研究论文

盐酸替罗非班的合成工艺改进

贾海军，张洒洒，韩忠丽，张贵民，时江华 *

（鲁南制药集团股份有限公司，国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 273400）

摘要：对血小板凝集抑制剂盐酸替罗非班（**1**）的合成工艺进行了优化。以 L- 酪氨酸乙酯（**4**）为起始物，经磺酰化得 *N*- 正丁基磺酰基 -L- 酪氨酸乙酯（**5**），**5** 与 *O*-（4- 吡啶基）-4- 甲基苯磺酸丁酯（**3**）经取代、氢氧化锂水解，得 *N*- 正丁基磺酰基 -*O*-[4-（4- 吡啶基）丁基]-L- 酪氨酸（**6**），**6** 经钯炭催化氢化还原、盐酸成盐，得目标产物 **1**。总收率 63.5%（以 **4** 计），纯度 99.80%，*ee* 值 99.8%。该工艺步骤短，收率高，原料经济、易得，条件温和、可控，适合工业化生产。

关键词：血小板 GPIIb/IIIa 受体拮抗药；盐酸替罗非班；合成

中图分类号：R973^{+}.2；TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)11-1499-06

引用：贾海军，张洒洒，韩忠丽，等．盐酸替罗非班的合成工艺改进 [J]．中国医药工业杂志，2024, 55(11)：1499-1504.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.11.006

Improved Synthetic Process of Tirofiban Hydrochloride

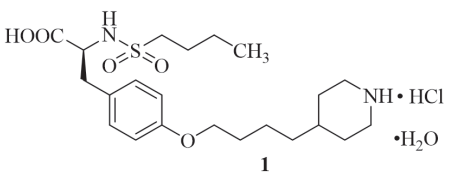
JIA Haijun, ZHANG Sasa, HAN Zhongli, ZHANG Guimin, SHI Jianghua*

(*National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: The synthesis of the antiplatelet aggregation inhibitor tirofiban hydrochloride (**1**) has been optimized. Ethyl *n*-butylsulfonyl-L-tyrosinate (**5**) was synthesized from ethyl L-tyrosinate (**4**) by sulfonylation. After the substitution of **5** with 4-(pyridin-4-yl)butyl-4-methyl benzenesulfonate (**3**), followed by the hydrolysis with lithium hydroxide, *N*-*n*-butylsulfonyl-*O*-[4-(4-pyridyl)butyl]-L-tyrosine (**6**) was obtained. Then, **6** was reduced by hydrogen in the presence of Pd/C and salted with hydrochloric acid to obtain the target compound **1**. The overall yield was 63.5% (based on **4**) with purity of 99.80%, and *ee* value of 99.8%. The improved process has short steps with high product yield, economical and easily accessible raw materials, and mild and controllable reaction conditions, which is suitable for industrial production.

Key Words: platelet GP Ⅱb/Ⅲa receptor antagonist; tirofiban hydrochloride; synthesis

盐酸替罗非班（**1**，图 1），化学名为 *N*-（丁磺酰基）-*O*-[4-(4- 哌啶基）丁基]-L- 酪氨酸盐酸盐一水合物，是可逆性非肽类血小板 GPIIb/IIIa 受体拮抗药。由美国默克（Merck）公司研发，于 1998 年经 FDA 批准在美国上市，2004 年进入中国，是目前国内首个血小板糖蛋白 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗药。**1** 在临床上主要用于治疗急性冠脉综合征，包括不稳定性



1

图 1　1 的化学结构

Fig.1　Chemical Structure of **1**

收稿日期：2024-05-10

作者简介：贾海军（1984—），男，硕士研究生，从事药物研发及工程化的研究。

通信作者：时江华（1980—），男，高级工程师，从事药物合成与开发的研究。

E-mail：shijianghua@lunan.cn

心绞痛或无 Q 波心肌梗死，以及行经皮腔内冠状动脉成形术或动脉粥样斑块切除。**1** 可逆性抑制血小板聚集的半衰期短、选择性和特异性高，无抗原性和不良反应，发展前景巨大[1]。

根据底物是含哌啶结构还是含吡啶结构，文献[2]报道 **1** 的合成路线可分为 2 种。

路线一[3—6]：以正丁基哌啶衍生物为底物（图 2）。刘超等[3]以 4-(4- 氯丁基）哌啶（**7**）为起始原料，经二碳酸二叔丁酯（BOC_2O）保护得 *N*-Boc-4-(4- 哌啶基)-1- 氯丁烷（**8**）。以 L- 酪氨酸（**9**）为另一起始原料，在氯化亚砜作用下与甲醇缩合得 L- 酪氨酸甲酯（**10**）。**10** 与丁基磺酰氯经 *N*- 磺酰化反应，得 *N*- 正丁基磺酰基 -L- 酪氨酸甲酯（**11**）。**11** 经水解后，与 **8** 在碱性条件下经取代反应，得 *N*- 正丁基磺酰基 -*O*-4-(4-*N*-Boc- 哌啶基）丁基 -L- 酪氨酸（**13**），后脱去 Boc 保护得 *N*- 正丁基磺酰基 -*O*-4-(4- 哌啶基）丁基 -L- 酪氨酸（**6**）。**6** 在乙酸乙酯中经盐酸成盐，得目标产物 **1**。总收率 21.6%（以 **7** 计），纯度 99.7%。

路线一避免使用价格昂贵且安全性低的正丁基锂等试剂，简化了苛刻的操作要求，但反应步骤多、收率较低。此外，文献[4—5]报道了用 *N*- 保护的哌啶衍生物为原料的方法，步骤较多，后处理需要过硅胶柱纯化，操作复杂；赵志全等[6]用哌啶衍生物合成（**6**）时，采用了高活性物质（如氢化钠），且操作条件苛刻（需绝对无水），因此该路线不适合工业化生产。

路线二[7—10]：以正丁基吡啶衍生物为底物（图 3）。叶家林等[2]以 L- 酪氨酸（**9**）为起始原料，在氯化亚砜作用下与乙醇经酯化反应得 L- 酪氨酸乙酯（**4**）。**4** 与正丁基磺酰氯经 *N*- 磺酰化反应，得 *N*- 正丁基磺酰基 -L- 酪氨酸乙酯（**5**）。**5** 与 4- 吡啶丁醇经 Mitsunobu 反应，得 *N*- 正丁基磺酰基 -*O*-4- 吡啶丁基 -L- 酪氨酸乙酯（**14**）。**14** 经氢氧化锂水解、钯炭催化还原得替罗非班（**15**）。**15** 与盐酸成盐，得目标产物 **1**。总收率 33%（以 **9** 计）。

路线二步骤较短，原料经济、易得，但使用了

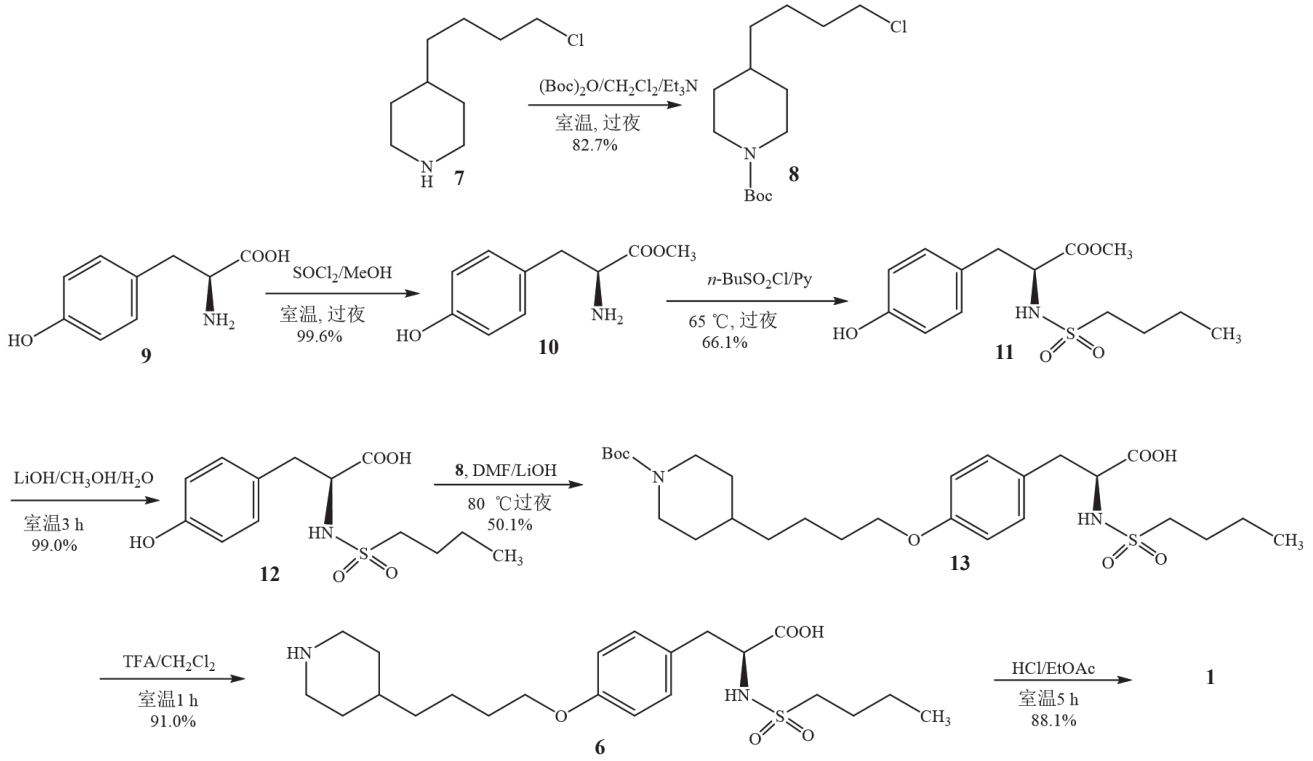


图 2　1 的文献合成路线一

Fig.2　Synthetic Route One of **1** in Literature

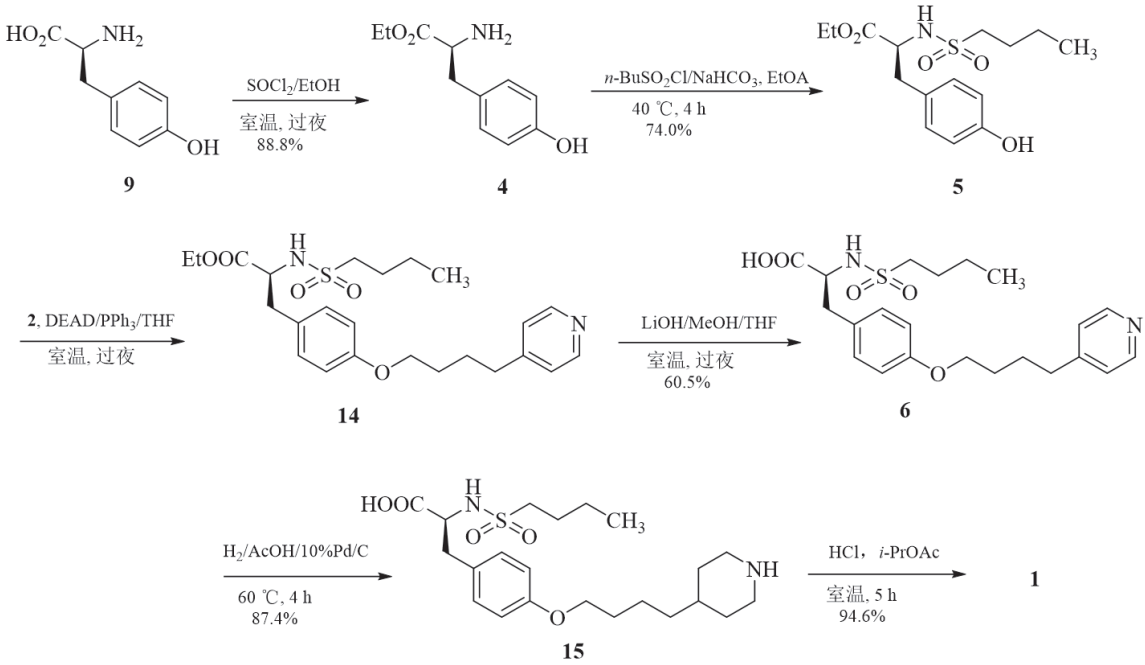


图 3 1 的合成路线二

Fig.3 Synthetic Route Two of **1** in Literature

三苯基膦（PPh_3），生成的三苯氧基膦难以去除，且会造成环境污染。

本研究参考文献[2,10]，在路线二基础上进行优化（图 4）。以 4- 吡啶丁醇（**2**）为起始原料，在碱性条件下与对甲苯磺酰氯经酯化反应，得 *O*-（4- 吡啶基）-4- 甲基苯磺酸丁酯（**3**）。以 **4** 为另一起始原料，与正丁基磺酰氯经酰化反应得 *N*- 正丁基磺酰基 -L- 酪氨酸乙酯（**5**）。**5** 和 **3** 经缩合、氢氧化锂水解后，得 *N*- 正丁基磺酰基 -*O*-［4-（4- 吡啶基）丁基］-L- 酪氨酸（**6**）。**6** 经 Pd/C 催化还原后与盐酸成盐，得目标产物 **1**。优化后的路线总收率 63.5%（以 **4** 计），纯度 99.8%。另外，在制备 **5** 时为提高收率和质量，加入三甲基氯硅烷，避免了酚羟基参与磺酰化反应，**5** 的收率由 74.0%[2] 提至 88.0%。制备 **6** 时，将 4-（4- 氯丁基）吡啶盐酸盐替换为反应活性更高的化合物 **3**[11]，且降低反应温度以减少副反应发生，**6** 的收率由 74.3%[11] 升至 88.0%。

优化后的路线有以下优势。①制备 **6** 时，不涉及 Mitsunobu 反应，因此无难除去的三苯基氧膦，且后处理简便；②化合物 **3** 和 **5** 在低温（室温）下

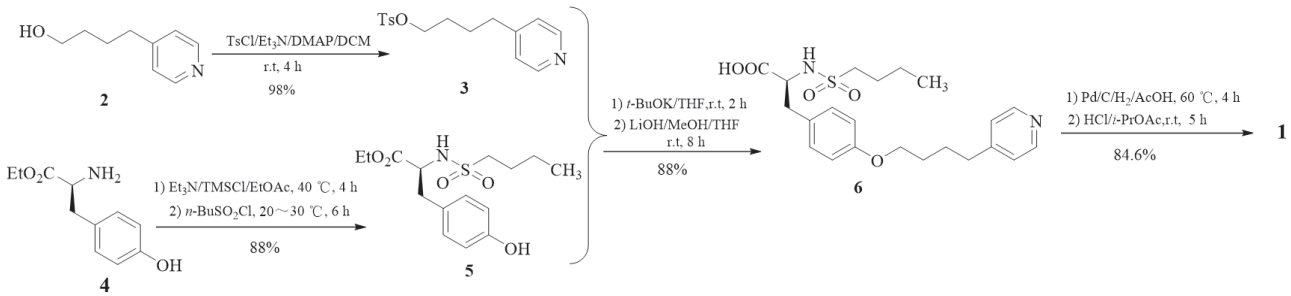


图 4 1 的优化合成路线

Fig.4 Improved Synthetic Route of **1**

选择性反应，有效控制了双取代副产物的生成，同时避免了在哌啶环上保护基团、去保护基团的繁杂步骤。③制备 **6** 时，用低沸点的 THF 代替高沸点的 DMSO，操作简便。

实验部分

***O*-(4- 吡啶基)-4- 甲基苯磺酸丁酯 (3)**

将 **2**(30.24 g，0.20 mol，上海凯为化学科技有限公司)、三乙胺 (55.60 mL，0.40 mol)、4- 二甲氨基吡啶 (3.67 g，0.03 mol) 和二氯甲烷 (100 mL) 加至 500 mL 三口烧瓶中，搅拌溶清，室温反应 15 min 后，加对甲苯磺酰氯 (50.71 g，0.27 mol)，保温反应 4 h。向反应液中加饱和氯化铵水溶液 (100 mL)，静置分层，用 DCM(100 mL×3) 萃取，有机相合并后分别用纯净水 (150 mL)、饱和氯化钠水溶液 (150 mL) 洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压蒸除溶剂，得淡黄色油状物 **3**(59.85 g，99％)。纯度 99.13％ [HPLC 归一化法：色谱柱 YMC-Triart C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 乙腈和水 (体积比 70 ∶ 30)；检测波长 220 nm；柱温 30 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL。保留时间为 18.6 min]。^{1}H NMR(400 MHz，DMSO-d_6) δ: 8.55(d, *J*=6.5 Hz, 2H), 7.75(d，*J*=8.0 Hz, 2H), 7.45(d，*J*=7.9 Hz, 2H), 7.22(d, *J*=6.5 Hz, 2H), 4.02(t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.65(t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.43(s, 3H), 1.52 ～ 1.60(m, 4H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 151.6, 149.2, 149.1, 144.4, 140.3, 130.5, 130.4, 128.3, 128.2, 123.6, 123.5, 69.9, 35.7, 28.8, 28.2, 21.3；ESI-HRMS(*m*/*z*): 306.108 2 $[M+H]^+$。

***N*- 正丁基磺酰基 -L- 酪氨酸乙酯 (5)**

将 **4**(90.10 g，0.43 mol，萨恩化学技术有限公司)、乙酸乙酯 (600 mL)、三乙胺 (266.13 g，2. 63 mol) 和三甲基氯硅烷 (70.10 g，0.64 mol) 依次加至 1 000 mL 三口反应瓶中，于 40 ℃搅拌 4 h 后降至 20 ℃，滴加正丁基磺酰氯 (81.4 g，0. 52 mol)，滴毕控温于 20 ～ 30 ℃反应 6 h。反应液于 50 ℃减压蒸除溶剂，向剩余物中加乙酸乙酯 (300 mL) 和 30％硫酸氢钾溶液 (250 mL)，搅拌 30 min，静置分层，水相用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取。有机相合并后依次用纯净水 (150 mL)、饱和氯化钠水溶液 (150 mL) 洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压蒸除溶剂，剩余物经甲苯重结晶，得白色固体 **5**(124.6 g，88.0％)。mp 125 ～ 126 ℃。纯度 99.90％ (HPLC 归一化法，除检测波长为 210 nm 以外，其他色谱条件同化合物 **3**；保留时间为 21.4 min)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.02 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.73(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.43(s, 1H), 4.80(br s, 1H), 4.20 ～ 4.28(m, 1H), 4.16 ～ 4.18(m, 2H), 2.92 ～ 3.06(m, 2H), 2.75(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.58 ～ 1.69(m, 4H), 1.30(t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.86(t, *J*=7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.5, 155.7, 130.2, 129.2, 116.0, 115.8, 61.3, 60.1, 59.1, 35.9, 21.6, 21.0, 14.1, 13.8；ESI-HRMS(*m*/*z*): 330.127 4 $[M+H]^+$。

***N*- 正丁基磺酰基 -*O*-[4-(4- 吡啶基) 丁基]-L- 酪氨酸 (6)**

将 **5**(32.94 g，0.10 mol)、THF(200 mL) 和叔丁醇钾 (33.66 g，0.30 mol) 加至 500 mL 三口瓶中，于 －5 ℃搅拌 30 min，再加入 **3**(30.54 g，0.10 mol)，保温搅拌反应 2 h。反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (250 mL)，静置分层，水相用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取，有机相合并后依次用纯净水 (200 mL) 和饱和氯化钠水溶液 (200 mL) 洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩蒸除溶剂，得到黄色油状物 (46.20 g，100％)，即 *N*- 正丁基磺酰基 -*O*-[4-(4- 吡啶基) 丁基]-L- 酪氨酸乙酯。纯度 94.5％ [HPLC 归一化法：色谱柱 YMC-Triart C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 A 为缓冲溶液 (取磷酸氢二钠 0.79 g 和磷酸二氢钠 2.46 g，加水至 1 000 mL) 和甲醇 (体积比 95 ∶ 5)，B 为乙腈，梯度洗脱 (0—20 min，B 20％—35％；20—40 min，B 35％—80％；40—45 min，B 80％；45—55 min，B 80％—20％)；柱温 30 ℃；检测波长 225 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL。保留时间为 24.8 min]。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.82(d, *J*=6.5Hz, 2H), 7.96(d, *J*=6.5 Hz, 2H), 7.78(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.19(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.85(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 4.10(m,

2H), 3.95 ～ 4.01(m, 3H), 2.96 ～ 2.71(m, 4H), 2.60 ～ 2.62(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.11 ～ 1.84(m, 11H), 0.76(t, *J*=7.3 Hz, 3H)。

将 *N*- 正丁基磺酰基 -*O*-[4-(4- 吡啶基) 丁基]-L- 酪氨酸乙酯 (46.20 g)、THF(200 mL) 和甲醇 (70 mL) 加至 500 mL 三口瓶中，滴加氢氧化锂 (2.4 g，0.1 mol) 的水 (70 mL) 溶液，反应 8 h。用 1 mol/L 盐酸调节反应液 pH 值至 8 ～ 9，后减压蒸除溶剂，加入水 (70 mL)，用乙酸乙酯 (100 mL) 洗涤，再用 0.5 mol/L 稀盐酸调节 pH 值至 5 ～ 6，用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取，有机相合并后经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压蒸除溶剂，浓缩剩余物用异丙醇重结晶，得米白色固体 **6**(38.2 g，88.0％)。mp 137 ～ 138 ℃。纯度 95.20％ [HPLC 归一化法：色谱柱 YMC-Triart C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 A 为缓冲溶液 (取磷酸氢二钠 0.79 g 和磷酸二氢钠 2.46 g，加水至 1 000 mL) 和甲醇 (体积比 95 ∶ 5) 的混合溶液，B 为乙腈，梯度洗脱 (0—20 min，B 20％—35％；20—40 min，B 80％；40—50 min，B 80％—20％)；柱温 35 ℃；检测波长 230 nm；流速 1.5 mL/min；进样量 10 μL。保留时间为 18.8 min]。mp 137 ～ 138 ℃。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.41(d, *J*=6.0 Hz, 2H), 7.35(d, *J*=6.0 Hz, 2H), 7.17(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.83(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 4.95(s, 1H), 4.05 ～ 4.08(m, 1H), 3.92 ～ 3.99(m, 2H), 3.28 ～ 3.30(m, 1H), 2.74 ～ 2.78(m, 4H), 2.62 ～ 2.66(m, 2H), 1.82 ～ 1.83(m, 2H), 1.44 ～ 1.46(m, 2H), 1.21 ～ 1.23(m, 2H), 0.81(t, *J*=7.2 Hz, 3H)；^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.7, 156.5, 151.6, 149.2, 149.1, 129.5, 129.4, 128.2, 123.7, 123.6, 114.4, 114.3, 68.7, 61.3, 60.1, 35.7, 35.6, 29.2, 29.1, 21.6, 21.0, 13.8；ESI-HRMS(*m*/*z*): 457.187 8[M+Na]$^+$。

盐酸替罗非班 (1)

将 **6**(15.0 g，0.035 mol)、乙酸 (300 mL) 和活性炭 (0.3 g) 加至 500 mL 单口瓶中，室温搅拌 30 min 后过滤，滤液中加入 10％钯炭 (1.0 g)，于 1.0 MPa 氢压和 60 ℃下搅拌反应 4 h。过滤，滤液减压蒸除溶剂，剩余物中加乙酸 (10 mL) 和水 (300 mL)，升至 80 ℃搅拌溶解，再降至室温搅拌析晶 18 h。过滤，固体于 50 ℃减压干燥后，得白色固体 **15**(13.7 g)，直接用于下步反应。

将替罗非班 (13.7 g) 和乙酸异丙酯 (125 mL) 加至 250 mL 三口烧瓶中，室温搅拌下，缓慢滴加浓度约 37％的盐酸 (5 mL)，反应 5 h。反应液过滤，固体于 50 ℃减压干燥后，得白色固体 **1**(14.0 g，82％)。纯度 99.80％ [HPLC 归一化法：色谱柱 YMC-Triart C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 A 为缓冲溶液 (取磷酸氢二钠 0.79 g 和磷酸二氢钠 2.46 g，加水至 1 000 mL) 和甲醇 (体积比 95 ∶ 5) 的混合溶液，B 为乙腈，梯度洗脱 (0—15 min：B 30％—50％，15—40 min：B 50％，40—45min：B 50％—30％)；柱温 35 ℃；检测波长 230 nm；流速 1.5 mL/min；进样量 10 μL。保留时间为 12.2 min]。mp1 87 ～ 90 ℃，mp2 132 ～ 135 ℃ (文献[3]：mp1 85 ～ 87 ℃，mp2 131 ～ 132 ℃)。热分析 (TG 和 DSC) 测得失水量约为 3.6％ [测定参数：温度 30 ～ 300 ℃，升温速率 10.0 K/min，N_2 流速 50 mL/min]，与理论值 (3.6％) 一致，推测产物含一分子水。^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ: 7.18(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.88(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 3.97 ～ 4.08(m, 1H), 3.94 ～ 3.99(m, 2H), 3.29 ～ 3.34(m, 5H), 2.63 ～ 2.87(m, 6H), 1.98 ～ 2.01(m, 2H), 1.75 ～ 1.78(m, 2H), 1.20 ～ 1.52(m, 11H), 0.86(t, *J*=7.2 Hz, 3H)；^{13}C NMR(100 MHz, CD_3OD) δ: 174.7, 156.6, 129.5, 129.4, 128.2, 114.4, 114.3, 68.7, 61.3, 60.1, 47.3, 47.2, 35.6, 33.0, 32.5, 32.3, 29.9, 21.8, 21.6, 19.3, 13.8；ESI-HRMS(*m*/*z*): 441.602 3[M+H]$^+$。*ee* 99.8％ [HPLC 归一化法：色谱柱 ULTRON-ES-OVM 型手性色谱柱 (150 mm×4.6 mm，5 μm)；流动相 甲酸铵水溶液和甲醇 (体积比 90 ∶ 10)，等度洗脱；柱温 25 ℃；检测波长 227 nm；流速 0.7 mL/min；进样量 10 μL]。

参考文献：

[1] 王雪梅, 李 鹏. 盐酸替罗非班在冠心病治疗中的进展 [J]. 医学综述, 2009, **15**(18): 2791-2793.

[2] 叶家林, 李宏名, 曹胜华, 等. 盐酸替罗非班的合成 [J]. 化学研究与应用, 2012, **24**(5): 821-824.

[3] 刘　超, 陆旭芳, 耿元硕, 等. 盐酸替罗非班的合成研究 [J]. 精细化工中间体, 2013, **43**(2): 42-45.

[4] EGBERTSON M S, CHANG C T, DUGGAN M E, *et al*. Non-peptide fibrinogen receptor antagonists. 2. optimization of a tyrosine tem-plate as a mimic for Arg-Gly-Asp [J]. *J Med Chem*, 1994, **37**(16): 2537-2551.

[5] HARTMAN G D, EGBERTSON M S, HALCZENKO W, *et al*. Novel sulfonamide fibrinogen receptor antagonists: WO, 9319046A1 [P]. 1993-09-30.

[6] 赵志全, 彭立增. 盐酸替罗非班的制备方法: 中国, 100537536C [P]. 2009-09-09.

[7] GIRARD Y, HUGHES D L, ZHAO D L. Process for preparing fibrinogen receptor antagonists: US, 5312923A [P]. 1994-05-17.

[8] CHUNG J Y L, HUGHES D L, ZHAO D L. Process for preparing of *O*-[4-(4-piperidinyl)butyl]-tyrosine derivatives as fibrinogen receptor antagonists: WO: 9316994A1 [P]. 1993-09-02.

[9] CHUNG J Y L, ZHAO D L, HUGHES D L, *et al*. A practical synthesis of fibrinogen receptor antagonist MK-383. selective functionalization of (*S*)-tyrosine [J]. *Tetrahedron*, 1993, **49**(26): 5767-5776.

[10] 熊传辉, 杨　勇, 杨文斌. 一种制备 *O*- 磺酰酪氨酸类化合物的方法: 中国, 100422147C [P]. 2008-10-01.

[11] 郑永勇, 张子学, 黄　雷, 等. 盐酸替罗非班的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2012, **43**(6): 408-410.

（上接第 1476 页）

dermatitis: a phase 1 trial [J]. *Nat Med*, **29**(12): 3127-3136.

[55] CONGDON E E, SIGURDSSON E M. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, **14**(7): 399-415.

[56] 刘　鹏, 曹端源, 罗金重, 等. 针对神经退行性疾病的蛋白水解靶向嵌合体研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2023, **58**(19): 1721-1730.

[57] HU Z Y, CHEN P H, LI W X, *et al*. Targeted dephosphorylation of Tau by phosphorylation targeting chimeras (PhosTACs) as a therapeutic modality [J]. *J Am Chem Soc*, 2023, **145**(7): 4045-4055.

[58] LIU J, CHEN H, MA L N, *et al*. Light-induced control of protein destruction by opto-PROTAC [J]. *Sci Adv*, 2020, **6**(8): eaay5154.

[59] CHEN H, LIU J, KANISKAN H Ü *et al*. Folate-guided protein degradation by immunomodulatory imide drug-based molecular glues and proteolysis targeting chimeras [J]. *J Med Chem*, 2021, **64**(16): 12273-12285.

[60] CHENG W Y, LI S S, WEN X Q, *et al*. Development of hypoxia-activated PROTAC exerting a more potent effect in tumor hypoxia than in normoxia [J]. *Chem Commun* (Camb), 2021, **57**(95): 12852-12855.

[61] ZHANG C, HE S S, ZENG Z L, *et al*. Smart nano-PROTACs reprogram tumor microenvironment for activatable photo-metabolic cancer immunotherapy [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2022, **61**(8): e202114957.