

1 背景介紹

BMS-919373最近被定義為心房顫動的候選治療藥物之一。其傳統的合成路徑如下圖1所示，以3,5-二溴吡啶（3）為原料，首先通過金屬鹵素交換形成雜芳基配體（4），然後加入由磺酰氯生成的磺酰氯5，再在5的粗混合物中引入三級丁胺，得到2

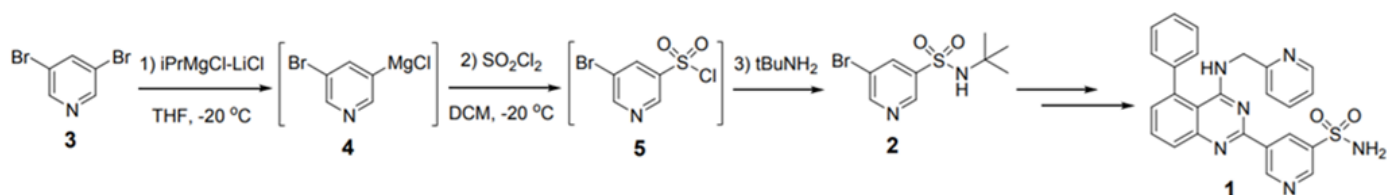


圖1：BMS-919373合成路線

該工藝在實驗室規模上表現良好，但在kg級規模上鎂與溴交換不完全，增加試劑用量也不能解決這一問題。由於產品中雜質含量高，混合物中2的中間收率較低造成無法結晶。放大出現的問題的原因並不清楚，因為所有實驗室規模的小試中，鎂與溴交換階段都實現了完全轉化。用react-IR進行的穩定性研究表明，格氏試劑4隨時間衰減，原因可能是水分的影響。

BMS-919373眾多的合成路徑中均包含關鍵中間體5-溴-N-(叔丁基)吡啶-3-磺胺（以下稱“中間體2”），目前該藥物已經走到臨床研究階段，對於中間體2的需求量日益增大，因此很有必要建立一條穩定的、可放大生產的中間體2合成路線。

2 路線選擇

默克公司 Antonio Ramirez 的過程研發小組開發了一條中間體2的連續合成路線：一種多步連續流動工藝，包括1) 鎂鹵素交換，2) 硫酰氯磺酰化反應，3) 叔丁胺磺酰化反應。

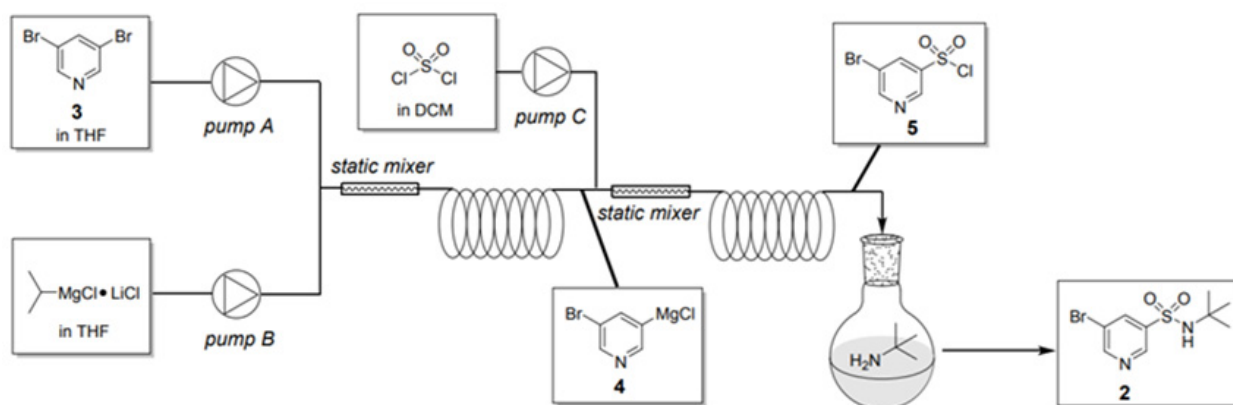
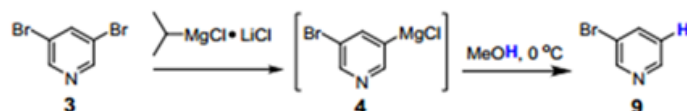


圖2：5-溴-N-(叔丁基)吡啶-3-磺胺連續合成

因此，作者希望通過連續合成處理，以解決格氏中間體4收率低的問題。並儘量減少實驗室到工廠範圍內傳熱和傳質環境的變化，提高工藝的穩定性，減少放大效應。運用連續合成路線可以帶來的好處： 1. 實現即時監控反應結果，從而降低不符合質量要求的風險。 2. 連續過程將嚴格控制反應時間，在確保完全轉化的同時最大限度地減少中間產物等不穩定中間體的分解。 3. 連續過程換熱效果更好。因為改進了表面積與體積比，降低了這些高度放熱轉換的固有風險。特別是磺酰化步驟顯示出51℃的絕熱溫升，這可能導致熱分解。 4. 流動反應器還有一個額外的好處，就是反應可以在一定的壓力下進行。這樣可以減少由於THF和DCM溶劑的揮發性而導致釜式體系過度增壓的可能性。5. 在連續過程中快速混合和快速換熱，可以提高反應溫度避免低溫（-20℃），節省了基礎設施和能源成本。6. 格氏試劑和硫酰氯的危險性和反應性都可以通過使用全封閉的流動系統來控制，減少危害性。

3 試作結果

作者首先對第一步鎂溴交換反應進行了初步實驗。在溶劑、溫度、反應配比及反應停留時間作了考察，結果如下。以THF為溶劑，0℃時，HPLC收率可達92.5%。



	Solvents for stock solutions of 3	Temp (°C)	Grignard (equiv)	Residence time (s)	9 (HPLC Area %)	LCAP of 3 (%)
1	THF	-20	1.2	240	80.5	14.6
2	THF	-20	1.5	240	90.1	1.7
3	THF	-20	1.5	120	89.2	<1.0
4	4:1 THF/DME	-20	1.5	120	85.5	10.2
5	4:1 THF/DME	-20	1.5	240	83.7	8.2
6	4:1 THF/DME	-20	1.5	480	91.8	3.6
7	THF	0	1.5	120	92.5	1.3
8	THF	20	1.5	120	88.4	<1.0

圖3. 鎂溴交換反應條件實驗室試做工藝評價

為了純化產品，作者對反應混合物的雜質進行了分析如圖4所示。

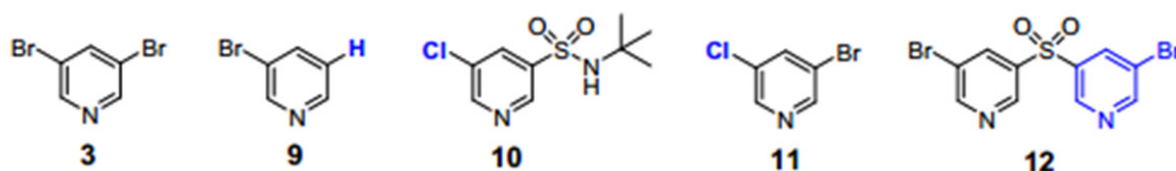


圖4. 反應混合物中的主要雜質

為了得到高品質產品，作者對產品2及主要雜質12在不同溶劑中的溶解度進行了研究，尋找合適的重結晶溶劑。

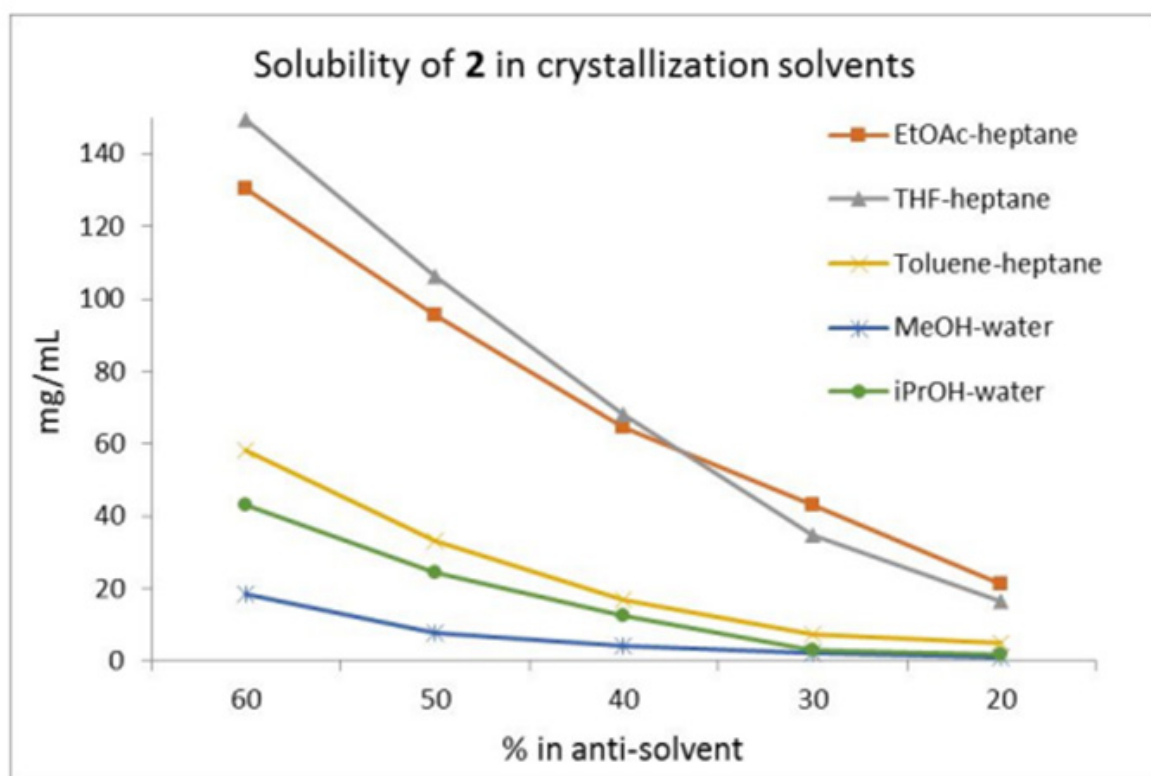


圖5. 芳基磺酰胺2在適宜結晶溶劑中的溶解度

Entry	Solvent (s)	Solubility of 2 (mg/mL)	Solubility of 12 (mg/mL)
1	THF	>100	24.5
2	THF/n-Heptane (20:80)	16.6	2.8
3	EtOAc	>100	20.1
4	EtOAc/n-Heptane (20:80)	21.4	3.2
5	Toluene	51.4	7.8
6	Toluene/n-Heptane (20:80)	4.9	0.6
7	MeOH	>100	1.1
8	MeOH/Water (20:80)	1.0	<0.1
9	iPrOH	87.0	0.5
10	iPrOH/Water (20:80)	1.9	<0.1

圖6. 芳基磺酰胺2和磺12在不同溶劑中的溶解度

通過對各步驟的研究和條件優化後，研發小組決定將此連續合成路線放大到規模化的生產。

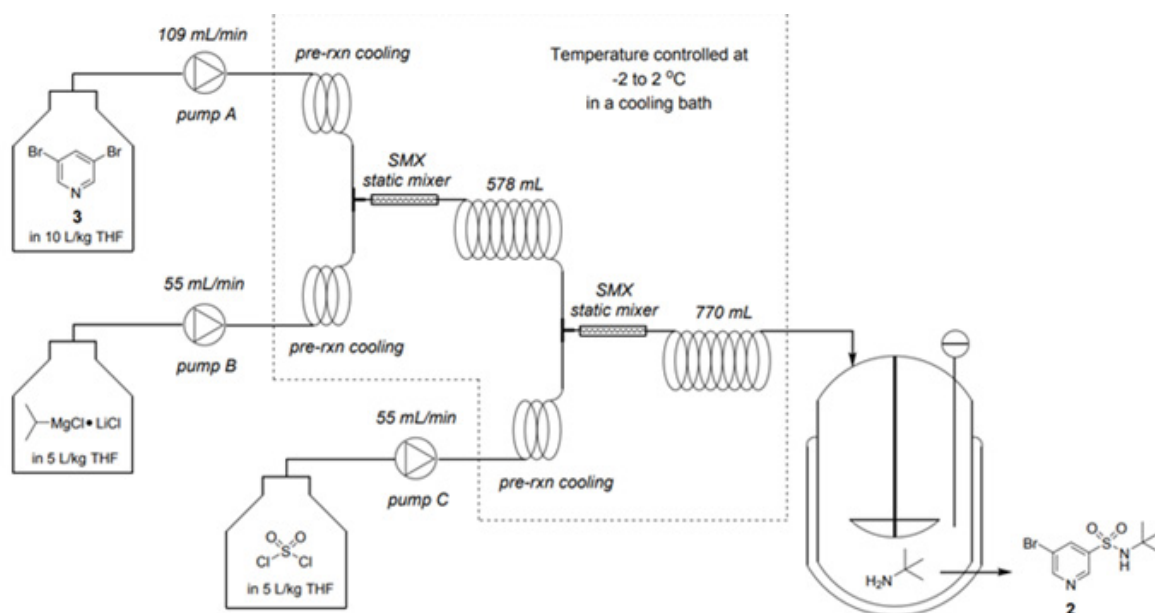


圖 7：5-溴-N-(叔丁基)吡啶-3-磺胺連續放大生產

研發小組使用此套連續生產裝置共得到了76 kg目標產物中間體**2**，HPLC純度高達98%，雜質含量控制在1.2%（質量要求 $<2.0\%$ ）。

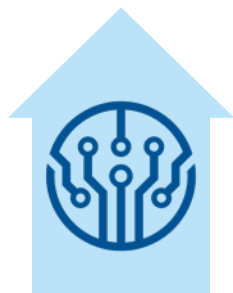
4 實驗總結

傳統的釜式生產中，採用上述合成路線（鎂-鹵交換/磺酰化/酰胺化）來合成1 kg以上的目標產物，會有穩定性方面的疑慮。而採用連續生產，通過穩定的過程控制可以消除穩定性方面的疑慮。而且，連續生產具有競爭性的收率，大大減少生產週期，而且安全控制和環境友好都有很大地提升。

參考文獻：Org. Process Res. Dev., DOI: 10.1021 /acs.oprd.9b00254 .
Publication Date (Web): 30 Aug 2019

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。



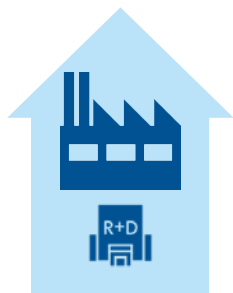
製程強化

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



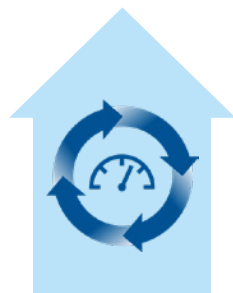
減少佔地

- ✓ 減少反應器佔地 1/1000
- ✓ 實現未來工廠的可能



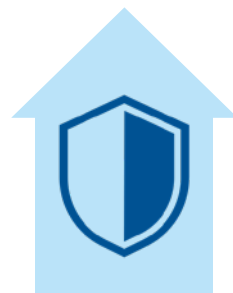
無縫放大

- ✓ 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

