

催眠药替马西泮的合成*

吉 民 徐云根 张惠敏¹ 熊文南 华维一

(中国药科大学新药研究中心, 南京 210009)

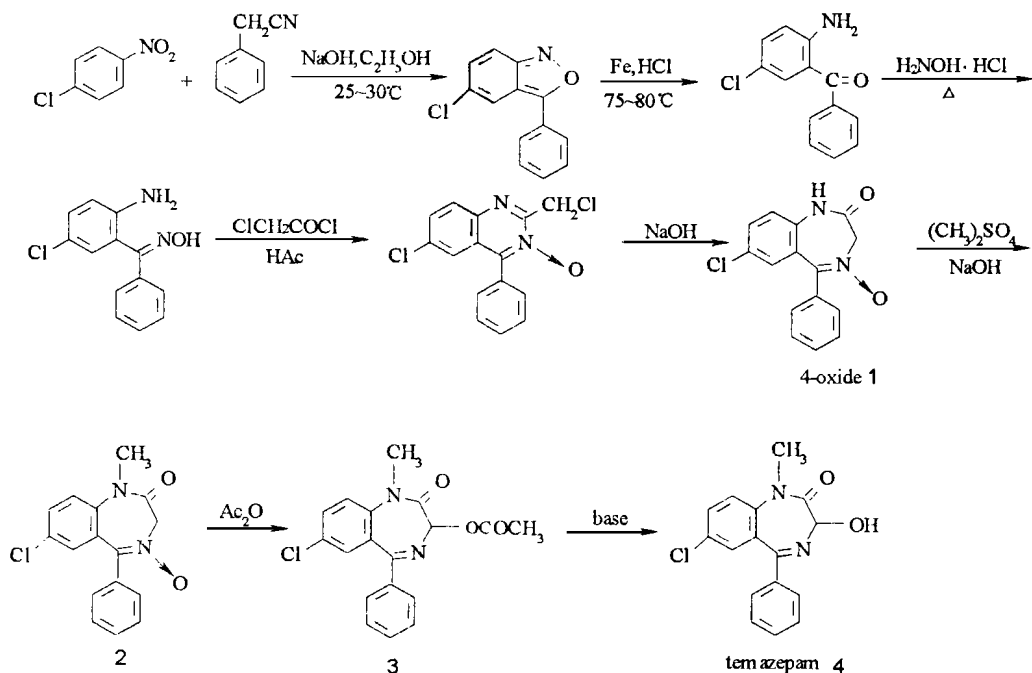
摘 要 以 4 氧化物 **1** 为原料,经甲基化、酰化和水解三步反应合成了替马西泮。并分离鉴定了替马西泮产品中的杂质 **5**

关键词 替马西泮; 合成; 催眠药

替马西泮 (temazepam, 4) 又名甲羟安定。化学名为 7-氯-1,3-二氢-5-羟基-1-甲基-5-苯基-1,4-苯并二氮杂。为苯并二氮杂衍生物,是国外用于催眠的主要药物品种之一。此类结构特征的药物虽然结构相似,但作用各有特点,用途也不尽相同。替马西泮的作用机理是通过影响中枢 γ -氨基丁酸 (GABA) 能神经传递而发挥其催眠镇静、抗焦虑和抗惊厥作用^[1]。其药理作用特点是起效快,

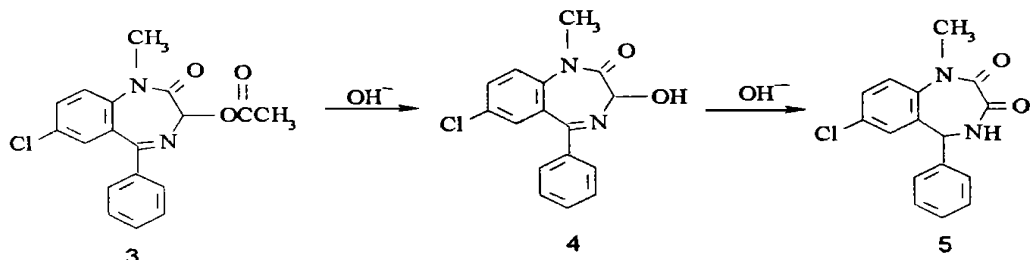
口服后 20 min 起效;明显改善多种睡眠参数,如入睡后的醒转时间、全部睡眠时间和夜间醒转次数;基本无后遗症状(如醒后的朦胧感),快速动眼相睡眠无改变,慢波睡眠缩短。临床用药一个月无耐受现象。其代谢物无活性。临床上主要用于治疗入睡困难、夜间多醒及早醒等症状。

在文献报道的替马西洋合成方法中,下述路线^[2]较为适合国情并易于工业化生产:



* 收稿日期 1996-12-26 ¹ 本校 1996 届本科毕业生

此路线直至 4-氧化物 1 的制备与安定及利眠宁的工艺基本相同。本文的改进之处在于对 4-氧化物的精制方法及甲基化、酰化和水解三步进行了仔细研究,发现 pH 值对甲基化反应的收率及产品质量影响较大,4-氧化物的质量同时对甲基化反应的收率、产品的质量及晶型有很大影响;醋酐酰化反应的收率和质量都很稳定;对水解反应的条件及碱的浓度优化后使此步收率接近 99%;后又对替马西泮的结晶溶剂作了改进,所得产品有均匀的色泽和晶型。



由此,通过严格控制水解反应的 pH 值,避免了杂质 5 的生成,确保替马西泮的质量。

对替马西泮的合成工艺、产品质量及其影响因素进行了较深入的研究后,甲基化、酰化和水解反应收率已分别达到 90.8%、91.1% 和 99%。所合成的替马西泮结构经红外图谱确证,与英国药典收载本品红外图谱完全相同,与国外进口品也完全相同,熔点与英国药典及进口品完全一致。

实验部分^[3]

熔点在电热熔点仪上测定,温度计未经校正,红外光谱仪为 PERKIN-ELMER983 型,薄层层析采用硅胶 GF₂₅₄ 板。

7-氯-1-甲基-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮杂-2-酮-4-氧化物 (2) 的制备

在 250 ml 三颈瓶中,加 4-氧化物 1 3 g,乙醇 20 ml 及水 20 ml,搅拌,加 10% NaOH 10 ml,保持碱性,加硫酸二甲酯 1.5 g,搅拌反应 1 h,有大量淡黄色结晶析出,再加入少量乙醇,继续搅拌 10 min,抽滤,滤饼以 95% 乙醇洗涤,干燥,得淡黄色结晶。mp 172~176°C,收率 90.8% (文献 70%)。

在 TLC 检测替马西泮纯度时,发现在产物斑点的下方有一杂质斑点,经分离,得白色结晶,mp 233~234°C。经波谱鉴定其结构为 5。为证明该杂质产生的机理及其影响因素,对水解反应的条件进行研究,发现当碱性强、温度高时,杂质 5 的量明显增高,特别是在氢氧化钠稀水溶液中,杂质 5 为主要产物。我们又以替马西泮为原料,在氢氧化钠稀水溶液中反应,几乎仅得到杂质产物 5。这两个实验结果证明,该杂质为替马西泮在碱性条件下的重排产物:

7-氯-1-甲基-5-苯基-3-乙酰氧基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮杂-2-酮 (3) 的制备

在装有搅拌、温度计和回流冷凝器的 250 ml 三颈瓶中加入化合物 2 20 g 和醋酐 100 ml,搅拌升温至 97~100°C,保温 1 h,冷却,抽滤,干燥得白色结晶,mp 258~262°C。收率 91.1% (文献 90%)。

7-氯-1,3-二氢-3-羟基-1-甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮杂-2-酮 (4, 替马西泮) 的制备

在 100 ml 反应瓶中,加化合物 3 1.6 g,二氯甲烷 20 ml,搅拌下,加 40% NaOH 溶液至 pH 12,反应 1 h,加水 50 ml,以稀 HCl 调 pH 至 3~4,分取二氯甲烷层,水层用二氯甲烷提取 50 ml,合并提取液,用盐水洗至中性,无水硫酸镁干燥,浓缩,析出白色固体,得粗品替马西泮。mp 156~159°C,收率 99% (文献 49.8%)。

替马西泮的精制

取替马西泮粗品 50 g,加甲醇 30 ml,加热回流至全溶,加活性炭适量,继续回流脱色 15 min,热滤,冷却结晶,收集白色结晶 48.5 g。mp 158~159°C。

替马西泮中杂质 5 的分离提取

取预先铺好 GF₂₅₄ 硅胶并活化好的硅胶制备板,将替马西泮粗品用丙酮溶解,毛细管点样,吹干后,置展开剂为丙酮-石油醚 (1:2) 的层析缸中层析展

开,取出,吹去展开溶剂,置荧光灯下划出杂质色带,用刮刀刮下吸附有杂质的硅胶。如此处理共 10块 GF₂₅硅胶板,合并刮下的硅胶,用研钵磨细后装柱,用丙酮洗脱,洗脱液浓缩至干,得白色结晶。mp 233 ~ 234℃。IR (KBr)cm⁻¹: 1682, 1611, 1484, 1331, 1114, 710¹HNMR (DM SO-D₆) δ ppm: 7.65 (m, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.22 (d, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.31 (s, 3H)。

替马西洋中杂质 5 的制备

a. 由 7-氯-1-甲基-5-苯基-3-乙酰氧基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮杂-2-酮 (3) 制备杂质 5 在 100 ml 锥形瓶中,加化合物 (3) 5 g, 10% 氢氧化钠 50 ml,乙醇 50 ml,50℃ 下,加热反应 0.5 h,冷却,用稀盐酸酸化至 pH 7,用二氯甲烷 50 ml 提取,合并提取液,盐水洗一次,干燥,浓缩,得白色结晶 5 4.2

g

b. 由替马西洋 4 制备杂质 5 在 50 ml 锥形瓶中,加替马西洋 1.5 g,用上法反应及后处理,得白色结晶 5 0.8 g

TLC 检测证明,此两种方法制备的化合物 5 与从替马西洋中分离的杂质为同一化合物,熔点相同,混合熔点不降低。

参 考 文 献

- 1 Merck Index: 17th. 1989. 1439
- 2 Bess SC, Sulkowski TS, Gochman C. *et al.* 1,3-Dihydro-2H-1,4-benzodiazepine-2-ones and their 4-oxides. *J Org Chem*, 1962, 27: 1691
- 3 F. Hoffman-La Roche & Co., A-G Benzodiazepines. Belg. 629, 227. CA, 13262c

Synthesis of Sedative Temazepam

Ji Min, Xu Yungen, Zhang Huimin, Xiong Wennan, Hua Weiyi

New Drug Research Center, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract Starting from 4-oxide (1) and undergoing methylation, acetylation and hydrolyzation, temazepam was synthesised. The impurity was separated and synthesised.

Key words Temazepam; Sedative; Synthesis

【文摘 021】 (赤)-苯丙二醇胺类化合物的合成及抗心律失常活性 任 勇,华维一,彭司勋,朱东亚,郭寅龙. 药学报, 1997, 32 264~ 270

为探索关附甲素药效基因,进行结构改造,设计合成了 13 个 (赤)-苯丙二醇胺类化合物。用乌头碱诱发大鼠心律失常试验表明,多数化合物有一定的抗心律失常活性,其中化合物 1₆ 的抗 VT 活性,化合物 1₅ 的抗 VP 活性与关附甲素相近。苯环对位引入吸电性 NO₂ 基对活性不利。产物制备中发现,烯丙位 N 原子对 Prevost 反应的立体选择性有较大影响,将胺基乙酰化后可排除干扰顺利进行反应。

【文摘 022】 海龙科药用动物的理化分析 张朝晖,徐国钧,徐珞珊,王 强. 中药材, 1997, 20(3): 140~ 144

对海龙科 12 种药用动物进行了总氮量、氨基酸、脂肪酸、微量元素分析。总氮含量为 9.43% ~ 12.23%,蛋白质含量为 54.06% ~ 73.56%;氨基酸含量均较高,在检出的 17 种氨基酸中有 7 种为人体必需氨基酸,并占总氨基酸含量的 30% 左右;经 GC-MS 分析,初步鉴定出 14 种脂肪酸,其中不饱和脂肪酸占一定比例;ICP 法测得 24 种微量元素,锰、锌含量相对较高。