen hergestellt. Phthalsäureanhydrid wird mit p-Chlorphenylelessigsäure in Gegenwart von Natriumacetat zu p-Chlorbenzaldehydphthalid umgesetzt⁸), das durch alkalische Hydrolyse und anschließendes Ansäuern 2-p-Chlorphenylacetyl-benzoesäure (**1**) ergibt. Die Kondensation von (**1**) mit 1-(Hexahydro-1-methyl-1H-azepin-4-yl)-hydrazin, das aus dem entspr. 2-benzoylierten Hydrazin durch saure Verseifung gewonnen wird, ergibt die freie Base von Azelastin, die mittels etherischer HCl in das Azelastin-Hydrochlorid (**2**) überführt wird (Formelschema 1, Variante A).

1-(Hexahydro-1-methyl-1H-azepinyl)-2-benzoylhydrazin wird, ausgehend von 1-Methyl-hexahydro-azepin-4-on⁹) durch Umsetzung mit Benzoylhydrazid und anschließende Hydrierung des entstandenen Hydrazons erhalten.

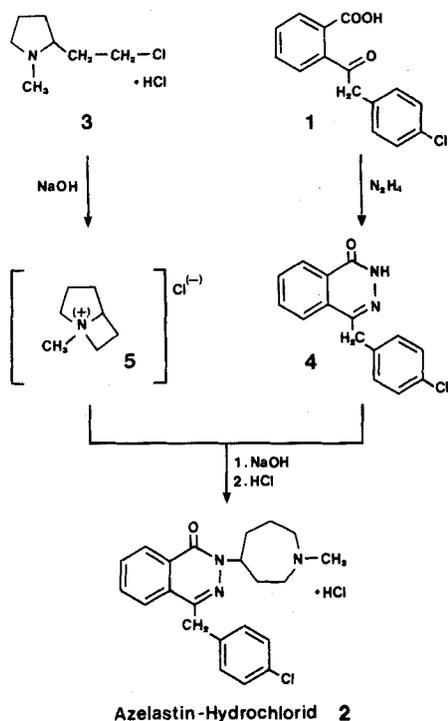
In einem alternativen Syntheseweg (Variante B) wird Azelastin-Hydrochlorid (**2**) entspr. Formelschema 2 ausgehend von 2-(2-Chlorethyl)-1-methyl-pyrrolidin **3**^{10a, b}) durch Alky-

lierung des Na-Salzes von 4-Chlorbenzyl-phthalazinon (**4**) hergestellt. Unter den basischen Reaktionsbedingungen ent-



Formelschema 1: Synthese von Azelastin-Hydrochlorid nach Variante A

steht intermediär aus **3** durch intramolekulare Alkylierung das 1-Methyl-1-azabicyclo-[3.2.0]-heptan-System **5**^{10b}. Die anschließende Ringöffnung führt zu einem Gemisch vom 4-substituierten Perhydroazepin-Ring in **2** und zu einem Nebenprodukt mit einem 2-substituierten Pyrrolidinyl-Ring. Die Vorstufe **4** wird aus **1** durch Umsetzung mit Hydrazin-sulfat und NaOH erhalten.



Formelschema 2: Synthese von Azelastin-Hydrochlorid nach Variante B

Röntgenstrukturanalyse

Azelastin Monohydrat $C_{22}H_{24}N_3OCl \cdot H_2O$ kristallisiert aus Ethanol/ H_2O triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$ mit den Gitterkonstanten $a = 12.736(3)$, $b = 16.538(6)$, $c = 10.652(4)$ Å, $\alpha = 107.96(5)$, $\beta = 93.24(5)$, $\gamma = 77.35(4)^\circ$, $V = 2082.3(9)$ Å³, $D_{\text{ber}} = 1.27$ g·cm⁻³, $F(000) = 844$.

Die Gitterkonstanten (2θ Reflexe, $22^\circ < 2\theta < 60^\circ$) und die Röntgenintensitäten (Θ - 2Θ -Betrieb, Abtastgeschwindigkeit 0.90 bis 4.02°/min, Abtastbreite $(0.90^\circ + 0.14 \tan \Theta)^\circ$, 2Θ -Meßbereich $\leq 110^\circ$, Meßtemperatur 20 °C) wurden auf einem Enraf-Nonius CAD4-Diffraktometer mit CuK α -Strahlung an einem Kristall von 0.06 · 0.49 · 0.12 mm Größe bestimmt. Von 5222 gemessenen wurden 3592 unabhängige Reflexe mit $F_o^2 \geq 2.0 \sigma(F_o^2)$ verwendet. Es wurde eine empirische Absorptionskorrektur ($\mu = 18.0$ cm⁻¹, maximale Transmission 76.9 %, minimale Transmission 58.6 %) angebracht. Die Struktur wurde durch direkte Methoden (MULTAN-82) gelöst und zu $R = 0.100$, $R_w = 0.102$ verfeinert. Hierbei wurden die Gewichte nach $w = [\sigma^2(F_o) + 0.005 F_o^2]^{-1}$ berechnet. Der relativ hohe R-Wert ist bedingt durch die schlechte Kristallqualität einerseits und durch die ausgeprägte thermische Bewegung der Atome des siebengliedrigen Rings im zweiten unabhängigen Molekül B [N(20), C(17)-C(23)] andererseits. Diese Atome konnten nur mit isotropen Temperaturfaktoren verfeinert werden. Die große thermische Bewegung dieser Atome deutet auf eine konformative Flexibilität im kristallinen Zustand; eine Fehlordnung wurde nicht festgestellt. Alle anderen Nichtwasserstoffatome erhielten anisotrope Temperaturfaktoren. Die Positionen der H-Atome (ausgenommen für die Atome C(17)-C(23) im Molekül B) wurden geometrisch

berechnet, die der H-Atome der Wassermoleküle wurden verfeinert. Die letzte Differenzfouriersynthese wies 3 Maxima von ca. 1 eÅ⁻³ auf im Bereich des Azepinrings des Moleküls B und war ansonsten konturlos.

Die Lageparameter der Nichtwasserstoffatome mit den isotropen Temperaturfaktoren sind in Tab. 1 aufgeführt. Die Bindungsabstände, die Bindungswinkel, die anisotropen Temperaturfaktoren und die Positionen der H-Atome sind auf Wunsch bei den Autoren (W. S. S.) abrufbar bzw. im FIZ Karlsruhe hinterlegt.

Tabelle 1: Lagerparameter der Atome ($\cdot 10^4$) mit äquivalenten Temperaturfaktoren (Å²·10³)

	x	y	z	U
Molekül A				
Cl(1)	824(2)	2011(2)	3394(3)	86(2)
O(15)	2437(4)	-352(3)	10653(5)	56(4)
N(15)	2361(4)	279(4)	9020(6)	42(4)
N(16)	2770(5)	384(4)	7932(6)	42(4)
N(20)	-533(5)	1596(6)	7448(8)	69(6)
C(1)	1783(6)	1464(6)	4247(8)	55(6)
C(2)	2239(7)	1930(6)	5335(9)	64(7)
C(3)	3016(7)	1499(6)	6019(8)	61(6)
C(4)	3292(6)	605(6)	5606(8)	49(6)
C(5)	2824(7)	155(6)	4497(8)	56(6)
C(6)	2063(7)	580(6)	3808(8)	62(6)
C(7)	4147(6)	122(5)	6338(8)	53(6)
C(8)	3730(6)	-24(5)	7535(7)	41(5)
C(9)	4417(6)	-583(4)	8197(7)	41(5)
C(10)	5485(6)	-1008(5)	7777(8)	54(6)
C(11)	6089(7)	-1514(5)	8466(9)	59(6)
C(12)	5663(7)	-1619(5)	9569(9)	57(6)
C(13)	4613(6)	-1211(5)	9996(8)	49(5)
C(14)	3992(6)	-702(5)	9293(7)	39(5)
C(15)	2886(6)	-265(5)	9731(8)	42(5)
C(17)	1257(6)	789(5)	9418(8)	47(5)
C(18)	437(6)	432(5)	8420(9)	65(6)
C(19)	269(7)	746(8)	7192(9)	89(8)
C(20)	-903(8)	1756(10)	6230(11)	150(13)
C(21)	-174(8)	2328(7)	8242(12)	90(9)
C(22)	160(7)	2328(6)	9634(10)	77(7)
C(23)	1259(6)	1743(5)	9656(8)	59(6)
Molekül B				
Cl(1)	2012(2)	3614(2)	9120(3)	108(2)
O(15)	5190(5)	6938(4)	4649(6)	79(5)
N(15)	5701(5)	6297(4)	6261(7)	55(5)
N(16)	5561(5)	6154(4)	7441(7)	52(5)
N(20)	8978(7)	4901(6)	6783(8)	173(5)
C(1)	2714(8)	4413(6)	9144(11)	73(7)
C(2)	2507(8)	5191(7)	10160(11)	90(8)
C(3)	3113(8)	5800(6)	10183(10)	79(7)
C(4)	3888(7)	5648(5)	9241(8)	54(6)
C(5)	4069(7)	4870(6)	8253(8)	59(6)
C(6)	3479(8)	4245(6)	8182(8)	65(7)
C(7)	4575(7)	6306(5)	9347(8)	58(6)
C(8)	4660(6)	6501(5)	8054(7)	45(5)
C(9)	3788(6)	7062(5)	7595(8)	45(5)
C(10)	2811(7)	7349(5)	8269(8)	55(6)
C(11)	2035(7)	7984(6)	7788(9)	63(6)
C(12)	2202(7)	8160(6)	6631(9)	64(6)
C(13)	3170(7)	7794(5)	5958(8)	64(6)
C(14)	3968(6)	7234(5)	6421(8)	48(5)
C(15)	4978(7)	6836(5)	5696(9)	56(6)
C(17)	6774(7)	5852(6)	5590(9)	70(3)
C(18)	7611(8)	6251(7)	6595(12)	115(4)
C(19)	8775(9)	5771(5)	6559(14)	182(6)
C(20)	9999(10)	4643(8)	7293(14)	218(8)
C(21)	8863(9)	4202(6)	5667(11)	143(5)
C(22)	7975(9)	4362(8)	4703(12)	130(5)
C(23)	6869(8)	4872(7)	5354(10)	85(3)
Wassermoleküle				
O(11)	2604(4)	8228(4)	1600(6)	62(4)
O(12)	4546(6)	8048(5)	2978(8)	103(6)

Molekülstruktur

Azelastin kristallisiert zusammen mit einem Kristallwassermolekül. In der triklinen Elementarzelle befinden sich zwei unabhängige Moleküle A und B, die auffallend unterschiedliche Konformationen aufweisen (Abb. 1). Im ersten Molekül weisen die Torsionswinkel N16–C8–C7–C4 bzw. C8–C7–C4–C3 Werte von -10.9° bzw. 84.2° im zweiten Molekül -104.9° bzw. -133.0° auf. Somit ist der intramolekulare N(20) . . . Cl(1)-Abstand im Molekül A wesentlich kürzer als im Molekül B (5.03 im Vergleich zu 10.17 Å). Auch die Konformationen der siebengliedrigen Ringe unterscheiden sich, wie durch die relativen Positionen der Atome C(20) und die unterschiedlichen Torsionswinkel (z. B. N(15)–C(17)–C(23)–C(22): A = $+160.9^\circ$, B = -178.1°) verdeutlicht wird.

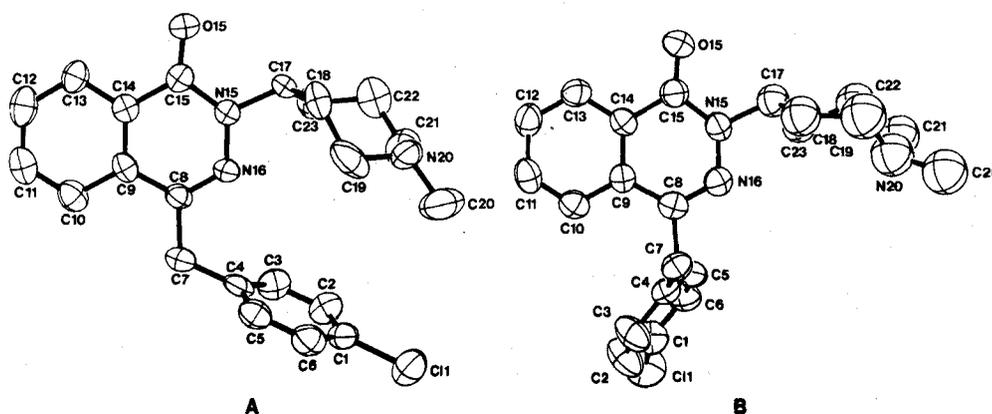


Abb. 1: Molekülstrukturen A und B der Azelastin-Röntgenstrukturanalyse (ORTEP-plot)

Diskussion

Der Vergleich der beiden unabhängigen Molekülstrukturen A und B zeigt, daß trotz geringer Unterschiede im 7-gliedrigen Ring die Lage und die Distanz des basischen Stickstoffatoms relativ zum planaren Phthalazinonenteil konstant ist (ca. 8.0 Å). Unter Zugrundelegung der umfassenden Arbeit von Borea et al.^{11a)} und Casy et al.^{11b, c)} mit dem Vergleich von verschiedenen Histamin-H₁-Rezeptor-Antagonisten und der Erstellung eines stereochemischen Vektormodells der Antihistaminwirkung kommt diesem Abstand und den unterschiedlichen Konformationen des Benzylrestes besondere Bedeutung zu. Das dort vorgeschlagene Pharmakophormodell für optimale antihistaminische Aktivität geht von einem 3-Punkt-Modell aus, in dem der Abstand des basischen Stickstoffatoms zum aromatischen Rest mit 6.21 Å und der Abstand zwischen den beiden aromatischen Resten mit 4.9 Å relativ fixiert ist. Die aus den Azelastin-Kristallstrukturen resultierenden Abstände des aliphatischen Stickstoffs zum Zentrum des die Aromaten verbindenden Pyridazinonteils und somit auch der Abstand zum Schwerpunkt des aromatischen Rests mit ca. 8.0 Å (Vergleich 6.21 Å) sind jedoch größer als bei den klassischen Antihistaminika, wodurch die Unterschiede im Wirkungsspektrum und der antiasthmatischen Wirksamkeit von Azelastin erklärbar werden. Die beiden Azelastin-Moleküle A und B unterscheiden sich je-

doch besonders durch die unterschiedlichen Abstände des basischen Stickstoffatoms und des Phthalazinonteils zum benzylichen Aromatenkern. Die Distanz der beiden aromatischen Reste variiert somit im Vergleich zum 3-Punkt-Modell (4.9 Å) zwischen 6.48 Å in Form A und 4.8 Å in Form B. Konformationsenergieberechnungen und komplementäre NMR-Spektroskopie in Lösung sollten weiteren Aufschluß über die Bedeutung der zwei unterschiedlichen Azelastin-Kristallkonformationen und entsprechende Rückschlüsse auf die biologische Wirkung von Azelastin geben¹²⁾. Weiterführende Untersuchungen werden in unseren Laboratorien initiiert und im Rahmen eines „molecular modeling“-Projekts zum Ziele der Auffindung von Struktur-Konformations-Wirkungs-Beziehungen und der Optimierung der Azelastin-Leitsubstanz betrieben.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Mettler FP5, unkorrigiert. – IR-Spektren: Perkin-Elmer (Modell 157). – ¹H-NMR-Messungen: Varian-T60, Tetramethylsilan als int. Standard. – Massenspektren: Finnigan-4021 (EI-Verfahren). – Mikroanalysen: Perkin-Elmer-Gerät (Modell 240).

2-(p-Chlorphenacetyl)-benzoesäure (1)

148 g (1 mol) Phthalsäureanhydrid werden mit 204 g (1.2 mol) 4-Chlorphenylessigsäure und 4.1 g (0.05 mol) Natriumacetat 3 h auf 245–250 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird dem Gemisch Ethanol zugesetzt, die Kristalle werden abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet. Zu dem entstandenen 4-Chlorbenzalphthalid werden unter Rühren 350 ml verdünnte NaOH zugesetzt und 2 h am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt, filtriert und das Filtrat mit verdünnter HCl angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. bei 50 °C getrocknet. Ausbeute 202.7 g (74 %), Schmp. 142–143 °C.

Variante A

4-(p-Chlorbenzyl)-2-(hexahydro-1-methyl-1H-azepin-4-yl)-1-(2H)-phthalazinon hydrochlorid (2) (Azelastin Hydrochlorid)

71 g (0.25 mol) 2-Benzoyl-1-(hexahydro-1-methyl-1H-azepin-4-yl)hydrazin-HCl (hergestellt aus 1-Methyl-hexahydroazepinon-4⁹⁾) durch Umsetzung mit Benzoylhydrazid und Hydrierung des entstandenen Hydrazons) wird in 250 ml 23%iger Salzsäure gelöst und 3 h zum Sieden erhitzt. An-

schließend wird die ausgefallene Benzoesäure mit Methylenchlorid extrahiert. – Zu der wäßrigen Lösung werden 68.6 g (0.25 mol) der Ketocarbonsäure **1** und eine Lösung von 42.5 g KOH in 800 ml Methanol gegeben, dann wird 2 h unter Rühren zum Sieden erhitzt. Danach wird das Methanol i. Vak. abdestilliert, zum Rückstand werden 1500 ml H₂O und 250 ml 2N-NaOH gegeben. Die ausfallende Azelastinbase wird abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet.

Die Base wird in 500 ml Aceton unter leichtem Erwärmen gelöst, vom Unlöslichen abfiltriert und mit Isopropanol-HCl auf ca. pH 3 eingestellt. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abgesaugt, mit kaltem Aceton gewaschen, i. Vak. getrocknet und aus 600 ml 96%igem Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 65.4 g (62 %), Schmp. 224–226 °C. – IR(KBr): 1660 cm⁻¹ (C=O); 735 cm⁻¹ (C-Cl). – ¹H-NMR (60 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.5 ppm (br, 1H, Azepinring; H an N⁺), 8.3 ppm (m, 1H, Phthalazinon; H an C-8), 8.0 ppm (m, 3H, Phthalazinon; H an C-5, C-6, C-7), 7.48 ppm (s, 4H, p-Chlorphenyl-Substituent), 5.32 ppm (m, 1H, Azepinring; H an C-4), 4.42 ppm (s, 2H, –CH₂-Aryl), 3.3 ppm (m, 4H, Azepinring; H an C-2 und C-7), 2.82 ppm (s, 3H, H₃C an N⁺), 1.9–2.5 ppm (m, 6H, Azepinring; H an C-3, C-5, C-6). – MS(EI): m/z = 381 (M⁺ Base; ³⁵Cl). – C₂₂H₂₃ClN₃O·Cl (418.4) Ber. C 63.1 H 6.02 Cl 17.0 N 10.0 O 3.8 Gef. C 62.9 H 6.0 Cl 17.5 N 10.1 O 3.7.

Variante B

4-(p-Chlorbenzyl)-1(2H)-phthalazinon (**4**)

30.6 g 2-(p-Chlorphenyl)-benzoesäure (**1**) und 16 g Hydrazinsulfat werden in einer Lösung von 9.4 g NaOH in 250 ml Wasser gelöst und 2 h zum Sieden erhitzt. Die ausgefallene Festsubstanz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 27 g (90 %) 4-(p-Chlorbenzyl)-1(2H)-phthalazinon. Schmp. 220–222 °C.

4-(p-Chlorbenzyl)-2-(hexahydro-1-methyl-1H-azepin-4-yl)-1(2H)-phthalazinon-hydrochlorid (**2**)

20 g 2-(2-Chlorethyl)-N-methylpyrrolidin-HCl werden in eine Lösung von 4.4 g NaOH in 20 ml Wasser gegeben und auf 70 °C erwärmt. Diese Lösung tropft man in ein auf 70 °C erwärmtes Gemisch aus 27 g **4** und 40 ml 50%iger NaOH und rührt 1 h bei gleicher Temp. Nach Abkühlen und Verdünnen mit Wasser wird die ungelöste Substanz in Methylenchlorid aufgenommen und mit verdünnter HCl extrahiert. Der saure Extrakt wird mit KOH alkalisiert, das ausgefallene Öl wieder in Methylenchlorid gelöst, getrocknet und eingeengt. Das zu über 90 % d. Th. erhaltene Rohprodukt wird in das Sulfat überführt und umkristallisiert. Nach Basenfrei-

setzung wird das Hydrochlorid hergestellt und das so erhaltene Azelastin Hydrochlorid aus Ethanol umkristallisiert.

Aus dem Filtrat der Umkristallisation läßt sich 4-(p-Chlorbenzyl)-2-[2-(N-methylpyrrolidin-2-yl)-ethyl]-1(2H)-phthalazinon isolieren. Schmp. (Hydrochlorid): 206–207 °C.

Literatur

- 1 Drugs of the Future 5, (3), 123 (1980).
- 2 H. J. Zechel, N. Brock, D. Lenke und A. Achterrath-Tuckermann, *Arzneim.Forsch.* 31, 1184 (1981).
- 3 K. Tasaka und M. Akagi, *Arzneim. Forsch.* 29, 488 (1979).
- 4a N. Chand, K. Nolan, W. Diamantis, J. L. Jr. Perhach und R. D. Sofia, *J. Allergy. Clin. Immunol.* 71, 149 (1983).
- 4b A. Achterrath-Tuckermann, K.-H. Weischer und I. Szelenyi, *Pharmacology* 1987, in press.
- 5 N. Chand, J. Pillar, V. Natarajan, W. Diamantis und R. D. Sofia, *Pharmacologist* 25, 181 (1982).
- 6 S. Ollier, C. A. L. Gould, und R. J. Davies, *J. Allergy Clin. Immunol.* 78, 358 (1986).
- 7 G. Scheffler, H. Bekel und E. Schaumlöffel, *Arzneim.Forsch.* 33, 1515 (1983).
- 8 In Anlehnung an R. Weiss, *Org. Synth.* 13, 10 (1933).
- 9 J. Diamond, W. F. Bruce und F. T. Tyson, *J. Org. Chem.* 30, 1840 (1965).
- 10a J. P. Bourquin, G. Schwarb, G. Gamboni, R. Fischer, L. Ruesch, S. Guldimann, V. Theus, E. Schenker und J. Renz, *Helv. Chim. Acta* 41, 1072 (1958).
- 10b A. Ebnoether und E. Jucker, *Helv. Chim. Acta* 47, 745 (1964).
- 11a P. A. Borea, V. Bertolasi und G. Gilli, *Arzneim.Forsch.* 36, 895 (1986).
- 11b A. F. Casy und R. R. Ison, *J. Pharm. Pharmacol.* 22, 270 (1970).
- 11c A. F. Casy, *Chemistry and structure-activity relationships of synthetic antihistamines*, in Rocha, Silva ed.: *Handbook of Experimental Pharmacology*, S. 175–214, Springer Verlag, Berlin 1978.
- 12 Ähnliche Strukturbeziehungen wurden kürzlich auch unter Zugrundelegung der Röntgenstrukturanalyse des antiallergischen Wirkstoffs Astemizol angestellt: F. Janssens, M. A. C. Janssen, F. Awonus, C. J. E. Niemegeers und G. V. Busche, *Drug Development Research* 8, 27 (1986).

[Ph 393]