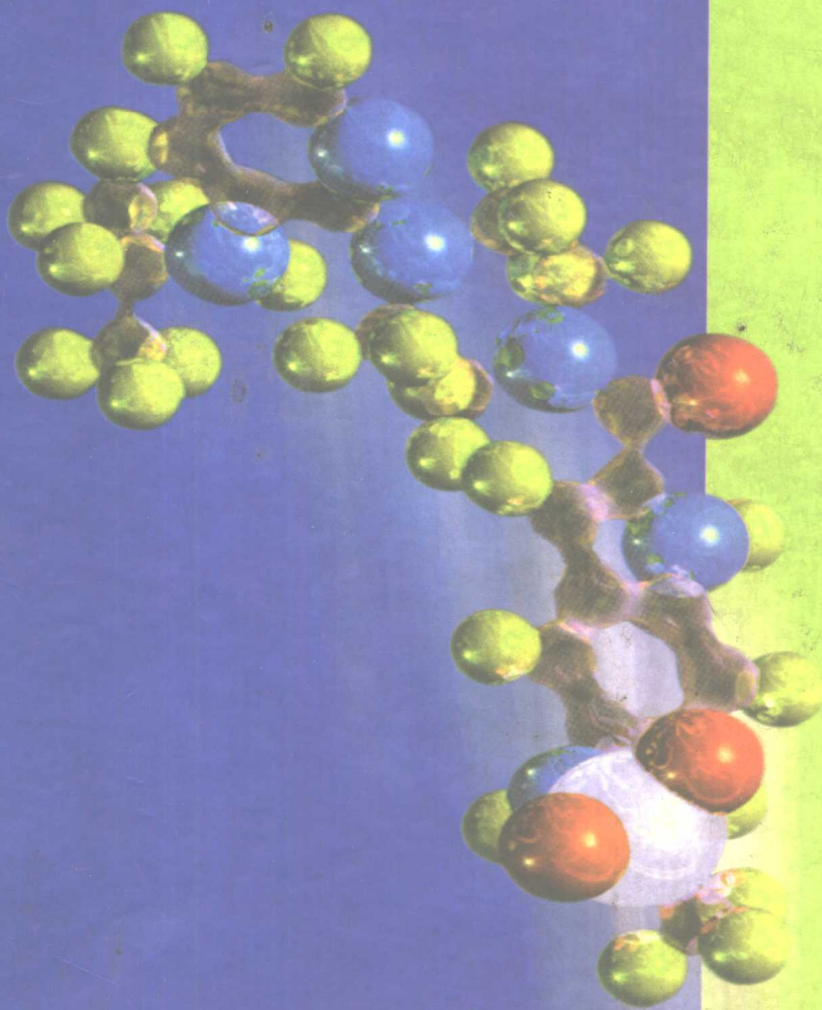


# 有机药物合成法

( 第一卷 )

陈芬儿 主编 郭宗儒 审校



中国医药科技出版社

# 有机药物合成法

(第 1 卷)

主 编 陈 芬 儿  
审 校 郭 宗 儒

中 国 医 药 科 技 出 版 社

登记证号：(京) 075 号

### 内 容 提 要

本书为连续出版物。第1卷收集了1980~1990年世界上市的新药257种。全书内容有药物正名、异名、化学名、开发单位、首次上市时间和国家、性状、用途、推荐合成路线、其它合成路线、光谱数据、参考文献等项。书后附有反应索引、分子式索引、外文药名索引。其中推荐合成路线是作者在综合分析多种合成途径的基础上结合我国国情提出的，书中对推荐合成路线的每一步都有详细的文字叙述。其它合成路线则以图解指明，并在每一条合成路线上标明了文献来源，以供读者进一步检索。

### 图书在版编目(CIP)数据

有机药物合成法/陈芬儿主编. - 北京:  
中国医药科技出版社, 1999.4  
ISBN 7-5067-1926-6  
I. 有… II. 陈… III. 药物: 有机化合物-化学合成  
IV. TQ463

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (98) 第 22411 号

中国医药科技出版社 出版  
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)  
(邮政编码 100088)

北京昌平精工印刷厂 印刷  
全国各地新华书店 经销

\*

开本 787×1092mm  $\frac{1}{16}$  印张 68  $\frac{1}{2}$

字数 1456 千字 印数 1—3500

1999 年 4 月第 1 版 1999 年 4 月第 1 次印刷

---

定价: 130.00 元

**副主编** 梁启勇 万江陵 张 珩

管春生 户业丽

**编 委** 陈芬儿 梁启勇 万江陵

管春生 户业丽 潘显道

潘复友 张文文 袁富安

张军立 张 珩 金学平

湛英武 邹 青 陈世清

周建民 刘安昌 陶 虎

张洪元 严琼姣 刘明星

邵兰英 杨建设

---

## 谨 以 此 书 献 给

李正化教授、胥佩菱教授、  
钟裕国教授、郑 虎教授、  
唐维高教授、金初榕教授、  
徐鸣夏教授和李贤均教授，  
感谢他们对学生教诲和支持。

陈 芳 儿  
1998 年 7 月

---

## 前 言

---

长期以来，在我们从事药物合成研究和开发中，迫切地感觉到需要着重介绍有机药物合成方法这类书籍，以拓展思路，方便药物研究工作者因地制宜地评价、选择和设计药物合成路线。此外，对于处在行政保护期的药物，以此作为先导化合物，设计和合成“me too”药物也将起到重要的借鉴作用，这些激励着我们编写《有机药物合成法》这一套丛书，以期为我国有机药物合成研究和开发尽点绵薄之力。

《有机药物合成法》为连续出版物。第一卷收录了1980-1990年间世界首次上市的新药(NCE) 257个。本书基本内容是药物合成方法和对药物的不同合成和改进方法进行综合整理。推荐合成路线和其它合成路线图解是全书的核心部分。同时，书中以一定篇幅对每个药物合成的各步反应进行了分类和索引，这无疑对药物合成工作者选择和设计合成路线提供了极大的便利和有益的启迪。

在本卷编写过程中，本卷主审中国医学科学院药物研究所博士生导师郭宗儒教授在百忙之中精心审阅全文，并提出了许多宝贵的指导意见；中国药科大学巢静妍小姐为电脑绘制化学结构图付出了辛勤的劳动；中国医药科技出版社孙小芳编辑使本书最后能奉献给读者倾注了大量的心血，在此一并表示衷心地感谢。

由于我们水平有限，因而错误之处在所难免，请读者多加指正。

陈 芬 儿

1998年7月于复旦大学

## 凡 例

一、《有机药物合成法》(第1卷)共编写1980年至1990年间世界上市的有机药物257个。全书由前言、凡例、目录、正文、索引、附录所组成。

二、每个药品项下按顺序由如下条目组成:中文药物名称、英文国际通用名、异名、化合物结构英文命名、化合物结构式、美国化学文摘登记号、分子式、分子量、开发单位、首次上市时间和国家、理化性状、用途、推荐合成路线、制备方法、其它合成路线、光谱数据、参考文献。

三、药物品种目录编排方式:

1. 药物名称按第一字的拼音字母排序,当第一字相同时,再按照第二字的拼音字母排序,其余类推。

2. 如果药物名称的第一字(第二、第三字等)不是汉字,而是代表基(根)位置或构型的阿拉伯数字或(和)外文,则该数字或(和)外文不作正式数字计算,而由紧跟其后的汉字排序。例如“N-甲基斑蝥胺”是以N后的“甲”字的拼音字母参与排序。

四、药物的中文名称以卫生部药典委员会编纂的《药名词汇》为准进行命名。英文名称主要采用世界卫生组织编订的国际非专利药名。异名列写了较常使用的俗名和少数商品名称。

五、化合物结构英文命名均以美国化学文摘(CA)命名为准,命名顺序以取代基-母体,酸(碱)的方式表达。例如,盐酸司立吉林在CA中命名为:母体为 benzeneethanamine,取代基为(-)-(R)-N,  $\alpha$ -Dimethyl-NO- $\alpha$ -propynyl, 酸为 hydrochloride, 全名为: (-)-(R)-N,  $\alpha$ -Dimethyl-N- $\alpha$ -propynyl - benzeneethanamine, hydrochloride。

六、美国化学文摘登记号(CAS)项下,若为成盐药物按盐基、盐顺序分别给出登记号。例如盐酸丁螺环酮的盐基 CAS [36505-84-7], 先排 C、H, 然后按其它原子的字母顺序排列。水合物, 盐类等在分子式中附  $H_2O$ , 盐表示。例如盐酸丁螺环酮的分子式为  $C_{21}H_{31}N_5O_2 \cdot HCl$ 。

七、分子量按1985年国际原子量表计算,小数点后保留两位数字。计算中可比规定的有效数字多保留一位数,然后依据有效数字的修约规则进行舍至规定有效位。

八、开发单位指药物的研制单位,本项下列出开发单位名称和国名。

九、理化性状主要包括，外观、臭、味、溶解性、密度、沸点、熔点、比旋度、折光率等，除注明外，沸点是常压下的数据。

十、用途主要注明药物的主要用途，适应症，部分药物还简述了药理性质。

十一、推荐合成路线是在众多合成路线中筛选出来的具有潜在工业价值或具有工业前景的较优路线，且起始原料一般为国内易得的基本原料，合成文献均以集中方式标注，并写出详尽反应方程式，标注出了主要试剂、溶剂、催化剂和反应条件。

十二、制备方法是推荐合成路线的具体制备程序。在制备项下：

1. 所用计量单位均按国际单位制。

2. 主要反应物料除写出具体重量外，还写出了其摩尔数，便于读者参考使用。

3. 各步反应均在产物后的圆括号内列出了收率值，以便读者对制备方法的优劣作出判断。

4. 制备方法中常写到“在干燥的反应瓶中”，干燥的含义不仅是指反应器皿必须是无水干燥的，而且也要求反应物料、反应溶剂和催化剂均为无水干燥的。

5. 制备方法中有一部分产物的熔点与理化性状条目下的熔点数据不同，因理化性状中的熔点来自一般数据手册和药物手册中，熔点均未标出结晶的溶剂种类，而本制备方法中的熔点则写明了结晶溶剂的种类。

十三、其它合成路线本着体现信息量大、实用性强的原则，均以合成路线图解形式给出。若一条合成路线来自同一文献，则在反应第一步箭头处以方括号形式给出文献，若合成路线各步来自不同文献，则在反应式不同箭头处标明文献出处，以利于读者查阅使用。

十四、光谱数据主要收集紫外光谱 (UV)，红外光谱 (IR)，核磁共振谱 ( $^1\text{H-NMR}$ )，质谱 (MS)。如有其它光谱数据，如  $^{13}\text{C-NMR}$  等，亦予收录。

十五、参考文献主要列举的是推荐合成路线、其它合成路线和光谱数据的文献，其它条目均不引出参考文献。期刊缩写与美国化学文献资料来源索引 (CASSI) 一致。

十六、索引编写说明

1. 本书索引由反应索引、分子式索引和英文名称索引组成。

2. 反应索引按照单元反应和人名反应相结合的原则，分为卤化反应、磺化、氯磺化反应、硝化、亚硝化反应、烷基化反应、氰化、异氰化与异硫氰化反应、酰化反应、氨解反应、季铵化反应、重氮化反应、取代反应、氧化反应、还原反应、加成反应、缩合反应、环合反应、扩环反应、缩环反应、



开环反应、消除反应、水解反应、重排反应、拆分反应、人名反应等 26 类。

3. 每一单元反应分类下，可分为若干小类。

4. 反应索引的表达方式举例说明，如在卤代反应中氯化一栏下有  $H \rightarrow Cl$  093 (3, 68.02%), 93 为药名目录顺序编号，括号内第一个数字 3 为合成 093 号药物中的中间体编号，括号内第二个数字为收率。上述总的意思是表示合成第 093 号药物的第 3 个中间体属于卤代反应中的氯化，反应中氢被氯取代，此步反应收率为 68.2%。收率一项在无数据时可能缺项。

5. 反应索引中环合反应的表示方法稍有不同，如 (NO) c- [5] 238 (9, 80.6%), 前面 (NO) 指环中含一个氮原子、一个氧原子，c 表示环化合物，[5] 表示五员环，后面意思同 4 所表达。

# 目 录

|                    |       |                      |       |
|--------------------|-------|----------------------|-------|
| 001 阿伐斯汀 .....     | (1)   | 036 布洛芬愈创木酚酯 .....   | (153) |
| 002 阿法骨化醇 .....    | (4)   | 037 布西拉明 .....       | (155) |
| 003 阿拉普利 .....     | (17)  | 038 长春瑞宾 .....       | (158) |
| 004 阿帕西林钠 .....    | (20)  | 039 醋酸氟卡尼 .....      | (161) |
| 005 阿扑西林 .....     | (24)  | 040 醋酸麦迪霉素 .....     | (164) |
| 006 阿普唑仑 .....     | (28)  | 041 大麻隆 .....        | (168) |
| 007 阿屈非尼 .....     | (34)  | 042 地夫可特 .....       | (174) |
| 008 阿司咪唑 .....     | (36)  | 043 地夫美多 .....       | (181) |
| 009 阿维 A 酯 .....   | (42)  | 044 地拉普利 .....       | (184) |
| 010 阿昔洛韦 .....     | (46)  | 045 碘海醇 .....        | (189) |
| 011 阿西美辛 .....     | (50)  | 046 靛玉红 .....        | (194) |
| 012 阿佐塞米 .....     | (53)  | 047 甲苯磺酸英丙舒凡 .....   | (196) |
| 013 艾地苯醌 .....     | (56)  | 048 奥沙普秦 .....       | (199) |
| 014 氨芬酸钠 .....     | (60)  | 049 二醋酸卤泼尼松 .....    | (201) |
| 015 氨来咕诺 .....     | (64)  | 050 二盐酸氟桂利嗪 .....    | (208) |
| 016 氨力农 .....      | (67)  | 051 二盐酸头孢替安 .....    | (212) |
| 017 氨曲南 .....      | (69)  | 052 二盐酸头孢替安海克酯 ..... | (217) |
| 018 奥拉西坦 .....     | (78)  | 053 法莫替丁 .....       | (220) |
| 019 奥美拉唑 .....     | (82)  | 054 非布丙醇 .....       | (225) |
| 020 奥沙拉秦 .....     | (89)  | 055 非洛地平 .....       | (227) |
| 021 奥沙米特 .....     | (92)  | 056 氟吡汀 .....        | (231) |
| 022 奥生多龙 .....     | (97)  | 057 氟地西洋 .....       | (234) |
| 023 奥扎格雷钠 .....    | (102) | 058 氟康唑 .....        | (237) |
| 024 班布特罗 .....     | (108) | 059 氟喹酮 .....        | (240) |
| 025 贝那普利 .....     | (112) | 060 氟芬那酸丁酯 .....     | (244) |
| 026 苯噻洛芬 .....     | (116) | 061 氟他胺 .....        | (246) |
| 027 苯磺酸阿曲库铵 .....  | (120) | 062 氟他唑仑 .....       | (249) |
| 028 吡咯他尼 .....     | (129) | 063 氟托溴铵 .....       | (252) |
| 029 吡罗昔康 .....     | (134) | 064 氟氧头孢 .....       | (256) |
| 030 吡罗昔康特戊酸酯 ..... | (138) | 065 富马酸溴长春胺 .....    | (263) |
| 031 吡洛芬 .....      | (140) | 066 富马酸扎莫特罗 .....    | (266) |
| 032 吡柔比星 .....     | (143) | 067 更昔洛韦 .....       | (269) |
| 033 吡扎地尔 .....     | (146) | 068 呱西替柳 .....       | (273) |
| 034 布拉地新钠 .....    | (149) | 069 哈拉西洋 .....       | (275) |
| 035 布洛芬吡甲酯 .....   | (151) | 070 琥珀酸西苯唑啉 .....    | (279) |

|             |       |             |       |
|-------------|-------|-------------|-------|
| 071 环吡酮胺    | (281) | 114 尼美舒利    | (449) |
| 072 吉非贝齐    | (285) | 115 尼莫地平    | (451) |
| 073 N-甲基斑螫胺 | (288) | 116 尼群地平    | (454) |
| 074 甲硫阿美铵   | (290) | 117 尼索地平    | (457) |
| 075 甲磺酸氟普唑仑 | (292) | 118 柠檬酸舒芬太尼 | (461) |
| 076 甲磺酸萘莫司他 | (298) | 119 帕米膦酸二钠  | (465) |
| 077 甲磺酸培高利特 | (302) | 120 哌拉西林钠   | (467) |
| 078 甲氯芬那酸   | (305) | 121 培氟沙星    | (471) |
| 079 金诺芬     | (309) | 122 泼尼卡酯    | (473) |
| 080 卡洛芬     | (312) | 123 普拉洛芬    | (479) |
| 081 卡芦莫南    | (316) | 124 丙泊酚     | (483) |
| 082 卡莫氟     | (322) | 125 齐多夫定    | (485) |
| 083 卡托普利    | (325) | 126 七氟烷     | (489) |
| 084 糠酸莫米松   | (328) | 127 氢溴酸依他佐辛 | (491) |
| 085 唑那普利    | (334) | 128 屈噻昔康    | (496) |
| 086 拉氧头孢钠   | (338) | 129 曲尼司特    | (499) |
| 087 赖诺普利    | (350) | 130 曲帕胺     | (502) |
| 088 雷米普利    | (355) | 131 曲匹布通    | (504) |
| 089 利美尼定    | (361) | 132 曲昔派特    | (507) |
| 090 联苯乙酸    | (365) | 133 去氧氟尿苷   | (509) |
| 091 联苯乙酸乙酯  | (367) | 134 去氧孕烯    | (522) |
| 092 链佐星     | (369) | 135 瑞西美托    | (526) |
| 093 硫酸长春地辛  | (372) | 136 塞克硝唑    | (529) |
| 094 硫酸胍那决尔  | (376) | 137 三尖杉酯碱   | (531) |
| 095 卤沙唑仑    | (379) | 138 三唑仑     | (548) |
| 096 螺佐咪酮    | (382) | 139 舒洛芬     | (552) |
| 097 氯苯扎利二钠  | (385) | 140 舒他西林    | (556) |
| 098 氯雷他定    | (387) | 141 双醋瑞因    | (560) |
| 099 氯泼尼醇    | (393) | 142 特非那定    | (563) |
| 100 氯膦酸二钠   | (397) | 143 特康唑     | (568) |
| 101 马来酸咪达唑仑 | (399) | 144 替啶溴铵    | (572) |
| 102 马来酸依那普利 | (404) | 145 替米哌隆    | (575) |
| 103 马洛替酯    | (408) | 146 替诺昔康    | (579) |
| 104 吗氯贝胺    | (410) | 147 酮康唑     | (583) |
| 105 美沙拉秦    | (413) | 148 酮咯酸氨丁三醇 | (589) |
| 106 米尔维林    | (415) | 149 酮色林     | (593) |
| 107 米非司酮    | (418) | 150 头孢地秦钠   | (596) |
| 108 米力农     | (428) | 151 头孢呋辛酯   | (600) |
| 109 莫哌达醇    | (431) | 152 头孢克肟    | (605) |
| 110 萘丁美酮    | (435) | 153 头孢拉宗钠   | (613) |
| 111 奈多罗米钠   | (439) | 154 头孢米诺钠   | (618) |
| 112 尼伐地平    | (443) | 155 头孢咪唑钠   | (623) |
| 113 尼鲁米特    | (447) | 156 头孢匹胺    | (628) |

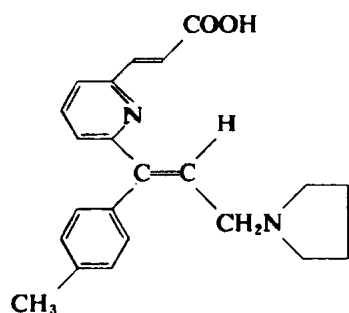
|              |       |            |       |
|--------------|-------|------------|-------|
| 157 头孢噻肟钠    | (632) | 200 盐酸戈洛帕米 | (805) |
| 158 头孢曲松钠    | (636) | 201 盐酸甲氟喹  | (815) |
| 159 头孢他啶     | (641) | 202 盐酸卡布特罗 | (818) |
| 160 头孢特仑酯    | (647) | 203 盐酸劳卡尼  | (821) |
| 161 头孢唑南钠    | (652) | 204 盐酸雷尼替丁 | (824) |
| 162 头孢唑肟钠    | (658) | 205 盐酸利达脒  | (829) |
| 163 托瑞米芬     | (665) | 206 盐酸氯康唑  | (831) |
| 164 托瑞司他     | (668) | 207 盐酸洛非西定 | (834) |
| 165 西托溴铵     | (672) | 208 盐酸洛美沙星 | (838) |
| 166 腺苷       | (675) | 209 盐酸马布特罗 | (842) |
| 167 硝呋肟      | (678) | 210 盐酸马尼地平 | (846) |
| 168 硝酸奥昔康唑   | (683) | 211 盐酸美普他酚 | (851) |
| 169 硝酸布康唑    | (685) | 212 盐酸莫西赛利 | (855) |
| 170 硝酸芬替康唑   | (688) | 213 盐酸萘替芬  | (858) |
| 171 硝酸硫康唑    | (692) | 214 盐酸尼卡地平 | (862) |
| 172 辛诺昔康     | (695) | 215 盐酸尼莫司汀 | (866) |
| 173 溴替唑仑     | (697) | 216 盐酸齐美定  | (870) |
| 174 盐酸阿芬太尼   | (702) | 217 盐酸曲马朵  | (874) |
| 175 盐酸阿夫唑嗪   | (708) | 218 盐酸曲马唑嗪 | (876) |
| 176 盐酸阿立必利   | (711) | 219 盐酸瑞莫必利 | (881) |
| 177 盐酸艾司洛尔   | (715) | 220 盐酸塞利洛尔 | (885) |
| 178 盐酸胺碘酮    | (718) | 221 盐酸舍曲林  | (889) |
| 179 盐酸安非他酮   | (722) | 222 盐酸司来吉兰 | (893) |
| 180 盐酸氨溴索    | (725) | 223 盐酸特拉唑嗪 | (896) |
| 181 盐酸奥沙氟生   | (729) | 224 盐酸头孢甲肟 | (899) |
| 182 盐酸贝凡洛尔   | (732) | 225 盐酸妥卡尼  | (906) |
| 183 盐酸贝萘克酯   | (735) | 226 盐酸妥洛特罗 | (908) |
| 184 盐酸吡布特罗   | (739) | 227 盐酸昂丹司琼 | (911) |
| 185 盐酸吡酮洛芬   | (742) | 228 盐酸乌苯美司 | (915) |
| 186 盐酸苄普地尔   | (747) | 229 盐酸伊达比星 | (921) |
| 187 盐酸表柔比星   | (750) | 230 盐酸乙哌立松 | (929) |
| 188 盐酸丙卡特罗   | (759) | 231 盐酸佐柔比星 | (931) |
| 189 盐酸西氯他宁   | (762) | 232 氧氟沙星   | (933) |
| 190 盐酸布那唑嗪   | (768) | 233 氧托溴铵   | (945) |
| 191 盐酸醋酸罗沙替丁 | (772) | 234 伊索昔康   | (949) |
| 192 盐酸氮草斯汀   | (776) | 235 依泊二醇   | (953) |
| 193 盐酸地匹福林   | (780) | 236 依莫法宗   | (955) |
| 194 盐酸丁螺环酮   | (783) | 237 依普黄酮   | (957) |
| 195 盐酸多沙唑嗪   | (787) | 238 依前列醇钠  | (959) |
| 196 盐酸恩卡尼    | (790) | 239 依诺沙星   | (984) |
| 197 盐酸二苯美伦   | (793) | 240 依诺他滨   | (990) |
| 198 盐酸胍法辛    | (795) | 241 依替福辛   | (993) |
| 199 盐酸环丙沙星   | (799) | 242 依替唑仑   | (995) |

|                   |        |                 |        |
|-------------------|--------|-----------------|--------|
| 243 依托度酸 .....    | (999)  | 251 吲达品 .....   | (1020) |
| 244 依昔苯酮 .....    | (1002) | 252 吲哚布芬 .....  | (1023) |
| 245 异丙肌苷 .....    | (1003) | 253 孕三烯酮 .....  | (1026) |
| 246 异丁司特 .....    | (1005) | 254 左舒必利 .....  | (1032) |
| 247 异氟烷 .....     | (1007) | 255 左羟丙哌嗪 ..... | (1038) |
| 248 异帕米星 .....    | (1009) | 256 佐美酸钠 .....  | (1041) |
| 249 单硝酸异山梨酯 ..... | (1013) | 257 佐替平 .....   | (1045) |
| 250 益多酯 .....     | (1016) |                 |        |
| 反应索引 .....        |        |                 | (1047) |
| 分子式索引 .....       |        |                 | (1071) |
| 英文名称索引 .....      |        |                 | (1075) |

## 001 阿伐斯汀 (Acrivastine)

**异名** Semprex, BW270c, BW825c, BWA825c

**化学名** (E, E) - 3 - [ 6 - [ 1 - ( 4 - Methylphenyl ) - 3 - ( pyrrolidinyl ) - 1 - propenyl ] - 2 - pyridinyl ] - 2 - propenoic acid



CAS[87848-99-5]

C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (348. 44)

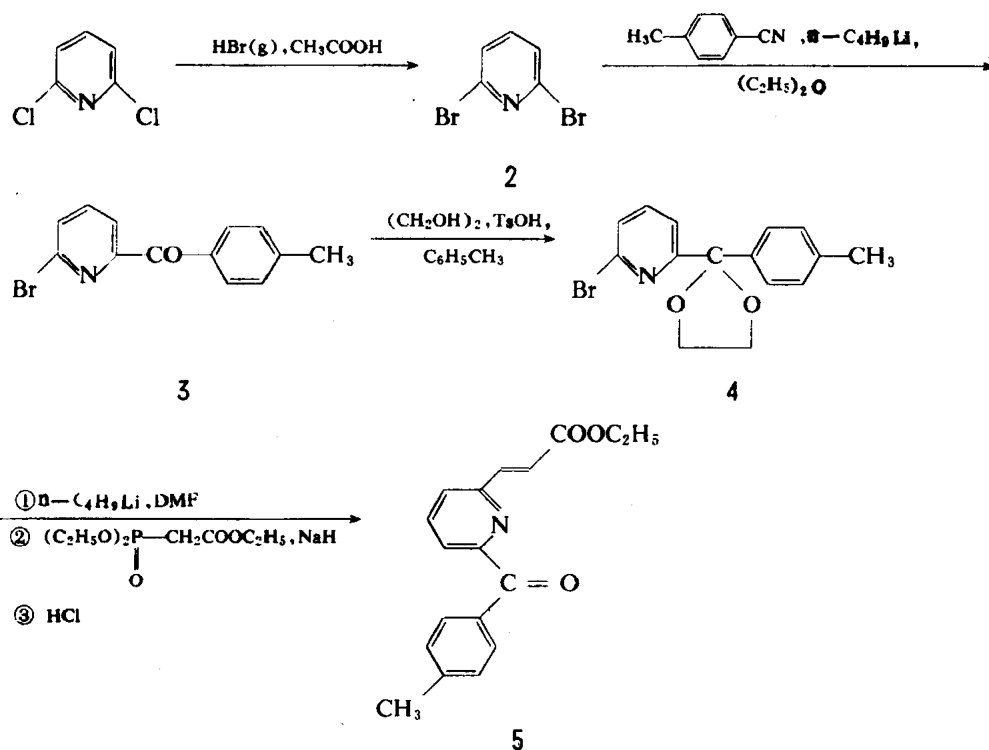
**开发单位** Wellcome (英国)

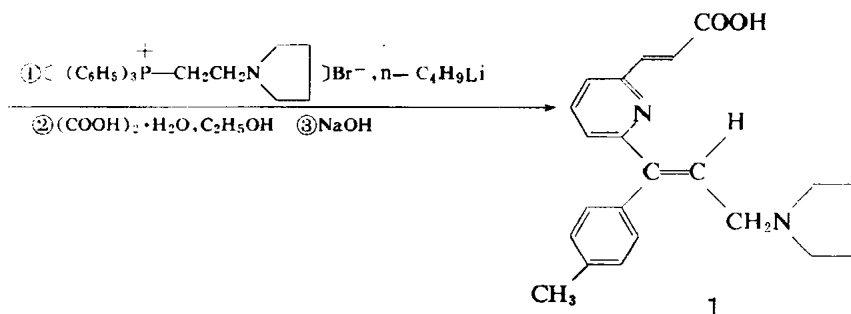
**首次上市时间和国家** 1988 年, 英国

**性状** 结晶。mp220~222℃ (dec)。

**用途** 抗组织胺药。用于治疗过敏性鼻炎、花粉病、慢性原发性荨麻疹、皮肤划痕症、拟副交感神经性荨麻疹、特异性风冷型荨麻疹。

**推荐合成路线**<sup>[1~2]</sup>





### 一、2, 6-二溴吡啶 (2) 的制备

在干燥反应瓶中, 加入 2, 6-二氯吡啶 74.2g (0.5mol)、冰乙酸 1050g 搅拌, 溶解后, 于 110℃, 通入溴化氢气体 245g (3.0mol) (约 7h)。反应毕, 减压回收冰乙酸 52.4g, 冷却至室温, 析出结晶, 过滤。母液回收溶剂, 冷却, 析出结晶, 过滤, 合并两次结晶, 空气干燥, 得 (2) 111.1g (93.8%), mp113℃。

### 二、2-溴-6-(4-甲苯酰)吡啶 (3) 的制备

在干燥反应瓶中, 加入 (2) 19.5g (0.0823mol)、无水乙醚 200ml, 搅拌溶解后, 在氮气保护下, 冷却至 -50℃, 搅拌下, 滴加 1.65mol/L 正丁基锂的己烷溶液 50ml, 保温继续搅拌 0.75h 后, 加入对甲基苯腈 10g (0.086mol) 和乙醚 50ml 的溶液, 于 -50℃ 搅拌 3h 后, 升温至 -30℃, 加入 2mol/L 盐酸 200ml, 搅拌, 析出固体, 过滤, 用水洗, 得粗品 (3)。用乙醇-水重结晶, 得无色针状结晶 (3) 12.2g (53.7%), mp97~98℃。IR (KBr): 1660 (c=O) cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ7.2~8.1 (m, 7H, 吡啶环, 芳环 H), 2.4 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

### 三、2-(6-溴-2-吡啶基)-2-(4-甲基)-1, 3-二氧戊环 (4) 的制备

在装有分水器的反应瓶中, 加入 (3) 31g (0.112mol)、甲苯 150ml、乙二醇 10ml 和对-甲苯磺酸-水合物 4g, 加热, 搅拌, 共沸脱水 6h。反应毕, 冷却, 依次用冰冷却的碳酸氢钠溶液洗涤, 水洗至 pH7, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液回收溶剂后, 冷却, 加入石油醚 (30~60℃) 适量, 析出结晶。过滤, 干燥, 得粗品 (4)。用环己烷重结晶, 得白色棱状结晶 (4) 24.3g (67.7%), mp110~112℃。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ7.0~7.8 (m, 7H, 吡啶环, 芳环 H), 4.1 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>O), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

### 四、(E)-3-[6-[(4-甲基)羰基]-2-吡啶基]丙烯酸乙酯 (5) 的制备

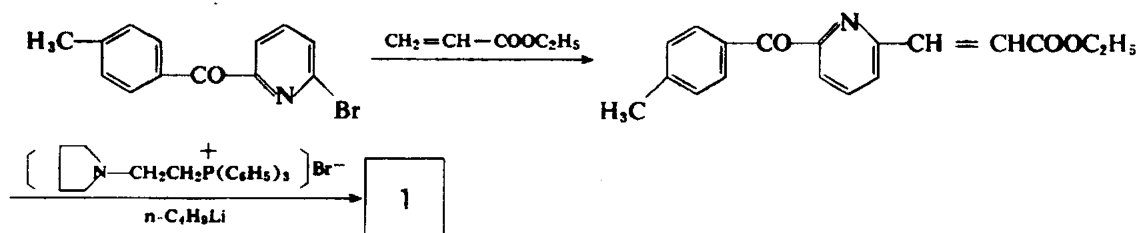
在干燥反应瓶中, 加入 (4) 3.5g (0.011mol)、乙醚 100ml, 搅拌溶解后, 冷却至 -40℃, 在氮气保护下, 加入 1.64mol/L 的正丁基锂的己烷溶液 10ml, 加毕, 于 -50℃ 搅拌 2h 后, 加入 N, N-二甲基甲酰胺 2ml, 继续保温搅拌 2h。升温至 -30℃, 加入 2mol/L 盐酸 20ml, 搅拌数分钟, 静置, 分出有机层, 依次用饱和碳酸氢钠溶液、水洗至 pH7, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压回收溶剂, 冷却。向剩余物中加入 1, 2-二甲氧基乙烷 10ml, 搅拌溶解后, 于室温下加入乙酸乙酯基磷酸二乙酯 2g (9mmol)、氢氧化钠 0.22g 和 1, 2-二甲氧基乙烷溶液 10ml, 继续保温搅拌 2h。反应毕, 向反应液中加入乙醚 25ml、2mol/L 盐酸 5ml, 搅拌数分钟后, 静置, 分出有机层, 水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液回收溶剂, 冷却。向剩余油状物中加入乙醇 14ml、浓盐酸 3ml 和水 3ml 的溶液, 加热搅拌回流 10min 后, 冷却, 加入冰水适量, 于搅拌下, 用 10% 碳酸氢钠溶液调至 pH 碱性,

用乙醚提取数次，合并有机层，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液回收溶剂，冷却。析出固体，得粗品 (5)。用环己烷重结晶，得白色片状结晶 (5) 1g (30.8%)，mp108 ~ 110℃。

#### 五、阿伐斯汀 (1) 的合成

在干燥反应瓶中，加入三苯基 - 2 - 吡咯烷乙基溴化磷 7.2g (0.02mol)、无水甲苯 75ml，搅拌溶解后，在氮气保护下，加入 1.64mol/L 正丁基锂的己烷溶液 10ml，于室温继续搅拌 0.5h 后，加入 (5) 4.8g (0.016mol) 和甲苯 50ml 的溶液，加毕，于 75℃ 搅拌 2h (反应液由橙色 → 深紫色 → 黄色)。反应毕，冷却至室温，加入乙醚 150ml、2mol/L 盐酸 50ml，搅拌数分钟，静置，分出水层，乙醚洗涤后，冷碳酸钠溶液调至 pH 碱性，用乙醚提取，合并有机层。向有机层中加入草酸 2.5g (0.028mol) 和乙醇 10ml 的溶液，析出结晶，得 (5) 的草酸盐 5.1g<sup>①</sup>，mp148 ~ 155℃。在另一反应瓶中，加入 (5) 的草酸盐 3.7g、碳酸氢钠适量、乙醚适量，搅拌数分钟后，加入 1mol/L 氢氧化钠 20ml 和乙醇 100ml 的溶液，加毕，减压加热回流 5min 后，用 0.5mol/L 硫酸调至 pH7，浓缩至干，冷却，向剩余固体物中加入异丙醇 150ml，搅拌溶解后，过滤，减压回收尽溶剂，冷却，析出固体，得粉红色固体 2.5g。向该固体中加入乙酸乙酯适量，加热搅拌回流数分钟，冷却，析出结晶<sup>②</sup>，过滤，溶液减压浓缩，冷却，析出结晶，干燥，得粗品 (1)。用异丙醇重结晶，得精品 (1) 0.55g (10%)。mp220 ~ 222℃ (dec)。

#### 其它合成路线<sup>[3]</sup>



#### 光谱数据<sup>[2]</sup>

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta 7.58$  (t, 1H)。

#### 参 考 文 献

- [1] US 1985, 4521603 (CA, 1985, 103: 141850j)
- [2] Findlay JWA et al: J Pharm Sci, 1984, 73: 1339
- [3] US 1985, 4501893 (CA, 1984, 100: 6345w)

① 含 Z 型和 E 型两种几何异构体，混合物的比例为 2:1——编者注

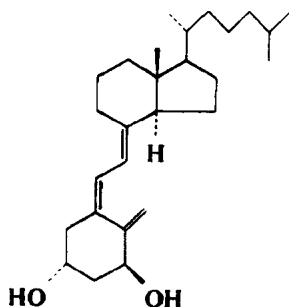
② 此结晶为 E, Z 异构体 (1)，mp160 ~ 162℃——编者注



## 002 阿法骨化醇 (Alfacalcidol)

**异名** 1 $\alpha$ -羟基骨化醇, 近羟维 D<sub>3</sub>, 1-hydroxy cholecalciferol, Delakrim, Eins Alpha, Etalpa, un-alfa, Onealfa, Alfarol, 1 $\alpha$ -OHD<sub>3</sub>, 1 $\alpha$ -OHCC, 1 $\alpha$ -HCC, 1 $\alpha$ -D<sub>3</sub>, EB-644

**化学名** (5z, 7E) - 9, 10 - Secochlesta - 5, 7, 10 (19) - triene - 1 $\alpha$ , 3 $\beta$  - diol



CAS[41294-56-8]

C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub> (400. 64)

**开发单位** 中外制药株式会社, 帝人制药株式会社 (日本)

**首次上市时间与国家** 1981 年, 日本

**性状** 白色结晶或结晶性粉末。易溶于甲醇、无水乙醇、二氯甲烷、三氯甲烷, 不溶于水、正己烷。mp135 ~ 138℃,  $[\alpha]_D^{25} + 28^\circ$  [(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O]。在空气中或见光易变质。

**用途** 维生素类药。为维生素 D<sub>3</sub> 的一个重要活性代谢物, 并可改善维生素 D 代谢异常引起的各种症状。有促进肠道吸收钙, 升高血清钙水平, 促进骨形成的作用, 并有调节骨内无机盐的作用, 用于治疗低钙血症、痉挛、骨痛、骨病变、慢性肾脏器质性病变、副甲状腺功能减退、早产儿、维生素 D 缺乏性佝偻病、骨质疏松症等疾病。

**推荐合成路线**<sup>[1]</sup>

