

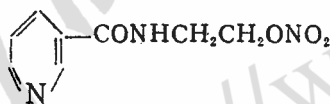
尼可地尔合成工艺改进

赵桂森¹ 袁玉梅 (山东医科大学药化教研室, 济南 250012)

张林娜 (山东医科大学附属医院, 济南 250012)

尼可地尔(Nicorandil, 1)化学名为N-(2-羟基乙基)烟酰胺硝酸酯, 是冠状动脉扩张剂, 适用于无症状的心肌缺血和充血性心力衰竭, 能明显减少心绞痛发作率。其特点是作用时间长, 而且口服有效。其作用机制是降低心脏前负荷和后负荷, 刺激心血管, 特别是心外膜冠状动脉扩张, 同时明显降低心肌耗氧量^[1]。

尼可地尔的合成国内外已有报道^[2,3], 我们参考文献^[3]按下列合成路线制备, 并进行了改进: 文献^[3]是先制成(1)的盐酸盐, 再用碳酸氢钠中和后, 用氯仿提取, 处理较繁杂。我们将(2)与(3)反应生成的(1), 采用重结晶的方法分离, 简化了操作步骤。产品结构经元素分析、IR确定, 与文献^[3]资料相符合。



1 实验部分

1.1 氨基乙醇硝酸酯(2)^[4]

将发烟硝酸95 g置于三颈瓶中, 冰盐浴冷却至-8℃, 搅拌, 缓慢滴加氨基乙醇9.5 g (0.15 mol), 滴加完毕, 于0℃继续搅拌1 h, 减压蒸除过量硝酸, 将剩余物倾入200 ml冷乙醚中, 析出白色沉淀, 抽滤至干, 得产品(2)22 g, 收率86%, mp 10℃。

1.2 烟酰氯盐酸盐(3)

将烟酸6 g (0.05 mol), 氯化亚砷10 ml置于

园底烧瓶中, 加热回流2 h, 减压蒸除过量氯化亚砷, 干燥, 得白色固体6.3 g, 收率70%, mp 153~155℃(文献^[5]155~156.5℃)。

1.3 尼可地尔(1)

将碳酸氢钠11 g、水33 ml、(2)3.7 g (0.02 mol)、氯仿40 ml置于三颈瓶中。冰浴冷却, 搅拌, 分次加入(3)5.5 g (0.04 mol), 使温度不超过5℃, 加毕, 继续搅拌0.5 h。分出氯仿层, 水层用氯仿提取(20 ml×2), 合并提取液和氯仿层, 用10%碳酸钾溶液洗涤, 水洗。无水硫酸镁干燥, 减压蒸除氯仿, 用乙醚-乙醇(体积比1:1)重结晶, 得白色针状结晶3 g, 收率71%, mp 92~93℃(文献^[3]93℃)。元素分析(%)实测值(理论值): C 45.69(45.50), H 4.51(4.29), N 20.13(19.90), IR (KBr压片) (ν cm⁻¹): 3245 (-NH), 1628 (-ONO₂)。

参考文献

- 1 李环. 钾通道开放剂与缺血性心脏病. 国外药讯, 1993, (1): 22
- 2 邢为凡, 张效联, 姜凯玲等. 抗高血压新药烟浪丁的合成. 医药工业, 1983(11): 2
- 3 Hiroyuki Nagano, Iwatsuki, Takashi, et al. Nitric Ester of N-(2-Hydroxyethyl) nicotinamide and Pharmaceutical Use. United States Patent 4, 200, 640, Apr 29, 1980
- 4 Dynamit AG, Vorm AN. Monoethanolamine Dinitrate. Germany Patent 517832, 1930 [CA], 1931, 25:2740
- 5 Ernst Spath, Hans Spitzer. Chlorides of Some Simple Pyridine-and Quinolinecarboxylic Acids. Ber. 1926, 59B:1477[CA], 1926, 20:3294

收稿日期: 1994-11-23

¹ 赵桂森, 男, 33岁。1991年山东医科大学药化专业硕士研究生毕业, 讲师。