

非洛地平的合成

河北医学院药理学系 (河北省石家庄市, 050017) 马桂林 黎文志 付 焱

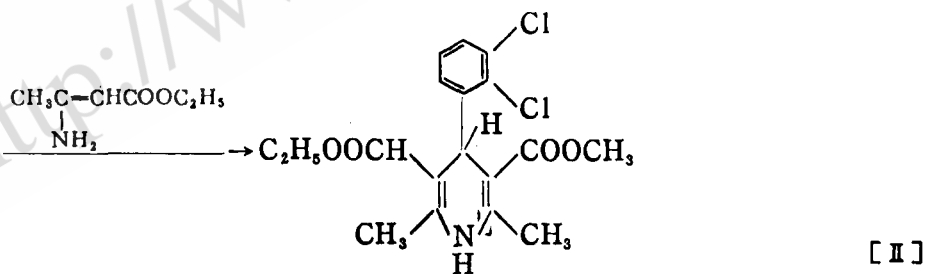
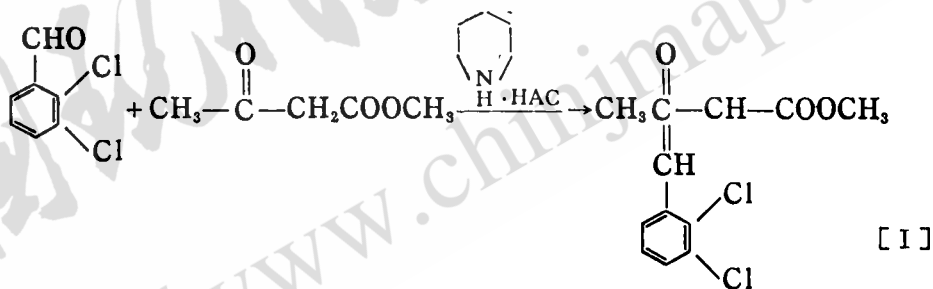
石翠英* 范伟杰* 赵爱格* 杜战江*

非洛地平 Felodipine, 化学名称: 2,6-二甲基-4-(2', 3'-二氯苯基)-1,4-二氢吡啶-3,5-二羧酸-3-甲酯-5-乙酯。由瑞典阿斯特拉 Astra公司首创, 1988年在瑞典、丹麦上市, 国外使用的商品名: Hydac; Munobal; Plenil。为5 mg或10 mg的缓释片。

本品是一个强的全身动脉血管扩张剂, 同时还是肾动脉扩张剂。从对大鼠门静脉及心肌的活性比率来看^[1], 硝苯吡啶是14:1;

地尔硫草是7:1; 维拉帕米是1.4:1; 非洛地平是100:1, 这表明本品有高度血管选择性。本品不同于其它二氢吡啶化合物, 在电生理实验中证实它可延长A-H^[2]。本品适用于高血压、心绞痛、充血性心衰的防治, 有利尿作用并能与β-阻滞剂合用。每天口服用量是硝苯吡啶的二分之一, 作用与硝苯吡啶相似, 副作用也相似^[3]。

合成路线



实验部分

熔点均未校正。质谱用英国 VG 20-253, 核磁共振仪用 FX-90Q, TMS 为内标。TLC 用硅胶 GF254 (青岛海洋化工厂), 展开剂 A:

石油醚(60~90℃): 氯仿: 乙酸乙酯 = 4:2:4;
B: 石油醚(60~90℃): 氯仿: 乙酸乙酯 = 4:3:3;
C: 石油醚(60~90℃): 氯仿: 乙酸乙酯 = 5:3:2, 显色用 2537 Å 短波紫外线分析仪, 日本岛津 UV-210 分光光度计。

一、2,3-二氯乙酰乙酸甲酯苯叉[Ⅰ]的制备^[4]

50 ml 长颈圆底烧瓶上装油水分离器, 烧瓶内加 1.75 g (0.01 mol) 2,3-二氯苯甲醛, 乙酰乙酸甲酯 1.16 g (0.01 mol), 苯 30 ml、哌啶醋酸盐 20 mg, 加热回流 3.5 h, TLC 控制反应终点。反应液用 5 ml 水/次洗三次, 无水硫酸镁干燥过夜, 减压蒸去苯, 得浅黄色固体, 加 5 ml 异丙醇搅拌, 放置过夜, 析出白色结晶, 过滤, 用异丙醇重结晶得 2 g [Ⅱ], 收率 72.7%, mp. 82~84℃, TLC 检测显示无杂点

二、2,6-二甲基-4-(2', 3'-二氯苯基)-1,4-二氢吡啶-3,5-二羧酸-3-甲酯-5-乙酯[Ⅱ]的制备

将[Ⅰ] 2.87 g (0.01052 mol) 投入 50 ml 圆底烧瓶中, 加 10 ml 叔丁醇缓缓加热溶解, 然后加入 1.3 g (0.01 mol) 氨基巴豆酸乙酯, 室温反应 4 d, 反应液呈浅黄绿色, 将烧瓶放入冰水中充分冷却, 析出浅黄色结晶, 抽滤得[Ⅱ] 1 g, 滤液减压蒸去叔丁醇, 得浅黄色粘稠物, 加 4 ml 异丙醚搅拌, 使杂质溶解, 析出浅黄色结晶, 抽滤, 得[Ⅱ] 2 g, 两份粗品合并, 用异丙醚重结晶得 2.69 g 浅

黄白色结晶, 收率 70%。mp 144~145℃ (文献 145℃^[6]), TLC 检测, 展开剂 (A) Rf: 0.79, (B) Rf: 0.375, (C) Rf: 0.466, 无杂点, 均显示一点, 斑点为天兰色, 在紫外区 300~190 nm 扫描, 最大吸收为 235.5 nm。¹HNMR (ppm, CDCl₃), δ 1.20 (t, 3H, J = 8.0 Hz, -CH₃), 2.27 (s, 6H, 2 × CH₃-C=), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (q, 2H, J = 8.0 Hz, -CH₂O-), 5.46 (s, 1H, 4-H), 5.75 (s, br, 1H, NH), 7.2 (dd, J₁ = 6.8 Hz, J₂ = 8.2 Hz, 1H, 5'-H), 7.28 (dd, J₁ = 2.5 Hz, J₂ = 6.8 Hz, 1H, 4'-H), 7.32 (dd, J₁ = 2.5 Hz, J₂ = 8.2 Hz, 1H, 6'-H)。质谱 M/e 384, M-1 383, 368, 355, 310, 210。

参 考 文 献

- [1] Ljung B: Drugs 1985, 29 (Suppl 2): 46
- [2] Donna: Drugs 1987, 34(11): 578
- [3] Aberg H et al: Drugs 1985, 29 (Suppl 2): 117
- [4] 日本公开特许昭 53-53638 (CA 1978, 89: 179714y)
- [5] US 1981, 4264611 (EP 1980, 7293, CA 1980, 93: 26283q)