法硼巴坦的合成研究进展

汤红霞[1,2]，梁嘉伟[1]

（1. 浙江省台州医院，浙江临海 317000；2. 台州市药物治疗与转化研究重点实验室，浙江临海 317000）

摘要：法硼巴坦（**1**）是一种含硼的新型 *β*- 内酰胺酶抑制剂，与美罗培南联用可治疗复杂性尿路感染。上述 2 种药物的复方制剂具有良好的安全性及疗效，市场需求大，因此研究 **1** 的工业化合成方法具有重要意义。文章归纳了目前报道的 **1** 合成路线。一类路线是先经手性酶拆分，得对映异构体（*R*）-3- 羟基 -4- 戊烯酸叔丁酯，再经 Matteson 反应构建手性硼酯中间体。采用连续流工艺进行 Matteson 反应，可提高效率和安全性。另一类路线是利用 Ellman 手性亚胺进行不对称硼烷加成，高选择性地生成手性硼酯中间体，再经脱保护、环化得目标产物 **1**。该路线原料易得、条件温和、安全环保。通过 NiH 催化氢酰胺化的路线可一步由烯基硼酸酯制备手性硼酯中间体，无需手性辅剂或贵金属催化剂，但不适合工业化生产。该文对比分析了不同路线的优势与局限性，期望 **1** 的合成可向步骤简化、效率提高、条件温和及工艺绿色化的方向发展。

关键词：法硼巴坦；尿路感染；细菌性肺炎；合成；流动化学；不对称合成；研究进展

中图分类号：TQ460.6；R978.1^{+}9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2026)07-0756-08

引用：汤红霞, 梁嘉伟. 法硼巴坦的合成研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(7): 756-763. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.07.002

Research Progress on the Synthesis of Vaborbactam

TANG Hongxia[1,2], LIANG Jiawei[1]

(*1. Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Linhai 317000; 2. Taizhou Key Lab. of Pharmaceuticals Therapy and Translation Research, Linhai 317000*)

ABSTRACT: Vaborbactam (**1**) is a novel boron-containing *β*-lactamase inhibitor. Used in combination with meropenem, it can treat complicated urinary tract infections. This combination therapy exhibits a favorable safety profile and robust clinical efficacy alongside substantial market demand, making research into its industrial synthetic routes highly significant. This review summarizes the currently reported synthetic routes of **1**. One category of routes firstly utilized chiral enzymatic resolution to obtain the enantiomer *tert*-butyl (*R*)-3-hydroxy-4-pentenoate, followed by a Matteson reaction to construct the chiral boronate intermediate. Adopting continuous flow technology for the Matteson reaction can improve efficiency and safety. Another category of routes utilizes Ellman chiral imines for asymmetric borane addition to highly selectively generate the chiral boronate intermediate, which then undergoes deprotection and cyclization to yield the target **1**. These routes feature readily available starting materials, mild conditions, as well as safety and environmental friendliness. A NiH-catalyzed hydroamidation route can prepare the chiral boronate intermediate from alkenyl boronic esters in a single step without the need for chiral auxiliaries or precious metal catalysts, but it is not suitable for industrial production. This paper compares and analyzes the advantages and limitations of various synthetic routes, and proposes that the synthesis of compound **1** should be optimized toward fewer reaction steps, higher yields, milder reaction conditions and greener manufacturing processes.

Key Words: vaborbactam; urinary tract infection; bacterial pneumonia; synthesis; flow chemistry; asymmetric synthesis; research progress

法硼巴坦（vaborbactam，**1**，RPX7009），化学名为2-[(3*R*,6*S*)-2-羟基-3-[2-(噻吩-2-基）乙酰胺基]-1,2-氧硼杂环己烷-6-基]乙酸，是美国梅林塔制药公司研发的一款含硼的*β*-内酰胺酶抑制剂。2017年8月，**1**与美罗培南的复方制剂（Vabomere®）经美国FDA批准上市，用于治疗复杂性尿路感染及由细菌感染引起的肾盂肾炎[1-5]。2018年11月，该复方制剂获得EMA批准上市。作为一种过渡态类似物抑制剂，**1**利用硼杂化方式的灵活性，可逆地与水解酶的活性位点形成共价键，从而有效抑制酶的活性[6-7]。本文综述了国内外已报道的**1**的合成路线，以期为优化合成策略、提高合成效率和降低生产成本提供一定的参考。

逆合成分析结果显示，具有2个手性中心的*ε*-硼酸酯-*δ*-氨基-*β*-羟基羧酸（片段一）是合成**1**的关键所在。**1**分子中的六元环状硼酸酯由片段一水解闭环形成，而结构中的酰胺结构则来自2-噻吩乙酸（片段二）的酰化（图1）。

1 以Matteson反应为核心的合成路线

1.1 原研合成路线

2015年，原研路线[8]通过7步反应合成**1**（图2）。

该路线以（*R*）-3-羟基-4-戊烯酸叔丁酯（**2**）为起始原料，通过叔丁基二甲基硅基（*tert*-butyldimethylsilyl，TBS）对羟基进行保护，得化合物**3**。**3**在1,5-环辛二烯氯化铱二聚体（$[Ir(COD)Cl]_2$）催化下进行烯烃的氢硼化反应[9]，得含频哪醇硼酸酯结构的中间体**4**。为实现后续Matteson反应的立体选择性，将**4**中无手性的频哪醇硼酸酯置换为手性辅剂（1*S*,2*S*,3*R*,5*S*）-蒎烷二醇硼酯，得化合物**5**。**5**在低温下进行Matteson反应[10-11]，引入氯亚甲基，并实现立体控制，得*S*构型的*α*-氯代硼酸酯（**6**）。尽管引入了手性辅剂，但该路线中依旧会产生非对映异构体（约15%的*R*构型*α*-氯代硼酸酯）。化合物**6**经六甲基二硅基胺基锂（LiHMDS）胺化后，再与2-噻吩乙酸酰化，得中间体**7**。最后，**7**经酸性条件脱去保护基并发生分子内环化，得目标化合物**1**。同时，先前产生的非对映异构体杂质也转化为目标产物**1**的非对映异构体，而该异构体可通过乙酸乙酯/水重结晶去除。该路线总收率31%（以**2**计）。该路线使用铱催化的烯烃反马氏硼氢化反应，并以蒎烷二醇硼酯为Matteson反应的手性诱导辅剂，大幅缩短了手性构建的步骤。然而，Matteson反应的工艺缺陷在于有机金属中间体对温度非常敏感，温度稍有升高，就会通过*α*-消除氯化锂生成卡宾，进而导致分解。这不仅对工业反应釜的超低温制冷与维持能力提出了苛刻要求，而且在放大生产中极易因局部传热不均引发副反应。

该路线的关键手性原料**2**可按图3所示路线合成。

1995年，Vrielynck等[12]以烯丙醛（**8**）和叔丁醇乙酸酯（*t*-BuOAc）为原料，在二异丙基氨基锂（lithium diisopropylamide，LDA）作用下经羟醛缩合，得3-羟基-4-戊烯酸叔丁酯（**9**）。随后，利用PS Amano脂肪酶（源自洋葱伯克霍尔德菌），在戊烷中以乙酸乙烯酯为酰化剂进行动力学拆分，得目标原料**2**。该路线使用的起始物料**8**和*t*-BuOAc均为大宗化工品，易获得。酶的拆分不涉及酸碱解离过程，反应条件温和，三废产生量少，最终可获得光学纯度大于99%的手性原料**2**。尽管酶促动力学展现出不错的立体选择性，但其理论收率上限依然受制于50%的瓶颈，底物浪费不可避免。

1.2 以硼中心螺环盐为起始物的合成路线

尽管原研路线设计巧妙，但反应中仅硼酸酯中间体**7**和终产物**1**是结晶性固体。因此，原研公司选择了一种具有良好固态性质的含硼中间体作为GMP生产体系的注册起始原料，以符合药监机构对工艺控制的要求。含硼中间体易形成四价硼盐，被认为是理想选择；该类中间体能减少需在GMP合规环境进行的反应步骤，进而有效降低生产成本。

2019年，Hecker等[13]开发了一类以2-[(7*S*)-1,6-二氧杂-4-氮杂-5λ⁴-硼杂螺[4.4]壬烷-7-基]-乙酸叔丁酯（**15**）为代表的含硼中间体，可高效转化为（*S*）-3-羟基-5-（蒎烷二醇硼酸酯基）戊酸叔丁酯

收稿日期：2025-07-29
基金项目：台州市社会发展科技计划项目（22ywb12）
作者简介：汤红霞，临床药师，硕士，从事新型药物靶向递送系统及药物合成的研究。

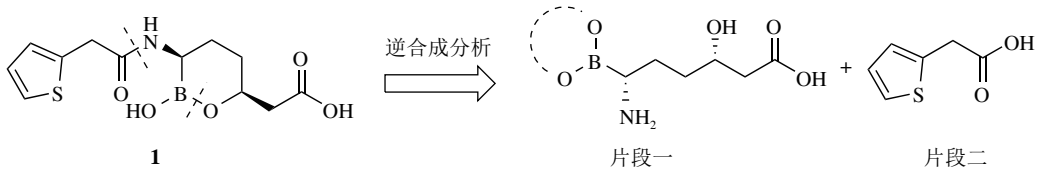
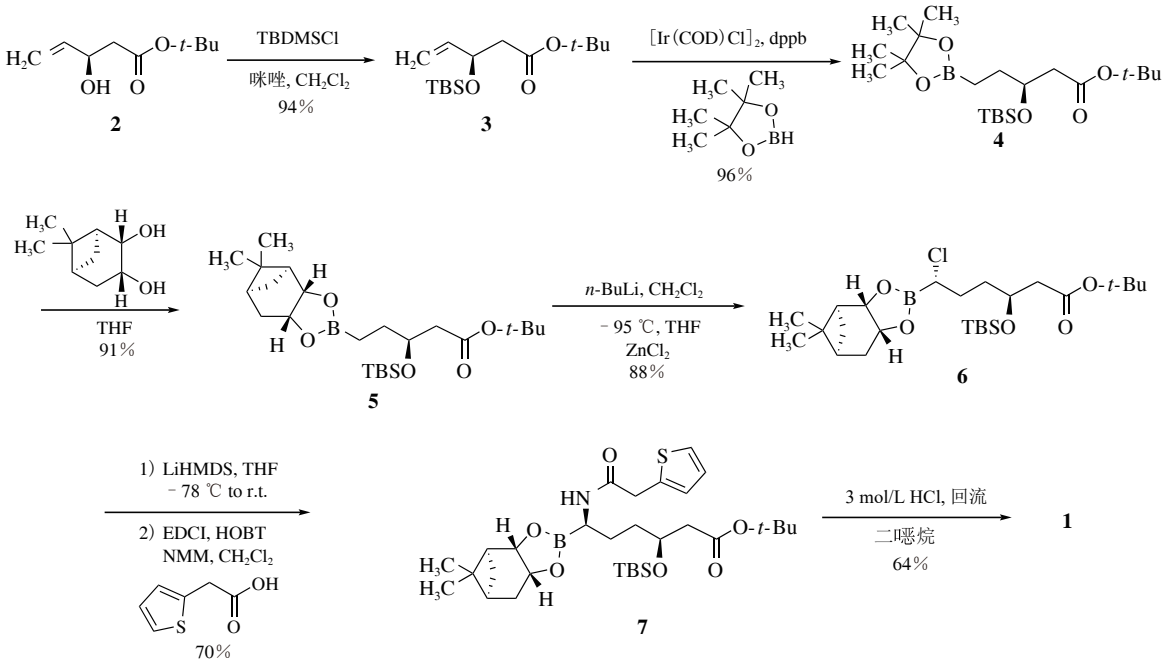


图 1　1 的逆合成分析

Fig.1　Retrosynthetic Analysis of **1**



TBDMSCl 为叔丁基二甲基氯硅烷（*tert*-butyldimethylsilyl chloride）；dppb 为 1,4- 双（二苯膦）丁烷［1,4-*bis*（diphenylphosphino）butane］；EDCI 为 1- 乙基 -（3- 二甲基氨基丙基）碳二亚胺盐酸盐［1-ethyl-3-（3-dimethylaminopropyl）carbodiimide hydrochloride］；HOBT 为 1- 羟基苯并三唑（1-hydroxybenzotriazole）；NMM 为 4- 甲基吗啉（4-methylmorpholine）。

图 2　1 的原研合成路线

Fig.2　Original Synthesis Route of **1**

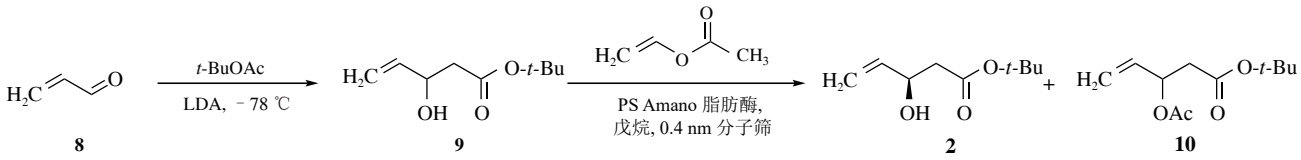


图 3　原料 2 的合成

Fig.3　Synthesis of Raw Material **2**

（**16**）。可结晶的固体四价硼盐 **15** 能有效去除前序反应中残留的有毒杂质（如化合物 **8** 和铱），减少成品残留杂质的风险；同时，**15** 可直接作为注册申报的起始物料，缩短 GMP 条件下的工艺路线。因此，该合成策略可显著提升生产效率，并有效规避早期合成步骤中有毒试剂残留超标的风险。

如图 4 所示，起始物料 **2** 用三甲基氯硅烷（TMSCl）进行羟基保护，得化合物 **11**。**11** 经铱催化的烯烃氢硼化反应，得中间体 **12**。然后，**12** 用稀盐酸脱除 TMS 保护基，得化合物 **13**，再经高碘酸钠

氧化裂解频哪醇酯，生成的游离硼酸随即与邻位羟基发生分子内环化得中间体 **14**。随后，**14** 与乙醇胺在甲基叔丁基醚 / 硝酸铈铵混合溶剂中形成固态硼中心螺环盐 **15**。该工艺的硼氢化反应经过优化后，$[Ir(COD)Cl]_2$ 的用量可降至 0.001 当量；且通过硅胶过滤、高碘酸钠氧化及多次水洗，可将有毒杂质（丙烯醛 **8** 和铱）降至可接受水平，甚至完全去除。之后的反应则为注册申报步骤。该路线总收率 16%（以 **2** 计）。

1.3 流动化学改进的 Matteson 反应

硼酸酯 **5** 制备 *β*- 氯硼酸酯 **6** 的关键步骤采用 Matteson 反应（图 5）。由于锂卡宾中间体不稳定，该反应需在低温（－95 ℃）下进行。而在间歇式生产中，高效热交换是主要瓶颈。该反应的机制为：以极低温下原位生成的活性二氯甲基锂作为亲核试剂，进攻手性蒎烷二醇硼酸酯 **5**，形成四配位硼酸盐络合物 A；随后，在氯化锌对氯原子的拉扯协同下，硼原子上的烷基侧链发生高度立体选择性的 1,2- 迁移重排，最终脱去无机盐，实现碳骨架的单碳延长，并精准构建得化合物 **6** 的单一构型 *α*- 氯代手性中心。

2019 年，Schuster 团队 [14] 开发了一种采用环管淬灭技术的流动化学工艺（图 6），凭借其高效的热交换能力，实现了 **6** 的连续生产，数百公斤规模下的收率可达 97%。

将 10%～20% 的氯化锌四氢呋喃溶液注入淬灭环管反应器的循环回路中，通过热交换器冷却至－30～－50 ℃。同时，将反应盘管 2（－70 ℃）中

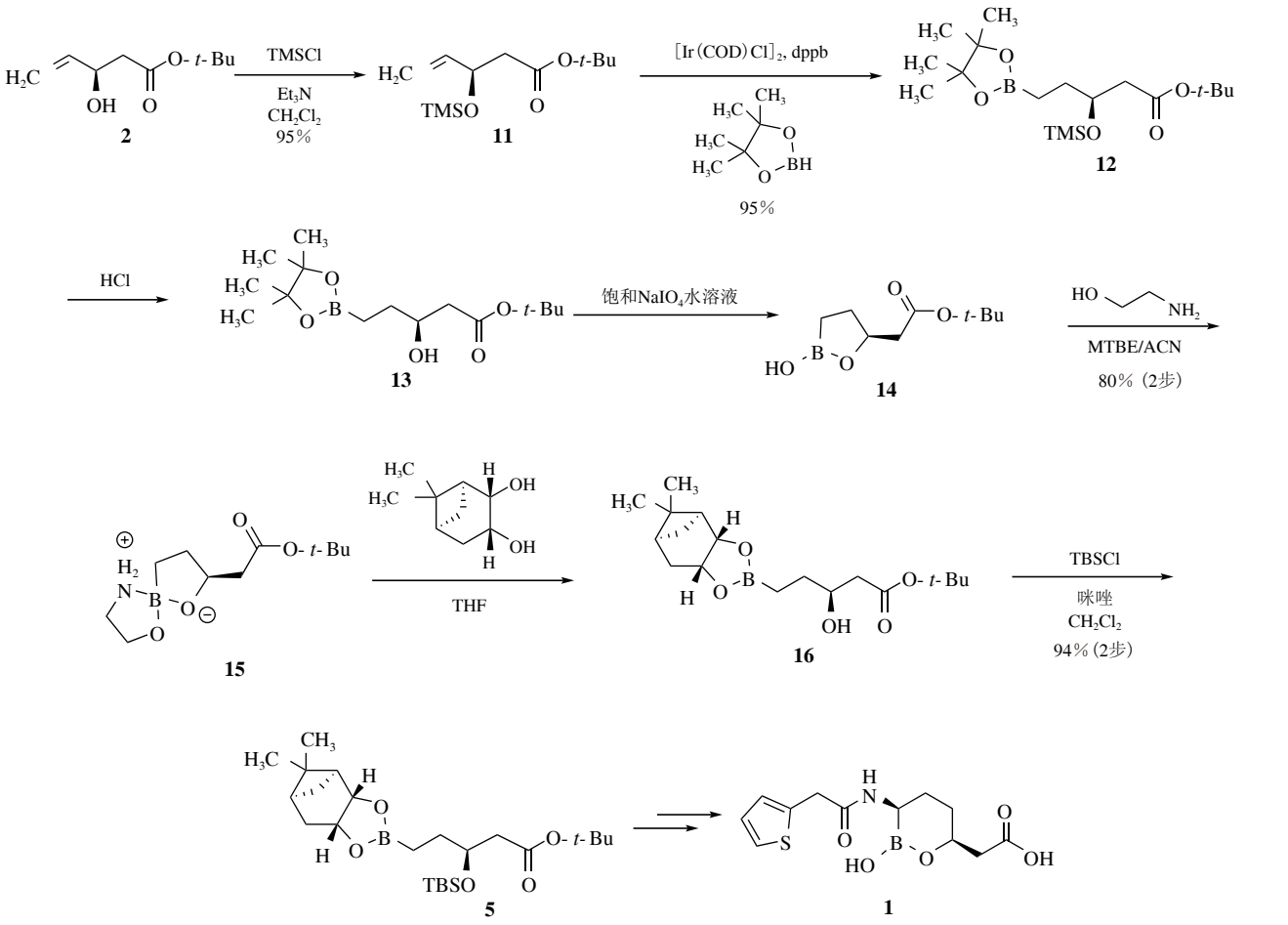


图 4 由 15 合成中间体 5

Fig.4 Synthesis of Intermediate **5** via **15**

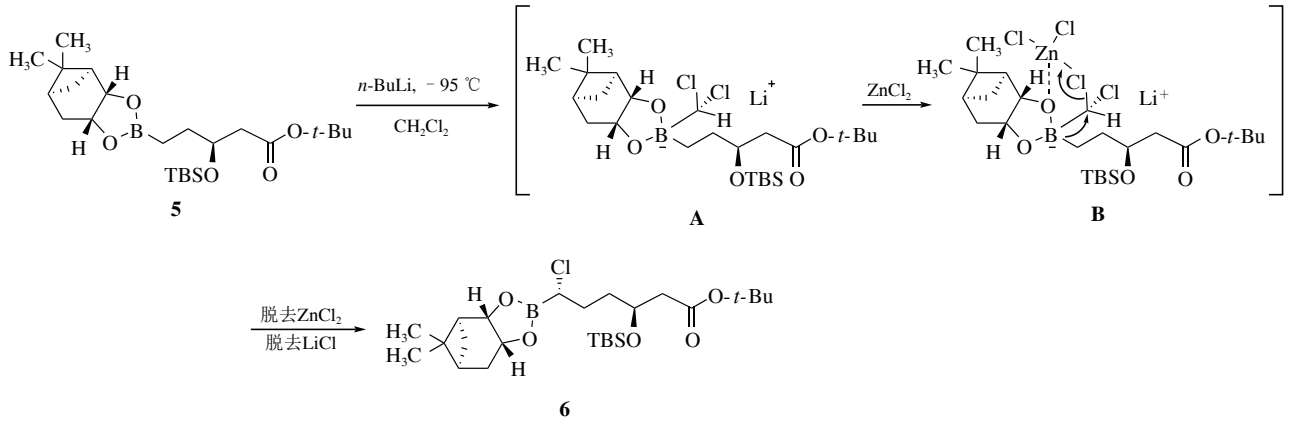


图 5　Matteson 反应延长氯亚甲基的反应机制

Fig.5　Reaction Mechanism of Homologation with a Chloromethylene Group via Matteson Reaction

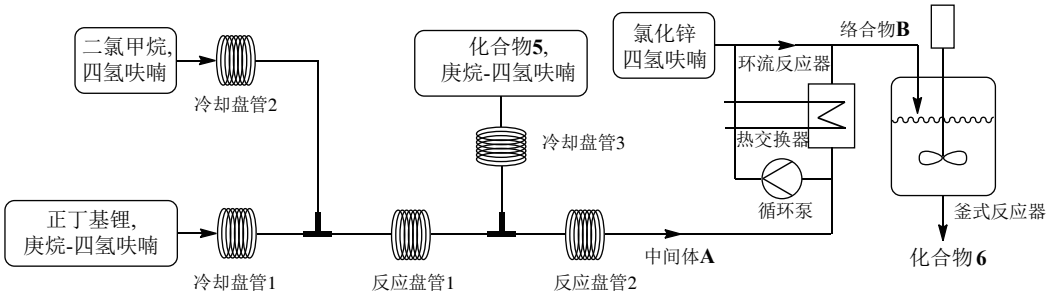


图 6　基于流动化学的 Matteson 反应

Fig.6　Matteson Reaction Based on Flow Chemistry

的流出物（中间体 A）以高泵送速度注入上述回路中，以实现快速混合。生成的络合物 B 经 1,2- 迁移重排，得目标产物 **6**。该反应的非对映选择性也大幅提高［非对映体比例（*dr* 值）为 97.7 ∶ 2.3］。

连续流工艺完美破解了传统反应釜“极耗能的深冷要求（－100 ℃）”和“活泼中间体易引发热失控爆炸”2 大问题，但其微通道又面临着无机盐极易结晶堵塞的致命短板。因此，工业界目前的最优解是采用“连续流 + 传统釜”的混搭模式，前端用连续流进行高风险的低温拔氢和底物加成，后端直接将流体排入常规搅拌釜中，在温和条件下完成重排反应并处理固体沉淀。

2　Ellman 亚胺手性诱导的合成路线

流动化学的引入使 Matteson 反应更高效、安全，也解决了原本釜式反应中的低立体选择性问题。但纵观原研公司开发的 2 条路线（如“**1.1**”和“**1.2**”项下所示），硼原子的引入是依靠贵金属催化剂 $[Ir(COD)Cl]_2$，即便催化剂用量低至千分之一当量，成本仍然高昂。且在均相催化条件下，金属催化剂的回收效率较低。

2020 年，新发药业有限公司另辟蹊径，开发了一种用 Ellman 亚胺参与的硼氢化加成反应制备 **1** 的方法[15]，具体如图 7 所示。

以（*S*）-3- 羟基 -6- 氧代己酸叔丁酯（**17**）为起始物料，用 TBS 对 **17** 的羟基进行保护得化合物 **18**。随后，在硫酸铜 / 对甲苯磺酸吡啶盐（pyridinium *p*-toluenesulfonate，PPTS）构成的脱水活化体系作用下，**18** 与手性辅剂（*R*）- 叔丁基亚磺酰胺发生缩合反应，得 Ellman 亚胺化合物 **19**。在环己基膦四氟硼酸盐 / 苄胺 / 无水硫酸铜催化体系下，Ellman 亚胺 **19**

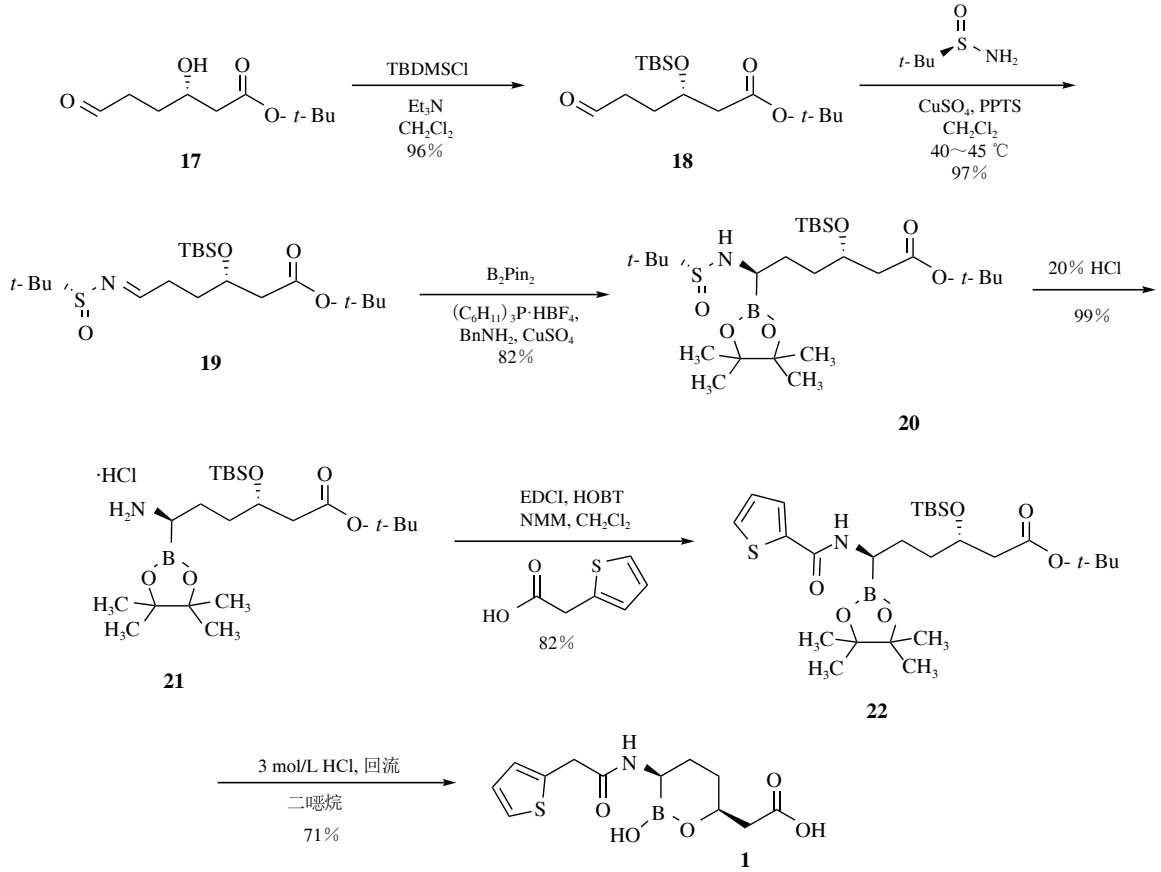


图 7 涉及 Ellman 亚胺的 1 合成路线

Fig.7 Synthetic Route of **1** Involving Ellman's Imine

与联硼酸频哪醇酯（B_2pin_2）经亲核加成反应，得中间体 **20**。**20** 在酸性条件下脱去叔丁基亚磺酰基，得到带有氨基的中间体盐酸盐化合物 **21**，**21** 再与 2-噻吩乙酸经酰胺缩合反应得中间体 **22**。最终，**22** 在酸性条件下脱去保护基并关环，得目标产物 **1**。总收率为 44%，纯度 99.6%。

该合成路线规避了原研工艺中对贵金属催化剂 $[Ir(COD)Cl]_2$ 的依赖，且避免了需要低温条件的 Matteson 反应，生产成本显著降低。但该路线的起始物料 **16** 并非廉价、易得的化工原料。2021 年，王保林等[16]开发了 **16** 的合成路线，具体如图 8 所示。

首先制备溴乙醛缩二甲醇（**23**）的格氏试剂，与

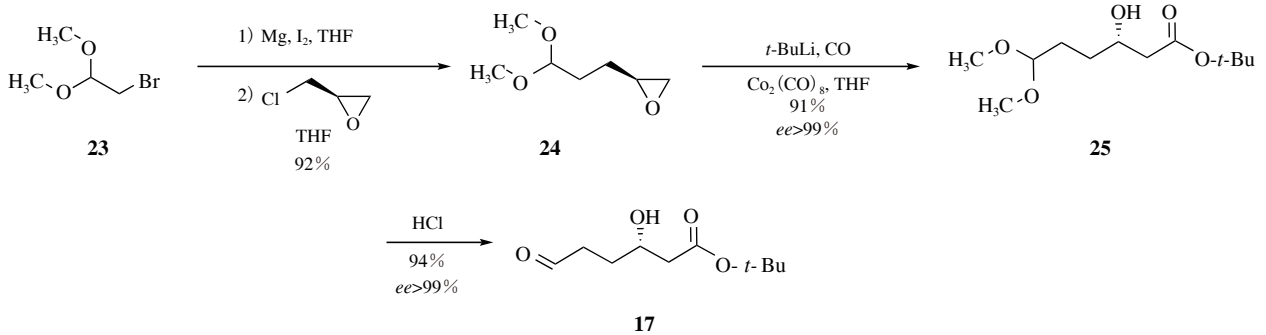


图 8 原料 16 的合成

Fig.8 Synthesis of Raw Material **16**

(*R*)- 环氧氯丙烷经 Wurtz 反应得中间体 **24**，随后在羰基钴化物 $Co_2(CO)_8$ 催化下与一氧化碳发生插羰反应，得开环中间体 **25**。由于一氧化碳优先进攻环氧结构中立体位阻较小的一侧，产物的手性构型得以完整保持，最后 **25** 经盐酸水解得 **17**。总收率约 78%，对映异构体纯度 99%以上。

2025 年，王猛等 [17] 对上述新发药业公布的路线进行了简化，具体如图 9 所示。

化合物 **20** 在酸性条件下，同时脱去叔丁基亚磺酰和 TBS 这 2 个基团，形成六元环状硼酸酯，同时也裸露出氨基，得化合物 **26**。**26** 经 2- 噻吩乙酰氯进行酰胺化反应，得化合物 **27**。最后，**27** 经酸性水解去除叔丁基，用碱调节 pH，得目标产物 **1**。该路线将原本分开的 2 步脱保护反应整合为 1 步，缩短了反应路线，但酰胺化及叔丁酯水解收率一般（均约 70%）；另外，中间体 **26** 的硼酸结构也存在被酰氯酯化的风险。

3　不对称氢酰胺化反应参与的合成路线

南京大学朱少林课题组 [18-19] 报道了氢镍 (NiH) 催化烯基硼酸酯与二噁唑酮的不对称氢酰胺化反应，合成了一系列具有高光学纯度的手性 α- 氨基硼酸酯。在该催化体系的实用性研究中，以炔烃衍生物 **28** 为底物，经锆 (Zr) 催化氢硼化、NiH 催化不对称氢酰胺化反应以及盐酸脱保护这 3 步反应，合成目标产物 **1**，具体如图 10 所示。

该路线较短，但文献 [18-19] 中只实现了毫克级反

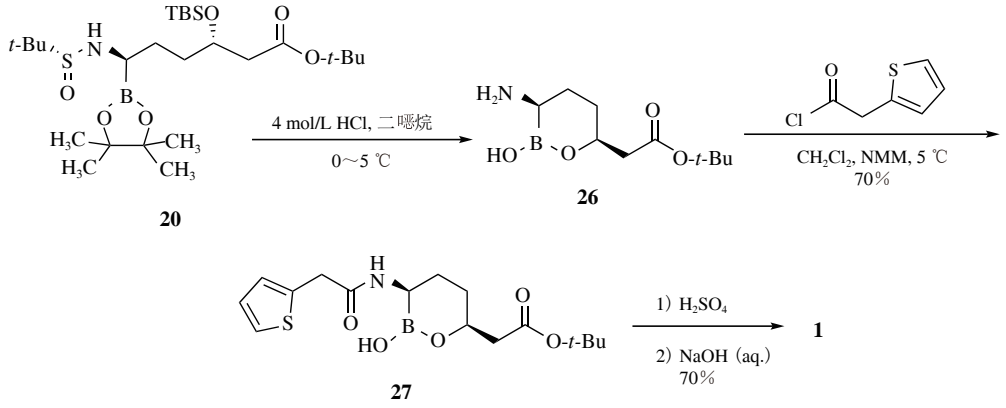


图 9　涉及 Ellman 亚胺的 1 简化合成路线

Fig.9　Simplified Synthetic Route of **1** Involving Ellman's Imine

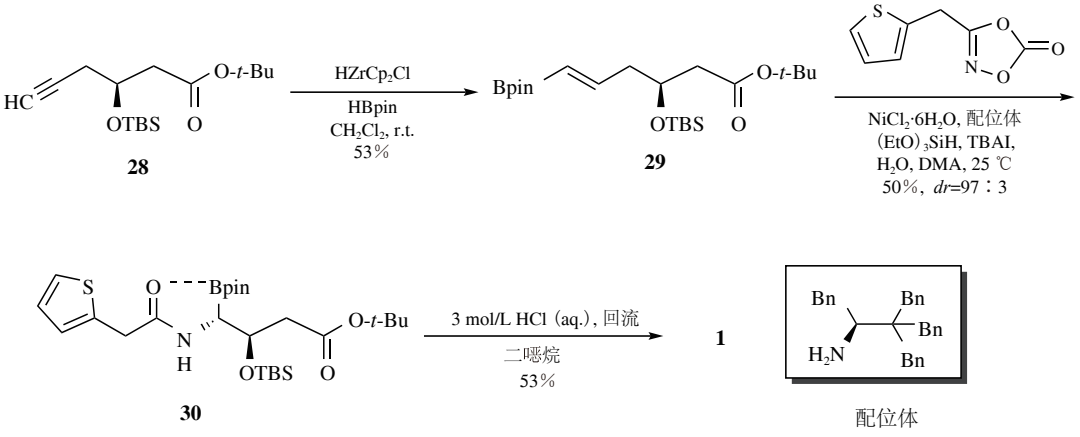


图 10　涉及不对称氢酰胺化反应的 1 合成路线

Fig.10　Synthetic Route of **1** Involving Asymmetric Hydroamidation

应，考虑到 NiH 催化体系对氧气极敏感，且体系中添加剂种类较多，因此该路线不适合工业化生产。

4 结语

文章综述了 **1** 的合成研究进展，系统介绍了多条代表性合成路线及其优缺点。原研路线通过使用手性辅助剂和贵金属催化剂实现了 **1** 的合成，但对贵金属催化剂和低温反应条件的依赖，增加了生产成本和工艺的复杂性。为降低生产成本，研究者开发了无贵金属催化的新路线，并简化了合成步骤，或通过引入流动化学提高生产效率。此外，文章还探讨了各条合成路线中关键步骤的改进策略，尤其是在减少有毒杂质的残留、提高合成的选择性和收率方面取得的积极进展。

参考文献：

[1] Duda-Madej A, Viscardi S, Topola E. Meropenem/vaborbactam: *β*-lactam/*β*-lactamase inhibitor combination, the future in eradicating multidrug resistance [J]. *Antibiotics* (Basel), 2023, **12** (11): 1612.

[2] Hillyer T, Shin W S. Meropenem/vaborbactam: a mechanistic review for insight into future development of combinational therapies [J]. *Antibiotics* (Basel), 2024, **13** (6): 472.

[3] Bouza E. The role of new carbapenem combinations in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2021, **76** (Suppl 4): iv38-iv45.

[4] Lupia T, Corcione S, Shbaklo N, *et al*. Meropenem/vaborbactam and cefiderocol as combination or monotherapy to treat multi-drug resistant gram-negative infections: a regional cross-sectional survey from piedmont infectious disease unit network (PIDUN) [J]. *J Funct Biomater*, 2022, **13** (4): 174.

[5] 斯日古楞, 刘欢欢, 乌日汗, 等. 新型抗菌药物及其治疗方式的研究进展[J]. 世界临床药物, 2022, **43** (9): 1078-1086.

[6] Grams R J, Santos W L, Scorei I R, *et al*. The rise of boron-containing compounds: advancements in synthesis, medicinal chemistry, and emerging pharmacology [J]. *Chem Rev*, 2024, **124** (5): 2441-2511.

[7] Prates J L B, Pavan A R, dos Santos J L. Boron in medicinal and organic chemistry [J]. *Curr Org Chem*, 2021, **25** (16): 1853-1867.

[8] Hecker S J, Reddy K R, Totrov M, *et al*. Discovery of a cyclic boronic acid *β*-lactamase inhibitor (RPX7009) with utility vs class a serine carbapenemases [J]. *J Med Chem,* 2015, **58** (9): 3682-3692.

[9] Yamamoto Y, Fujikawa R, Umemoto T, *et al*. Iridium-catalyzed hydroboration of alkenes with pinacolborane [J]. *Tetrahedron*, 2004, **60** (47): 10695-10700.

[10] Blieck R, de la Torre A. 1,2-Boronate rearrangement: an efficient tool for the opening, functionalization and formation of strained cycles [J]. *Eur J Org Che*m, 2022, **2022** (41): 70-86.

[11] Essman J Z, Sharma H A, Jacobsen E N. Development of enantioselective lithium-isothiourea-boronate-catalyzed matteson homologations [J]. *Synlett*, 2023, **34** (18): 2061-2070.

[12] Vrielynck S, Vandewalle M, García A M, *et al*. A chemoenzymatic synthesis of a-ring key-intermediates for 1*α*,25-dihydroxyvitamin d3 and analogues [J]. *Tetrahedron Lett*, 1995, **36** (49): 9023-9026.

[13] Hecker S, Boyer S. Synthesis of boronate salts and uses thereof: US15/305954 [P]. 2019-08-20.

[14] Stueckler C, Hermsen P, Ritzen B, *et al*. Development of a continuous flow process for a matteson reaction: from lab scale to full-scale production of a pharmaceutical intermediate [J]. *Org Process Res Dev*, 2019, **23** (5): 1069-1077.

[15] 王保林, 戚聿新, 徐欣, 等. 一种法硼巴坦的简便制备方法: CN201811191076.1 [P]. 2020-12-01.

[16] 王保林, 戚聿新, 刘月盛, 等. 一种3-羟基-6-氧代己酸酯的制备方法: CN201811202269.2 [P]. 2021-08-17.

[17] 王猛, 蒋健, 王方道, 等. 一种法硼巴坦的制备方法: CN202411895833.9 [P]. 2025-03-28.

[18] Zhang Y, Qiao D, Duan M, *et al*. Enantioselective synthesis of *α*-aminoboronates by NiH-catalysed asymmetric hydroamidation of alkenyl boronates [J]. *Nat Commun*, 2022, **13** (1): 5630.

[19] 朱少林, 张遥. 一种镍催化的不对称氢酰胺化制备手性α-氨基硼酸/硼酸酯的方法: CN202210526440.5 [P]. 2024-03-19.