

· 药物化学 ·

抗心绞痛药阿里尼定的合成

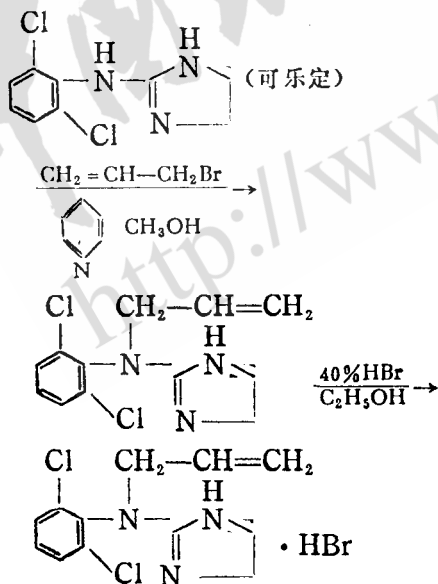
姜 晔 顾旭初 吴晓兰 许 晖 王莉明 (南京药物研究所, 南京 210009)

摘要 报道了阿里尼定的合成并进行了初步药理试验, 结果显示该药能显著减慢心率, 但对血压、心电图各项指标影响甚微。

关键词 阿里尼定 抗心绞痛

阿里尼定(Alinidine), 化学名为2-[N-烯丙基-N-(2,6-二氯苯基)氨基]-2-咪唑啉, 是由德国和奥地利联合研制的具有特殊作用机理的心血管药物, 药理上应用的是氢溴酸盐。动物实验表明: 阿里尼定直接作用于窦房结, 抑制阴离子通道, 减慢心率^[1], 抗心律失常, 抗心肌缺血^[2], 临床应用于治疗心绞痛、心肌梗塞、心律失常^[3], 我们在查阅文献^{[4][5]}的基础上, 合成了阿里尼定, 熔点与文献相符。经元素分析、UV、IR、¹H-NMR、MS, 解析与结构相符。

1 阿里尼定(氢溴酸盐)的合成路线:



2 实验部分

2.1 2-[N-烯丙基-N-(2,6-二氯苯基)氨基]-2-

咪唑啉(阿里尼定)的合成^[5]:

将可乐定11.6 g 和溴丙烯 17.4 ml 混合, 加入 6 ml 无水吡啶, 再加无水甲醇60 ml, 回流反应15 h, 减压蒸去溶剂, 用10%盐酸溶解, 所得油状物, 用乙醚 30 ml × 2 提取, 提取液弃去, 水层用碳酸钾中和并碱化至 pH 9 ~ 10, 得近白色固体, 抽滤, 压干, 红外灯烘干, 称重11.3 g, 收率83%, 测熔点为130 ~ 131°C(文献^[4]127 ~ 129°C)

2.2 2-[N-烯丙基-N-(2,6-二氯苯基)氨基]-2-咪唑啉氢溴酸盐的合成:

阿里尼定10 g, 溶于无水乙醇, 加入40%氢溴酸10.4 ml, 加热, 冷却, 析出白色晶体, 抽滤, 用冷无水乙醇洗涤, 得白色晶体 8 g, 熔点: 194.5 ~ 196°C(文献^[6]193 ~ 194°C), 收率61.5%。

元素分析:

测试值 C 41.00, 41.15; H 3.99, 4.01; N 12.01, 12.01;

理论值 C 41.05; H 4.02; N 11.97;

IR(KBr 压片) cm^{-1} :

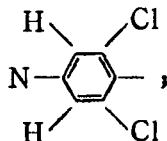
3050, 2970, 1620, 1460, 1400, 1280;

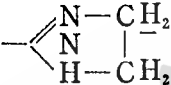
UV($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) nm :

270, 278

¹H-NMR($\text{DMSO}-d_6$) ppm , 90 MHz;

7.46 ~ 7.77, m, 3H;



- 5.64~6.01, m, 1H; $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$;
 5.10~5.37, m, 2H; $-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$;
 4.39, d, 2H; $-\text{NCH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$;
 3.74, m, 4H, 

MS(m/2): 269, 268

经初步动物实验, 该药可显著减慢心率, 但对血压与心电图指标影响甚微(实验动物: 大白鼠)。

参 考 文 献

- 1 Harron DWG. et al. Pharmacology and potential therapeutic uses of the specific bradycardiac agent alinidine. Eur. Heart J, 1985, 6:722
- 2 Boucher, Michel, Chassaing, Claude, Chapuy, Eric. Cardiac electrophysiologic effects of alinidine, a specific bradycardic

agent in the conscious dog, Plasma concentration response relations. J cardiovasc Pharmacol, 1995, 25(2):229

- 3 陈传民 烯丙尼定的药理与临床应用. 中国医院药学杂志, 1992, 12(9): 396
- 4 Stehle Helmut, Daniel Helmut, Kobinger Walter et al, Chemistry, Pharmacology and structure-activity relationships with a new type of imidazolines exerting a specific bradycardic action at a cardiac site. J Med Chem, 1980:1217
- 5 Arndts, Dietrich, Schingnitz, Guenter, Streuer, Ilse; Pharmaceutical [containing 2-CN-2,6-dichloro-phenyl-N-allylamino]imidazolene-2] as cytoprotective meclium. Ger. Offen. DE 3620,433 (Cl. A61K 31/415) 23 Dec 1987, Appl. 18 Jun. 1986, 4pp.
- 6 Merck Index 1989, 234

Synthesis of Antianginal Drug Alinidine and Its Preliminary Pharmacological study

Jiang Yi, Gu Xu-chu, Wu Xiao-lan, Xu Hui

(Nanjing Institute of Materia Medica, Nanjing 210009)

Abstract The present paper reported the synthesis method of alinidine. The preliminary pharmacological study showed that alinidine could markedly reduce the heart rate without apparently affecting the blood pressure and various parameters of EKG.

Key words alinidine, antianginal, synthesis

(on page 33)