

- [10] Lancaster SG et al: Drugs 1988, 35: 646
 [11] Anganer DG et al: Biochemistry 1984, 23: 5730
 [12] Scrip 1989 (1420): 28
 [13] Stanton TL et al: J Med Chem 1985, 28: 1409
 [14] Custav B et al: J Cardiovas Pharmacol, 1987, 8: 219
 [15] Weller HN et al: Biochem Biophys Res Commun 1984, 125: 82
 [16] Powell JR et al: Fed Proc 1984, 43: 733
 [17] Bush K et al: J Antibiot 1984, 37: 1308
 [18] Scrip 1988, (review issue): 14
 [19] Scrip 1986, (1132): 13
 [20] Scrip 1988, (1270): 14
 [21] Tschollar W et al: Lancet 1986, 2: 34
 [22] 日刊药事: 1988, 30: 860
 [23] IMS Pharm MKT L 1987, 14 (39): 22
 [24] Scrip 1988, (1314): 14
 [25] Rett K et al: Prostgrad Med J Suppl 1986, 62: 59
 [26] Shunji U et al: Prog Clin Biol Res 1988, 239
 [27] Market letter 1988, 15 (28): 20
 [28] Van GWH et al: J Cardiovasc Pharmacol 1986, 8: 722
 [29] Scrip 1987, (1206): 22
 [30] IMS Pharm Mkt L 1987, 14 (19): 3
 [31] Scrip 1988, (1270): 11
 [32] ibid 1988, (1349): 26

PROGRESS OF RESEARCH ON ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS

SIE Mei-Hua

(Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200433)

ABSTRACT Angiotensin converting enzyme inhibitors are playing important roles in the treatment of hypertension and congestive heart failure. This article reviews the progresses of structure-action relationship, new drugs and usage in clinic etc.

Key Words angiotensin converting enzyme inhibitor, hypertension, congestive heart failure, structure-action relationship, new drug

[1989年5月15日收稿]

氟比洛芬合成路线图解

GRAPHIC SYNTHETIC ROUTES OF FLURBIPROFEN

郑庚修

(曲阜师范大学化学系, 山东273165)

ZHENG Geng-Xiu

(Department of Chemistry, Qufu Normal University, Shandong 273165)

氟比洛芬(flurbiprofen), 化学名为2-(2-氟-4-联苯基)丙酸, 是一种优良的非甾体抗炎药物, 其特点是剂量低、作用快、疗效高且副作用小^[1]。它的合成路线国外报道已很多^[2]。作者根据先形成联苯或先引入侧链的不同, 将合成方法进行归纳, 分别整理为图1和图2。

这些方法均有较多缺点, 不适合我国国情。最近国内报道了从易得的苯乙腈出发^[2], 经九步反应的合成方法, 具有反应条件温和、总收率尚可等优点, 但将收率较低的甲基化反应放

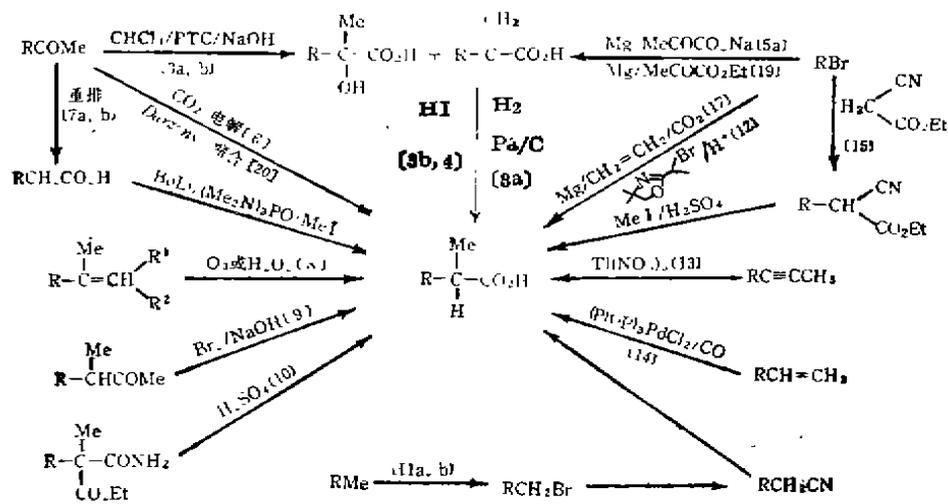


图 1

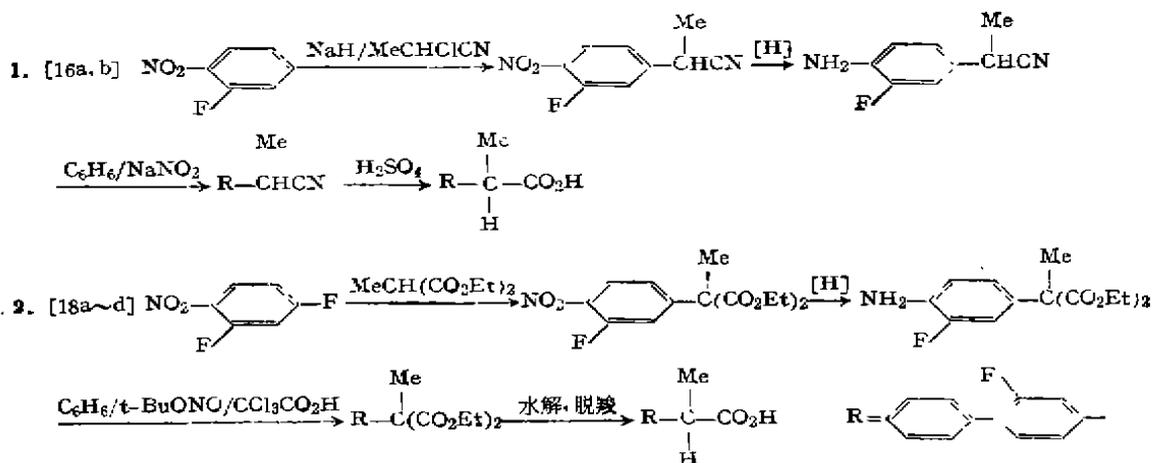
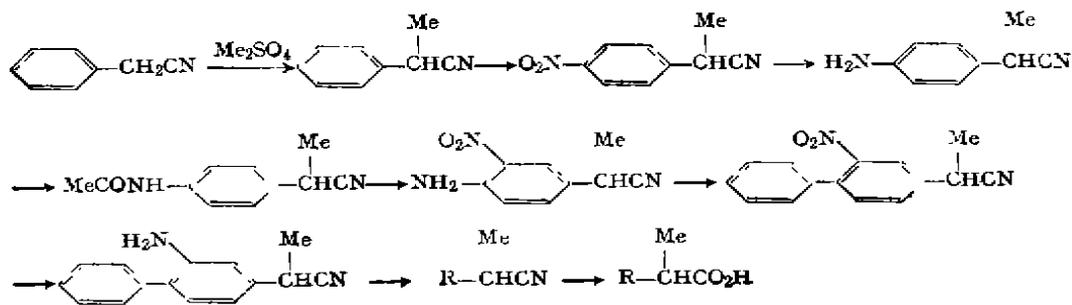


图 2

在最后一步很不可取。因此作者试将苯乙腈先行甲基化，其他步骤不变，获得成功。（郑庚修 郑州大学化学系 1988 届研究生论文）经合理安排反应次序和改进合成方法，使总收率达到 7.2%，为工业生产创造了条件。



致谢 本文承嵇福武教授审阅。

（下转第 251 页）

海第二制药厂产品)相符。

实验部分

一、2-溴-6-氧乙酸乙酯(3):

在冷却和搅拌下,将溴 72 g(0.45 mol)滴加到氯乙酸 30g(0.2mol)和三氯化磷 35 ml(0.4 mol)的混合物中,室温搅拌 0.5 h 后,于 75~80°C 加热 7 h,然后蒸除过量的溴和三氯化磷。滴加无水乙醇 40 ml(0.69 mol),加热回流 1 h,冷却,将反应混合物倾入冰水中,分出油状物,减压蒸馏,收集 $b_{114} \sim 122^\circ\text{C}$ 馏份,得 45.8 g,收率 89.3%(文献^[1]78%), $n_D^{20} 1.4780 \sim 1.4785$ (文献^[2] $n_D^{20} 1.4783$)。

二、N-正丁基-2-吡啶甲酸乙酯(4):

将正丁胺 43.8 g(0.6 mol)、2 51.5 g(0.2 mol),碘化钾 1 g 和苯 160 ml 混合,加热回流 72 h,冷却,加水溶解析出的固体,苯层用 10% 硫酸提取,提取液用 10% NaOH 碱化至 pH 8,用乙醚提取,无水硫酸钠干燥,蒸去乙醚后减压蒸馏,收集 $b_{112} 122 \sim 124^\circ\text{C}$ 馏份,得无色液体 32 g,收率 74.5%(文献^[1]57%), $n_D^{20} 1.4525$ (文献^[2] $b_{112} 122 \sim 124^\circ\text{C}$, $n_D^{20} 1.4520$)。

三、盐酸布比卡因(1):

在具有搅拌器、回流装置和滴液漏斗的三颈烧瓶中,加入镁屑 4.5 g(0.185 mol)、无水乙醚 100 ml 和一小粒碘,搅拌下滴加碘甲烷 15 ml(0.24 mol)和乙醚 50 ml 的混合液,待镁完全溶解后,依次滴加 2,6-二甲苯胺(山东茌平制药厂生产)15.5 ml (0.126 mol) 和 4 13.4 g (0.063 mol),加热回流 2 h,冷却,以饱和氯化铵溶液分解,分出乙醚层,酸化,滤集析出的固体,然后用水溶解,滤除杂质,以氨水碱化,析出固体,过滤,干燥,得布比卡因盐基粗品 13.4 g,

将粗品以异丙醇溶解(8 ml/g),活性炭脱色,过滤,滤液滴加浓 HCl 至 pH 5,冷却结晶,再用异丙醇重结晶,得 110.4 g,二步总收率 48.3%(文献^[1]46.8%)。

参 考 文 献

[1] 杨德斌;本刊 1982,6(2):6

[2] Hill AJ et al: J Org Chem 1954, 19:1902
[1989年7月14日收稿]

(上接第 286 页)

参 考 文 献

[1] 孙粹珠;本刊 1981, (5): 39

[2] 国外药学—合成药、生化药、制剂分册 1984, (5): 290

[3] a. 日本公开特许 80-07225; (CA 1980, 93: 95001 b)

b. 同上 81-16437; (CA 1981, 95: 42761 r)

[4] (同上 85-6016951); CA 1985, 103: 22289 y

[5] a. (Ger Offen 1976, 2613817); CA 1977, 86: 29501 a

b. (日本公开特许 79-09249); CA 1979, 90: 168311j

[6] (US 1986, 460 1797); CA 1986, 106: 24952 e

[7] (Brit 1980, 2 040 282); CA 1981, 95: 132451 u

[8] (日本公开特许 78-82751); CA 1979, 90: 6102q

[9] (同上 79-112842); CA 1980, 92: 76122 m)

[10] (同上 79-92949); CA 1980, 92: 110684 n)

[11] a. US 1981, 4 278 516; (CA 1981, 95: 186878 g)

b. 日本公开特许 78-116352; (CA 1979, 90: 71914v)

[12] (Ger Offen 1937, 2241913); CA 1973, 78: 136261 d

[13] (Neth Appl 1976, 06830); CA 1977, 87: 151357 g

[14] (日本公开特许 84-5910545); CA 1984, 100: 209176q

[15] (同上 85-601143); CA 1985, 103: 71058 f)

[16] a. US 1983, 4370 278; (CA 1983, 98: 178986n)

b. (US 1986, 4581163); CA 1986, 105: 75673 c

[17] (Ger Offen 1983, 3216851); CA 1983, 96: 148129h

[18] a. Eur 1981, 32620; (CA 1981, 95: 203560 s)

b. US 1981, 266069; (CA 1981, 95: 80497 s)

c. 日本公开特许 82-16840; (CA 1982, 97: 6996 s)

d. 同上 82-16830; (CA 1982, 97: 5995 r)

[19] (日本公开特许 78-144 553); CA 1980, 91: 56643p

[20] 戴桂元等;本刊 1985, 16: 4

[21] 陈恒昌等;本刊 1989, 20: 30

[1989年4月26日收稿]