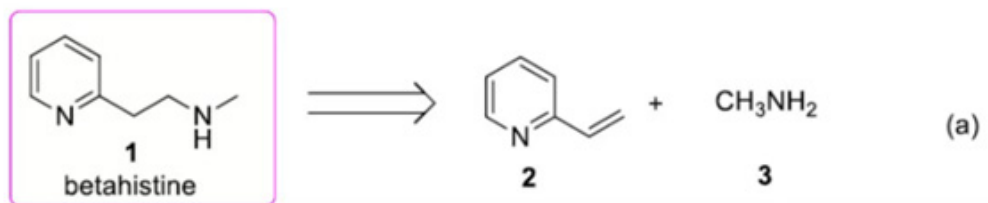


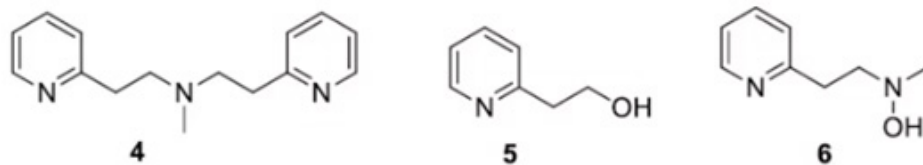
## 研究背景

倍他司汀 (Betahistine 1) 是臨床上常用的藥物。主要用於治療缺血性腦血管病，血管性頭疼、眩暈綜合徵和梅尼埃綜合症。

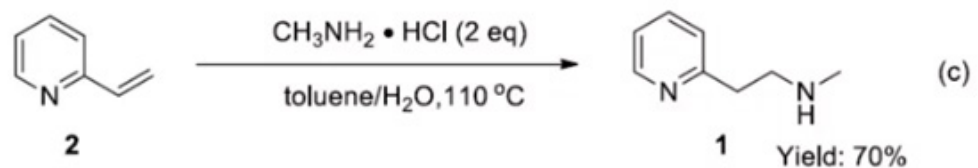
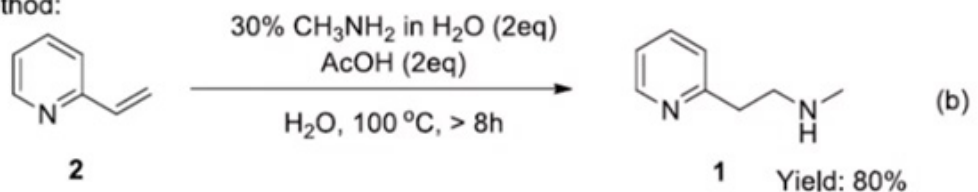
Retro synthetic approach of betahistine:



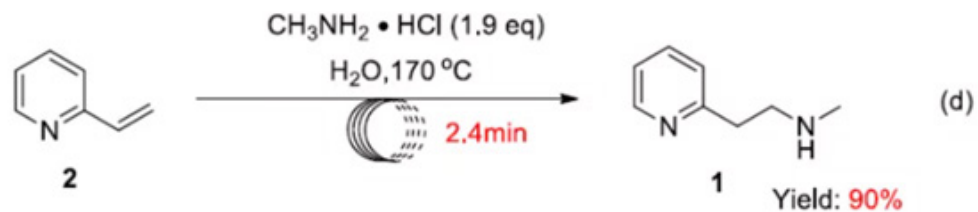
Impurities:



Previous method:



This work:



方案 1. 倍他司汀合成示意圖

目前常見合成方法之一是甲胺(3)和2-乙烯基吡啶(2)之間通過氮雜邁克爾(胺烯加成)反應得到。(方案1, (a))

- 常規釜式工藝中, 需要較長的反應時間(>8小時)來提高轉化率(方案1, (b));
- 2-乙烯基吡啶受熱易發生聚合產生雜質(化合物4、5、6), 很難獲得高純度產品;
- 2-乙烯基吡啶為易燃危險化學品, 其蒸氣與空氣混合, 能形成爆炸性混合物, 生產中存在不安全因素。

為了提高生產過程的安全性以及產品質量, 該過程的連續流工藝研究具有重要意義。本文將介紹華東理工大學藥學院葉金星課題組於2021.5.15發表在OPR&D上, 關於倍他司汀連續流工藝研究成果(方案1, (d))。

該工藝以2-乙烯基吡啶和飽和甲胺鹽酸鹽水溶液為起始原料, 同時使用哈氏合金盤管反應器和碳化矽微反應器進行了連續流工藝研究。

## 研究過程

### 1 釜式工藝優化

考慮到生產成本和安全性, 作者選用鹽酸甲胺作為胺化試劑。

為了避免連續流合成過程產生沉澱堵塞反應通道, 作者首先對溶劑進行了篩選。二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亞砜(DMSO)、*i*-PrOH、EtOH和水加熱在110°C, 5小時高壓封管反應。

如表1所示, 在上述溶劑中均未觀察到沉澱。實驗表明, 水作為溶劑可以得到較高的轉化率和選擇性(表1, entry 7)。

表1. 合成倍他司汀的溶劑篩選

entry	solvent	mL	conv. (%) <sup>a</sup>	select. (%) <sup>a</sup>	observation	area % ratio <sup>a</sup> (2:1: impurities)
1	<i>i</i> -PrOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	4	81	80	clear	19:65:16
2	toluene/H <sub>2</sub> O (1:1)	4	81	80	clear	19:65:16
3	DMF/H <sub>2</sub> O (1:1)	4	62	75	clear	38:47:15
4	DMSO/H <sub>2</sub> O (1:1)	4	68	70	clear	32:48:20
5	THF/H <sub>2</sub> O (1:1)	4	75	52	clear	25:39:36
6	EtOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	4	90	74	clear	10:67:23
7	H <sub>2</sub> O	4	87	82	clear	13:71:16
8	H <sub>2</sub> O	1	92	81	clear	8:75:17
9	H <sub>2</sub> O	2	89	83	clear	11:74:15
10	H <sub>2</sub> O	8	82	83	clear	18:68:14

<sup>a</sup>Monitored by HPLC.

## 2 哈氏合金盤管反應器連續流工藝研究

1、研究者首先研究了在哈氏合金盤管反應器中的連續化工藝(如圖1)。

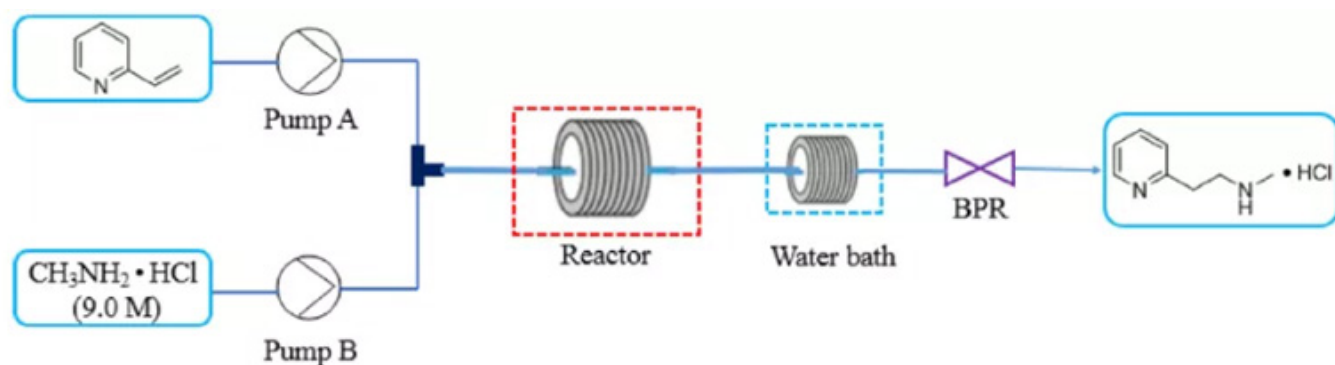


圖1. 倍他司汀合成的連續流設置

經過實驗分析在3.0 mL哈氏合金反應器上，可連續合成倍他司汀。在反應溫度170°C，停留時間為2.1分鐘，系統壓力7bar的條件下，反應轉化率可達98%，選擇性為94%。

表2. 倍他司汀連續流動合成的反應條件



entry	residence time (min)	temperature (°C)	3 (equiv)	conv. (%) <sup>a</sup>	select. (%) <sup>a</sup>	area % ratio <sup>a</sup> (2:1: impurities)
1	2.1	130	1.3	<sup>b</sup>		
2	2.1	150	1.3	93	71	7:66:27
3	2.1	160	1.3	93	75	7:70:23
4	2.1	170	1.3	95	83	5:79:16
5	2.1	180	1.3	89	80	11:71:18
6	2.1	170	1.4	94	82	6:77:17
7	2.1	170	1.5	95	84	5:80:15
8	2.1	170	1.6	95	87	5:83:12
9	2.1	170	1.7	98	94	2:92:6
10	2.1	170	1.8	97	93	3:90:7
11	2.1	170	2.0	98	92	2:90:8
12	0.8	170	1.7	77	73	23:56:21
13	1.5	170	1.7	98	91	2:89:9
14	3.0	170	1.7	93	89	7:83:10

<sup>a</sup>Monitored by HPLC. <sup>b</sup>The reaction solution was two-phase, and no reaction occurred.

### 3 在 SiC 微反應器中的連續流工藝研究

由於在高溫高壓條件下反應體系中氯離子的強腐蝕作用，哈氏合金反應器盤管在長期工業生產中不可避免地會被腐蝕。高的流量可能會使加熱操作變得更加困難和危險，需要更安全的保護。碳化矽 (SiC) 的耐腐蝕性遠遠大於哈氏合金，可應用於更苛刻條件下的高腐蝕性試劑。故在倍他司汀的連續流放大合成中，作者使用了帶有靜態混合元件的市售模塊化 SiC 反應器(圖2)。

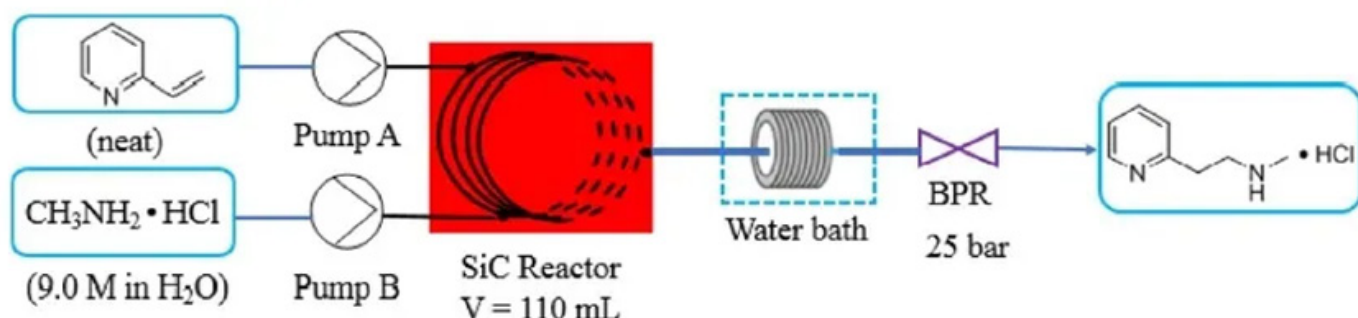


圖2. 在 SiC 反應器中合成倍他司汀的連續流設置

使用SiC微反應器，在 45 mL/min 的總流速下，將甲胺鹽酸鹽的量增加到 1.9 當量，可實現完全轉化(>99.94%，表 4 Entry4)。

表4. 在 SiC 反應器中連續流動合成倍他司汀的放大實驗

2 (neat) + 3 (9.0 M)  $\xrightarrow{170\text{ }^{\circ}\text{C}}$  1 • HCl  
SiC Reactor

entry	2 (mL min <sup>-1</sup> )	3 (mL min <sup>-1</sup> )	residence time (min)	conv. (%) <sup>a</sup>	select. (%) <sup>a</sup>	area % ratio <sup>a</sup> (2:1: impurities)
1	20	36	2.0	95	86	5:82:13
2	15	27	2.6	>99	90	0:90:10
3	10	18	3.9	>99	91	0:91:9
4	15	30	2.4	>99	94	0:94:6

<sup>a</sup>Monitored by HPLC.

SiC 反應器中的優化條件：2-乙基吡啶(流速：15 mL/min)，甲胺鹽酸鹽 (9.0 M) 水溶液(流速：30 mL/min)，在 170 °C，停留時間為 2.4 分鐘的條件下，轉化率 99.94%，選擇性為 94%。

在上述條件下長時間運行，過程穩定，沒有發生堵塞現象。

## 連續流反應與釜式反應的比對

研究者同時進行了純化改進和雜質分析，得到高純度產品(>99.9%)。連續流工藝與間歇工藝的比較(表5)。

表5. 合成 1.0 kg 倍他司汀的間歇法和連續流法的比較

entry	2-vinylpyridine (kg)	methylamine hydrochloride (kg)	toluene (kg)	H <sub>2</sub> O (kg)	catalyst (mL)	operation time (h)	yield (%) <sup>a</sup>	PMI (kg/kg)
1 <sup>b</sup>	1.10	1.47	5.3	2.1	36 wt % HCl (420)	8.0	71	27.2
2 <sup>c</sup>	0.86	1.05		1.7		1.0	90	13.5

<sup>a</sup>Isolated yield of betahistine. <sup>b</sup>Batch process. <sup>c</sup>Continuous flow process.

## 結果討論

1. 本研究成功實現了倍他司汀的連續合成；
2. 在 SiC 反應器中，170 °C，2.4 分鐘，總流速為 45 mL/min 的條件下，實現了高轉化率 (99.94%) 和高選擇性 (94%)，該結果優於盤管反應器的實驗結果；
3. 長時間連續運行，過程穩定，產品質量可靠；
4. 通過優化精餾提純工藝，得到高純度產品(>99.9%)；
5. 以水作為溶劑的新工藝節能、省時且經濟，與釜式工藝相比，PMI 降低了50%。

參考文獻：OPR&D, 2021,5(15)

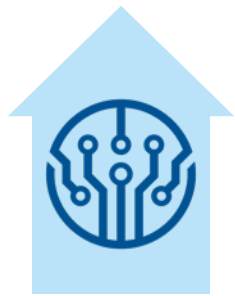
## 編者語

連續流微反應器技術在製藥中有著廣泛的應用。

- 連續流工藝條件下，通過精確控制反應熱量和反應物比例，可減少副反應的發生，提高轉化率和選擇性；
- 微反應器在反應過程中可以隔絕空氣，避免了危險化合物的分解及爆炸；
- 與間歇反應相比，微反應器持液量小，使反應可控；
- 康寧反應器可以實現由實驗室工藝無縫放大到工業化生產，非常適合此類的 Aza-Michael(胺烯加成)合成反應。

# Advanced-Flow® Reactors : Disrupting the Industry, Changing Lives

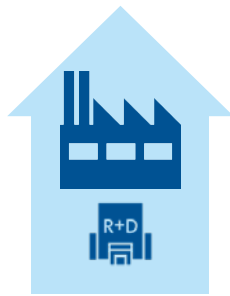
康寧反應器在具有天然的安全優勢，質傳與熱傳效率相較傳統反應器有百倍到千倍的提升，在許多製程上也有很好的應用案例，歡迎感興趣的客戶電話或郵件諮詢。



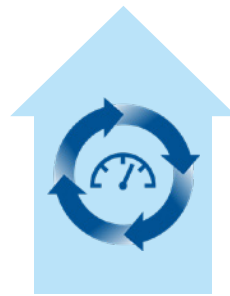
製程強化



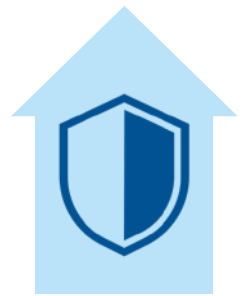
減少佔地



無縫放大



連續生產



本質安全

- ✓ 質傳效率 ↑ 100X
- ✓ 熱傳效率 ↑ 1000X
- ✓ 達到反應極限而非設備限制

- ✓ 減少反應器佔地 1/1000
- ✓ 實現未來工廠的可能

- ✓ 減少50%時間於工業化放大製程的開發

- ✓ 在中國與其他區域已經有整合完成年產萬噸之工廠連續生產中(>500天)

- ✓ 各國制定的安全規範引領產業朝向使用更安全有效率的生產技術



進階生物科技股份有限公司

台北總公司 02-26959935

免付費專線 0800251302

傳真 02-26958373

[www.level.com.tw](http://www.level.com.tw)



進階官網



FB粉絲團