

SGLT-2抑制剂关键中间体及其衍生物的合成研究

赵彭龙^{1*}, 张煜皓¹, 董渝文¹, 李 桐¹, 张仔怡^{2#}

¹华北理工大学药学院, 河北 唐山

²河北省沧州中西医结合医院, 河北 沧州

收稿日期: 2024年12月23日; 录用日期: 2025年1月2日; 发布日期: 2025年2月18日

摘 要

SGLT-2抑制剂中芳基取代基是影响药物活性强弱的关键, 本研究以恩格列净为先导化合物, 对其芳基取代基进行修饰改造, 设计合成4种新的SGLT-2抑制剂关键中间体, 采用分子对接技术验证其设计合理性, 经过酰氯化、亲电取代、亲核取代、还原四步反应合成出产率最高可达90.2%的SGLT-2抑制剂关键中间体。最终结构均经¹H-NMR、¹³C-NMR、HRMS联合验证。该路线具有操作简便、绿色高效、产率高的特点。为筛选出高活性SGLT-2抑制剂提供新思路。

关键词

SGLT-2抑制剂, 芳基取代基, 合成, 中间体

Synthesis of Key Intermediates and Derivatives of SGLT-2 Inhibitors

Penglong Zhao^{1*}, Yuhao Zhang¹, Yuwen Dong¹, Tong Li¹, Ziyi Zhang^{2#}

¹School of Pharmacy, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

²Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou Hebei

Received: Dec. 23rd, 2024; accepted: Jan. 2nd, 2025; published: Feb. 18th, 2025

Abstract

The aryl substituents in SGLT-2 inhibitors are the key factors affecting the strength of drug activity.

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 赵彭龙, 张煜皓, 董渝文, 李桐, 张仔怡. SGLT-2 抑制剂关键中间体及其衍生物的合成研究[J]. 药物化学, 2025, 13(1): 41-48. DOI: 10.12677/hjmce.2025.131005

In this study, empagliflozin was taken as the lead compound, and its aryl substituents were modified and transformed to design and synthesize four new key intermediates of SGLT-2 inhibitors. The rationality of the design was verified by molecular docking technology. The key intermediates of SGLT-2 inhibitors with a maximum yield of 90.2% were synthesized through four-step reactions including acyl chlorination, electrophilic substitution, nucleophilic substitution and reduction. The final structures were all jointly verified by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ and HRMS. This synthetic route has the characteristics of simple operation, being environmentally friendly, highly efficient and having a high yield. It provides new ideas for screening out highly active SGLT-2 inhibitors.

Keywords

SGLT-2 Inhibitors, Aryl Substituents, Synthesis, Intermediates

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

SGLT-2 抑制剂即钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂, 是治疗 II 型糖尿病的有效药物[1]。SGLT-2 抑制剂降糖机制是通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收作用, 促使过量的葡萄糖从尿液中排泄出去, 进而实现降低血糖的效果[2] [3]。诸如恩格列净、达格列净以及卡格列净等, 均为 SGLT-2 抑制剂的代表性药物。相关研究与应用也在不断拓展和深入, 为糖尿病的治疗提供了更多有效的选择[4] [5]。恩格列净结构式见图 1, 结构式中 Part B 的芳基取代基是合成该药物的关键中间体, 也是影响其药物活性的关键。

中国专利 CN107311962A 公开了一种恩格列净关键中间体的合成方法[6]。合成路线见图 2。虽然该方法产率很高, 该法所用试剂不够绿色环保, 不适合工业化生产。且该法后处理较为复杂, 副产物较多处理不干净导致最终得到关键中间体的纯度不够[7]。

本研究对其关键中间体结构进行结构分析, 其通式如图 3, 使用 Maestro.12.8 软件设计了 4 种 SGLT-2 抑制剂关键中间体(表 1)。目前尚无这四种化合物的相关报道, 均为新化合物。以化合物 1-a 为例(图 4)进行阐述。

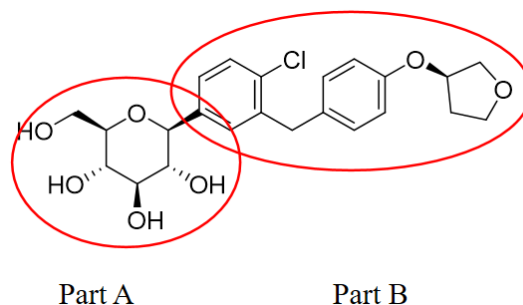


Figure 1. Empagliflozin

图 1. 恩格列净

化合物 1-a 选取廉价的 5-溴-2-甲基苯甲酸(1-1)为原料, 选用二氯甲烷作溶剂, 草酰氯为酰氯化试剂, N,N-二甲基甲酰胺为催化剂经酰氯化反应生成酰氯中间体 1-2, 由于其不稳定的特性, 与氟苯在路易斯酸 AlCl_3 的催化下发生亲电取代反应生成化合物 1-3, 在重蒸的四氢呋喃作溶剂、叔丁醇钾为路易斯碱的条

件下与(S)-四氢呋喃-3-醇发生亲核取代反应生成化合物 1-5, 在 1,1-3,3-四甲基二硅氧烷为还原剂、重蒸的甲苯为溶剂的条件下将羰基还原为亚甲基后生成化合物关键中间体 1-a。通过对其反应条件的不断优化, 最终以 89.5%的总产率得到中间体化合物 1, 该法一定程度上降低了成本, 缩短了反应时间, 减少了能源消耗。提高了反应产率。

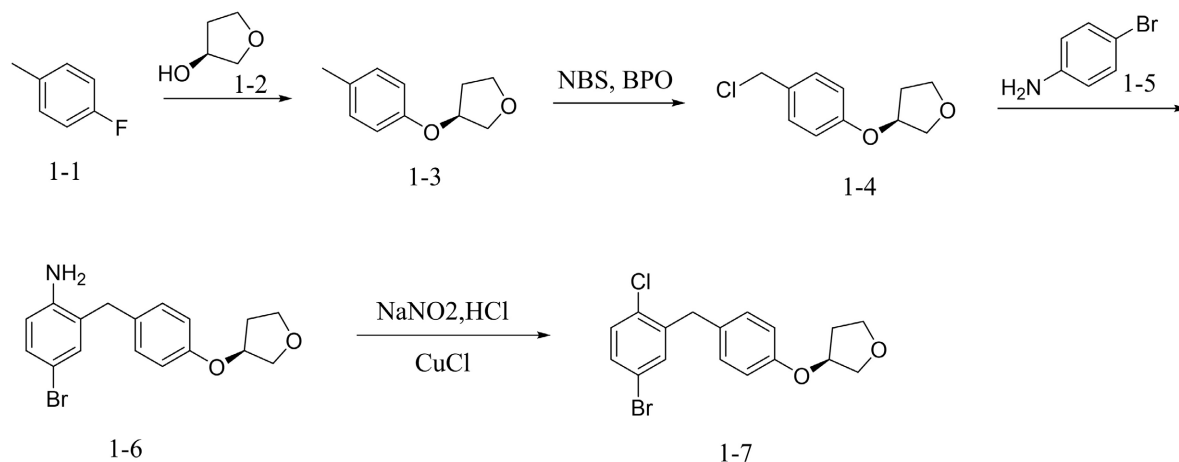


Figure 2. Synthesis route of key intermediates for patent CN107311962A
图 2. 专利 CN107311962A 关键中间体合成路线

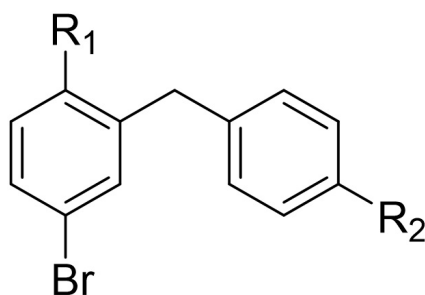


Figure 3. General formula for aryl substituent
图 3. 芳基取代基通式

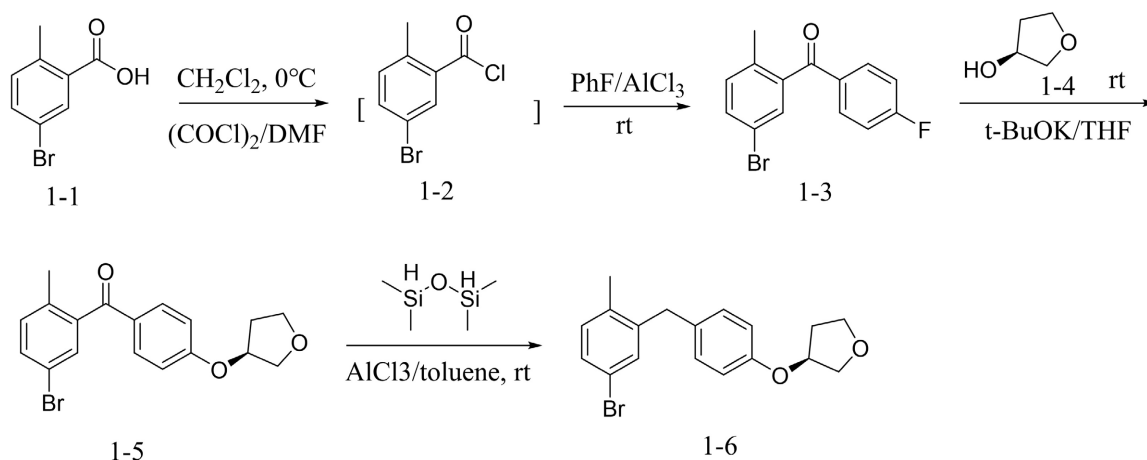
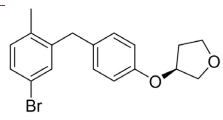
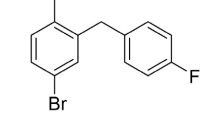
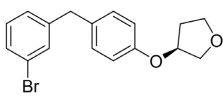
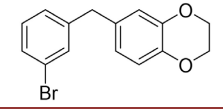


Figure 4. Synthesis route
图 4. 合成路线

Table 1. Four key intermediate compounds**表 1.** 四种芳基取代基衍生物

化合物序号	R ₁	R ₂	化合物结构
1-a	CH ₃		
1-b	CH ₃	F	
1-c	H		
1-d	H		

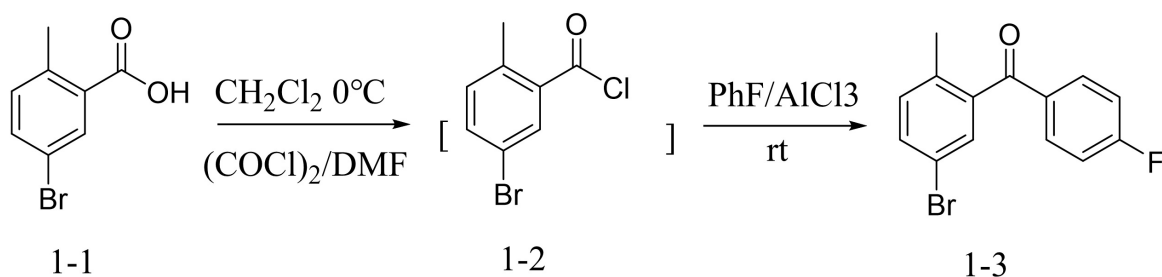
2. 实验

2.1. 仪器与试剂

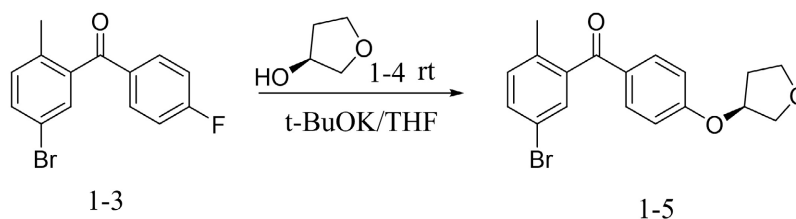
Bruker Ascend™ 400MHz 核磁共振波谱仪(瑞士布鲁克公司), IKA RV8 旋转蒸发仪器(德国 IKA 公司), ZF-1 三用紫外分析仪(上海康华仪器制造厂)等。

本研究所使用所有试剂和药品均为分析纯(上海泰坦科技股份有限公司): 溶剂四氢呋喃和甲苯使用前均进行重蒸处理。

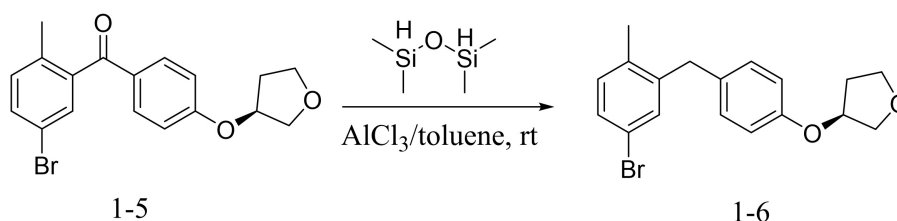
2.2. 化合物 1-a 的合成



将化合物 1-1 (10 g, 46.5 mmol)和 100 mL 无水 CH₂Cl₂ 加入到 500 mL 圆底烧瓶中, 冰浴条件下使用恒压滴液漏斗缓慢滴加草酰氯(16.2 mL, 127.5 mmol), 后向圆底烧瓶中加入 0.1 mL DMF 作催化剂加快反应速率, 缓慢恢复室温, 反应过夜, TLC (PE:EA = 3:1)监测原料反应完全, 减压浓缩多余草酰氯和溶剂, 得到黄色油状物 10.3 g, 将化合物 1-2 (10.3 g, 43.4 mmol)和 30 mL 氟苯加入到 250 mL 圆底烧瓶中, 分批加入 AlCl₃ (8.2 g, 61.5 mmol), 室温搅拌 4 h 后 TLC (PE:EA = 6:1)监测反应完全, 0℃下加 1 mol/L HCl (20 mL)淬灭 AlCl₃, 防止其形成 Al (OH)₃ 胶体影响反应产率, 水和二氯萃取, 有机相用盐水洗涤后合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后得 12.5 g 纯白色固体。两步产率约为 92%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 – 7.80 (m, 2 H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.16 (t, *J* = 8.5 Hz, 2 H).



将化合物 1-3 (12.5 g, 42.8 mmol)、重蒸的 THF 100 mL、化合物 1-4 (3.8 mL, 43.2 mmol) 加入到 500 mL 圆底烧瓶中, 加入叔丁醇钾的 THF 溶液 12 mL, 室温搅拌 3 h, TLC (PE:EA = 5:1) 监测反应完全, 0℃ 加水淬灭, 乙酯萃取, 饱和 NaCl 洗涤。浓缩有机相, 加入 90 mL 异丙醇, 85℃ 加热回流 1 h, 停止加热, 逐渐冷却至 0~5℃ 搅拌 1 h, 过滤干燥得白色固体 13.8 g, 产率约为 90.1%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 – 7.63 (m, 2 H), 7.53 – 7.33 (m, 2 H), 7.21 (d, *J* = 20.8 Hz, 1 H), 6.89 – 6.77 (m, 2 H), 4.93 (td, *J* = 4.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.02 – 3.79 (m, 4 H), 2.26 – 2.04 (m, 2H).



在一个 500 毫升的反应瓶中, 依次投入化合物 1-5 (13.8 g, 38.3 mmol)、经过重蒸处理的甲苯 100 mL, 随后将无水 AlCl₃ (9.2 g, 69.1 mmol) 分批加入反应液中。在室温条件下, 通过恒压滴液漏斗逐滴加入还原剂 1,1,3,3-四甲基二硅氧烷 (17.44 mL, 129.1 mmol), 并持续搅拌 4 h。TLC (PE:EA = 4:1) 表明反应已进行完全。反应结束后, 将反应体系冷却至 0℃, 缓慢滴加 2M 的盐酸溶液以淬灭反应, 随后转移至分液漏斗中, 水和乙酸乙酯萃取三次后合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 充分振荡后静置一段时间。减压浓缩除去溶剂, 得到 12.3 克粗品。柱层析分离纯化最终得到 11.8 g 纯白色固体, 产率约为 89.5%。

2.3. 化合物的结构表征

化合物 1-a: 白色固体, 新化合物, 产率 89.5%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 – 7.25 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 3H), 6.81 – 6.75 (m, 2H), 4.89 (td, *J* = 4.1, 2.3 Hz, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 3H), 3.93 – 3.84 (m, 3H), 2.22 – 2.10 (m, 5H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 155.97, 141.68, 135.64, 132.55, 132.00, 131.91, 129.90, 129.44, 119.66, 115.55, 73.27, 67.35, 38.46, 33.15, 19.32. HRMS-ESI⁺ (*m/z*): C₁₈H₁₉BrO₂ [M+Na]⁺: 369.0466, found: 369.0468.

化合物 1-b: 无色油状物, 新化合物, 产率 90.2%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.00 – 6.85 (m, 5H), 3.81 (s, 2H), 2.08 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.47, 160.04, 140.83, 135.32, 134.86, 134.83, 132.28, 131.79, 129.91, 129.83, 129.35, 129.03, 119.40, 115.25, 115.04, 38.23, 18.97. HRMS-ESI⁺ (*m/z*): C₁₄H₁₂BrF [M+Na]⁺: 301.0004, found: 301.0011.

化合物 1-c: 无色油状物, 新化合物, 产率 85.8%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (dd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 2H), 7.18 – 7.05 (m, 4H), 6.83 – 6.77 (m, 2H), 4.90 (td, *J* = 4.0, 2.2 Hz, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 3H), 3.93 – 3.86 (m, 3H), 2.17 (tt, *J* = 7.0, 4.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156.06, 143.92, 132.72, 131.92, 130.11, 130.10, 129.28, 127.58, 122.66, 115.56, 73.25, 67.33, 40.73, 33.11. HRMS-ESI⁺ (*m/z*): C₁₇H₁₇BrO₂ [M+Na]⁺: 355.0310, found: 355.0315.

化合物 1-d: 淡黄色油状物, 新化合物, 产率 87.3%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.30 (m, 2H), 7.18–7.09 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70–6.62 (m, 2H), 4.24 (s, 4H), 3.84 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 143.43, 143.24, 141.87, 133.30, 131.60, 129.78, 128.97, 127.27, 122.33, 121.59, 117.37, 117.10, 117.08, 64.17, 64.09, 40.58. HRMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrO}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 303.0020, found: 303.0024.

2.4. 表征图谱

Elemental Composition Report

Page 1

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

356 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 best isotopic matches for each mass)

Elements Used:

C: 18-18 H: 19-19 N: 0-100 O: 0-100 Na: 0-1 Br: 1-1

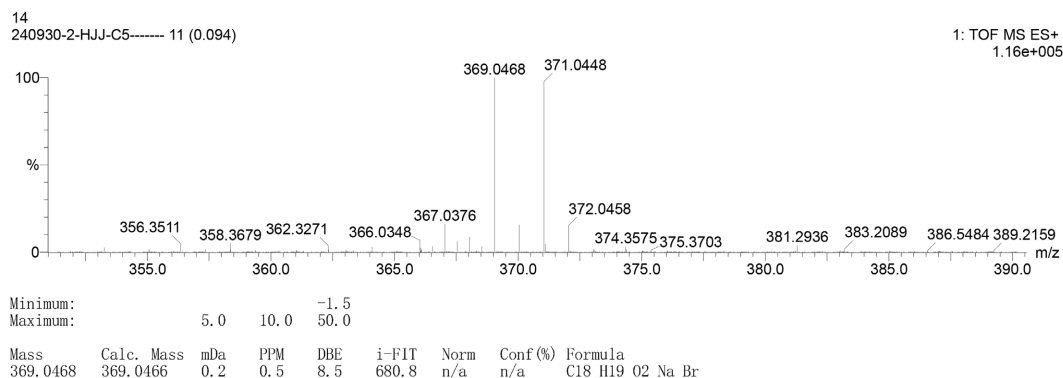


Figure 5. HRMS of the key intermediate 1-a

图 5. 关键中间体 1-a 的高分辨质谱

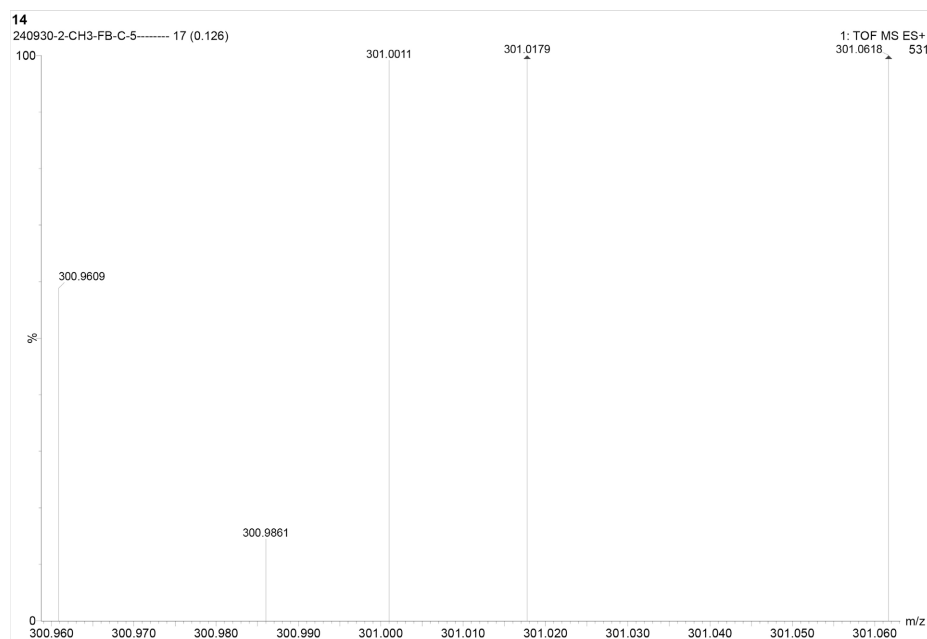


Figure 6. HRMS of the key intermediate 1-b

图 6. 关键中间体 1-b 的高分辨质谱

Elemental Composition Report

Page 1

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

1076 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 best isotopic matches for each mass)

Elements Used:

C: 17-17 H: 17-17 N: 0-100 O: 0-100 Na: 0-4 Br: 1-4

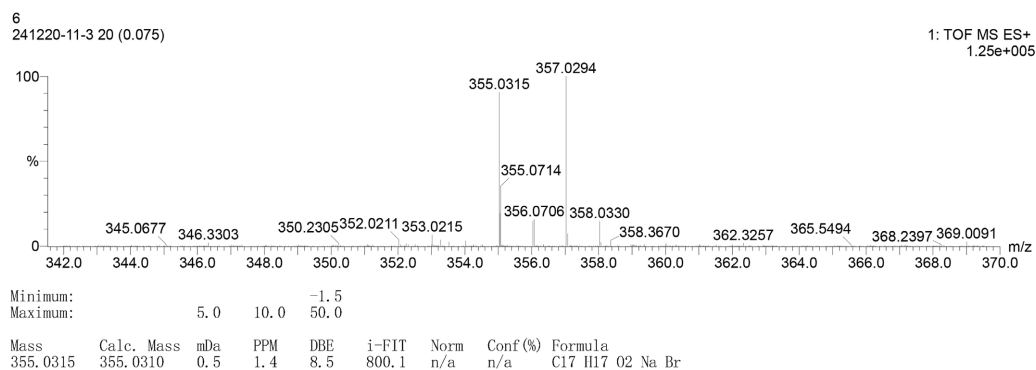


Figure 7. HRMS of the key intermediate 1-c

图 7. 关键中间体 1-c 的高分辨质谱

Elemental Composition Report

Page 1

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

604 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 best isotopic matches for each mass)

Elements Used:

C: 15-15 H: 2-12 N: 0-100 O: 0-100 Na: 0-4 Br: 1-4

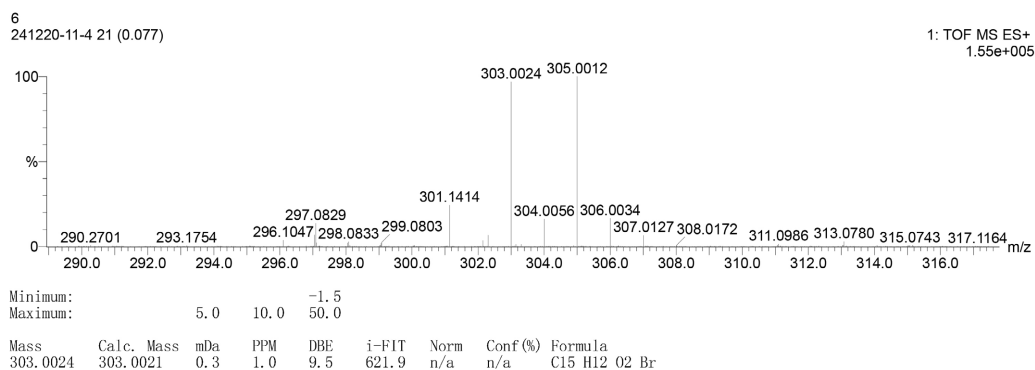


Figure 8. HRMS of the key intermediate 1-d

图 8. 关键中间体 1-d 的高分辨质谱

由于其 4 种化合物尚未报道, 为精准验证化合物结构的正确性, 均进行 HRMS 分析。4 种化合物高分辨谱图结果见图 5~8, 结果显示化合物结构均正确。为该领域的进一步研究提供了坚实可靠的结构数据支撑。

3. 路易斯酸 AlCl_3 对产率的影响

在合成过程中, 在保持温度, 转速等因素不变的条件下, 改变 AlCl_3 的使用当量会对中间体的产率造成较大的影响。在傅克反应中, 当 AlCl_3 使用过量时, 可能会与反应产物发生络合反应降低产率。且产生

的氢氧化铝胶体极其影响后处理而导致产率下降。而当 AlCl_3 使用较少时其对亲电试剂的活化程度不够而导致反应速率降低，反应不完全而使反应降低。后平行进行 4 组实验探究其当量对产率的影响，结果见表 2，发现其当量为 1.4 eq 时产率最高。

Table 2. The effect of AlCl_3 equivalent usage on yield
表 2. AlCl_3 不同使用当量对产率的影响

序号	AlCl_3 (eq)	产率
1	1.0	72.3%
2	1.2	87.2%
3	1.4	90.1%
4	1.6	82.8%

4. 结论

本研究聚焦于 SGLT-2 抑制剂关键中间体及其衍生物的合成，通过酰氯化、亲电取代、亲核取代、还原等反应步骤构建目标化合物。在合成过程中，对各步反应条件进行精细优化，有效降低了成本、缩短了反应时长并减少能源消耗，使关键中间体的产率最高可达 90.2%。利用 Maestro.12.8 软件进行分子对接技术验证，充分表明所设计的中间体结构具有合理性，为后续筛选高活性 SGLT-2 抑制剂开拓了新的方向。借助 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 和 HRMS 对最终产物结构进行联合验证，精准确定了化合物的结构，为该领域的进一步研究提供了坚实可靠的结构数据支撑。尤为重要的是，深入探究了路易斯酸 AlCl_3 对产率的影响，明确在傅克反应中，将 AlCl_3 控制在 1.2 eq 时可实现产率的最大化。这一关键发现为合成工艺的优化提供了核心依据，有助于推动 SGLT-2 抑制剂关键中间体合成技术的发展与完善，在糖尿病治疗药物研发进程中具有潜在的重要应用价值。综上所述，本研究成果在 SGLT-2 抑制剂研究领域具有显著的创新性与实用价值，有望助力相关药物研发取得新突破。

参考文献

[1] Wright, E.M. (2021) SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. *Kidney360*, 2, 2027-2037. <https://doi.org/10.34067/kid.0002772021>

[2] 周维晶, 王建平. SGLT-2 抑制剂改善 2 型糖尿病脂代谢的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2023, 51(1): 154-156.

[3] 沈璞杰, 张晓艳. SGLT-2 抑制剂治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 承德医学院学报, 2024, 41(3): 239-244.

[4] 吴伟杰, 林丹丹. SGLT2 抑制剂达格列净联合胰岛素治疗 2 型糖尿病的效果[J]. 吉林医学, 2024, 45(12): 3091-3093.

[5] 温瑶, 张瑶. SGLT-2 抑制剂治疗心力衰竭的最新研究进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2024, 33(3): 357-361.

[6] 刘辉. 依帕列净中间体的制备方法[P]. 中国, CN201710567167.X. 2017-11-03.

[7] 李苏蓉. Aurantioclavine 的合成和恩格列净的工艺优化研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海应用技术大学, 2022.