

药物合成工艺改进 及案例分析

张福利 博士、博导

2010-6-2



上海医药工业研究院
SHANGHAI INSTITUTE
OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY

目录

第一部分 前言

第二部分 工艺改进实例分析

一 新反应新技术的应用

二 绿色化学的要求

三 抓住异常现象深入研究

四 装备技术的应用

第三部分 工艺改进中的辩证法

第四部分 几点体会

工艺改进?

工艺改进，又叫合成药物的工艺研究，
化学制药工艺学，制程研究

- 老产品的生产工艺
- 新产品寻找一个较理想的技术路线和较满意的工艺条件
- 贯穿技术路线设计，实验室研究，中试放大，试生产，生产全过程

工艺改进三大工作内容

- 提高收率，降低成本
- 规避专利
- 有关物质符合ICH规定

指导思想“三性”

- (1) 生产现实性,
- (2) 经济合理性,
- (3) 技术先进性。

化学合成药物的工艺研究大体可分为

- (1) 独创的合成路线和相应的工艺;
- (2) 独创的工艺方法;
- (3) 借鉴资料而进行较大改进

第二部分 工艺改进实例分析

- 一 新反应新技术的应用
- 二 绿色化学的要求
- 三 抓住异常现象深入研究
- 四 装备技术的应用

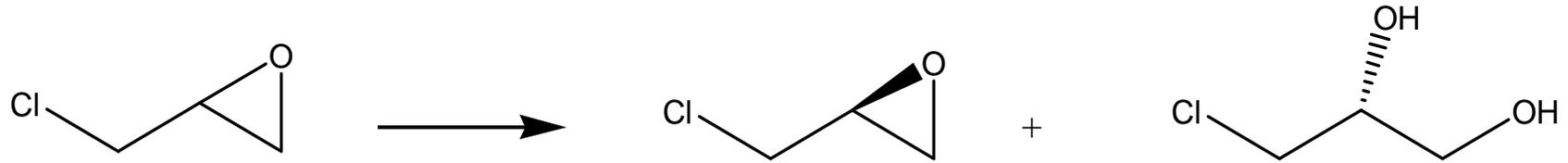
一 新反应新技术的应用

- 1,动态动力学拆分
- 2,包结拆分(超分子化学)
- 3,还原反应
- 4,氧化反应

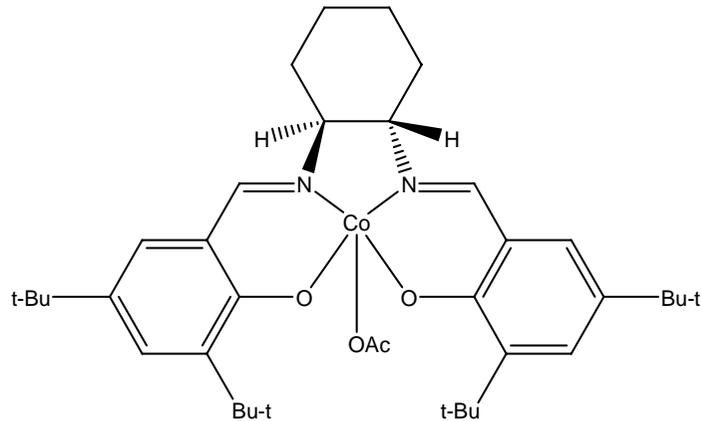
1,动态动力学拆分

- 动力学拆分：当外消旋混合物中的一种对映异构体比另一种反应更快时，就会发生动力学拆分现象。
- 理想状况是只有一种异构体反应而另一种不反应，结果得到50%原料+50%产物
- 哈佛大学 Prof. Jacobsen
- 环氧氯丙烷水解拆分近乎此理想状况

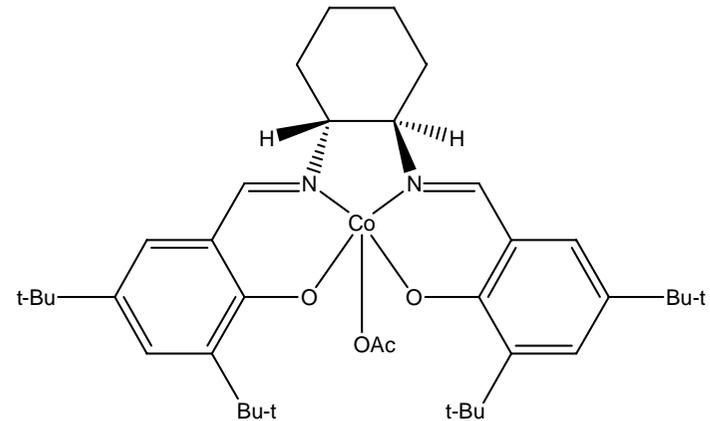
环氧氯丙烷水解拆分



- Salen-Co(III):N,N'-bis-(Salicylaldehydeethylenediamine)

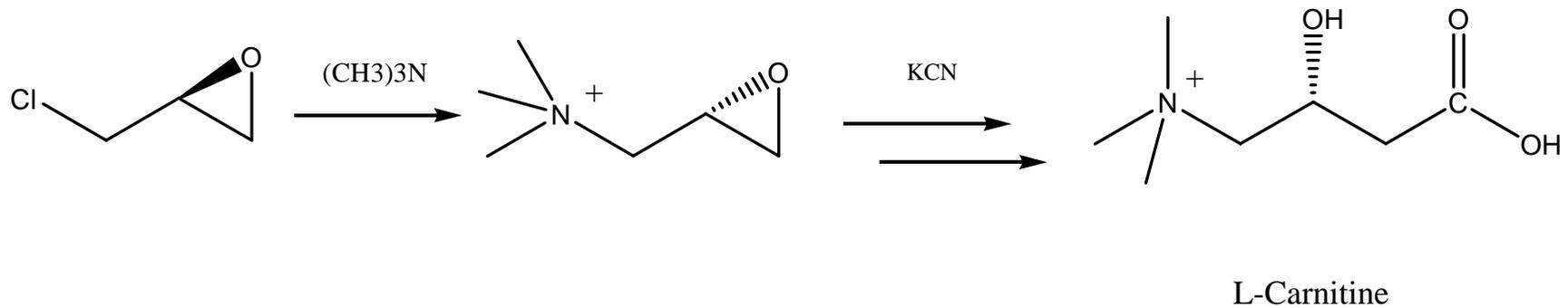


(R,R)-Catalyst



(S,S)-Catalyst

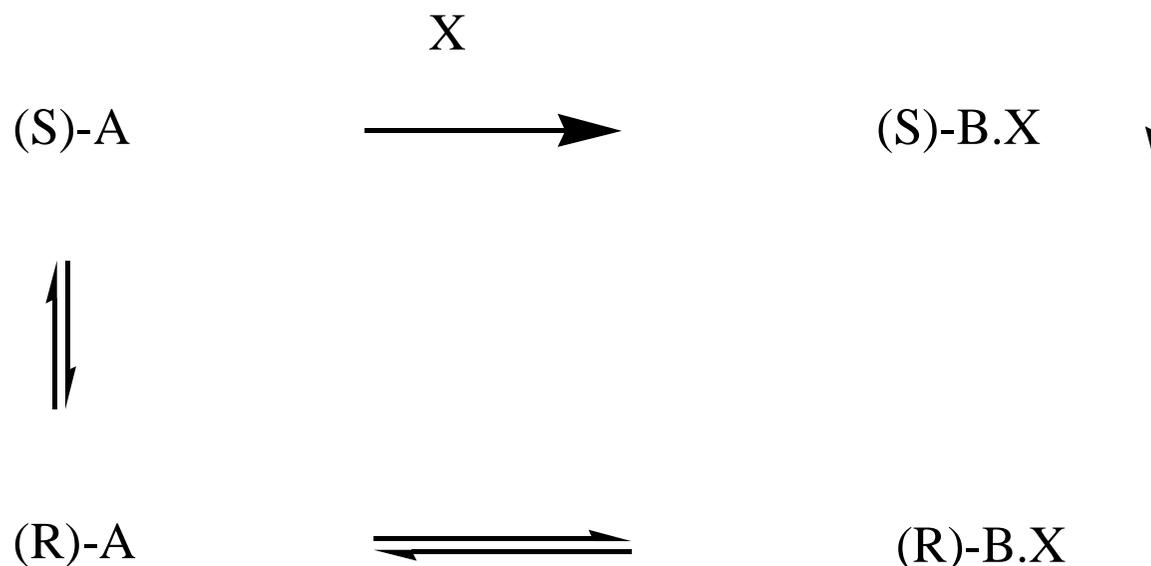
L-肉碱(L-Carnitine)

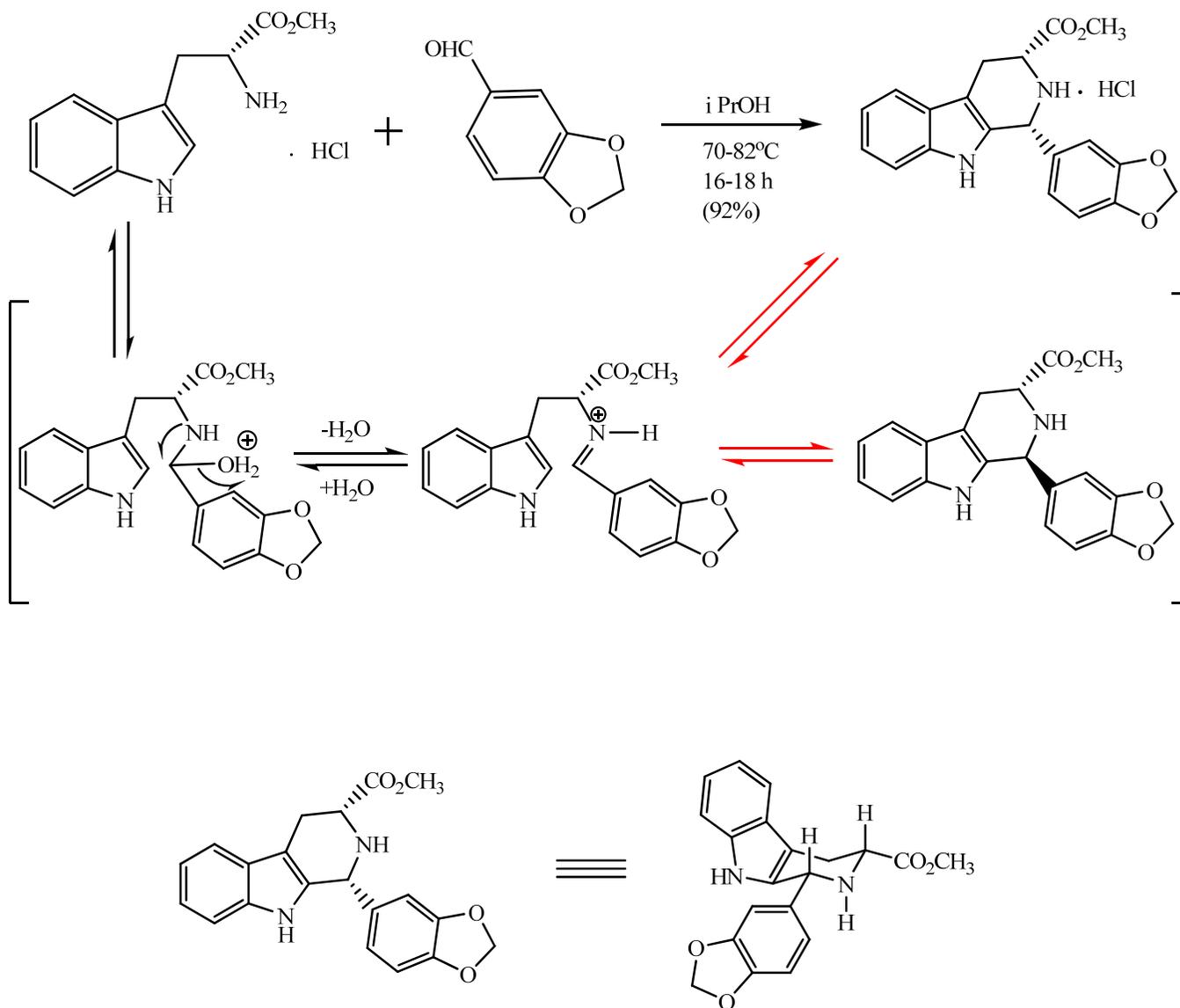


- Lonza 公司采用全细胞生物催化工艺生产L-卡尼汀
- 但事实上成本比不过环氧氯丙烷水解法
- 不足之处：最大收率50%

动态动力学拆分 (dynamic kinetic resolution, DKR)

- 在动力学拆分同时，使底物在发生反应前进行快速差向异构化 (epimerization), 从理论上讲，可以使外消旋混合物定量地转化为单一立体构型的产物
- “暗渡陈仓”





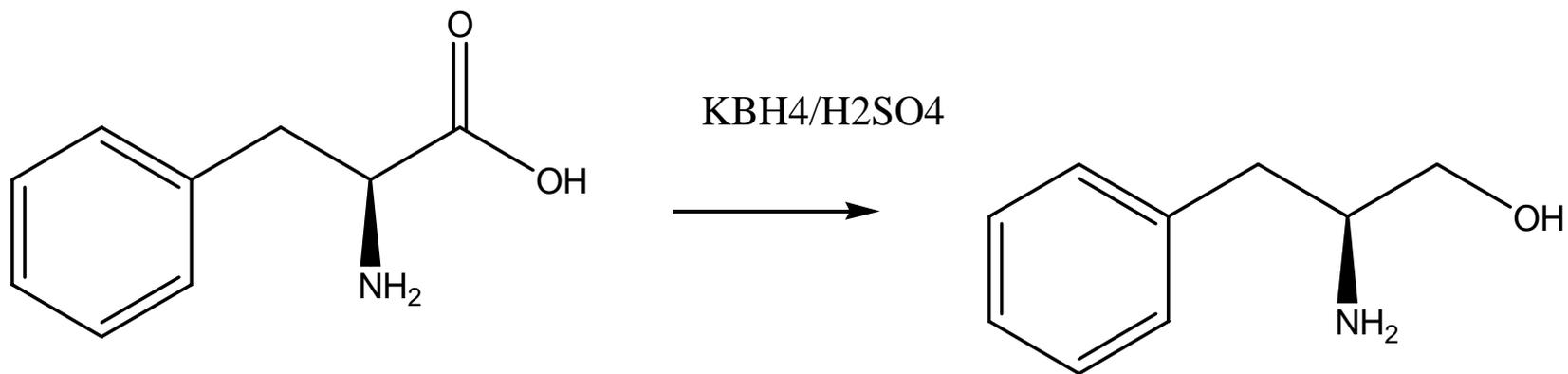
通过CIAT工艺制备他达拉非中间体(不需要的异构体保持溶解于反应体系中，收率从42%提高到92%！)

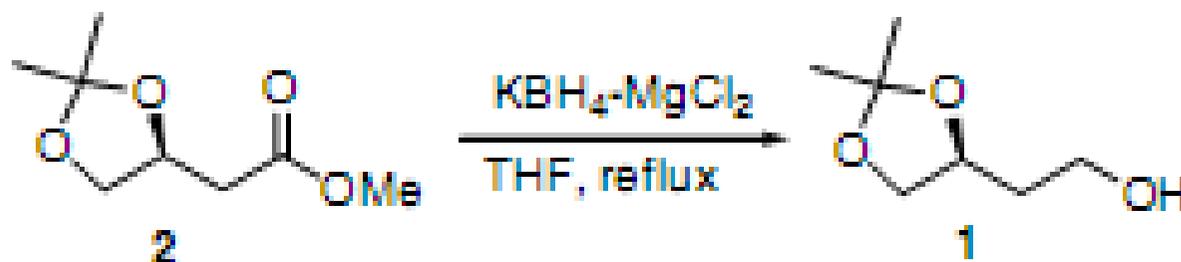
CIDR & CIAT

- 结晶诱导动力学拆分 Crystallization-induced dynamic resolution(CIDR)
- 结晶诱导不对称转换 Crystallization-induced asymmetric transformation(CIAT)
- 结晶诱导动力学拆分 (CIDR)是结晶诱导不对称转换(CIAT)的一种形式

3,还原反应(KBH_4 -Acid还原)

- 1, 上海医药工业研究院, 韦元 (指导老师 王其灼), 硼氢化钾作为还原剂的实用性研究
- 2, 硼氢化钾与质子酸比如硫酸、磷酸组合提高还原能力:

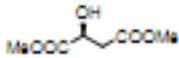
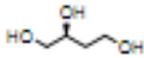
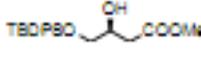
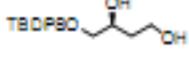
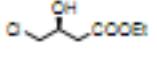
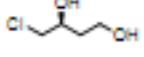
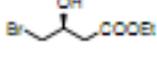
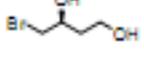
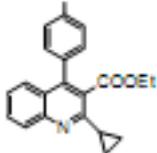
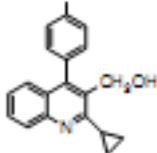
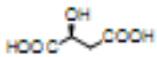
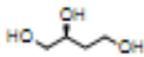
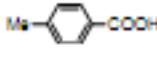
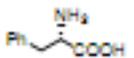
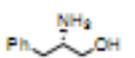
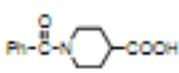
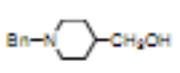
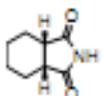
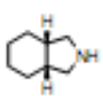
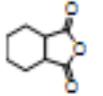
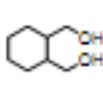
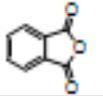
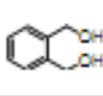




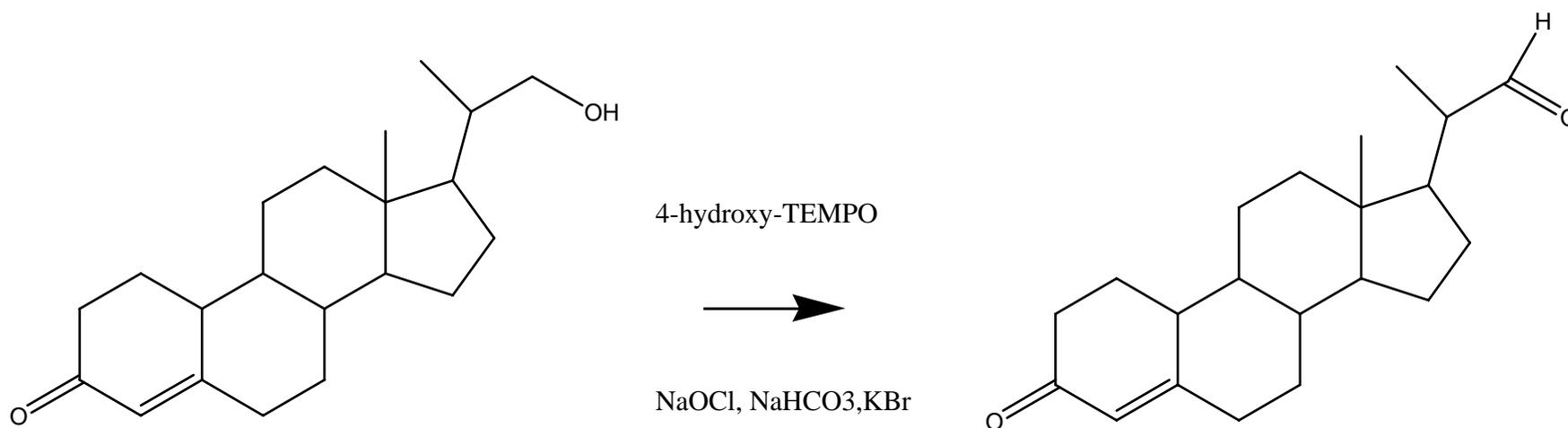
2, A You-Chun Qiu, Fu-Li Zhang* and Chun-Nian Zhang , Practical and efficient procedure for reduction of carboxylic acids and their derivatives: use of $\text{KBH}_4\text{-MgCl}_2$, Tetrahedron Letters, 2007,48:7595-7598

Abstract: OPRD,2007,933

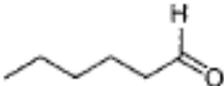
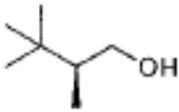
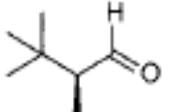
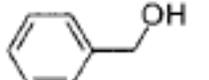
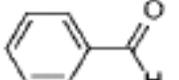
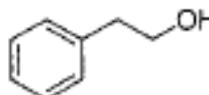
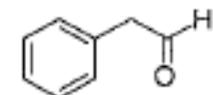
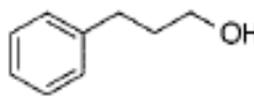
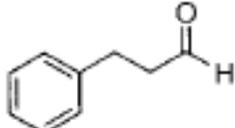
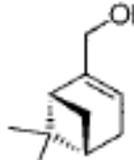
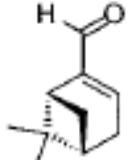
Table 1. Reduction of carboxylic acids and their derivatives with $\text{KBH}_4\text{-MgCl}_2$

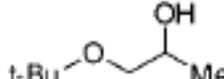
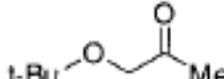
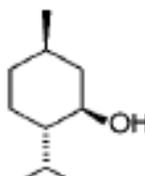
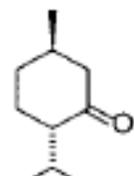
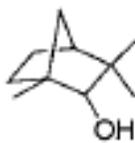
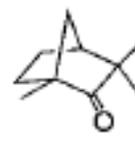
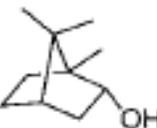
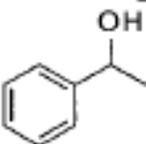
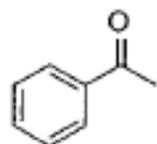
Entry	Substrate (1 mol equiv)	Equimolecular $\text{KBH}_4\text{-MgCl}_2$ (molequiv)	Conditions ^a	Product	Yield ^b (%)
1		2.3	25 °C, 0.5 h		67.1 ^c
2		1.2	25 °C, 1 h		98.2
3		1.2	25 °C, 1 h		79.5
4		1.2	25 °C, 1 h		92.4
5		1.0	66 °C, 10 h		13.8; 98.3 ^d
6		2.5	66 °C, 2 h		49.8 ^c
7	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	1.5	66 °C, 10 h	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{OH}$	52.6
8	$\text{Ph-CH}_2\text{COOH}$	1.5	66 °C, 24 h	$\text{Ph-CH}_2\text{OH}$	81.5
9		2.0	66 °C, 24 h		67.7
10		2.0	66 °C, 24 h		71.4
11		2.0	66 °C, 24 h		65.5
12		1.2	66 °C, 24 h		59.0
13		3.0	66 °C, 2 h		59.3; 81.7 ^d
14		2.5	66 °C, 24 h		62; 78.6 ^d
15		2.5	66 °C, 24 h		61.8; 84.3 ^d
16		2.5	66 °C, 24 h		40.2; 72.4 ^d

4, 氧化反应(NaClO-TEMPO氧化)

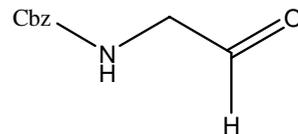
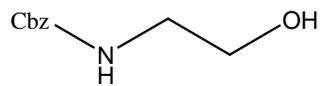


4, 氧化反应(TCCA-TEMPO氧化)

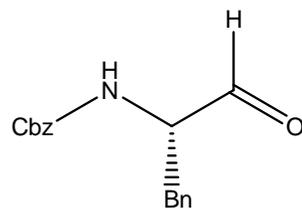
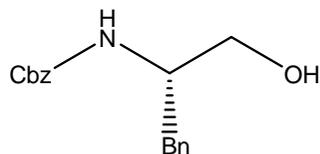
entry	alcohol	product	conversion ^a (%)
1			96
2			98
3			98
4			97
5			99
6			99

entry	alcohol	product	conversion ^a (%)
1			95
2			93
3			75
4			78
5			98

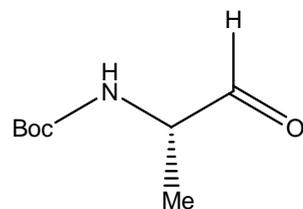
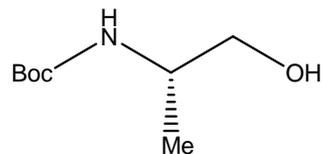
4,氧化反应(TCCA-TEMPO 氧化)



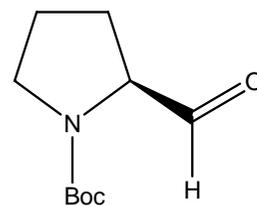
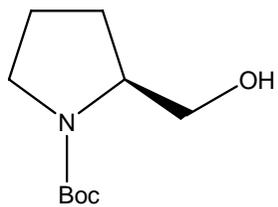
83%



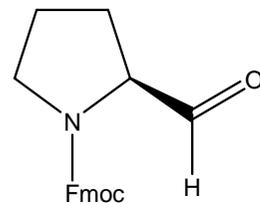
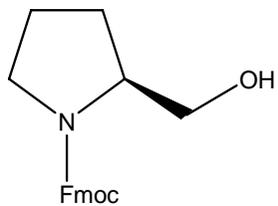
70%



81%



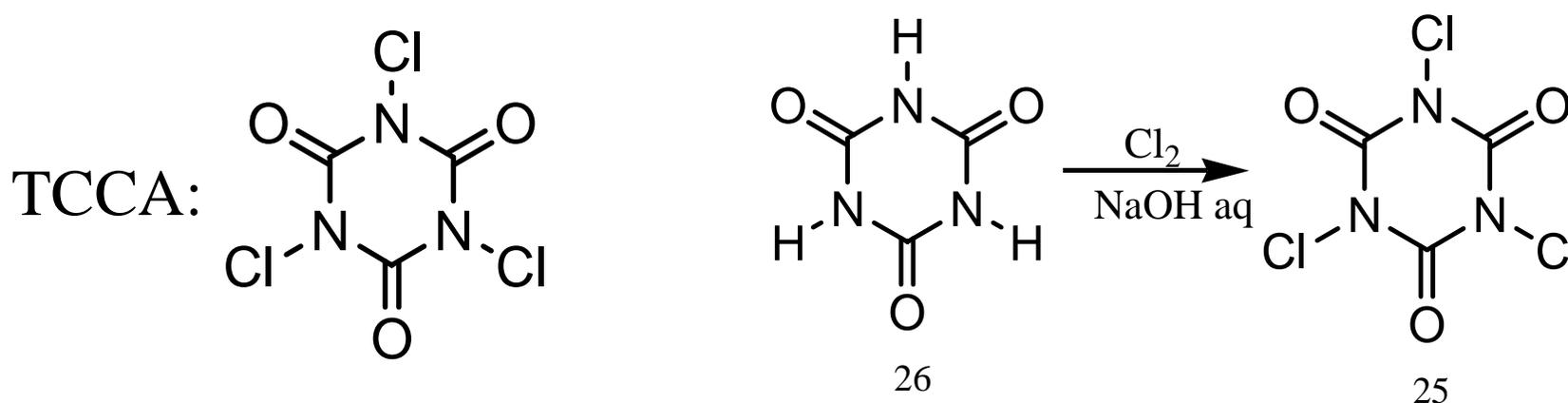
70%



88%

TCCA

- TCCA是一种应用广泛的消毒剂，价廉易得。它可以和TEMPO配伍将伯醇或仲醇氧化成醛或酮，收率理想



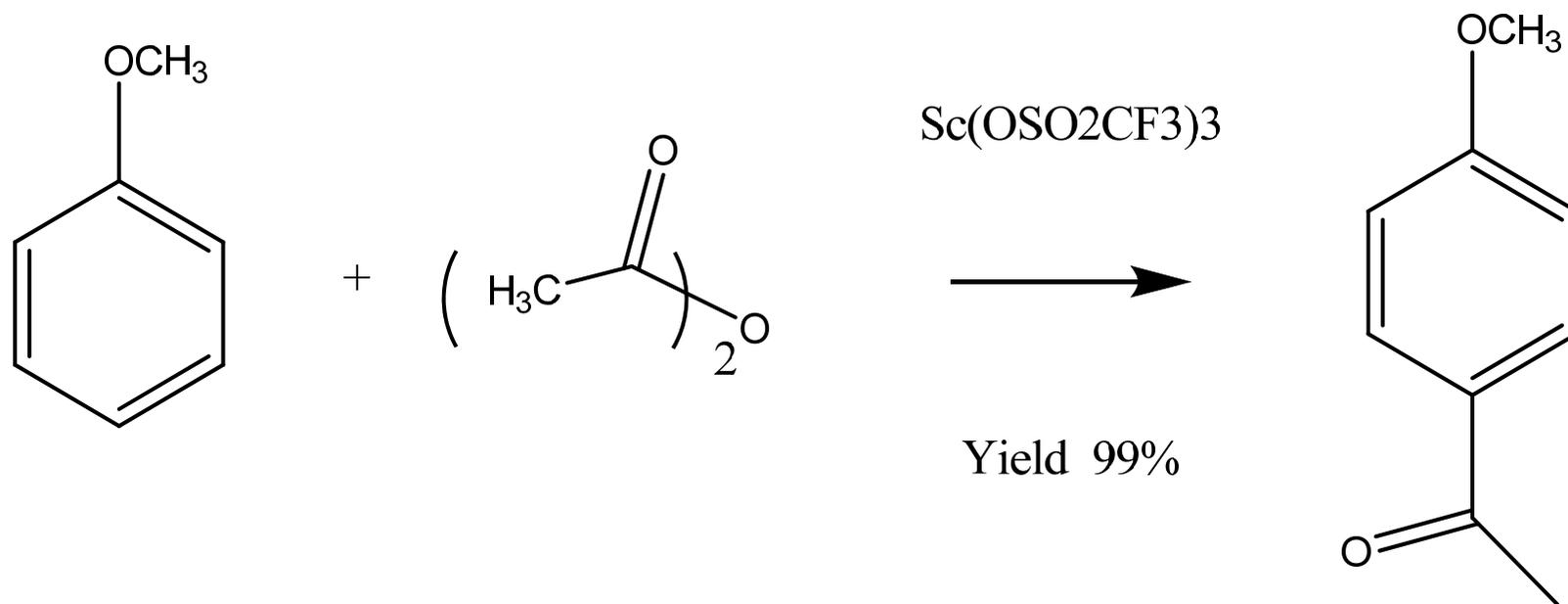
二 绿色化学的要求

- 1, SOCl_2 , PCl_3 , POCl_3 的替代
- 2, AlCl_3 的替代
- 3, Ph_3P 的替代
- 4, 有机溶剂的选择
- 5, 劳动保护的要求

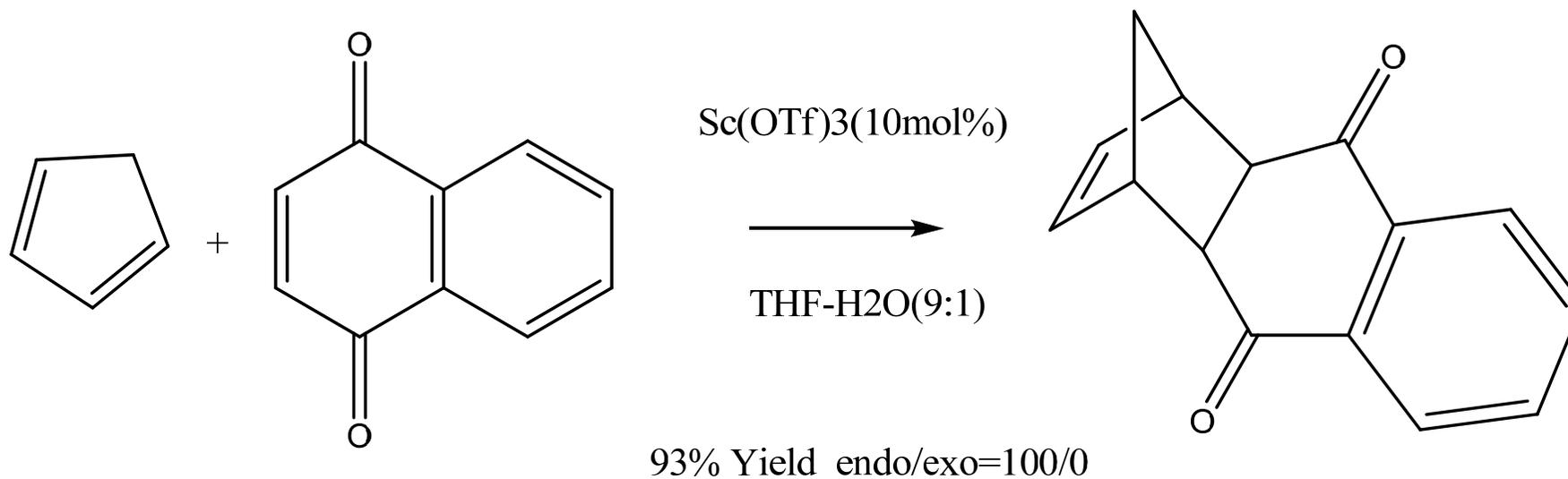
2, AlCl_3 的替代

- AlCl_3 用“三氟甲磺酸稀土催化剂”替代
- 许多Lewis酸如金属卤化物为避免水解必须要在无水条件下使用，需要化学计量参与。
- 稀土金属和几个其他金属三氟甲磺酸盐对水、醇和羧酸是稳定的，以催化量作为耐水的酸使用，可以循环使用且活性不降低。
- 反应完成后，加水稀释，提取有机物后的水相浓缩得到的盐可重复使用。

AlCl_3 用“三氟甲磺酸稀土催化剂”替代



Diels-Alder反应



催化剂在水中稳定，而且能被回收套用

4, 有机溶剂的选择

常规使用的放大溶剂

Water MeOH EtOH <i>i</i> -PrOH <i>n</i> -BuOH <i>t</i> -BuOH 1,2-ropanediol	Acetone MIBK (甲基异丁酮) Acetonitrile THF 2-Me-THF MTBE (甲叔醚) EtOAc <i>i</i> -PrOAc <i>i</i> -BuOAc	AcOH DMSO DMF DME (二甲基乙二醇醚) NMP (N-甲基吡咯烷酮) <i>t</i> -AmOH Et ₃ N Pyridine	CH ₂ Cl ₂ PhCl PhCH ₃ 二甲苯 庚烷 环己烷 甲基环己烷
---	---	---	---

放大中避免使用的溶剂

溶剂	不良性质	替换
Et ₂ O	易燃	叔丁基甲醚
(iPr) ₂ O	过氧化物形成	叔丁基甲醚
HMPA	毒性	NMP (N-甲基吡咯烷酮) , NEP
Pentane	易燃	庚烷
Hexane	易燃, 静电放电, 神经毒性	庚烷
Benzene	致癌	甲苯
CHCl ₃	诱变性, 环境破坏	CH ₂ Cl ₂
CCl ₄	诱变性, 环境破坏	CH ₂ Cl ₂
CS ₂	易燃, 毒性	?
ClCH ₂ CH ₂ Cl	致癌	CH ₂ Cl ₂
HOCH ₂ CH ₂ OH	毒性	1, 2-丙二醇
HOCH ₂ CH ₂ OR	毒性	1, 2-丙二醇
MeOCH ₂ CH ₂ OMe(DME)	致畸	THF, 2-Me-THF
1,4-Dioxane	致癌	THF, 2-Me-THF
Liquid ammonia	bp-33 °C	Et ₂ NH(bp55 °C) EtNH ₂ (bp17 °C)

4,有机溶剂的选择---与时俱进

- 苯, CCl_4 , CHCl_3 , CH_2Cl_2 , $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$
- 四氯化碳——广泛用于清洁液, 灭火剂
- 氯仿作为麻醉药应用于临床近100年
- 1,2-二氯乙烷作为1类溶剂毒性与苯相当
- 流行病学研究指出, CH_2Cl_2 能引起肝、胆管和脑癌。
-
- 四乙基铅, $\text{Pb}(\text{Et})_4$

有感而发

- “人定胜天“，“征服大自然”？
- “万物之灵长，宇宙之精华”？
- 用“散发着恶臭”来描述着迷的化学家
- 品质源于设计

《寂静的春天》

Rachel Carson
(蕾切尔·卡逊)



美国总统绿色化学挑战奖

- 1995年3月16日，美国前总统宣布设立“总统绿色化学挑战奖”
- 奖项包括：变更路线奖，改变溶剂/反应条件奖，设计更安全化学品奖，小企业奖和学术奖
- 克林顿搭档-副总统戈尔获得2007年诺贝尔和平奖

绿色化学

- 绿色化学所追求的目标是实现高效、高选择性（包括化学选择、区域选择、立体选择和对映选择）的化学反应，极少的副产物，实现“零排放”。
- “原子经济性”
- 低碳经济

美国总统绿色化学挑战奖

- 1996-2009年，至今已十四届
- 中国可否也设立类似奖项？

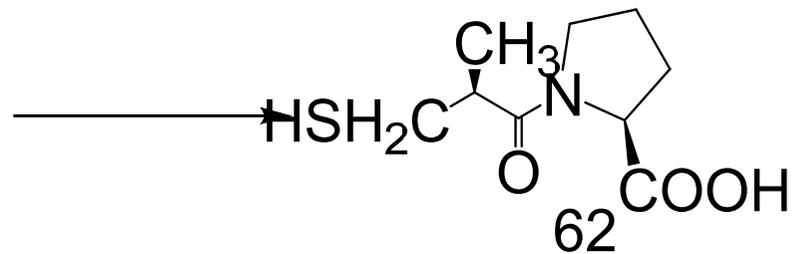
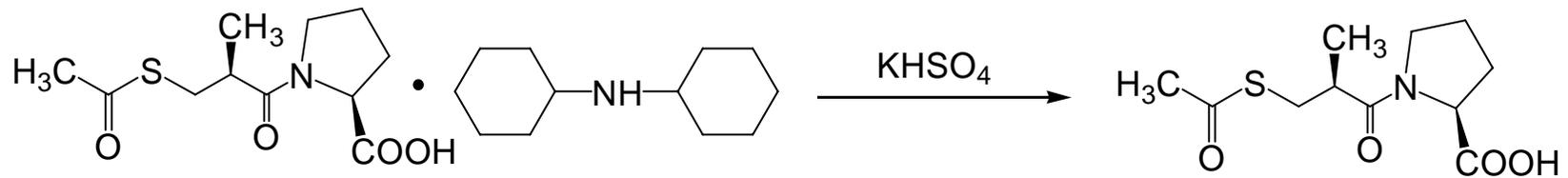
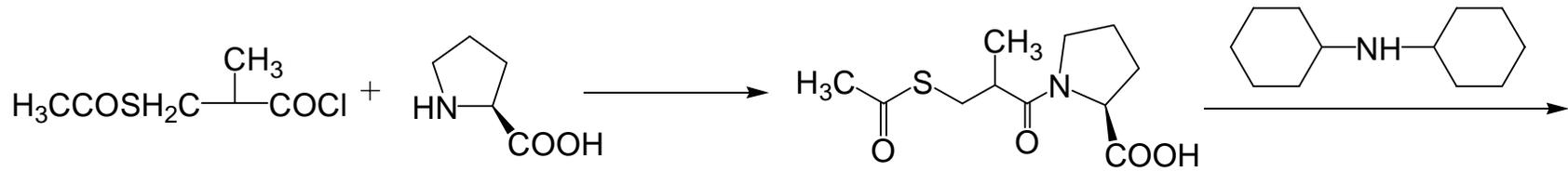
三 抓住异常现象深入研究

- 1, 卡托普利
- 2, 伊拉普利
- 3, 奥美沙坦酯

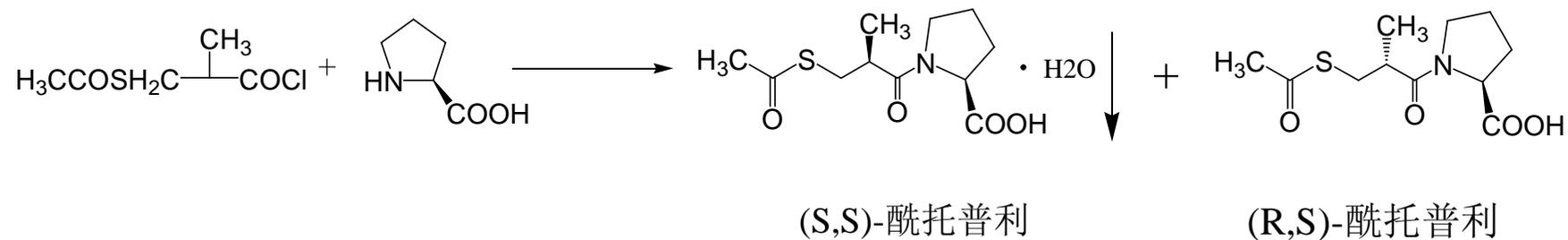


2009/05/18

1, 卡托普利原工艺

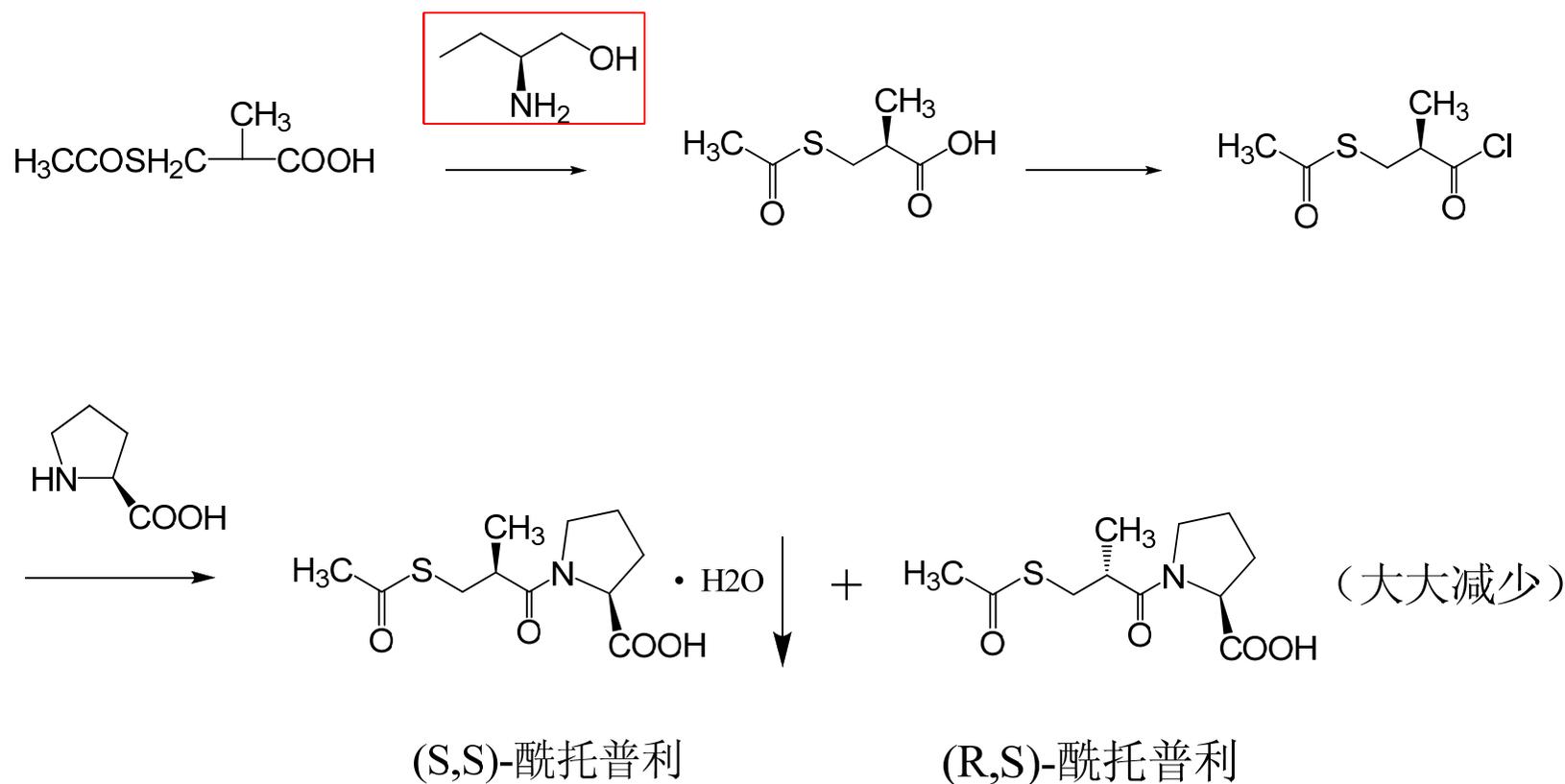


1, 卡托普利工艺研究



1. 投料摩尔比
2. 除酸剂
3. 反应温度
4. 加料方式和速度
5. 溶剂选择
6. 溶剂用量

1, 华海药业卡托普利工艺

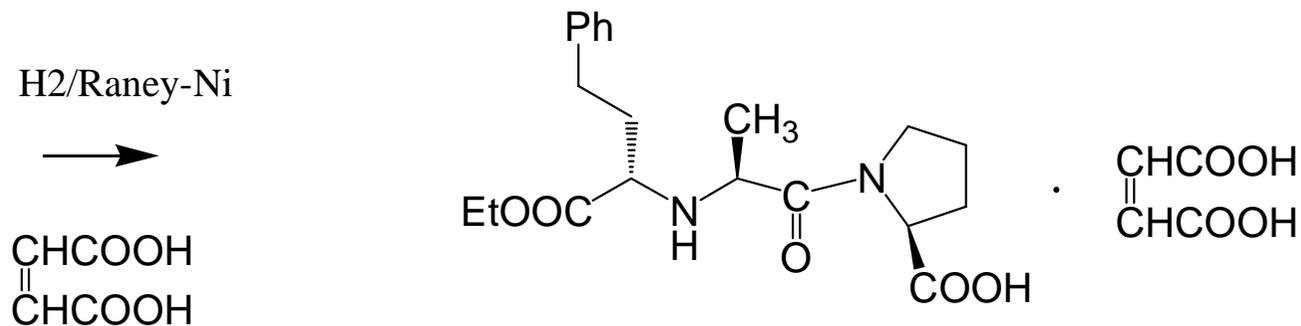
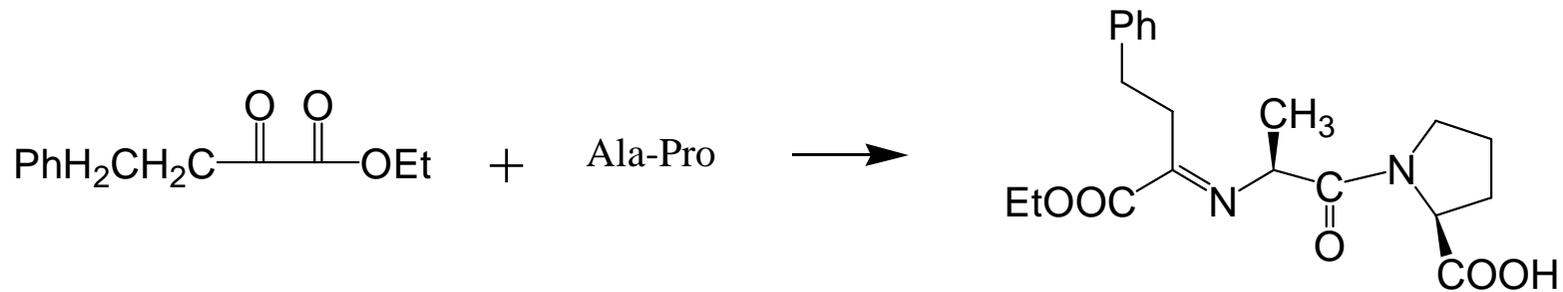


1,华海药业卡托普利工艺

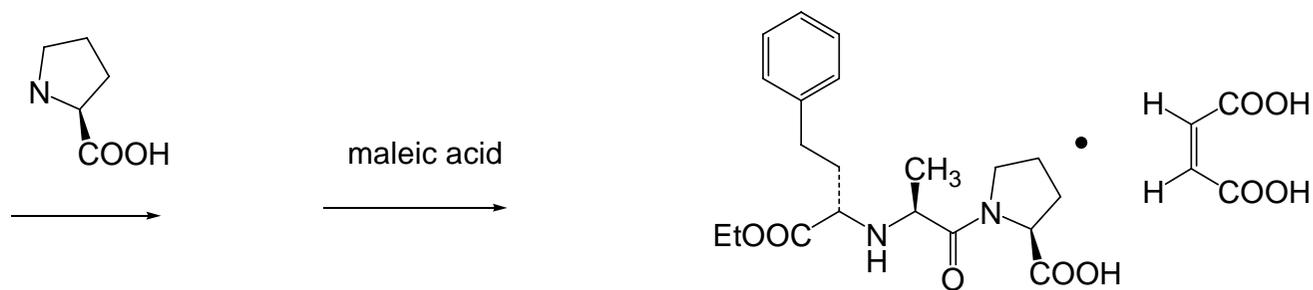
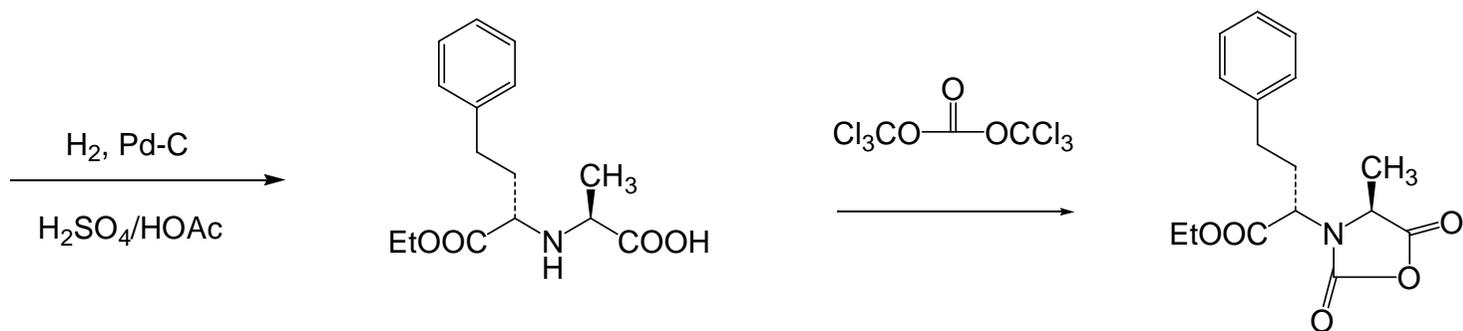
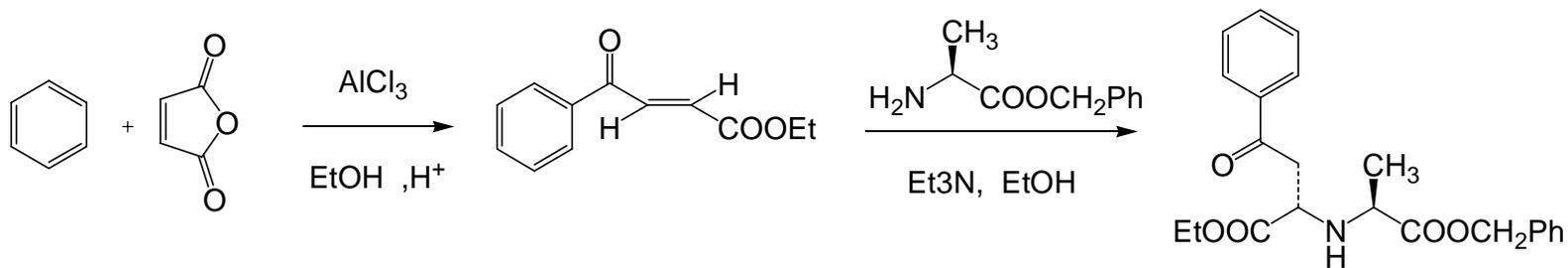
- 前拆分+谢美华专利技术

2, 伊拉普利 ---“借力”

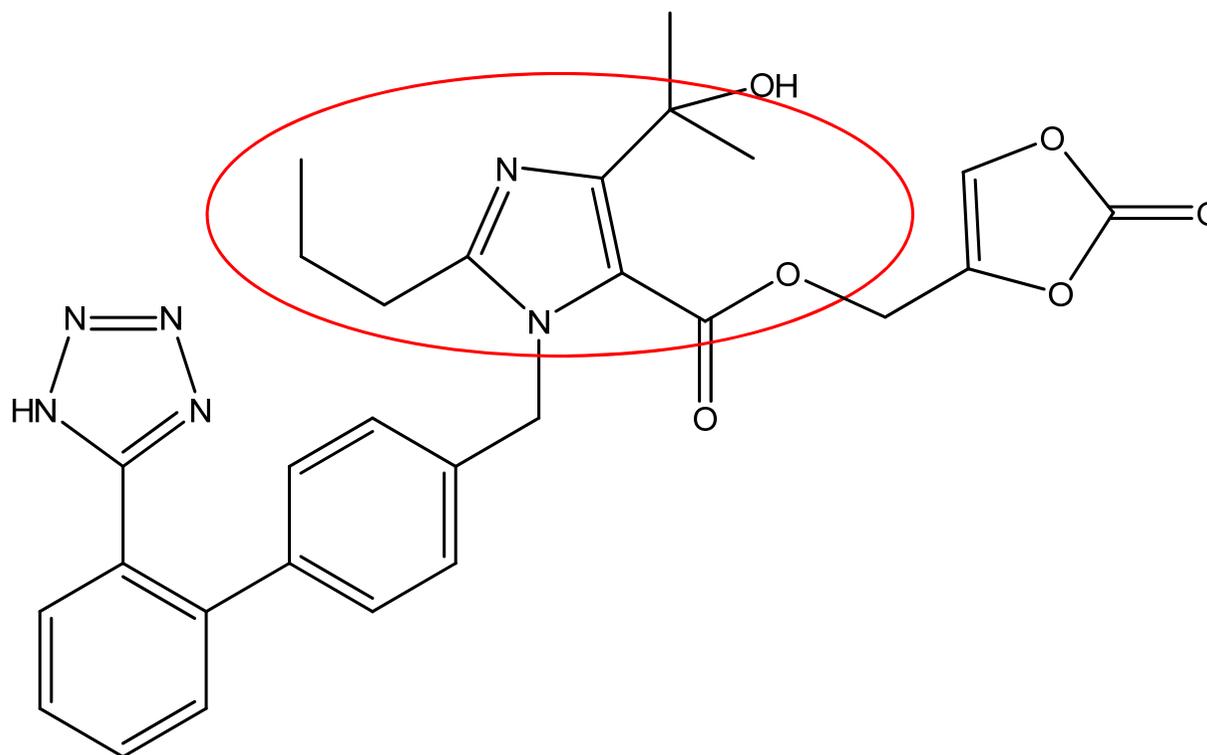
- (1) 伊拉普利老工艺



2, 伊拉普利新工艺

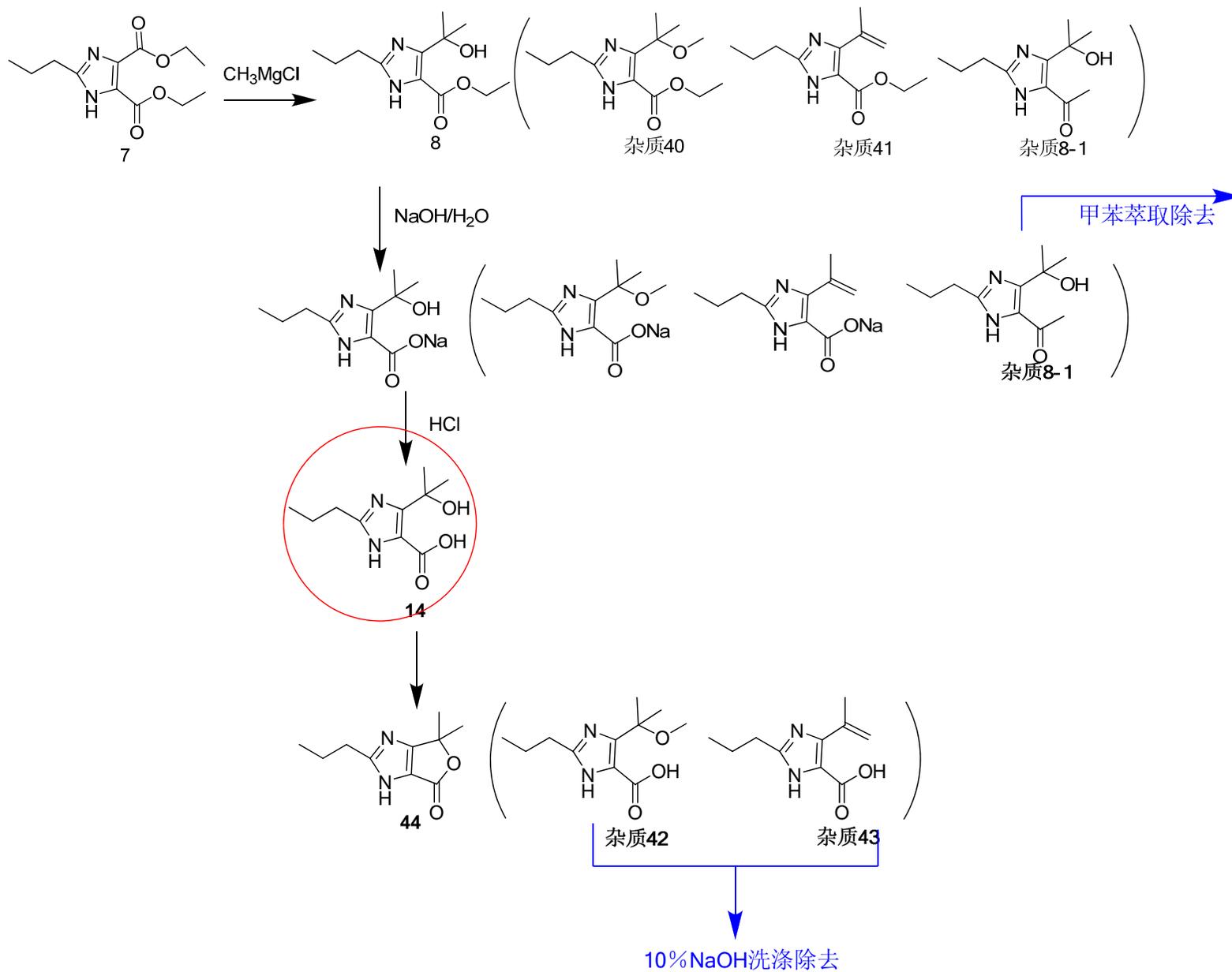


3, 奥美沙坦酯 (Olmesartan Medoxomil)



Olmesartan Medoxomil

自主设计路线的优越性



四 装备技术的应用

- 1,酒精生产
- 2,叔丁基甲醚生产
- 3,牛磺酸生产
- 4, 2-氨基丙醇

1,酒精生产

- 采用膜分离：根据酵母的不同，乙醇的浓度限制在6%-20%之间，如果发酵过程中乙醇不断被除去，给定的一批酵母就可以产生更多的乙醇，可以降低乙醇的成本而使之与汽油相比更有竞争力。
- 废物利用：美国国家能源实验室，由酵母单胞菌将农业废物和锯屑转化为乙醇，预计将使乙醇的价格从1.20美元/加仑降至0.70美元/加仑（折合人民币1.6元/公斤）

批评者的声音

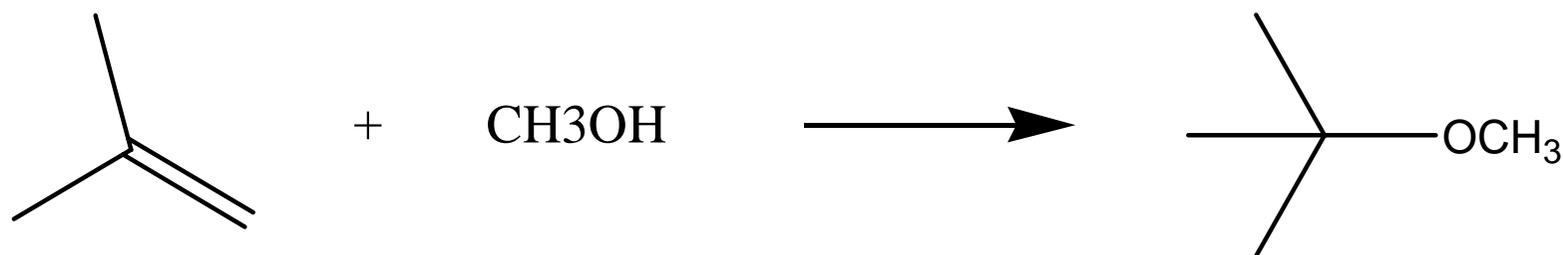
- 由玉米制乙醇，用1桶（1桶=159升）以上石油生产1桶乙醇。
- 没有计算自然资源的消耗和全球变暖的成本：一些依赖农业的发展中国家开始大量种植或开采用于生物燃料的农作物等原料，造成大量耕地流失，大片热带雨林被毁，其环境破坏作用甚至可能超过生物燃料所带来的好处。
- 与会代表提出，全球生物燃料生产应尽快由第一代以粮为主向第二代以纤维为主的方向转型，使用草、麦秆、木屑等看似无用的原料为人们提供宝贵的清洁能源。

“似是而非”的谎言

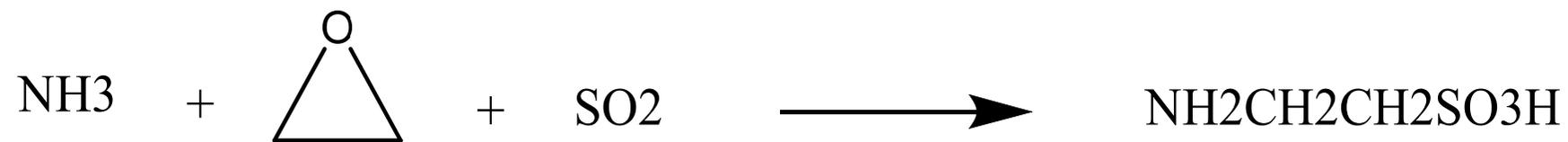
- 水分解为氢气和氧气，氢气燃烧生成水。
清洁能源？
- “水变油”技术
- “不要忽悠别人，不要忽悠自己，不要被
别人忽悠”

2,叔丁基甲醚的生产

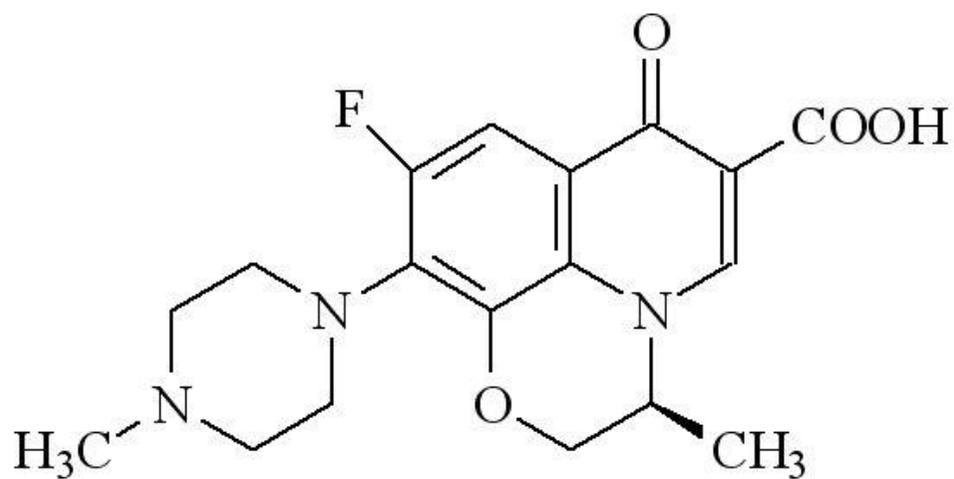
- 四乙基铅作为汽油抗暴添加剂被叔丁基甲醚替代。
- 反应过程中生成的醚通过**催化剂柱**向下流入接收器，未反应的异丁烯和甲醇共沸蒸出后再加入反应体系继续进行反应，这样可以使异丁烯的转化率达到99.99%



3,牛磺酸生产



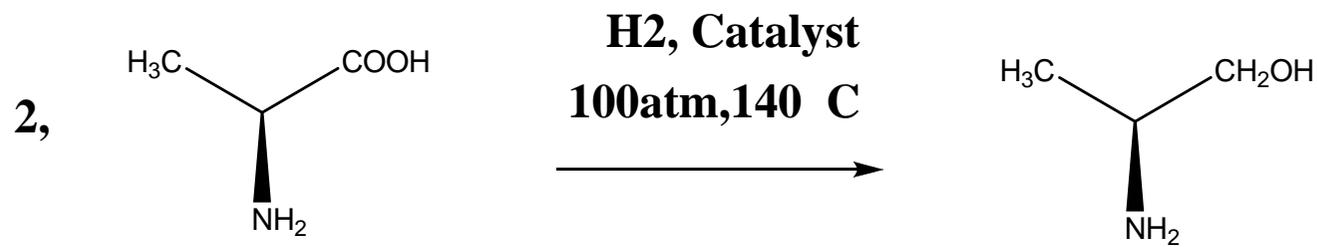
4, 2-氨基丙醇



左氧氟沙星

夏华编辑

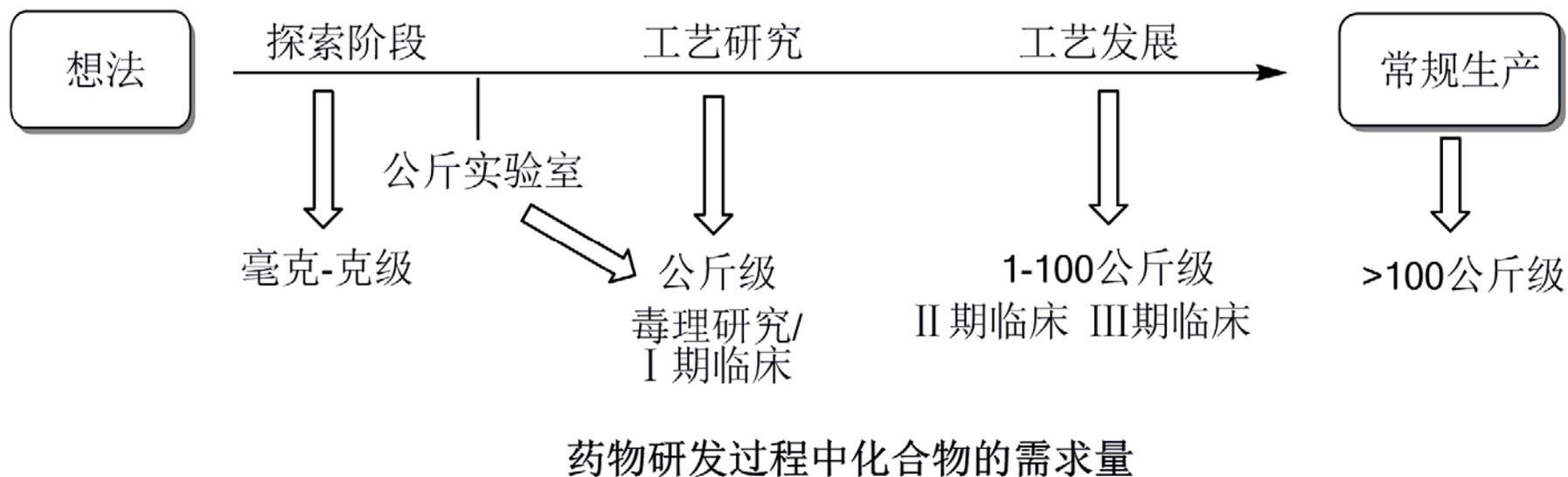
4, 2-氨基丙醇



第四章 工艺改进中的辩证法

- 1, 工艺研究随生产规模而异
- 2, 实验室研究与工业生产的区别
 - (1) 加热系统
 - (2) 破坏性试验
 - (3) 安全性
 - (4) 一锅法 (one spot)

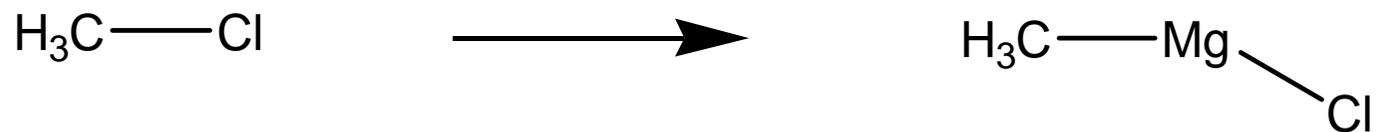
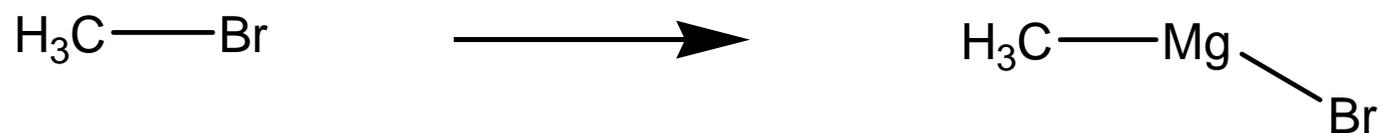
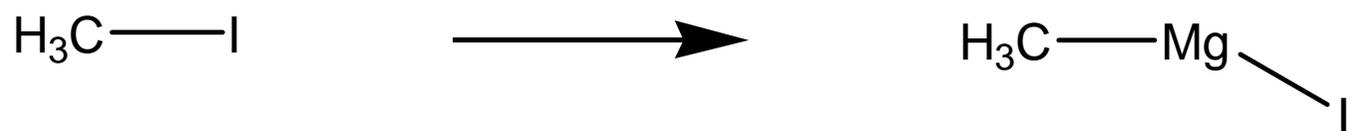
1, 工艺研究随生产规模而异



手性药物样品的制备

- 1, 用手性柱分离?
- 2, 拆分或不对称合成?

1, 工艺研究随生产规模而异



2, 实验室研究与工业生产的区别

- (1) 加热系统
- (2) 破坏性试验
- (3) 安全性
- (4) 一锅法 (one spot)

(1) 水蒸汽压力/温度关系

蒸汽压 (公斤/厘米 ²)	温度 (°C)	蒸汽压 (公斤/厘米 ²)	温度 (°C)
1.0	100	5.0	152
2.0	121	6.0	159
3.0	134	7.0	165
4.0	144	8.0	171

(2) 破坏性试验（反应条件限度试验，虐待性试验，弊端测试）

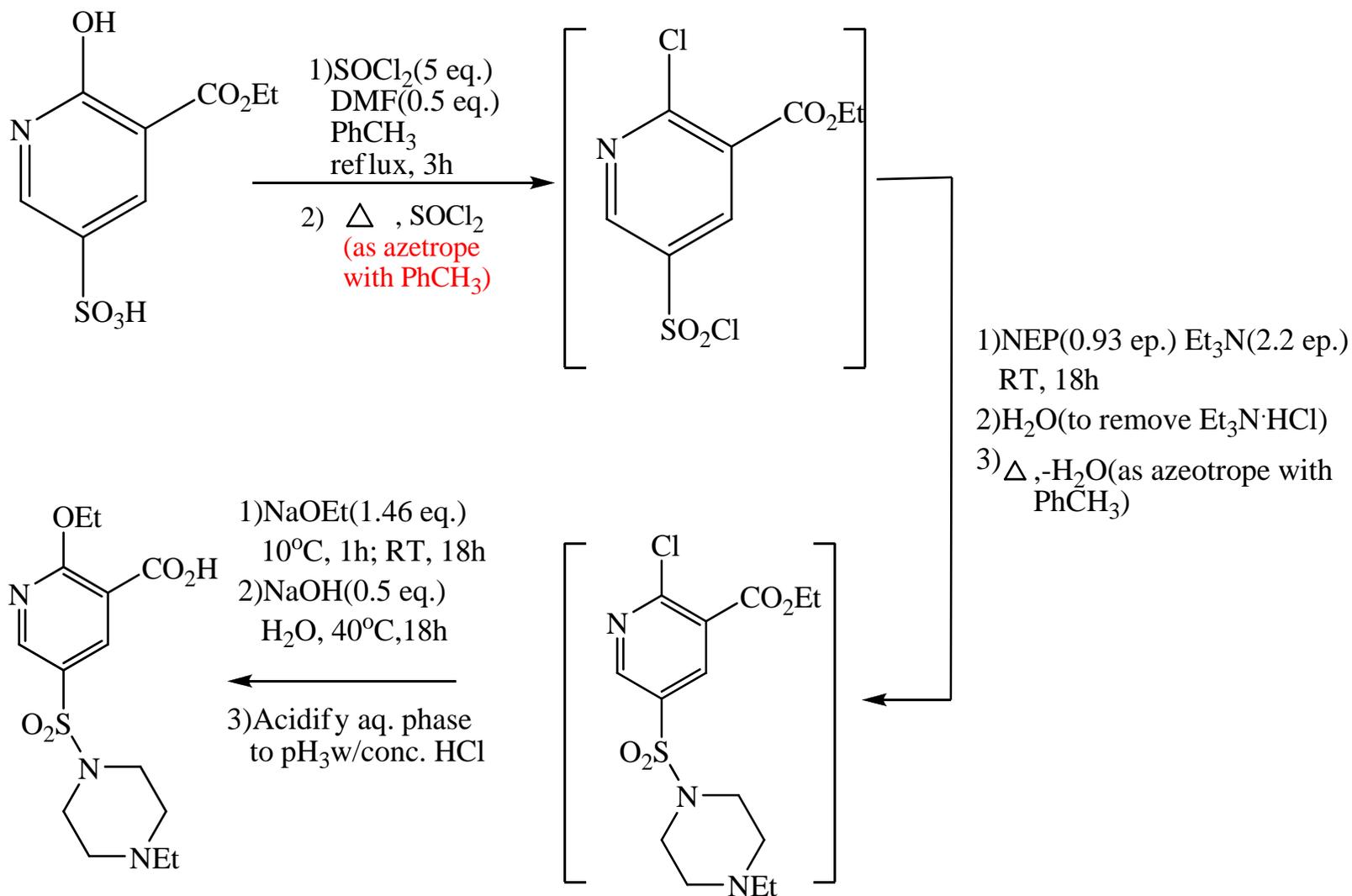
- 通过工艺研究，可以找到最适宜的工艺条件（如温度、压力、pH等），它们往往不是单一点，而是一个许可的**范围**。
- 有些反应的工艺条件很严，超过一定限度以后，就要造成重大损失，甚至发生安全事故。有意识地安排一些破坏性试验，以便更全面地掌握该反应的规律，为确保生产正常和安全提供数据。

(3) 安全性

- **高温可能是最安全的**：如果反应温度太低，反应速度减慢，未反应的反应物积累，一旦反应进行，可能失去控制，已积累的反应物会立刻全部反应。
- 例如 **Grignard Reaction**

(4) 一锅法 (one spot)

一种PDE5抑制剂的中间体工艺优化(one spot)



第五章 几点体会（一）

- 1， 用新反应新技术改造传统产业
- 2， 成功的案例往往是“意料之外， 情理之中”
- 3， 化学反应与化工装备“两条腿走路”

.....

第五章 几点体会（二）

- 工艺改进是一项综合平衡术，切勿追求面面俱到，也不宜陶醉于单项指标！
- 理想的工艺对毒害性原料、高温低温以及精密分馏等中的来说是要避免的。但有时候要权衡利弊得失，根据具体情况，灵活对待。

——《制药工艺讲义》 王其灼 等编

Without industrial application, good science is merely an academic exercise.

—We focus on constant progress towards a market launch.

创新，但以市场化为导向！

第五章 几点体会

“创新的精神和严谨的做事风格”

“大刀阔斧和精雕细琢”

“既要脚踏实地，又要不时仰望天空”

“大胆假设，小心研究”

结束语：“挂一漏万”

- 唐韩愈《南山诗》：“团辞试提挈，挂一念漏万”
- 谓列举不周，必多遗漏。

谢谢!

2006/05/11