综述

索格列净的合成研究进展

陈东蕾，焦 雪，王 悦，蔡 爽，郑 璐*

（江苏海洋大学药学院，江苏省海洋药物活性分子筛选重点实验室，江苏连云港 222005）

摘要：索格列净（**1**）是一种可口服的钠 - 葡萄糖耦联转运体 1 和 2（SGLT-l 和 SGLT-2）抑制剂，临床上主要用来治疗糖尿病。**1** 的化学结构包含 5 个连续手性中心的糖基部分、1 个芳基疏水片段和 1 个甲硫醚基团。通过逆合成分析可知，**1** 的合成有 3 个重点：①手性中心的构建；②芳基片段与糖基的连接；③甲硫基的引入。因此，该研究从起始原料，即不同的糖基手性中心构建原料，对 **1** 的合成路线进行总结，归纳了以 L- 木糖为起始原料的 5 条合成路线、以 L- 葡萄糖为起始原料的 1 条合成路线和以达格列净乙酸酯为起始原料的 1 条路线，并对各路线进行了简要评述，期望为其合成工艺研究提供一定的参考。

关键词：索格列净；糖尿病；降血糖药；合成；研究进展

中图分类号：R977.1^{+}5；TQ460.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2025)02-0147-08

引用：陈东蕾，焦 雪，王 悦，等．索格列净的合成研究进展［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(2)：147-154．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.02.001

Recent Progress of Synthesis of Sotagliflozin

CHEN Donglei, JIAO Xue, WANG Yue, CAI Shuang, ZHENG Lu*

(*Key Lab. of Active Molecular Screening for Marine Drugs in Jiangsu Province, College of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005*)

ABSTRACT: Sotagliflozin (**1**) is an oral inhibitor of sodium-dependent glucose transporters 1 and 2 (SGLT-l and SGLT-2), which is clinically used to treat diabetes mellitus. The chemical structure of **1** is composed of one sugar moiety with five chiral centers, one aryl hydrophobic fragment and one methyl sulfide group. According to the analysis of reverse synthesis, the synthesis of **1** is focused on three key points: ① the construction of chiral center; ② coupling of aryl fragments with sugar groups; ③ introduction of the methylthio group. Based on the construction of glycosyl chiral centers, herein the synthetic routes of **1** are summarized from the different starting materials for the construction of glycosyl chiral centers. Five synthetic routes using L-xylose as the starting material, one route with using L-glucose, and one route with dapagliflozin acetate as the starting material are reviewed and discussed, which provides some references for the researches on the synthesis.

Key Words: sotagliflozin; diabetes mellitus; antihyperglycemics; synthesis; research progress

钠 - 葡萄糖耦联转运体（sodium-dependent glucose transporter，SGLT）-1 和 SGLT-2，负责葡萄糖在肾脏中的重吸收。SGLT-2 表达于肾小球近曲小管近端，完成 90％葡糖糖的重吸收；而 SGLT-l 主要表达于小肠与肾小球近曲小管远端，负责剩余 10％葡萄糖的重吸收[1]。近年来，以最早上市的达格列净为代表的 SGLT-2 抑制剂，已成为治疗 2 型糖尿病的主流药物[2—3]，且市场规模逐年增长。

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- 乙氧基苯基）苯基］-6-（甲

收稿日期：2024-07-18

基金项目：江苏省大学生创新创业训练计划项目（SY202311641640011）

作者简介：陈东蕾（2000—），女，硕士研究生，专业方向：药物化学。

通信作者：郑 璐（1988—），女，博士，讲师，从事药物化学的研究。E-mail：zhel-123@163.com

硫基）- 四氢 -2*H*- 吡喃 -3,4,5- 三醇，由美国 Lexicon 制药公司和法国赛诺菲公司共同研发，于 2019 年 4 月经 EMA 批准上市，作为胰岛素疗法的口服补充疗法，用于改善 1 型糖尿病成人患者的血糖水平。**1** 于 2023 年 5 月经 FDA 批准上市，适应证为 2 型糖尿病患者心力衰竭，是 FDA 批准上市的首个 SGLT-1 和 SGLT-2 双靶点抑制剂 [4]，目前尚未进入中国市场。2024 年 6 月，Lexicon 制药公司向 FDA 提交了 **1** 的新适应证申请，即作为 1 型糖尿病和慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）患者血糖控制的辅助药物。

1 的化学结构中包含具有 5 个连续手性中心的糖基部分、1 个芳基疏水片段和 1 个甲硫醚基团，具体如图 1 所示。

通过逆合成分析，**1** 的合成有如下 3 个重点。①手性中心的构建。一般采用不同的糖，通过构型调整来解决。②芳环与糖基的连接。所用芳基亲核试剂（**2**）化学结构如图 2 所示，一般为芳基锂试剂［4- 氯 -3-（4- 乙氧基苄基）苯基］锂（**3**）或芳基格氏试剂［4- 氯 -3-（4- 乙氧基苄基）苯基］氯化镁（**4**）。用其进攻糖基部分，形成含羰基的重要中间体，从而与糖基片段相连。③甲硫基的引入。一般先对糖羟基进行保护，然后引入甲硫基，再脱保护即可。

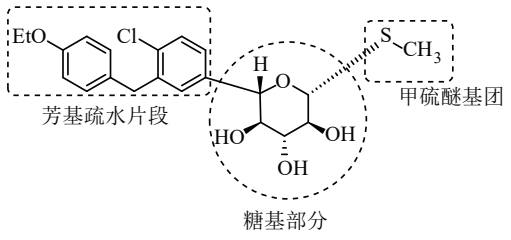


图 1　1 的化学结构

Fig.1　Chemical Structure of **1**

本文根据起始原料的不同，对 **1** 的合成路线进行归纳和总结，期望为其合成的工艺优化提供参考。

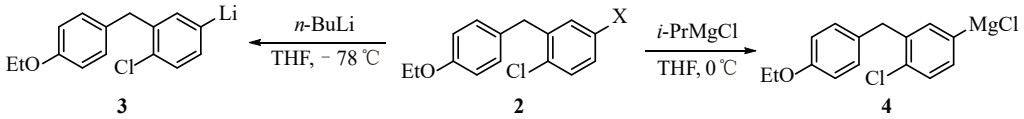
1　以 L- 木糖为起始原料

以 L- 木糖为起始原料时，有 2 种保护方式，具体如图 3 所示。

其中，较为常见的是用双丙叉保护 L- 木糖得到化合物 **5a**，后选择性地将六元环丙叉脱保护，得到单丙叉保护的（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］二氧杂环戊烷 -6- 醇（**5**）[5]。另一种方式将丙叉保护基换成了环己缩酮，得到（3a'*S*,5'*S*,6'*R*,6a'*S*）-5'-（羟甲基）四氢螺（环己烷 -1,2'- 呋喃并［2,3-*d*］［1,3］二氧杂环戊烷）-6'- 醇（**6**）[6]，其水溶性比化合物 **5** 低。

路线一 [5]：即 Lexicon 制药公司最初研究的合成路线（图 4）。

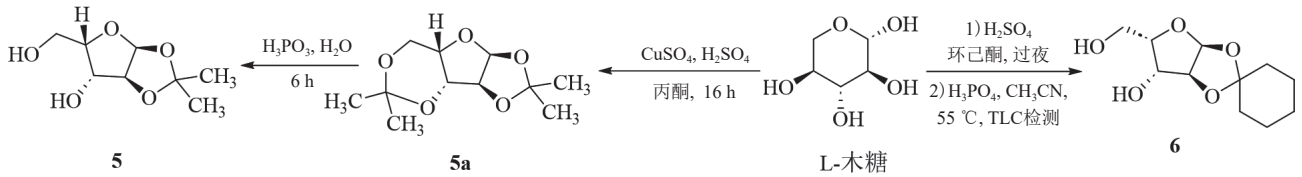
以 L- 木糖为起始原料，经单丙叉保护后得化合物 **5**，后依次用苄基保护 L- 木糖的 5 位伯羟基、叔丁基二甲基硅烷基（TBS）保护 4 位仲羟基，再选择性脱除苄基保护基，得［（3a*S*,5*S*,6*R*,6a*S*）-6-［（叔丁基二甲基硅烷基）氧基］-2,2- 二甲基四氢呋喃并［2,3-*d*］［1,3］二氧杂环戊烷 -5- 基］甲醇（**7**）。**7** 在 2,2,6,6- 四甲基哌啶氧化物（2,2,6,6-



3　　**2**　　**4**

图 2　1 合成中的芳基亲核试剂

Fig.2　Aryl Nucleophilic Reagent of Synthesis of **1**



5　　**5a**　　L-木糖　　**6**

图 3　L- 木糖的 2 种保护方式

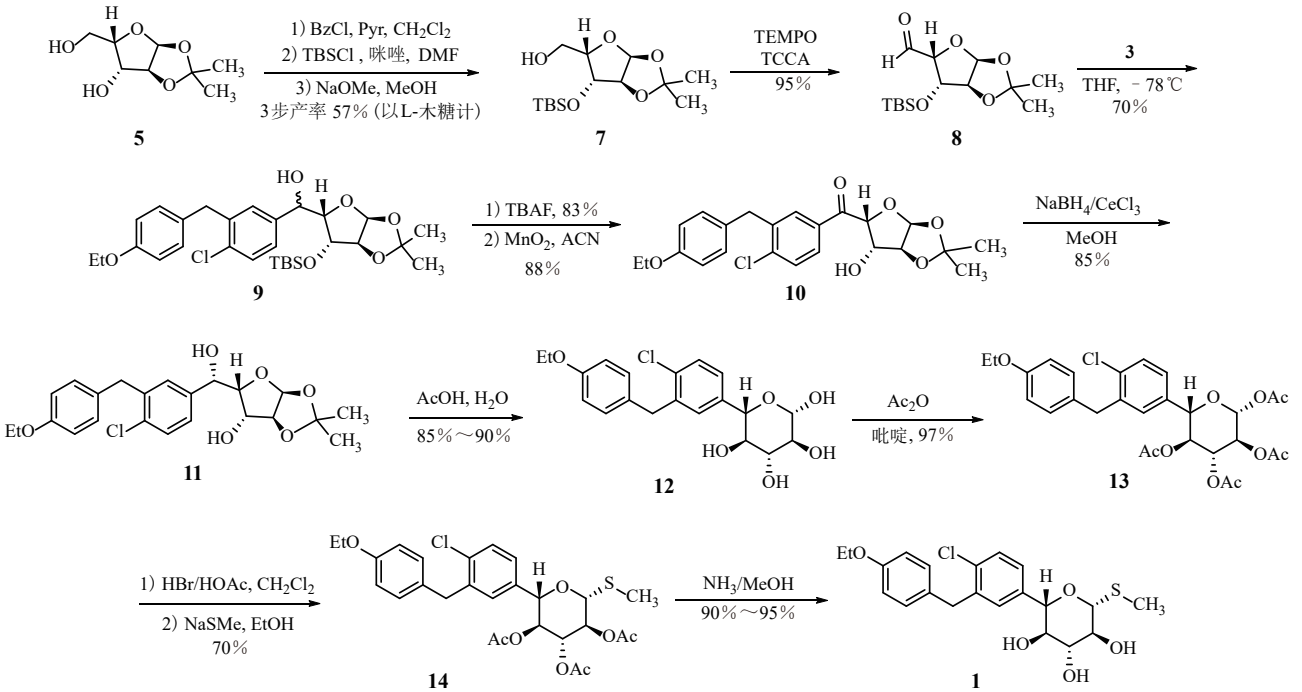
Fig.3　Two Types of Protection of L-Xylose

tetramethylpiperidoxy，TMEPO）的作用下，被氧化为（3a*S*,5*R*,6*R*,6a*S*）-6-[（叔丁基二甲基硅烷基）氧基]-2,2- 二甲基四氢呋喃并 [2,3-*d*][1,3] 二氧杂环戊烷 -5- 甲醛（**8**）。**8** 和 **3** 在 －78 ℃条件下经偶联得[（3a*S*,5*S*,6*R*,6a*S*）-6-[（叔丁基二甲基硅烷基）氧基]-2,2- 二甲基四氢呋喃并 [2,3-*d*][1,3] 二氧杂环戊烷 -5- 基][4- 氯 -3-（4- 乙氧基苄基）苯基] 甲醇（**9**）。由于该步骤的非对映选择性差，**9** 被二氧化锰氧化为 [4- 氯 -3-（4- 乙氧基苄基）苯基][（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] 二氧杂环戊烷 -5- 基] 甲酮（**10**），**10** 经 Luche 还原，得所需的非对映体（3a*S*,5*S*,6*R*,6a*S*）-5-[（*S*）-[4- 氯 -3-（4- 乙氧基苄基）苯基]（羟基）甲基]-2,2- 二甲基四氢呋喃并 [2,3-*d*][1,3] 二氧杂环戊烷 -6- 醇（**11**）（*dr*：9/1）。**11** 在酸性条件下经脱保护、扩环，得（2*S*,3*S*,4*R*,5,6*S*）-6-[4- 氯 -3-（4- 乙氧基苄基）苯基]- 四氢 -2*H*- 吡喃 -2,3,4,5- 四醇（**12**）（α ∶ β=1 ∶ 1）。**12** 经乙酰化反应，得（2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,6*S*）-6-[4- 氯 -3-（4- 乙氧基苄基）苯基] 四氢 -2*H*- 吡喃 -2,3,4,5- 四乙酸乙酯（**13**）。**13** 经溴代后，与甲硫醇钠发生取代反应，得（2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*）-2-[4- 氯 -3-（4- 乙氧基苄基）苯基]-6-（甲硫基）四氢 -2*H*- 吡喃 -3,4,5- 三乙酸乙酯（**14**）。最后，**14** 在甲醇中氨解、脱保护，得到目标产物 **1**。总收率 14.7%（以 **5** 计）。

路线一的步骤较长，保护、去保护和氧化态调整均较为烦琐。此外，还存在其他问题，例如化合物 **8** 稳定性不高，制备化合物 **3**、**9** 所需的低温条件较为苛刻，以及制备 **14** 时涉及腐蚀性气体（溴化氢）的使用。

路线二[5,7]：Lexicon 制药公司于 2008 年申请的中国专利（CN 101801989A），公布了 **1** 的原研工艺路线，具体如图 5 所示。这条路线是对路线一和下文中提到的以 L- 葡萄糖为原料的路线（路线六）的综合和优化。

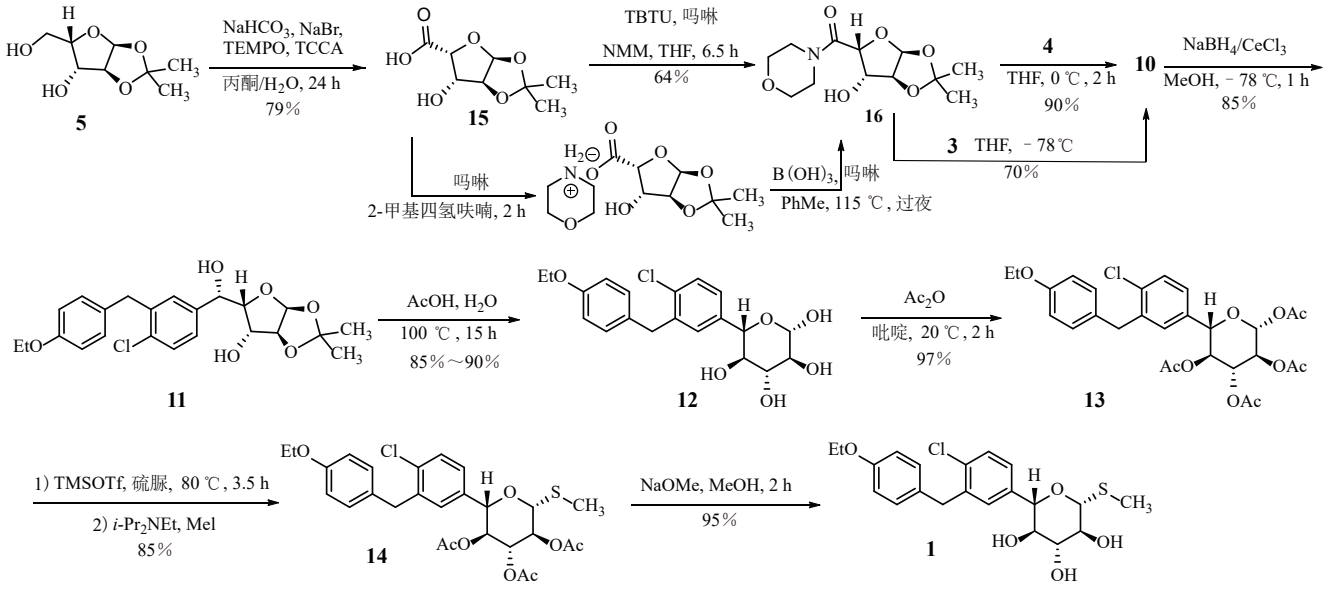
将化合物 **5** 的伯醇氧化为羧酸，生成（3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*）-6- 羟基 -2,2- 二甲基四氢呋喃并 -[2,3-*d*][1,3] 二氧杂环戊烷 -5- 羧酸（**15**）。**15** 和吗啉在缩合剂条件下得[（3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*）-6- 羟基 -2,2- 二甲基四氢呋喃并 [2,3-*d*][1,3] 二氧杂环戊烷 -5- 基]-（吗啉基）甲酮（**16**）。**16** 与芳基锂 **3** 偶联，得到化合物 **10**（Lexicon 公司在其 2020 年发表的文章中对该



注：TCCT 为三氯异氰尿酸；TBAF 为四丁基氟化铵。

图 4　1 的合成路线一

Fig.4　The Synthetic Route One of **1**



注：TEMPO 为 2,2,6,6- 四甲基哌啶氧化物；TBTU 为 *O*- 苯并三氮唑 -*N*,*N*,*N*′,*N*′- 四甲基脲四氟硼酸脂；NMM 为 *N*- 甲基吗啉；TMSOTf 为三氟甲磺酸三甲基硅酯。

图 5　1 的合成路线二

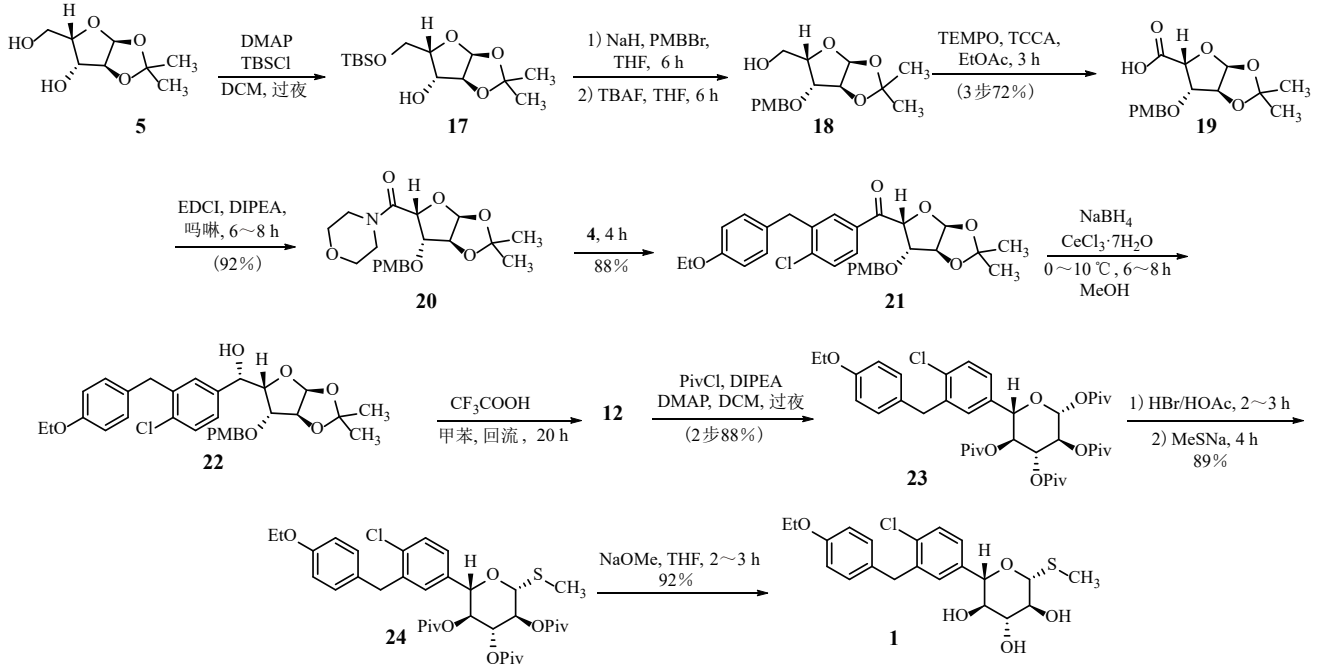
Fig.5　The Synthetic Route Two of **1**

步骤进行了优化，用格氏试剂替代了锂试剂，避免了反应对低温条件的需求；并优化了反应的后处理，避免了柱色谱纯化步骤）[5]。化合物 **10** 经还原得到 **11**，**11** 在酸性条件扩环得到 **12**，**12** 经乙酰化得到化合物 **13**。化合物 **13** 在 TMSOTf 催化下经硫代反应、甲基化后得 **14**。化合物 **14** 在甲醇钠的甲醇溶液中脱保护，得目标产物 **1**。总收率 20.0%（以 **5** 计）。

在该路线中，化合物 **16** 是关键中间体，有相关文献 [8] 和专利 (WO 2009014970A1)[9] 报道了另一种由 **15** 制备 **16** 的方法，即化合物 **15** 和吗啉在 2- 甲基四氢呋喃中先成盐、后经分子内脱水，即得化合物 **16**。该路线避免了多次氧化态调整。

路线三 [10]：2018 年杭州科巢制药为了降低芳基片段的用量，选择对木糖的 3 位仲羟基用苄基或对甲氧基苄基进行保护（已申请专利 CN 107540685A）。以对甲氧基苄基 (*p*-methoxybenzyl，PMB) 保护的路线为例，其合成路线如图 6 所示。

先用 TBS 保护化合物 **5** 中 L- 木糖结构的 5 位伯羟基，得 (3a*S*,5*S*,6*R*,6a*S*)-5-[[（叔丁基二甲基硅烷基）氧基］甲基］-2,2- 二甲基四氢呋喃并 [2,3-*d*]-[1,3] 二氧杂环戊烷 -6- 醇 (**17**)，后用对甲氧基溴苄 (PMBBr) 保护 L- 木糖的 3 位羟基，脱除 TBS 保护基，得［(3a*S*,5*S*,6*R*,6a*S*)-6-[（4- 甲氧基苄基）氧基］-2,2- 二甲基四氢呋喃并 [2,3-*d*][1,3] 二氧杂环戊烷 -5- 基］甲醇 (**18**)。化合物 **18** 的伯羟基被氧化为羧基，得 (3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*)-6-[（4- 甲氧基苄基）氧基］-2,2- 二甲基四氢呋喃 [2,3-*d*][1,3] 二氧杂环戊烷 -5- 羧酸 (**19**)，从化合物 **5** 反应至化合物 **19** 的 3 步收率为 72%。化合物 **19** 和吗啉经缩合反应，得关键中间体［(3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*)-6-[（4- 甲氧基苄基）氧基］-2,2- 二甲基四氢呋喃 [2,3-*d*][1,3] 二氧杂环戊烷 -5- 基］(吗啉基）甲酮 (**20**)。**20** 和芳基格氏试剂 **4** 缩合，得［4- 氯 -3-(4- 乙氧基苄基）苯基］[(3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*)-[6-(4- 甲氧基苄基）氧基］-2,2- 二甲基四氢呋喃并 [2,3-*d*]-[1,3] 二氧杂环戊烷 -5- 基］甲酮 (**21**)。**21** 经硼氢化钠还原羰基，得 (*S*)-[4- 氯 -3-(4- 乙氧基苄基）苯基］-[(3a*S*,5*S*,6*R*,6a*S*)-6-[（4- 甲氧基苄基）氧基］-2,2- 二甲基四氢呋喃并 [2,3-*d*][1,3] 二氧杂环戊烷 -5- 基］-甲醇 (**22**)。化合物 **22** 在酸性条件下脱保护基，得化合物 **12** 后，引入三甲基乙酰氯 (PivCl) 作为羟基保护基，得 (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-6-[4- 氯 -3-(4- 乙氧基苄基）苯基］四氢 -2*H*- 吡喃 -2,3,4,5- 四 (2,2- 二甲基



注：DMAP 为 4- 二甲氨基吡啶；EDCI 为 1- 乙基 -(3- 二甲基氨基丙基）碳酰二亚胺盐酸盐；DIPEA 为 *N*, *N*- 二异丙基乙胺。

图 6　1 的合成路线三

Fig.6　The Synthetic Route Three of **1**

丙酸）(**23**)，**23** 经氢溴酸溴代后，与甲硫醇钠反应引入甲硫基，得 (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4- 氯 -3-(4- 乙氧基苄基）苯基]-6-(甲硫基）四氢 -2*H*- 吡喃 -3,4,5- 三 (2,2- 二甲基丙酸）(**24**)，最后脱保护得目标产物 **1**。总收率 42.0%（以 **5** 计）。

该路线与路线二相比有以下优势。①该路线将 L- 木糖的 3 位羟基进行了保护，保护后的化合物 **18** 的水溶性比化合物 **5** 低，提高了后续反应的萃取效率，进而提高反应收率。②糖基与芳基偶联时，使用芳基格式试剂 **4**，反应条件更温和，且减少了芳基片段的用量。③形成六元糖环后将羟基保护基换成了三甲基乙酰基，简化了引入甲硫基的步骤。该路线虽然收率高于路线二，但是增加了反应步骤。

路线四 [6]：苏州鹏旭医药将起始原料换成了六元环丙叉保护的化合物 **6**，其他步骤与路线二类似，具体如图 7 所示。

将化合物 **6** 的伯羟基氧化为羧酸，得 (3a'*S*,5'*R*,6'*S*,6a'*S*)-6'- 羟基四氢螺（环己烷 -1,2'- 呋喃并 [2,3-*d*][1,3] 二氧杂环戊烷）-5'- 羧酸 (**25**)，3 步收率 27.7%（以 L- 木糖计算）。**25** 与吗啉缩合得到关键中间体 [(3a'*S*,5'*R*,6'*S*,6a'*S*)-6'- 羟基四氢螺（环己烷 -1,2'- 呋喃并 [2,3-*d*][1,3] 二氧杂环戊烷）-5'- 基]-(吗啉基）甲酮 (**26**)，后与芳基格氏试剂 **4** 反应得 [4- 氯 -3-(4- 乙氧基苄基）苯基][(3a'*S*,5'*R*,6'*S*,6a'*S*)-6'- 羟基四氢螺（环己烷 -1,2'- 呋喃并 [2,3-d][1,3] 二氧杂环戊烷）-5'- 基] 甲酮 (**27**)。**27** 经硼氢化钠还原羰基，得 (3a'*S*,6'*R*,6a'*S*)-5'-[[4- 氯 -3-(4- 乙氧基苄基）- 苯基](羟基）甲基] 四氢螺 [环己烷 -1,2'- 呋喃并 [2,3-*d*][1,3] 二氧杂环戊烷]-6'- 醇 (**28**)，**28** 在硫酸条件下脱除保护基，得化合物 **12**，**12** 经乙酰化得 **13**，**13** 在 TMSOTf 催化下硫代，后经碘甲烷甲基化得 **14**，**14** 在甲醇钠的甲醇溶液中脱保护，得目标产物 **1**。总收率 1.5%（以 L- 木糖计）。

该路线将 L- 木糖的丙叉保护基换成了六元环丙叉保护基，所得化合物 **6** 的水溶性降低，提高了反应的萃取效率。从化合物 **28** 到终产物 **1** 的过程无需提纯，操作简单。但从反应收率上来看，该路线并无优势。

路线五 [11]：印度迈兰制药为了突破原研合成路线的专利保护，采用将芳基片段 2 个苯环间的羰基

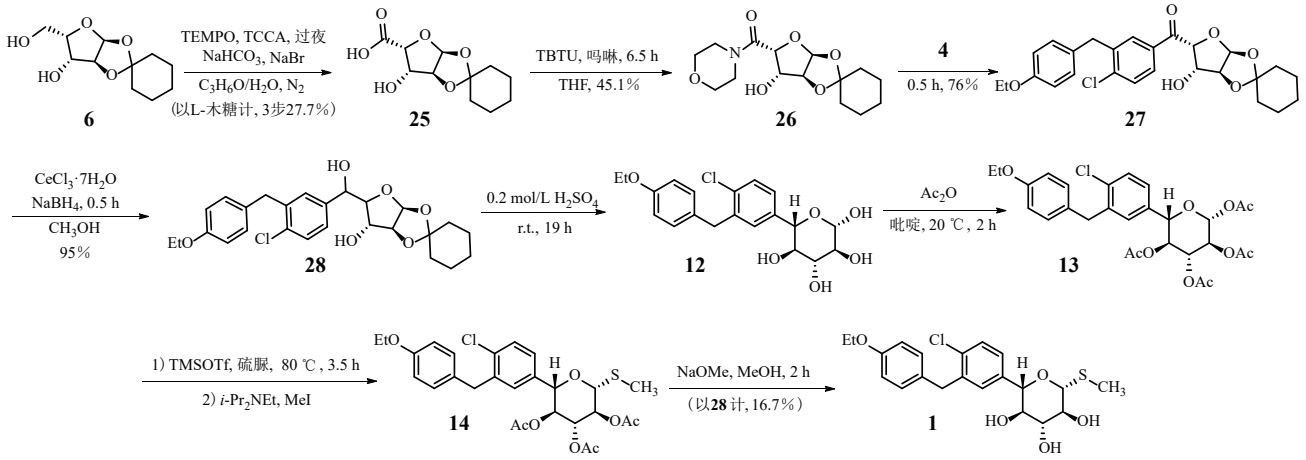


图 7　1 的合成路线四

Fig.7　The Synthetic Route Four of **1**

先进行保护，与糖环偶联后再进行还原的策略，保护基包括二甲氧基和吗啉等。以二甲氧基缩酮保护基为例，具体路线如图 8 所示。

以关键中间体 **16** 为起始物，与保护的芳基片段偶联，得 [4- 氯 -3-[(4- 乙氧基苯基）二甲氧基甲基] 苯基][(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] 二氧杂环戊烷 -5- 基] 甲酮 (**29**)。**29** 在氯化铈催化下经硼氢化钠还原羰基，得 (3a*S*,5*S*,6*R*,6a*S*)-5-[(*S*)-[4- 氯 -3-[(4- 乙氧基苯基）二甲氧基甲基] 苯基](羟基）甲基]-2,2- 二甲基四氢呋喃并 [2,3-*d*][1,3] 二氧杂环戊烷 -6- 醇 (**30**) 后，在硫酸条件下脱除保护基得到 [2- 氯 -5-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5,6- 四羟基四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基] 苯基](4- 乙氧基苯基）甲酮 (**31**)，**31** 通过乙酸酐保护羟基得到 (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-6-[4- 氯 -3-(4- 乙氧基苯甲酰基）苯基] 四氢 -2*H*- 吡喃 -2,3,4,5- 四乙酸四苯酯 (**32**)。**32** 在 TMSOTf 催化下硫代，然后甲基化得到 (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4- 氯 -3-(4- 乙氧基苯甲酰基）苯基]-6-(甲硫基）四氢 -2*H*- 吡喃 -3,4,5- 三乙酸乙酯 (**33**)。**33** 在三氟化硼乙醚催化下羰基还原为亚甲基，后在碱性条件下脱除乙酰基保护基，得到目标产物 **1**。总收率 20.0%（以 **16** 计）。

该路线与路线一至路线四相比，无明显优势，只是为了避开专利保护。

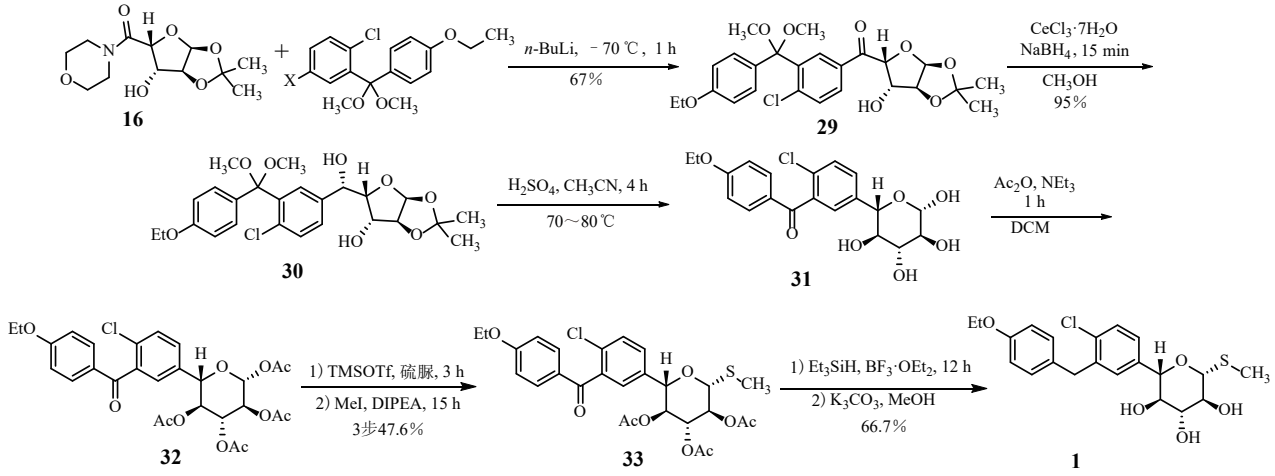


图 8　1 的合成路线五

Fig.8　The Synthetic Route Five of **1**

2 以 L- 葡萄糖为起始原料

路线六[5,12]：Lexicon 制药公司设计的另 1 条药化合成路线，相对于路线一更为简洁，仅 9 步，具体如图 9 所示。

以 L- 葡萄糖为起始原料，转化为双丙酮酸后，用六元丙酮酸环进行选择性保护，得 (*S*)-1-[(3a*S*,5*S*,6*R*,6a*S*)-6- 羟基 -2,2- 二甲基四氢呋喃 [2,3-*d*][1,3] 二氧杂环戊烷 -5- 基] 乙烷 -1,2- 二醇 (**34**)。**34** 的邻二醇结构经高碘酸钠 ($NaIO_4$) 氧化裂解后，经溴素氧化，得 (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] 二氧杂环戊烷 -5- 羧酸甲酯 (**35**)。**35** 在吗啉和催化量正丁基锂作用下，得到化合物 **16**。后用与路线二相同的路线制备目标产物 **1**。总收率 32.4%（以 L- 葡萄糖计）。

相较于路线一，该路线步骤减少、收率提高，但也有以下缺点。① L- 葡萄糖和高碘酸钠价格昂贵，不能批量供应。②涉及有害元素溴素的使用。③化合物 **16** 的游离羟基消耗了 1 个当量的芳基锂 **3**，导致了芳基锂的浪费。因此，路线二是该路线的优化。

3 以达格列净为起始原料

中国海洋大学李明课题组开发了糖在银催化下的自由基脱羟甲基氟代反应，并将该方法应用到 **1** 的合成中，形成了 1 条新合成路线[13—14]，具体如图 10 所示。

以达格列净的合成中间体 (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2-(乙酰氧基甲基)-6-[4- 氯 -3-(4- 乙氧基苄基) 苯基] 四氢 -2*H*- 吡喃 -3,4,5- 三乙酸乙酯 (**36**) 为起始原料，将芳基片段 2 个芳环之间的亚甲基氧化，得到 (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2-(乙酰氧基甲基)-6-[4- 氯 -3-(4- 乙氧基苯甲酰基) 苯基] 四氢 -2*H*- 吡喃 -3,4,5- 三乙酸乙酯 (**37**)，经水解反应选择性脱除 6 位乙酰基，得 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[4- 氯 -3-(4- 乙氧基苯甲酰基) 苯基]-6-(羟甲基) 四氢 -2*H*- 吡喃 -3,4,5- 三乙酸乙酯 (**38**)。**38** 与选择性氟试剂 (selectflour) 1-氯甲基 -4- 氟 -1,4- 二氮杂双环 [2.2.2] 辛烷二 (四氟硼酸) 盐经脱羟甲基氟代反应脱除羟甲基，得 (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-2-[4- 氯 -3-(4- 乙氧基苯甲酰基)-苯基]-6- 氟四氢 -2*H*- 吡喃 -3,4,5- 三乙酸乙酯 (**39**)，与硼氢化钠 ($NaBH_4$) 经还原反应还原芳基片段部分的羰基，得 (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-2-[4- 氯 -3-(4- 乙氧基苄基) 苯基]-6- 氟四氢 -2*H*- 吡喃 -3,4,5- 三乙酸乙酯 (**40**)。最后经过亲核取代反应先取代氟原子为甲硫基再经水解反应脱除乙酰基保护，得到目标产物 **1**，总收率 38.8%（以 **36** 计）。

化合物 **36** 为达格列净乙酸酯已经商品化的中间体，作为原料可降低生产成本。但该路线中亚甲基先氧化为羰基，后氟代，再还原为亚甲基，导致原子经济性较差。

4 结语

本文总结了 **1** 的 7 条合成路线。路线一至路线

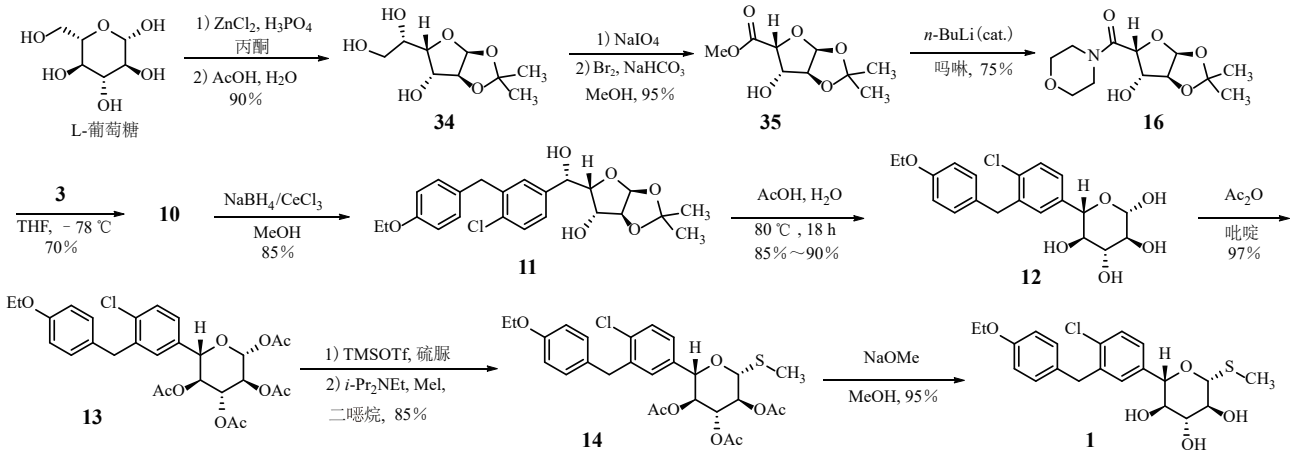


图 9 1 的合成路线六

Fig.9 The Synthetic Route Six of **1**

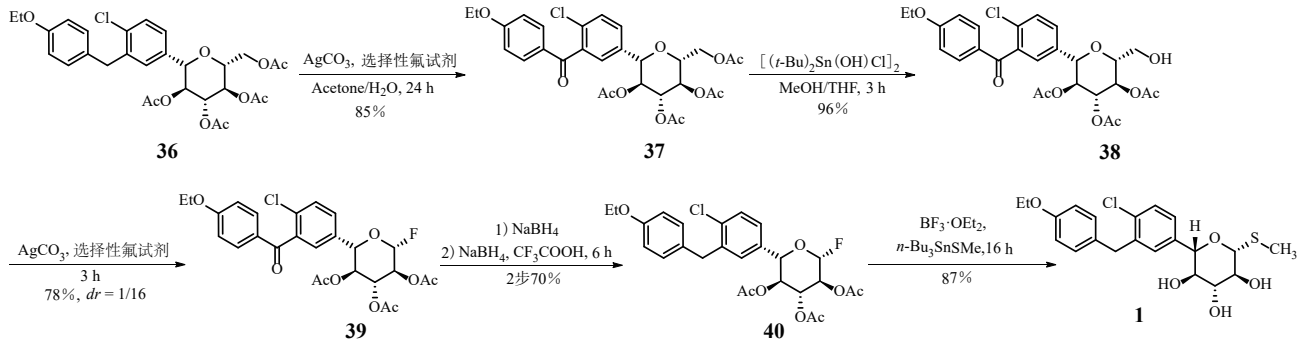


图 10　1 的合成路线七

Fig.10　The Synthetic Route Seven of **1**

五均以 L- 木糖为起始原料，其中路线一是醛直接与芳基片段偶联，路线二至路线五是得到 L- 木糖 Weinreb 酰胺的替代体吗啉酰胺后，与芳基片段偶联，再引入甲硫醚片段，其中路线二是 **1** 的原研工艺路线。路线六虽是以 L- 葡萄糖为起始原料，实则与路线二相似，也是先得到吗啉酰胺，再与芳基片段偶联。路线七是一种全新的方法，但是否可以放大生产有待进一步验证。

1 合成的最优策略为糖环部分根据构型选择 L- 木糖作为原料，芳环片段与糖环的偶联采用格氏试剂与吗啉酰胺偶联，甲硫基的引入采用先硫脲试剂硫代、再甲基化的方法。3 位羟基是否需要保护，有待商榷。随着 **1** 的专利保护期到期时间的临近，相信会出现更多高效、绿色的合成路线报道。

参考文献：

[1] IDRIS I, DONNELLY R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, **11**(2): 79-88.

[2] LI Y, SHI Z J, CHEN L, *et al*. Discovery of a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor (HSK0935) for the treatment of type 2 diabetes [J]. *J Med Chem*, 2017, **60**(10): 4173-4184.

[3] SASIKALAA C V A, NAHIDE P D, BEESUA M, *et al*. Synthetic approaches to gliflozins: a comprehensive overview [J]. *Synthesis*, 2023, **56**: 906-943.

[4] DOUMAS M, IMPRIALOS K P, STAVROPOULOS K. Effects of sotagliflozin added to insulin in type 1 diabetes [J]. *N EngI J Med*, 2018, **378**(10): 967.

[5] ZHAO M M, ZHANG H M, 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.

[6] 苏州鹏旭医药科技有限公司. 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.

[7] 莱西肯医药有限公司. 用于制备钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂的方法和化合物 : 中国 , 101801989A [P]. 2010-08-11.

[8] 罗恺弘 , 戴宇豪 , 马　潇 , 等. 索格列净关键中间体的合成工艺优化 [J]. 中国医药工业杂志 , 2022, **53**(3): 324-328.

[9] 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.

[10] 山东科巢生物制药有限公司. 一种 Sotagliflozin 的制备方法及其中间体 : 中国 , 107540685A [P]. 2018-01-05.

[11] JAYACHANDRA S, SETHI M, KAUSHIK V K, *et al*. Process for the precreation of sotagliflozin: WO, 2019/166958A1 [P]. 2019-02-27.

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

[13] 李　明 , 宋　妮 , 王　鹏. 一种索格列净及其类似物的合成方法 : 中国 , 108912080A [P]. 2018-11-30.

[14] ZHOU X, DING H, CHEN P W, *et al*. Radical dehydroxymethylative fluorination of carbohydrates and divergent transformations of the resulting reverse glycosyl fluorides [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, **59**(10): 4138-4144.