

氯噻唑仑体内代谢物 7-氯-5-邻氯苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮杂萘-2-酮的合成

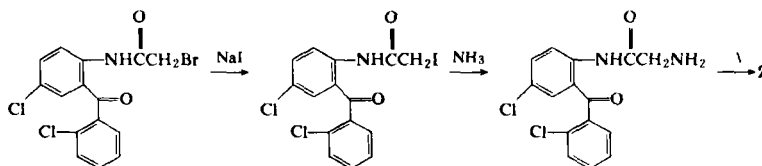
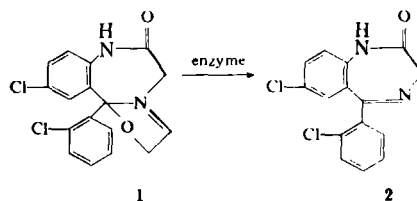
吉 民

(药物化学研究室)

关键词 氯噻唑仑; 体内代谢物; 合成

氯噻唑仑(1)为苯并二氮杂萘类抗焦虑药,用于缓解由于紧张、不安和疲劳等情绪障碍引起的神经症状和自律神经症状,更年期综合症,月经前紧张、月经困难等疾病^[1]。它与同类药物相比具有毒性小、疗效强的特点。氯噻唑仑口服吸收后,由于首过效应,立即被代谢成活性代谢物(2),固而无法测到其原药的血药浓度,在研究氯噻唑仑的体内药代动力学时,主要测定其活性代谢物的血药浓度。为了提供该代谢物的标准对照品,作者在文

献^[2]工作基础上,以 2',5-二氯-2-溴代乙酰胺基二苯酮(3)为原料,设计了下列路线并合成了该活性代谢物,结构经 MS、¹HNMR、¹³CNMR 确证。



在本合成路线中,碘化物(4)可不分离直接用于下步氨化;合成氨化物(5)时,用通氨气替代液氨回流,反应较完全,所得氨化物亦可不经处理,直接加热回流,得到(2)。合成路线简单方便,所得产物纯度较高。

实验部分

温度计读数未经校正,质谱仪为 HP-5988,核磁共振仪为 GX-400,TMS 为内标。

2',5-二氯-2-溴代乙酰胺基-二苯酮(4)

将 2',5-二氯-2-溴代乙酰胺基-二苯酮 5 g 溶于丙酮 50 ml 中,加碘化钠 4 g,加热回流 1 h,减压蒸去溶剂。加二氯甲烷 100 ml,用水洗涤三次,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液直接用于下步反应。

2',5-二氯-2-氨基乙酰胺基-二苯酮(5)

上步所得二氯甲烷溶液中加二氯甲烷 50 ml,冰浴中通入氨气至饱和,密闭室温放置 10 h,得氨化物。

7-氯-5-邻氯苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮杂萘-2-酮(2)

将上步反应液加热回流 6 h,减压蒸去溶剂,得

粗品(2)。用二氯甲烷-石油醚重结晶,得纯品,为白色片状结晶。mp 192—4℃。也可经柱层析[洗脱剂为乙酸乙酯-石油醚(1:2)]分离得到精品。mp 196℃(文献^[3] 199—201℃)。MS m/z 304 (M^+); ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.3680(s, 2H, CH_2), 7.0074(d, 1H, ph-H), 7.1176(d, 1H, ph-H), 7.3195~7.3789(m, 4H, ph-H), 7.4776-7.4967(m, 1H, ph-H), 10.2955(s, 1H, N-H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 56.441, 76.747, 77.001, 77.256, 77.635, 122.550, 126.231, 126.941, 128.

965, 129.039, 130.077, 130.943, 131.896, 133.084, 136.534, 136.642, 138.194, 169.391, 171.446 ppm.

参考文献

- 1 Miyadera T, Terada A, Fukunaga M, *et al.* Anxiolytic sedatives I. Synthesis and pharmacology of benzo[6,7]-1,4-diazepino[5,4-b]oxazole derivatives and analogs. *J Med Chem*, 1971, 14: 520
- 2 卢玉华, 张良纯编译. 药物合成手册. 北京: 人民卫生出版社, 1989: 204
- 3 Swiss 408,029, CA, 66: 55532 t

Synthesis of Metablism Product of Cloxazolam 7-Chloro-5-o-Chlorophenyl-1,3-Dihydro-1,4-Benzodiazepin-2-One

Ji Min

Division of Medicinal Chemistry

The metabolism product of cloxazolam 7-chloro-5-o-chlorophenyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-one (2) was prepared by 2,5-dichloro-2-bromoacetamidobenzophenone, undergoing idonization, aminazition and cyclolization.

Key words Cloxazolam; Metablism product; Synthesis

【文摘 022】平菇子实体钙调素的分离纯化及其与猪脑钙调素的生物活性比较 孔令魁, 胡卓逸. 生物化学杂志, 1993; 9(2): 173—7

平菇萃取液酸性沉淀、热变性、Phenyl-Sepharose CL-4B 疏水亲和层和 DEAE-Cellulose 52 离子交换层析分离出了电泳纯的真菌钙调素。在比较钙调素对磷酸二酯酶活化的能力和 ELISA 实验的免疫亲和力时发现, 平菇钙调素与猪脑钙调素的生物活性有较大差异, 提示在钙调素定量测定中有必要考虑到标准钙调素与样品钙调素之间的同源性差异。

【文摘 023】苄基异喹啉类化合物 D_{20} 抑制钙调素激活磷酸二酯酶的研究 张虞安, 胡卓逸, 赵烨, 蔡惠民. 生物化学与生物物理进展, 1993; 20(1): 28—32

苄基异喹啉化合物是一类钙调素拮抗剂。对新合成的双苄基异喹啉化合物 D_{20} 对钙调素依赖的磷酸二酯酶的抑制作用进行了研究, $IC_{50} = 5 \mu\text{mol/L}$, 表明其拮抗作用大于三氟拉嗪, 是强的拮抗剂。荧光分析表明, 钙调素与化合物 D_{20} 的结合常数为 $2.64 (\mu\text{mol/L})^{-1}$, 一个化合物 D_{20} 分子与两个钙调素分子结合, 并显示了结合方向性及空间位阻影响。