维普资讯 http://www.cqvip.com

中国医药工业杂志 Chinese Journal of Pharmaceuticals 2006, 37(8)

药物合成路线图解

伏格列波糖合成路线图解

Graphical Synthetic Routes of Voglibose

周和平[1]，陈小勇[2]

（1. 咸宁学院药学院，湖北咸宁 437100；2. 重庆人本药物研究院，重庆 400041）

ZHOU He-Ping[1], CHEN Xiao-Yong[2]

(1. School of Pharmacy, Xianning University, Xianning 437100; 2. Chongqing Renben Institute of Materia Medica, Chongqing 400041)

中图分类号：R979.9　文献标识码：A　文章编号：1001-8255(2006)08-0574-03

伏格列波糖(voglibose，**1**)，化学名为3,4-二脱氧-4-[[2-羟基-1-(羟甲基)乙基]氨基]-2-*C*-(羟甲基)-D-表-肌醇，是由日本武田工业株式会社研发的α-葡萄糖苷酶抑制剂，1994年首次在日本上市。本品能竞争并拮抗性抑制小肠黏膜表面的双糖水解酶，进而延缓碳水化合物的消化和吸收，改善餐后高血糖[1,2]。主要有以下合成路线。

A法：以2,7-脱水-β-D-阿卓-2-吡喃庚酮糖(**2**)为原料，用丙酮保护4,5-位羟基后，再用苯甲酰氯保护其余游离羟基，水解游离4,5-位羟基，用苯甲酰氯在低温下保护4-位羟基得**3**，**3**经磺酰化5-位羟基和用苯甲酸四丁铵取代，同时使5-位碳发生构型转化，再于氯化锌存在下与原甲酸甲酯成苷生成1,3,4,5-四-*O*-苯甲酰-D-艾杜-2-吡喃庚酮糖甲苷(**4**)，**4**在三苯膦存在下用*N*-碘代丁二酰亚胺取代后，与氟化银进行消去反应，氯化汞作用下重排生成**5**，**5**先与2-氨基-1,3-丙二醇和氰基硼氢化钠还原氨化，再用氢氧化钠溶液水解脱保护基得**1**[3]。

B法：以葡萄糖酸-1,5-内酯(**6**)为原料，用3,4-二氢-2*H*-吡喃对羟基进行保护，生成的**7**在正丁基

收稿日期：2005-09-05

作者简介：周和平(1955)，男，硕士，副教授，从事有机化学和药物化学教学与科研。

Tel：0715-8272135

E-mail：yxyzhp@163.com

factants and cosurfactants: application of data mining and molecular modeling[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2002, **15**(5): 461-478.

[24] Taha MO, Abdel-Halim H, Al-Ghazawi M, *et al*. QSPR modeling of pseudoternary microemulsions formulated employing lecithin surfactants: application of data mining, molecular and statistical modeling[J]. *Int J Pharm*, 2005, **295**(1-2): 135-155.

[25] 姚　静, 周建平, 杨宇欣, 等. 微乳对难溶性药物增溶机理的研究[J]. 中国药科大学学报, 2004, **35**(6): 495-498.

[26] 吴顺芹, 李三鸣, 赵国斌, 等. 微乳及其在药剂学中的应用[J]. 沈阳药科大学学报, 2003, 20(5): 381-385.

Outline in Formulation Design of Pharmaceutical Microemulsions

CUI Yuan[1], YANG Xue-Dong[1]*, DING Ming-Yu[2]

(1. College of Pharmaceuticals and Biotechnology , Tianjin University , Tianjin 300072; 2. Dept. of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084)

ABSTRACT: The influence factors on the formulation design of pharmaceutical microemulsions are reviewed. The formation mechanism, formulation composition, preparation methods, the detection methods of microemulsion structure and preliminary exploration of the computer-aided design are introduced.

Key Words: microemulsion; formulation design; surfactant; pseudo-ternary phase diagram; review

维普资讯 http://www.cqvip.com

锂存在下于低温用甲膦酸二甲酯与内酯的羰基加成，硼氢化钠还原后在三氟乙酐存在下用二甲亚砜氧化，18-冠-6催化下用碳酸钾缩合得**8**，**8**经硼氢化钠还原、磺酰化，叠氮化四丁铵取代、氢化铝锂还原及水解等反应得**9**[3]。**9**用苄氧甲酰氯酰化，溴处理后进行分子内亲核进攻成环，用硼氢化钠或钯黑作催化剂氢解脱溴，氢氧化钡碱液水解得关键中间体**10**[4]。**10**与1,3-二羟基丙酮和氰基硼氢化钠还原氨化得**1**[5]。

C法：以**11**为原料，用苄氧甲酰氯酰化氨基，对甲苯磺酰氯酰化7-羟基，乙酐酰化保护其余羟基，得到的**12**用碘化钠取代，氟化银处理进行消去反应得**13**，**13**用溴处理，同时伴有分子内酰氧的亲核进攻成环，乙酸银取代溴，氢氧化钡溶液碱性水解得**10**[4]。**10**按B法制得**1**。

D法：用2,3,4,6-四-*O*-苄基-D-葡萄糖酸-1,5-内酯(**14**)为原料，低温用正丁基锂使二甲硫基甲烷与**14**中的酯羰基加成，氢化铝锂还原，三氟乙酐存在下低温用二甲亚砜氧化，在18-冠-6催化下用乙酸钠缩合成环，后在镍催化下氢解脱甲硫基得**15**；或**14**被加成时用二氯甲烷替代二甲硫基甲烷，通过还原、氧化、环合、脱氯也得**15**[6]。**15**用2-氨基-1,3-丙二醇和氰基硼氢化钠还原氨化后用钯黑催化，甲酸作还原剂氢解脱苄得**1**[7]。

E法：以2,3,4-三-*O*-苄基-6-去氧-α-D-吡喃葡-5-烯糖甲苷(**17**)为原料，用二噁烷和水作溶剂，在氯化钯作用下发生分子内重排生成(2*S*,3*R*,4*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-羟基环己酮[**18**，(5*R*)-和(5*S*)-的混合物]，**18**在低温下用溴化乙烯基镁加成、二甲亚砜和三氧化硫吡啶复合物氧化得**20**，**20**与2-氨基-1,3-丙二醇和氢化硼钠经还原氨化、臭氧氧化后氢化硼钠还原及钯黑脱保护基得**1**[8]。或将**18**分离纯化为(5*S*)-**18**和(5*R*)-**18**，(5*R*)-**18**用氯化乙烯基镁加成得**19**；(5*S*)-**18**用氯化乙烯基镁加成，甲磺酰氯处理，18-冠-6催化与乙酸铯亲核取代，使5-位碳构型转化，在甲醇中用甲醇钠处理后也得**19**。**19**用三氟乙酐酰化，再用叠氮化钠取代、臭氧氧化后硼氢化钠还原，氢氧化钯催化氢化还原得**10**。**10**按B法操作制得**1**[9]。

F法：以**21**为原料，用葡萄菌属亚种AB 10277进行微生物脱氢，得到的**22**与重氮甲烷进行碳烯反应，乙酸钠存在下水解后，再用乙酐酰化得**23**，**23**在对甲苯磺酸存在下依次与二甲缩苯甲醛和2-甲氧基丙烯反应，对甲苯磺酰氯酰化后叠氮化钠取代，得到的**24**在乙酐存在下，用镍作催化剂还原同时酰化，再经盐酸水解得**10**[10]。**10**按B法操作制得**1**。(文献查至CA 2004年第**141**卷)

参考文献：

[1] 王家驰. 第一代α-葡萄糖苷酶抑制剂——伏格列波糖(倍欣)[J]. 中国糖尿病杂志, 1999, **7**(2): 126-127.

[2] 王家驰. 倍欣在糖尿病治疗中的应用及评价[J]. 中国实用内科杂志, 1999, **19**(8): 503-504.

[3] Horii S, Fukase H. Inososе derivatives and production theirof [P]. EP: 240175, 1987-10-07. (CA 1987, **109**: 55166)

[4] Horii S, Fukase H. Stereoselective conversion of valienamine and validamine into valiolamine[J]. *Carbogydr Res*, 1985, **140**(2): 185-200.

[5] Horiis S, Fukase H, Matsuo T, *et al*. Synthesis and α-D-glucosidase inhibitory activity of *N*-substituted valiolamine derivatives as potential oral antidiabetic agents[J]. *J Med Chem*, 1986, **29**(6): 1038-1046.

[6] Fukase H, Horii S. Synthesis of a branched-chain inosose derivative, a versatile synthon of *N*-substituted valiolamine derivatives from D-glucose[J]. *J Org Chem*, 1992, **57**(13): 3642-3650.

[7] Fukase H, Horii S. Synthesis of valiolamine and its *N*-substituted derivatives AO-128, validoxylamine G, and validamycin G *via* branched-chain inosose derivatives[J]. *J Org Chem*, 1992, **57**(13): 3651-3658.

[8] Takeshi S, Takao k, Suguru Y. Process for preparation of voglibose[P]. WO: 02003080561, 2003-10-02. (CA 2003, **139**: 277115)

[9] Takeshi M, Takashi Y, Takao K. Preparation of valiolamine ane its intermediates[P]. JP: 2003146957, 2003-05-21. (CA 2003, **138**: 402036)

[10] Ogawa S, Ohishi Y, Asada M, *et al*. Convenient synthesis of (+)-validamine and (-)-1-*epi*-valiolamine from (-)-viboquercitol[J]. *Org Biomol Chem*, 2004, **2**: 884-889.

维普资讯 http://www.cqvip.com

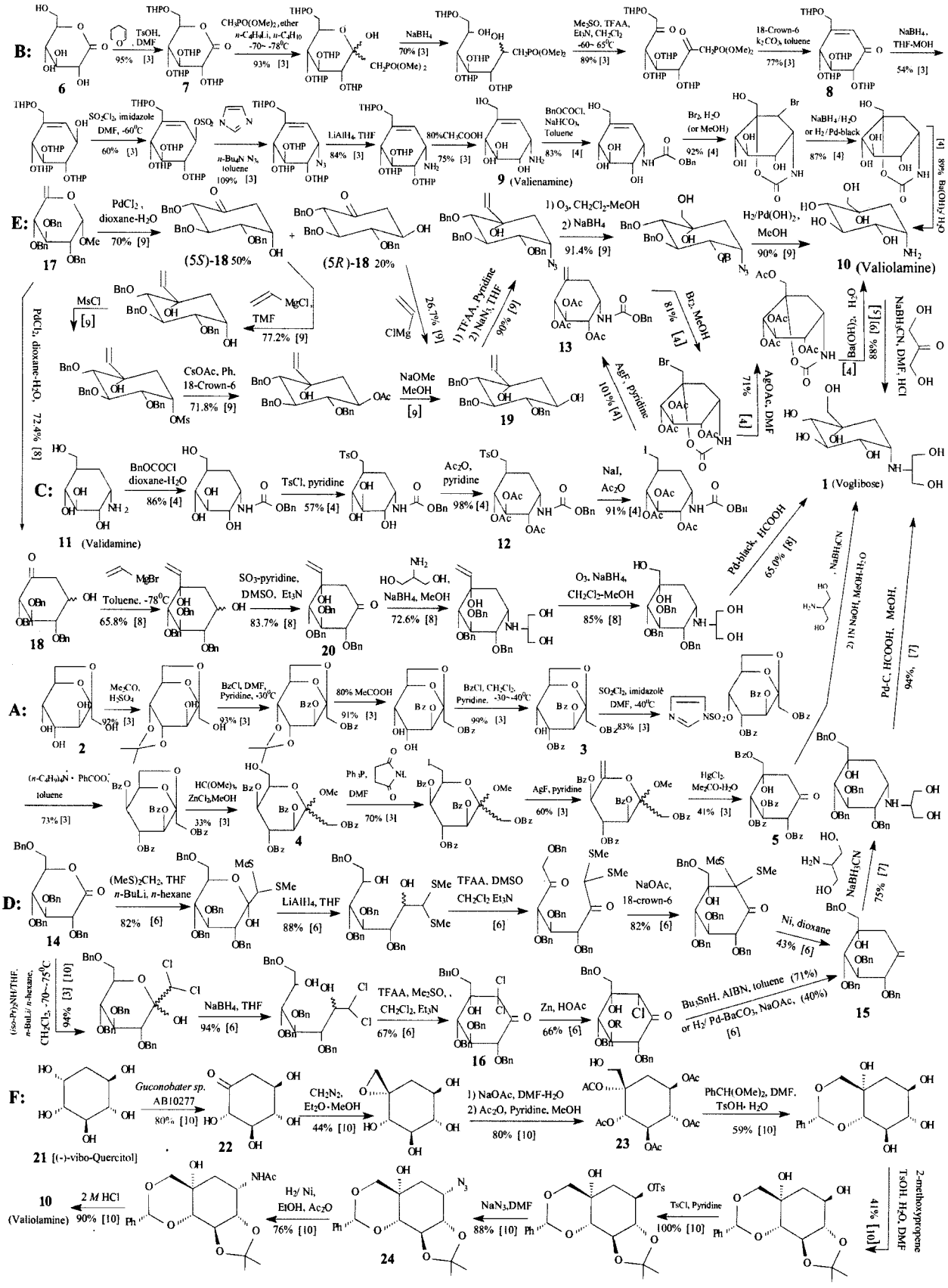


图1 1的合成路线图解