

# 醛糖还原酶抑制剂依帕司特的合成

姜 晔 张荣久 麻凯旋 任 宇 王德才 梁淑芳(南京 210009 江苏省药物研究所)

依帕司特(epalrestat, 1), 化学名 5-[(1Z, 2E)-2-甲基-3-苯基-2-丙烯亚基]-4-氧代-2-硫代-3-噻唑烷乙酸, 由日本小野药品工业株式会社 1992 年 1 月 21 日日本

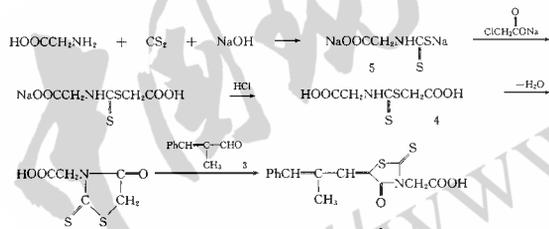
中国现代应用药理学杂志 1999 年 10 月第 16 卷第 5 期

---

姜晔, 男, 32 岁。1990 年毕业于中国药科大学药物化学专业, 硕士学位

首次上市,商品名为 Kinedak,临床上用于预防、改善糖尿病并发的末梢神经障碍症状(麻木感、疼痛),振动感觉异常、心跳变动异常(显示糖比血红蛋白高值)等<sup>[1]</sup>,由于糖尿病后遗症治疗药目前极少,因此愈显其重要性。

1 的合成方法由 3-羧甲基绕丹宁(绕丹宁乙酸)和 2-甲基-3-苯基丙烯醛反应而得<sup>[2,3]</sup>,本文改进了 3-羧甲基绕丹宁中间体<sup>[4]</sup>的制备,用氢氧化钠代替氢氧化钾,氯乙酸钠代替氯乙酸钾,产物 4 不经分离直接在 pH1~2 条件下加热缩合,冷却析晶,避免了原文献中将产品分离出来后与浓硫酸混合放置缩合的方法,收率高于文献<sup>[5]</sup>41%的得率,达到 68.3%,降低了成本,简化了工艺。最终产品 1 的红外图谱与结构相符,熔点、核磁与文献报道一致。



## 实验部分

### 3-羧甲基绕丹宁<sup>[4]</sup>(2)

22.3g(0.2mol) 甘氨酸盐酸盐溶于 40ml 水中,室温条件下加入 16g(0.4mol) 氢氧化钠在 30ml 水中的溶液,搅拌下,加入 30.4g(0.4mol) 二硫化碳,搅拌 0.5h,过滤去氯化钠,用分液漏斗分出未反应的二硫化碳,得

0.2mol 5 的溶液。

将上述含 0.2mol 5 的溶液加入到等摩尔的氯乙酸钠溶液 30ml 中,室温反应 1h,用 6N 盐酸调 pH1~2,然后加热至 90℃,慢慢让其冷却,析出淡黄色晶体,抽滤,烘干,称重 26.1g,收率 68.3%,熔点 148~150℃(文献<sup>[4]</sup>熔点 148℃)。

### 依帕司特(1)<sup>[2]</sup>

19.1g(0.1mol) 2,10.3g(0.126mol) 醋酸钠,200ml 冰乙酸,14.6g(0.1mol) 3 混合,搅拌回流 2h,加 40ml 水,得深红色结晶,抽滤,乙醇重结晶,得 21.4g 桔红色针状晶体 1,收率 67%,熔点 216~217℃(文献<sup>[2]</sup>熔点 210~217℃)<sup>1</sup>HNMR 谱与文献<sup>[2]</sup>同。

## 参考文献

- 1 叶维文. 糖尿病治疗药依帕司他(Epalrestat). 国外医药-合成药、生化药、制剂分册,1994,15(2):115.
- 2 Tadao Tanouchi, Masanori Kawamura, Akio Ajima, *et al.* Rhodanine derivatives and aldose reductase inhibitor containing the rhodanine derivatives as active ingredients. Eur Pat Appl,1982,47(10):109.
- 3 李笃信,薄改梅,卜新华. 症状消除性糖尿病药依帕司他的合成. 山西大学学报(自然科学版),1995,18(4):413.
- 4 Körner H. Über einige derivate der dithiocarbaminsäure. Ber.,1908,41:1903.
- 5 王存德,于世龙. 3-溴-4-羟基-5-甲氧基苄绕丹宁乙酸的合成. 化学试剂,1994,16(1):53.

收稿日期:1998-04-28