研究论文

新颖的 SGLT2 抑制剂奥洛格列净的合成路线选择与工艺研发

顾　峥[1,2]，伍武勇[1]，李　峥[1]，张宗远[1]，吴天云[1]，张　霁[1,2]*

（1. 广东东阳光集团药业研究院，广东东莞 523871；2. 广东东阳光药业，抗感染新药研发全国重点实验室，广东东莞 523871）

摘要：文章分析、总结了新颖的钠 - 葡萄糖耦联转运体 2（SGLT2）抑制剂奥洛格列净（**1**）的合成策略、工艺研发和路线选择。根据原料不同，可分为路线一（以吡喃糖中间体 **A-1** 为原料合成 **1**）和路线二（以开环中间体 **B-1** 为原料合成 **1**）。其中，根据可分离中间体数量的不同，又可将路线二分为路线①和路线②。合成 **B-1** 的路线②（10 步反应）通过筛选合适的保护基，避免了危险试剂的使用和超低温反应，更易通过叠缩工艺实现分离、纯化。路线②的总收率为 24.2%，纯度为 99.72%。该路线质量可控，立体选择性高，适用于工业化生产，目前已成功制备公斤级以上规模的 **1**。

关键词：奥洛格列净；降血糖药；钠 - 葡萄糖耦联转运体 2 抑制剂；糖尿病；工艺研发；合成路线

中图分类号：TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)02-0170-11

引用：顾　峥，伍武勇，李　峥，等．新颖的 SGLT2 抑制剂奥洛格列净的合成路线选择与工艺研发［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(2): 170-181．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.02.004

Synthesis Route Selection and Process Development of a Novel SGLT2 Inhibitor Oloriglifloz in

GU Zheng[1,2], WU Wuyong[1], LI Zheng[1], ZHANG Zongyuan[1], WU Tianyun[1], ZHANG Ji[1,2]*

(*1. HEC Pharmaceutical Research Institute, HEC Pharm Group, Dongguan 523871; 2. State Key Lab. of Anti-Infective Drug Discovery and Development, Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., Dongguan 523871*)

ABSTRACT: Oloriglifloz in (**1**) is a novel sodium-glucose linked transporter 2 (SGLT2) inhibitor. Its synthesis strategies, process development and route selection were analyzed and summarized. According to the different raw materials, there were route one (pyranose intermediate **A-1** was used for the synthesis) and route two (ring-opening intermediate **B-1** was used for the synthesis) for the overall synthesis of **1**. And route two could be divided into route ① and route ② according to the amount of separatable intermediates. By screening suitable protecting groups, the route ② (10 steps) avoided the use of hazardous reagents and ultra-low temperature reactions, which was more easily to separate and purify through the telescoping process. The total yield of the roud ② was 24.2% with the purity of 99.72% . This route hold controllable quality and high stereoselectivity, which is suitable for industrial production. At present, it has successfully prepared **1** in kilograms and above.

Key Words: oloriglifloz in; antihyperglycemics; sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor; diabetes mellitus; process development; synthetic route



【专家介绍】顾峥，湖南大学与美国埃默里大学公派联合培养博士。2010年加盟广东东阳光药业股份有限公司及抗感染新药研发全国重点实验室担任高级药化总监，东莞市一类特色人才。设计开发5个1类新药进入临床，其中奥洛格列净已提交上市申请。主持完成十三五“重大新药创制”国家科技重大专项课题1项，发表论文20余篇，授权专利70余项。

【专家介绍】张霁，博士，国家特聘专家，东阳光新药工艺研发首席科学家。先后任职于美国雅培（艾伯维）、辉瑞和百时美施贵宝药业。在药物合成、API的工艺创新与生产、技术转移和绿色制药、叠缩工艺的理论与实践等领域拥有近30年的研发与管理经验，参与并领导完成了数十个临床新药的早期研发和后期的工业化过程。抗感染新药研发全国重点实验室学术委员会委员，十三五“重大新药创制”国家科技重大专项课题的负责人。



糖尿病及其并发症属于代谢性慢性疾病，随着时间推移会导致多种健康问题[1—3]。作为普遍存在的公共卫生问题，近年美国心脏协会（American Heart Association，AHA）提出“心-肾-代谢（cardiovascular-kidney-metabolic，CKM）综合征”概念，引起防治领域内的广泛关注[4]。

钠-葡萄糖耦联转运体2（sodium-glucose linked transporter 2，SGLT2）主要分布在肾小管，主要功能是介导葡萄糖的跨膜转运。当SGLT2被抑制，肾小管对葡萄糖的重新吸收也会受到抑制，继而降低肾糖阈、促进尿糖排出[5]。SGLT2抑制剂单药治疗2型糖尿病（diabetes mellitus type 2，T2DM）患者，能使其糖化血红蛋白（glycated hemoglobin，HbA1c）降低0.5%～1.2%；采用SGLT2和二甲双胍联合治疗的患者，HbA1c可降低0.4%～0.8%[6]。临床研究[7—8]显示，已上市的SGLT2抑制剂（图1）同时具有心肾获益、降低体质量、保护心血管的作用。

Meta分析[9]显示，SGLT2抑制剂可使慢性心衰患者的全因死亡风险下降13%，心血管死亡风险下降14%，心血管死亡或因心衰首次住院的复合终点风险下降26%，心血管死亡或因心衰再次住院的复合终点风险下降25%。近年来，随着国内、外多项大型循证和指南加持，SGLT2抑制剂不仅是T2DM合并动脉粥样硬化性心血管疾病，或合并心血管高危因素，或合并心力衰竭（heart failure，HF），或合并慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）患者的一线治疗药物，同时也被推荐用于未合并糖尿病的HF或CKD患者的治疗。

奥洛格列净（oloriglifl ozin，**1**，图2）是由广东东阳光药业股份有限公司自主研发的SGLT2抑制剂，化学名为（1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*）-5-[4-氯-3-[（4-乙氧苄基）苯基]-1-[（1*R*）-1-羟乙基]]-6,8-二氧双环-[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇·L-焦谷氨酸一水合物，相对分子质量为580.02（以无水物计），CAS登记号为2648020-91-9。**1**的临床Ⅲ期试验获得良好的治疗效果[10—11]，目前处于申报上市阶段，将成为糖尿病患者的用药新选择。

1的化学结构由芳基和糖环两部分组成，与艾托格列净主体结构的不同之处在于：糖环的活性位点引入了甲基，构成了1个新的手性中心。这一改变降低了**1**在体内的Ⅱ相代谢，增强了药效。**1**的合成关键在于糖环和芳基的偶联、糖环上的桥醚构建，以及糖环上的仲醇手性合成。相较于艾托格列净和恒格列净，其不对称合成的难度显著提高。根据**1**合成时糖环上羟甲基手性合成的先后区别，分为路线一和路线二（图3）。路线一，葡萄糖酸内酯先与芳基片段对接，形成吡喃糖类中间体[（3*S*,4*S*,5*R*,6*S*）-6-[4-氯-3-[（4-乙氧基苯基）甲基]-苯基]-2-（羟甲基）-6-甲氧基-3,4,5-三（苯甲氧基）-噁烷-2-基]甲醇（**A-1**），再构建桥醚，最后引入甲基（新的手性中心）；路线二，先在糖环片段中引入甲基（新的手性中心），再与芳基片段对接得到开环中间体（2*R*,3*S*,4*S*）-1-[4-氯-3-[（4-乙氧基苯基）-甲基]苯基]-2,3,4-三（苯甲氧基）-4-[（4*R*,5*R*）-2,2,5-三甲基-4-（苯基甲氧基甲基）-1,3-二氧戊环-4-基]-丁-1-酮（**B-1**），最后直接环合。

1 路线一：以吡喃糖中间体A-1为原料合成1

以**A-1**为原料经5步反应可得到目标产物**1**，具体如图4所示[12]。**A-1**在酸性条件下关环得[（1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*）-5-[4-氯-3-[（4-乙氧基苯基）甲基]苯基]-2,3,4-三（苯甲氧基）-6,8-二氧杂环-[3.2.1]辛-1-基]甲醇（**A-2**）。**A-2**在碱性、催化条件下经次氯酸钠氧化得（1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*）-5-[4-氯-3-[（4-乙氧基苯基）甲基]苯基]-2,3,4-三（苯甲氧基）-6,8-二氧杂环[3.2.1]辛烷-1-甲醛（**A-3**）。**A-3**在手性配体2,4-二叔丁基-6-[[（1*R*,2*R*）-2-[（3,5-二叔丁基-2-氧化苯基）亚甲基氨基]环己基]亚氨基甲基]苯酚盐存在下，与二甲基锌经手性甲基化反应，得（1*R*）-1-[（1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*）-5-[4-氯-3-[（4-乙氧基苯基）甲基]苯基]-2,3,4-三（苯甲氧

收稿日期：2024-11-11

基金项目：重大新药创制科技重大专项“十三五”计划项目（2018ZX09301007005）

作者简介：顾　峥（1980—），男，博士，从事新药研发的研究。

通信作者：张　霁（1962—），男，国家特聘专家，博士，从事新药研发的研究。

E-mail：ZhangJi@hec.cn

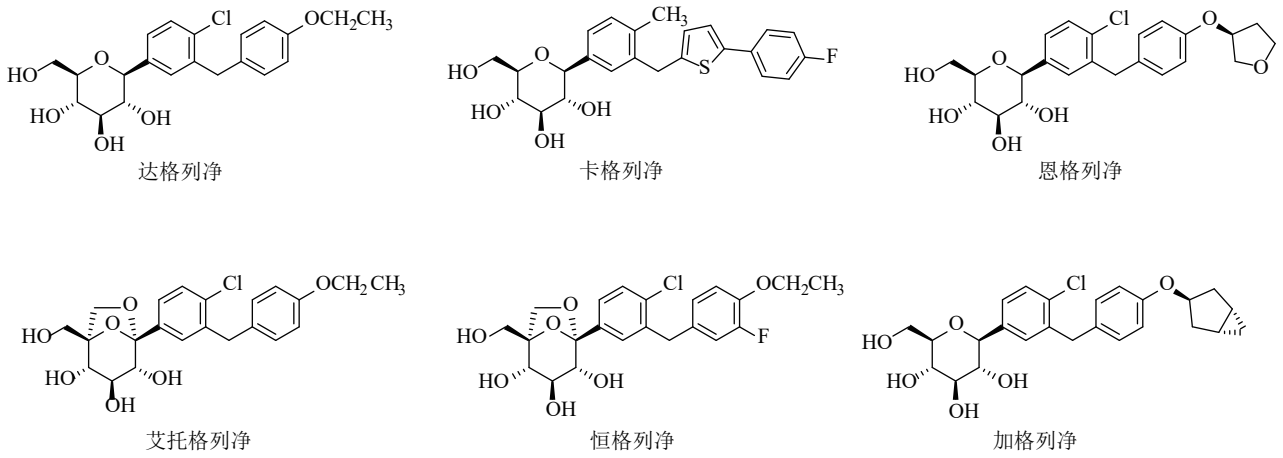


图 1　已上市 SGLT2 抑制剂的化学结构

Fig.1　Chemical Structures of the Marketed SGLT2 Inhibitors

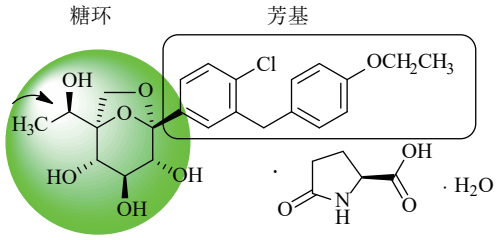


图 2　1 的化学结构

Fig.2　Chemical Structure of **1**

基）-6,8- 二氧杂环 [3.2.1] 辛 -1- 基] 乙醇（**A-4**），后经氢化脱苄基，所得粗品产物与乙醇的溶剂合物（1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*）-5-[4- 氯 -3-[（4- 乙氧基苯基）甲基]- 苯基]-1-[（1*R*）-1- 羟乙基]-6,8- 二氧杂环 [3.2.1] 辛烷 -2,3,4- 三醇 · 乙醇合物（**A-5**），最后 **A-5** 与 L- 焦谷氨酸共晶，得目标产物 **1**。总收率 14%[13]（以 **A-1** 计），纯度 99%。

1.1　吡喃糖中间体 A-1 的逆合成分析

A-1 的合成方法较多。苷元的糖基化在区域和立体选择性方面具有挑战，化学反应涉及对糖组分衍生物亲电位点的亲核进攻。通常采用的方式是将保护的葡萄糖酸内酯类似物（如化合物 **2**、**3**）与芳基金属化合物先进行偶联，然后糖环上的 5- 位羟基经 Swern 氧化得相应的醛。再通过“一锅法”，即叠缩 (telescoping) 工艺[14] 和绿色化学[15—16] 的手段，同时进行羟醛缩合和 Cannizzaro 反应，实现羟甲基

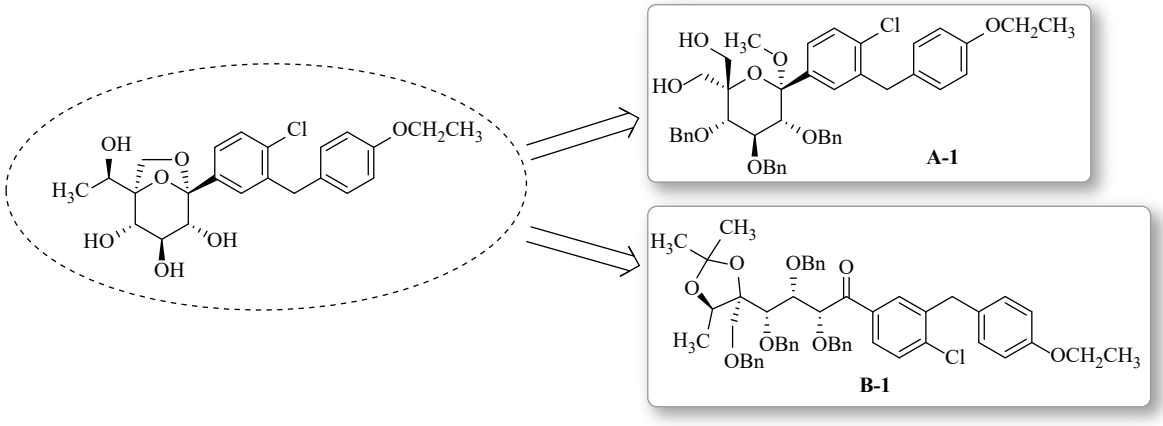


图 3　1 的逆合成分析

Fig.3　Retrosynthetic Analysis of **1**

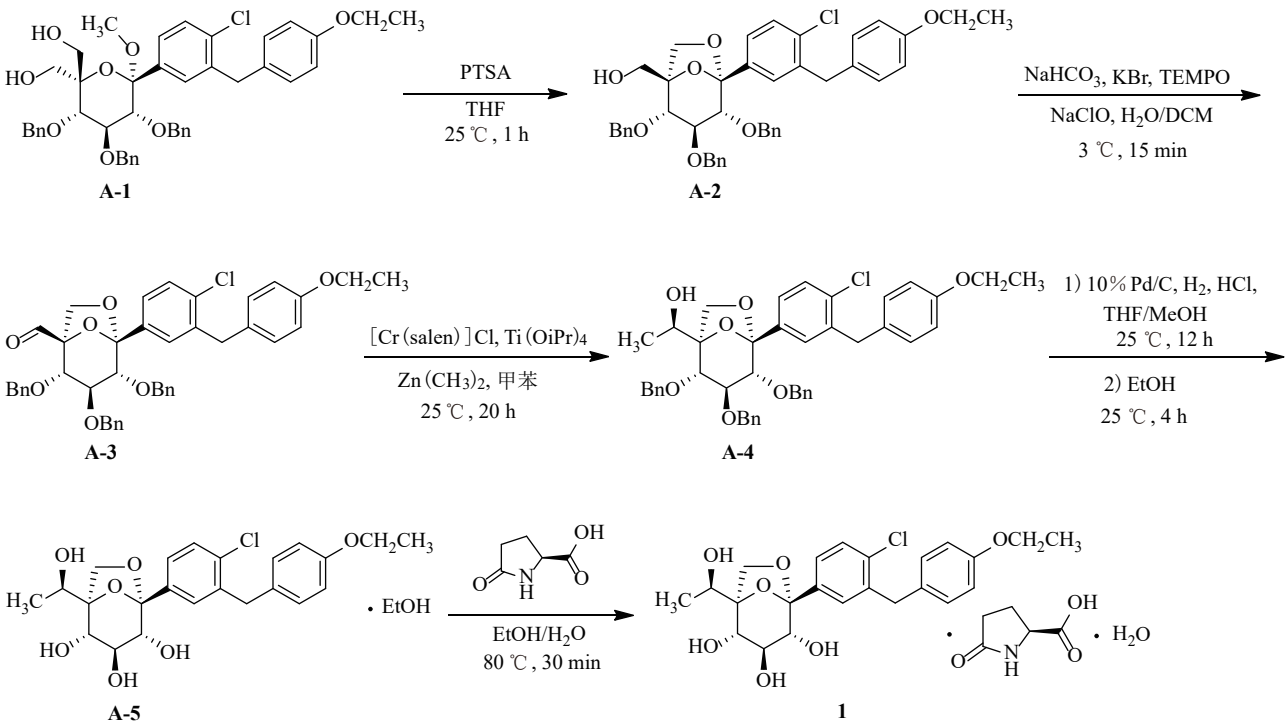


图 4　1 的合成路线一

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

化[17]。LEWIS 等[18]最早报道了以内酯为糖供体在制备 C- 葡萄糖苷衍生物中的应用，后 KRAUS 等[19]、CZERNECKI 等[20]对此进行了扩展。其他常见的糖基供体，糖基卤化物[21]（如化合物 **5**）、葡萄糖酸内酯[22—23]（如化合物 **6**、**7**）、糖衍生的环氧化物[24—25]（如化合物 **4**），以及开链半缩酮衍生物[26]（如化合物 **8**、**9**、**10**），已被用作苷元偶联合成葡萄糖苷（图 5）。另外，锡烷、硼糖、1,6- 脱水葡萄糖衍生物等试剂，也被用于 *β*-C- 葡萄糖苷的合成中[27]。

1.2　吡喃糖中间体 **A-1** 的合成

最终确定的 **A-1** 合成路线如图 6 所示，共计 8 步。以葡萄糖酸内酯（3*R*,4*S*,5*S*,6*R*）-3,4,5- 三羟基 -6-（羟甲基）噁烷 -2- 酮（**A-6**）为起始物料，在 *N*- 甲基吗啉作用下，与三甲基氯硅烷（TMSCl）经硅醚反应，得（3*R*,4*S*,5*R*,6*R*）-3,4,5- 三（三甲基硅烷氧基）-6-（三甲基硅烷氧基甲基）噁烷 -2- 酮（**A-7**）。**A-7** 在正丁基锂作用下，与 4- 溴 -1- 氯 -2-[（4- 乙氧基苯基）甲基］苯（**A-8**）经亲核取代反应，得（2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*）-2-[4- 氯 -3-[（4- 乙氧基苯基）-甲基］苯基］-3,4,5- 三（三甲基硅烷氧基）-6-（三甲基硅烷氧基甲基）氧杂 -2- 醇（**A-9**）。**A-9** 在甲磺酸的甲醇溶液中脱去三甲基硅烷保护基，同时发生 S_N1 反应，得（2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*）-2-[4- 氯 -3-[（4- 乙氧基苯基）甲基］苯基］-6-（羟甲基）-2- 甲氧基噁烷 -3,4,5- 三醇（**A-10**）。**A-10** 在咪唑作用下，与叔丁基二甲基氯硅烷（TBSCl）经硅醚反应，得（2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*）-6-[[叔丁基（二甲基）硅烷基］氧甲基］-2-[4- 氯 -3-[（4- 乙氧基苯基）甲基］苯基］-2- 甲氧基噁烷 -3,4,5- 三醇（**A-11**）。**A-11** 在氢化钠作用下，以及四丁基碘化铵（tetrabutylammonium iodide，TBAI）催化下，与溴化苄经苄醚反应，得叔丁基 -[[（2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*）-6-[4- 氯 -3-[（4- 乙氧基苯基）-甲基］苯基］-6- 甲氧基 -3,4,5- 三（苯甲氧基）噁烷 -2- 基］甲氧基］二甲基硅烷（**A-12**）。**A-12** 在四丁基氟化铵（tetrabutylammonium fluoride，TBAF）作用下脱去硅烷保护基，得［（2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*）-6-[4- 氯 -3-[（4- 乙氧基苯基）甲基］苯基］-6- 甲氧基 -3,4,5- 三（苯甲氧基）噁烷 -2- 基］甲醇（**A-13**）。**A-13** 经

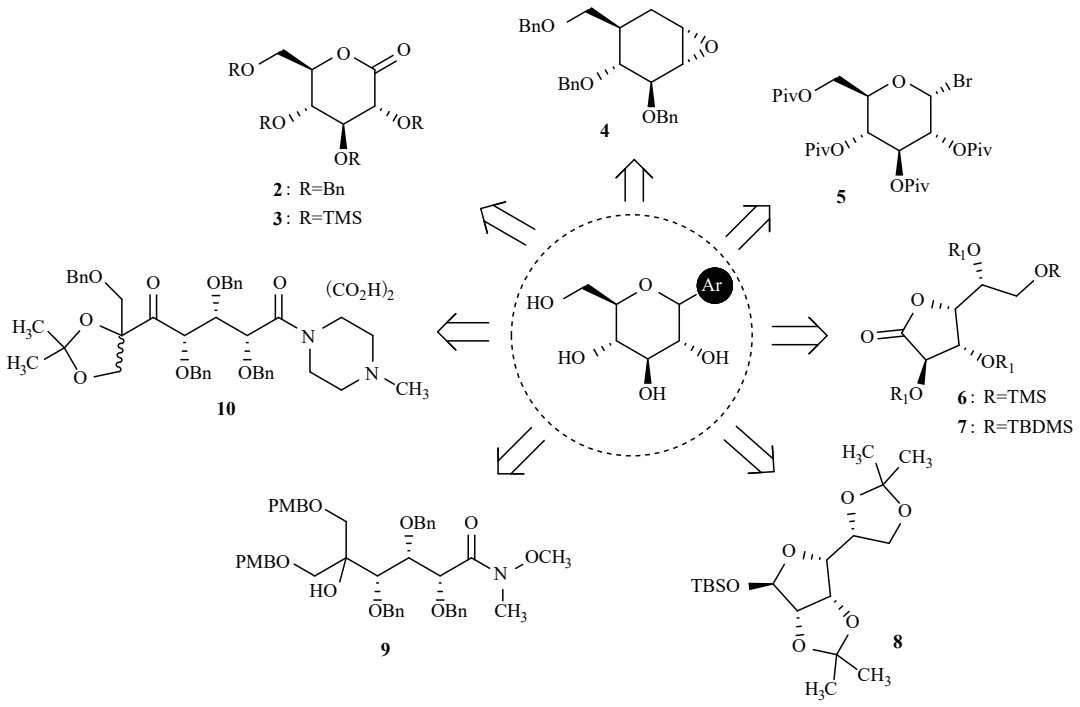


图 5　糖原支架的逆合成分析

Fig.5　Retrosynthetic Analysis of Glycogen Scaffold

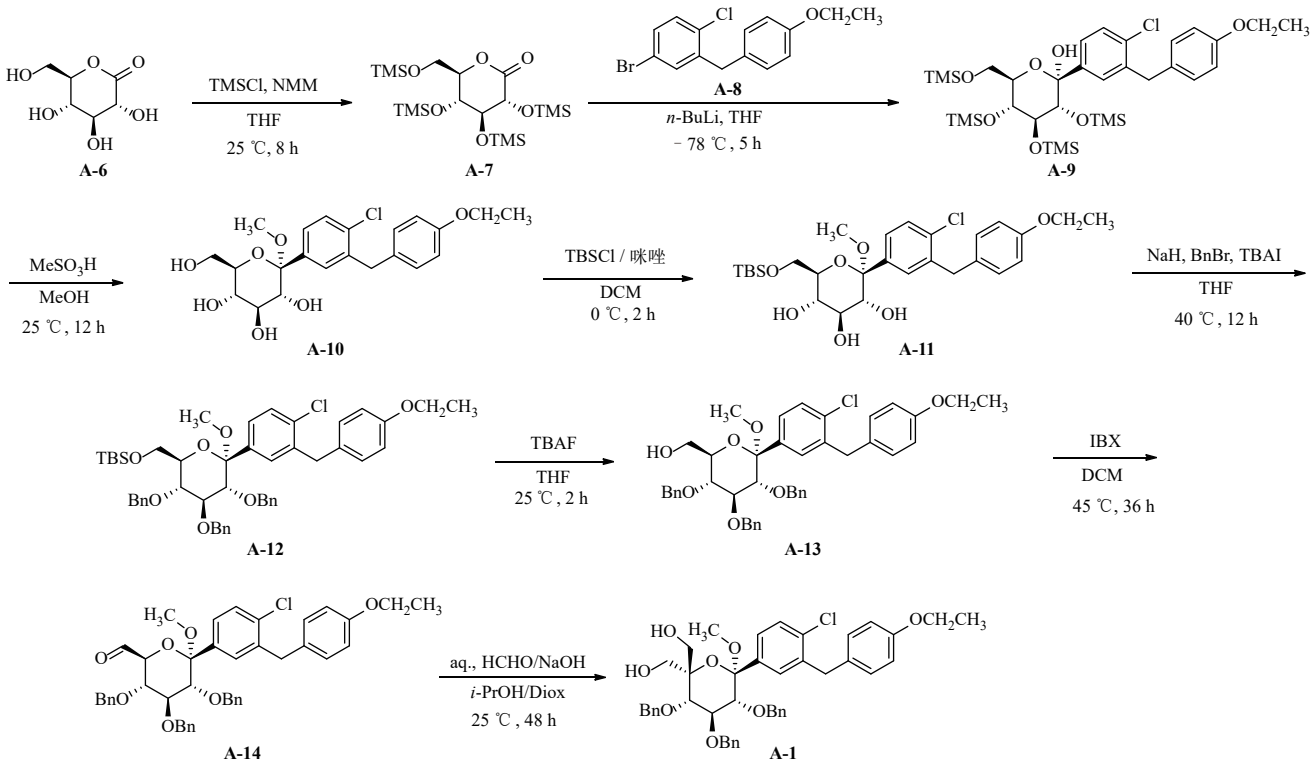


图 6　A-1 的合成路线

Fig.6　The Synthetic Route of **A-1**

2- 碘酰苯甲酸 (2-iodyl benzoic acid，IBX) 氧化，得 (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-[4- 氯 -3-[(4- 乙氧基苯基）甲基］苯基]-6- 甲氧基 -3,4,5- 三（苯甲氧基）噁烷 -2- 甲醛 (**A-14**)。**A-14** 在氢氧化钠作用下，与甲醛经 Cannizzaro 反应得 **A-1**。总收率 7.0%[12]（以 **A-6** 计），纯度 92%。

文献[28—29]报道了达格列净合成路线中苷元 **A-8** 的合成方法，共计 2 步，具体如图 7 所示。在 DMF 和 DCM 存在下，5- 溴 -2- 氯苯甲酸 (**A-15**) 与草酰氯经氯化反应，得相应的酰氯衍生物，后在三氯化铝作用下，与乙氧基苯 (**A-16**) 经 Friedel-Crafts 反应，得 (5- 溴 -2- 氯苯基）(4- 乙氧基苯基）甲酮 (**A-17**)。**A-17** 在乙腈溶液中，经 Et_3SiH 和 $BF_3·Et_2O$ 还原二芳基甲酮，得到目标芳基化合物 **A-8**。总收率 40%（以 **A-15** 计）。此外，**A-8** 可在碘单质作用下，与金属镁生成格氏试剂 **A-18**，作为重要试剂在 **A-1** 合成路线中可替代正丁基锂的超低温糖基偶联。

1.3 小结

路线一涉及的中间体仅 **A-2** 和 **A-5** 为固体，其他均为油状物。在制备 **A-1** 时，羟醛缩合和 Cannizzaro 反应同时进行，产生杂质较多，导致后续中间体的纯化及杂质研究极为困难，生产中不可避免地需要使用柱色谱分离、纯化。在制备 **A-4** 时，涉及高度易燃物二甲基锌，安全隐患较大；另外，还涉及重金属催化剂 [Cr(salen)]Cl，存在重金属铬污染的风险。在制备 **A-9** 时，涉及正丁基锂试剂，且反应需在超低温下进行。综上所述，路线一总收率低，综合成本高，不适用于工业化生产。

2 路线二：以开环中间体 B-1 为原料合成 1

以开环中间体 **B-1** 为原料，经 2 步反应得目标产物 **1**，具体路线如图 8 所示。在经典的合成方法中[30]，开环中间体一般在 TFA 作用下与三乙基硅烷经脱保护基、环化反应，得全苄基二环中间体 (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,7*R*)-2,3,4- 三（苄氧基）-1-[（苄氧基）-甲基]-5-[4- 氯 -3-[(4- 乙氧基苯基）甲基］苯基]-7- 甲基 -6,8- 二氧杂双环 [3.2.1] 辛烷 (**B-2**)。**B-2** 在酸性条件下经金属催化氢解，不稳定构象的桥醚开环重排，得 **A-5** 的非对映异构体混合物。

通过精简工艺研究，也可一步实现开环中间体 **B-1** 在酸性条件下脱去丙叉保护基、氢化脱苄基和关环，得到的粗品在乙醇中形成的溶剂合物并析出 **A-5**，最后在含 L- 焦谷氨酸的双相系统中共晶，得目标产物 **1**。总收率 40%（以 **B-1** 计），纯度 99%。经 X 射线晶体学研究确证，产物为所需非对映异构体[31]。

开环中间体 **B-1** 有 2 条合成路线，具体如下。

2.1 开环中间体 B-1 的合成路线①

以 (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5- 三（苯甲氧基）-6-（苯甲氧基甲基）噁烷 -2- 醇 (**B-3**) 为起始物，在碱性和催化条件下经次氯酸钠氧化，得内酯产物 (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5- 三（苯甲氧基）-6-（苯甲氧基甲基）噁烷 -2- 酮 (**B-4**)[32—33]。**B-4** 与 *N*- 甲基哌嗪经开环、酰胺化反应，得 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5- 羟基 -1-

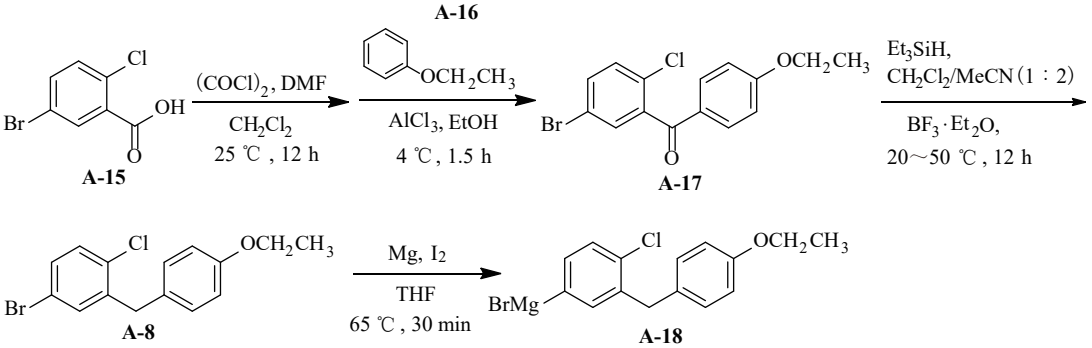


图 7 A-8 和 A-18 的合成路线

Fig.7 Synthetic Route of **A-8** and **A-18**

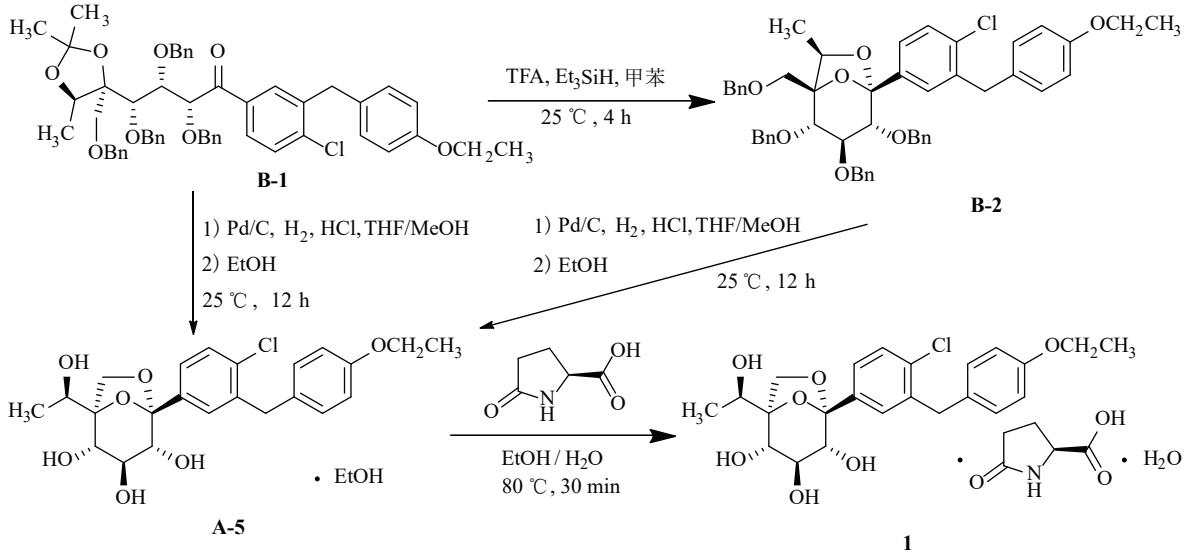


图 8　1 的合成路线二

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

(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-2,3,4,6- 四 (苯甲氧基) 己 -1- 酮 (**B-5**)。**B-5** 与三氧化硫吡啶经 Parikh-Doering 氧化，得 (2*R*,3*S*,4*S*)-1-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-2,3,4,6- 四 (苯甲氧基) 己烷 -1,5- 二酮 (**B-6**)，后与特戊酸碘甲酯、异丙基氯化镁氯化锂格氏试剂反应，得 [(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2- 羟基 -6-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-6- 氧代 -3,4,5- 三 (苯甲氧基)-2-(苯甲氧基甲基) 己基]-2,2- 二甲基丙酸酯 (**B-7**)。**B-7** 在强碱条件下脱去特戊酰基，得 (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-5- 羟基 -5-(羟甲基)-1-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-2,3,4,6- 四 (苯甲氧基) 己 -1- 酮 (**B-8**)[34]。**B-8** 与三氧化硫吡啶同样经 Parikh-Doering 氧化，得 (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2- 羟基 -6-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-6- 氧代 -3,4,5- 三 (苯甲氧基)-2-(苯甲氧基甲基) 己醛 (**B-9**)，后在手性配体作用下与甲基溴化镁经格氏反应，得到高立体选择性产物 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-5,6- 二羟基 -1-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-2,3,4- 三 (苯甲氧基)-5-(苯甲氧基甲基) 庚烷 -1- 酮 (**B-10**)。最后，**B-10** 在酸性条件下与 2,2- 二甲氧基丙烷经环缩醛反应，得丙叉保护产物 (2*R*,3*S*,4*S*)-1-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-2,3,4- 三 (苯甲氧基)-4-[(4*R*,5*R*)-2,2,5- 三甲基 -4-(苯甲氧基甲基)-1,3- 二氧戊环 -4- 基] 丁 -1- 酮 (**B-11**)，后与 **A-18** 经格氏反应，得 **B-1**。路线①共计 9 步反应，总收率 22.4%（以 **B-3** 计），纯度 90%。

B-1 的合成路线①中，仅 **B-5** 和 **B-7** 为固体，其他中间体均为油状物。与吡喃糖类中间体 **A-1** 的合成路线相比，该路线略短，总体收率相对高，且未涉及高危险试剂。虽然无需硅胶柱色谱纯化，但固体中间体数量偏少，较多中间体无法通过结晶纯化，导致中间体质量不可控，且相关杂质研究较为困难。因此，同样不适用于工业化生产。

2.2　开环中间体 **B-1** 的合成路线②

在 **B-1** 合成路线①的基础上进一步优化，通过筛选合适的保护基，开发了路线②，共计 10 步反应，具体如图 10 所示。路线②用 *N*-Boc 哌嗪替代了 *N*- 甲基哌嗪。由于 *N*-Boc 哌嗪在极性上明显小于 *N*- 甲基哌嗪，因此路线②涉及的中间体在极性上要小于对应路线①的中间体，在放大生产时，中间体更容易萃取。更重要的是，中间体 4-[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-5- 甲酰基 -5- 羟基 -2,3,4,6- 四 (苯甲氧基) 己酰基] 哌嗪 -1- 甲酸叔丁酯 (**B-16**) 脱除 Boc 保护基后还可与甲烷磺酸成盐，得固体中间体 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-5,6- 二羟基 -2,3,4- 三 (苯甲氧基)-5-(苯甲氧基甲基)-1- 哌嗪 -1- 基庚烷 -1- 酮甲磺酸 (**B-17**)，有效减少上一

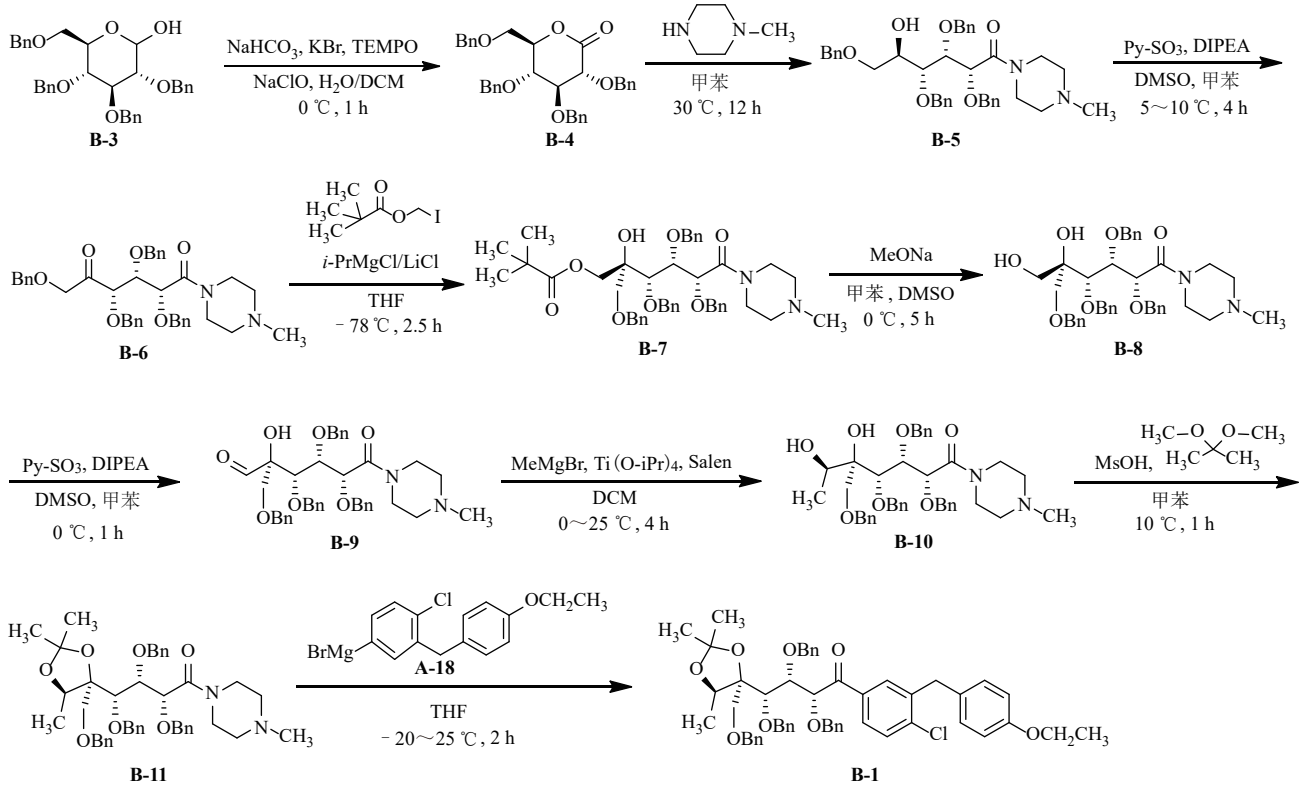


图 9 B-1 的合成路线①

Fig.9 The Synthetic Route ① of **B-1**

步 Parikh-Doering 氧化带来的硫醚杂质，使后续钯炭脱苄反应易于进行，工艺可控性更优，有利于降低成本。路线②总收率 24.2%（以 **B-3** 计），纯度 90%[35]。该路线已成功制备公斤级以上规模的 **1**，并取得了显著的质控效果。

3 结语

综上所述，通过逆合成分析将 **1** 分解成吡喃糖类中间体 **A-1** 或开环中间体 **B-1**。

基于 **A-1** 的线性合成路线，可分离中间体仅有 2 个，特别是羟醛缩合和 Cannizzaro 反应同时进行，导致产生杂质较多，需要经过硅胶柱色谱纯化操作，工艺过程烦琐、收率低、生产成本高。另外，还涉及高度易燃的二甲基锌和正丁基锂、污染严重的铬催化剂以及超低温反应条件。

基于 **B-1** 的合成路线，使用更便捷的开环工艺，其中 **B-1** 的合成路线①中可分离中间体有 3 个，工艺过程无需硅胶柱色谱纯化，收率更高，且未涉及高度危险化学试剂，生产成本较低。**B-1** 的合成路线②则进一步优化，可分离中间体有 4 个。各中间体极性适中，杂质更少，无需柱色谱分离、纯化，总收率高，产物光学纯度符合质量规定标准，适用于工业化生产。

受糖类分子自身的影响，以上合成路线均存在一些不足，如路线仍然较长、可分离中间体数量较少等问题。另外，还有一些特殊试剂的限制，例如合成 **B-14** 需在低温条件下进行，特戊酸碘甲酯的化学稳定性较低，实际生产时需现做现用（由特戊酸氯甲酯与碘化钠制备）。目前仍需继续努力开发出简捷高效、绿色环保的合成路线，降低成本，提高产率。

实验部分

（1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*）-5-［4- 氯 -3-［（4- 乙氧基苯基）-甲基］苯基］-1-［（1*R*）-1- 羟乙基］-6,8- 二氧杂环 -［3.2.1］辛烷 -2,3,4- 三醇 · 乙醇合物（A-5）

将 **B-1**（65.0 g，74.8 mmol，照文献[30]自制）、THF（65 mL）加至 1 000 mL 反应瓶中，溶清，再加

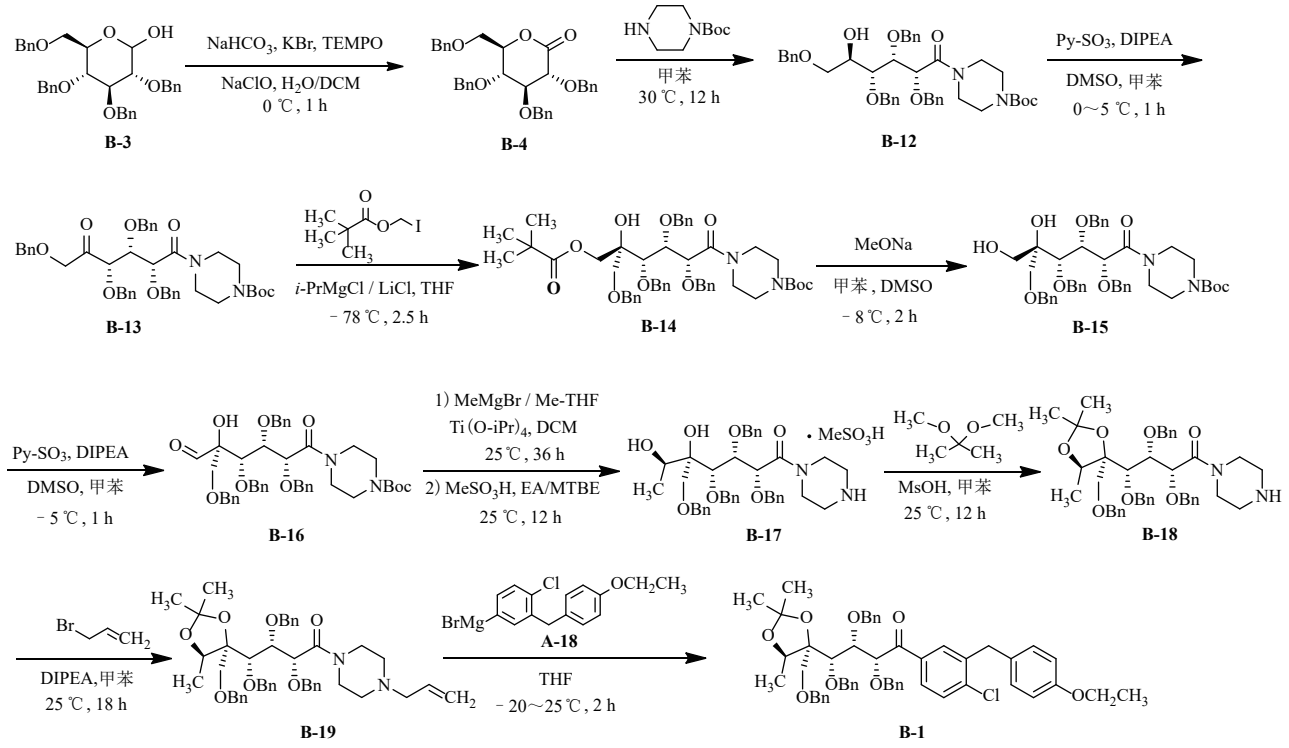


图 10　B-1 的合成路线②

Fig.10　The Synthetic Route ② of **B-1**

入甲醇 (400 mL)、36%浓盐酸 (26 mL) 和 10%钯炭 (8.0 g，7.5 mmol)，通入氢气，25 ℃搅拌 12 h。反应液抽滤，滤液中用固体碳酸氢钠调至 pH 7 ～ 8，再依次用正庚烷 (200 mL) 和水 (100 mL) 洗涤，减压浓缩。将浓缩物溶于乙酸乙酯 (200 mL) 中，依次用水 (100 mL) 和饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤，减压浓缩。向浓缩物中加入无水乙醇 (120 mL)，搅拌溶清后，于室温搅拌反应 5 h。反应液抽滤，滤饼用无水乙醇 (30 mL) 淋洗，于 30 ℃减压干燥得白色固体 **A-5**(17.8 g，48 %)。mp 87.1 ～ 90.1 ℃ (文献[35]：87.5 ～ 90.2 ℃)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.41 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* =8.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J*=8.3、2.1 Hz, 1H), 7.06 ～ 7.13 (m, 2H), 6.79 ～ 6.86 (m, 2H), 5.28 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.99 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.90 (d, *J*= 6.8 Hz, 1H), 4.62 (d, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.35 (t, *J*=5.1 Hz, 1H), 3.92 ～ 4.03 (m, 5H), 3.84 (p, *J*=6.5 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J*=7.0、1.4 Hz, 1H), 3.50 ～ 3.59 (m, 1H), 3.35 ～ 3.49 (m, 4H), 1.29 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.17 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.06 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)；ESI-MS (*m*/*z*): 451.20[M+H]$^+$。

(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4- 氯 -3-[(4- 乙氧苄基)-苯基]-1-[(1*R*)-1- 羟乙基]]-6,8- 二氧双环 [3.2.1]-辛烷 -2,3,4- 三醇 ·L- 焦谷氨酸一水合物 (1)

将 **A-5**(17.8 g，35.8 mmol)、L- 焦谷氨酸 (18.5 g，143 mmol，四川同晟生物医药有限公司)、无水乙醇 (18 mL) 和纯化水 (22 mL) 加至 100 mL 反应瓶中，加热至 80 ℃搅拌反应 30 min，后冷却至 60 ℃，抽滤，滤液于室温下搅拌 1 h 后静置 12 h。抽滤，滤饼用 －20 ℃无水乙醇和纯化水 (体积比 2 ∶ 3，20 mL) 浇洗后，于 40 ℃减压干燥得白色固体 **1**(17.8 g，83%)。mp 90.0 ～ 93.0 ℃ (文献[35]：90.0 ～ 93.0 ℃)。纯度 99.72% [HPLC 归一化法：色谱柱 Waters XBridge Phenyl 反相色谱柱 (4.6 mm×150 mm，3.5 μm)；流动相 A 为 0.1%磷酸，B 为乙腈，梯度洗脱 (0—30 min，A 70%—65%；30—45 min，A 65%—32%；45—49 min，A 32%—5%；49—54 min，A 5%；54—55 min，A 5%—70%；55—60 min，A 70%)；检测波长 225 nm；柱温 20 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量

10 μL]。DSC 检测出现了 1 个特征熔融吸热峰，位于 97.53 ℃。TGA 检测显示，40 ～ 150 ℃的失重率为 3.02%，与失去一分子水的理论失重率 (3.01%) 基本一致，故确定为一水合物。X 射线粉末衍射图谱包含以下 2θ 角的特征峰：3.61°±0.2°、13.35°±0.2°、17.84°±0.2°、18.22°±0.2°、19.92°±0.2°、21.4°±0.2°。^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4) δ: 7.42 ～ 7.48 (m, 1H), 7.32 ～ 7.40 (m, 2H), 7.08 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.79 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 4.24 (dd, *J*=9.0、4.6 Hz, 1H), 4.15 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 3.94 ～ 4.04 (m, 5H), 3.90 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 3.76 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.64 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.53 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.41 ～ 2.54 (m, 1H), 2.25 ～ 2.41 (m, 2H), 2.09 ～ 2.21 (m, 1H), 1.34 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.30 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)；ESI-MS (*m*/*z*): 451.20 $[M+H]^+$。

参考文献：

[1] XU G, XU B, SONG Y, *et al*. An efficient method for synthesis of bexagliflozin and its carbon-13 labeled analogue [J]. *Tetrahedron Lett*, 2016, **57**(42): 4684-4687.

[2] ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. *Diabetic Med*, 1998, **15**(7): 539-553.

[3] MEALEY B L, OATES T W, American Academy of Periodontology. Diabetes mellitus and periodontal disease [J]. *Periodontol 2000*, 2007, **44**(1): 127-153.

[4] MARASSI M, FADINI G P. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence [J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2023, **22**(1): 195.

[5] KANAI Y, LEE W, YOU G, *et al*. The human kidney low affinity Na^+/glucose cotransporter SGLT2 delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose [J]. *J Clin Invest*, 1994, **93**(1): 397-404.

[6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, **13**(4): 315-409.

[7] VALLON V, VERMA S. Effects of SGLT2 inhibitors on kidney and cardiovascular function [J]. *Annu Rev Physiol*, 2021, **83**: 503-528.

[8] ANNEMARIE B, RUDOLF B, HIDDO H. Kidney and heart failure outcomes associated with SGLT2 inhibitor use [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, **18**(5): 294-306.

[9] ZANNAD F, FERREIRA J P, POCOCK S J, *et al*. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-reduced and DAPA-HF trials [J]. *Lancet*, 2020, **396**(10254): 819-829.

[10] ZHANG H, ZHU X, LI X, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rongliflozin, a novel selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter-2, in people with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, **22**(2): 191-202.

[11] ZHANG H, LIU J, ZHU X, *et al*. A Phase Ⅰ study on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of DJT1116PG, a novel selective inhibitor of sodium-glucose cotransporter type 2, in healthy individuals at steady state [J]. *Clin Ther*, 2020, **42**(5): 892-905.

[12] 顾 峥, 温甲平, 伍武勇, 等. 一种吡喃葡萄糖基衍生物及其制备方法和用途: 中国, 106083943A [P]. 2016-11-09.

[13] 顾 峥, 伍武勇, 曲 桐, 等. 吡喃葡萄糖基衍生物的结晶形式: 中国, 106674294A [P]. 2017-05-17.

[14] 张 霁, 张福利. 叠缩工艺在制药工艺优化中的应用 [J]. 中国医药工业杂志, 2013, **44**(12): 1281-1291.

[15] 张 霁, 张英俊, 聂 飚. “重磅炸弹”新药合成与工艺绿色化 [J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(2): 139-153.

[16] 张 霁, 张福利. 绿色制药工艺的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2013, **44**(8): 814-827.

[17] SCHAFFER R. Branched-chain higher sugars Ⅲ A 4-C-(hydroxymethyl)-pentose1 [J]. *J Am Chem Soc*, 1959, **81**(20): 5452-5454.

[18] LEWIS M D, CHA J K, KISHI Y. Highly stereoselective approaches to alpha- and beta-C-glycopyranosides [J]. *J Am Chem Soc*, 1982, **104**(18): 4976-4978.

[19] KRAUS G A, MOLINA M T. A direct synthesis of C-glycosyl compounds [J]. *J Org Chem*, 1988, **53**: 752-753.

[20] CZERNECKI S, VILLE G. C-glycosides 7 stereospecific C-glycosylation of aromatic and heterocyclic rings [J]. *J Org Chem*, 1989, **54**(3): 610-612.

[21] LEMAIRE S, HOUPIS I N, XIAO T, *et al*. Stereoselective C-glycosylation reactions with arylzinc reagents [J]. *Org Lett*, 2012, **14**(6): 1480-1483.

[22] KIM M J, LEE J, KANG S Y, *et al*. Novel C-Aryl glucoside SGLT2 inhibitors as potential antidiabetic agents: pyridazinylmethylphenyl glucoside congeners [J]. *Bioorg*

Med Chem Lett, 2010, **20**(11): 3420-3425.

[23] LV B, XU B, FENG Y, *et al*. Exploration of O-spiroketal C-arylglucosides as novel and selective renal sodium-dependent glucose co-transporter 2(SGLT2) inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, **19**(24): 6877-6881.

[24] WAGSCHAL S, GUILBAUD J, RABET P, *et al*. α-*C*-Glycosides *via syn* opening of 1,2-anhydro sugars with organozinc compounds in toluene/*n*-dibutyl ether [J]. *J Org Chem*, 2015, **80**(18): 9328-9335.

[25] TATINA M B, KUSUNURU A K, MUKHERJEE D. Organo-zinc promoted diastereoselective C-arylation of 1,2-anhydrosugars from arylboronic acids [J]. *Org Lett*, 2015, **17**(18): 4624-4627.

[26] MASCITTI V, THUMA B A, SMITH A, *et al*. On the importance of synthetic organic chemistry in drug discovery: reflections on the discovery of antidiabetic agent ertugliflozin [J]. *Med Chem Comm*, 2013, **4**(1): 101-111.

[27] AGUILLÓN A R, MASCARELLO A, SEGRETTI N D, *et al*. Synthetic strategies toward SGLT2 inhibitors [J]. *Org Process Res Dev*, 2018, **22**(4): 467-488.

[28] MENG W, ELLSWORTH B A, NIRSCHL A A, *et al*. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2(SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes [J]. *J Med Chem*, 2008, **51**(5): 1145-1149.

[29] BRUCE E, WILLIAM W N, PHILIP S M, *et al*. C-Aryl glucoside SGLT2 inhibitors and method: EP, 03099836A1 [P]. 2005-02-16.

[30] BERNHARDSON D J, BRANDT T, ANGELA H C, *et al*. Development of an early-phase bulk enabling route to sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor ertugliflozin [J]. *Org Process Res Dev*, 2014, **18**: 57-65.

[31] CHEN D Q, GU Z, WU Y S, *et al*. Simple and effective purification of a SGLT-2 inhibitor cocrystal rongliflozin L-pyroglutamic acid: coformer-induced purification [J]. *Cryst Eng Comm*, 2021, **23**: 8033-8037.

[32] 顾　峥, 曲　桐, 伍武勇, 等. 吡喃葡萄糖基衍生物的制备方法及其中间体: 中国, 113195510A [P]. 2021-07-30.

[33] 戴洪果, 林跃维, 符亚三, 等. 一种 SGLT2 抑制剂中间体的合成方法: 中国, 112645915A [P]. 2021-04-13.

[34] BOWLES P, BRENEK S J, CARON S, *et al*. Commercial route research and development for SGLT2 inhibitor candidate ertugliflozin [J]. *Org Process Res Dev*, 2014, **18**(1): 66-81.

[35] 顾　峥, 曲　桐, 伍武勇, 等. 吡喃葡萄糖基衍生物的制备方法及其中间体: 中国, 113912567A [P]. 2022-01-11.



硼替佐米合成工艺改进

刘灿寅[1]，文 浩[2]，祝士国[2]，张乃华[2]，张贵民[1,2]*

（1. 中南大学湘雅药学院，湖南长沙 410013；2. 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：以异戊醛（**14**）和（*R*）-（+）-叔丁基亚磺酰胺（**15**）为原料，经缩合反应得希夫碱（**16**）。随后，联硼酸频哪醇酯（B_2Pin_2）在五水硫酸铜和三环己基膦四氟硼酸盐的催化下，与 **16** 选择性加成得频哪醇（*R*）-1-（*R*）-叔丁基亚磺酰胺基 -3- 甲基丁基硼酸酯（**17**），再经氯化氢 - 乙酸乙酯溶液脱保护后，得关键中间体（*R*）-1- 氨基 -3- 甲基丁烷 -1- 硼酸频哪醇酯盐酸盐（**2**）。以 L- 苯丙氨酸（**4**）为另一起始原料，与 2- 甲酸吡嗪（**5**）缩合得 *N*-（2- 吡嗪基羰基）-L- 苯丙氨酸（**12**）。**12** 与 **2** 缩合得［（1*R*）-3- 甲基 -1-［［（2*S*）-1- 氧代 -3- 苯基 -2-［（吡嗪基羰基）氨基］丙基］氨基］丁基］频哪醇硼酸酯（**18**），**18** 经酯交换反应脱保护后，得目标产物硼替佐米（**1**）。总收率 62%（以 **15** 计），液相纯度 >99.7%。该路线通过经济易得、合成难度较小的 **2** 来构建手性 *α*- 氨基硼酸 C 片段，且省略了烦琐的柱色谱分离操作，同时使用甲基硼酸替代异丁基硼酸，可有效降低成本。

关键词：硼替佐米；多发性骨髓瘤；合成；工艺改进

中图分类号：R979.1$^+$9；TQ460.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255（2025）02-0181-06

引用：刘灿寅，文 浩，祝士国，等. 硼替佐米合成工艺改进［J］. 中国医药工业杂志，2025, 56（2）：181-186. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.02.005

Improved Synthetic Process of Bortezomib

LIU Canyin[1], WEN Hao[2], ZHU Shiguo[2], ZHANG Naihua[2], ZHANG Guimin[1,2]*

(*1. Xiangya School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha 410013; 2. National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: Schiff base (**16**) was obtained from isovaleraldehyde (**14**) and (*R*)-(+)-2-methyl-2-propanesulfinamide (**15**) through condensation. Pinacol (*R*)-1-(*R*)-*tert*-butylsulfonamido-3-methylbutylborate (**17**) was synthesized by selective addition of bis(pinacolato)diboron (B_2Pin_2) and **16** in the presence of copper(Ⅱ) sulfate pentahydrate and tricyclohexylphosphonium tetrafluoroborate, and then the deprotection with ethyl acetate solution of hydrogen chloride afforded the key intermediate (*R*)-1-amino-3-methylbutane-1-borate pinalol hydrochloride (**2**). *N*-(2-Pyrazinylcarbonyl)-L-phenylalanine (**12**) was synthesized from L-phenylalanine (**4**) and 2-pyrazinecarboxylic acid (**5**) via condensation. Compound **12** reacted with **2** to generate [(1*R*)-3-methyl-1-[[(2*S*)-1-oxo-3-phenyl-2-[(pyrazinylcarboxy)amino]propyl]amino]butyl]-pinathol borate (**18**). Compound **18** was deprotected to obtain bortezomib (**1**) by transesterification reaction. The total yield of **1** was 62% (based on **15**) with the purity more than 99.7%. In this route, the chiral *α*-aminoboronic acid C fragment was constructed from **2**, which was inexpensive and easy to be synthesized, and some complicated column chromatography operations were eliminated. Meanwhile, utilization of methylboronic acid instead of isobutylboronic acid could effectively reduce costs.

Key Words: bortezomib; multiple myeloma; synthesis; process improvement

硼替佐米（bortezomib，**1**），化学名为［（1*R*）-3- 甲基 -1-［［（2*S*）-1- 氧代 -3- 苯基 -2-［（吡嗪基羰基）氨基］丙基］氨基］丁基］硼酸，是美国千年（Millennium）制药公司研发的首个用于化疗的蛋白酶体抑制剂，可抑制 26S 蛋白酶体的 20S 催化核心

收稿日期：2024-09-15

作者简介：刘灿寅（2000—），女，硕士研究生，专业方向：药物制造工艺。

通信作者：张贵民（1969—），男，研究员，硕士生导师，从事药物研发及工程化研究。

E-mail：lunanzhangguimin@163.com