索格列净关键中间体的合成工艺优化

罗恺弘[1,2]，戴宇豪[1,2,3]，马　潇[1,2]，李建其[1,2]，刘　育[1,2]*

（1. 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院，化学制药新技术中心，上海 201203；
2. 上海药物合成工艺过程工程技术研究中心，上海 201203；3. 上海工程技术大学化学化工学院，上海 201620）

摘要：以 L- 木糖（**4**）为起始原料，经过两侧丙酮叉保护、选择性水解、伯醇氧化、吗啉环成盐、酰胺化共 5 步反应得到索格列净关键中间体［(3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*)-6- 羟基 -2,2- 二甲基四氢呋喃并［2,3-*d*］［1,3］二氧戊环 -5- 基］（吗啉代）甲酮（**2**），并优化了反应条件：①用磷酸 / 水体系选择性水解；②筛选了氧化伯醇的条件，大幅度增加可操作性，提高反应收率；③简化了 **2** 的后处理方法，以正庚烷为溶剂使产物固化。优化后的工艺改善了因化合物水溶性较好而难于萃取的问题，总收率为 44%，纯度 100%，更适用于工业化生产。

关键词：索格列净；中间体；工艺优化；1 型糖尿病

中图分类号：R587.1；O626　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)03-0324-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.03.007

Improved Synthetic Process of the Key Intermediate of Sotagliflozin

LUO Kaihong[1,2], DAI Yuhao[1,2,3], MA Xiao[1,2], LI Jianqi[1,2], LIU Yu[1,2]*

(*1. Novel Technology Center of Pharmaceutical Chemistry, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Shanghai Engineering Research Center of Pharmaceutical Process, Shanghai 201203; 3. College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620*)

ABSTRACT: ［(3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*)-6-Hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro［2,3-*d*］［1,3］dioxol-5-yl］(morpholino)-methanone(**2**), the key intermediate of sotagliflozin, was synthesized from L-xylose(**4**) by acetonylidene protection, selective hydrolysis, oxidation of the primary alcohol, salification with morpholine, and amidation. The reaction conditions were optimized as the following: ① selective hydrolysis with phosphoric acid / water system; ② the conditions of oxidation of primary alcohol were selected to greatly increase the operability and the yield; ③ the work-up of crude product **2** was simplified with *n*-heptane as solvent to solidify the product. The optimized process overcame the problems that the compound was difficult to extract due to its good water solubility. The total yield was 44% and the purity was 100%, which was more suitable for industrial production.

Key Words: sotagliflozin; intermediate; process improvement; type 1 diabetes

索格列净（sotagliflozin，**1**），化学名为（2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*）-2-［4- 氯 -3-（4- 乙氧基苄基）苯基］-6- 甲硫基 -2*H*- 四氢吡喃 -3,4,5- 三醇，是 Lexicon 公司研发的钠 - 葡萄糖协同转运蛋白（sodium-dependent glucose transporter，SGLT）1/2 双重抑制剂，可抑制 SGLT-2 降低肾脏中的血糖再吸收，也可抑制肠道中的 SGLT-1 延迟饮食中的糖吸收[1]。法国 Sanofi 公司于 2015 年与 Lexicon 达成授权协议，获得了该药除日本以外的全球独家权利，2019 年 4 月获欧盟批准上市，商品名为 Zynquista®，临床作为胰岛素辅助药物，用于体质量指数（BMI）≥ 27 kg/m^2 且接受最佳胰岛素疗法仍无法达到足够血糖控制的 1 型糖尿病成人患者。

收稿日期：2021-10-26

作者简介：罗恺弘(1997—)，男，硕士研究生，专业方向：药物合成。

通信作者：刘　育(1981—)，男，研究员，从事创新药物及药物合成工艺研究。

E-mail：liuyu_tianjin@126.com

1 用于 2 型糖尿病的适应证也在开展III期临床研究，有望成为同时治疗 1、2 型糖尿病的口服药[2]。

[(3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*)-6- 羟基 -2,2- 二甲基四氢呋喃并 [2,3-*d*][1,3] 二氧戊环 -5- 基](吗啉代) 甲酮 (**2**) 是合成 **1** 的关键中间体，其与 4- 碘 -1- 氯 -2-(4- 乙氧基苄基) 苯 (**3**) 偶联后，经羰基还原、扩环、乙酰基保护、异头碳基团改造、脱保护制得 **1**[3]；也有文献先将 **2** 进行衍生化，如用对甲氧基苄基保护羟基，或用环己酮保护邻二醇，再分别与 **3** 偶联[3—4]。

2 的合成路线主要有以下 3 条 (图 1)。路线一：以 L- 木糖 (**4**) 为起始原料，浓硫酸作用下与丙酮反应得 (3a*S*,3b*R*,7a*S*,8a*S*)-2,2,5,5- 四甲基四氢 -3a*H*-[1,3] 二氧戊环并 [4',5':4,5] 呋喃并 [3,2-*d*][1,3]- 二噁英 (**5**)，**5** 用酸选择性水解一侧保护基得 (3a*S*,5*S*,6*R*,6a*S*)-5- 羟甲基 -2,2- 二甲基四氢呋喃并 [2,3-*d*][1,3] 二氧戊环 -6- 醇 (**6**)，接着氧化伯醇得相应羧酸 **7**，最后与吗啉发生缩合反应得 **2**[5]。路线二：按路线一方法得 **7**，**7** 先与吗啉成盐得 **8**，再通过分子内脱水得 **2**[6]。路线三：以 L- 葡萄糖 (**9**) 为起始原料，经丙酮保护羟基及选择性水解制得 O^1,O^2- 异丙叉 -β-D- 呋喃己糖 (**11**)，用高碘酸钠裂解邻二醇得到相应的醛 **12**，接着在甲醇中用溴水氧化成酯得 **13**，最后在正丁基锂催化下与吗啉反应得 **2**[7—8]。

路线一较路线二步骤少，但最后缩合反应使用的缩合剂 *O*- 苯并三唑 -*N*,*N*,*N*',*N*'- 四甲基脲四氟硼酸 (TBTU) 有一定毒性，大规模生产时不利于处理。路线三操作复杂，试剂危害较大，且原料 **9** 价格高昂，不适于大规模生产。本研究对路线二进行优化，以期获得更适合工业化生产的工艺路线。

制备 **6** 时，文献以甲醇为溶剂，曾尝试使用硫酸、盐酸、草酸[9—11]，效果均不好，最终确定以磷酸 / 水体系进行选择性水解，所得副产物较少。文献制备 **6** 并未纯化[7]，但实际操作发现副产物会降低下步氧化反应收率。纯化时发现 **6** 因水溶性较好，萃取效率低，因此尝试在水相中加入适量氯化

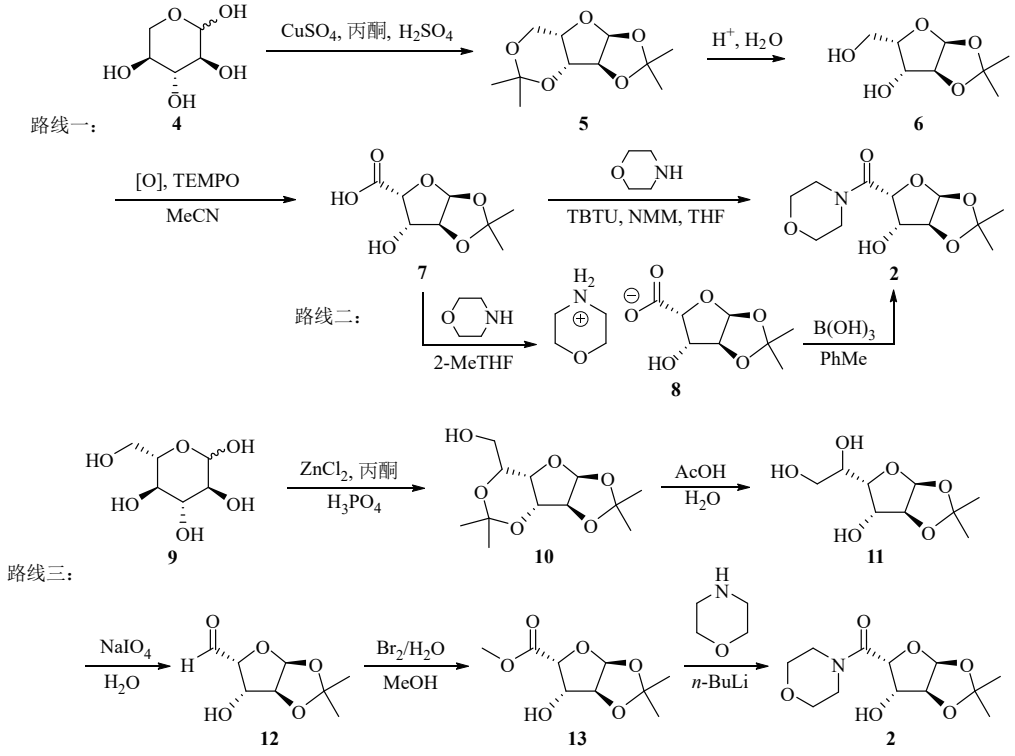


图 1　文献报道的 2 合成路线

Fig.1　Synthetic Routes of the Key Intermediate **2** in Literature

钠，以大幅提高萃取效率，进而提高收率。**7** 的制备是关键步骤，筛选了不同氧化体系如三氯异氰尿酸（TCCA）/2,2,6,6- 四甲基哌啶氧化物（TEMPO）、PhI(OAc)$_2$/TEMPO、NaClO$_2$/TEMPO[12—14]，发现使用 NaClO$_2$/ NaClO/ TEMPO 效果最佳，但按文献投料时难以定量[7,13]，且反应中使用大量水和有机溶剂，造成 **7** 溶于水中，后处理时难以萃取。本研究改为加入 3 倍体积的乙腈溶剂和 6 倍体积的 0.67 mol/L 磷酸钾缓冲液，反应效果较好，产物易于提取。最后制备 **2** 时，文献后处理烦琐[7]，本研究改为过滤后浓缩反应液，用正庚烷固化，可以得到高纯度（100%）和高收率（81.8%）的 **2**，操作简化，更适合大量制备。

综上所述，优化后的工艺条件（图 2）改善了化合物因水溶性较好而不易萃取的问题，确定了更合适的水解与氧化条件。该路线操作简单、条件温和，且各中间体皆通过百克级制备，工艺参数稳定，重现性好，降低了“三废”的产生，总收率为 44%，纯度达 100%，有利于工业化生产。

实验部分

WRR 熔点仪（温度计未经校正）；Unity Inova 400 或 600 型核磁共振仪［$CDCl_3$、CD_3OD、D_2O、DMSO-d_6 为溶剂，内标四甲基硅烷（TMS）］；Agilent 1946B 型 ESI-MS 质谱仪；Agilent 7890A 型气相色谱仪；Buchi 旋转蒸发仪。所用试剂均为市售分析纯。

各中间体纯度检测均用 GC 归一化法，条件如下：色谱柱 HP-5 毛细管柱（30 m×320 mm×0.25 μm）；稀释剂 *N*- 甲基吡咯烷酮（NMP）；柱温 250 ℃；流速 1.2 ml/min。

（3a*S*,3b*R*,7a*S*,8a*S*）-2,2,5,5- 四甲基四氢 -3a*H*-［1,3］二氧戊环并［4',5':4,5］呋喃并［3,2-*d*］［1,3］二噁英（5）

将 **4**（100 g，0.67 mol）、无水硫酸镁（180.4 g，1.50 mol）和丙酮（1 L）加至 3 L 四口烧瓶中，室温搅拌 30 min。缓慢滴加浓硫酸（11 ml），25 ℃反应 20 h，TLC［展开剂：二氯甲烷∶甲醇（10 ∶ 1），高锰酸钾显色］跟踪反应。冷却至 15 ℃，加入浓氨水（30 ml）调至 pH 8。过滤，滤饼用丙酮（100 ml×2）洗涤，滤液和洗液合并，于 45 ℃减压浓缩，剩余油状物溶于二氯甲烷（200 ml）中，依次用水（100 ml×3）和饱和氯化钠溶液（100 ml×3）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压蒸除溶剂，得黄色油状 **5**（129.7 g，84.5%），纯度 98.25%。^{1}H NMR（600 MHz, $CDCl_3$）δ: 5.98（d, *J*=3.8 Hz, 1H）, 4.50（d, *J*=3.7 Hz, 1H）, 4.27（d, *J*=2.3 Hz, 1H）, 4.09（dd, *J*=13.6、2.5 Hz, 1H）, 3.99 ～ 4.06（m, 2H）, 1.47（s, 3H）, 1.43（s, 3H）, 1.36（s, 3H）, 1.30（s, 3H）。

（3a*S*,5*S*,6*R*,6a*S*）-5- 羟甲基 -2,2- 二甲基四氢呋喃并［2,3-*d*］［1,3］二氧戊环 -6- 醇（6）

将 **5**（100 g，0.43 mol）悬浮于水（150 ml）中，加入磷酸（3 ml），室温搅拌反应过夜，待反应液澄清后，TLC（展开剂同 **5**）跟踪反应。分多次加入三水合磷酸氢二钾（共 16 g）调至 pH 7，加入适量氯化钠（约 30 g），用乙酸乙酯（100 ml×5）萃取，合并有机相，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压蒸除溶剂，得橙色油状 **6**（70.5 g，85.4%），纯度 99.01%。ESI-MS（*m*/*z*）: 191.18［M+H］$^+$；^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 5.80（d, *J*=3.8 Hz, 1H）, 5.13（d, *J*=4.8 Hz, 1H）, 4.61（t, *J*=5.7 Hz, 1H）, 4.37（d, *J*=3.8 Hz, 1H）, 3.93 ～ 4.07（m, 2H）, 3.61（dt, *J*=11.4、5.7 Hz, 1H）, 3.51（ddd, *J*=11.4、6.2、5.4 Hz, 1H）, 1.38（s, 3H）, 1.23（s, 3H）。

（3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*）-6- 羟基 -2,2- 二甲基四氢呋喃并［2,3-*d*］［1,3］二氧戊环 -5- 甲酸（7）

将 **6**（75.1 g，0.40 mol）溶于乙腈（200 ml）中，

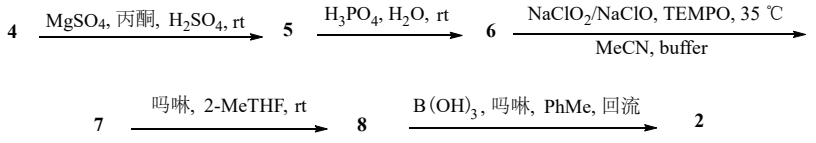


图 2　优化后 2 的生产工艺条件

Fig.2　Improved Producing Process Conditions of **2**

加入 TEMPO(4.3 g，27.65 mmol) 和 0.67 mol/L 磷酸钾缓冲液 (450 ml，配制方法：0.67 mol/L 磷酸二氢钾溶液：0.67 mol/L 磷酸氢二钾溶液，体积比 1 ∶ 1)，室温搅拌 30 min。同时滴加 31%亚氯酸钠溶液 (80 ml) 和 2%次氯酸钠溶液 (100 ml)，35 ℃搅拌反应过夜，中间不断除去生成的二氧化氯气体 (在烧瓶一端口加压，使体系中产生的二氧化氯从另一端口逸出，烧瓶口接有软管，通入水中，二氧化氯极易溶于水，水溶液按废液处理)，TLC[展开剂：二氯甲烷∶甲醇 (5 ∶ 1)，高锰酸钾显色] 跟踪反应。分多次加入无水亚硫酸钠 (30 g)，直至反应液变为无色，用碘化钾淀粉试纸测试不具有氧化性后，加 30%氢氧化钠溶液 (约 40 ml) 调至 pH 8，过滤，滤液用 2- 甲基四氢呋喃 (300 ml×2) 洗涤，加浓磷酸调至 pH 2，再用 2- 甲基四氢呋喃 (500 ml×4) 萃取，合并有机相，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压蒸除溶剂，得黄色油状 **7**(81.7 g)。ESI-MS(*m*/*z*): 203.06[M－H]$^-$；^{1}H NMR(600 MHz, CD_3OD) δ: 6.00(d, *J*=3.5 Hz, 1H), 4.73(d, *J*=3.2 Hz, 1H), 4.54(d, *J*=3.5 Hz, 1H), 4.39(d, *J*=3.2 Hz, 1H), 1.47(s, 3H), 1.33(s, 3H)。

(3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*) -6- 羟基 -2,2- 二甲基四氢呋喃 [2,3-*d*][1,3] 二氧戊环 -5- 甲酸吗啉盐 (8)

将 **7**(81.7 g，0.40 mol) 溶于 2- 甲基四氢呋喃 (200 ml) 中，室温滴加吗啉 (约 40 ml) 至不再生成固体。室温搅拌 1 h，降温至 0 ℃再搅拌 1 h。过滤，滤饼于 30 ℃减压干燥 12 h，得白色粉末状 **8**(96.4 g，以 **6** 计收率 84%)，纯度 99.63%。mp 165.3 ～ 166.2 ℃[文献[7]：166 ℃ (分解)]。^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ: 5.99(d, *J*=3.6 Hz, 1H), 4.61(d, *J*=3.7 Hz, 1H), 4.56(d, *J*=3.1 Hz, 1H), 4.33(d, *J*=3.1 Hz, 1H), 3.82 ～ 3.93(m, 4H), 3.17 ～ 3.26(m, 4H), 1.43(s, 3H), 1.28(s, 3H)。

[(3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*) -6- 羟基 -2,2- 二甲基四氢呋喃并 [2,3-*d*][1,3] 二氧戊环 -5- 基](吗啉代) 甲酮 (2)

将 **8**(100 g，0.34 mol)、硼酸 (4.3 g，68.74 mmol)、吗啉 (40 ml)、甲苯 (300 ml) 加入反应瓶中，连接分水器，升温至 115 ℃搅拌反应过夜，待分水器中不再有水生成后，TLC(展开剂同 **5**) 跟踪反应。缓慢冷却至室温，过滤，滤液在 55 ℃减压浓缩，剩余黄色油状物中加入正庚烷 (100 ml)，升温至 80 ℃，搅拌，油状液体逐渐固化，过滤，滤饼于 55 ℃减压干燥 12 h，得浅黄色粉末状固体 **2**(76.7 g，81.8%)，纯度 100%。mp 136.8 ～ 137.0 ℃[文献[7]：137.2 ℃ (分解)]。ESI-MS(*m*/*z*): 274.12[M+H]$^+$；^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.99(d, *J*=3.6 Hz, 1H), 4.91(br s, 1H), 4.60(d, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.56(d, *J*=3.6 Hz, 1H), 4.45(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.59 ～ 3.86(m, 6H), 3.39 ～ 3.54(m, 2H), 1.47(s, 3H), 1.32(s, 3H)；^{13}C NMR(150 MHz, $CDCl_3$) δ: 167.64, 111.78, 105.41, 83.69, 76.23, 75.62, 66.82, 66.50, 46.29, 42.21, 26.86, 25.94。

参考文献：

[1] SANDS A T, ZAMBROWICZ B P, ROSENSTOCK J, *et al*. A dual SGLT1 and SGLT2 inhibitor, as adjunct therapy to insulin in type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, **38**(7): 1181-1188.

[2] LAPUERTA P, ZAMBROWICZ B, STRUMPH P, *et al*. Development of sotagliflozin, a dual sodium-dependent glucose transporter 1/2 inhibitor [J]. *Diabetes Vasc Dis Res*, 2015, **12**(2): 101-110.

[3] 郑旭春, 张一平, 徐观书. 一种sotagliflozin的制备方法及其中间体: 中国, 107540685A [P]. 2018-01-05.

[4] 李丕旭, 王 鹏, 魏 强, 等. 三种化合物及其制备方法和在合成索格列净中的用途: 中国, 110818722A [P]. 2020-02-21.

[5] HARRISON B A, KIMBALL S D, MABON R, *et al*. Inhibitors of sodium glucose co-transporter 2 and methods of their use: WO, 2008042688A2 [P]. 2008-04-10.

[6] GOODWIN N C, HARRISON B A, IIMURA S, *et al*. Methods and compounds useful for the preparation of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: WO, 2009014970A1 [P]. 2009-01-29.

[7] ZHAO M M, ZHANG H, IIMURA S, *et al*. Process development of sotagliflozin, a dual inhibitor of sodium-glucose cotransporter-1/2 for the treatment of diabetes [J]. *Org Process Res Dev*, 2020, **24**(11): 2689-2701.

［8］ HORNEMAN A M, LUNDT I. Highly functionalized cyclopentanes by radical cyclization of unsaturated bromolactones. 2. A facile synthesis of the first carbaaldohexofuranoses and their conversion to carbapentofuranoses［J］. *J Org Chem*, 1998, **63**(6): 1919-1928.

［9］ PATPI S R, JIN G, KANTEVARI S, *et al*. Total synthesis of 5-hydroxygoniothalamin［J］. *Synthesis*, 2019, **51**(3): 780-786.

［10］ JIANG B, LIU J F, ZHAO S Y. Enantioselective synthesis of slagenins A-C［J］. *Org Lett*, 2002, **4**(22): 3951-3953.

［11］ GATEAU-OLESKER A, CASTELLANOS L, PANNE-JACOLOT F, *et al*. Ouverture régiospécifique d'un oxirane preparé á partir du d-xylose par des carbanions soufres: synthèse de c-nucleosides branches［J］. *Tetrahedron*, 1981, **37**(9): 1685-1690.

［12］ DE LUCA L, GIACOMELLI G, MASALA S, *et al*. Trichloroisocyanuric/TEMPO oxidation of alcohols under mild conditions: a close investigation［J］. *J Org Chem*, 2003, **68**(12): 4999-5001.

［13］ ZHAO M M, LI J, MANO E, *et al*. Oxidation of primary alcohols to carboxylic acids with sodium chlorite catalyzed by TEMPO and bleach: 4-methoxyphenylacetic acid［J］. *Org Synth*, 2005, **81**: 195-203.

［14］ DE MICO A, MARGARITA R, PARLANTI L, *et al*. A versatile and highly selective hypervalent iodine(Ⅲ)/2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxyl-mediated oxidation of alcohols to carbonyl compounds［J］. *J Org Chem*, 1997, **62**(20): 6974-6977.

广告索引

封二：《中国医药工业杂志》征订信息

封底：苏州海顺包装材料有限公司

封三：鲁南厚普制药有限公司