研究论文

苯磺酸美洛加巴林合成工艺改进

黄　萍，王若琦，陈旭青，吴雨亭 *
（东部战区总医院，江苏南京 210002）

摘要：改进了用于治疗成人糖尿病性神经痛的药物苯磺酸美洛加巴林（**1**）的合成工艺。以3-乙基双环［3.2.0］庚-3-烯-6-酮（**2**）为起始物料，经化学拆分、Wittig-Horner反应、Michael加成、硝基还原、二次拆分、脱保护成盐等步骤，得到目标产物**1**。在优化后的路线中，改进了手性拆分方法，并优化了硝基还原的步骤，降低了雷尼镍加氢反应带来的生产安全风险。总收率由8%提高至10.2%（以**2**计），目标化合物的HPLC纯度为99.2%。该路线操作简单，产品质量可靠，适合工业化生产。

关键词：苯磺酸美洛加巴林；电压门控钙离子通道调节剂；镇痛作用；合成工艺；手性拆分；硝基还原
中图分类号：TQ460.6；R587.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)12-1524-05
引用：黄　萍，王若琦，陈旭青，等．苯磺酸美洛加巴林合成工艺改进［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(12)：1524-1528．
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.12.004

Improved Synthetic Process of Mirogabalin Besylate

HUANG Ping, WANG Ruoqi, CHEN Xuqing, WU Yuting*
(*Eastern Theater General Hospital, Nanjing 210002*)

ABSTRACT: An optimized synthetic route for mirogabalin besylate(**1**), a drug for the treatment of diabetic neuropathic pain in adults, was developed using 3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-ene-6-one(**2**) as the starting material. The process involved chemical resolution, Wittig-Horner reaction, Michael addition, nitro reduction, secondary resolution, deprotection, and salt formation. In this optimal route, key improvements included enhancing the chiral resolution method and optimizing the nitro reduction step, which mitigated safety risks from Raney nickel hydrogenation. The overall yield increased from 8% to 10.2% (based on **2**), with HPLC purity of the targeted compound reaching 99.2%. Featuring simple operation and reliable product quality, this route is suitable for industrial production.

Key Words: mirogabalin besylate; voltage-gated calcium channel modulator; analgesic effect; synthetic route; chiral resolution; nitro reduction

神经病理性疼痛（neuropathic pain，NP）是一种神经系统原发损害或功能障碍引起的慢性疼痛疾病。多种不同损伤，如外伤、神经损伤或感染均可引起神经性疼痛[1—3]。常见的神经性疼痛包括糖尿病性神经痛（diabetic neuropathic pain，DNP）、带状疱疹后神经痛（postherpetic neuralgia，PHN）和艾滋病相关的远端感觉性多发性神经病（HIV-distal sensory polyneuropathy，HIV-DSP）等。

2024年，《中国神经病理性疼痛诊疗指南》中提及神经病理性疼痛在普通人群中的患病率为3.0%～17.0%[4]。2018年，神经病理性疼痛首次被WHO作为独立疾病列入国际疾病分类目录。中国作为人口大国，神经疼痛患者基数大，据统计[5]我国慢性疼痛患者人数已超过3亿，且每年以1 000万～2 000万的速度增加。但由于慢性疼痛往往不被看作

收稿日期：2025-03-20
作者简介：黄　萍，本科，药师，从事药物化学研究。
通信作者：吴雨亭，主管药师，从事药物化学研究。

疾病，接受治疗的比例较低。

苯磺酸美洛加巴林（mirogabalin besylate，**1**），化学名为［(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(氨甲基)-3-乙基双环［3.2.0］庚-3-烯-6-基］乙酸苯磺酸盐，由日本第一三共株式会社研发，主要用于成人糖尿病周围神经痛和 PHN 的缓解。**1** 是新型的钙通道亚基配体[6—8]，可抑制电压门控钙离子通道，通过减少疼痛信号传递，达到缓解并治疗神经痛的目的。2019 年 1 月，**1** 经日本医药品医疗器械综合机构（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency，PMDA）批准上市，商品名为 Tarlige®。2024 年 6 月，**1** 经我国 NMPA 批准上市。**1** 安全性高、耐受性好，具有广阔的市场前景。

1 的母核结构为全碳五四并环，含 3 个手性中心，其中 1 个是季碳中心，制备难度较大。现有制备方法[9—11]均以 3-乙基双环［3.2.0］庚-3-烯-6-酮（**2**）作为起始物料，经 Wittig-Horner 反应、Michael 加成、硝基还原、拆分、脱保护成盐等步骤，得目标产物 **1**，其区别主要在于拆分步骤。

目前，**1** 的合成方法仅有路线一和路线二，具体如图 1 所示。

路线一：2012 年，原研公司第一三共株式会社申请了 **1** 的合成专利[10]。该专利以 **2** 为起始原料，与膦酰基乙酸三乙酯经 Wittig-Horner 反应，得 2-［3-乙基双环［3.2.0］庚-3-烯-6-亚基］乙酸叔丁酯（**3**）。**3** 与硝基甲烷经 Michael 加成，得 2-［3-乙基-6-(硝基甲基)双环［3.2.0］庚-3-烯-6-基］乙酸叔丁酯（**4**）。以雷尼镍加氢工艺对 **4** 的硝基进行还原，得 2-［3-乙基-6-(氨基甲基)双环［3.2.0］庚-3-烯-6-基］乙酸叔丁酯（**5**），后经 D-扁桃酸拆分得 2-［(1*R*,5*S*,6*S*)-3-乙基-6-(氨基甲基)双环［3.2.0］-庚-3-烯-6-基］乙酸叔丁酯［(1*R*,5*S*,6*S*)-**5**］。最后，［(1*R*,5*S*,6*S*)-**5**］与苯磺酸成盐，得目标产物 **1**。总收率 8%（以 **2** 计），纯度 99.0%。该路线由于未在前序步骤进行拆分，中间产物光学纯度较低，中间体

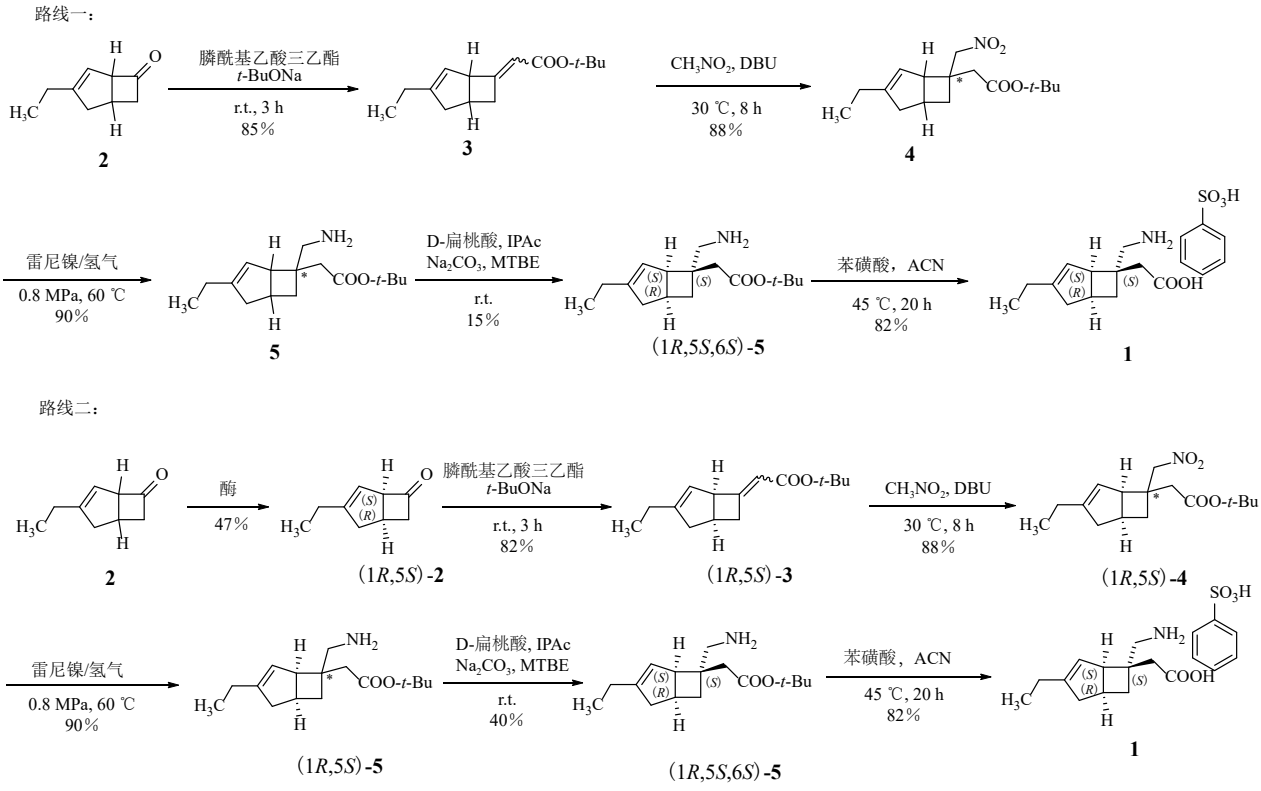


图 1　1 的文献合成路线

Fig.1　Synthetic Routes of **1** in the Literature

5 拆分前所需产品占比不足 40%，拆分时需要多次精制才能达到合格的手性值，因此收率偏低，生产成本较高。

路线二：2015 年，原研公司再次申请了 **1** 的合成方法专利[11]。以 **2** 为起始原料，先用酶进行手性拆分，后续步骤与路线一相同。总收率 8.5%（以 **2** 计），纯度 99.3%。由于提前对部分手性中心进行拆分，在硝基还原后只需对 1 个手性中心进行拆分，有效降低了生产成本和拆分难度。但因使用了专一性较高的酶，仿制药在工艺开发过程中对原研公司的侵权风险较高。

此外，路线一和二均涉及雷尼镍加氢还原反应，需高压反应条件，在工业化生产中成本较高，且风险较大。因此，如何低成本、安全地生产目标产物 **1**，成为开发难点。

本研究在上述路线一和二的基础上，优化了 **1** 的合成工艺，具体如图 2 所示。

以 **2** 为起始物料，用 4- 吡啶甲醛和 (*R*)-2-（二苯基甲基）吡咯烷进行化学拆分，得 (1*R*,5*S*)-**2**。(1*R*,5*S*)-**2** 与膦酰基乙酸三乙酯在碱性条件下经 Wittig-Horner 反应，得到 (1*R*,5*S*)-**3**。(1*R*,5*S*)-**3** 与硝基甲烷经 Michael 加成，得 (1*R*,5*S*)-**4**。在镍和水合肼作用下将 (1*R*,5*S*)-**4** 中的硝基还原，得 (1*R*,5*S*)-**5**。(1*R*,5*S*)-**5** 用 D- 扁桃酸进行二次拆分，得 (1*R*,5*S*,6*S*)-**5**，最后用苯磺酸脱除其结构上的叔丁酯保护基，同时与氨基成盐得目标产物 **1**。总收率由 8%提高至 10.2%（以 **2** 计），纯度 99.2%。

优化路线具有以下优点。①利用 **2** 的 2 种光学异构体在光学活性胺的存在下与 4- 吡啶甲醛反应活性的差异，对 **2** 进行手性拆分，避免了拆分步骤后置导致的物料浪费、收率降低，又避免了酶法拆分的专利侵权风险；②使用雷尼镍 / 水合肼体系对硝基进行还原，避免了加氢工艺对生产设备的较高要求，并降低了生产风险。筛选了硝基还原步骤中雷尼镍和水合肼的用量，并考察了后处理过程中活性炭用量对终产物 **1** 中镍元素残留的影响，最终确定镍的投料量为 0.2 g/g[以 (1*R*,5*S*,6*S*)-**5** 的投料质量计算]，水合肼的投料量为 3.5 eq[以 (1*R*,5*S*,6*S*)-**5**

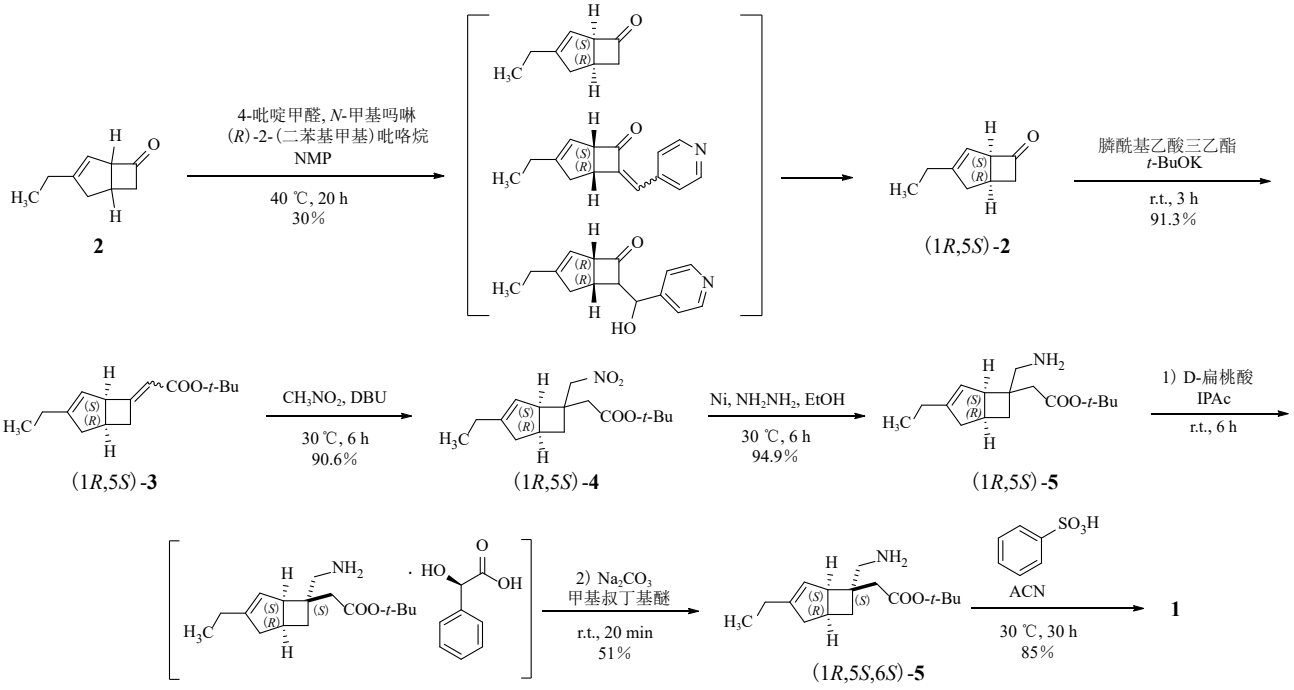


图 2　1 的改进合成路线

Fig.2　Improved Synthetic Route of **1**

为 1 eq]，后处理过程中活性炭的最优用量为 0.5 g/g [以 (1*R*,5*S*,6*S*)-**5** 的投料质量计算]。

实验部分

(1*R*,5*S*)-3- 乙基双环 [3.2.0] 庚 -3- 烯 -6- 酮 [(1*R*,5*S*)-2]

室温，将化合物 **2**(55.0 g，0.40 mol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司)、(*R*)-2-(二苯基甲基)吡咯烷 (5.7 g，0.024 mol) 和 *N*- 甲基吡咯烷酮 (*N*-methylpyrrolidone，NMP，10 mL) 加至 200 mL 反应瓶中，溶清，待用。

室温，将 4- 吡啶甲醛 (30.0 g，0.28 mol)、*N*- 甲基吗啉 (40.5 g，0.40 mol) 和 NMP(275 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，搅拌，加入上述制得的溶液，升至 40 ～ 50 ℃反应 20 h。反应液降至室温，加入甲基叔丁基醚 (600 mL)，静置分层，有机相分别用 1 mol/L 盐酸 (500 mL) 和饱和氯化钠水溶液 (600 mL) 洗涤，然后减压蒸除溶剂，得无色油状物 (1*R*,5*S*)-**2**(16.5 g，30%)。纯度 98.5% [HPLC 归一化法：色谱柱 Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 A 为水，B 为乙腈，梯度洗脱 (0—10 min，A 70%—40%；10—20 min，A 40%—30%；20—25 min，A 30%—15%；25—35 min，A 15%—5%；35—45 min，A 5%)；检测波长 230 nm；柱温 40 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL]。*ee* 值 98.0% [HPLC 归一化法：色谱柱 Phenomenex Lux i-Amylose-3 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 乙腈和水 (体积比 62 ∶ 38)，等度洗脱；检测波长 230 nm；柱温 25 ℃；流速 0.4 mL/min；进样量 10 μL]。－940.80°(*c* 5，CH_3OH) [文献[10]：－940.82°(*c* 5，CH_3OH)]。^{1}H NMR(400 MHz，$CDCl_3$-*d*) δ: 5.25(d, 1H), 4.22(m, 1H), 3.18 ～ 3.26(m, 1H), 2.79 ～ 2.84(m, 3H), 2.32 ～ 3.36(d, 1H), 2.13 ～ 2.19(m, 2H), 1.08 ～ 1.12(t, 3H)。MS-ESI(*m*/*z*): 137.11[M+H]$^+$。

2-[(1*R*,5*S*)-3- 乙基双环 [3.2.0] 庚 -3- 烯 -6- 亚基] 乙酸叔丁酯 [(1*R*,5*S*)-3]

室温，将叔丁醇钾 (12.3 g，0.11 mol) 和 THF (140 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，搅拌中滴加膦酰基乙酸三乙酯 (30.27 g，0.12 mol，江西盛伟科技股份有限公司)，滴毕，搅拌 30 min 后加化合物 (1*R*,5*S*)-**2**(13.6 g，0.1 mol)，反应 3 h。向反应液中加入水 (140 mL) 和乙酸乙酯 (140 mL)，静置分层，水相用乙酸乙酯 (70 mL) 再次萃取，有机相合并后用饱和氯化钠水溶液 (140 mL) 洗涤，然后减压浓缩至干，得白色固体 (1*R*,5*S*)-**3**(21.4 g, 91.3%)，直接用于下步反应。

2-[(1*R*,5*S*)-3- 乙基 -6-(硝基甲基) 双环 [3.2.0]- 庚 -3- 烯 -6- 基] 乙酸叔丁酯 [(1*R*,5*S*)-4]

室温，将化合物 (1*R*,5*S*)-**3**(21 g，0.09 mol)、硝基甲烷 (18.3 g，0.3 mol) 和 1,8- 二氮杂双环 [5.4.0]- 十一碳 -7- 烯 (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene，DBU，50.2 g，0.2 mol) 加至 500 mL 反应瓶中，升至 30 ～ 40 ℃反应 6 h。向反应液中加入水 (230 mL) 和乙酸乙酯 (150 mL)，静置分层，水相用乙酸乙酯 (80 mL) 再次萃取，有机相合并后用饱和氯化钠水溶液 (120 mL) 洗涤，然后减压浓缩至干，得淡黄色固体 (1*R*,5*S*)-**4**(24.09 g，90.6%)，直接用于下步反应。

2-[(1*R*,5*S*)-3- 乙基 -6-(氨基甲基) 双环 [3.2.0]- 庚 -3- 烯 -6- 基] 乙酸叔丁酯 [(1*R*,5*S*)-5]

室温，将化合物 (1*R*,5*S*)-**4**(24 g，0.08 mol)、乙醇 (300 mL) 和雷尼镍 (5.9 g，质量分数 0.2%) 加至 1 L 反应瓶中，控温于 30 ～ 40 ℃，滴加 80%水合肼溶液 (21.9 g，0.35 mol)，滴毕，控温于 30 ～ 40 ℃反应 6 h。反应液过滤，滤液中加入活性炭 (14.8 g，质量分数 0.5%) 脱色 4 h，过滤，滤液减压浓缩至干，得白色固体 (1*R*,5*S*)-**5**(20.14 g，94.9%)，直接用于下步反应。

2-[(1*R*,5*S*,6*S*)-3- 乙基 -6-(氨基甲基) 双环 [3.2.0] 庚 -3- 烯 -6- 基] 乙酸叔丁酯 [(1*R*,5*S*,6*S*)-5]

室温，将化合物 (1*R*,5*S*)-**5**(27 g，0.075 mol) 和乙酸异丙酯 (250 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，搅拌下缓慢加入 D- 扁桃酸 (13.7 g，0.09 mol)，继续搅拌反应 5 ～ 6 h，有类白色固体析出。加入正庚烷 (250 mL)，降至 0 ～ 10 ℃析晶 2 ～ 3 h，抽滤，于 45 ℃减压干燥 5 h，得白色固体，即 (1*R*,5*S*,6*S*)-**5** 扁

桃酸盐（16.8 g），直接用于下步反应。

室温，将（1*R*,5*S*,6*S*）**-5** 扁桃酸盐（16.7 g，0.04 mol）和甲基叔丁基醚（250 mL）加至 500 mL 反应瓶中，搅拌下滴加 25% 碳酸钠水溶液（65 mL），滴毕，继续搅拌 20 min，静置分层，水相用甲基叔丁基醚（120 mL）再次萃取，有机相合并后用饱和氯化钠溶液（50 mL）洗涤，然后减压浓缩至干，得淡黄色油状物，即化合物（1*R*,5*S*,6*S*）**-5**（10.8 g，51%）。－98.44°（*c* 5，CH_3OH）[文献[10]：－98.43°（*c* 5，CH_3OH）]。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 4.59（s, 1H）, 4.11（s, 3H）, 2.31 ～ 2.39（m, 3H）, 2.03 ～ 2.09（m, 1H）, 1.70 ～ 1.71（m, 3H）, 1.34 ～ 1.38（m, 2H）, 1.25 ～ 1.28（m, 2H）, 0.69 ～ 0.72（m, 1H）, 0.30 ～ 0.34（m, 3H）。MS-ESI（*m*/*z*）: 210.15[M+H]$^+$。

苯磺酸美洛加巴林（1）

室温，将化合物（1*R*,5*S*,6*S*）**-5**（10.7 g，0.04 mol）、苯磺酸一水合物（21.2 g，0.12 mol）和乙腈（120 mL）加至 500 mL 反应瓶中，升至 30 ～ 35 ℃反应 30 h，反应过程逐渐有固体析出。降至 20 ～ 25 ℃，抽滤，滤饼用乙腈（40 mL）淋洗，抽滤，再于 45 ℃减压干燥 5 h，得白色粉末，即化合物 **1**（12.5 g，85%）。mp 169 ～ 172 ℃。HPLC 纯度 99.2%［HPLC 归一化法，条件同化合物（1*R*,5*S*）**-2**］。手性纯度 99.40%［HPLC 归一化法：色谱柱 Aurashell C_8 柱（4.6 mm×150 mm，2.7 μm）；流动相 正己烷、乙醇、三氟乙酸和三乙胺（体积比 90.5 ∶ 9.5 ∶ 0.1 ∶ 0.1），等度洗脱；检测波长 215 nm；柱温 40 ℃；流速 1 mL/min；进样量 10 μL］。－62.12°（*c* 5，CH_3OH）[文献[10]：－62.12°（*c* 5，CH_3OH）]。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 12.23（s, 1H）, 7.63 ～ 7.79（m, 2H）, 7.32 ～ 7.34（m, 3H）, 5.21（s, 1H）, 3.17（s, 2H）, 3.07（s, 1H）, 2.74 ～ 2.78（m, 1H）, 2.33 ～ 2.44（m, 3H）, 2.08 ～ 2.16（m, 3H）, 1.98 ～ 2.02（d, *J*=16 Hz,1H ）, 1.36 ～ 1.31（dd, *J*=8、12 Hz, 1H）, 1.02 ～ 1.06（t, *J*=8 Hz, 3H）。^{13}C NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 173.19, 150.13, 148.34, 129.10, 128.19, 125.93, 121.68, 52.38, 45.69, 42.42, 41.94, 37.02, 36.37, 30.87, 24.31, 12.82。MS-ESI（*m*/*z*）: 210.15[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] WOOLF C J, MANNION R J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management [J]. *Lancet*, 1999, **353**(9168): 1959-1964.

[2] ZIMMERMANN M. Pathobiology of neuropathic pain [J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, **429**(1-3): 23-37.

[3] MERSKEY H. Clarifying definition of neuropathic pain [J]. *Pain*, 2002, **96**(3): 408-409.

[4] 程志祥，吕　岩，刘先国，等. 中国神经病理性疼痛诊疗指南（2024 版）[J]. 中华疼痛学杂志，2024, **20**(4): 484-508.

[5] ZHANG Z, LIU X, SUO L, *et al*. The incidence of herpes zoster in China: a meta-analysis and evidence quality assessment [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023, **19**(2): 2228169.

[6] 金雨颖，马　柯. 离子通道药物在带状疱疹神经痛中的临床应用 [J]. 中国疼痛医学杂志，2021, **27**(2): 140-143.

[7] 姬宁宁，夏　明. 带状疱疹后神经痛研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志，2024, **30**(7): 485-493.

[8] CALANDRE E P, RICO-VILLADEMOROS F, SLIM M. Alpha$_2$delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use [J]. *Expert Rev Neurother*, 2016, **16**(11): 1263-1277.

[9] 陈　静，袁　芯，王　猛. 米洛巴林苯磺酸盐合成路线图解 [J]. 中国药物化学杂志，2023, **33**(11): 880-883.

[10] 第一三共株式会社. 用于制备二环 γ- 氨基酸衍生物的方法：中国，102356061A [P]. 2012-02-15.

[11] 第一三共株式会社. 经由克莱森重排制备双环化合物的方法：中国，103562170B [P]. 2015-09-02.