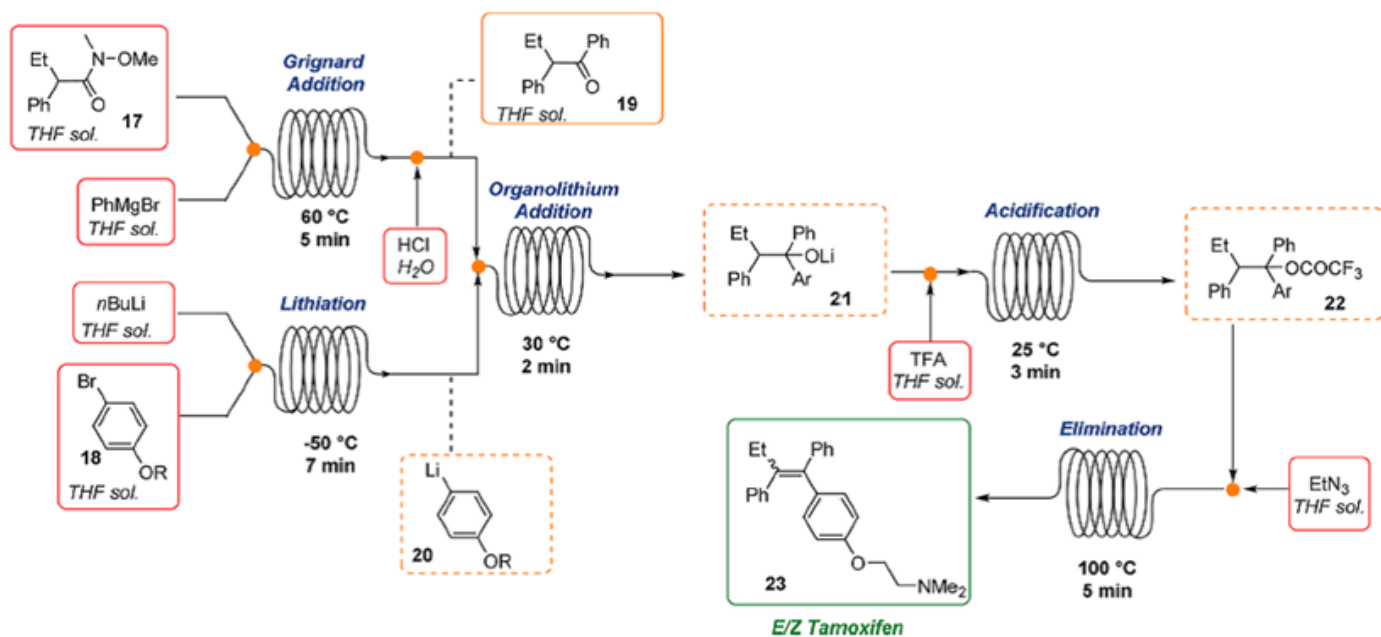


微通道反應器合成 他莫昔芬(Tamoxifen)和布洛芬(Ibuprofen)

藥物全合成的連續化和藥物關鍵步驟的連續化合成越來越被眾多醫藥企業採用，連續化的合成方式在產品質量，工藝可控，生產安全等方面具有明顯的優勢。特別是在人員成本不斷上漲的今天，具有不可低估的潛力。

今天給大家介紹的他莫昔芬 (Tamoxifen) 和布洛芬(Ibuprofen)的合成，在眾多的反應過程中使用了連續流微反應器來進行，不但效果好，也給從事工藝研發的科學家一些新的啟示。有時換個角度或方法去重新思考，帶給您的是海闊天空。

1 他莫昔芬(Tamoxifen)的合成



參考文獻：Org.Process Res. Dev. 2013 , 17 ,1192.

中間體 17與格氏試劑在60 °C下反應5 mins，選擇性地得到了酮，也就是**中間體 19**，收率達到97%以上，具有極高的選擇性。該反應要是在傳統的釜式反應器上進行優化，叔醇往往會不易控制。

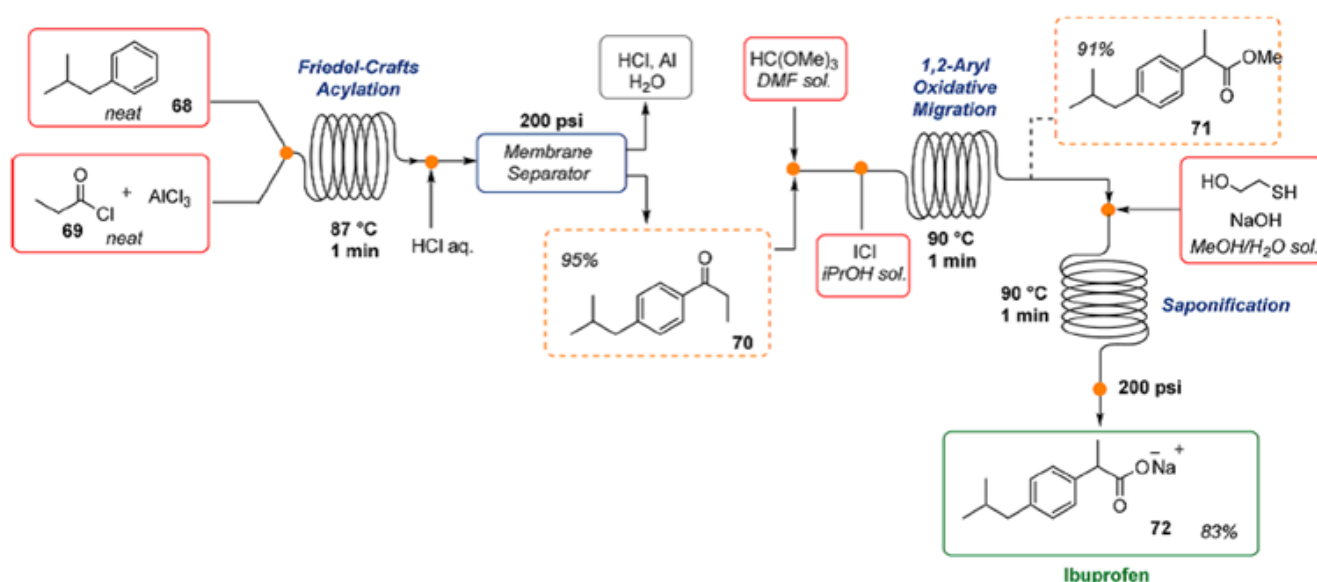
在康寧反應器上也做過類似案例，在5S的停留時間得到95%以上的選擇性，常溫反應即可。

中間體 18 與正丁基鋰進行鋰交換後，在和 中間體 19 進行加成反應生成 中間體 21。

低溫反應在康寧反應器上也有相當廣泛的應用，絕大部分情況下，能得到更好的選擇性，而且不需要在深冷下進行反應，極大地節約了能耗。西班牙 Medichem 公司做這類反應時還採用了康寧 G4 反應器進行工業化生產，通量達到 2000 噸/年。而且從小試開發到工業化生產沒有放大效應，收率也大幅度提高。

中間體 21 在微通道反應器上酯解後，生成 中間體 22，然後與三乙胺進行消除反應生成最終產品。從 中間體 18 開始算起，整個路線收率達到 84%。酯解和消除反應在康寧反應器上的應用案例效果也非常好。

2 布洛芬 (Ibuprofen) 的合成



參考文獻：Angew.Chem., int. Ed. 2015 , 54 , 983

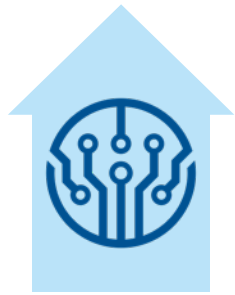
該文獻描述了連續流合成布洛芬，以簡單的原料合成最終產品，收率達到 83%。具有很高的經濟價值。

該篇文獻上應用的反應類型，在康寧反應器上也做過，具有非常好的可行性。

使用康寧反應器，結合合適的路線設計就能設計出藥物合成的最佳連續流路線。康寧反應器從研發到生產的系列反應器，為您高品質的藥物合成方案保駕護航。

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。



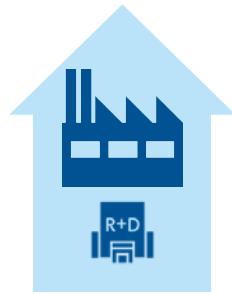
製程強化

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



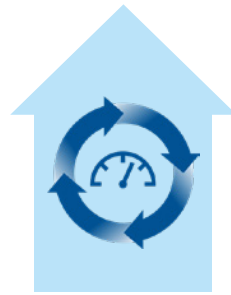
減少佔地

- ✓ 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

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