

[輝瑞新案例] 收率提高24%，連續流製備有固體參與的消炎藥CRA-680！

原創 康寧AFR 康寧反應器技術 2022-12-20 11:45 發表於上海

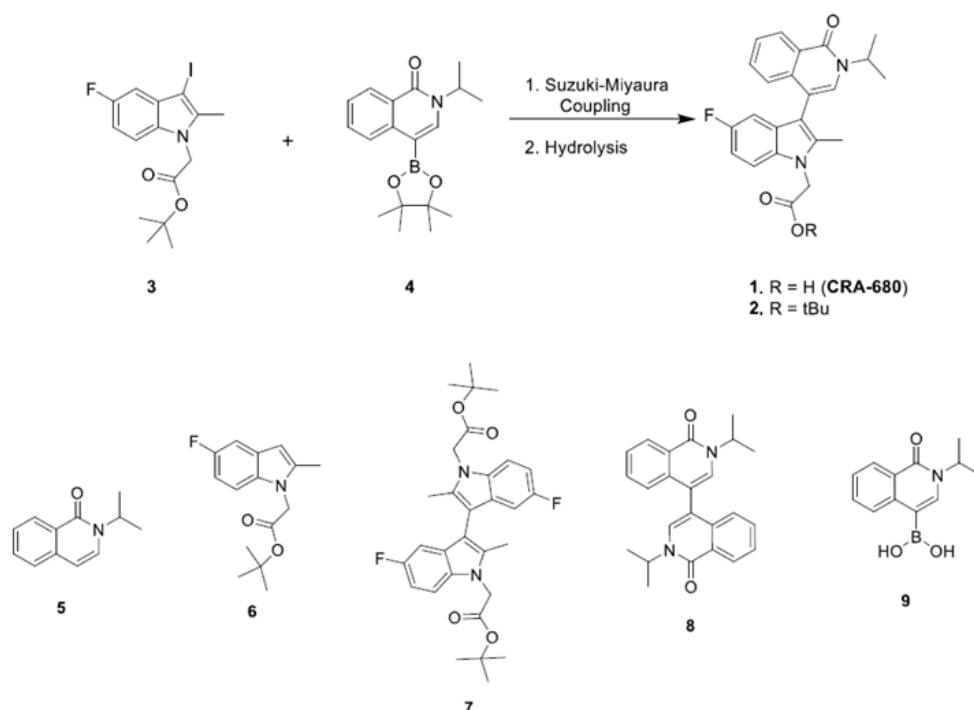
背景介紹

CRA-680是治療炎症疾病的有前景的藥物。它主要治療以Th2細胞（CRTH2）上表達的趨化劑受體同源分子為靶點的炎症。

其合成通常是以化合物碘吲哚（化合物3，圖1）和硼酸異喹諾酮酯（化合物4，圖1）經Suzuki - Miyaura偶聯反應得到化合物（化學物2，圖1），經水解後獲得。其中偶聯反應在經過多種條件篩選後，以Pd₂(dba)₃，tBu₃P·HBF₄，K₃PO₄，正丁醇以及水體系可獲得較高收率。

該反應物料是一種三相混合物。包括兩種液體，除了作為固相存在的不溶性催化劑外，這兩種液相僅部分可混溶。反應需要非常快速的反應加熱和混合，這在釜式工藝中很難實現。

釜式小試中還發現該反應需在加完物料後快速地升溫至70°C，其HPLC含量可達90%以上。進一步放大該偶聯反應至公斤級以上，特意選用加熱速度更快的蒸汽釜，最終收率僅有56%。通過HPLC分析，其中雜質5和雜質6較多，同時含有一些其他雜質，如雜質7，8，9。



合成示意圖

放大實驗的失敗促使作者對偶聯反應進行了一次全面的重複實驗，如下表所示，結果表明：

- 反應底物3和4在該催化劑及溶劑體系下，其穩定性都大大降低；
- 稍長時間的放置，均會發生明顯地降解；
- 該反應須在反應底物迅速混合，快速升溫的情況下，才能達到較好的反應效果，如下表中的B4、B8和C2。

Table 1. Reaction Screen of Reactant/Reagent Stabilities, Order of Addition, Heat Ramp, and Loading of Catalysts/Ligands

entry	catalyst/ligand (mol %)	temp. (°C)	time (min)	conditions/operations ^a	in-process-control by HPLC % ^b					
					2	5	8	7	4	3
stabilities of reactants/reagents										
A1	1.25/2.5	70	30	everything mixed in the absence of iodoindole (3)	n/a	100	0	n/a	0	n/a
A2	1.25/2.5	25	30	everything mixed in the absence of iodoindole (3)	n/a	20	0	n/a	80 ^c	n/a
A3	1.25/2.5	25	90	everything mixed in the absence of iodoindole (3)	n/a	33	0	n/a	65 ^c	n/a
A4	1.25/2.5	30	30	everything mixed in the absence of boronate ester (4)	n/a	n/a	0	18	n/a	82
A5	1.25/2.5	30	60	everything mixed in the absence of boronate ester (4)	n/a	n/a	0	28	n/a	72
A6	1.25/2.5	30	120	everything mixed in the absence of boronate ester (4)	n/a	n/a	0	31	n/a	69
A7	1.25/2.5	25	1200	only 3 and 4 in n-BuOH solution	n/a	0	0	0	66	34
A8	1.25/2.5	25	120	everything mixed in the absence of aq. K ₃ PO ₄	n/a	0	0	0	66	34
studies of the order of addition and heat ramp										
B1	1.25/2.5	25	1200	4 in soln. added quickly to the mixture; held at the reaction temperature	59	15	3	0	0	23
B2	1.25/2.5	25	1200	4 in soln. added over 10 min to the mixture; held at reaction temperature	52	20	4	0	0	24
B3	1.25/2.5	70	60	4 in soln. added over 10 min to the mixture, 1.5 °C/min ramp	52	20	4	0	0	24
B4	1.25/2.5	70	30	4 in soln. added over 5 min to the preheated mixture ^d	92	4	0	0	0	4
B5	1.25/2.5	70	30	water added over 30 min to the preheated mixture	45	26	2	3	0	24
B6	1.25/2.5	70	30	aq. K ₃ PO ₄ added over 30 min to the preheated mixture	22	31	4	7	0	32
B7	1.25/2.5	75	10	catalyst/ligand added to the preheated mixture of everything else	57	28	3	2	0	12
B8	1.25/2.5	70	10	everything mixed quickly at RT and heated rapidly	93	3	0	0	0	4
B9	1.25/2.5	75	30	3 and 4 added as a solution to the preheated mixture of everything else	84	6	3	4	0	6
loading of catalysts/ligands										
C1	1.25/5	70	10	everything mixed quickly at RT and heated rapidly ^e	76	10	0	0	0	11
C2	1.25/2.5	70	10	everything mixed quickly at RT and heated rapidly ^f	93	6	0	0	0	1
C3	0.63/2.5	70	10	everything mixed quickly at RT and heated rapidly	88	7	0	0	0	4
C4	0.63/1.3	70	10	everything mixed quickly at RT and heated rapidly	85	8	2	0	0	5
C5	0.37/1.3	70	10	everything mixed quickly at RT and heated rapidly	85	8	0	1	0	7
C6	0.37/0.7	70	10	everything mixed quickly at RT and heated rapidly	87	7	0	0	0	6
C7	0.2/0.7	70	10	everything mixed quickly at RT and heated rapidly	69	15	2	0	0	14

^aThe reaction was carried out in small vials at ~100 mg scale in 10 vol t-BuOH or n-BuOH with magnetic stirring at >500 rpm agitation rate. 3 equiv K₃PO₄ added as solution in 2 vol water unless otherwise noted. Solvents used were N₂ sparged before use. ^bHPLC area% @220 nm without factoring in responding factors. ^cHydrolyzed partially to the corresponding boronic acid. ^dUnder N₂, isoquinolinone boronate 4 in t-butanol (2 vol) was added in 5 min to the preheated mixture (70 °C) of iodoindole 3, Pd₂(dba)₃, tBu₃P-HBF₄, and K₃PO₄ in 1-butanol (8 vol) and water (N₂ sparged before use). ^eK₃PO₄ added as a solid in this experiment. ^fUnder N₂, isoquinolinone boronate 4, iodoindole 3, Pd₂(dba)₃, tBu₃P-HBF₄, and t-BuOH were added to a vial. Aqueous K₃PO₄ was added. This was immediately placed in a heating block preheated at 70 °C.

表1：釜式工藝下工藝參數的篩選

上述實驗結果表明，傳統的釜式反應器不適合該反應的放大。**美國輝瑞公司研發部的科學家**，將目光轉向了連續流反應技術，希望借助於連續流反應器技術高效傳質和換熱特點以及易於放大的特性，獲得較好收率。該研究發表在2022年11月的Org. Process Res. Dev. 上

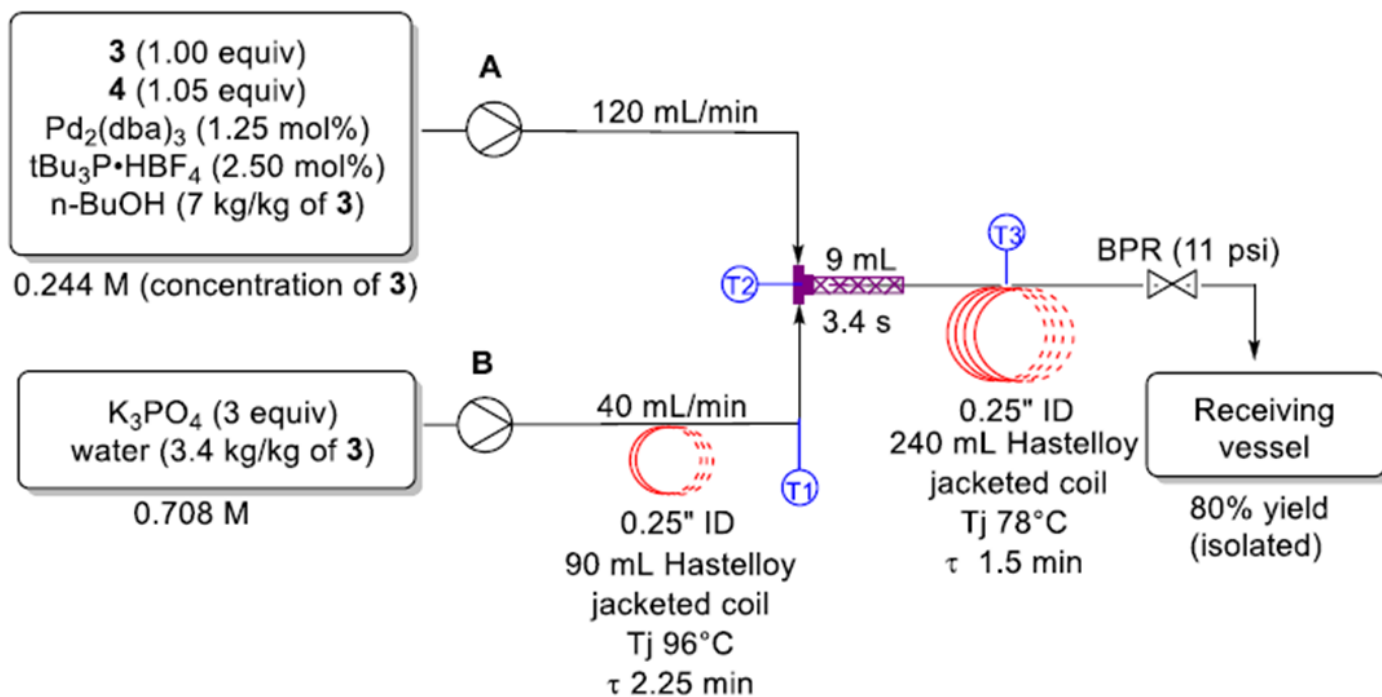


圖2. 連續流工藝流程圖

如上圖所示：作者首先將該反應中的底物分為兩股物料，並對其穩定性進行了測試。

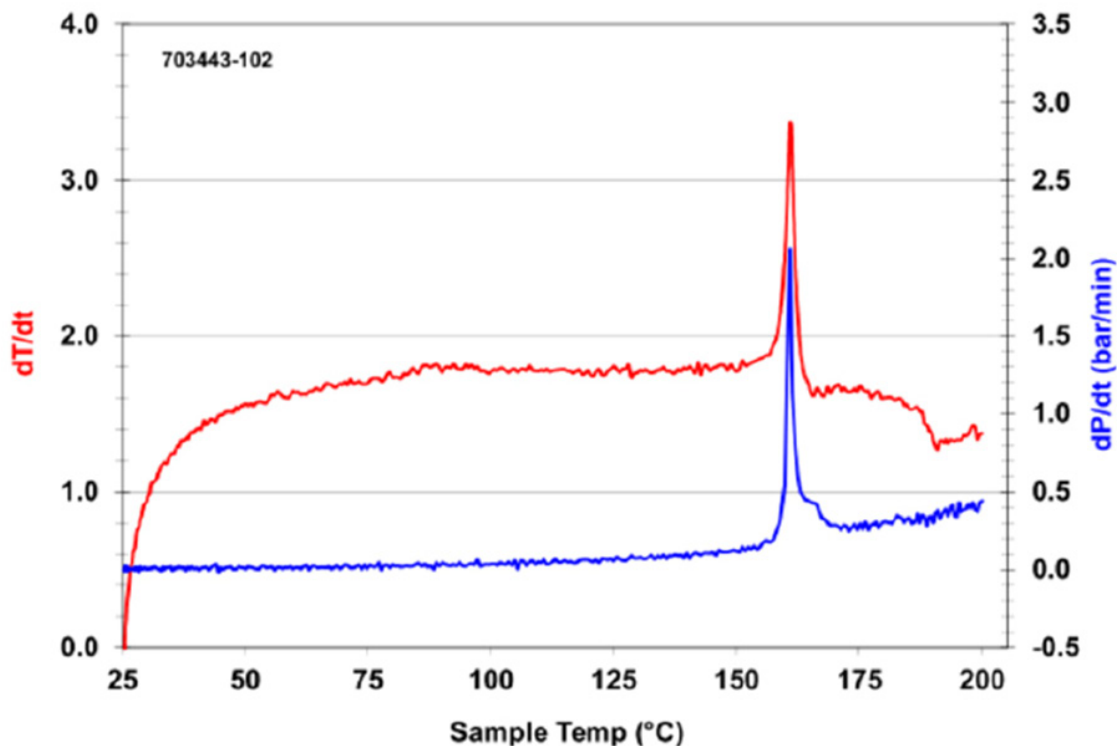


圖3.A的熱穩定性測試

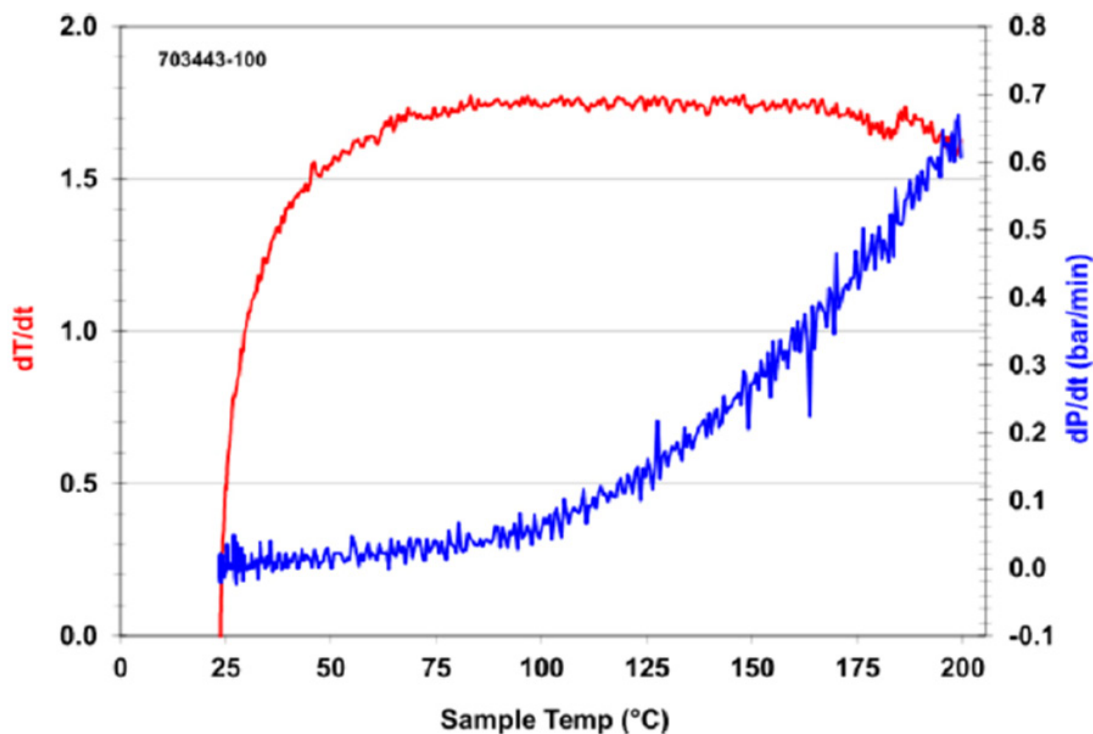


圖4.反應混合液的热穩定性測試

1. 進料方式及背壓

通過進料泵將兩股物料先泵至靜態混合器中，然後輸送至反應器中進行反應。考慮到反應的溫度較為接近正丁醇與水形成的共沸物沸點，因此後端進行了背壓處理。反應物料經背壓閥出口，進入接收容器，取樣進行檢測。

2. 連續流工藝條件篩選

對反應溫度、物料流速、物料配比等因素進行篩選後，最終確定物料A流速120 ml/min，物料B流速40 ml/min，反應溫度78°C，反應停留時間1.5 mins，即可獲得底物3（100%轉化），獲得產物2 HPLC大於90%含量。

3. 連續流工藝與釜式放大工藝的比較

在此最優條件下，作者進行了kg級放大，連續運行約115分鐘，起始原料輸入1.6公斤化合物3。收集反應液，HPLC收率達91%，分離產物收率達80%。

process	reaction HPLC Profile				final product	
	assay yield	protodeboronated byproduct 5	des-iodo indole impurity 6	isoquinoline dimers 7 & 8	isolated yield	purity (HPLC)
batch	68%	18.7%	9.4%	1~2%	56%	>99.0%
flow	91%	3.0%	2.6%	<0.5%	80%	>99.0%

表2. 連續流工藝與釜式放大工藝的比較

研究小結

- 成功將連續流工藝應用到Suzuki - Miyaura偶聯反應，並取得明顯突破；
- 解決了該三相反應在釜式工藝中收率低、放大困難的問題；
- 通過優化連續流反應條件，使得其放大規模的收率提升至80%；
- 相較於釜式工藝56%的收率，提高了約24個百分點。

【編者語】

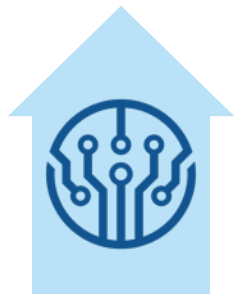
Suzuki - Miyaura偶聯反應是研究者經常用於構建C—C鍵的優先選擇，但是該類型反應有如下需要注意的方面：

- 反應對氧氣敏感，溶劑中溶解的少量氧氣也可能導致硼酸自身偶聯副產物的生成；所以要求反應設備密閉性要好，並通入惰性氣體保護；
- 反應必須在堿存在下才能進行。但是鹼性條件下，一些手性底物可能會發生消旋，或者發生羥醛縮合副反應。故對放反應物、溶劑和配體都要求精確控制用量。而且快速傳質和換熱有利於正反應的進行，減少副產物產生；
- 有固體參與的多相反應，連續流技術可以很好地解決傳質、換熱和放大的難題；
- 正如作者所考慮的，微通道反應非常適合此類反應。康寧反應器無縫放大的優勢更有利於此類反應的工業化生產。歡迎您撥打4008-121-766聯繫康寧公司瞭解工藝開發或工業化生產。

參考文獻：Res. Dev. 2022, 26, 12, 3283-3289

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

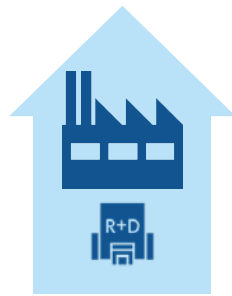
康寧反應器在具有天然的安全優勢，質傳與熱傳效率相較傳統反應器有百倍到千倍的提升，在許多製程上也有很好的應用案例，歡迎感興趣的客戶電話或郵件諮詢。



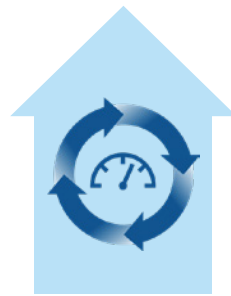
製程強化



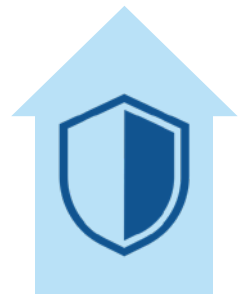
減少佔地



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

