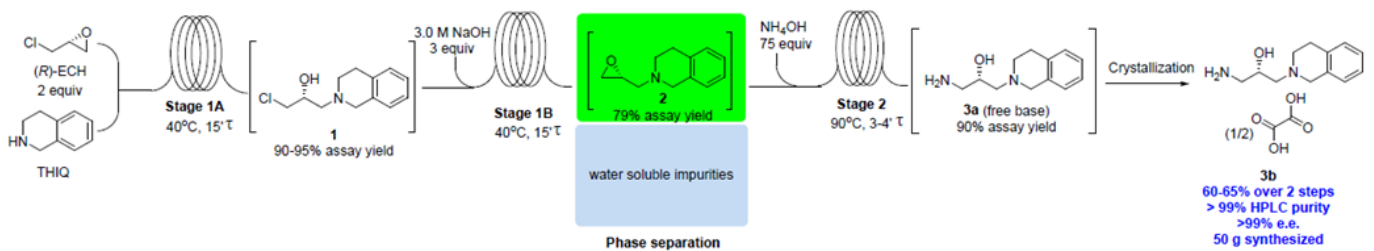


1 背景介紹

美國GlaxoSmithKline (GSK)公司，2019.12.10.在OPR&D上發表了一篇論文介紹了關鍵中間體氨基醇（3b）的流動化學製備，流動化學的應用可以解決對蛋白質精氨酸甲基轉移酶（PRMT5）抑製劑釜式工藝中存在的製造問題。



2 難點及方案討論

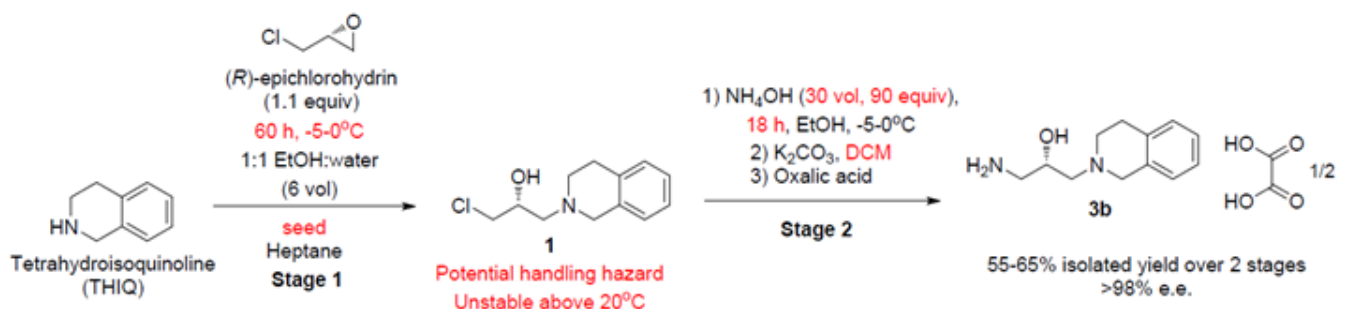
蛋白質精氨酸甲基轉移酶5（PRMT5）抑製劑可用作腫瘤學靶標。作為PRMT5合成中的一部分，需要高產率，高效率的合成氨基醇3b。

氨基醇3b釜式合成（方案1）的確定如下：

需要在低溫和長反應時間下，大量使用氫氧化銨溶液；

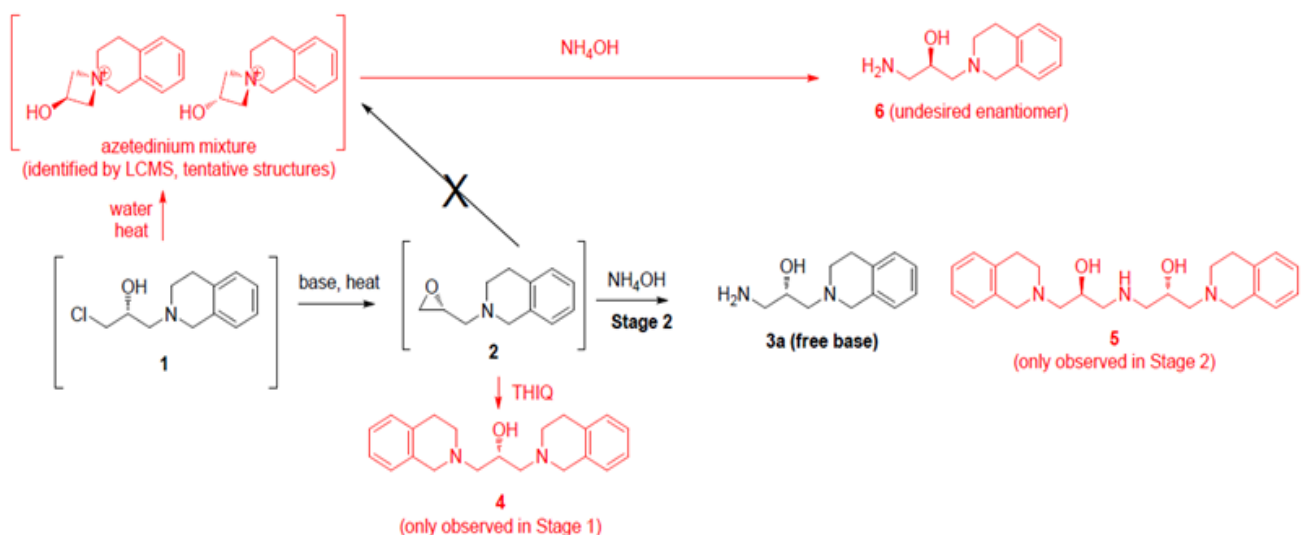
在過程中有不穩定和潛在危險的中間體1的生成，該中間體的結構類似於表氯醇（一種可疑的致癌物）；

在3b的最終處理和分離中使用不良溶劑二氯甲烷（DCM）。



- 方案1.3b的釜式合成
- 作者通過使用連續流技術來解決氨基醇3b傳統工藝的幾個挑戰。
- 合併1到3b的兩步合成，消除耗時的不穩定和可能有害的中間體1的分離；
- 連續流通過強化傳質消除氫氧化銨反應的高壓反應，同時還減少了反應時間；
- 將兩個階段伸縮為一個階段，消除了分離步驟，減少了雜質的生成；
- 此外，減低反應中NH₄OH的用量，可以減少3a外消旋（即減少6的生成）。

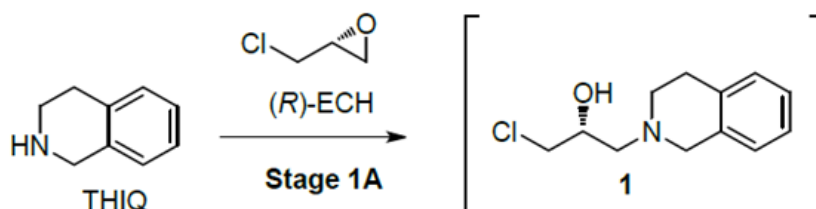
3 傳統工藝反應雜質分析及解決方案



方案2. 從1到1-2階段形成的雜質（紅色）。

因使用 (R) -ECH，分子內環化導致非等量氮雜環丁烷的1：1混合物產生。氫氧化鉍可與該混合物反應形成6或3a，導致對映體純度的損失。

在流動方案3中在Stage 1A，由THIQ和 (R) -ECH形成1，然後在Stage 1B中通過添加外源鹼將其快速轉化為2。再將2與 NH_4OH 進行氨解，將得到3a。在流動合成中，通過仔細控制反應條件，可以最大程度地減少在Stage 1和2中形成的雙取代產物4和5。

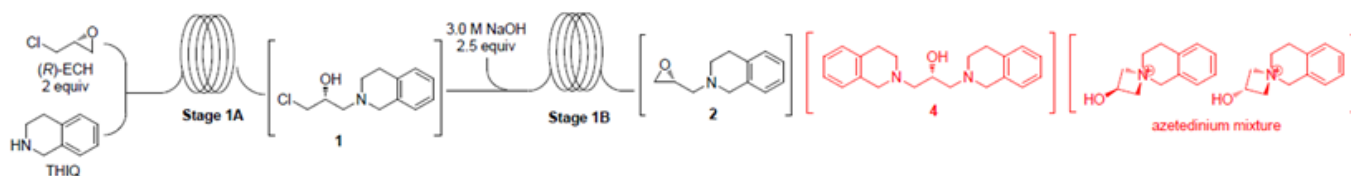


方案3. 建議的方案1-2階段

4 實驗部分

1. 化合物2的合成

化合物2的合成分為二步，stage 1A是一個均相反應，Stage 1B與鹼的反應是非均相反應。作者在具有不同混合模式的流動反應器中研究了這兩步反應，以更清楚地了解傳質對反應的影響。



Condition	Stage 1A reactor volume (mL)	Feed 1 flow rate (mL/min)	(R)-ECH flow rate (mL/min)	3.0 M NaOH flow rate (mL/min)	Total flow rate out of Stage 1B (mL/min)	Stage 1B residence time (min)	Stage 1B temp (°C)	HPLC area % of 1	HPLC area % of 2	HPLC area % of 4	HPLC area % of azetidine mixture	Notes
1	10.0	0.449	0.218	0.983	1.65	7.87	35	44.075	49.824	0.263	1.325	Longer residence time in Stage 1B
2	10.0	0.449	0.218	0.983	1.65	7.87	45	34.079	60.102	0.258	1.484	
3	10.0	0.449	0.218	0.983	1.65	7.87	55	20.587	73.777	0.288	1.872	
4	10.0	0.449	0.218	0.983	1.65	7.87	65	4.344	87.655	0.296	2.223	
5	20.0	0.898	0.436	1.97	3.30	3.94	35	43.042	50.039	0.217	1.087	Better mixing in Stage 1B
6	20.0	0.898	0.436	1.97	3.30	3.94	45	39.336	55.026	0.279	1.283	
7	20.0	0.898	0.436	1.97	3.30	3.94	55	32.384	62.731	0.341	1.288	
8	20.0	0.898	0.436	1.97	3.30	3.94	65	23.884	69.763	0.414	1.741	
9	10.0	0.449	0.218	0.983	1.65	15.1	35	12.761	74.899	n/o*	2.541	no static mixing

Stage 1A: temp = 40°C, τ = 15', conversion = 90-95% for all conditions.

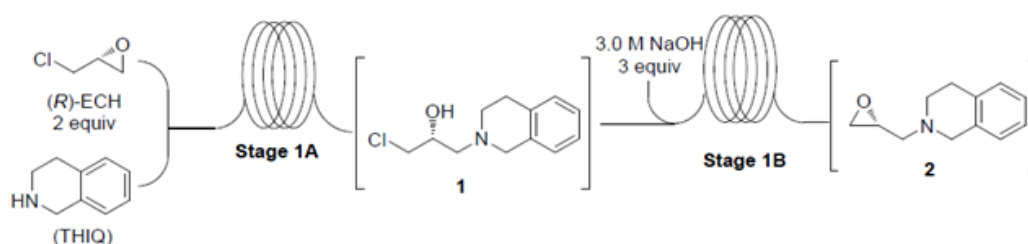
*n/o = not

表1 - 使用管式反應器Stage1B連續流反應結果

表1中的結果表明了混合、停留時間和溫度的相互作用，結果顯示傳質對Stage1B有著顯著的影響。



康寧低流量反應器（LFR） 作者用康寧低流量反應器（LFR）檢查了1B的混合效率（表2）對反應的影響。康寧LF反應器，每塊板均由心形通道組成。反應結果顯示，即使在相對較低的流速下，可得到非常好的反應結果。



Condition	Stage 1A reactor vol (mL)	Stage 1A conditions	Feed 1 flow rate (g/min)	(R)-ECH rate (g/min)	Stage 1A conversion (%)	Stage 1B conditions	3M NaOH flow rate (g/min)	Total Stage 1B flow rate (g/min)	Corning volume (mL)	HPLC area % of 1	HPLC area % of 2
1	16	21'τ, 40°C	0.519	0.231	n/a	0.4'τ, 40°C	1.400	2.150	0.85	79.221 ^a	9.719 ^a
2	16	15'τ, 40°C	0.778	0.347	94	0.3'τ, 40°C	2.101	3.226	0.85	81.402 ^a	6.374 ^a
3	16	15'τ, 40°C	0.778	0.347	95	1.3'τ, 60°C	2.101	3.226	3.90	27.212 ^a	55.084 ^a
4	20	14'τ, 40°C	1.038	0.463	93	1.0'τ, 60°C	2.801	4.302	3.90	43.158 ^a	45.291 ^a
5	16	21'τ, 40°C	0.519	0.231	97	1.9'τ, 60°C	1.400	2.150	3.90	9.040 ^a	73.023 ^a
6	16	42'τ, 40°C	0.260	0.116	97	3.9'τ, 60°C	0.700	1.075	3.90	1.481 ^b	74.064 ^b
7	16	42'τ, 40°C	0.260	0.116	96	3.9'τ, 40°C	0.700	1.075	3.90	7.661 ^b	77.982 ^b
8	16	28'τ, 40°C	0.390	0.173	98	2.6'τ, 60°C	1.050	1.613	3.90	1.789 ^b	83.825 ^b

^aAverage of 2 HPLC injections. ^bAverage of 3 HPLC injections
Density Feed 1 = 0.92 g/mL, Density (R)-ECH = 1.18 g/mL, Density 3.0M NaOH = 1.12 g/mL

表2 - 使用康寧低流量連續流反應器合成1B實驗結果

圖2 顯示了在40和60°C下，康寧低流量反應器中1B的轉化率與停留時間的關係

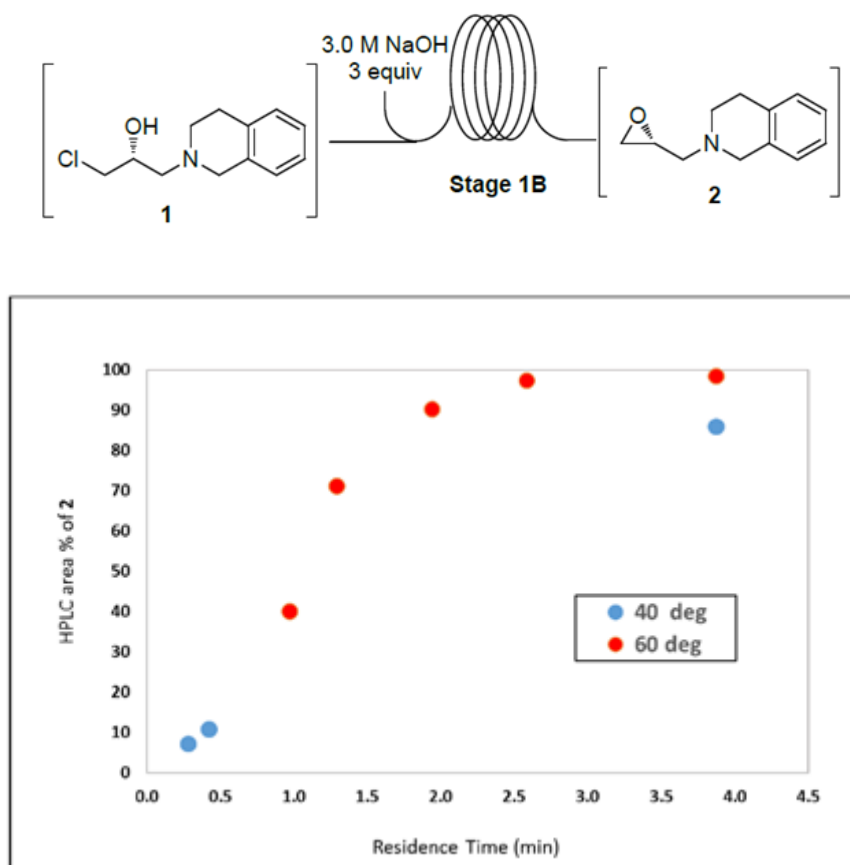
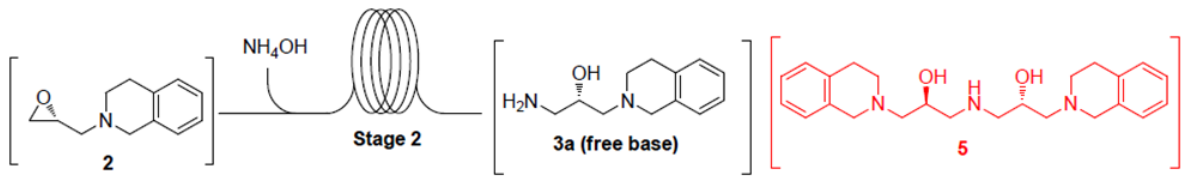


圖2. 在40和60°C下，康寧低流量反應器中1B的轉化率與停留時間的關係 在60°C，停留時間2.5分鐘，化合物2的轉化率可達100%。 2. 關鍵中間體氨基醇3a的合成在化合物3a的合成中，將1B生成的不穩定化合物2和NH₄OH水溶液引入設置為所需溫度的Stage2反應器，系統壓力穩定在6-7 bar。



Condition	NH_4OH (equiv)	Stage 2 residence time (min)	Stage 2 temperature ($^{\circ}\text{C}$)	HPLC area % of 2	HPLC area % of 3a	HPLC area % of 5	HPLC area % of unknown impurity @ 21 min
1	75	5	75	6.381	54.706	3.010	0.267
2	75	5	80	4.410	58.101	6.155	0.251
3	50	5	85	4.410	46.843	14.091	4.543
4	75	5	85	2.490	55.770	11.279	2.008
5	95	5	85	1.153	58.009	10.335	1.393
6	75	5	90	1.271	58.747	6.850	1.455
7	75	5	95	0.630	48.714	14.412	5.437
8	75	3	90	3.003	55.797	4.534	n/o*
9	75	4	90	1.417	56.974	6.617	0.469
10	75	5	90	1.466	56.682	7.652	0.843
11	75	6	90	1.606	55.917	7.080	1.196

*n/o = not observed

表3 - 通過離線HPLC監測的Stage2實驗結果。

結果顯示：在 90°C 和3-4分鐘的停留時間（條件8和9），轉化率可達90%。在相同溫度下，Stage2連續流反應比釜式反應快，這是因為連續流反應器中的傳傳質和換熱效果好。

3. 擴展實驗

作者進行了幾次擴展實驗。在擴展的運行中，作者將康寧反應器用於stage 1B及Stage 2使用中進行長時間運行來驗證過程的穩定性，以便於放大生產。康寧反應器從實驗室研發到工業化生產可以做到無縫放大。

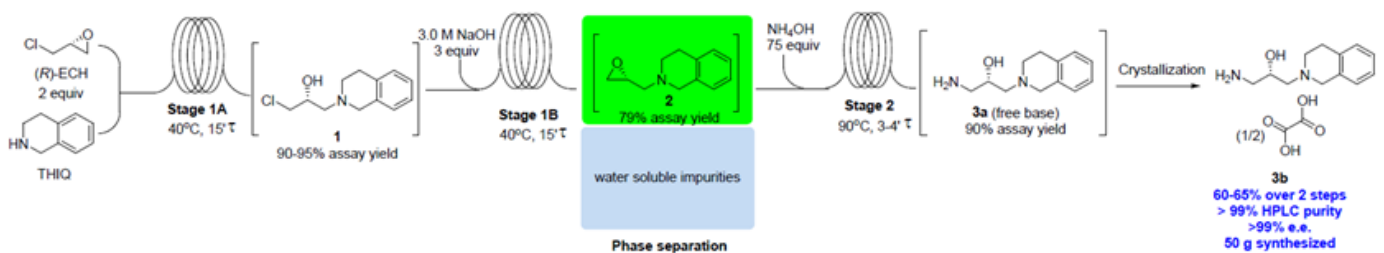


圖4-生產50克3b的最終優化工藝

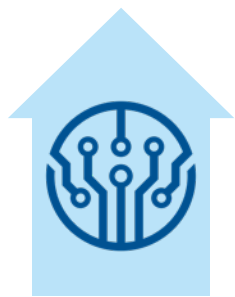
通過對兩步反應的擴展運行，整個過程顯示出相當好的穩定性和可重複性。整個流程運行了大約8-9小時，長時間的運行均未觀察到積垢或過壓。

Conclusions.

- 1 作者成功開發了一種簡單有效的合成流程，可以達到60-65%的收率，>99%的HPLC純度和>99%的e.e.。
- 2 Flow IR已在階段1A中成功實現為在線PAT，以跟踪氯代醇中間體1的形成，從而能夠進行實時穩態測定。
- 3 連續流反應應對不穩定中間體具有非常好的效果，可以減少副產物的發生。
- 4 康寧反應器技術的心形結構具有極好的傳質性能，過程的穩定性和可重複性大大提升。
- 5 康寧低流量反應器可以無縫放大生產階段1-2的化學反應時間得到了顯著改善（階段1和2的批處理時間總計為78小時，階段1-2的停留時間為20-33分鐘，提高了142倍），大大縮短生產週期

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

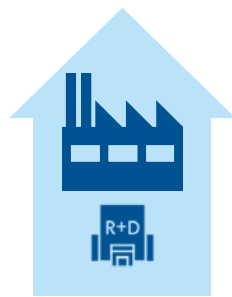
康寧反應器在具有天然的安全優勢，質傳與熱傳效率相較傳統反應器有百倍到千倍的提升，在許多製程上也有很好的應用案例，歡迎感興趣的客戶電話或郵件諮詢。



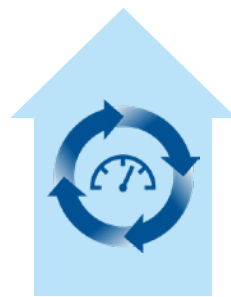
製程強化



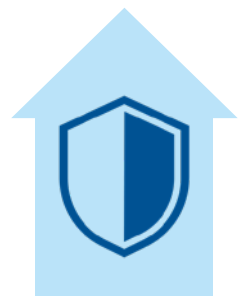
減少佔地



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

