

西尼地平的合成工艺改进

辜正一, 朱源(江苏大学药学院, 江苏 镇江 212001)

摘要:目的 改进二氢吡啶类钙拮抗剂西尼地平的合成工艺。方法 以肉桂醇为原料,经酯化、氨化和缩合-环合而得。结果 所得产物结构经红外光谱、核磁共振氢谱及质谱确证,总收率 57.3%。结论 改进后的合成工艺简单、合理可行。

关键词:西尼地平;合成;抗高血压

中图分类号:TQ460.6 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2006)03-0204-02

Improved synthesis of cilnidipine

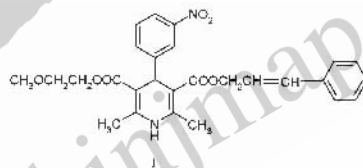
GU Zheng-yi, ZHU Yuan (School of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the synthetic procedure of cilnidipine. **METHODS** Cilnidipine was synthesized from cinnamyl alcohol by esterification, aminization and condensation-cyclization. **RESULTS** The structure of the product was confirmed by IR, MS and ¹H-NMR. The overall yield of the improved procedure was 57.3%. **CONCLUSION** This improved procedure was simple, reasonable and feasible.

KEY WORDS: cilnidipine; synthesis; antihypertensive

西尼地平(Cilnidipine, **1**), 化学名为(±)-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-1,4-二氢吡啶-3,5-二羧酸 2-甲氧乙基(E)-3-苯基-2-丙烯基双酯,是由日本 Fujirebio 制药公司开发的一种新型二氢吡啶类钙拮抗剂。1995 年在日本首次上市^[1]。

文献^[2]以 3-硝基苯甲醛为原料,先与乙酰乙酸肉桂酯缩合得 2-(3-硝基亚苄基)乙酰乙酸肉桂酯,再与 β-氨基巴豆酸 2-甲氧乙酯进行加成-环合反应,得西尼地平。试验发现,由于难以得到较纯的乙酰乙酸肉桂酯,而导致第一步缩合反应的杂质较多,需进行柱层析分离,影响了放大生产。经过考虑,我们设计了另一条路线,以肉桂醇为原料,参考乙酰乙酸异丁酯的方法^[3],先与双烯酮生成乙酰乙酸肉桂酯,不经纯化,直接通氨气,制备 β-氨基巴豆酸肉桂酯,所得粗品经干燥后,直接与尼莫地平的中间体 2-(3-硝基亚苄基)乙酰乙酸 2-甲氧乙酯反应,得西尼地平粗品,再用无水乙醇重结晶即得精品。整个反应过程操作简单,产品质量好,总收率达 57.3%。合成路线如下。



1 仪器

熔点用毛细管法测定,温度未经校正;IR 谱用 Nicolet Impact 410 型红外光谱仪测定, KBr 压片; ¹H-NMR 谱用 BRUKER ACF-500 型核磁共振仪测定;质谱用 Agilent 1100 LC/MSD 质谱仪测定。

2 乙酰乙酸肉桂酯(3)的制备

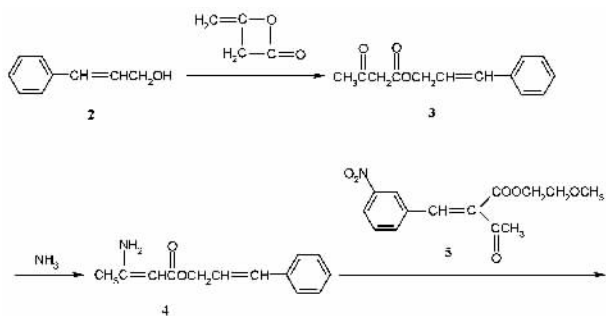
取肉桂醇 400 g (2.98 mol)和三乙胺 1 mL 加入 1000 mL 三颈瓶中,搅拌下将反应液预热至 75 °C 左右,滴加双烯酮 253 g (3.01 mol),控制滴加速度,使液温保持在 75 ~ 80 °C,约 2.5 h 滴毕,于 85 ~ 90 °C 搅拌反应 3.5 h,冷却即得化合物 **3**。

3 β-氨基巴豆酸肉桂酯(4)的制备

将 **3** 54.5 g (0.25 mol)和无水乙醇 50 mL 加入 250 mL 三颈瓶中,搅拌下,控温 5 °C 左右通入干燥氨气 4 h,放置 4 h,减压抽除未反应的氨气,冷冻结晶,抽滤得类白色晶体,真空干燥得化合物 **4** 39.5 g, mp 38 ~ 41 °C, 收率 72.8%。

4 西尼地平(1)的制备

将 **4** 21.7 g (0.10 mol)、**5** 29.3 g (0.10 mol)和无水乙醇 140 mL 加入 250 mL 反应瓶中,搅拌回流 4 h,冷却析晶,抽滤得粗品,用无水乙醇重结晶,得淡黄色晶体(**1**) 38.8 g,收率 78.8%。mp 108 ~ 110 °C (文献^[4]: 109.5 °C)。IR (KBr, cm⁻¹): 3295(NH), 1697(C=O), 1649, 1623(C=



C), 1524, 1348(NO₂)。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 2.36 (3H, s, CH₃), 2.38(3H, s, CH₃), 3.30(3H, s, -OCH₃), 3.52 ~ 3.56(2H, m, CH₃OCH₂CH₂-), 4.14 ~ 4.23(2H, m, CH₃OCH₂CH₂-), 4.66 ~ 4.76(2H, m, -CH₂-CH=CH-), 5.18(1H, s, CH), 6.21(1H, s, NH), 6.24(1H, dt, -CH₂-CH=CH-), 6.54(1H, d, -CH₂-CH=CH-), 7.25 ~ 7.36(6H, m, ArH), 7.69(1H, dd, ArH), 7.98(1H, dd, ArH), 8.16(1H, s, ArH)。MS (ESI (+) 70V, m/z): 531.3 ([M + K]⁺, 100%), 515.3 ([M + Na]⁺), 493.3 ([M + H]⁺)。

参考文献

[1] Mealy N, Castaner J. Cilnidipine[J]. *Drugs Future*, 1996, 21

(3): 249-253.

- [2] Kutsuma T, Ikawa H, Sato Y. Antihypertensive 1,4-dihydropyridines having a conjugated ester: US 4672068 [P]. 1987-6-9. (CA1986, 104: 207168x)
- [3] 武引文, 颜廷仁, 聂辉, 等. 间尼索地平的合成[J]. *中国医药工业杂志*, 1989, 20(3): 104-105.
- [4] Ishijima C, Nishiwaki T, Hirayama K, *et al.* Chemical structure and physico-chemical properties of 2-methoxyethyl (E)-3-phenyl-2-propen-1-yl(±)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)pyridine-3,5-dicarboxylate (FRC-8653) [J]. *Iyakuhin Kenkyu*, 1992, 23(5): 547-557.

收稿日期: 2005-01-22