



DOI: 10.16085/j.issn.1000-6613.2018-1174

连续流微反应技术在药物合成中的应用研究进展

程荡^{1,2}, 陈芬儿^{1,2}

(¹ 复旦大学手性分子催化与合成工程中心, 复旦大学化学系, 上海 200433; ² 上海市手性药物工业不对称催化工程技术研究中心, 上海 200433)

摘要: 基于微反应器的连续流微反应技术在化学制药行业还是相对较新的概念, 相比于传统釜式合成方式, 该反应技术具有传质传热效率高、本质安全、过程重复性好、产品质量稳定、连续自动化操作和时空效率高等诸多优势, 其用于化学药物合成中的研究越来越多。本文综述了近年来连续流微反应技术在实现从起始原料到终端原料药或制剂的“端-到-端”连续合成制备方面的研究进展, 以典型案例的方式具体阐明了它的技术优势和重要意义, 分析总结了其应用于化学药物合成目前所存在的问题。总体来说, 化学药物合成的工艺路线较长, 各步反应间常存在体系兼容性、溶剂置换、分离纯化和加料顺序等方面的问题, 造成各单步合成转化之间的工艺衔接和耦合后处理步骤是“端-到-端”多步连续流微反应技术的难点和挑战, 亟待进一步发展。同时指出发展能与微反应器有效耦合的工艺衔接及后处理技术与装备将逐步成为该领域的研究热点。

关键词: 微反应器; 药物; 合成; 在线分离纯化; 系统集成

中图分类号: TQ460

文献标志码: A

文章编号: 1000-6613 (2019) 01-0556-20

Progress in applied research of the continuous-flow micro-reaction technology in drug synthesis

CHENG Dang^{1,2}, CHEN Fen'er^{1,2}

(¹ Engineering Center of Catalysis and Synthesis for Chiral Molecules, Department of Chemistry, Fudan University, Shanghai 200433, China; ² Shanghai Engineering & Technology Research Center of Industrial Asymmetric Catalysis for Chiral Drugs, Shanghai 200433, China)

Abstract: The continuous-flow micro-reaction technology based on micro-reactors is an emerging technology in drug synthesis. It offers many advantages, as compared to the conventional batch-wise synthesis, including excellent heat- and mass-transfer characteristics, inherent safety, high process reproducibility, consistent product quality, facile automation, and exceptional space-time efficiency. Its advantages are increasingly appreciated by the drug synthesis community. In this review, the recent research progress of end-to-end continuous-flow synthesis and preparation of active pharmaceutical ingredients (APIs) and final dosages from starting materials were highlighted. The technologic advantages and significance of continuous-flow micro-reaction technology were further illustrated by means of analyzing typical research examples. The limitations of this technology applied to drug synthesis were

收稿日期: 2018-06-05; 修改稿日期: 2018-10-09。

基金项目: 上海市“浦江人才计划”项目(18PJ1401100); 复旦大学引进人才科研启动项目(J1H1615108)。

第一作者: 程荡(1985—), 男, 博士, 青年研究员, 研究方向为连续流化学制药。E-mail: dcheng@fudan.edu.cn。

通信作者: 陈芬儿, 中国工程院院士, 教授, 研究方向为药物分子设计与化学合成。E-mail: rfchen@fudan.edu.cnmail。

引用本文: 程荡, 陈芬儿. 连续流微反应技术在药物合成中的应用研究进展[J]. 化工进展, 2019, 38(1): 556-575.

Citation: CHENG Dang, CHEN Fen'er. Progress in applied research of the continuous-flow micro-reaction technology in drug synthesis[J]. Chemical Industry and Engineering Progress, 2019, 38(1): 556-575.

summarized. In general, drug synthesis comprises multiple steps, and is constantly faced with issues such as system inconsistency, solvent replacement, separation and purification and the sequence of raw-material addition, *etc.* The connection between consecutive reaction steps and coupling of post-processing steps presented difficulties and challenges for end-to-end continuous-flow synthesis and preparation of active pharmaceutical ingredients (APIs) and final dosages from starting materials, which needs to be addressed. Therefore, the development of new technology and equipment to connect multiple reaction steps and for post-processing which can be effectively coupled with micro-reactors is gradually becoming a hot research topic in this field.

Keywords: microreactors; pharmaceuticals; synthesis; in-line separation and purification; system integration

药物是广大人民群众防病治病、保护健康必不可少的重要物品,也是一种特殊商品。化学制药工业是集中度高、利润率高、专利保护周密、竞争激烈的知识密集型高技术工业^[1]。

当前,化学制药工业仍主要采用传统釜式生产方式,存在装料、卸料等辅助操作时间长、工人劳动强度大、不易自主控制、传质传热慢,易造成温度、浓度不均匀,进而导致时空收率低(过程设计的反应时间比动力学要求的时间长得多)和批次之间产品质量稳定性差等缺点,尤其处理高温、高压、强放热反应和易燃、易爆、有毒、有害原料或中间体时,传统釜式反应过程存在难以精确控制、安全隐患大等问题^[2]。由于原子经济性和过程实用性等要求,工艺路线替代方法往往成本高昂且路线更长^[3],因此开发安全高效和精确可控的新反应技术非常紧迫和意义重大。

微反应器(包括微混合器、微换热器、微分离器和微控制器等)的出现为解决上述问题创造了新的机会,为化学制药新技术的开发提供了高效的平台,成为了最近几年兴起的连续流微反应技术的重要组成部分。微反应器是重要的化工过程强化设备,设备尺寸小,物料扩散距离短,质量和热量可实现快速传递和精准控制,反应转化速率、选择性得到显著提高,反应体积微型化提高过程集成度,持液量小使过程本质安全^[4]。因其优异性能,微反应器在化学药物合成领域受到越来越多的关注^[5-6]。

基于微反应器,通过泵输送物料并以连续流动模式进行化学反应的技术称为连续流微反应技术(文献中也称流动化学)^[7]。反应装置通常由微反应器(包括微混合器、微换热器、微分离器、微控制器和背压阀等)与泵相连而成,可包括单步转化、多步连续反应、在线检测分析、分离纯化、萃取、结晶、过滤和干燥等环节和相应的自动化控制

系统。连续流微反应技术所涉及的微反应器流体通道尺寸通常在亚微米到亚毫米级别(通常 50~1000 μm),常见的为板式反应器或管式反应器。板式反应器加工制造技术要求高(包括机械加工、干法刻蚀加工、化学蚀刻技术、激光切割、电成型和电铸等)^[4],成本高。管式反应器一般采用不锈钢管、玻璃毛细管、聚四氟乙烯管(如 PFA 和 PTFE 等)或聚醚醚酮管(PEEK)等,成本低,操作灵活性大。涉及固相反应物或催化剂的反应,可以通过将固相填充在微反应器内形成微固定床来实现。而对于固相为产物的反应,常需要改进反应体系,设计采用能溶解产物的溶剂或能形成较好细颗粒的悬浮体系,抑或采用“液滴反应”将反应限制发生在相互隔离的液滴内^[8-9]。

尽管基于常规尺度反应器的连续流动反应技术在诸如石油化工及高分子材料行业等的大宗化学品生产中是非常成熟的技术,但在化学药物合成领域,连续流微反应技术还是相对较新的概念。相比于其他精细化学品的合成,化学制药工业的特点有:①药物分子复杂,合成路线长,总收率较低;②生产工艺复杂,需用原辅料繁多,而产量一般不大;③产品质量要求严格;④“三废”(废渣、废气和废水)多,且成分复杂^[1]。因此化学制药工业亟需发展新的连续流微反应技术来实现过程强化,提高反应选择性和收率,降低物耗能耗和最小化“三废”排放,实现本质安全、高效节能和绿色无污染的可持续发展。

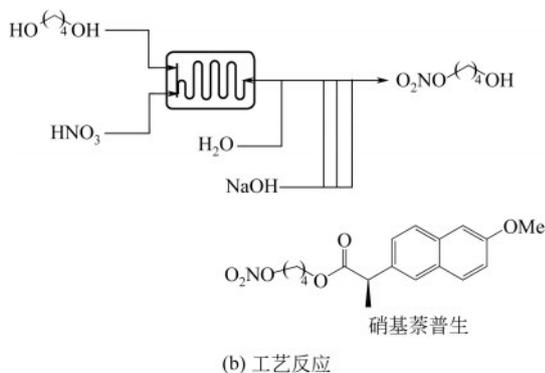
与常规反应器相比,微尺度空间内的流动、混合和传递过程具有特殊性,深入认识其流动、混合和传递现象是实现微反应器优化设计、高效操控和反应过程开发的基础。因此,自从微反应器出现以来,国内外许多科学家对其内部的流动形态(包括单相^[10]、不互溶液液两相^[11-14]、气液两相^[15-18]和气液

液^[19-22]等多相体系)、混合机理^[23-26]和传热传质特性规律^[27-32]等进行了系统研究,发展了相应的理论和数学模型进行定量描述^[33-37],为微反应器系统的开发和应用奠定了良好的工程学基础。

连续流动方式时空效率高,尽管单个微反应器的反应体积很小,但通过采用连续流技术可使单位时间和单位体积的生产能力达到甚至超过釜式反应过程。目前,实验室尺度反应系统可实现从 μg 级到 kg 级的药物合成制备^[38-39],而工业上采用多反应器数目并行放大方式可实现吨级的产量(图1所示为荷兰帝斯曼公司非甾体抗炎药硝基萘普生生产工艺中硝化反应所用微反应器生产装置,生产能力可达 2.4t/d)^[40]。



(a) 微反应器数目并行放大



(b) 工艺反应

图1 荷兰帝斯曼公司微反应器工业装置^[40]

相较于传统的釜式反应过程,连续流微反应技术优势可总结如下:①反应设备尺寸小,物料混合快、传质传热效率高,易实现过程强化;②停留时

间分布窄、系统响应迅速、过程重复性好,产品质量稳定;③参数控制精确(包括浓度分布、温度分布和压力分布等),易于实现自动化控制;④几乎无放大效应,可快速放大;⑤在线物料量少,适于非常规反应条件(如高温高压),过程本质安全;⑥连续化操作,时空效率高,节省劳力^[41]。据统计,在化学药物合成反应中大约有18.5%的反应工艺可以通过连续流微反应技术在选择性、时空收率、安全性和经济性等方面得到优化和提升^[42]。

连续流微反应技术在化学药物合成与工艺优化中的研究和开发应用与日俱增,大量研究报道主要集中在单步转化,对于单步转化已经有相关综述文献^[43-44],然而连续流微反应技术的重要价值还在于可使用串联和/或并联来实现多步连续转化反应与在线检测分析、分离纯化、萃取、结晶、过滤和干燥等后处理步骤充分耦合,实现从起始原料到终端原料药或制剂的“端-到-端”(End-to-End)连续自动化合成制备^[45-46]。因此,本文将主要介绍多步连续流微反应技术在从初始原料到终端原料药甚至制剂的研究开发案例,阐明连续流微反应技术在“端-到-端”药物合成制备方面的研究发展状况、目前所面临的挑战和未来的发展方向。

1 布洛芬的合成

布洛芬(1)(见图2)具有抗炎、镇痛、解热作用,适用于治疗风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、强直性脊椎炎和神经炎等。

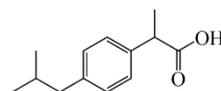
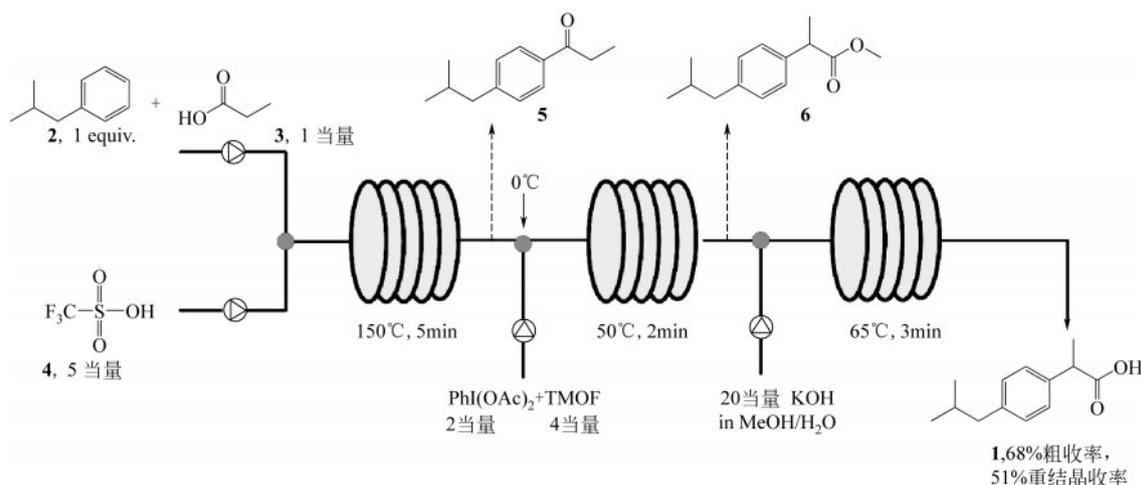


图2 布洛芬(1)

2009年, Bogdan等^[47]开发了布洛芬的三步连续流合成工艺(图3)。首先经傅-克酰基化反应,在三氟甲磺酸(4, TfOH)的催化下,异丁基苯(2)与丙酸(3)在 $150\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下反应生成对异丁基苯丙酮(5),接着5与原酸三甲酯(TMOF)和乙酸碘苯发生1,2-芳基迁移反应生成中间体(6),然后在 KOH 的甲醇-水溶液中水解得到布洛芬粗品(收率68%),最后经简单重结晶得纯布洛芬,重结晶后的收率为51%。该连续流工艺使用内径 $320\mu\text{m}$ 的管式反应器,占地面积仅几个平方厘米,粗品产率约为 $9\mu\text{g}/\text{min}$ 。

Bogdan等^[47]在设计连续流合成工艺时,将其当

图3 布洛芬三步连续流合成工艺^[47]

作一个整体研究,而不是把它们看作相互独立的一系列反应步骤的集合,希望可以省去反应中间体的分离纯化步骤,即要求在前面反应步骤中产生的副产物和过量的试剂须与下游反应是兼容的。过量试剂或副产物能在多个反应间兼容,该多步工艺就可连续进行而无中间环节干扰,既节省生产成本又提高时空效率。通过对照实验,研究者发现在第一步傅-克酰基化反应中过剩的试剂三氟甲磺酸不影响第二步1,2-芳基迁移反应,反而可以促进该反应进行而无需再添加其他酸。因此该多步连续流工艺无需反应中间体的分离和纯化步骤。

连续流工艺放大具有在不同反应步骤中仍可保持精确温控的优势(如图3所示,3步反应,3个温度条件),而在大规模的传统釜式工艺中却难以进行类似的连续操作,并保证每一步反应中反应器空间温度均匀有效的控制。

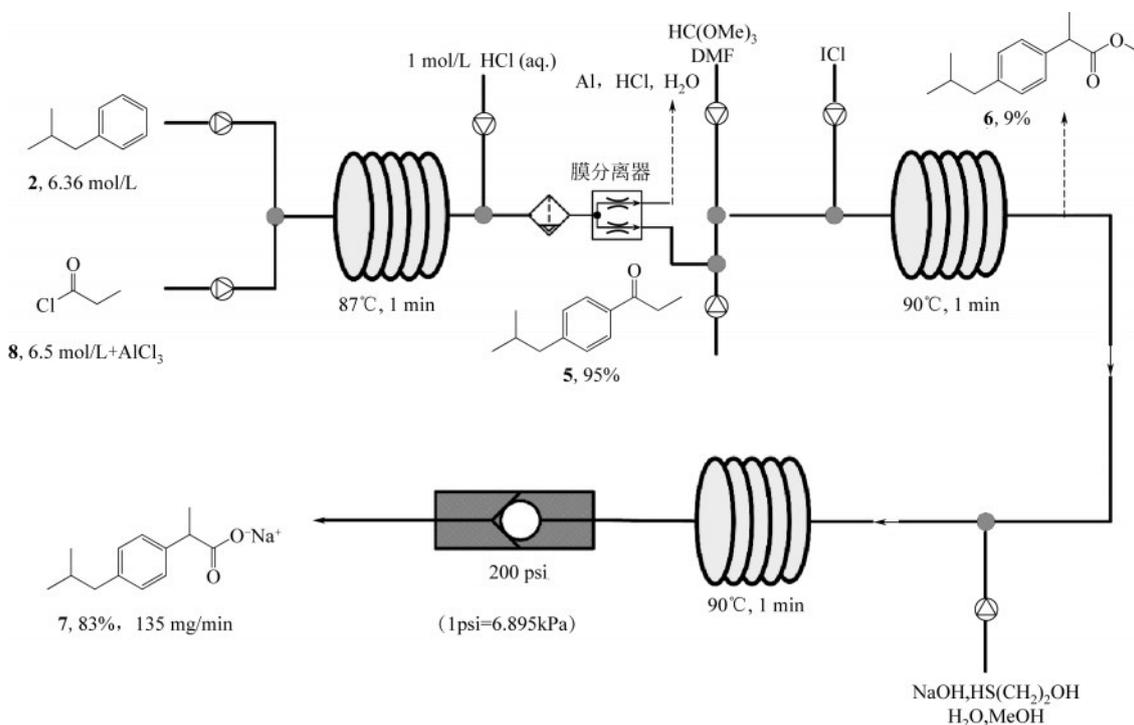
尽管采用较为昂贵的试剂作原料影响了工艺的经济性,Bogdan等^[47]的这个工作仍被认为是多步连续流药物合成的标志性工作,展现了连续流微反应技术在药物合成方面的巨大优势和潜力^[48]。

受Bogdan等^[47]工作的启发,最近Snead等^[49]改进了布洛芬钠盐(7)的多步连续流合成工艺,工艺流程见图4。在改进的工艺中,从起始原料到得到目标化合物3步转化仅需3min,每步反应的收率都在90%以上,提升后的产率约为135 μ g/min。其中所涉及的关键步骤与Bogdan等^[47]所用方法相同(包括傅-克酰基化,1,2-芳基迁移和水解反应),此工作的重心在于探索使用便宜易得的原料(如丙酰氯、AlCl₃和ICl等)和耦合在线分离纯化步骤,以降低原料成本和进一步提高生产效率。因为所用

原料的上下游兼容性不好,连续流工艺中耦合在线分离纯化步骤非常必要。

改进后的路线使用丙酰氯代替丙酸、AlCl₃代替三氟甲磺酸,用ICl代替乙酸碘苯[PhI(OAc)₂]。细致调节丙酰氯与AlCl₃比例,可使它们之间形成某种稳定络合物,而不引起反应通道堵塞(Clogging)。傅-克酰基化反应强烈放热,在高温条件下,传统釜式反应操作存在较大安全隐患。而在连续流反应器内,在线持液量小结合微尺度高效热质传递特性,使得温度可以精确控制,极大降低了强放热反应过程不可控的安全风险。傅-克酰基化反应之后,往反应器内通入1mol/L HCl进行淬灭,得不互溶液-液两相混合物,产物对异丁基苯丙酮(5)为有机相,含铝化合物进入水相。经膜分离器分离出产物5后,再通入原甲酸三甲酯和二甲基甲酰胺(DMF)的混合物,接着与ICl混合后在90°C的管式反应器内发生1,2-芳基迁移,然后用NaOH的甲醇/水(体积比1:3)混合物溶液水解甲酯(6)(甲醇起到相转移底物到水相的功能),同时加入少量2-巯基乙醇淬灭水相中的ICl。最后收集粗产物,离线进行萃取等后处理,最后得到布洛芬的钠盐(7)。

该改进的连续流工艺使用内径约760 μ m的管式反应器,能每小时生产135 μ g的布洛芬,表明了流动合成的高效性,可实现单天百克级药物(194.16g/d)的合成。通过反应通道数目以及单元设备的叠加可有效地进行工艺放大实现高通量连续合成。

图4 改进的布洛芬钠盐三步连续流合成工艺^[49]

2 伊马替尼

伊马替尼(8)(见图5)为苯胺嘧啶的衍生物,是一种治疗慢性骨髓性白血病、胃肠道基质肿瘤等癌症的第一代标靶药物,最显著的疗效是对费城染色体易位的慢性骨髓性白血病^[50-51]。

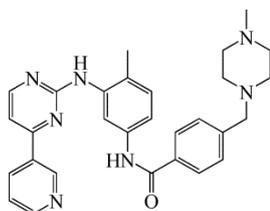


图5 伊马替尼(8)

伊马替尼的合成涉及固相反应物和固相催化剂^[52-57],传统釜式操作中,单位体积相界面积小、传质效果差,固相参与的反应如液-固两相或气-液-固三相反应,尤其气-液-固三相反应过程,受到传质限制,反应速率较低。而连续流微反应技术由于采用相界面积大、传质传热效率高的微反应器,能有效应对这一挑战。

2010年, Hopkin等^[58]采用多步连续流方法,通过设计使用一系列微固定床反应器处理固相参与的反应,经3步反应(即关键中间体酰胺的形成、亲核取代接上哌嗪环和钯催化的Buchwald-Hartwig偶

联反应,如图6),以32%的收率、95%的纯度得到目标化合物伊马替尼(8)。

微固定床反应器能实现有固相参与反应的过程强化。微固定床内的惰性固相载体(如聚合物载体等)可在目标工艺结束后通过特定试剂冲洗实现再生,因此固相载体可多次重复利用,从而提升反应效率并降低生产成本。

第一步反应将亲核酰化反应催化剂4-二甲氨基吡啶(DMAP)试剂负载在聚苯乙烯(PS)树脂颗粒上,形成微固定床反应器(图6中的PS-DMAP反应器)。反应开始后,先将溶于二氯甲烷(DCM)的酰氯(9)泵入PS-DMAP反应器,酰氯(9)吸附在固相树脂颗粒上,被DMAP活化后,接着用二氯甲烷溶剂冲洗PS-DMAP反应器,将未被吸附的酰氯除去,然后再通入苯胺(10),被捕捉和活化的酰氯与苯胺反应,生成中间体酰胺(11)。将负载了二甲胺的固相聚合物颗粒填充图6中的A-21反应器,形成另一个微固定床反应器,PS-DMAP反应器流出的物料中,水解形成的羧酸成分被吸附。经过两个微固定床,以78%的收率得到反应中间体酰胺(11),纯度大于95%。

第一步反应后,紫外分光光度计在线检测并耦合自动分液收集器(automated fraction collector),收集稳定浓度的酰胺(11),收集器预先通入另一

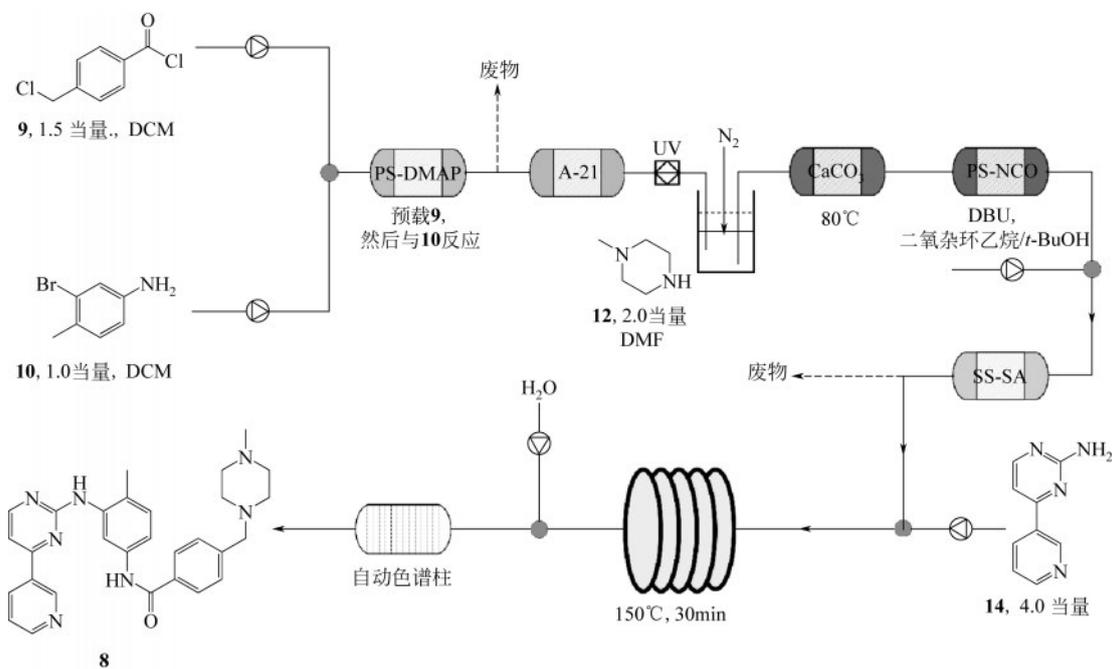
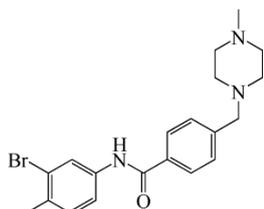
图6 伊马替尼多步连续流合成工艺^[58]

图7 反应中间体13

反应物1-甲基哌嗪(12)和溶剂DMF,加热保持在50℃,连接减压蒸发器,同时往收集器内通氮气,快速减压蒸发掉上游带来的溶剂DCM。去除DCM之后,反应物料继续被泵送入第二步反应环节,在填充CaCO₃颗粒的微固定床内,1-甲基哌嗪(12)与酰胺(11)发生S_N2取代反应,生成中间体13(图7)。反应混合物接着流经填充聚苯乙烯颗粒的微固定床,未反应的酰胺(11)被负载在聚苯乙烯颗粒上的异氰酸盐吸收(PS-NCO),之后需要的中间体13被固载在硅胶颗粒上的磺酸SS-SA吸附(SS-SA微固定床反应器),收率约80%。

最后一步是中间体13与二氨基嘧啶(14)的Buchwald-Hartwig偶联反应。用含有DBU的1,4-二氧杂环乙烷和*t*-BuOH混合溶剂冲洗吸附在SS-SA微固定床反应器内的中间体13,与另一股物料BrettPhos钯催化剂和二氨基嘧啶(14)的混合物通过T型混合器混合,在150℃管式反应器反应30min,流出后与水混合以溶解反应产生的NaBr,防止背压阀处堵塞(背压阀阀芯孔径较小)。在线

色谱过柱之后,得纯伊马替尼8的总收率为32%,纯度大于95%。

该连续流工艺中,在线检测技术和自动分液收集器的耦合实现了自动溶剂置换,显著提升了连续流微反应系统处理复杂多步反应的能力和效率。微固定床反应器的使用大大提高了连续流微反应技术在复杂药物中间体及高纯度药物合成中的应用性。多个微固定床反应器的串联设计,不但用于化学反应环节,还可填充清除树脂(scavenger resin)用以吸附杂质或所需反应中间体,起到分离纯化的作用。此系统可连续运行不受外部干扰,能以较高收率获得高纯伊马替尼(约30~50μg/d)。

此后,在该连续流反应工艺的基础上,该研究组进一步发展了多个伊马替尼类似物的连续流合成工艺^[59],基本上每个伊马替尼类似物可用约8h的时间在连续流微反应系统内完成μg级合成,且都只需最后过柱作为纯化步骤。连续流工艺可实现类似药物的高效合成。

3 氟西汀

氟西汀(15)(图8)是一种选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)类抗抑郁药^[60]。在临床上用于治疗成人重性抑郁障碍、强迫症、神经性暴食症^[61-62],还用于治疗具有或不具有广场恐惧症的惊恐症^[63]。

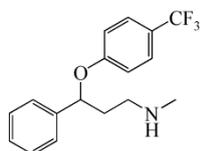


图8 氟西汀(15)

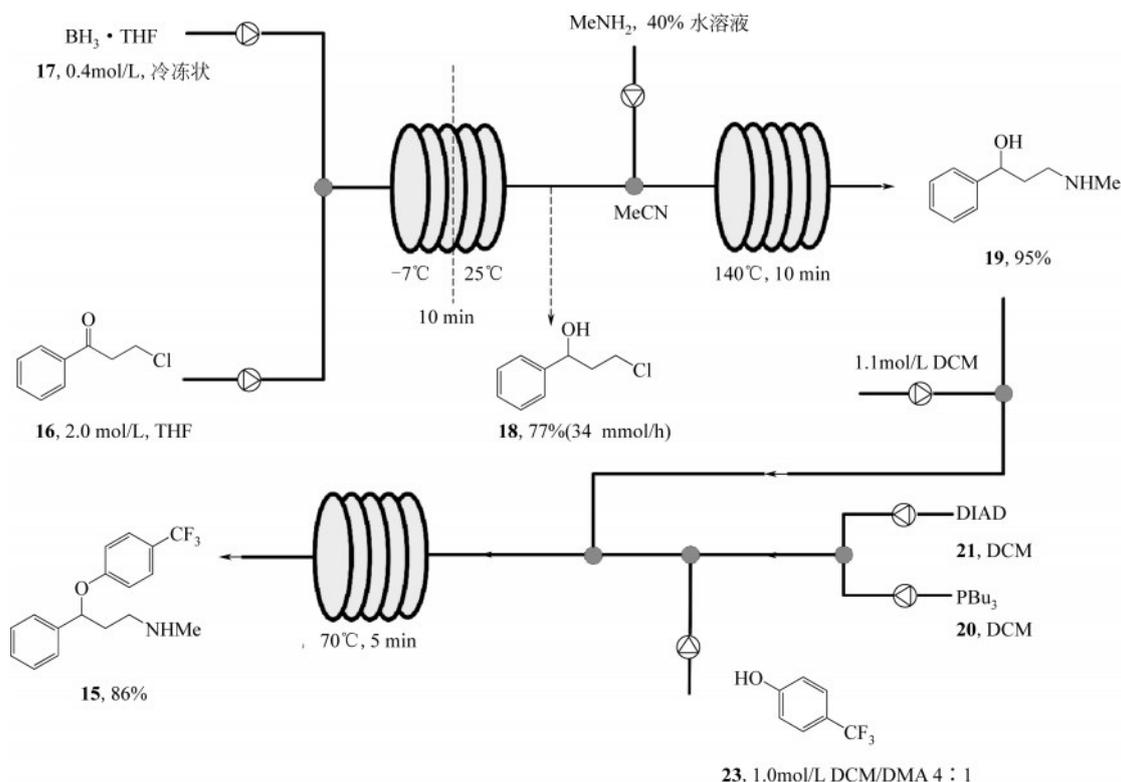
Ahmed-Omer 和 Sanderson^[64]在2011年实现了氟西汀的多步连续流合成,所用起始原料为3-氯苯丙酮(16)。如图9所示,第一步工艺是3-氯苯丙酮(16)与硼烷-*N,N*-二乙基苯胺络合物(17, DEANB)在CBS催化剂作用下发生立体选择性还原为醇的反应,采用 Vapourtec R 系列流动反应器(图10),在-7℃条件下,反应10min即以88%的收率得到中间体(S)-3-氯-1-苯基-1-丙醇(18),对映体过量百分数(ee值)为92%。经过大量实验摸索,作者特别指出最优化的温度控制策略是连续流反应器前半段保持-7℃的低温,后半段逐渐升至室温。

第二步工艺是中间体18的胺化,作者基于连续流微反应器在高背压时,高温条件下有机溶剂不易挥发且安全可控的特性,采用甲基氰作溶剂,在140℃的条件下,10min内以95%的高收率将18直接转化成胺醇(19)。10mL的流动反应器可每小时连续合成9.5mmol的胺醇(19)。甲基氰的标准沸点为80.1℃左右,在常压高温条件下会沸腾气化,

图10 Vapourtec R系列流动反应器^[64]

同时常压高温也会导致甲基胺的挥发,因此该直接胺化工艺,难以在传统常压釜式反应器内进行,而高温高压釜式反应不仅安全隐患多,而且微观分子混合不充分,导致收率不理想。

最后一步工艺是胺(19)的芳基化,采用光延反应(Mitsunobu反应)将醇通过与三丁基膦(PBu_3 , 20)和偶氮二羧酸二乙酯(DIAD, 21)反应转化为目标化合物氟西汀。该步反应的加料顺序至关重要,首先DIAD与三丁基膦通过T型混合器混合,产生中间体三甲铵乙内酯(22),然后对-三氟甲基苯酚(23)和胺醇(19)先后通过不同的

图9 氟西汀连续流合成工艺^[64]

进料口依次加入 (图 9), 最后反应在 Vapourtec R 系列流动反应器的 R4 部分进行 (图 10), 温度控制在 70℃, 5min 内反应即可完成。收集的粗产物先用正己烷除去过量的三丁基氧化膦, 再过柱纯化得到最终产物氟西汀, 收率为 86%, 整个连续流工

4 青蒿素

青蒿素 (24) (图 11) 及其衍生物是现今所有药物中起效最快的抗恶性疟原虫疟疾药^[65-66]。使用包含青蒿素衍生物在内的青蒿素联合疗法是现今全球范围内治疗恶性疟原虫疟疾的标准方法^[67-69]。随着青蒿素需求的增加, 从植物中分离提纯青蒿素的办法并不能满足临床的需要, 且这种方法需消耗大量青蒿。同时, 已经发展起来的全合成方法并不能提供大量的青蒿素, 因此开发廉价的制备方法及其工艺十分必要且急迫。尤其需要指出的是, 青蒿素是一类需求量大且价格敏感的药物, 合成创新既要求能大规模生产, 又能满足严苛的成本控制目标。以往的传统釜式合成方法技术复杂、产率不高、放大困难, 导致成本过高, 不实用。

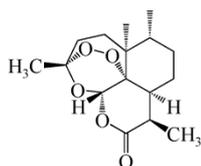


图 11 青蒿素分子 (24)

如图 11 所示, 青蒿素是分子中含有内过氧基团的稳定倍半萜内酯药物, 基于单线态氧的光反应技术是有效的合成方法, 但之前的研究大多采用传统釜式合成方法。光强在釜式反应器内迅速衰减, 难以有效透过釜式反应器, 无法原位产生一定浓度的单线态氧, 导致传统釜式合成方法产率低、放大困难, 进而造成成本过高, 不实用。此外, 传统釜式反应器气-液传质系数小, 同样极大地限制了化学转化的效率。

连续流微反应器既能方便实现均匀光照, 又具有非常高的气-液传质系数。Lévesque 等^[70]在 2012 年实现了从青蒿酸合成青蒿素的多步连续流工艺, 该工艺收率高、成本低, 易于工业放大, 代表了光

2014 年, 基于上述青蒿素连续流工艺, Gilmore 等^[71]发展了青蒿素衍生物连续流合成工艺。如图 13 所示, 他们开发了将 NaBH₄ 与硅藻土、Li₂CO₃ 和 LiCl 按特定比例混合后, 填充微固定床的

艺每小时可合成 4.8mmol 氟西汀。

该连续流工艺中, 第二步中间体 18 的直接胺化在传统釜式合成方法中比较困难, 而在连续流微反应器中可以较容易地实现, 因此极大地减少了氟西汀的合成步骤 (仅 3 步)。

化学方法在连续流药物合成中的典型应用。研究者采用可通过选择性还原青蒿酸 (26) 而方便获得的二氢青蒿酸 (25) 作为起始原料, 经过 4 步连续流工艺得到青蒿素。关键转化步骤包括光化学诱导的烯反应 (Ene 反应), 氢过氧化物 (27) 的酸介导 Hock 断裂反应, 三线态氧参与的氧化反应和最后缩醛化反应得到青蒿素 (24) (图 12)。这些关键转化步骤构成连续流工艺的难点和挑战。

聚全氟乙丙烯 (FEP) 管缠绕在中等压力的汞灯 (450W) 外围, 汞灯通过冷却系统保持在 25℃, 在四苯基卟啉 (TPP) 感光剂的辅助下高效产生单线态氧, 二氢青蒿酸 (25) 被光氧化成叔烯丙基氢过氧化物 (27)。离开光反应单元后, 反应物料和三氟乙酸通过 T 型混合器混合, 接着进入 PTFE 管式反应器, 相继发生三氟乙酸催化的 Hock 断裂反应、三线态氧参与的氧化反应和缩醛化反应, 最后得到青蒿素。发生 Hock 断裂反应的 PTFE 管式反应器的前 60% 体积保持室温, 后 40% 体积加热至 60℃ 的温控策略可获得最优反应结果。

该方法无需分离纯化反应中间体, 简单、高效、廉价且较容易实现工艺放大。由工业发酵生产的青蒿酸通过半合成得到青蒿素, 可以大大降低成本, 并实现稳定供应。最后通过离线色谱过柱和重结晶, 以 39% 的分离收率得到青蒿素, 产率约为 200g/d。

汞灯波长范围宽, 而感光剂只能吸收特定波长的光, 因此汞灯的单位能耗效率不高。此外, 感光剂四苯基卟啉 (TPP) 对质子酸敏感, 如果在光反应前加入质子酸会极大降低 TPP 感光量子效率, 进而降低光反应效率, 因此三氟乙酸只能在光反应后再加入物料流。随后, Kopetzki 等^[71]采用 420nm 单色光源 LED 灯 (蓝光) 代替汞灯, 将光反应单元的温度下降至 -20℃, 并改用对质子酸不敏感的蒽-9,10-二腈 (DCA) 作为感光剂等措施改进了上述连续流工艺, 粗品收率从 46% 上升至 57%。

连续流方法还原青蒿素 (24) 得到二氢青蒿素 (30), 并将在线分离纯化技术耦合进连续合成系统中。然后, 通过将二氢青蒿素 (30) 与不同物料混合反应, 即可得不同的抗疟疾衍生药物: 如将

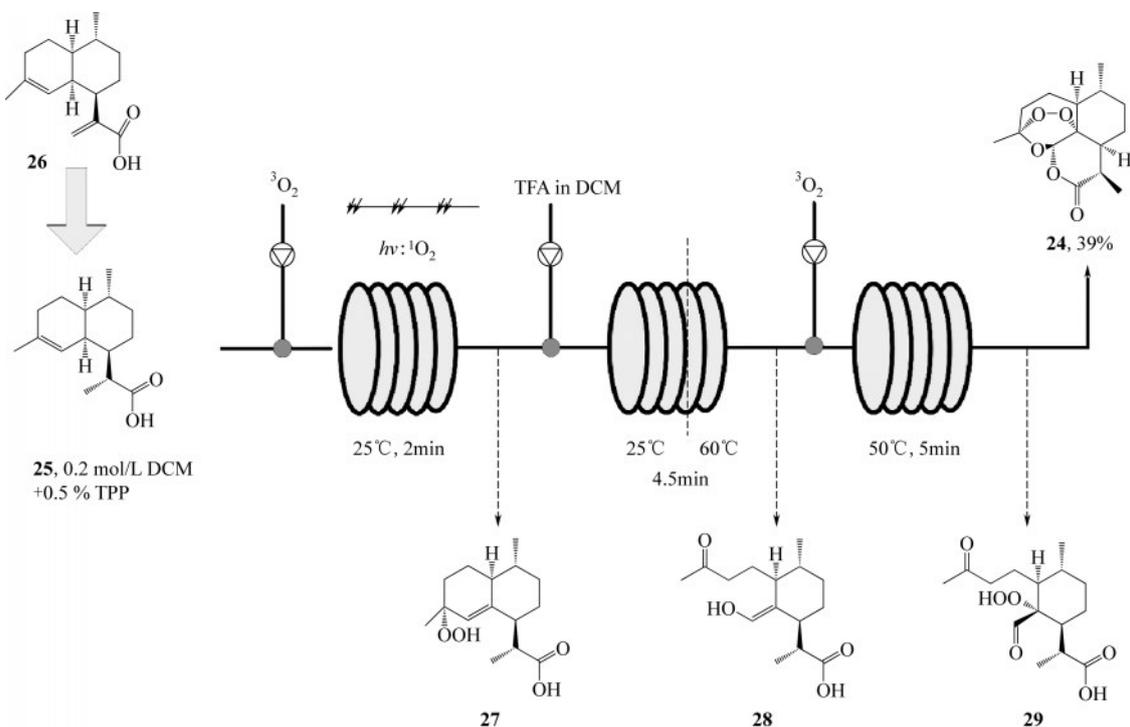


图 12 青蒿素多步连续流反应工艺^[70]

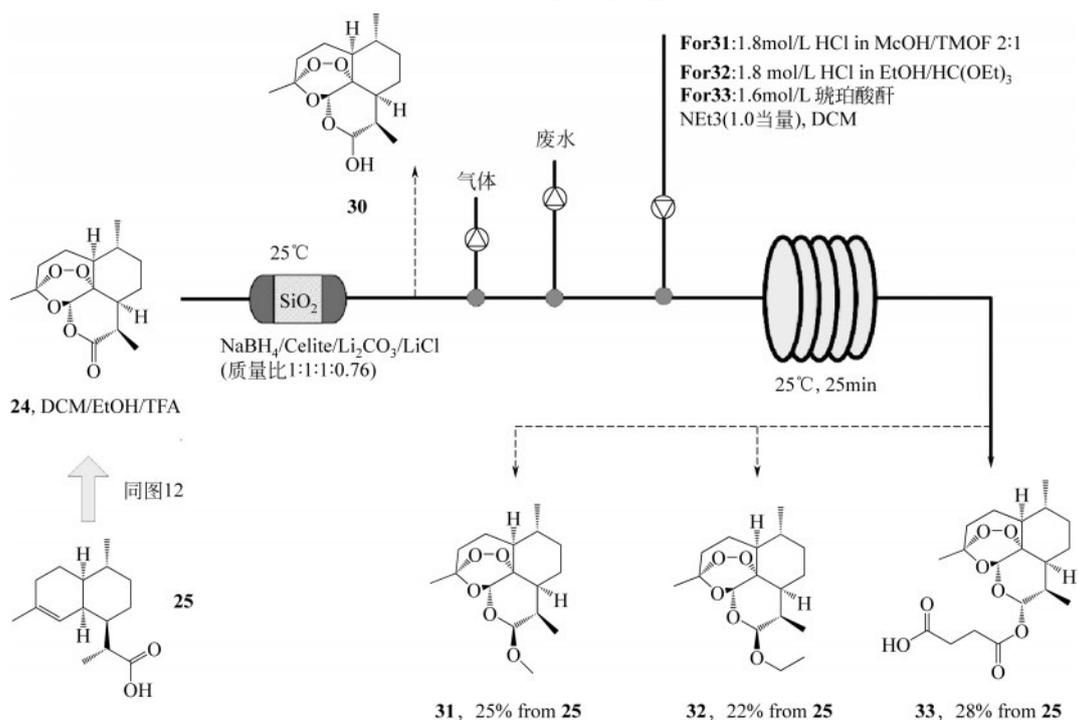


图 13 青蒿素衍生物连续流合成工艺^[72]

8mol/L HCl 的 2 : 1 (体积比) 甲醇/原甲酸三甲酯混合物的溶液与二氢青蒿素 (30) 反应可得 β -蒿甲醚 (31); 8mol/L HCl 的 2 : 1 (体积比) 乙醇/原甲酸三甲酯混合物的溶液与二氢青蒿素 (30) 反应可得 β -蒿乙醚 (32); 6mol/L 琥珀酸酐的二氯甲烷溶液与一个当量的三乙胺混合物与二氢青蒿素 (30)

反应可得 α -青蒿酯 (33) 等。

5 法奈替唑

法奈替唑 (34) (图 14) 是 2-氨基噻唑的衍生物, 是一种抗炎剂^[73]。抑制中性粒细胞产生有毒氧代谢物可以部分解释法奈替唑的抗关节炎作用^[74]。

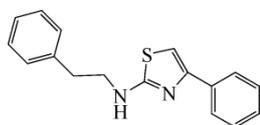
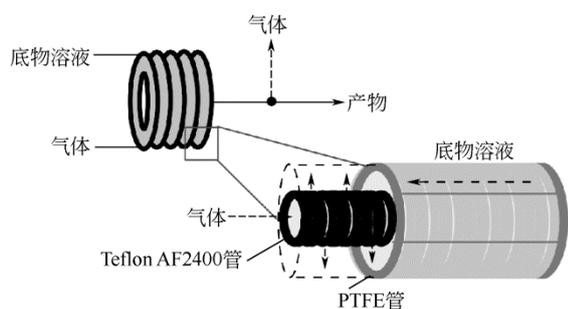
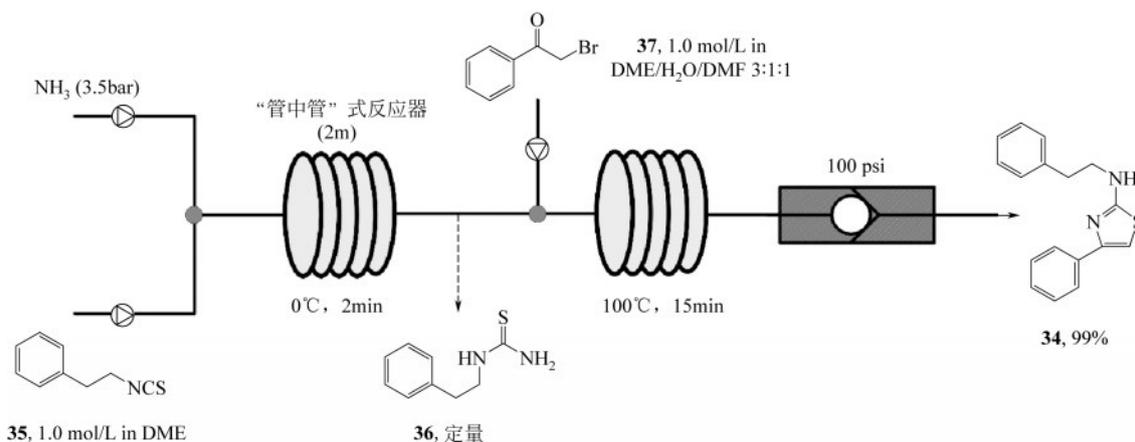


图14 法奈替唑(34)

Pastre等^[75]在2013年实现了法奈替唑的多步连续流合成。他们基于半透性质的Teflon AF2400材料设计了“管中管”(tube-in-tube)式反应器结构(图15),其中半透性质的Teflon AF2400管作为内管(外径1mm,内径0.8mm)包含在外管PTFE管子内(外径3.2mm,内径6mm,如图15),气体可透过内管壁传递到外管,而液体则无法透过内管壁。因此,采用“管中管”设计可巧妙调控气-液传质,从而精确控制反应过程。

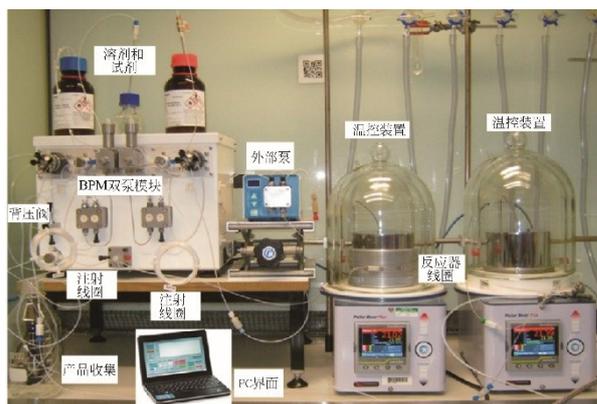
图15 “管中管”(tube-in-tube)反应器结构示意图^[75]

连续流工艺中,氨气从Teflon AF2400内管通入,异硫氰酸苯酯(35)的二甲醚(DME)溶液走外管层,氨气可透过内管壁进入外管层。0℃条件下,氨气与异硫氰酸苯酯定量反应生成加合物脲(36)(2min),接着反应物料通过Y形混合器与另一物料溴苯乙酮(37)混合,然后流经100℃的管式反应器,15min后得法奈替唑(34),如图16。

图16 法奈替唑连续流合成工艺^[75]

通过Teflon AF2400管的创新性应用,该工艺系统内管中的氨气只需稍过量(6个当量)即可完全将异硫氰酸苯酯转化,而传统釜式方法中氨气通常要大量过量(7.0个当量)以促进底物的完全转化。

该连续反应系统易于实现放大,在实验室尺度下(图17)Pastre等^[25]实现了法奈替唑药物10g/h的产量。

图17 合成法奈替唑的连续流反应系统^[75]

对于涉及气相反应物的合成,传统釜式方法常用气相反应物大量过量的策略来促进反应的进行。然而,这种方法常造成原料的浪费,尤其在使用易燃、易爆、有毒和有害气体时,还带来极大安全隐患,以及不利于劳动保护。“管中管”(tube-in-tube)式反应器的设计和在连续流微反应技术中的应用,对安全精确控制气体反应物与底物的化学投料比提供了新的方法。

6 盐酸苯海拉明

苯海拉明(38)(图18),是一种抗组胺药,有抗胆碱、镇咳、止吐和镇静作用^[76],常用来治疗

过敏^[77]。因苯海拉明有很强的镇静催眠作用^[78]，所以FDA批准其作为睡眠辅助药物，尤其是柠檬酸盐形式的苯海拉明^[79]。

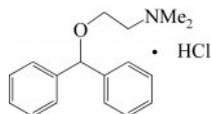


图18 盐酸苯海拉明(38)

盐酸苯海拉明的釜式合成工艺通常使用大量的溶剂且副产物多，后处理环节成本很高。2013年，Snead等^[46]实现了盐酸苯海拉明的“端-到-端”连续流多步合成工艺，该连续流工艺将有机合成与分离、纯化和重结晶等后处理步骤在线耦合，最终直接得到纯度大于95%的盐酸苯海拉明原料药晶体，如图19。他们的连续流合成策略依赖于将起始原料二苯氯甲烷(39)与等当量的二甲氨基乙醇(40)通过亲核取代反应直接得到盐酸苯海拉明，两个起始原料都为液相，因此无需使用溶剂。

二苯氯甲烷(39)的熔点稍低于室温，产物盐酸苯海拉明的熔点为168℃。他们通过实验发现，将反应温度控制在175℃，16min停留时间可获得很好收率，且副反应很少。此外，产物盐酸苯海拉明(38)为熔融液相，不会过早结晶而堵塞反应器，可实现连续流反应过程。分析粗产物表明即使使用了化学计量的反应物40，产物中也还是存在少量杂质(<10%)，因此，他们还发展了在线萃取分离步骤。

粗产物流出反应器后，与经过预热的氢氧化钠水溶液混合，碱液中和铵盐38和40。此处，需要注意的是如果没有经过预热的氢氧化钠水溶液与粗产物混合将会形成水相与有机相的两相流，造成不能有效中和铵盐，同时水溶液会起到冷却产物物流的

作用，从而使得产物结晶堵塞反应器。中和后的反应物料流出背压阀后，接着与通入的正己烷混合，正己烷在线萃取苯海拉明，然后再通过膜分离器分离水相。最后，正己烷有机相管路中通入已预热的5mol/L的盐酸异丙醇溶液，在收集混合溶液后冷却即得到高纯度的盐酸苯海拉明(38)。在纯化阶段将热盐酸溶液通入反应产物物流可减少废物产生，直接在收集容器内得到结晶的苯海拉明。

该连续流工艺充分利用了连续流微反应器温度精准可控，持液量小、高温条件本质安全的特性，采用总体积仅720μL的管式反应器作为模型系统，等当量的反应物条件下盐酸苯海拉明原料药的产率为2.42g/h。这个工作展现了连续流微反应技术实现无溶剂、最优原子经济性与产生最少废物等的“绿色化学”原则方面的优势和潜力。

7 卢非酰胺

卢非酰胺(41)(图20)是抗癫痫药，对局部癫痫发作和泛发性强直-阵挛癫痫发作(tonic-clonic seizure)有治疗益处，可以联合给药，也可以单独给药^[80-82]。卢非酰胺主要通过限制神经元钠依赖性活动电位的点燃来发挥抗痉挛作用^[83-84]。

卢非酰胺分子中包含1,2,3-三氮唑结构，有机叠氮化合物通常是高能物质，外部轻微的能量输入如加热、光照或加压等很容易产生爆炸危险。叠氮化合物的合成过程中，还易产生有毒易爆物质叠氮酸^[85]。因此，在传统釜式合成方式中，涉及有机叠氮酸的合成、后处理和分离通常构成很大的安全隐患，尤其是在大规模的生产过程当中。连续流微反应技术能使1,2,3-三氮唑合成过程中的危险因素降低且可控。Zhang等^[86]在2014年开发了卢非酰胺的

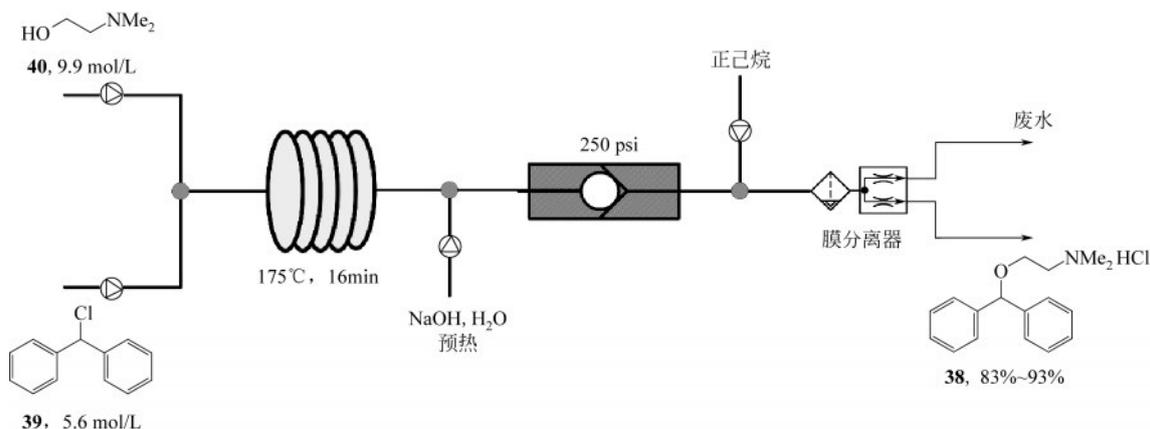


图19 盐酸苯海拉明连续流合成工艺^[46]

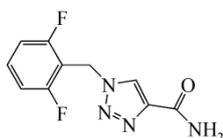


图 20 卢非酰胺 (41)

多步连续流合成工艺, 如图 21。卢非酰胺合成的关键步骤是叠氮化合物 (46) 和炔烃 (47) 之间的 1, 3 偶极环加成反应 (最常用的是 Huisgen 环加成反应)。连续流工艺中, 1,2,3-三唑环通过原位产生苯基叠氮化合物与原位产生的丙酰胺间的偶极环加成反应获得。通过控制原位产生的反应中间体保持在较低浓度可以降低叠氮化合物的安全危险因素。这是流动化学在处理像叠氮化合物之类的危险物质时的优势。

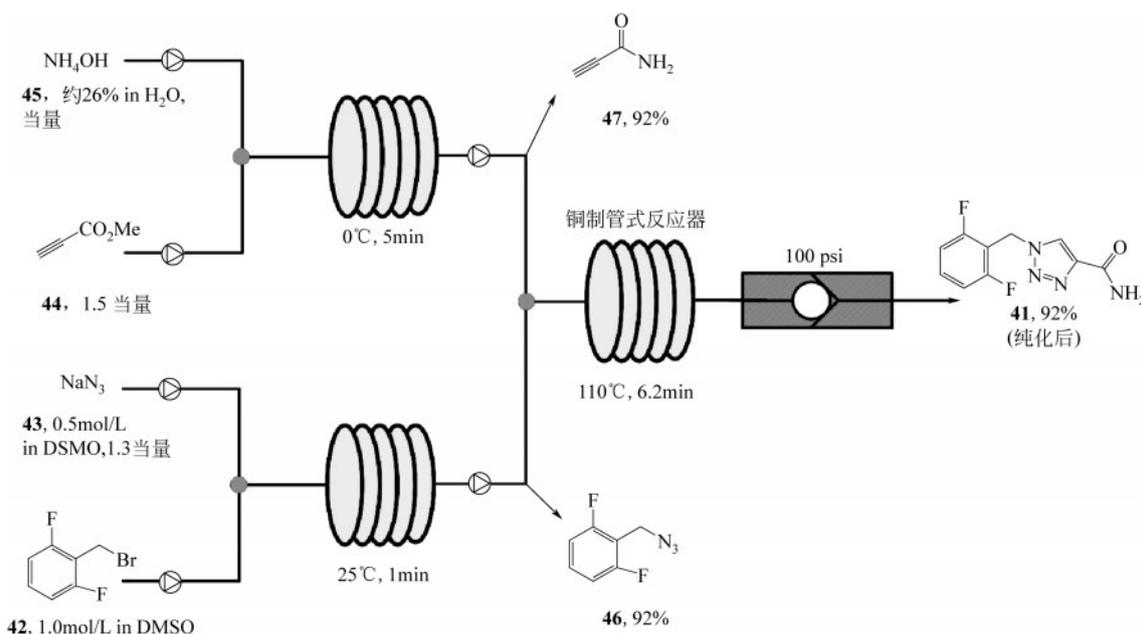
连续流工艺中, 溴化苄化合物 (42) 在室温下与叠氮化钠 (43) 在 1min 内生成叠氮取带物 (46), 用 DMSO 作溶剂能获得好的溶解性和反应活性。4 个当量的氢氧化铵 (45) 与炔酯 (44) 反应生成炔酰胺 (47)。叠氮取带物 (46) 和炔酰胺 (47) 通过 T 形混合器混合后, 在铜制的管式反应器内发生环加成反应, 生成卢非酰胺 (41)。有趣的是, Zhang 等^[86]比较了反应器不同材质对反应过程的影响, 发现 PFA 管和不锈钢管的反应器内, 该反应过程的收率仅为 10%, 在铜制管式反应器内收率达到 82%。值得指出的是, 铜制管式反应器保持在 100°C 的温度下可以释放少量的铜盐, 因而可

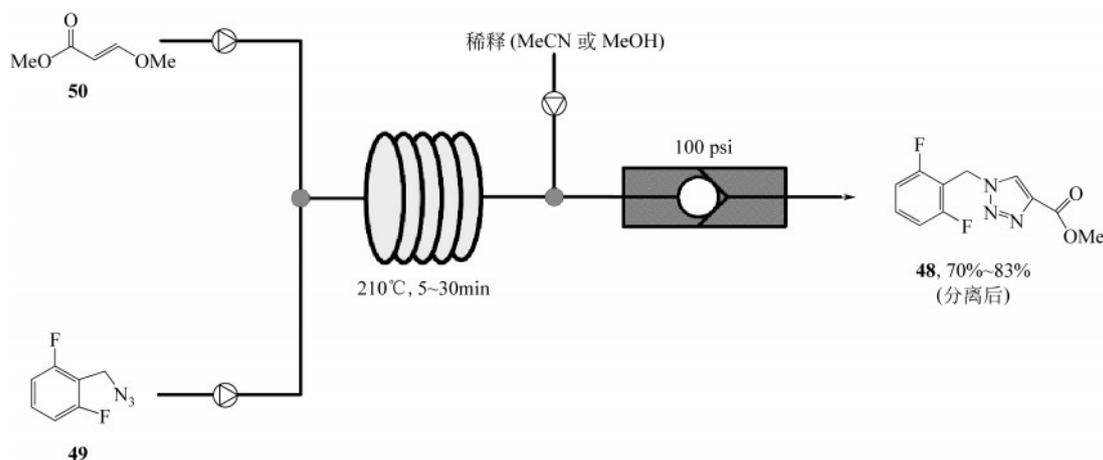
以催化区域立体选择性的三唑产生。需要指出的是, 文中没有讨论叠氮铜生成的可能性, 但是该反应器系统在放大时可能会导致叠氮铜的生成。总体来看, 基于微量注射泵的小规模流动合成装置只需约 11min 就可以制备出卢非酰胺, 产率达到约 0.22 g/h。

Hessel 等^[85]报道了卢非酰胺的不同连续流合成路线。他们的工作采用叠氮化合物 (49) 与异丁烯酸盐 (50) 偶极环加成生成 1,2,3-三唑化合物 (48), 再由 (48) 转化得到卢非酰胺 (41), 如图 22。他们的路线优势是 50 不仅比 44 便宜得多, 毒性也比 44 小很多, 而且该路线产生需要的 1,4 三唑的区域异构体, 因此不需要会造成分离纯化困难的金属催化剂。因为 50 的反应活性有所降低, 关键性的环加成反应在提高的温度条件下 (210°C) 进行, 可以在 5~30min 的停留时间内获得 48 的粗产物, 在结晶后有 70%~83% 的分离收率, 工艺流程见图 22。

8 奥氮平

奥氮平 (51) (图 23) 是一种非典型抗精神分裂症药物, 主要用于治疗精神分裂症的阳性症状, 双极性情感疾患之躁期^[87]。奥氮平在结构上类似于氯氮平和喹硫平。被归类为噻吩苯二氮类, 它是一种多巴胺拮抗剂^[87]。尽管与传统苯二氮类抗焦虑药具有密切的结构关系, 但它对 GABA 离子型受体没有亲和力, 其抗焦虑作用是通过多巴胺和血清

图 21 卢非酰胺连续流合成工艺^[86]

图22 改进的卢非酰胺连续流合成工艺^[85]

素受体的作用而调节的^[88]。

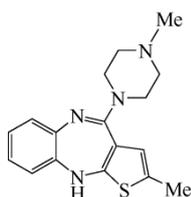


图23 奥氮平(51)

连续流微反应器通常要求物料快速加热。依赖于对流加热机理的传统加热方式有时难以满足流动化学要求反应物料快速加热的要求。微波加热则适用于反应器材质不受微波影响的情况，反应器壁电加热升温方法难以有效控制，常造成安全隐患。

流动化学的主要优势之一是化学反应可以较容易在高温高压条件下可控安全地进行。除了流动微波反应器，其他类型的反应器加热或散热过程基本依赖于对流传热机理。微小尺度的反应器内对流传热速率很快，但是随着反应器放大，传热效率迅速降低。Hartwig等^[89]将感应加热(inductive heating)作为强化加热的方法引入到连续流有机合成当中，该方法将金属或磁性材料(如小钢球、铜或顺磁性纳米结构颗粒等)放入微固定床反应器内，再将反应器置于振荡的中等频率或高频磁场内，从而使得流经反应器的物流快速升温，合成工艺如图24。例如，当微固定床反应器填充直径约0.4mm的小钢球时，在振荡高频磁场中，温度可在1min内升至约400℃。该新型快速加热方法被用于流动化学合成奥氮平(51)。

该连续流工艺的起始原料是2-碘硝基苯(52)和2-氨基噻吩(53)，它们与碱Bu₄NAc通过T形混

合器混合后进入填充小钢球的微固定床，微固定床置于高频磁场内，通过调节磁场振荡频率来控制温度。2-碘硝基苯(52)和2-氨基噻吩(53)之间发生Buchwald-Hartwig偶联反应，该反应受到感应加热的强化，获得91%的分离收率。接着反应物料流经在线萃取和硅胶固定床过滤等步骤，纯化后的产物与三乙基硅烷(54)的乙酸乙酯溶液混合，进入含钯/碳的微固定床，硝基官能团被顺利还原为胺基。流出的物料与稀的盐酸甲醇溶液混合后，再泵入下一环节连续流微反应器，流经140℃的感应加热管式反应器后，以88%收率得到苯并二氮(55)。苯并二氮和N-甲基哌嗪(56)混合后，流经掺钛的磁性硅胶感应加热反应器(85℃，收率83%，15h处理时间)，最后得到奥氮平(51)。

该连续流工艺中所有反应器的总体积约8mL，从起始原料到终端原料药奥氮平，中间步骤无需色谱过柱分离纯化，可实现每33h下313μg的产率，相当于3.97mmol/LRh。而传统釜式合成方式中，该药物的产率约为88mmol/LRh。因此，连续流工艺的时空收率高。这个工作展示了感应加热方法在药物合成中的成功发展和应用。

9 阿米替林

阿米替林(57)(图25)是使用最广泛的一种三环类抗抑郁药，可以治疗许多精神障碍，包括重度抑郁症和焦虑症，有时候也用来治疗精神病、注意力缺陷多动障碍和双相情感障碍^[90]。阿米替林还可以预防偏头痛、治疗包括纤维肌痛症及疱疹后神经痛在内的神经病变痛，偶尔也会被用于治疗失眠^[91]。

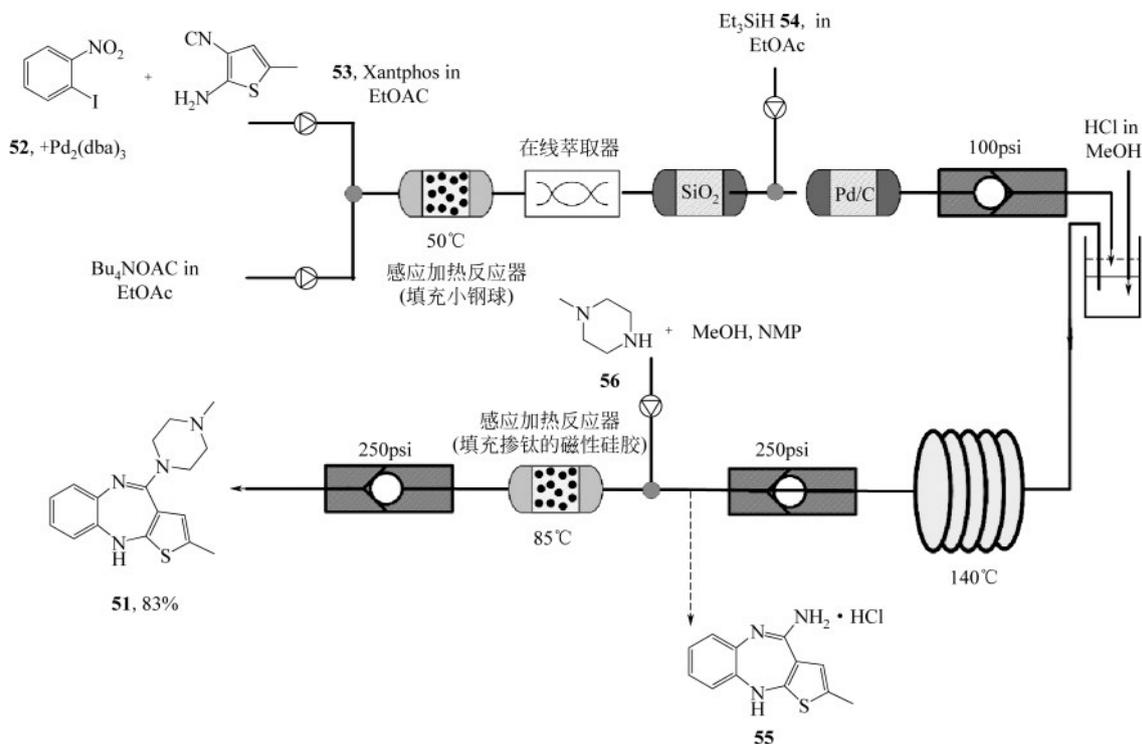
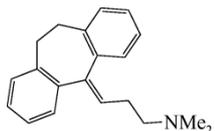
图 24 奥氮平连续流合成工艺^[89]

图 25 阿米替林(57)

阿米替林的母核(图 26)需经过 3 个不同的锂-卤交换反应完成,每个锂-卤交换反应形成一个关键 C—C 键。活泼有机金属化合物参与的反应如有机锂试剂或格式反应,由于反应剧烈,在传统釜式合成方法中往往要求在零下几十度甚至更低的温度下进行,温度如果控制不好,超过设定值会导致收率和选择性下降。

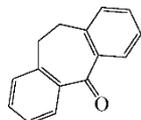


图 26 阿米替林分子的母核(58)

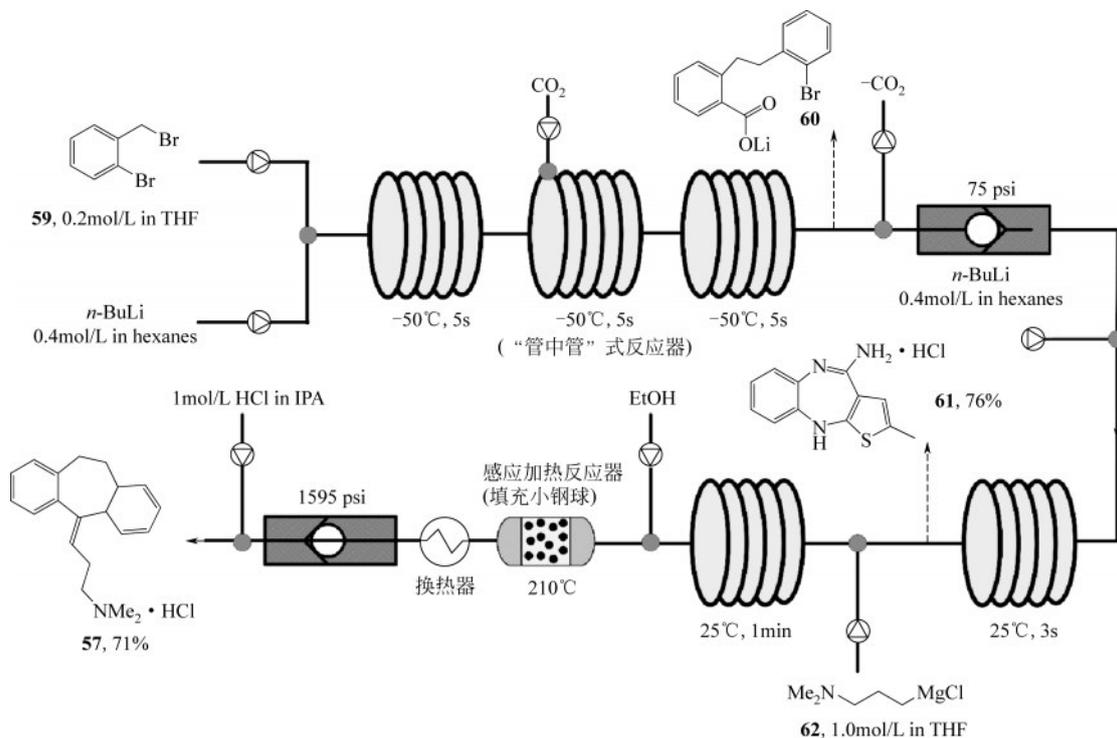
在传统釜式方法中,生成母核的锂化反应需要在极低的温度条件下进行(-100℃)。Kupracz 和 Kirschning^[92]用釜式反应合成母核(58),耗费约 10.5h,所得分离收率在 38%~56%之间,尽管采用-100℃的低温,副产物仍有 31%的产率,温度上升,副反应会变得更加严重。而连续流微反应器

可以很好地解决这方面难题,通过精确控制停留时间,可有效避免可能的副反应、或避免中间副产物的累积,进而有效强化活泼有机金属化合物参与的反应,提升反应的收率和安全性,甚至因此可以尝试在较高温区进行操作,而不影响反应的选择性和收率。

Kupracz 和 Kirschning^[92]实现了阿米替林的多步连续流合成,如图 27 所示。他们发展了流经不同温度区间的反应序列来连续处理低温锂化反应、羧化反应、室温格式试剂加成反应和高温水分子消除反应。

1-溴-2-溴甲基苯(59)和丁基锂同时泵入微反应器,在 0.25mm 内径的不锈钢管式反应器内,在-50℃条件下发生武兹偶联反应,该单步反应的分收率能达到 79%。之后反应物进入管中管反应器(“Tube-in-Tube” reactor)继续进行反应。管中管反应器外层通二氧化碳,液相反应物流经内层管道,内层管道的壁面由半透膜材料(Teflon AF-2400)制造,二氧化碳可通过内层壁面渗透到内层管道中,发生羧化反应后得到羧酸锂化合物(60)。

随后,过量的二氧化碳由排气管道排出。羧酸锂化合物在排出了二氧化碳后又与丁基锂在极短的时间内(33s)发生环化反应生成二苯并环庚酮

图 27 阿米替林连续流合成工艺^[92]

(61), 产物再与 3-(二甲氨基)丙基氯化镁 (62) 混合在室温下发生格式加成反应, 加入乙醇稀释后流经感应加热微固定床反应器 (填充小钢球), 在 210°C 条件下脱水, 最后脱水产物与盐酸混合形成阿米替林的盐酸盐 (57)。

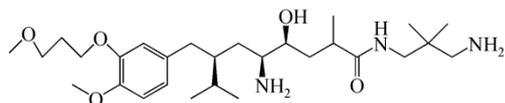


图 28 阿利吉仑 (63)

10 阿利吉仑

阿利吉仑 (63) (图 28) 是新一代非肽类肾素阻滞药, 能在第一环节阻断 RAS 系统, 降低肾素活性, 减少 AngII 和醛固酮的生成, 而不影响缓激肽和前列腺素的代谢, 起到降血压和治疗心血管疾病的作用^[93-94]。

麻省理工学院化工系的 Mascia 等^[6]在 2013 年实现了从起始原料到药物阿利吉仑制剂的全连续流自动化合成制备, 展现了连续流制药在经济性、自动化、高效性和安全性等方面的巨大优势。该连续流系统包括多步连续合成、分离纯化、结晶、连续过滤、制剂配方和压片等步骤。图 29 所示为他们在实验室所建造的相当紧凑的连续流工艺模块, 整个

生产系统仅占地 2.4m×7.3m, 可全部安装在通风橱内。该系统生产阿利吉仑原料药 45g/h, 相当于每年 270 万片药片。其生产能力可根据需要在 20g/h 到 100g/h 之间调节。图 30 为阿利吉仑连续流工艺路线。

因其良好的过程强化和系统集成特性, 该连续流工艺将单元操作数目由传统釜式工艺的 21 个减少到 14 个。连续流总停留时间约为 47h, 而釜式工艺的总操作时间约为 300h, 且不包括装料和卸料等辅助操作的时间。

连续流工艺从内酯 (65) 与胺 (66) 在添加剂 (67) 作用下发生开环反应开始, 在 100°C 的管式反应器内停留 4h, 得到酰胺 (68)。需要指出的是, 酰胺 (68) 在该温度下是熔融状态, 因此反应不需要加溶剂。这步反应在连续流工艺中只需 3~4h, 而在釜式工艺中需要 72h。

出口处的熔融流体与乙酸乙酯和水混合, 将所需要的产物溶解和萃取到有机相。分离出的有机相进入 MSMR 结晶器, 在结晶器内加入反溶剂庚烷, 在冷却后, 有固相析出, 有机相变成浆状物。在经过进一步的清洗和过滤后, 酰胺 (68) 继续经过 Boc 脱保护, 反应猝灭, 在线萃取和成盐等处理最后得到阿利吉仑的半富马酸盐 (64)。

连续制剂过程要求原料药干燥之前先加入赋形



(a) 正面



(b) 背面

图 29 阿利吉仑连续流生产系统^[6]

连续进入加热的挤出机，混合与熔融后，进而可用来做制剂压片。经过多种多样的质量控制测试后，该系统可成功制得质量合格的片剂（图 31），最终片剂中的残留杂质和溶剂等小于美国药典所要求的含量，可作为最终的制剂片剂。

整体而言，阿利吉仑的连续化合成、分离纯化、结晶、过滤与配方制剂加工环节系统集成的案例展现了连续流的模式可以实现化学合成药物的高度连续自动化生产。尽管这是一个令人印象深刻的成就，但是仍然不得不承认的是该工作用到的化学合成步骤是比较简单和有限的。更加全面与系统集成度更高的连续流合成和制剂生产模式将有待进一步研究。当然，从前文的介绍也可以知道，很多复杂的合成反应同样也可以采用连续流的方式进行，因此，几乎连续流药物合成制备遇到的问题基本都已经在文献中或多或少地讨论过了，也许不需要多久，更多详细而令人信服的原料到终端药物产品的连续流合成与制备方式将会公开报道。

11 “冰箱式”迷你制药工厂

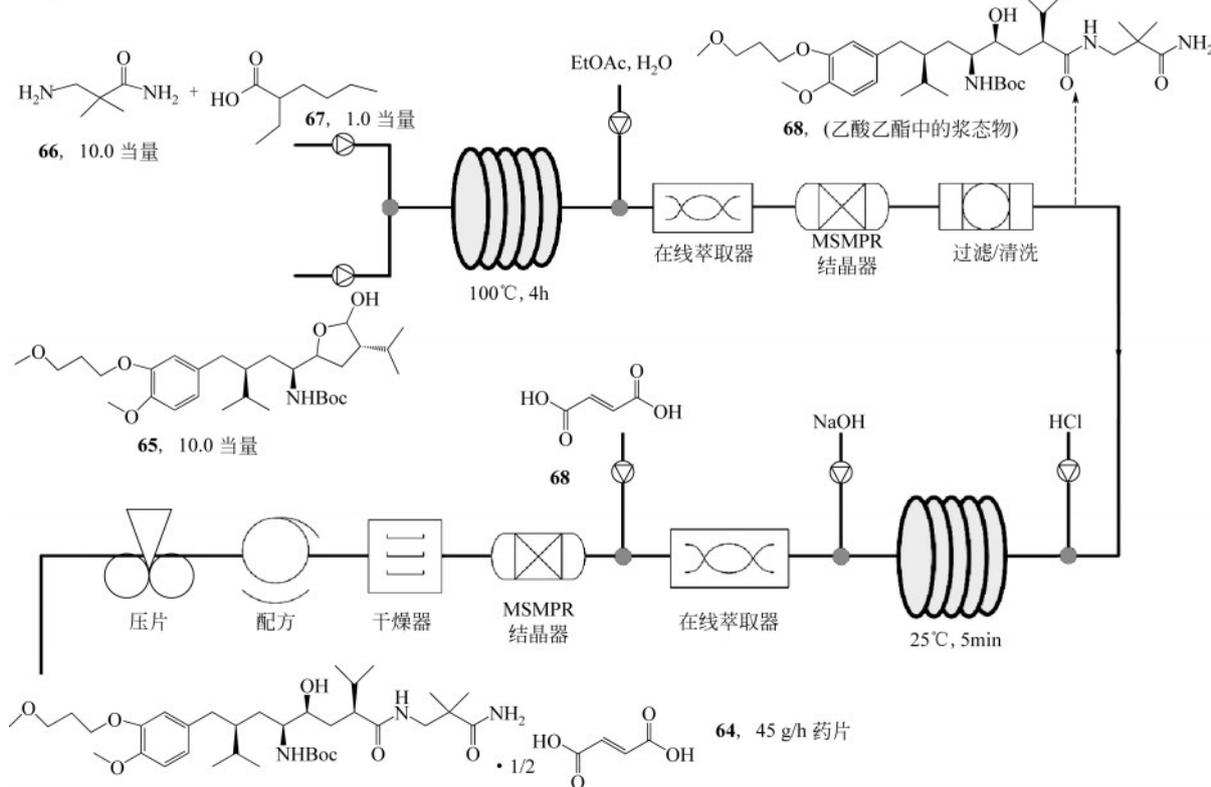


图 30 阿利吉仑“端-到-端”多步连续流工艺路线^[6]

剂二氧化硅，这样能起到增加湿原料药的流动性的作用。这个混合物再与分子量 6000 的 PEG 混合后，

2016 年，Adamo 等^[45]在占地仅 0.7m²的面积上建造了一个“冰箱式”的连续流制药工厂（图

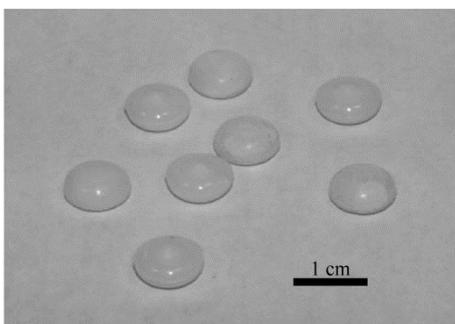


图 31 “端-到-端”连续流工艺制出的阿利吉仑片剂^[6]

32), 该装置长 1m、宽 0.7m、高 8m, 约 100kg, 可以实现从起始原料到终端药物制剂的连续化生产, 其中包括在线分离纯化、萃取、结晶、过滤、干燥和制剂等步骤。该系统采用模块化的方式搭建, 根据不同药物的生产需求可以灵活配置各个模块, 从而实现在同一装置系统上生产不同的药物。

该装置已经实现苯海拉明、利多卡因(利多卡因又称为苦息乐卡因, 一种局部麻醉药且可用于治

疗室性心搏过速, 也可以直接用于皮肤来麻醉)、地西洋(常用于治疗焦虑症、酒精戒断症候群、苯二氮类药物戒断症候群、痉挛、癫痫发作、失眠和睡眠脚动症)和氟西汀等 4 种药物的连续生产, 创造了一种可以替代传统釜式生产方式的高度集约化制造方法, 极大缩短了药物制造时间。

该连续流系统能每天生产盐酸苯海拉明 4500 剂(每剂为 5mL, 浓度是 2.5 μg/mL), 生产盐酸利多卡因 810 剂(每剂为 5mL, 浓度是 20μg/mL), 安定 3000 剂(每剂为 5mL, 浓度是 1μg/mL)或盐酸氟西汀 1100 剂(每剂为 5mL, 浓度是 4μg/mL)。

此连续流生产系统的建造要比传统釜式生产装置便宜和简单, 可在解决即时满足少数病患或定制化的用药需求方面发挥作用。

12 结语与展望

连续流微反应技术作为一种新兴的化工前沿技术, 其在学术研究和工业应用研究方面正在飞速发



图 32 麻省理工学院“冰箱式”迷你制药工厂^[45]

展。本文综述了近几年多步连续流微反应技术在化学制药中的研究进展, 通过药物的连续流制备典型案例讨论连续流微反应技术的独特优势及应用特点。从中可知, 连续流微反应技术优势显著, 不但提供了解决传统釜式合成方式不足和缺陷的新途径和新方法, 而且通过将反应器串联(或并联)的方式可实现从原材料到原料药(API)甚至制剂的“端-到-端”多步连续流自动化合成制造, 中间无需外部干预, 已经初步展现出改变、甚至革新化学制药传统工业制造方式的良好潜力。

化学药物合成的工艺路线通常较长, 各步反应间一般存在体系兼容性、溶剂置换、分离纯化和加料顺序等方面的问题, 造成各单步合成转化之间的衔接是多步连续流制药技术的难点。比如, 目前溶剂置换还只能根据工艺情况个性化地设计解决方案, 在线分离纯化技术主要有液-液膜分离技术和连续色谱过柱技术等, 一般适用于特定系统, 还无法做到长周期运转、局限性较大, 还基本处于实验室研发阶段。此外, 连续流系统集成萃取、结晶、过滤和干燥等后处理步骤也是需要解决的挑战。这些问题使得在学术界众多已经发展的连续流方法与工业界解决实际问题的需要之间仍然存在较大差距。

连续流微反应器模块已经逐步有成熟的商业化产品, 成本也在不断降低, 然而各步工艺衔接和后处理还没形成成熟或标准的技术和模块化的装备, 亟待发展。如在线液-液萃取、分离、结晶、过滤和干燥等还仍然限于少量物料、短周期的连续自动化处理。这已成为多步连续流制药技术工业应用的瓶颈问题。这些瓶颈问题正在逐步成为该领域内的研究热点之一, 并可能催生出专门解决这类问题的工业实践者。

因其优异性能和良好应用前景, 政府监管部门(如FDA、CFDA等)鼓励在化学制药工业中采用连续流微反应技术, 并正在积极制定连续流制药的相关技术标准, 预计在不久的将来, 连续流微反应技术在化学制药工业中的应用将逐步变得普遍。

参考文献

- [1] 赵临襄, 王志祥. 化学制药工艺学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003.
ZHAO X L, WANG Z X. Chemical pharmaceutical technology[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2003.
- [2] GUTMANN B, CANTILLO D, KAPPE, C O. Continuous-flow technology: a tool for the safe manufacturing of active pharmaceutical ingredients[J]. *Angewandte Chemie: International*

- Edition, 2015, 54: 6688-6728.
- [3] 苏为科, 余志群. 连续流反应技术开发及其在制药危险工艺中的应用[J]. *中国医药工业杂志*, 2017, 48(4): 469-482.
SU W K, YU Z Q. Research and development of continuous-flow reaction technology and its application in dangerous drug synthesis processes[J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 2017, 48(4): 469-482.
- [4] EHRFELD W, HESSEL V, LÖWE H. *Microreactors: new technology for modern chemistry*[M]. New York: Wiley-VCH, 2000.
- [5] POECHLAUER P, MANLEY J, BROXTERMAN R, et al. Continuous processing in the manufacture of active pharmaceutical ingredients and finished dosage forms: an industry perspective[J]. *Organic Process Research & Development*, 2012, 16: 1586-1590.
- [6] MASCIA S, HEIDER P L, ZHANG H, et al. End-to-end continuous manufacturing of pharmaceuticals: integrated synthesis, purification, and final dosage formation[J]. *Angewandte Chemie: International Edition*, 2013, 52: 12359-12363.
- [7] WEGNER J, CEYLAN S, KIRSCHNING. A flow chemistry: a key enabling technology for (multistep) organic synthesis[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2012, 354: 17-57.
- [8] POE S L, CUMMINGS M A, HAAF M P, et al. Solving the clogging problem: precipitate-forming reactions in flow[J]. *Angewandte Chemie: International Edition*, 2006, 45: 1544-1548.
- [9] SONG H, CHEN D L, ISMAGILOV R F. Reactions in droplets in microfluidic channels[J]. *Angewandte Chemie: International Edition*, 2006, 45: 7336-7356.
- [10] ZHAO B, MOORE J S, BEEBE D J. Surface-directed liquid flow inside microchannels[J]. *Science*, 2001, 291: 1023-1026.
- [11] GHAINI A, MESCHER, A, AGAR, D W. Hydrodynamic studies of liquid-liquid slug flows in circular microchannels[J]. *Chemical Engineering Science*, 2011, 66: 1168-1178.
- [12] ZHAO Y, CHEN G W, YUAN Q. Liquid-liquid two-phase flow patterns in a rectangular microchannel[J]. *AIChE Journal*, 2006, 52: 4052-4060.
- [13] KASHID M N, AGAR D W. Hydrodynamics of liquid-liquid slug flow capillary microreactor: flow regimes, slug size and pressure drop[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2007, 131: 1-13.
- [14] YAO C Q, LIU Y, XU C, et al. Formation of liquid-liquid slug flow in a microfluidic T-junction: effects of fluid properties and leakage flow[J]. *AIChE Journal*, 2018, 64: 346-357.
- [15] KAWAHARA A, CHUNG P Y, KAWAJI M. Investigation of two-phase flow pattern, void fraction and pressure drop in a microchannel[J]. *International Journal of Multiphase Flow*, 2002, 28: 1411-1435.
- [16] TRIPLETT K A, GHIAASIAAN S, ABDEL-KHALIK S, et al. Gas-liquid two-phase flow in microchannels. Part I: Two-phase flow patterns[J]. *International Journal of Multiphase Flow*, 1999, 25: 377-394.
- [17] TRIPLETT K, GHIAASIAAN S, ABDEL-KHALIK S, et al. Gas-liquid two-phase flow in microchannels. Part II: Void fraction and pressure drop[J]. *International Journal of Multiphase Flow*, 1999, 25: 395-410.
- [18] FRIES D M, TRACHSEL F, VON ROHR P R. Segmented gas-liquid flow characterization in rectangular microchannels[J]. *International Journal of Multiphase Flow*, 2008, 34: 1108-1118.
- [19] RAJESH V, BUWA V V. Experimental characterization of gas-liquid-liquid flows in T-junction microchannels[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2012, 207: 832-844.
- [20] YUE J, REBROV E V, SCHOUTEN J C. Gas-liquid-liquid three-

- phase flow pattern and pressure drop in a microfluidic chip: similarities with gas-liquid/liquid-liquid flows[J]. *Lab on a Chip*, 2014, 14: 1632-1649.
- [21] WANG K, LU Y C, TAN J, et al. Generating gas/liquid/liquid three-phase microdispersed systems in double T-junctions microfluidic device[J]. *Microfluidics and Nanofluidics*, 2010, 8(6): 813-821.
- [22] WANG K, QIN K, LU Y C, et al. Gas/liquid/liquid three-phase flow patterns and bubble/droplet size laws in a double T-junction microchannel[J]. *AIChE Journal*, 2015, 61: 1722-1734.
- [23] HOFFMANN M, SCHLÜTER M, RÄBIGER N. Experimental investigation of liquid-liquid mixing in T-shaped micro-mixers using μ -LIF and μ -PIV[J]. *Chemical Engineering Science*, 2006, 61: 2968-2976.
- [24] FRIES D M, VON ROHR, P R. Liquid mixing in gas-liquid two-phase flow by meandering microchannels[J]. *Chemical Engineering Science*, 2009, 64: 1326-1335.
- [25] KASHID M, RENKEN A, KIWI-MINSKER L. Mixing efficiency and energy consumption for five generic microchannel designs[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2011, 167: 436-443.
- [26] ALAM A, KIM K Y. Analysis of mixing in a curved microchannel with rectangular grooves[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2012, 181: 708-716.
- [27] KASHID M N, RENKEN A, KIWI-MINSKER L. Gas-liquid and liquid-liquid mass transfer in microstructured reactors[J]. *Chemical Engineering Science*, 2011, 66: 3876-3897.
- [28] RAIMONDI N D M, PRAT L, GOURDON C, et al. Experiments of mass transfer with liquid-liquid slug flow in square microchannels [J]. *Chemical Engineering Science*, 2014, 105: 169-178.
- [29] LEE P S, GARIMELLA S V, LIU D. Investigation of heat transfer in rectangular microchannels[J]. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 2005, 48: 1688-1704.
- [30] WU H, CHENG P. An experimental study of convective heat transfer in silicon microchannels with different surface conditions [J]. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 2003, 46: 2547-2556.
- [31] LIU G, WANG K, LU Y C, et al. Liquid-liquid microflows and mass transfer performance in slit-like microchannels[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2014, 258: 34-42.
- [32] YANG L, TAN J, WANG K, et al. Mass transfer characteristics of bubbly flow in microchannels[J]. *Chemical Engineering Science*, 2014, 109: 306-314.
- [33] CHERLO S K R, KARIVETI S, PUSHPAVANAM S. Experimental and numerical investigations of two-phase (liquid-liquid) flow behavior in rectangular microchannels[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2009, 49: 893-899.
- [34] ADEOSUN J T, LAWAL A. Numerical and experimental studies of mixing characteristics in a T-junction microchannel using residence-time distribution[J]. *Chemical Engineering Science*, 2009, 64: 2422-2432.
- [35] GUPTA R, FLETCHER, D F, HAYNES, B S. On the CFD modelling of Taylor flow in microchannels[J]. *Chemical Engineering Science*, 2009, 64: 2941-2950.
- [36] RAIMONDI N D M, PRAT L, GOURDON C, et al. Direct numerical simulations of mass transfer in square microchannels for liquid-liquid slug flow[J]. *Chemical Engineering Science*, 2008, 63: 5522-5530.
- [37] RAJ R, MATHUR N, BUWA V V. Numerical simulations of liquid-liquid flows in microchannels[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2010, 49: 10606-10614.
- [38] WÖRZ O, JÄCKEL K P, RICHTER T, et al. Microreactors—A new efficient tool for reactor development[J]. *Chemical Engineering & Technology*, 2001, 24: 138-142.
- [39] ZHANG X, STEFANICK S, VILLANI F J. Application of microreactor technology in process development[J]. *Organic Process Research & Development*, 2004, 8: 455-460.
- [40] BRAUNE S, PÖCHLAUER P, REINTJENS R, et al. Selective nitration in a microreactor for pharmaceutical production under cGMP conditions[J]. *Chemistry Today*, 2009, 27: 26-29.
- [41] THOMAS W. *Microreactors in organic chemistry and catalysis*[M]. Weinheim: Wiley-VCH, 2008: 84-122.
- [42] ROBERGE D M, DUCRY L, BIELER N, et al. Microreactor technology: a revolution for the fine chemical and pharmaceutical industries? [J]. *Chemical Engineering & Technology*, 2005, 28: 318-323.
- [43] MATTHEW B, PLUTSCHACK B P, KERRY GILMORE, et al. The hitchhiker's guide to flow chemistry[J]. *Chemical Reviews*, 2017, 117: 11796 - 11893.
- [44] BERNHARD GUTMANN, KAPPE C O. Continuous-flow technology—A tool for the safe manufacturing of active pharmaceutical ingredients[J]. *Angewandte Chemie: International Edition*, 2015, 54: 6688-6728.
- [45] ADAMO A, BEINGESSNER, R L, BEHNAM, M, et al. On-demand continuous-flow production of pharmaceuticals in a compact, reconfigurable system[J]. *Science*, 2016, 352: 61-67.
- [46] SNEAD D R, JAMISON, T F. End-to-end continuous flow synthesis and purification of diphenhydramine hydrochloride featuring atom economy, in-line separation, and flow of molten ammonium salts[J]. *Chemical Science*, 2013, 4: 2822-2827.
- [47] BOGDAN A R, POE S L, KUBIS D C, et al. The continuous-flow synthesis of Ibuprofen[J]. *Angewandte Chemie: International Edition*, 2009, 48: 8547-8550.
- [48] BAUMANN M, BAXENDALE, I R. The synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs) using continuous flow chemistry [J]. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2015, 11: 1194-1219.
- [49] SNEAD D R, JAMISON T F. A three-minute synthesis and purification of Ibuprofen: pushing the limits of continuous-flow processing[J]. *Angewandte Chemie: International Edition*, 2015, 54: 983-987.
- [50] CAPDEVILLE R, BUCHDUNGER E, ZIMMERMANN J, et al. Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2002, 1: 493.
- [51] ARORA A, SCHOLAR E M. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy[J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2005, 315: 971-979.
- [52] ZIMMERMANN J. Pyrimidine derivatives and processes for the preparation thereof: US5521184A[P]. 1996-05-28.
- [53] LEONETTI F, CAPALDI C, CAROTTI A. Microwave-assisted solid phase synthesis of Imatinib, a blockbuster anticancer drug[J]. *Tetrahedron letters*, 2007, 48: 3455-3458.
- [54] LOISELEUR O, KAUFMANN D, ABEL S, et al. *N*-phenyl-2-pyrimidine-amine derivatives: WO03066613[P]. 2003-08-14.
- [55] ZIMMERMANN J. Pyrimidin derivatives and process for their preparation: EP0564409[P]. 1993-10-06.
- [56] KOMPELLA A, BHUJANGA R A K S, VENKAIHAH C N, et al. Process for the preparation of the anti-cancer drug Imatinib and its analogues: WO2004108699[P]. 2004-12-16.
- [57] HUANG A L, LIU X, LIOR Z, et al. Process for preparing imatinib: US7507821[P]. 2009-05-24.
- [58] HOPKIN M D, BAXENDALE I R, LEY S V. A flow-based

- synthesis of Imatinib: the API of Gleevec[J]. Chemical Communications, 2010, 46: 2450–2452.
- [59] HOPKIN M D, BAXENDALE I R, STEVEN V L. An expeditious synthesis of Imatinib and analogues utilising flow chemistry methods[J]. Organic & Biomolecular Chemistry, 2013, 11: 1822–1839.
- [60] WONG D T, PERRY K W, BYMASTER, F P. The discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac) [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2005, 4: 764–774.
- [61] GELLER D A, HOOG S L, HEILIGENSTEIN J H, et al. Fluoxetine treatment for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a placebo-controlled clinical trial[J]. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2001, 40: 773–779.
- [62] BREMNER J D. Fluoxetine in depressed patients: a comparison with imipramine[J]. The Journal of Clinical Psychiatry, 1984, 45: 414–419.
- [63] GORMAN J M, LIEBOWITZ M R, FYER A J, et al. An open trial of fluoxetine in the treatment of panic attacks[J]. Journal of Clinical Psychopharmacology, 1987, 7: 329–332.
- [64] AHMED-OMER B, SANDERSON A J. Preparation of fluoxetine by multiple flow processing steps[J]. Organic & Biomolecular Chemistry, 2011, 9: 3854–3862.
- [65] WHITE N. Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs *in vivo*[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1997, 41: 1413–1422.
- [66] TU Y Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine[J]. Nature Medicine, 2011, 17: 1217–1220.
- [67] World Health Organization. World malaria report[R]. Geneva: WHO, 2012.
- [68] MUTABINGWA T K. Artemisinin-based combination therapies (ACTs): best hope for malaria treatment but inaccessible to the needy[J]. Acta Tropica, 2005, 95: 305–315.
- [69] KREEFTMEIJER-VEGTER A R, VAN GENDEREN P J, VISSER L G, et al. Treatment outcome of intravenous artesunate in patients with severe malaria in the Netherlands and Belgium[J]. Malaria Journal, 2012, 11: 102.
- [70] LÉVESQUE F, SEEBERGER, P H. Continuous-flow synthesis of the anti-Malaria drug Artemisinin[J]. Angewandte Chemie: International Edition, 2012, 51: 1706–1709.
- [71] KOPETZKI D, LEVESQUE F, SEEBERGER P H. A continuous-flow process for the synthesis of Artemisinin[J]. Chemistry: a European Journal, 2013, 19: 5450–5456.
- [72] GILMORE K, KOPETZKI D, LEE J W, et al. Continuous synthesis of artemisinin-derived medicines[J]. Chemical Communications, 2014, 50: 12652–12655.
- [73] POTEWAR T M, INGALE S A, SRINIVASAN K V. Efficient synthesis of 2,4-disubstituted thiazoles using ionic liquid under ambient conditions: a practical approach towards the synthesis of Fanetizole[J]. Tetrahedron, 2007, 63: 11066–11069.
- [74] STYRT B, ROCKLIN R E, KLEMPNER M S. Inhibition of neutrophil superoxide production by Fanetizole[J]. Inflammation, 1985, 9(3): 233–244.
- [75] PASTRE J C, BROWNE D L, O'BRIEN M, et al. Scaling up of continuous flow processes with gases using a tube-in-tube reactor: Inline titrations and fanetizole synthesis with ammonia[J]. Organic Process Research & Development, 2013, 17: 1183–119
- [76] KUDO Y, KURIHARA M. Clinical evaluation of diphenhydramine hydrochloride for the treatment of insomnia in psychiatric patients: a double-blind study[J]. The Journal of Clinical Pharmacology, 1990, 30: 1041–1048.
- [77] TANG A W. A practical guide to anaphylaxis[J]. American Family Physician, 2003, 68: 1325–1332.
- [78] BROWN H E, STOKLOSA J, FREUDENREICH O. How to stabilize an acutely psychotic patient: in psychiatric emergencies, use a stepwise approach to provide safe, effective treatment[J]. Current Psychiatry, 2012, 11: 10–17.
- [79] KRINSKY D L, FERRERI S P, HEMSTREET B, et al. Insomnia, handbook of nonprescription drugs: an interactive approach to self-care[M]. Washington: American Pharmaceutical Association, 2006.
- [80] LEMMON M E, KOSSOFF E H. New treatment options for lennox-gastaut syndrome[J]. Current Treatment Options in Neurology, 2013, 15:519–528.
- [81] SUTER M R, KIRSCHMANN G, LAEDERMANN, C J, et al. Rufinamide attenuates mechanical allodynia in a model of neuropathic pain in the mouse and stabilizes voltage-gated sodium channel inactivated state[J]. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists 2013, 118: 160–172.
- [82] HAKIMIAN S, CHENG-HAKIMIAN A, ANDERSON G D, et al. Rufinamide: a new anti-epileptic medication[J]. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2007, 8: 1931–1940.
- [83] ROGAWSKI M A. Diverse mechanisms of antiepileptic drugs in the development pipeline[J]. Epilepsy Research, 2006, 69: 273–294.
- [84] ROGAWSKI M A, LÖSCHER W. The neurobiology of antiepileptic drugs[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2004, 5: 553–564.
- [85] BORUKHOVA S, NOËL T, METTEN B, et al. Solvent- and catalyst-free Huisgen cycloaddition of Rufinamide in flow with a greener, less expensive dipolarophile[J]. ChemSusChem, 2013, 6: 2220–2225.
- [86] ZHANG P, RUSSELL, M G, JAMISON T F. Continuous flow total synthesis of rufinamide[J]. Organic Process Research & Development, 2014, 18: 1567–1570.
- [87] FULTON B, GOA K L. Olanzapine[J]. Drugs, 1997, 53: 281–298.
- [88] GOODMAN G. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics[M]. New York: Macmillan, 2001.
- [89] HARTWIG J, CEYLAN S, KUPRACZ L, et al. Heating under high-frequency inductive conditions: application to the continuous synthesis of the Neurolepticum Olanzapine (Zyprexa) [J]. Angewandte Chemie: International Edition, 2013, 52: 9813–9817.
- [90] LEUCHT C, HUH M, LEUCHT S. Amitriptyline *versus* placebo for major depressive disorder[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012, 12: CD009138.
- [91] MOORE R A, DERRY S, ALDINGTON D, et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015, 1: CD011209.
- [92] KUPRACZ L, KIRSCHNING A. Multiple organolithium generation in the continuous flow synthesis of Amitriptyline[J]. Advanced Synthesis & Catalysis, 2013, 355: 3375–3380.
- [93] INGELFINGER J R. Aliskiren and dual therapy in type 2 diabetes mellitus[J]. The New England Journal of Medicine, 2008, 358: 2503–2505.
- [94] MAIBAUM J, STUTZ S, GÖSCHKE R, et al. Structural modification of the P2' position of 2,7-dialkyl-substituted 5(S)-amino-4(S)-hydroxy-8-phenyl-octanecarboxamides: the discovery of aliskiren, a potent nonpeptide human renin inhibitor active after once daily dosing in marmosets[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50: 4832–4844.