

神经内肽酶抑制剂消旋卡多曲(Racecadotril)的合成工艺研究

金庆平, 赖月琴(浙江金华康恩贝生物制药有限公司, 浙江 金华 321016)

摘要:目的 合成神经内肽酶抑制剂消旋卡多曲。方法 以氯苄为起始原料,经六步反应合成消旋卡多曲。结果 每步反应均经改进,总收率为 60%。所得产品经元素分析,IR,¹HNMR,¹³CNMR 光谱数据与文献报道一致。结论 本工艺路线方法简单,原料易得,适合工业化生产。

关键词:消旋卡多曲;合成;抗分泌神经内肽酶抑制剂

Synthesis of antisecretory enkephalinase inhibitor racecadotril

JIN Qing-ping, LAI Yue-qin(Zhejiang Jinhua CONBA Bio-Pharm. Co, Ltd. , Jinhua 321016, china)

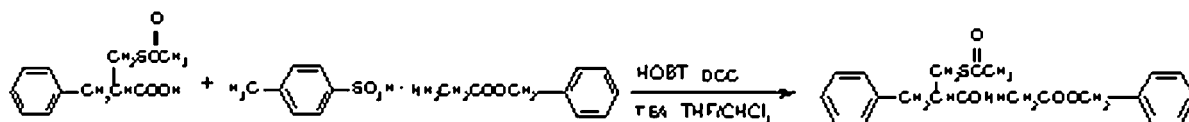
ABSTRACT:OBJECTIVE To synthesize Racecadotril , a new drug for antisecretory enkephalinase inhibitor. **METHOD** With the benzyl chloride as the starting material, Racecadotril was synthesized via a six-step. **RESULTS** Each step was modified and improved, the total yield was 60%. The Microanalysis, IR,¹HNMR,¹³CNMR of the product prepared were identical as that of the literature. **CONCLUSION** The process can be easily controlled and is suitable for a scale-up production, the raw materials can be easily found also.

KEY WORDS: racecadotril; acetorphan; enkephalinase inhibitor; synthesis

消旋卡多曲(Racecadotril, acetorphan)系二十世纪八十年代法国 Bioprojet 公司开发的神经内肽酶抑制剂。用于治

疗急性腹泻,其终产物合成方法在专利文献^[1]有较详细的描述。其后该公司将其 S(-)型化合物(ecadotril, sinorphan)开

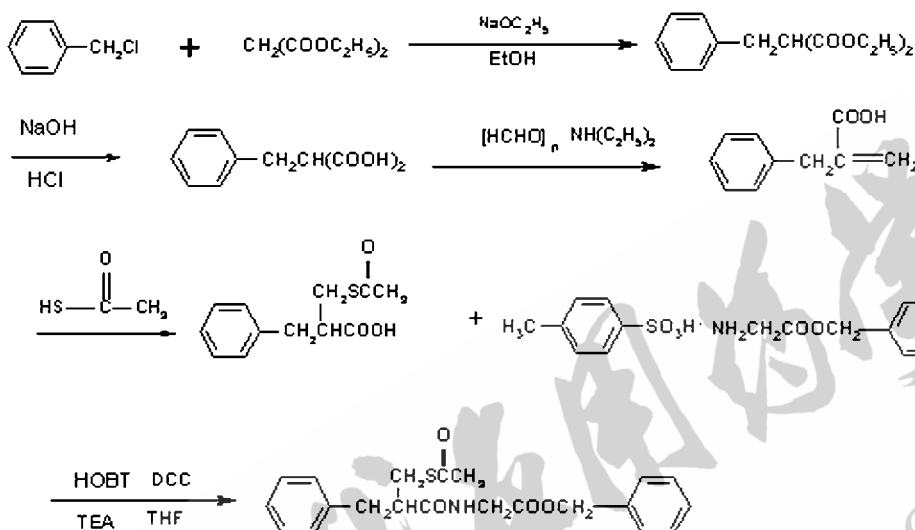
发为抗高血压药物(ACE 抑制剂),其专利为 EP318377 (1989)、U. S. pat. 5208255(1993)。文献^[1]提供的合成路线



由于其合成工艺国内未见文献报道,按照文献^[1]的合成工艺,其原材料国内很难得到。作者根据文献资料所^[3,4]提供的各中间体的合成方法及国内原材料的生产现状,以反应

如下。

条件温和,安全性好,操作简便,原材料易得,污染源易处理为原则,选择下述合成路线进行本品的试制,并对其合成工艺进行改进。



1 实验部分

熔点用 X6 精密熔点仪及 RY-1 型熔点仪(毛细管法)测定,温度未经校正。采用意大利 Carlo Erba 公司 1106 型元素分析仪测定 C、H、N 值,用化学分析法测定其 S 值。红外吸收光谱(IR)是在美国 Nicolet 公司 MX-1 IR 仪器上采用溴化钾压片法测定的,紫外光谱所用仪器型号为岛津 UV-2401PC,采用 VarianUnityINOVA400 核磁共振仪,分别测定¹H、¹³C 谱。采用 VG7070E 仪器测定 EI-MS。

1.1 苄基丙二酸二乙酯的制备(I)

在三颈瓶上安装搅拌回流冷凝器和温度计,加入无水乙醇 1500mL,再分批加入金属钠碎片 23g(1.0mol)。加毕,待温度降至 50℃ 以下,搅拌下 1 小时内滴加丙二酸二乙酯 166g(1.04mol),保持温度 45℃ 以下滴加苄基 126.6g(1.0mol)。加毕,升温回流 6 h 至 pH 值呈中性,蒸出乙醇,残液中加入 400mL 水溶液,分层,有机层以 400mL 水洗,无水硫酸钠干燥。减压蒸馏,收集 165~170℃/12Kpa 馏分,得产物 215g,收率 86%。

1.2 苄基丙二酸的制备(II)

在 500mL 圆底瓶中,加入苄基丙二酸二乙酯 25.0g(0.1mol)及氢氧化钠水溶液(氢氧化钠 10g+水 150mL),剧烈搅拌,加热回流 3 h。冷却放置,弃去上面油层。水层以 35% 盐酸调 pH=1,以乙酸乙酯提取水层三次(100 mL×4),合并酯层,用于下步反应。

1.3 苄基丙烯酸制备(III)

在三颈瓶上安装搅拌回流冷凝器和温度计,加入(II)的乙酸乙酯溶液,冰水冷却下搅拌,保持温度不超过 10℃,滴加

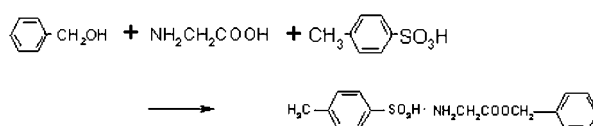
二乙胺 7.3g(10.2mL, 0.1mol)。加毕,加入多聚甲醛 4.6g(0.15mol),并升温回流 60min,至多聚甲醛全溶,冷至 10℃,加入 20mL 水,低于 20℃ 下,以浓盐酸调至 pH=1,静置,分出酯层,浓缩,放冷。加 100mL 水振摇,冰水冷却,抽滤,真空干燥,得白色晶体 15g,熔点 67~68℃,收率 92%。

1.4 3-乙酰巯基-2-苄基丙烯酸的制备(IV)

在三颈瓶中加入苄基丙烯酸 100g(0.62mol)及硫代乙酸 50mL(0.66mol),加热至 70℃,回流 24h,减压蒸出硫代乙酸,加入乙酸乙酯 100mL 并蒸出,带出少量硫代乙酸,将反应液放冷,加入饱和碳酸钠水溶液至碱性,乙酸乙酯(100mL×2)提取,水层以稀醋酸调至 pH=4,乙酸乙酯(400mL+100mL)提取,合并酯层,无水硫酸钠干燥。蒸出乙酸乙酯,得黄色油状液体 139.5 g,收率 95%。

1.5 甘氨酸苄酯对甲苯磺酸盐(V)的制备

在 500mL 圆底瓶中,加入甘氨酸 75g(1.0mol),苯甲醇 450mL(2.5mol),对甲苯磺酸 192g(1.0mol)。加热,搅拌,110~115℃ 下反应至反应液澄清,约 4h,得黄色反应液,油泵减压蒸出苯甲醇,放冷,有大量固体析出。过滤,以乙酸乙酯重结晶,得白色片状晶体 190g,熔点 129~130℃,收率 56%。



1.6 消旋卡多曲的合成

500mL 三颈瓶中,加入(IV) 28.8g(0.12mol)的 200mL

四氢呋喃溶液,降温至 0~5℃,依次加入甘氨酸苄酯对甲苯磺酸盐 40.6g(0.12mol),三乙胺 12.0g(0.12mol),HOBT16.2g(0.12mol)DCC24.6g(0.12mol)。5℃以下反应 1h,室温反应 12h,得白色浑浊,过滤,得黄色溶液,浓缩,稍冷,加入乙酸乙酯 150mL,析出白色固体,过滤,滤液以水 30mL 搅拌洗涤,再以饱和碳酸氢钠溶液 30mL×3,水 30mL,饱和氯化钠溶液 30mL 依次洗涤,无水硫酸钠干燥。浓缩,加入异丙醇 10mL 冷冻过夜,过滤,得白色晶体 36.5 g,熔点 82~85℃。(文献^[1]89℃/乙醚结晶),收率 81%。元素分析(C₂₁H₂₃NO₄S)实测值(理论值,%):C65.36(65.43),H6.04(6.01),N3.88(3.63),S8.09(8.32)。

红外光谱:IR(KBr) ν (cm⁻¹):3290,3027,2933,1730,1689,1644,1552,1344,1295。

紫外光谱:UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 231nm($E_{1\text{cm}}^{1\%}=121$),208nm($E_{1\text{cm}}^{1\%}=502$)。

EI-MS(m/z):385[M]⁺

核磁共振:¹HNMR(400MHz) δ (CDCl₃,ppm):2.31(s,3H),2.64(m,1H),2.92(mm,2H),3.14(m,2H),3.98(dd,2H),5.15(s,1H),5.84(s,1H),7.21(m,5H),7.36(m,5H)

¹³CNMR(400Mz):30.49,31.08,38.22,41.21,49.1,67.01,126.52,138.45,169.3,172.96,195.84。元素分析,红外光谱,核磁共振¹H、¹³C 谱,确定了消旋卡多曲所有碳、氢的位置并与文献值^[2]一致。

2 结果与讨论

文中采用的合成工艺路线操作简便、安全、成本低、反应周期短,特别是对文献报道的中间体、终产物的合成及后处理方法进行了大量改进,如①终产物合成中文献采用氯仿-四氢呋喃(1:1)作溶剂,改进后用单一四氢呋喃,这样减少了有毒有害溶剂的使用,便于反应溶剂回收,降低了生产成本;②终产物结晶文献采用乙醚,改进后使用异丙醇,这样提高了生产安全性;③其它各步工艺与文献比较均有较大的改进,使整个工艺路线更适用于工业化。

参考文献

- [1] Roques;Bernard;Schwartz (Maurice,FR.). Aminoacid derivatives and their therapeutic applications [P]. U. S. pat. 4513009. 1985-04-23.
- [2] Duhamel;Pierre(Mont Saint Aignan,FR.). Thioester enantiomeric compounds and their therapeutic uses[P]. U. S. pat. 5208255. 1993-05-04.
- [3] C. Mannich und K. Ritsert;über die Kondensation von Malonestersaurem Di? thylamin und Formaldehyd, Ber 57, 1116 (1924).
- [4] M. C. Fournié-Zaluski *et al*, ¹H NMR Configurational Correlation for Retro-Inverso Dipeptides: Application to the Determination of the Absolute Configuration of "Enkephalinase" Inhibitors, Relationships between Stereochemistry and Enzyme Recognition, J. Med. Chem. 1986,29:751.

收稿日期:2003-07-10