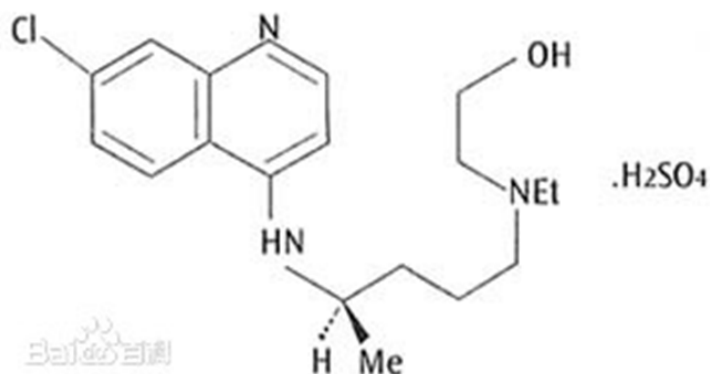


# [新冠肺炎潛力藥物] 羧氯喹(奎寧)之連續合成

## 1 研究背景介紹

最近“美國健康快訊”上的一條報導“重磅！紐約醫生用羧氯喹治愈699例新冠肺炎，成功率100%！FDA緊急授權羧氯喹用於治療新冠肺炎”吸引了大眾的目光。羧氯喹是否有那麼神奇，我們姑且不論，但在藥物合成中，含氮雜環化合物確實有著廣泛的應用。



### 硫酸羧氯喹結構

含氮雜環化合物廣泛存在於分子結構中，在醫藥、農業化學和材料科學領域具有重要的功能特性。大家熟知的三唑類化合物在現代合成化學中有著非常重要的作用。並且，由於它們的模塊性，它們可以通過N-烷基化策略在大分子中‘bought-in’，或者直接通過環化反應‘built-in’。

這邊想和大家分享一篇Green Chemistry上剛發表的關於連續流製備三唑類化合物的報導。這篇文章的研究人員是來自瑞士的Idorsia 製藥有限公司。研究人員接到一個項目，需要快速地合成出公斤級的化合物

2-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)acetic acid (1)。

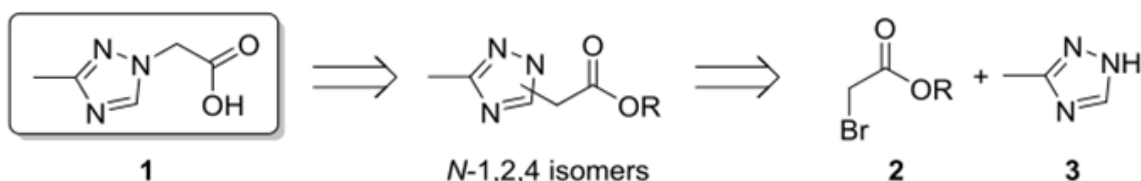


圖1. 逆合成方案

## 2 釜式工藝研究

通過逆合成分析和文獻研究發現了一條可行的合成路線 (Org. Process Res. Dev. 2017, 21, 1095-1109)，只需要一步反應就可以得到目標化合物而且實驗所需要的原料都是商品化的，這樣就大大地節省時間。

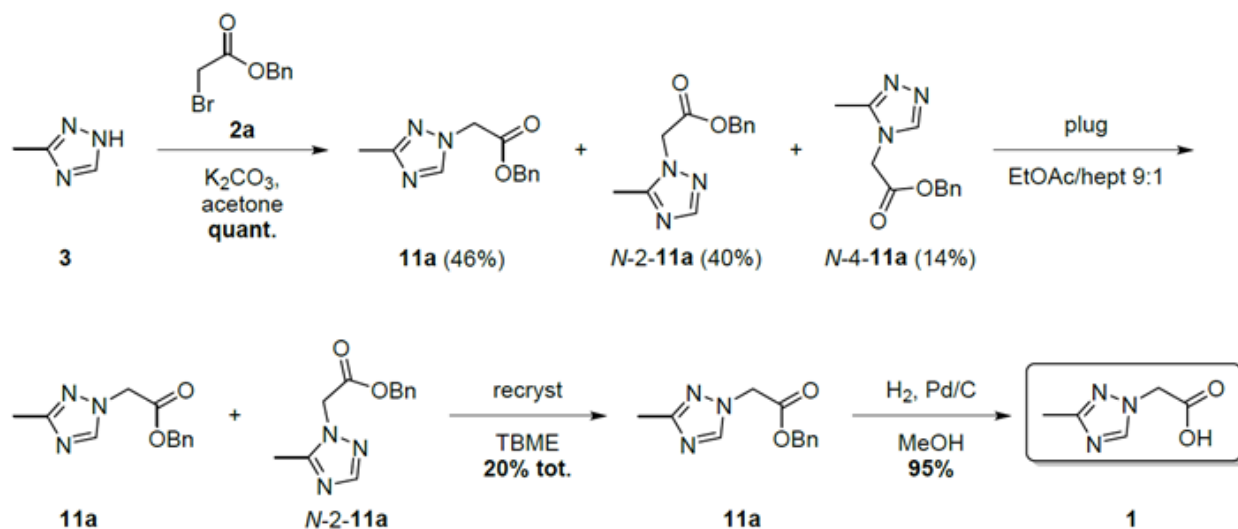


圖 2. 釜氏工藝下合成方案一

研究人員採購完試劑後，開始了他們的第一波操作（圖 2）。實驗過程中，他們發現儘管該反應只有一步，轉化率幾乎達到了100%，但是合成的產物中有三種異構體，通過繁雜的後處理，甚至使用層析方法才得以20%收率得到目標化合物三唑乙酯 11a。

為了加快新藥的研發，大多企業在很多時候會採取這樣的策略，即以最快的方法儘早交貨而不重點考慮成本等問題。但從長遠來看，目標是找到一條更有效的路線，實現更高的收率，並簡化後處理的過程。因為後處理過程中，使用和處理大量有機溶劑會增加成本和造成更多的環境問題。由於項目的需要，Idorsia製藥有限公司的研究人員開始探索新的路徑。通過文獻研究，他們很快就開發出了另外一條反應路線（圖3）。

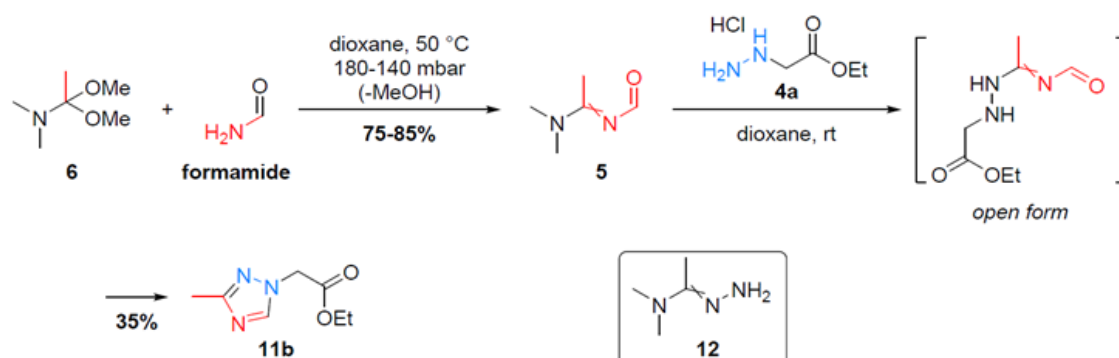


圖 3. 釜氏模式下合成三唑乙酯方案二

在溫和的條件下，作者就迅速地合成出三唑乙酯，所得懸浮液經過簡單的後處理，就能以80%的產率得到產品，但純度僅為70%。結晶後，以較差的35%收率獲得了三唑乙酯，儘管純度很高，開發更可持續、對環境影響更小的原料藥和中間體生產工藝是製藥行業的高度優先事項。

### 3 反應過程研究

研究人員通過測試溶劑、添加劑(如酸和鹼)、加入順序和溫度等參數優化此縮合步驟，希望在純度和收率上做到雙贏。但是由於反應液中含有幾種極性雜質的存在（比如12），很難以高產率和高純度獲得目標產物。

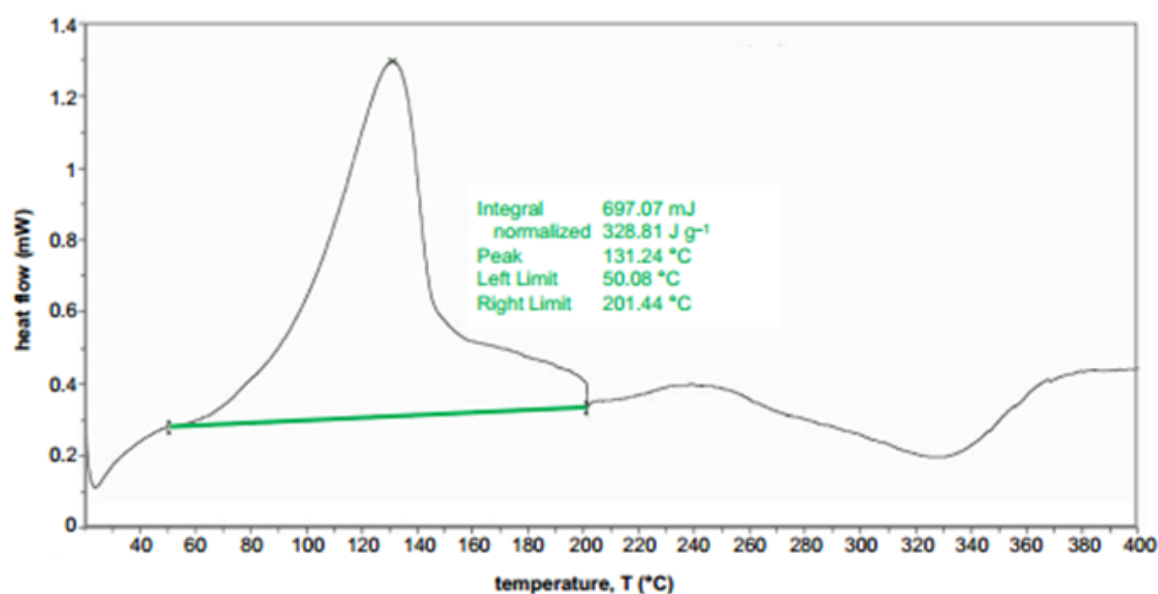


圖4. 中間體5的差示掃描量熱法（熱梯度：4°C/min）

在實驗過程中，研究人員通過DCS分析發現，中間體5是一種高能化合物，該物質在室溫下就發生熱分解並存在潛在危險。所以在理想的反應過程中，中間體5應該生成後立即在原位被消耗，避免任何大量的積累和分離。因此在釜式工藝中，使用大量的這種高能化合物具有非常高的安全隱患。

### 4 連續流實驗探索

有鑑於此，作者覺得很有必要通過設計流動條件下實現一鍋兩步連續反應的工藝：在第一反應器中形成的新的乙酰二甲酰胺5被直接導入第二反應器和胍4a直接反應，這樣就可以限制了高能化合物的積累，降低安全隱患。

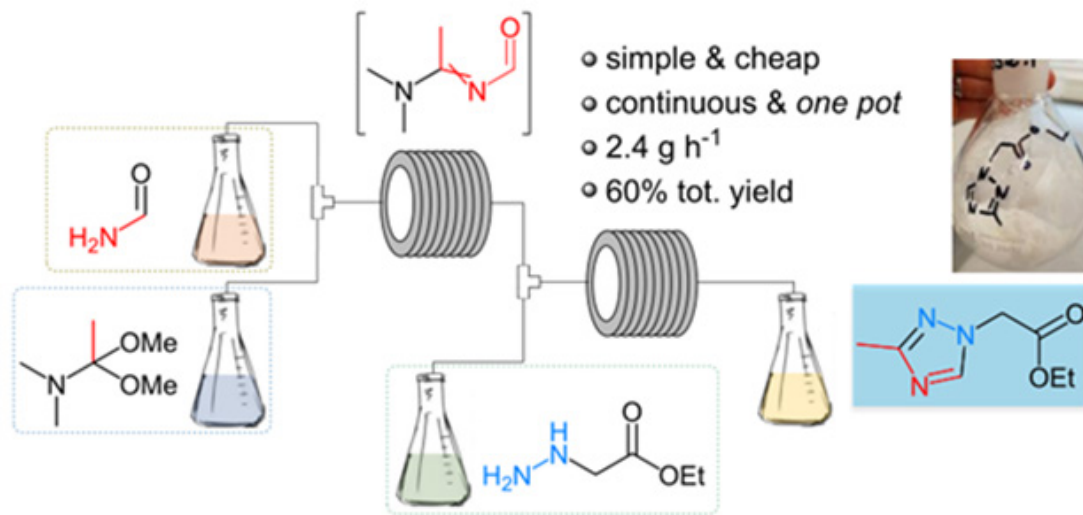
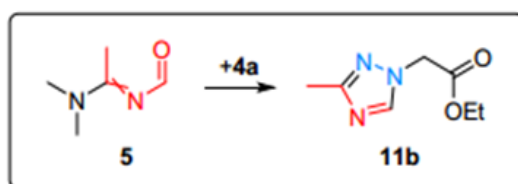


圖5. 連續流合成方案

研究人員設計出如下連續流工藝（圖5）。分別使用了一個10 mL容積的盤管和蠕動幫浦組成的連續流動系統。在隨後的縮合步驟中，作者還考察了停留時間和溫度對產物分離收率和純度的影響。結果見表1。壓力保持在1 bar，允許兩個步驟連續運行，無需任何中間操作



Entry	Solvent	T [°C]	$\tau$ [min]	Yield <sup>a</sup>	Purity <sup>b</sup>
1	DMSO	25	5.0	57%	84% (89%) <sup>c</sup>
2	DMSO	25	6.7	64%	89% (95%)
3	DMSO	50	5.0	46%	85% (89%)
4	DMSO	70	5.0	45%	89% (91%)
5	DMF	25	5.0	39%	81% (82%)
6	DMF	-30	5.0	32%	82% (84%)

<sup>a</sup> Upon isolation. <sup>b</sup> Determined by LC-MS (% a/a). <sup>c</sup> Determined by <sup>1</sup>H-NMR with internal standard.

表1. 在連續流動條件下，停留時間和溫度對11b合成的影響

在這個反應中，研究人員使用簡單的起始材料，溫和的反應條件，並且沒有層析分離。將兩個反應通過連續化集成，高效的放大並快速地合成了多克量的目標分子三唑乙酯，而且避免繁瑣的提純和加工程式，減少危險中間體的人工處理。

## 4 底物拓展實驗

最後，為了證明所述方法的通用性，如表1所示，將流動條件應用於其他底物的小規模篩選。以3-溴-5-羧醯胺吡啶為醯胺源，直接合成了三唑衍生物14。用不同的胍與乙醯亞胺5偶聯，得到甲基三唑衍生物15-18

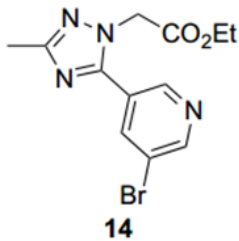
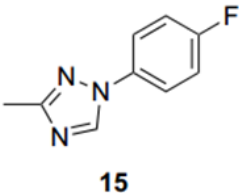
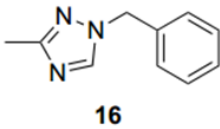
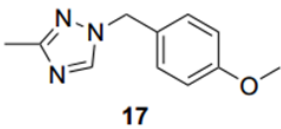
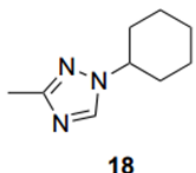
Entry	Product	Yield (%)
1	 14	52
2	 15	63
3	 16	73
4	 17	66
5	 18	72

表2. 連續流動乙醯胺形成和三唑環化反應的底物範圍

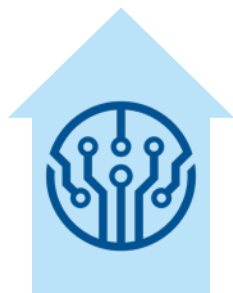
## 6 文章總結

綜上所述，研究人員開發並提出了一條新的合成路線。與傳統的釜式方法相比，該方法有很大的改進，因為流動化學被證實是一項成功且有用的技術，可縮短開發和放大時間，實現快速反應優化並精確控制小流量管道內的反應條件。在這種情況下，顯著的好處是與間歇過程相比，產率幾乎成長了一番，安全地處理了不穩定和高能的中間體，在成本效率、可持續性和過程安全性方面都有明顯效果。



## 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。



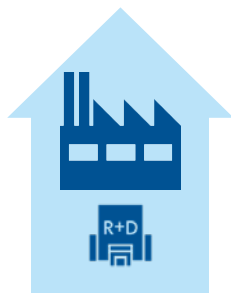
製程強化

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



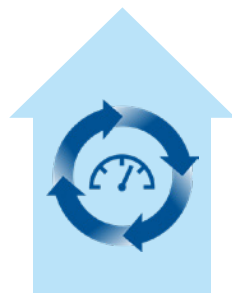
減少佔地

- ✓ 減少反應器佔地 1/1000
- ✓ 實現未來工廠的可能



無縫放大

- ✓ 減少50%時間於工業化放大製程的開發



連續生產

- ✓ 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)



本質安全

- ✓ 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  
Level Biotechnology Inc. [www.level.com.tw](http://www.level.com.tw)

台北總公司 (02) 2695-9935  
免付費專線 0800-251-302