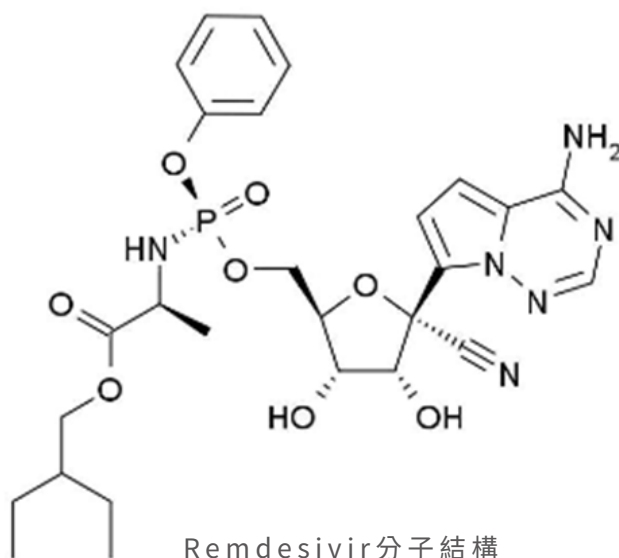


從連續流技術 看吉利德Remdesivir的合成

吉利德公司的廣效抗病毒藥物瑞德西韋（Remdesivir），針對2019新型冠狀病毒（2019-nCoV）顯示了好的療效。這一令人振奮的結果一經報導，即刻吸引了眾多製藥企業的關注。康寧反應器技術作為連續流技術的倡導者，從連續流技術的角度來看看吉利德Remdesivir的合成。



Remdesivir分子結構

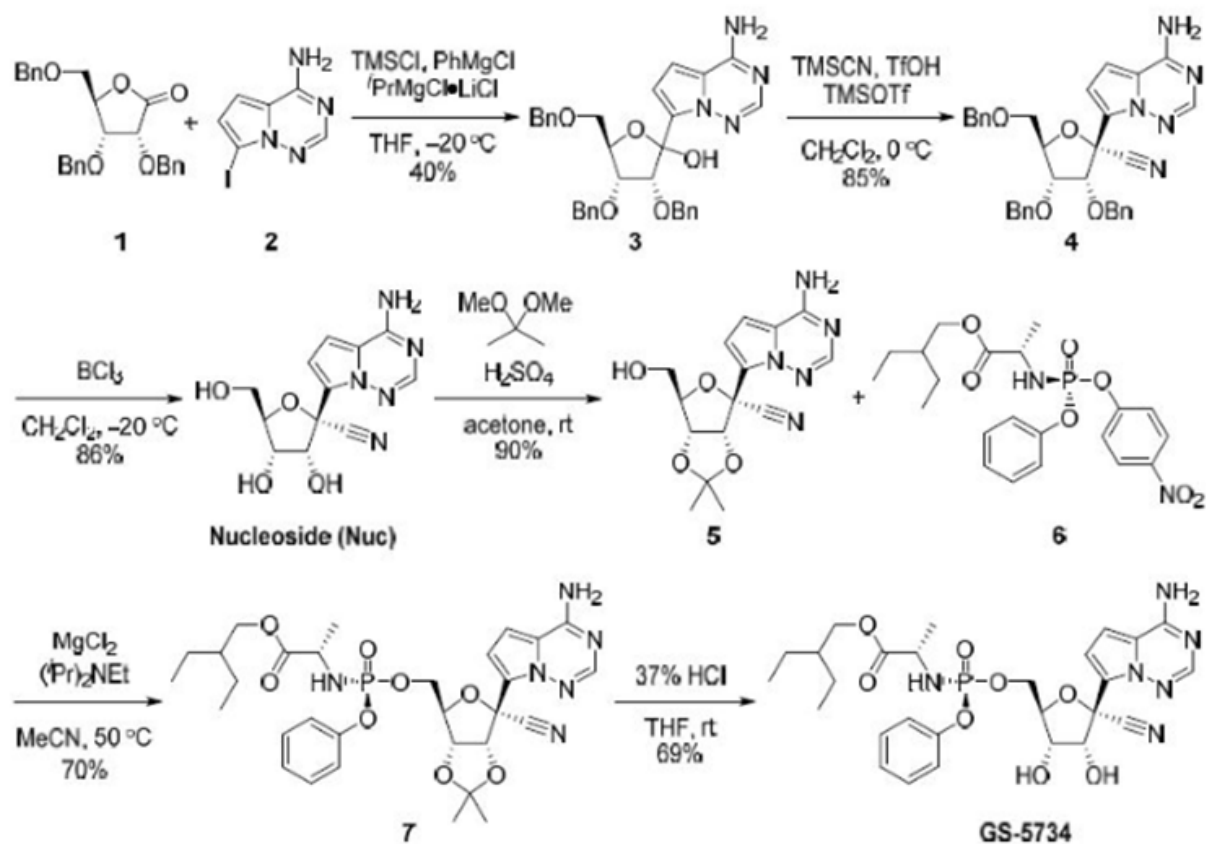
化學名：(2S)-2-ethylbutyl 2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy) (phenoxy) phosphoryl) amino) propanoate

CAS號：1809249-37-3

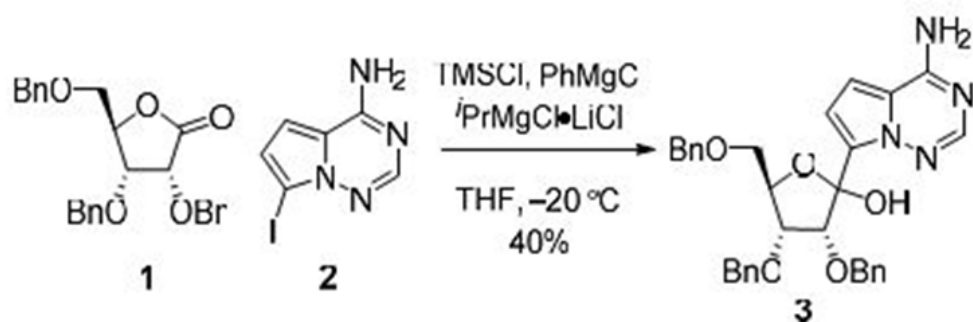
當下，國內很多製藥企業也紛紛將目光聚焦到了Remdesivir，不少企業和研發機構已經開始開發此藥。甚至連化學中間體商也加入了這股熱潮。

合成路線圖：

Remdesivir合成為Nature 2016年報導的第二代合成方法，實驗室可放大至百克級。共6步反應，收率分別為40%，85%，86%，90%，70%，69%，中間體6合成需要兩步，收率分別80%，39%。

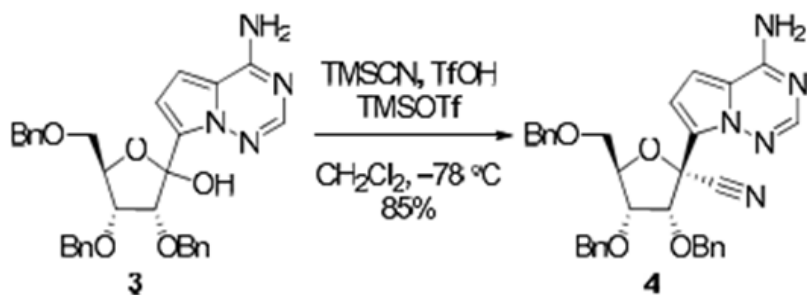


Remdesivir合成路線圖



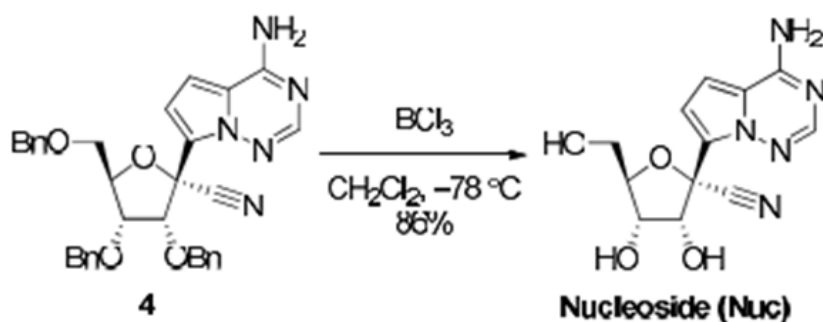
化合物3合成

化合物3的合成是低溫有機強鹼加成反應，該步反應收率低，放大困難。而微通道在此類反應展現了很強大的優勢，有潛力來解決這類問題。

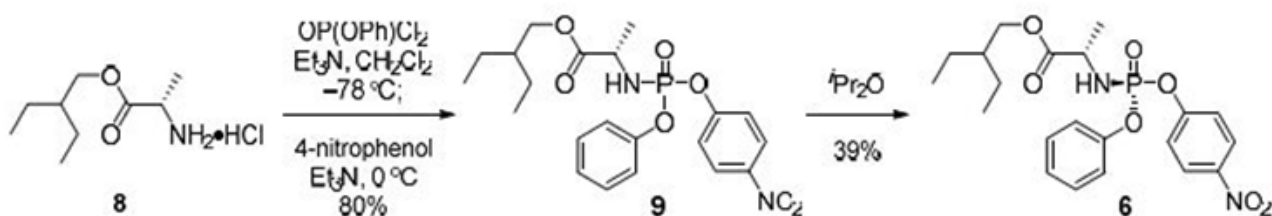


化合物4的合成

化合物4的合成，可以用連續流的方式進行。為此，Gilead在中國也申請了專利（CN107074902）。該氰基化反應，採用連續流反應器，溫度控制在 -40°C ，而釜式工藝中需要降溫到 -78°C 。



化合物Nucleoside的合成



化合物6的合成

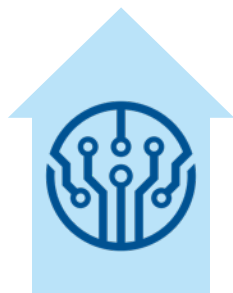
在化合物6的合成中，第一步反應先合成化合物9，該取代反應極易發生二取代而造成選擇性降低。連續流可以精準控制反應物料摩爾比及反應溫度，在一定程度上提高反應選擇性。

縱觀Remdesivir合成，有多步反應使用了低溫。而低溫反應在工藝放大過程中，普遍存在著控制難，收率低等問題。

康寧微通道反應器，模塊化設計，相比於傳統釜式反應，具有100倍傳質效率，1000倍換熱面積，精確控制停留時間。特別適用於非均相反應、放熱量大、具有安全風險以及小試工藝無法放大的反應。

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。



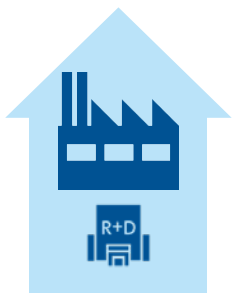
製程強化

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



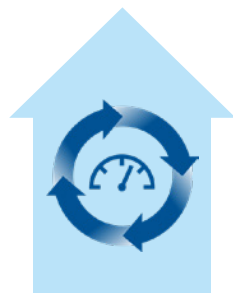
減少佔地

- ✓ 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

