

奈非西坦 (Nefiracetam) 的合成

彭震云(徐州医学院,江苏 徐州 221002)

摘要:目的 合成脑功能改善药奈非西坦并改进合成工艺。方法 产物由 2,6-二甲基苯胺酰化,然后与 2-吡咯烷酮缩合而得。结果 所得产物结构经 IR 和 ^1H NMR 确证。结论 此法可行并易于过渡到工业生产。

关键词:奈非西坦;2,6-二甲基苯胺;合成;阿尔茨海默氏早老性痴呆

中图分类号:R971.5;TQ460.6

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2004)01-0036-02

Synthesis of nefiracetam

PENG Zhen-yun(Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To provide a process for preparing nefiracetam used as an agent for improving cerebral function.

METHOD The product was obtained by amidating 2,6-xylydine with chloroacetyl chloride and then condensing the resulting halogenoacetamide derivative with 2-pyrrolidinone in the presence of sodium methoxide.

RESULTS The chemical structure of the product was determined by IR and ^1H NMR.

CONCLUSION The method was feasible and suitable for industry.

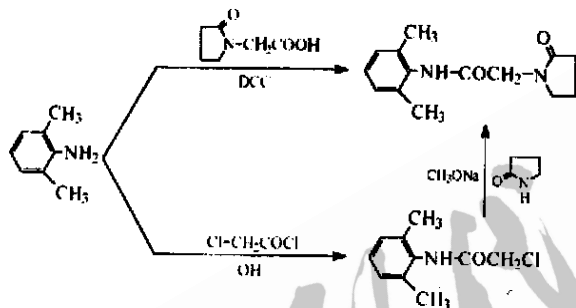
KEY WORDS: nefiracetam; 2,6-xylydine; synthesis; alzheimer's dementia

奈非西坦化学名为 *N*-(2,6-二甲基苯基)-2-(2-氧代-1-吡咯烷基)乙酰胺,可用于轻、中度阿尔茨海默氏早老性痴呆和脑血管型老年痴呆后遗症的治疗。在改善自发性减少、情感障碍、人际接触障碍及智能障碍等方面的效果比其它药物为佳^[1,2]。该药由日本第一制药有限公司开发,目前处 III 期临床试验阶段。

奈非西坦的合成有两种方法,第一法是以 2-氧代吡咯

烷乙酸和 2,6-二甲基苯胺在二环己基碳化二亚胺(DCC)存在下酰胺化^[3]。第二法是先制备 2-氯-*N*-(2,6-二甲基苯基)乙酰胺,再和 2-吡咯烷酮进行烷基化反应^[4]。第一法中 2-氧代吡咯烷乙酸制备困难,缩合剂(DCC)价格昂贵,且反应条件苛刻,收率不高。我们采用第二法,在文献基础上作如下改进:首先,氯乙酰氯与 2,6-二甲苯胺进行酰胺化,此反应在碱存在于甲苯和水二相中进行,收率可达 95%。然

后在无水甲苯中,将所得的氯乙酰胺中间体与 2-吡咯烷酮进行烷基化。这步反应大大减少了 2-吡咯烷酮的投料比,由文献^[4]的 4:1 减少到 1.5:1。同时,为了使反应进行彻底,在反应过程中蒸馏出少量甲苯,以便带出反应过程中生成的甲醇。此外,我们还将产物用水进行重量结晶,保证了产品质量。该法原料易得,反应条件温和,产率高,易过渡到工业生产。反应路线如下:



实验部分

熔点用 Thiele 管测定,温度计未经校正;IR 用 Perkin Elmer 983 型红外光谱仪测定;¹H NMR 用 Jeol FX-90 型核磁共振仪测定,TMS 为内标。

2-氯-N-(2,6-二甲基苯基)乙酰胺的制备

2,6-二甲基苯胺(12.1 g, 0.1 mol)溶于甲苯(200 mL),氢氧化钠(4.8 g, 0.2 mol)溶于水(100 mL),将二者混合,于 20~35℃激烈搅拌下滴加氯乙酰氯(14 g, 0.12 mol),约 1.5 h 加完。加完后,再于同样温度继续搅拌 1.5 h。冷却,得针状结

晶 28.7 g,产率 95%, mp 147~148℃(文献^[4] 148~148.5℃)。¹H NMR(CDCl₃) δ: 2.23(6H, s, -CH₃), 4.23(2H, s, CH₂), 7.15(3H, s, Ar-H), 7.8(1H, br, s, NH)。

N-(2,6-二甲基苯基)-2-(2-氧代-1-吡咯烷基)乙酰胺的制备

甲醇钠(8.1 g, 0.15 mol)悬浮于无水甲苯(120 mL),加入 2-吡咯烷酮(12.7 g, 0.15 mol),加热回流 3 h,回流期间蒸出甲苯(约 20 mL)。冷至室温,加入 2-氯-N-(2,6-二甲基苯基)乙酰胺(19.7 g, 0.1 mol),于 60~70℃搅拌 2 h。加入 70~85℃热水(10 mL),冷却,搅拌 0.5 h,析出固体。滤除甲苯后用水重结晶,得量 20.8 g,收率 85%, mp 152~153℃(文献^[4] 152.5~153.5℃)。IR(KBr)(CM⁻¹): 3260(NH), 1650~1700(宽,环 CO, CO), 1600, 1510。¹H NMR(CDCl₃) δ: 2.15(6H, s, CH₃), 2.20(4H, m, CH₂CH₂), 3.55(2H, t, COCH₂), 4.15(2H, s, COCH₂N), 7.10(3H, s, Ar-H), 7.85(1H, br, s, NH)。

参考文献

- [1] 金永寿. 奈非西坦改善脑功能障碍[J]. 国外医药·合成, 生化, 制剂分册, 1996, 17(2): 98.
- [2] 翁生, 柴新生. 奈非西坦治疗 Alzheimer 病随机双盲对照[J]. 山东精神医学, 2001, 14(1): 18.
- [3] Betaing H, Biedermann J, Materne C, et al. Pyrrolin-(2)-on-(1)-ylsigs-ure-2, 6-dimethylanid. DE2924011, 1980-15-18. (CA1981, 156740t).
- [4] Kamihara S, Kaneuchi T, Uchiyama K, et al. Process for preparing pyrrolidinylacetamide derivatives. US5461157, 1995-10-24. (CA1996, 145891e).

收稿日期: 2002-07-16