

• 药物化学 •

抗胰腺炎药甲磺酸加比沙的合成

舒平 戴华成 (同济医科大学药学系, 武汉 430030)

梁晓勇 (湖北省荣军康复医院, 武汉 430030)

摘要 用酰氯酯化法和 DCC 酯缩合法制备了甲磺酸加比沙, 讨论了 DCC 法的制备过程。中间体 **w**-胍基己酸以己内酰胺为起始原料, 经酸水解、中和、和甲基异硫脲反应制得, 降低了生产成本。

关键词 甲磺酸加比沙 ω -胍基己酸 抗胰腺炎

甲磺酸加比沙 (Gabexate mesilate, 1) 是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂 (SPI)。国外在临床上用于急性胰腺炎和 DIC 的治疗^[1]。目前, 国内尚未上市, 由于同类产品较少, 所以研究 1 的开发

具有重要意义。

甲磺酸加比沙的合成一般用酰氯法酯化^[2]或在 DCC 等缩合剂存在下, 将 ω -胍基己酸和对羟基苯甲酸乙酯直接缩合^[3]。

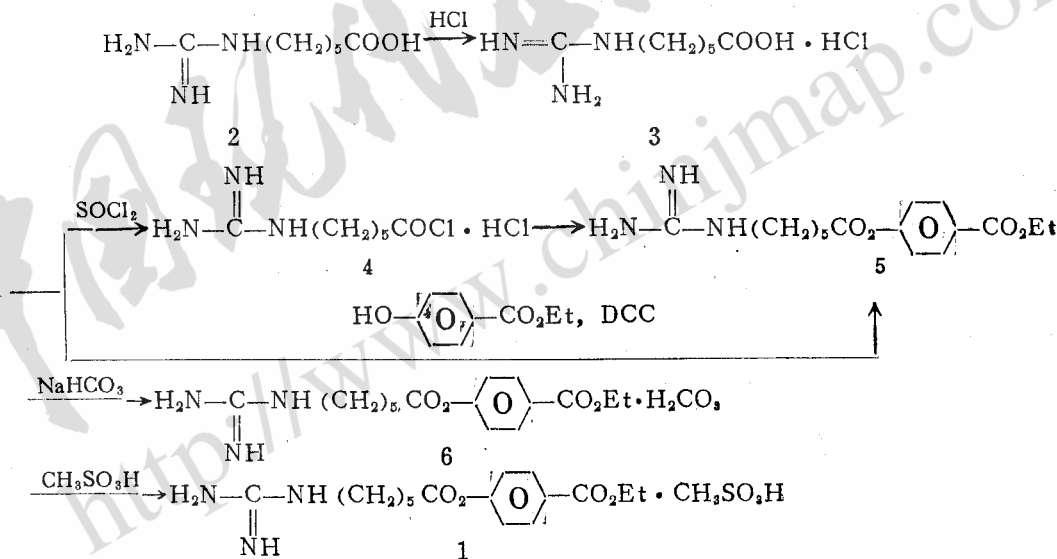


Fig 1

用上述路线制备 1, 两种方法各有优缺点: 酰氯法成本较低, 但反应须无水条件, 操作较麻烦; DCC 法操作简便, 产率较高, 纯度好, 但由于酯缩合剂 DCC 价格较贵, 合成成本高, 通过回收 DCC 的反应产物 N, N'-二环己基脲, 用对甲苯磺酰氯处理可重新得到 DCC, 以降低生产成本。用 DCC 路线, 我们首先制得盐酸加比沙(5), 经碳酸

盐中间体(6), 转变为甲磺酸加比沙 1。虽增加了操作步骤, 但提高了产品纯度。 ω -胍基己酸一般可由 ω -氨基己酸和甲基异硫脲反应制得。我们用己内酰胺为起始原料, 经酸水解, 碱中和得到含氯化钠的 ω -氨基己酸, 不经除盐纯化, 直接以氨基己酸溶液和甲基异硫脲反应制得 ω -胍基己酸, 降低了生产成本。甲基异硫脲和氨基己酸反应放出的

甲硫醇可通过碱性高锰酸钾溶液吸收除去。

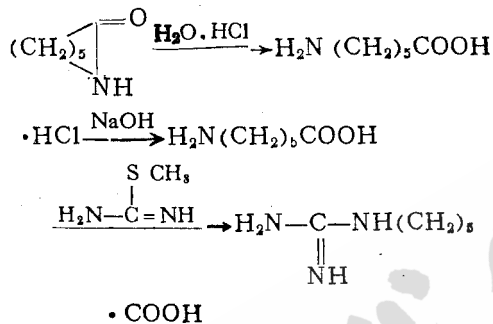


Fig 2

1 实验部分

1.1 ω 胍基己酸(2)。11.3 g 己内酰胺、34 ml 水、10.2 ml 浓盐酸加入圆底烧瓶, 加热回流 1 h, 减压蒸去盐酸水溶液, 加水 60 ml, 用 20% 氢氧化钠水溶液中和至 pH 6.5 左右, 得含氯化钠的 ω 氨基己酸溶液待用。将 13.9 g 甲基异硫脲硫酸盐加入三颈瓶, 加入 36 ml 水使溶解, 用等摩尔的氢氧化钠水溶液中和, 将上述 ω -氨基己酸溶液加热至沸, 在搅拌下趁热加入甲基异硫脲溶液, 加完后放冷。析出的白色固体过滤, 用少许冷水洗涤, 再用乙醇洗后干燥, 得 13.1 g 产品。熔点大于 300°C, 两步收率 75.7%。

1.2 ω -胍基己酸盐(3) 将 13.1 g (2) 溶于 35 ml 热的稀盐酸溶液, 滤去不溶物, 滤液冷却,

析出结晶，过滤，干燥，得13.2 g产品，熔点大于300℃，收率90%。

1.3 甲磺酸加比沙(1) 将4.2 g (3), 3.32 g 对羟基苯甲酸乙酯, 20 ml DMF、10 ml 吡啶、5.0 g DCC 加入三角烧瓶中, 室温下搅拌过夜, 反应混合物过滤, 滤液加入50 ml 饱和碳酸氢钠溶液, 析出白色固体过滤, 干燥, 得4.4 g (6)。

取(6)2 g, 加入10 ml 甲醇, 滴加甲磺酸使(6)刚好溶解, 加入10 ml 乙醚, 析出结晶, 过滤用丙酮重结晶, 得2.0 g (1), 产率92%。mp 89~91°C。

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹) 3375 (C=NH); 1755, 1714 (C=O); 1662 (C $\begin{smallmatrix} \diagup N \\ \diagdown N \end{smallmatrix}$); 1601 (C=C).

参考文献

- 1 蒋伯诚. 丝氨酸蛋白酶抑制剂. 药学进展, 1991, 15(3):139.
- 2 Fujii Setsuro, Watanabe Tsuyoshi. Enzyme inhibiting phenyl guanidinocaproates Ger Offen 2,050,484.
- 3 Fujii Setsuro Ito Hiroyuki Kayama Nao-hiro. p-Substituted Phenyl ω -guanidinocaproates Jpn. Kokai Tokkyo Koho 7976532 [CA], 1980, 92, 22278y.

收稿日期: 1993—05—09

Synthesis of Gabexate Mesilate-A Drug for Treatment of Pancreatitis

Shu Ping, Dai Huacheng

(School of Pharmacy, Tongji Medical University, Wuhan 430030)

Liang Xiaoyong

(Hospital for Disabled Soldiers in Hubei, Wuhan 430033)

Abstract The paper discussed the process of preparing gabexate mesilate by a combination of acid chloride method and DCC method. The medium, ω -guanidino-hexanoic acid, was prepared through hydrolysis and neutralization of caprolactam, and its reaction with S-methylisothiurea, hence the cost of production was reduced.