生物酶催化在手性胺类药物合成中的应用

衣学福[1]，朱怡君[2]
（1. 上药集团常州药业股份有限公司，江苏常州 213000；2. 常州制药厂有限公司，江苏常州 213018）

摘要：生物酶催化技术是以酶为核心进行催化反应的技术，具有反应条件温和、立体选择性高、环境污染小等优势，已广泛用于手性药物的合成。常见的生物酶催化反应类型包括酮还原酶、亚胺还原酶（IRED）、转氨酶（TA）、水解酶、氨基酸脱氢酶等。文章重点综述了 IRED 和 TA 的作用机制，及其在 15 例已上市手性胺类药物合成中的应用（其中 6 例已规模化生产应用），并展望了生物酶催化的多元化应用和未来发展方向。

关键词：生物酶催化；亚胺还原酶；转氨酶；手性胺类药物；合成；研究进展
中图分类号：R914.5；TQ460.38　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)01-0029-13
引用：衣学福，朱怡君．生物酶催化在手性胺类药物合成中的应用[J]．中国医药工业杂志, 2026, **57**(1)：29-41．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.01.002

Applications of Enzymatic Catalysis in the Synthesis of Chiral Amine Drugs

YI Xuefu[1], ZHU Yijun[2]
(*1. SPH Changzhou Pharmaceutical Co., Ltd., Changzhou 213000; 2. Changzhou Pharmaceutical Factory Co., Ltd., Changzhou 213018*)

ABSTRACT: Enzymatic catalysis, which uses enzymes as the core catalyst, has been widely applied in the synthesis of chiral drugs due to its advantages of mild reaction conditions, high stereoselectivity, and low environmental pollution. Common types of biocatalytic reactions include ketoreductase, imine reductase(IRED), transaminase(TA), hydrolase, and amino acid dehydrogenase. This paper focuses on the mechanisms of IRED and TA, as well as their applications in the synthesis of 15 marketed chiral amine drugs(with 6 cases having achieved large-scale production). It also provides an outlook on the diversified applications and future development directions of biological enzyme catalysis to address the opportunities and challenges of this technology in the future.

Key Words: biocatalysis; imine reductase; transaminase; chiral amine drug; synthesis; research progress

过去 10 余年，已上市药物中含有手性中心的占比已超过了 50%[1]，通常使用手性拆分法或手性助剂、手性源及手性催化等不对称合成法制备[2-3]。相较于化学不对称催化（通常需要高温、高压），生物酶催化具有反应条件温和、催化效率高、环境相对友好等优势[4]，但也存在反应速率低（往往需要数天）的不足。目前，生物酶已被广泛应用于手性药物合成[5-6]。

酶催化反应[7]中的酶，可按功能分为酮还原酶（ketoreductase，KRED）[8-9]、亚胺还原酶（imine reductase，IRED）、转氨酶（transaminase，TA）、水解酶[10-12]、醇脱氢酶[13]等。其中，IRED 和 TA 常被用于手性胺类药物的合成研究[14-15]。

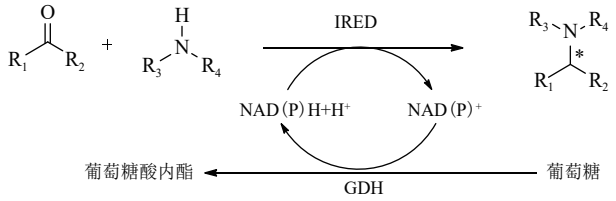
本文重点针对 IRED 和 TA 的催化机制，综述其在已上市药物中的应用，以期为生物酶催化的未来发展方向提供参考。

1 IRED

IRED 是一类可将前手性亚胺（C=N 化合物）不对称还原为相应胺化合物的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（磷酸）[nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate)，NAD(P)H] 依赖的氧化还原酶（图 1）。

收稿日期：2025-02-17
基金项目：常州市科技计划项目（CF20240088）
作者简介：衣学福，高级工程师，从事医药经营管理工作。

经过多年发展，越来越多的 IRED 被鉴定、报道，大幅拓展了 IRED 家族 [16]。



注：NAD(P)+为氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(磷酸)；
GDH为葡萄糖脱氢酶。

图 1　IRED 催化合成手性胺类化合物

Fig.1　Synthesis of Chiral Amine Compounds Catalyzed by IRED

RODRÍGUEZ-MATA 等 [17] 对 (*R*)-IRED 和 (*S*)-IRED 催化机制的推测分别如下。(*R*)-IRED 催化首先利用其 187 位的天冬氨酸与亚胺的氮原子形成氢键，将亚胺底物固定住，而后由 NAD(P)H 的活性氢对亚胺进行亲核加成，产生氮负离子，再由周边的电正性氨基酸或水分子提供质子，最后将氮负离子转化成胺并完成催化。(*S*)-IRED 催化则利用其 187 位的酪氨酸与亚胺形成氢键，起到固定底物和极化亚胺键的作用，而后由 NAD(P)H 的活性氢对亚胺进行亲核加成，最后通过酪氨酸的酚羟基提供质子形成胺并完成催化过程。具体如图 2 所示。

IRED 催化合成的代表性药物如下。

1.1　托法替布（tofacitinib，**1**）

1 是一种 Janus 激酶（Janus kinases，JAKs）抑制剂，临床上主要用于治疗类风湿性关节炎。2012 年 11 月，**1** 片剂最早经 FDA 批准上市；2019 年 12 月，**1** 缓释片（规格包括 11 和 22 mg）经 FDA 批准上市；2020 年 9 月，**1** 口服溶液获 FDA 批准上市。2017 年 3 月，枸橼酸托法替布片获批进入中国市场；2021 年 8 月，该盐型的缓释片获批进入中国市场。

(3*R*,4*R*)-3- 氨基 -*N*,4- 二甲基哌啶是 **1** 合成的关键手性胺中间体。中国科学院天津工业生物技术研究所朱敦明课题组 [18] 报道了一种酶促动态动力学拆分不对称还原胺化方法，用于制备顺式 -3- 氨基 -1- 苄基 -*N*,4- 二甲基哌啶及其衍生物，具体如图 3 所示。

首先，对实验室 IRED 酶库进行催化能力筛选，得到 2 个优势酶（转化率为 67% 和 79%），产物为对映体互补的顺式产物，即 2 个酶有较好的立体选择性及非对映选择性。同时，研究了不同的胺基供体对酶活性和立体选择性的影响，结果显示酶对受试胺供体均具有较高催化活性，且均偏向于生成顺式构型产物。当底物浓度为 100 mmol/L 时，目标产物 (3*R*,4*R*)-3- 氨基 -*N*,4- 二甲基哌啶的分离收率为

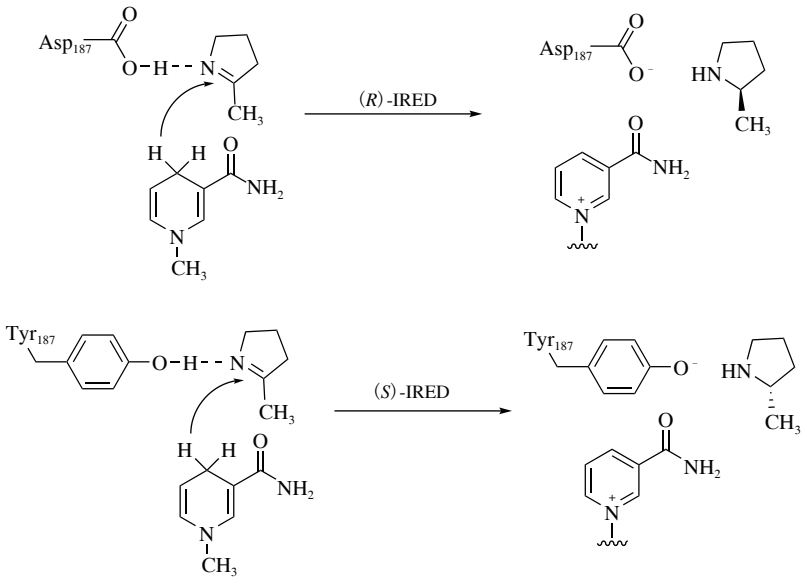


图 2　(*R*)-IRED 和 (*S*)-IRED 的催化机制

Fig.2　Catalytic Mechanisms of (*R*)-IRED and (*S*)-IRED

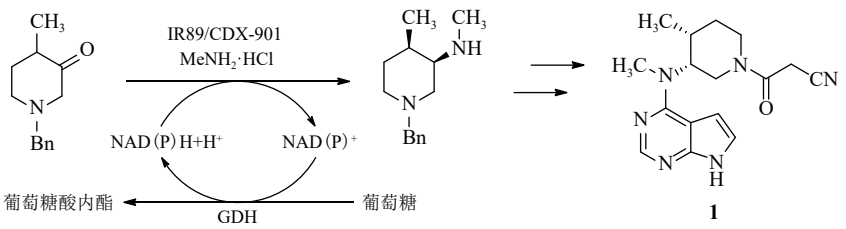


图 3　1 的合成路线

Fig.3　Synthetic Route of **1**

83%，对映体过量值（enantiomeric excesse value，*ee* 值）为 97%，非对映体比例（diastereomeric ratio，*dr*）均大于 99 ∶ 1；而原研工艺为化学拆分法，收率远低于 50%。该研究为 **1** 关键中间体的高效、绿色生产奠定了坚实基础。

1.2　阿布昔替尼（abrocitinib，**2**）

2 也是一种 JAKs 抑制剂，由辉瑞公司研发。2022 年 1 月，**2** 经 FDA 批准上市，临床上主要用于治疗复发性中度 / 重度特应性皮炎的成人患者。

2021 年，KUMAR 等 [19] 报道了一种工程化 IRED（S*p*RedAm-R3-V6），可直接催化环丁酮和甲胺反应，生成 *cis*- 环丁烷衍生物（**2** 的关键中间体），具体如图 4 所示。该人工改造酶比野生型的催化活性提高了 200 多倍，可在较低酶用量下（环丁酮用量的 1.5%）进行催化。底物浓度 100 g/L 时，采用该酶完成了 230 kg 的商业化生产规模，*dr* 值高达 99.5%，展现了巨大的工业化价值。

1.3　苏沃雷生（suvorexant，**3**）

3 是一种食欲素受体拮抗药，由默沙东公司研发。2014 年 8 月，**3** 经 FDA 批准上市，主要用于治疗失眠。

AFANASYEV 等 [20] 介绍了合成 **3** 的还原胺化方法，路线烦琐且收率较低。2020 年，中国科学院天津工业生物技术研究所吴洽庆课题组 [21] 利用 IRED 催化分子内不对称还原胺化，精准制备了一系列手性 1,4- 二氮䓬类化合物，具体如图 5 所示。对 **3** 关键中间体的（*R*）- 选择性亚胺还原酶进行单点饱和突变及迭代组合突变，获得了催化效率提高 61 倍的双突变体，后利用该突变体实现了 **3** 关键中间体的合成，收率 81%，*ee* 值大于 99%。

1.4　利舒地尔（ripasudil，**4**）

4 是由日本参天制药研发的一种 Rho 相关激酶抑制剂，临床上主要用于治疗青光眼和高眼压。2014 年，**4** 经日本独立行政法人医药品医疗器械综合机构（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency，PMDA）批准上市，目前在欧美、加拿大、新加坡进行Ⅲ期临床试验。

文献 [21] 报道，通过筛选前期建立的 48 个 IRED 酶库，筛选得到 1 个催化活性较高的酶；对其进行单点饱和突变及迭代组合突变，获得了催化效率提高 61 倍的双突变体——Y194F/D232H。随后，利用该双突变体制备了 100 mmol/L 的亚胺还原底物 **4'**，为合成 **4** 的重要中间体提供了环保、经济的方法，

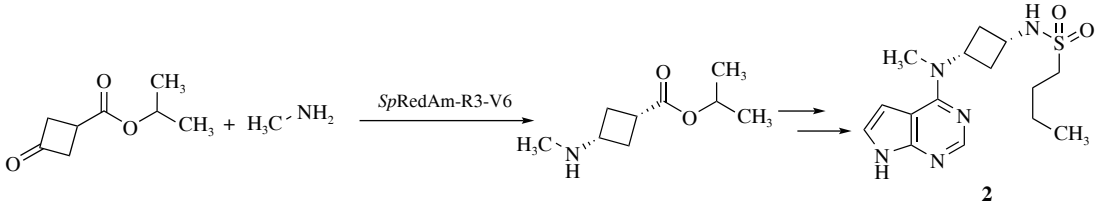


图 4　2 的合成路线

Fig.4　Synthetic Route of **2**

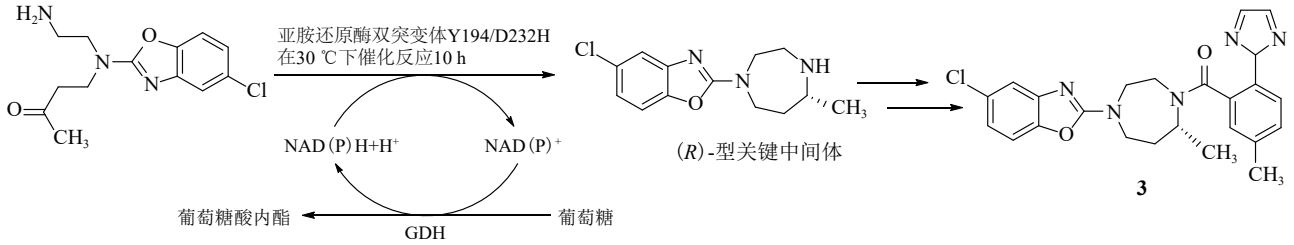


图 5　3 的合成路线

Fig.5　Synthetic Route of **3**

具体如图 6 所示。

1.5　拉罗替尼（larotrectinib，**5**）

5 是拜耳公司研发的全球首个不分肿瘤来源，可用于初始治疗的广谱靶向药，于 2018 年 11 月经 FDA 批准上市。

2022 年，华东理工大学郑高伟课题组 [22] 报道了一种工程化 IRED，用于 **5** 关键中间体（*R*）- 型 2- 取代的吡咯烷的合成，具体如图 7 所示。

该课题组从野生菌中筛选到天然 IRED，*Sc*IRED，随后解析了 *Sc*IRED 与 NAD(P)$^+$ 复合物的晶体结构，并与底物进行对接。经过 2 轮单点饱和突变定向进化，得到 4 个优势突变体，催化活性提升 70 倍以上。第 3 轮，对位于蛋白质结构柔性表面、可能影响酶稳定性的 15 个位点进行单点饱和突变，酶活提升 107 倍。最后，实现了千克级的（*R*）-2-（2,5- 二氟苯基）吡咯烷的不对称合成，反应规模达 20 L，（*R*）- 型关键中间体的分离产率达 82.5%，纯度大于 98.5%，*ee* 值大于 99%。

1.6　磷酸芦可替尼（ruxolitinib phosphate，**6**）

6 是一种选择性 JAK1/JAK2 酪氨酸激酶抑制剂，由 Incyte 和诺华公司合作研发。2011 年 11 月，**6** 经 FDA 批准上市，商品名为 Jakafi®，是首个用于治疗

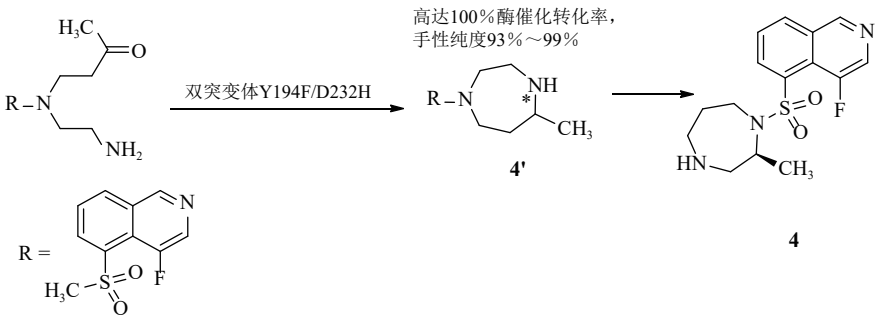


图 6　4 的合成路线

Fig.6　Synthetic Route of **4**

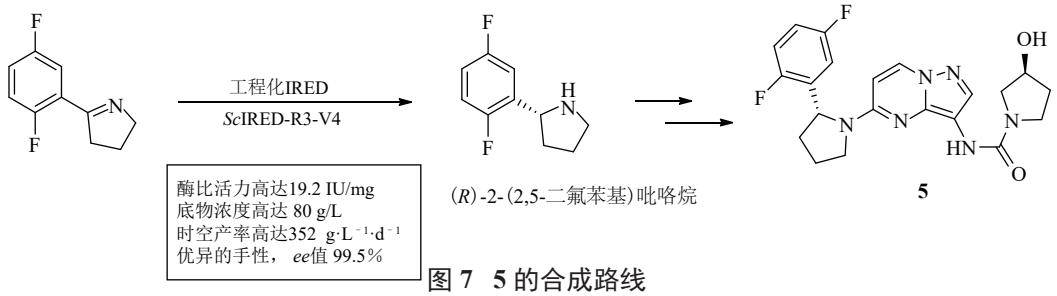


图 7　5 的合成路线

Fig.7　Synthetic Route of **5**

骨髓纤维化的药物。

2024 年，凯莱英医药集团将 **6** 关键中间体（*R*）-3- 环戊基 -3- 肼基丙腈作为目标产物，通过人工智能（artificial intelligence，AI）构建类过渡态，对仅具有微弱活性的 *Sc*IRED 进行筛选 [23]。按照预测所得的有益突变对 *Sc*IRED 进行 7 轮蛋白质工程改造，最终获得催化活性、化学选择性均优异的突变体，实现了 **6** 中间体的高效合成，转化率由小于 0.1% 提高至 98%，*ee* 值由 66% 提高至 99%，具体如图 8 所示。

相较于原研化学拆分法，上述路线不仅大幅提高了反应收率，还提供了一种 IRED 催化酮和肼直接反应生成肼类化合物的方法，并为几乎无活性的酶进行蛋白质工程改造提供了新思路。

1.7 他达拉非（tadalafil，**7**）

7 是由辉瑞公司研发的首个特异性磷酸二酯酶 5（phosphodiesterase type 5，PDE5）的选择性抑制剂。2003 年 11 月，**7** 经 FDA 批准上市，主要用于治疗成年男性勃起功能障碍。**7** 结构中含有 2 个手性中心，其中手性结构 1- 芳基四氢 -*β*- 咔啉（1-aryltetrahydro-*β*-carboline），是天然产物和药物中的重要亚结构。

2022 年，武汉大学瞿旭东课题组 [24] 运用信息学和突变分析将 IRED IR45（用于将 1- 芳基二氢异喹啉转化为四氢异喹啉）进行改造，确定了其与底物 1- 苯基二氢 -*β*- 咔啉的临界结合模式。对 IR45 的关键残基 L228'、M250' 和 E251' 完成工程化改造后，获得的突变体显著提高了酶的底物耐受性，可高效、立体选择性地合成一系列邻位、间位、对位和多取代（*S*）-1- 苯基四氢 -*β*- 咔啉。此外，将酶促亚胺还原和全细胞 *N*- 甲基化结合，进一步设计经济、高效的合成策略，能将底物二氢 -*β*- 咔啉直接合成为（*S*）-*N*- 甲基 1- 苯基四氢 -*β*- 咔啉，具体如图 9 所示。

该研究不仅为重要的 1- 芳基四氢 -*β*- 咔啉骨架的生物合成提供了有效途径，而且显著扩展了 IRED 的底物特异性，有助于拓展 IRED 在其他空间位阻胺合成中的广泛应用。

1.8 右美沙芬（dextromethorphan，**8**）

吗啡衍生物 **8** 是罗氏公司研发的中枢镇咳药，其片剂于 1958 年 5 月已被 FDA 批准上市。1982 年，**8** 缓释混悬液在美国上市并作为非处方药销售，由于疗效和安全性优异，已成为使用较广泛的止咳药之一。

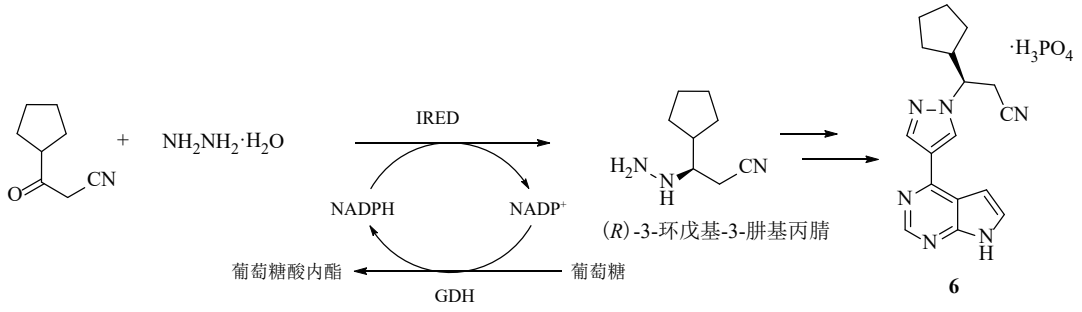


图 8　6 的合成路线

Fig.8　Synthetic Route of **6**

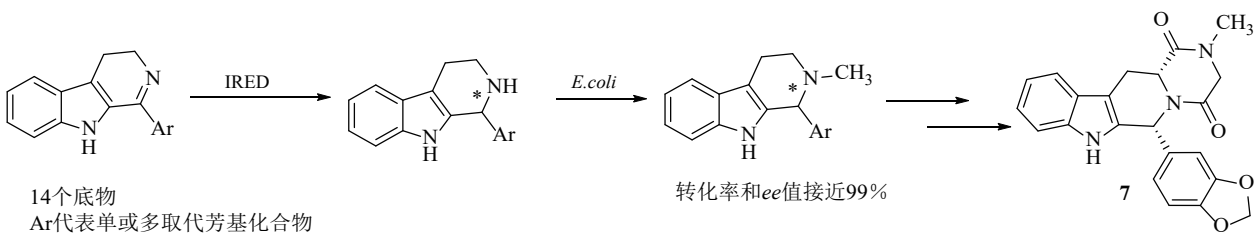


图 9　7 的合成路线

Fig.9　Synthetic Route of **7**

(*S*)-1-(4-甲氧基苄基)-1,2,3,4,5,6,7,8-八氢异喹啉是合成右美沙芬的分子支架，受到广泛关注。朱敦明课题组[25]通过酶工程改造，得到代号为M4的IRED突变体(*S*)-IR61V69Y/P123A/W179G/F182I/L212V，其催化效率比野生型IR61提高了766倍。M4可将1-(4-甲氧基苄基)-3,4,5,6,7,8-六氢异喹啉完全转化为(*S*)-型，分离产率77%，*ee*值大于99%，时空产率为542 $g·L^{-1}·d^{-1}$，提示其在工业应用中具有较大潜力。具体如图10所示。

1.9　琥珀酸索利那新(solifenacin succinate，**9**)

9是安斯泰来公司研发的一种M受体拮抗药，2004年被EMA和美国FDA同时批准上市，临床上主要用于治疗膀胱过度活动症患者伴有的尿失禁和/或尿频、尿急。

2023年，浙江大学吴起课题组[26]设计了一种由工程化IRED催化分子体积较大的*N*-环丙基甲基-1-芳基-1-苯基甲胺发生不对称合成的方法，具体如图11所示。采用前期工作中开发的“聚焦理性迭代定点突变(focused rational iterative site-specific mutagenesis，FRISM)”策略，选择IR-14作为后续蛋白质工程的起始酶，经过仅几十个突变体筛选，即得到对映选择性显著提高的突变体M176A和T240F，二者都表现出较宽的底物范围，且制备规模显示了生物转化的实际效用。该研究结果大幅扩展了IRED的大分子亚胺底物范围，为IRED的底物特异性提供了新的思路。

1.10　罗替戈汀的合成(rotigotine，**10**)

10由日本大冢制药公司研发，是首个通过透皮贴剂实现经皮给药的多巴胺受体激动药。2007年5月，**10**经FDA批准上市，主要用于治疗早期帕金森病(Parkinson disease，PD)。

2021年，CITOLER等[27]设计了酶促合成方法，用于合成一系列具有药用价值的2-氨基四氢萘和3-氨基萘衍生物。在该方法中，多个IRED(pIR221、pIR88、pIR112、pIR48等)与甲酸脱氢酶介导的辅因子恢复系统结合，通过酮还原胺化反应生成了结构多样的伯胺，并应用于**10**的合成上，具体如图12所示。

2　TA

TA属于5'-磷酸吡哆醛(pyridoxal 5'-phosphate，

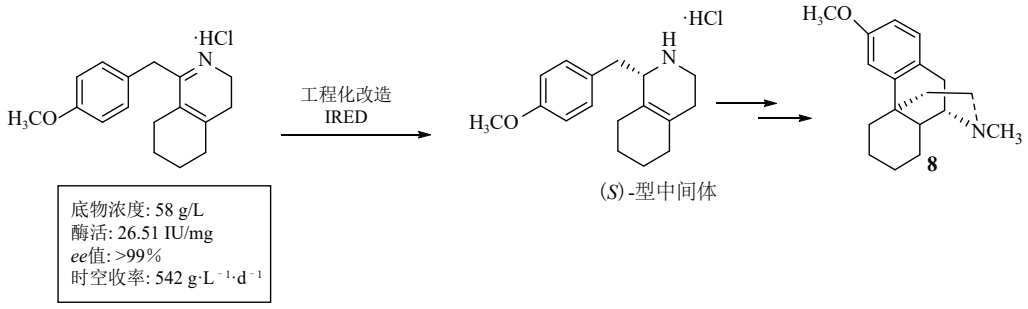


图10　8的合成路线

Fig.10　Synthetic Road of **8**

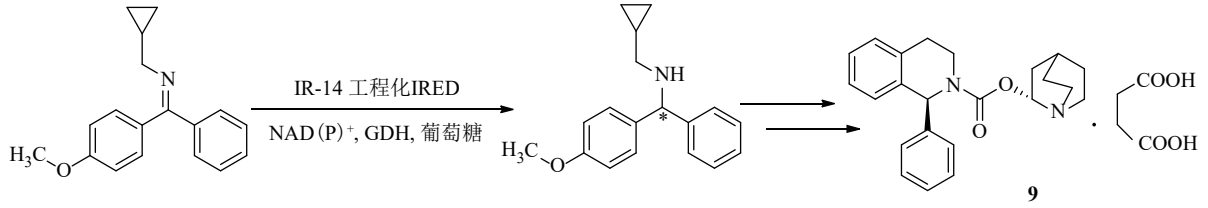


图11　9的合成路线

Fig.11　Synthetic Route of **9**

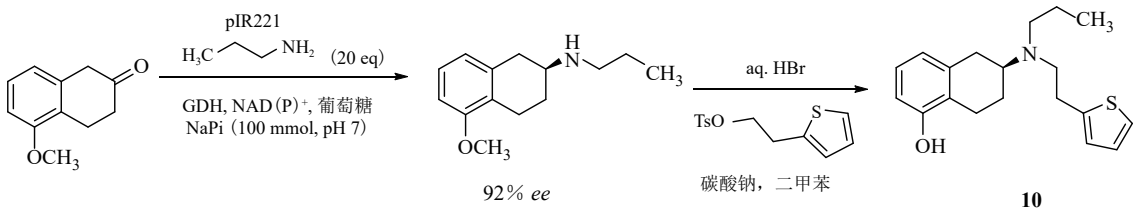


图 12　10 的合成路线

Fig.12　Synthetic Route of **10**

PLP）依赖的酶家族，能可逆性地催化氨基从氨基供体到氨基受体的转移，一步反应即可生成手性胺化合物[28-30]。

根据转移氨基在碳链上的位置，可分为 *α*-TA 和 *ω*-TA。前者只转移 *α* 碳上的氨基，催化 *α*- 氨基酸与 *α*- 酮酸之间的氨基转移反应；后者的底物是非 *α*- 氨基酸或非 *α*- 酮酸，即 *ω*-TA 有潜力催化任意结构的酮酸、酮、醛、胺，因此常被用于生物催化制备手性胺和非天然氨基酸[31]，具体如图 13 所示。

ω-TA 催化的反应由 2 个可逆半反应组成，遵循双底物乒乓反应机制，包括氨基供体的氧化脱氨反应和氨基受体的还原性胺化反应[29]，具体如图 14 所示。

TA 结构中的赖氨酸残基在此催化过程中起到关键作用。对于（*S*）- 选择性和（*R*）- 选择性 TA，催化残基赖氨酸分别位于 PLP 的 *si* 面和 *re* 面，不同的结合方向将导致产生不同构象的手性化合物。对于不同来源的 *ω*-TA，其底物结合区域的氨基酸具有一定的特异性，基于该模式产生的空间位阻效应，使得野生型 *ω*-TA 往往具有明显的底物偏好性，对大位阻的底物催化效率较低[31]。

TA 催化合成的代表性药物如下。

2.1　西他列汀（sitagliptin，**11**）

11 是由默克公司研发的一款二肽基肽酶 -4（dipeptidyl peptidase-4，DPP-4）抑制剂，2006 年 10 月经 FDA 批准上市，临床上用于治疗 2 型糖尿病。

11 的化学合成需高压氢化条件，涉及手性铑催化剂，且产物 *ee* 值仅 97%[32]。SAVILE 等[33] 利用定向进化技术对源自节杆菌（*Arthrobacter*）的 TA 进行结构改造，通过理性设计（饱和突变与随机突变相结合的方法）产生了 36 480 个突变体，再以反相 HPLC 法筛选所得突变体，从中挑选出具有工业化应用价值的突变体 ATA117。相较于原有工艺[32]，生物催化工艺不涉及稀有重金属铑，单位时间产能提高了 56%，产率由 84% 提高至 90%～ 95%，废物减少 19%，产物 *ee* 值可达 99.95%。具体如图 15 所示。

2.2　沙库巴曲缬沙坦钠（sacubitril valsartan sodium，LCZ696，**12**）

12 是诺华研发的全球首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（angiotensin receptor-neprilysin inhibitor，ARNI）类药物。2015 年 7 月，**12** 经 FDA 批准上市，临床上主要用于治疗心力衰竭和高血压。

12 的原研合成工艺为不对称加氢催化，涉及的金属催化剂价格昂贵[34]。NOVICK 等[35] 从（*S*）- 选择性 *ω*-TA 中筛选出对沙库巴曲的前体酮具有初始催化活性的 ATA217，通过半理性设计，经 11 轮突

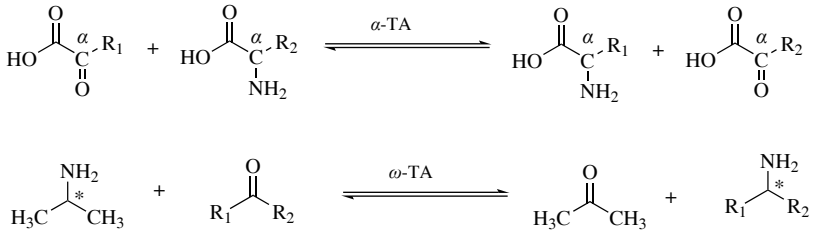


图 13　*α*-TA 和 *ω*-TA 的催化转氨反应

Fig.13　Transamination Reactions Catalyzed by *α*-TA or *ω*-TA

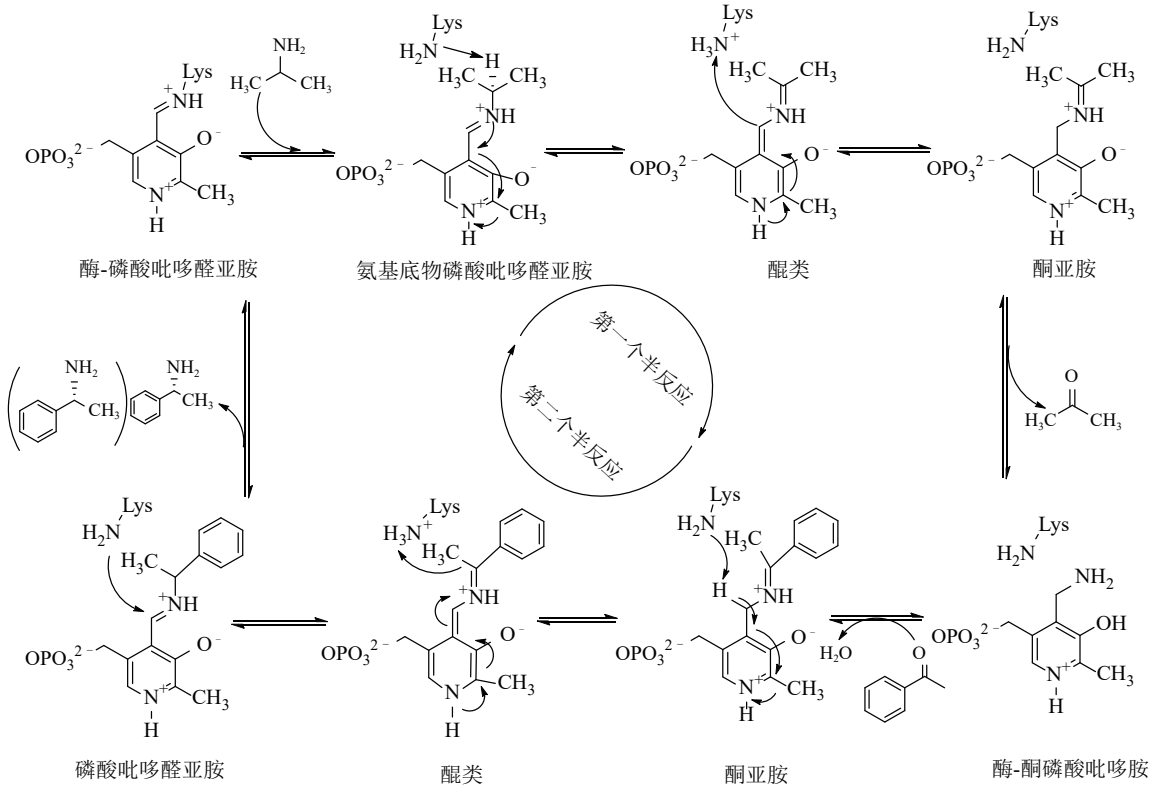


图 14　*ω*-TA 催化机制

Fig.14　Catalytic Mechanisms of *ω*-TA

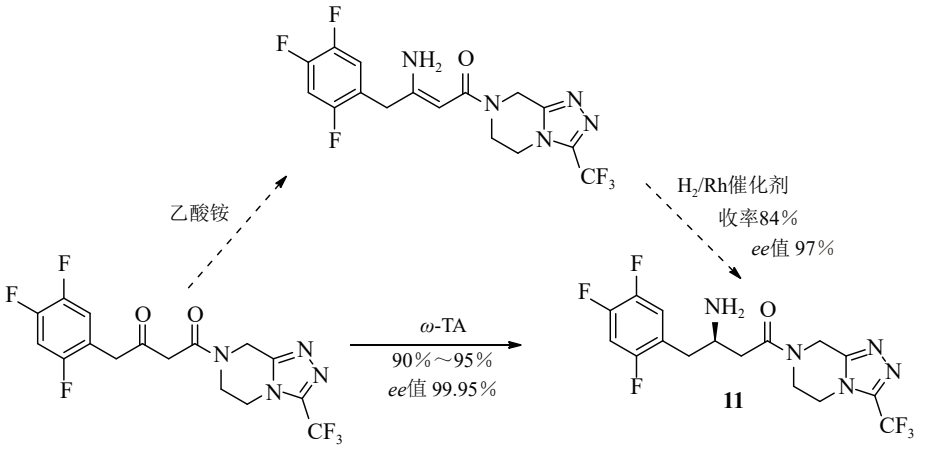


图 15　11 的合成路线

Fig.15　Synthetic Route of **11**

变获得具有 26 个突变位点的突变体 CDX-043（催化活性较初始的 ATA217 提高了 50 万倍）。采用 CDX-043 进行生产批验证，结果显示发酵能产生约 200 kg 酶产品（冻干澄清细胞裂解液），可用于生产 6 批沙库必曲的前体酮（每批 3.5 kg），*dr* 值大于 99.9%。具体如图 16 所示。

2.3　瑞美吉泮（rimegepant，**13**）

13 是美国辉瑞公司研发的一种降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide，CGRP）受体拮抗药。2020 年 2 月，**13** 经 FDA 批准上市，主要用于

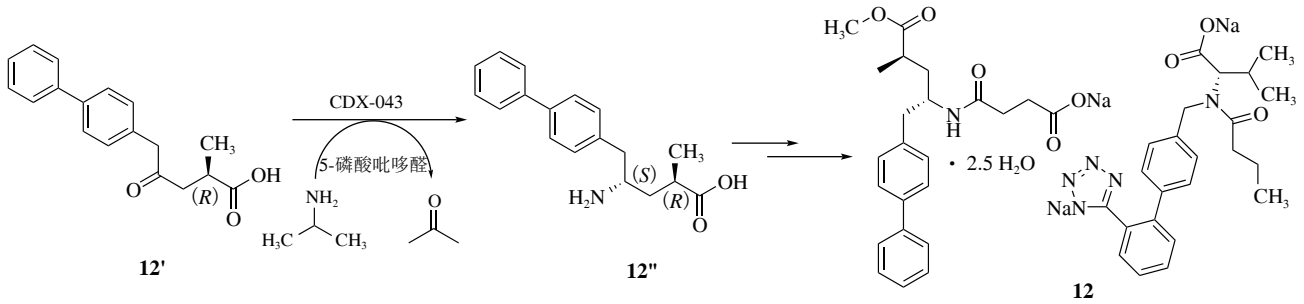


图 16 12 的合成路线

Fig.16 Synthetic Route of **12**

成人有先兆或无先兆偏头痛的急性治疗，以及成人发作性偏头痛的预防性治疗。

目前，**13** 关键手性中间体 **13'** 的生产过程[36]涉及过渡金属催化剂，2 步高压还原胺化反应中使用的金属催化剂价格高昂，且 2 步收率仅 55%，具体如图 17 所示。

2022 年，凯莱英公司使用了“substrate walking”的策略，利用空间位阻较小的底物类似物为底物，通过改造 TA 活性，向所需目标底物接近[37]。经过 2 轮筛选，成功获得了对目标底物有 0.02%转化效果的突变体，实现了酶活性的“从无到有”，打开了“从 0 到 1”的局面。然后，采用定向进化策略，经多轮突变得到优势突变体，并对反应条件进行优化。最终完成公斤级的放大试验，并设计了高效的后处理工艺，最终产品的分离收率达到 80.2%，*dr* 值 99.5%，纯度 99.9%。该反应显示出酶法合成 **13** 关键中间体的工业应用潜力，具体如图 17 所示。

2.4 乌布吉泮（ubrogepant，**14**）

14 是由艾伯维公司研发的首个获批的 CGRP 受体拮抗药，于 2019 年 12 月经 FDA 批准上市，主要用于治疗急性偏头痛。

14 有 2 个关键前体，内酰胺 **14'** 及螺酸 **14''**，通过缩合反应制备 **14**，具体如图 18 所示。

内酰胺 **14'** 的关键前体可通过动态动力学转氨反应制备。YASUDA 等[38]以消旋的酮为底物，经酶 ATA-426 通过动态动力学转氨反应合成前体

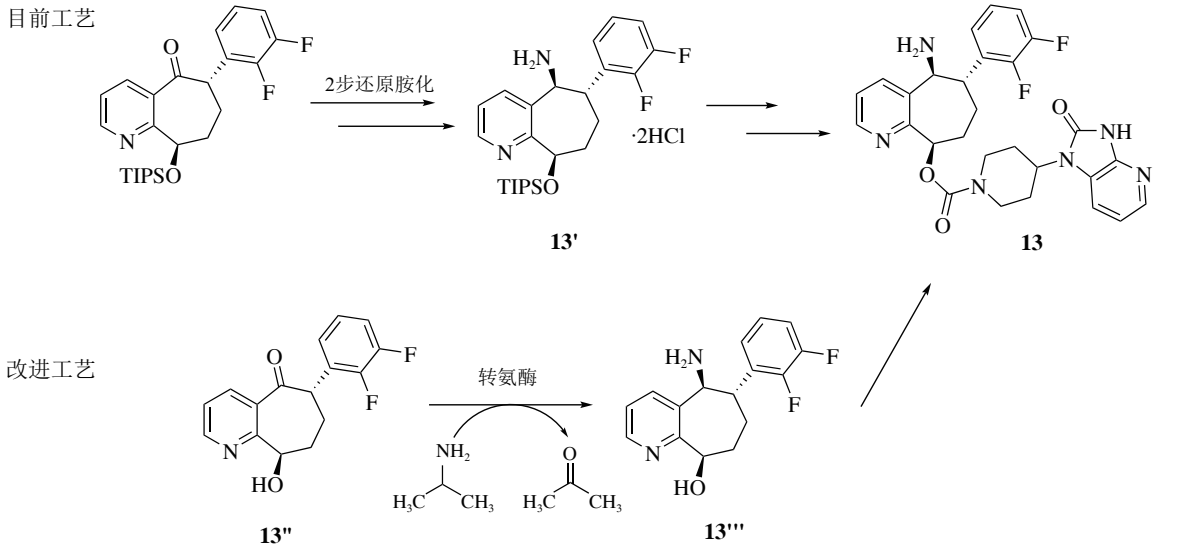


图 17 13 的合成路线

Fig.17 Synthetic Routes of **13**

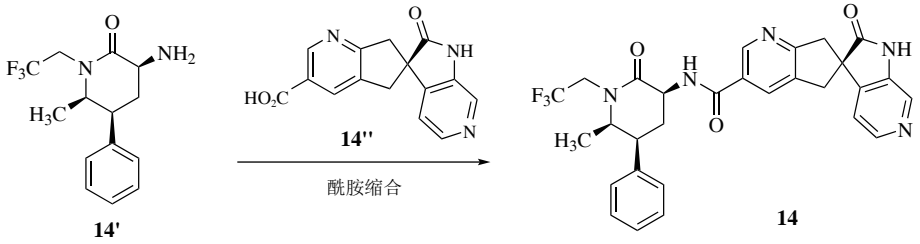


图 18　14 的合成路线

Fig.18　Synthetic Route of **14**

14'''（该前体含有 3 个手性中心）。通过设计高温（55 ℃）、强碱性（pH 10.5）及高有机溶剂含量（50% DMSO）的反应条件，实现了底物快速消旋化。同时，为使酶能在严苛的反应条件下保持催化活性及良好的手性选择性，对酶进行针对性定向进化，最终实现在 50 g/L 底物条件下反应 24 h，收率达 92%，产品 *dr* 值为 60 ∶ 1，产品提纯收率可达 80%。具体如图 19 所示。

2.5　甲磺酸尼拉帕利（niraparib tosilate，**15**）

15 是再鼎医药研发的一种多腺苷二磷酸核糖聚合酶［poly（ADP-ribose）polymerase，PARP］抑制剂。2017 年 3 月，**15** 经美国 FDA 批准上市，临床上主要治疗对含铂化疗完全或部分缓解的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌。

2017 年，Merck 研发团队 [39] 针对 TA 进行筛选，用 5-PLP 作为辅酶，异丙胺作为胺供体，酶 ATA-301 对不同 R 基团底物 **15'** 的转化率和对映选择性均大于 99%，但当底物 R 为甲基时会引起甲酯水解。因此，选择用异丙酯底物与酶 ATA-301 进一步反应优化，异丙酯反应所得产物手性内酰胺 **15''** 的收率为 86%，*ee* 值大于 99%。后续经碳氮键偶联对接，得目标产物 **15**。该路线具有工业化前景，具体如图 20 所示。

3　结语

本文针对 IRED 和 TA 这两类酶，分别阐述了其催化机制，TA 由于反应机制方面的限制，催化前需使手性酮转化成手性伯胺；而 IRED 是一种依赖于辅酶 NAD(H) 或 NADP(H) 的还原酶，可催化亚胺底物还原为手性胺，且不局限于伯胺，拓展了生物酶在手性胺合成方面的应用。本文还综述了二者在已上市手性胺类药物中的合成应用，进一步深化生物酶催化技术在手性药物不对称合成中的应用。

除了合成复杂小分子，生物酶催化技术还促进了新药开发和规模化制备。新的应用领域还包括酶法 DNA 合成、治疗性寡核苷酸的生成以及塑料废弃物的升级和回收利用 [40]，推动了药物合成领域向着绿色可持续方向不断发展。但酶催化技术也存在诸多问题，例如酶的稳定性、反应底物的限制、催化反应的后处理困难（如难过滤、分离）等。另外，酶的残留也要严格控制和检测，ICH 对于原料药中酶蛋白残留有严格的质量要求。

未来，随着人工智能和机器学习技术的不断进步，酶的设计效率将大幅提升。①从酶的定向进化、定点突变、酶的固定化 [41-42] 等方向研究，提高酶对

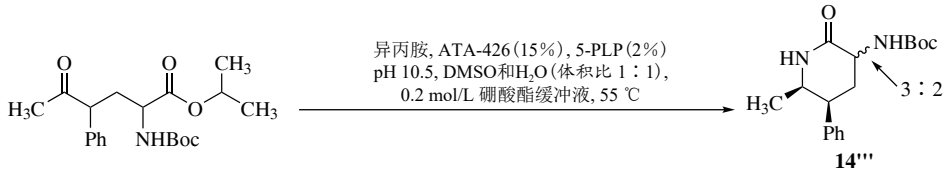


图 19　14 关键中间体 14''' 的合成

Fig.19　Synthesis of the Key Intermediate **14'''** of **14**

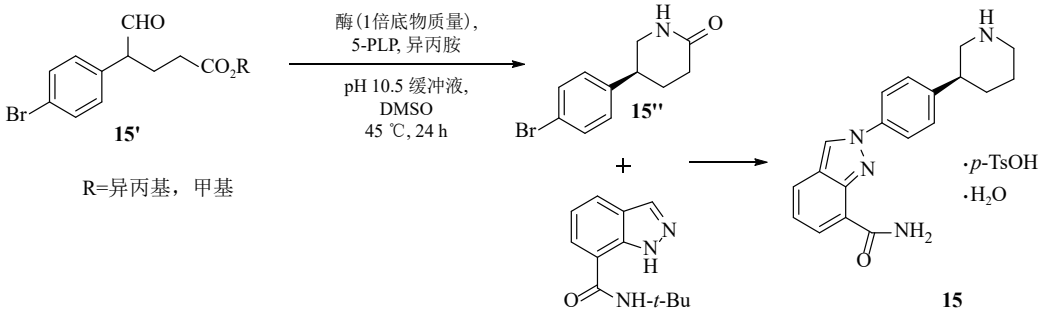


图 20　15 的合成路线

Fig.20　Synthetic Road of **15**

底物的普适性、热稳定性及有机溶剂耐受性，从而实现工业化生产。②生物催化多种交叉学科的综合运用。例如，多酶级联反应与化学生物催化的发展为药物合成路线的设计和安全的工艺开发提供全新途径[43]，通过进一步整合多种催化方式（光催化或电催化）来提升催化效率等[44]。

参考文献：

[1] MCVICKER R U, O'BOYLE N M. Chirality of new drug approvals (2013—2022): trends and perspectives [J]. *J Med Chem*, 2024, **67**(4): 2305-2320.

[2] TAMATAM R, SHIN D Y. Asymmetric synthesis of US-FDA approved drugs over five years (2016—2020): a recapitulation of chirality [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2023, **16**(339): 1-61.

[3] 朱怡君, 宦玉亮, 冷卫东, 等. 叔丁基亚磺酰胺在手性胺类药物合成中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(5): 621-630.

[4] REISENBAUER J C, SICINSKI KM, ARNOLD F H. Catalyzing the future: recent advances in chemical synthesis using enzymes [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2024, **83**: 102536.

[5] FRANCE S P, LEWIS R D, MARTINEZ C A. The evolving nature of biocatalysis in pharmaceutical research and development [J]. *JACS Au*, 2023, **3**(3): 715-735.

[6] CHENG F, CHEN X L, XIANG C, *et al*. Fluorescence-based high-throughput screening system for *R*-*ω*-transaminase engineering and its substrate scope extension [J]. *Appl Microbiol Biot*, 2020, **104**(7): 2999-3009.

[7] HECKMANN C M, PARADISI F. Looking back: a short history of the discovery of enzymes and how they became powerful chemical tools [J]. *ChemCatChem*, 2020, **12**(24): 6082-6102.

[8] 汤佳伟, 陈　浩, 张露文, 等. 羰基还原酶酶库的构建及其在手性醇制备中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(9): 1337-1344.

[9] HUANG C, LIU J, FANG J, *et al*. Ketoreductase catalyzed (dynamic) kinetic resolution for biomanufacturing of chiral chemicals [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, **10**: 929784.

[10] VERMA S V, CHOUDHARY R N, KANADJE A P, *et al*. Diversifying arena of drug synthesis: in the realm of lipase mediated waves of biocatalysis [J]. *Catalysts*, 2021, **11**(11): 1328.

[11] TANG X L, WEN P F, ZHENG W, *et al*. Bidirectional regulation of nitrilase reaction specificity by tuning the characteristic distances between key residues and substrate [J]. *ACS Catal*, 2023, **13**: 10282-10294.

[12] CAO F, LI Y Q, MAO X M. Recent development in catalytic mechanisms and applications of microbial epoxide hydrolases [J]. *Synbio J*, 2020, **1**(5): 528-539.

[13] LIU X S, WU Y L, ZHAN P, *et al*. State-of-the-art for alcohol dehydrogenase development and the prospect of its applications in bio-based furan compounds valorization [J]. *Synbio J*, 2023, **4**(6): 1122-1139.

[14] YANG L, QU X D. Application of imine reductase in the synthesis of chiral amines [J]. *Synbio J*, 2022, **3**(3): 516-529.

[15] 郭　翔, 汤佳伟, 倪国伟, 等. *ω*-转氨酶高通量筛选方法的研究进展以及在制药工业的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(4): 574-582.

[16] ZHANG Y H, CHEN F F, LI B B, *et al*. Stereocomplementary synthesis of pharmaceutically relevant chiral 2-aryl-substituted pyrrolidines using imine reductases [J]. *Org Lett*, 2020,

22(9): 3367-3372.

[17] RODRÍGUEZ-MATA M, FRANK A, WELLS E, *et al*. Structure and activity of NADPH-dependent reductase Q1EQE0 from *Streptomyces kanamyceticus*, which catalyses the *R*-selective reduction of an imine substrate [J]. *ChemBioChem*, 2013, **14**(11): 1372-1379.

[18] ZHAN Z, XU Z, YU S, *et al*. Stereocomplementary synthesis of a key intermediate for tofacitinib via enzymatic dynamic kinetic resolution-reductive amination [J]. *Adv Synth Catal*, 2022, **364**(14): 2380-2386.

[19] KUMAR R, KARMILOWICZ M J, BURKE D, *et al*. Biocatalytic reductive amination from discovery to commercial manufacturing applied to abrocitinib JAK1 inhibitor [J]. *Nat Catal*, 2021, **4**: 775-782.

[20] AFANASYEV O I, KUCHUK E, USANOV D L, *et al*. Reductive amination in the synthesis of pharmaceuticals [J]. *Chem Rev*, 2019, **119**(23): 11857-11911.

[21] XU Z, YAO P, SHENG X, *et al*. Biocatalytic access to 1,4-diazepanes via imine reductase-catalyzed intramolecular asymmetric reductive amination [J]. *ACS Catal*, 2020, **10**(15): 8780-8787.

[22] CHEN Q, LI B B, ZHANG L L, *et al*. Engineered imine reductase for larotrectinib intermediate manufacture [J]. *ACS Catalysis*, 2022, **12**(23): 14795-14803.

[23] HUANG A P, ZHANG X W, YANG Y M, *et al*. Biocatalytic synthesis of ruxolitinib intermediate via engineered imine reductase [J]. *J Org Chem*, 2024, **89**(16): 11446-11454.

[24] ZHU J, YANG L, WU J, *et al*. Engineering imine reductase for efficient biosynthesis of 1-aryl-tetrahydro-*β*-carbo-lines and their *N*-methylation products [J]. *ACS Catal*, 2022, **12**: 9823-9830.

[25] LIN X F, LI Y, XU Z F, *et al*. Engineered imine reductase for asymmetric synthesis of dextromethorphan key intermediate [J]. *Org Lett*, 2024, **26**(21): 4463-4468.

[26] ZHOU H N, CHUANG P, XU L, *et al*. Asymmetric synthesis of bulky *N*-cyclopropylmethyl-1-aryl-1-phenylmethylamines catalyzed by engineered imine reductases [J]. *Org Lett*, 2023, **25**(36): 6688-6692.

[27] CITOLER J, HARAWA V, MARSHALL J R, *et al*. Synthesis of pharmaceutically relevant 2-aminotetralin and 3-aminochroman derivatives via enzymatic reductive amination [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, **60**(46): 24456-24460.

[28] KELLY S A, MIX S, MOODY T S, *et al*. Transaminases for industrial biocatalysis: novel enzyme discovery [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, **104**(11): 1-14.

[29] MENG Q L, RAMÍREZ-PALACIOS C, CAPRA N, *et al*. Computational redesign of an *ω* transaminase from pseudomonas jessenii for asymmetric synthesis of enantiopure bulky amines [J]. *ACS Catalysis*, 2021, **11**(17): 10733-10747.

[30] CUI Y M, GAO Y D, YANG L C. Transaminase catalyzed asymmetric synthesis of active pharmaceutical ingredients [J]. *Green Synth Catal*, 2025, **6**(4): 359-378.

[31] VIKHRANKAR S S, SATBHAI S, KULKARNI P, *et al*. Enzymatic routes for chiral amine synthesis: protein engineering and process optimization [J]. *Biologics*, 2024, **18**:165-179.

[32] CLAUSEN A M, DZIADUL B, CAPPUCCIO K L, *et al*. Identification of ammonium chloride as an effective promoter of the asymmetric hydrogenation of a *β*-enamine amid [J]. *Org Process Res Dev*, 2006, **10**(4): 723-726.

[33] SAVILE C K, JANEY J M, MUNDORFF E C, *et al*. Biocatalytic asymmetric synthesis of chiral amines from ketones applied to sitagliptin manufacture [J]. *Science*, 2010, **329**(5989): 305-309.

[34] GU X X, ZHAO J B, CHEN L, *et al*. Application of transition-metal catalysis, biocatalysis, and flow chemistry as state-of-the-art technologies in the synthesis of LCZ696 [J]. *J Org Chem*, 2020, **85**(11): 6844-6853.

[35] NOVICK S J, DELLAS N, GARCIA R, *et al*. Engineering an amine transaminase for the efficient production of a chiral sacubitril precursor [J]. *ACS Catalysis*, 2021, **11**(6): 3762-3770.

[36] LEAHY D K, FAN Y, DESAI L V, *et al*. Efficient and scalable enantioselective synthesis of a CGRP antagonist [J]. *Org Lett*, 2012, **14**(18): 4938-4941.

[37] NOVICK Y L, JIAO X C, WANG Z J, *et al*. Engineering a transaminase for the effcient synthesis of a key intermediate for rimegepant [J]. *Org Process Res Dev*, 2022, **26**:1971-1977.

[38] YASUDA N, CLEATOR E, KOSJEK B, *et al*. Practical asymmetric synthesis of a calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist ubrogepant [J]. *Org Process Res Dev*, 2017, **21**(11): 1851-1858.

[39] CHUNG C K, BULGER P G, BELYK K M, *et al*. Process development of C-N cross-coupling and enantioselective biocatalytic reactions for the asymmetric synthesis of niraparib [J]. *Org Process Res Dev*, 2014, **18**(1): 215-227.

[40] BULLER R, LUTZ S, KAZLAUSKAS R J, *et al*. From nature to industry: harnessing enzymes for biocatalysis [J]. *Science*, 2023, **382**(6673): eadh8615.

[41] 胡 畔, 吴小凡, 黄则度, 等. 固定化羰基还原酶在连续流合成中的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(12): 421-434.

[42] O'CONNELL A, BARRY A, BURKE A J, *et al*. Biocatalysis: landmark discoveries and applications in chemical synthesis [J]. *Chem Soc Rev*, 2024, **53**(6): 2828-2850.

[43] BENÍTEZ-MATEOS A I, PADROSA D R, PARADISI F, *et al*. Multistep enzyme cascades as a route towards green and sustainable pharmaceutical syntheses [J]. *Nat Chem*, 2022, **14**(5): 489-499.

[44] YANG M, CHEN B, HUANG X Q. Recent advances in photoenzymatic synthesis [J]. *Synth Biol J*, 2023, **4**(4): 651-675.

