



武汉大学
Wuhan University

第二章 化学制药工艺与工程

主讲教师：台万一

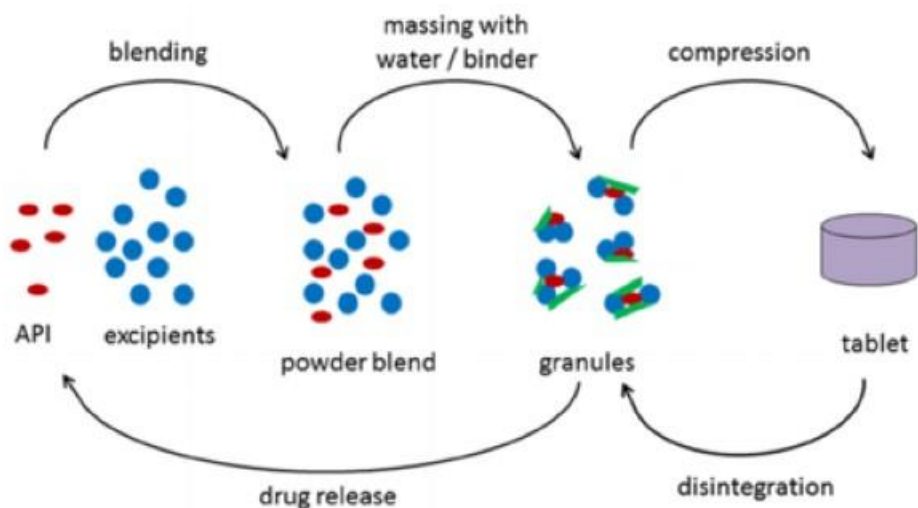
武汉大学药学院

第一节 化学药的几个重要概念

根据《药品管理法》，药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适用症或者功能主治、用法和用量的物质。

包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。

各种药品都是具有合适制剂形式的产品，由药物活性成分（API）和辅料组成。





药物活性成分 (API)

指的是药物活性成分。

API: Active pharmaceutical ingredient

API一般指化学合成药物、天然药物、微生物和生物技术药物。

化学合成药物在所有药物中占比最大。

布洛芬0.3克。辅料为羟丙甲纤维素、硬脂酸镁、二氧化硅、滑石粉、乙基纤维素、聚山梨酯80

API, 原料药, 新化学实体, 新分子实体

成分	用量mg	%
API(75 μ m)	10.0	6.67
碳酸钙	30.0	20.00
微晶纤维素	73.5	49.00
一水乳糖	25.0	16.67
交联羧甲基纤维素钠	7.5	5.00
吐温80	0.5	0.33
羟丙基纤维素	3.0	2.00
硬脂酸镁	0.5	0.33
片重	150.0	100.00

API的归类，是新药申报和药物批准的重要依据和概念

新化学实体：New Chemical Entity (NCE)

新分子实体：New Molecular Entity (NME)

区别

新化学实体是结构**全新**的新药物分子。

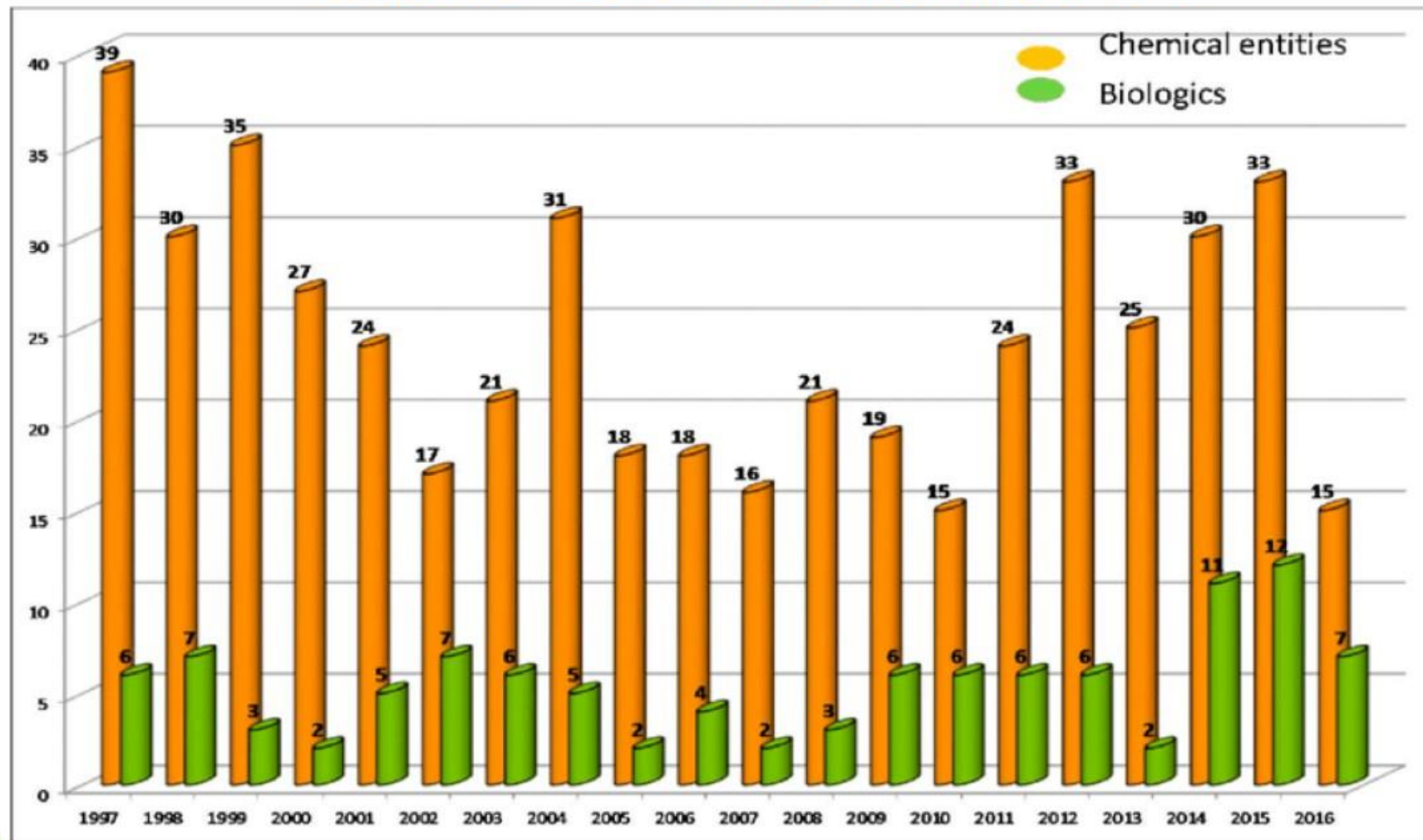
新分子实体是含有**部分新**结构的新药物分子。

NCE is a drug that contains no active moiety that has been approved by FDA in any other application submitted under FDC Act § 505(b).

NME is a drug that contains an active moiety that has never been approved by FDA or marketed in the U.S

新化学实体是新药创新的标志

FDA在1997-2016年间批准的新化学实体

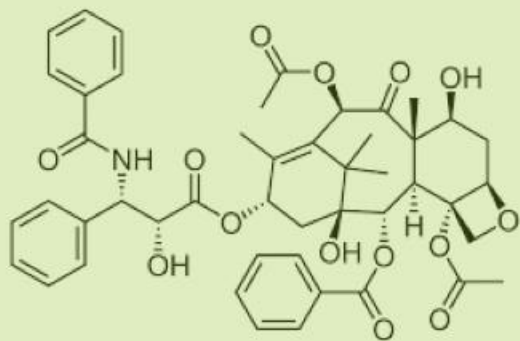


新化学实体 VS 新分子实体

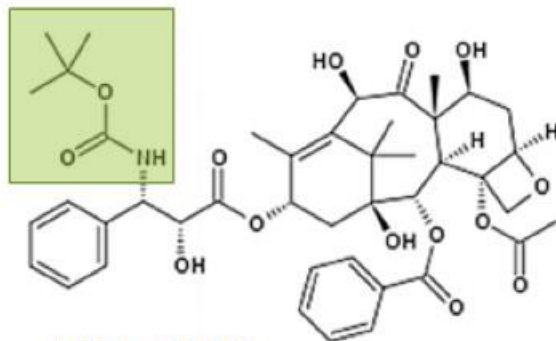


武汉大学
Wuhan University

FDA 1992 化学实体

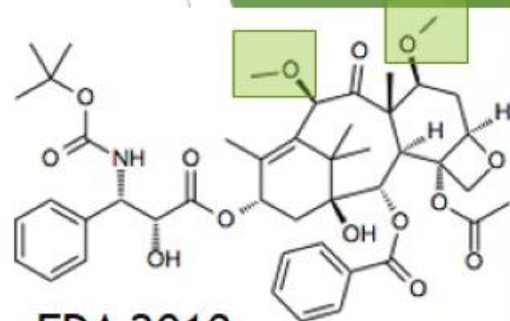


紫杉醇
(Paclitaxel)



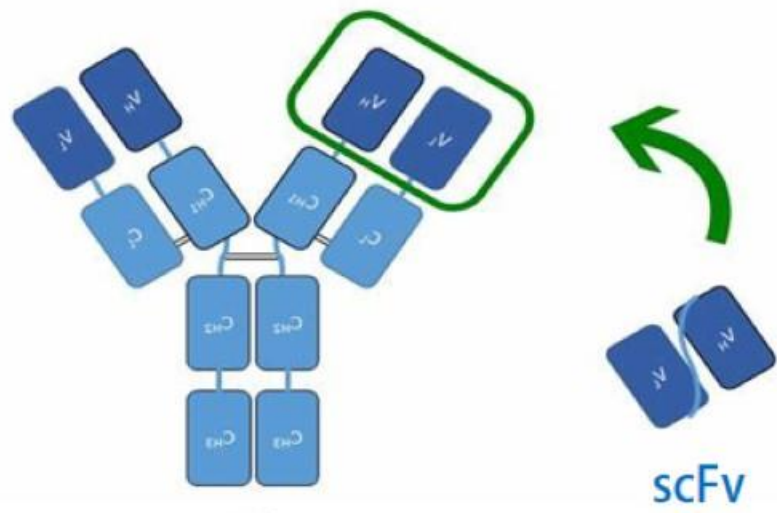
FDA 1996

多烯紫杉醇
(Docetaxel)



FDA 2010

卡巴紫杉醇
(Cabataxel)



抗体

scFv



赫赛汀单抗



修美乐单抗



化学合成药物与天然药物的关系

化学合成药物：

通过化学合成的手段来获得的药物有效成分，它是人工合成得到的、**自然界不存在的**化合物分子。

天然药物：

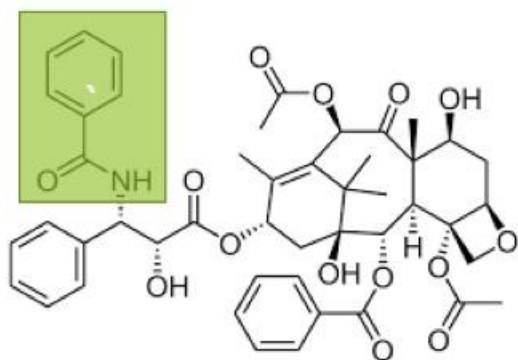
指化合物分子是由动物、植物、微生物提取加工所得，或者是**自然界所固有的**物质如矿物等。

天然产物化学成分：

自然界生物体内的组成成分或其代谢产物以及人和动物体内许许多多内源性的化学成分，是**化学单体**。

天然产物中的化学成分很多具有生物活性或药理活性，是药物发现的源泉，药物开发的先导化合物库。

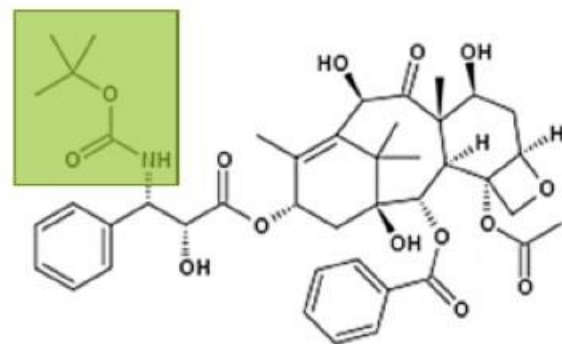
天然产物、天然产物化学成分和从天然产物成分改造合成的化学



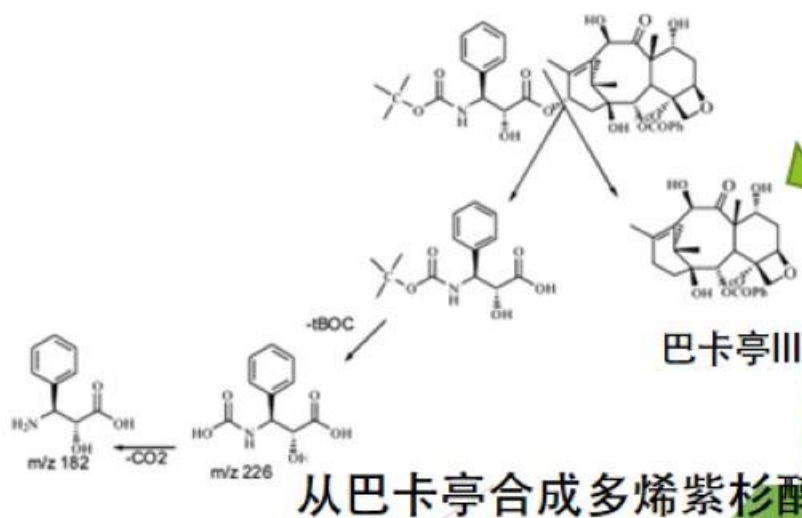
紫杉醇
(Paclitaxel)



紫衫树皮提取紫杉醇



多烯紫杉醇
(Docetaxel)



从巴卡亭合成多烯紫杉醇



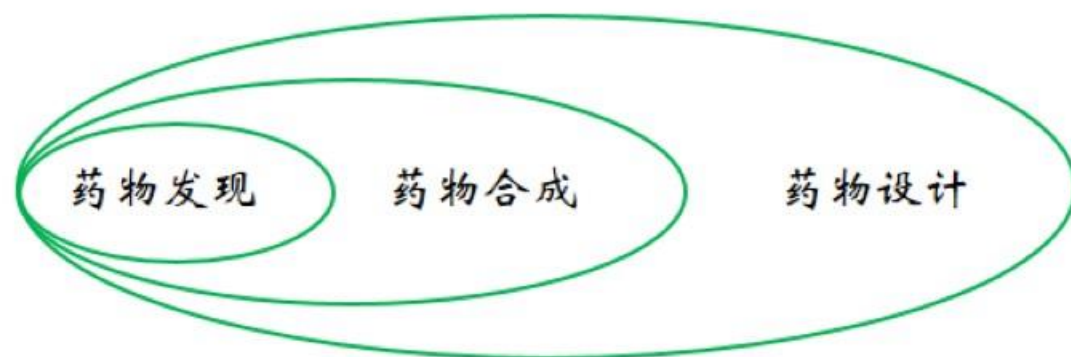
红豆杉

第二节 化学药发展简史



化学合成药物的起源和发展

分为3个阶段：发现阶段、发展阶段和设计阶段。



由盲目到自觉、由经验性的试验到科学的合理设计的过程



化学合成药物的起源和发展

发现阶段：19世纪至20世纪30年代

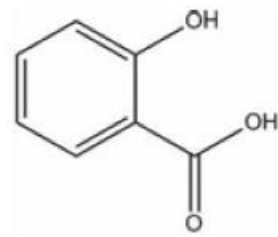
- 从动植物体中分离、纯化和鉴定许多天然产物。

水杨酸，生物碱（如吗啡、阿托品、奎宁、咖啡因）

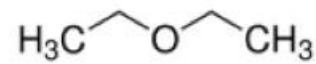
- 化工原料、化工染料以及简单的化学合成品

乙醚、阿司匹林、白浪多息

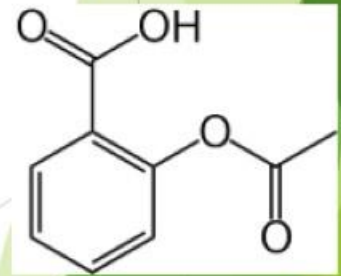
孤立的发现模式，未能在天然或合成物质的化学结构与生物活性的关系上做深入的研究。



水杨酸



乙醚



阿司匹林

化学合成药物的起源和发展



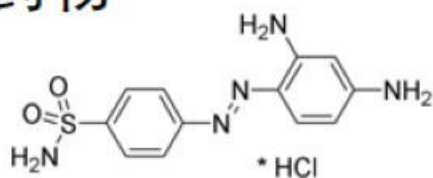
武汉大学
Wuhan University

发展阶段

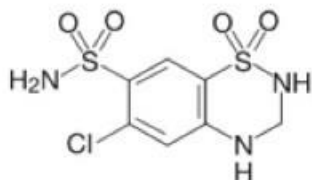
20世纪30年代至60年代

特点是合成药物的大量涌现，在化学结构与生物活性的关系上开发药物

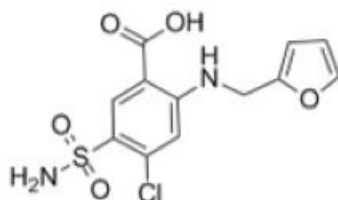
磺胺类药物



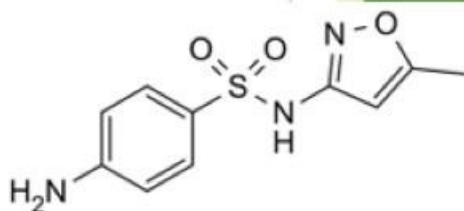
百浪多息
(Prontosil)



氢氯噻嗪
(Hydrochlorothiazide)



呋塞米
(Furosemide)

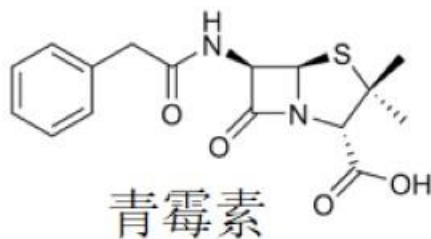


磺胺甲噁唑
(sulfamethoxazole)

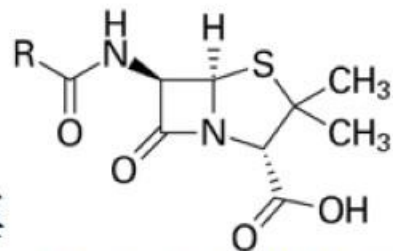
抗生素类药物



弗莱明与青霉



青霉素



青霉素类药物母核



化学合成药物的起源和发展

设计阶段 20世纪60年代以后

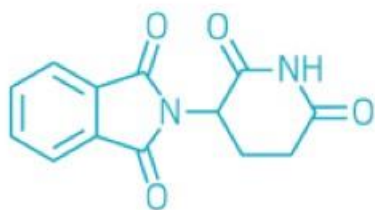
特点是在各学科紧密结合的基础上进行复杂、合理的药物设计

- 针对复杂疾病，药物发现很困难

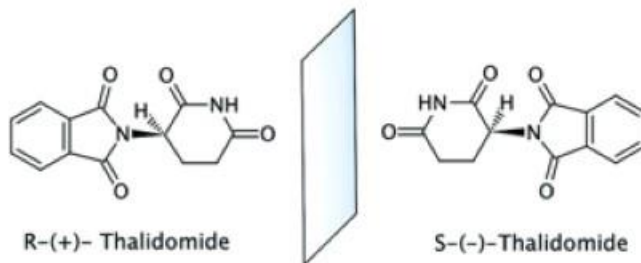
如恶性肿瘤、心脑血管疾病和免疫性疾病等

- 欧洲 ‘反应停’ 事件 药物结构和药理活性的复杂关系

粗犷的药物发现阶段结束

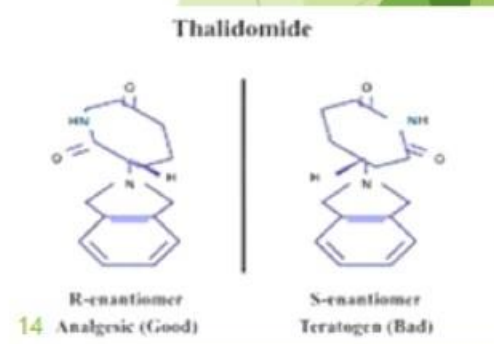


Thalidomide
沙利度胺



抗妊娠反应

致畸性



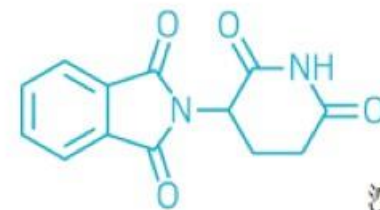
沙利度胺 (Thalidomide) 又名反应停

化学合成药物的起源和发展



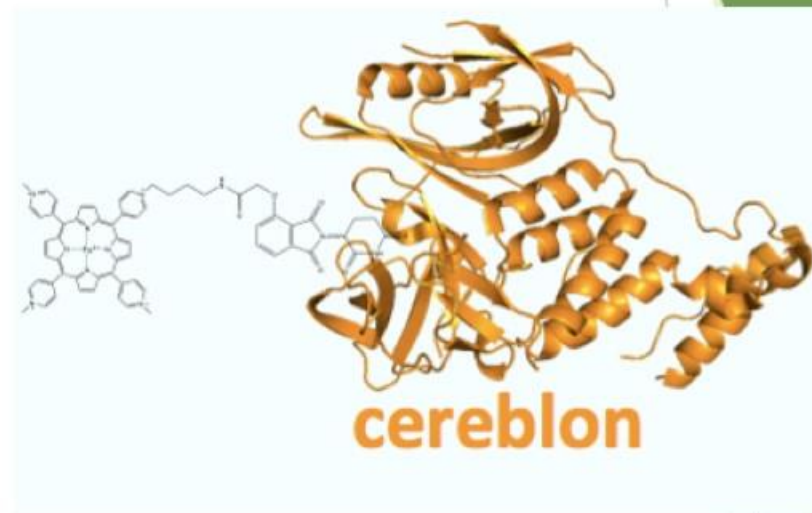
武汉大学
Wuhan University

欧洲‘反应停’事件

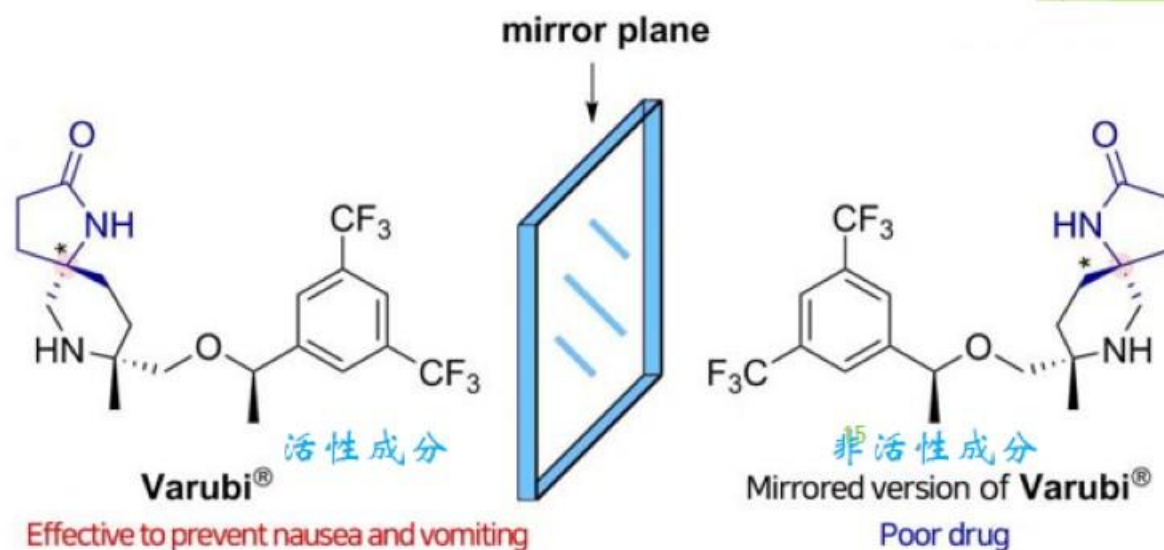


沙利度胺

Thalidomide



手性在药物设计中的重要性





现代药物结构的复杂性与制药工艺重要性

任务：大量、低成本制备、复杂结构的、高纯度、化学原料药

- 先进的合成工艺路线
- 先进的设备和厂房
- 管理体系：人员成本管理与物料平衡

第三节 化学制药工艺与工程

工艺、设备、管理



化学制药技术、制药工艺和制药工程

生产化学药物的技术叫做化学制药技术，它是研究、设计和选用最安全、最经济和最简捷的化学合成药物工业生产途径的一门科学，也是研究、选用适宜的原料、中间体和确定优质、高产的合成路线、工艺原理和工业生产过程，实现制药生产过程最优化的一门科学。包括制药工艺和制药工程。

化学制药工艺就是制备路线；制药工程就是将路线工程化、规模化。

- 易于生产、成本低、安全、环保
- 产量大
- 技术设备条件和原辅材料来源情况
- 保证产品质量

化学制药工艺主要是以有机化学反应原理为理论基础，采用基本有机化工原料，根据原料药分子的结构特征，选择合适的反应条件和化学试剂，通过特定的有机合成反应制得目标化合物。

就是指化学药的化学合成路线，特指适合工程化生产的工艺路线。

- 不对称合成、
- 相转移催化、
- 固相酶催化、



化学制药工艺开发

化学制药工艺与化学制药工程是紧密联系的，工艺决定着工程生产的成本。

直接关系到产品的生产技术方案的确立、设备选型、车间设计、环境保护措施，还决定着产品的价格和竞争力。

化学制药工艺开发流程包括以下内容：

- ①药物工艺路线的设计、评价和选择；
- ②药物生产工艺优化；
- ③化学制药设备及车间工艺设计。

药物合成路线确定 (小试)

工艺优化 (中试)

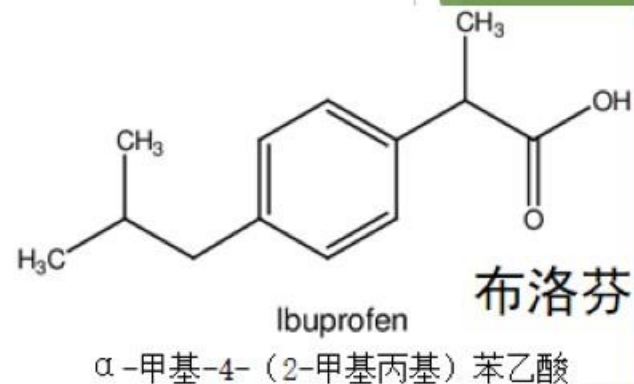
工业化试生产 (大试)

案例分析-布洛芬的生产工艺与过程开发



武汉大学
Wuhan University

布洛芬是一种应用广泛的烷基芳酸类非甾体类抗炎药，具有解热、镇痛及抗炎作用，临床主要用于减轻和消除扭伤、劳损、下腰疼痛、肩周炎、滑囊炎、肌腱及腱鞘炎、痛经、牙痛和术后疼痛、类风湿性关节炎、骨关节炎以及其他血清阴性（非类风湿性）的关节疾病而致疼痛和炎症。



Adams 教授

Stewart Adams教授在1961年发明，1969年英国上市，1974年美国上市。

世界卫生组织基本药物标准清单，排第35位最常用药物。

价格每片1-3毛钱。

全球每年生产14000吨。

- 山东新华制药厂
- Shasun Pharmaceuticals Ltd
- 巴斯夫 (3500吨)
- SI Group

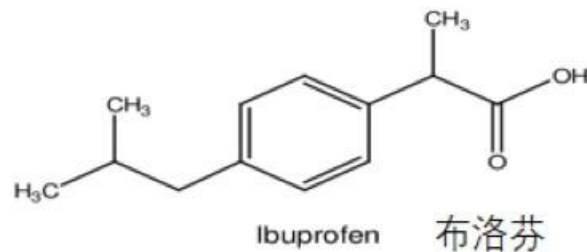


布洛芬原料药



布洛芬的发现

- 1950s - Boots公司希望开发一个风湿性关节炎药物，代替阿司匹林
- 1958 - 测试数百种丙酸衍生物
- 1961 - 申请ibuprofen专利
- 1966 - ibuprofen 临床测试
- 1969 - 作为处方药上市
- 1983 - 作为非处方药上市



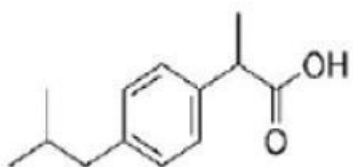
布洛芬工艺开发流程:

第一阶段: 目标物的结构剖析

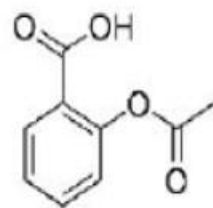
第二阶段: 目标物合成路线的确定

第三阶段: 合成路线的生产工艺研究

第四阶段: 制药设备及车间设计



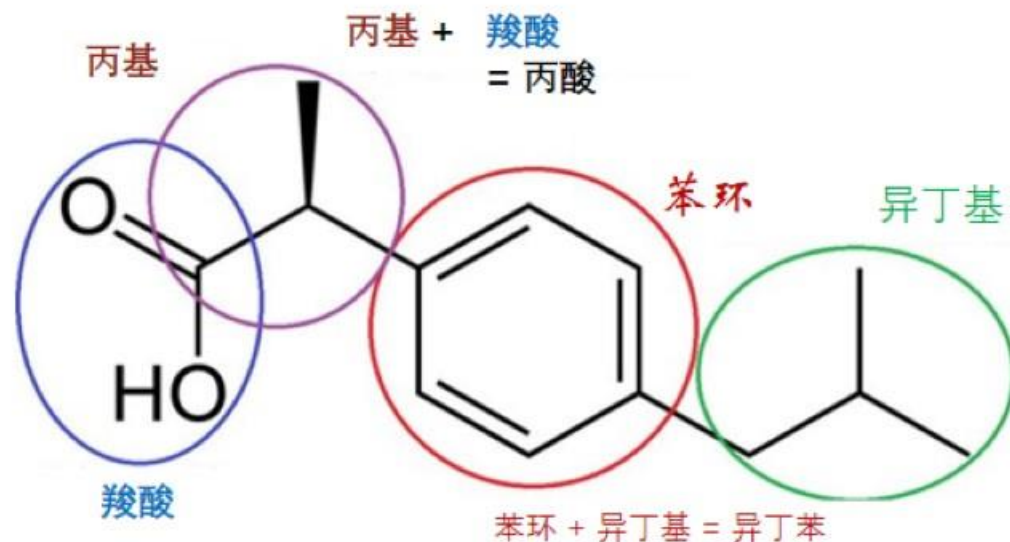
布洛芬



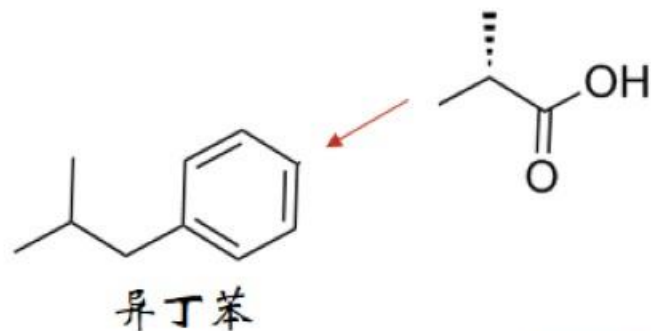
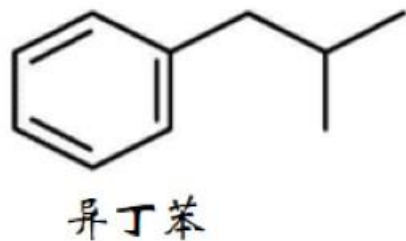
阿司匹林

目标物的结构剖析

结构分析



评价标准:



性状: 无色液体。

毒性: 微毒, 大鼠经口LD50为5000mg/kg。

价格: 美国陶氏 15000元/吨

关键是如何在异丁基的对位引入所需结构的取代基。

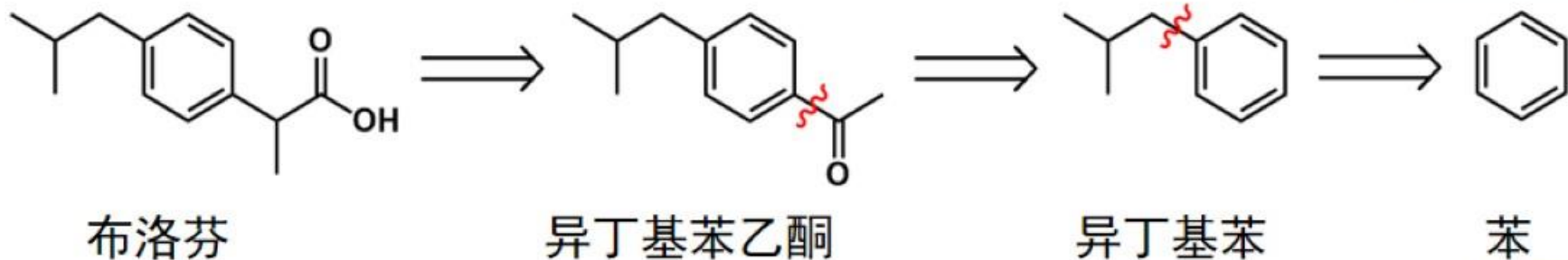


目标物合成路线的确定 (路线确定)



武汉大学
Wuhan University

逆合成
分析



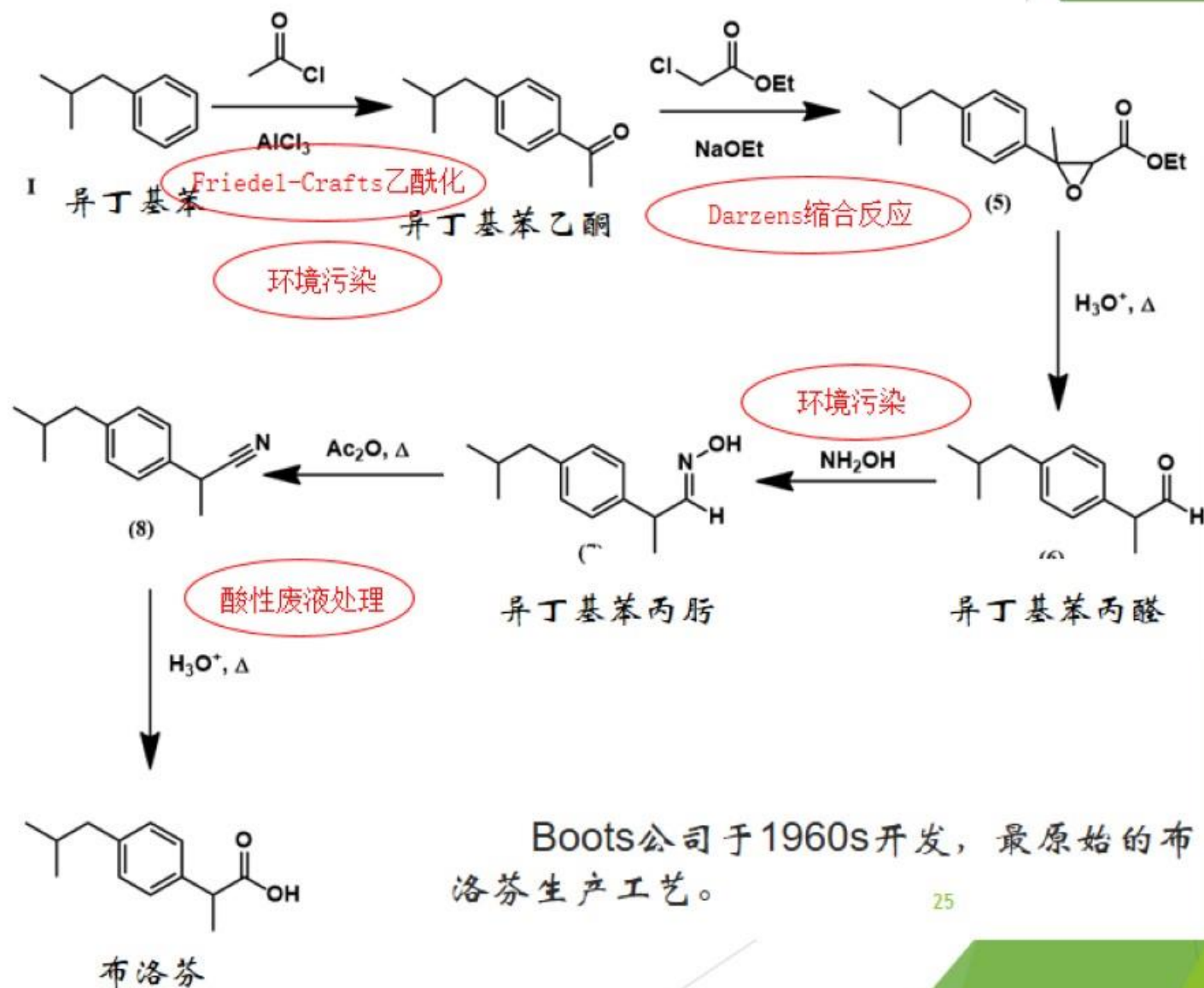
文献报道的布洛芬合成路线有几大类27条之多，可参照理想路线的标准逐一进行比较和评价。

- 合成路线长短
- 所需化工原料用量、价格、安全性
- 原子利用率、产物收率、副产物、废物排放
- 设备厂房投资及技术条件

有实际工业应用前景的，国内外实现工业化生产的就两条路线：

- Boots工艺
- Hoesht工艺。

六步反应。采用 Friedel -Crafts 乙酰化反应、Darzens 缩合反应、水解、肟化、重排等步骤得到产品，**原子利用率**只有40%，所用的原料多，产生的副产物量大，且环境污染严重。

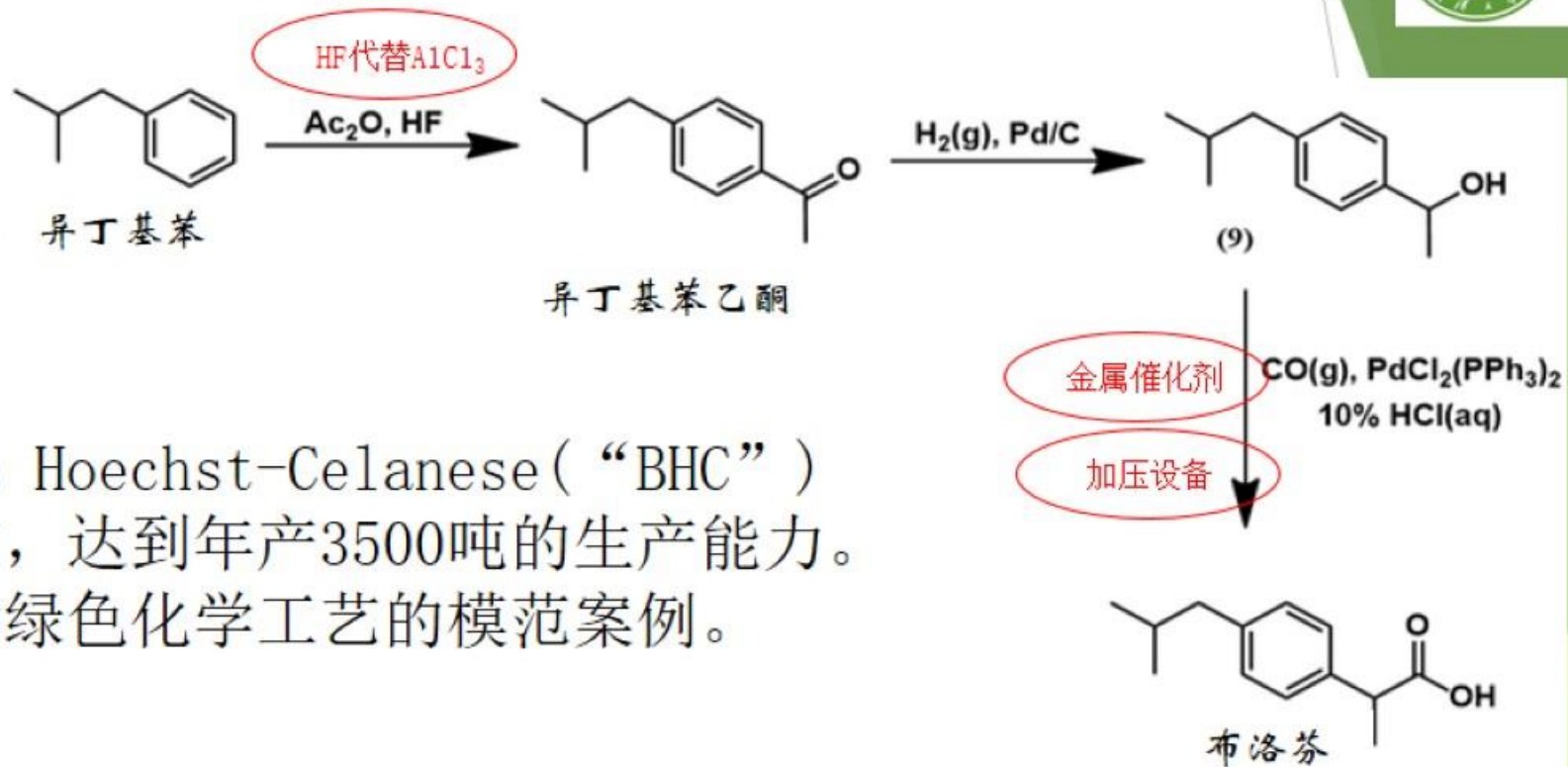


Boots公司于1960s开发，最原始的布洛芬生产工艺。

Hoechst 工艺



武汉大学
Wuhan University



在1992年，Boots Hoechst-Celanese (“BHC”) 公司推出Hoesht工艺，达到年产3500吨的生产能力。Hoesht工艺很快成为绿色化学工艺的模范案例。

采用乙酰化、加氢和羰基化**三步**完成，**原子利用率**达到了77%，减少了37%的废物排放，且收率高、副产物少，实现了清洁生产。

Hoesht合成路线短、污染物排放少、工艺技术水平高。

该方法需用到价格昂贵的金属催化剂，而且反应需加压设备，技术要求和设备投资费用较高。

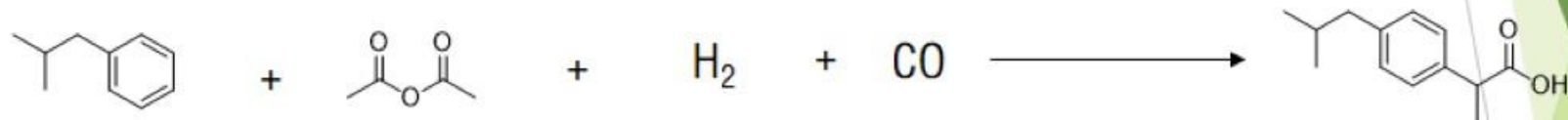
工艺发布后，BASF立即和BHC公司战略合作，购买50%股份。

原子利用率计算



$$\text{原子利用率} = \frac{\text{目标产物的量}}{\text{各反应物的量之和}} \times 100\%$$

Hoechst 工艺:



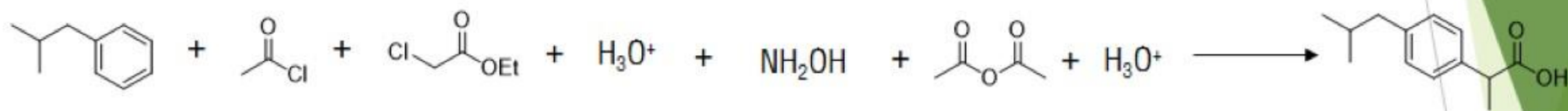
分子量:	134.22	102.09	2	28.01		206.08
------	--------	--------	---	-------	--	--------

$$\text{原子利用率} = \frac{206.08}{134.22 + 102.09 + 2 + 28.01} \times 100\% = 77.46\%$$

原子利用率计算



Boots工艺:



分子量:

134.22 48.5 122.55 19.01 33.03 102.09 19.01 206.08

$$\text{原子利用率} = \frac{206.08}{134.22 + 48.5 + 122.55 + 19.01 + 33.03 + 102.09 + 19.01} \times 100\% = 43.08\%$$



合成路线的生产工艺研究 (工艺优化)

确定了布洛芬的合成路线后，该路线对应的原料及所涉及的各中间体也随之确定下来，下一步的工作即是对路线中的每一步反应进行工艺条件的研究。

根据研究的先后次序和规模，药物生产工艺研究过程包括

- 1) 实验室工艺研究（小试）
- 2) 中试放大研究（中试）
- 3) 工业试生产工艺（大试）

如何获得布洛芬的最佳生产工艺条件

设备及车间的问题：怎样实现布洛芬的生产

大规模生产，还必须将其工程化，即设计建立生产布洛芬的车间，这又涉及物料衡算、能量衡算、设备的设计和选择、车间及管道的布置等内容

(下节课内容)

第三节 化学药物的合成工艺开发

(主要讲述工艺设计中的一些基本原理和概念)

药物合成都是从容易获取的、简单的原料出发，通过确定的合成路线，经过一系列的化学反应转化，而得到结构复杂的药物分子。

药物合成反应类型：

(1) 按新键的形成分类

碳-氢键形成反应、碳-卤键形成反应、碳-氧键形成反应

(2) 按引入的原子、官能团

卤化反应、硝化反应和亚硝化反应、重氮化反应、烃化反应等

(3) 采用的试剂分类

氧化反应、还原反应、缩合反应等

(4) 按反应机制分类

为亲电取代反应、亲电加成反应、亲核取代反应、亲核加成反应、游离基型反应

合成反应很多，但是适合工艺开发的药物合成反应并不多



药物合成路线的选择与设计及评价原则

合成路线由药物合成反应组成，一个药物可以有多条合成路线，只有具有生产价值的合成路线才能称为工艺路线。

国内外文献资料的调查



文献总结、实验验证



设计新的
路线



评价选择
已有的路
线

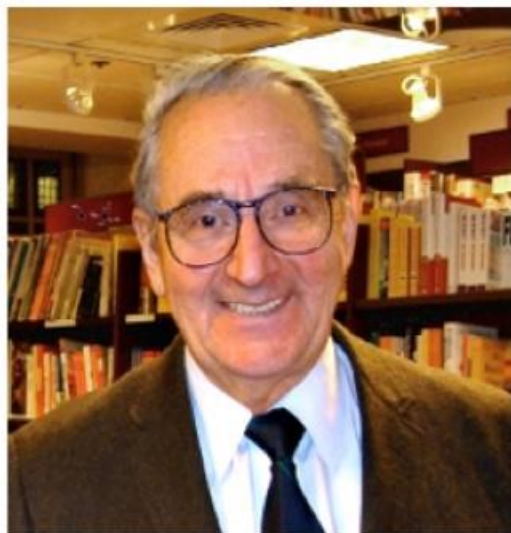


对已有工艺路
线进行局部的
改进

Hoesht工艺

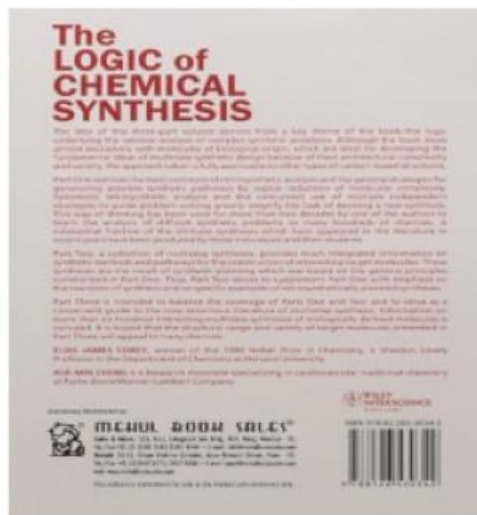
逆合成分析法 (Retro-Synthetic Analysis)

从药物分子的化学结构出发，对目标分子分拆，通过分析目标分子结构，逐步将其拆解为更简单、更容易合成的前体和原料，从而完成路线的设计。



Elias James Corey

艾里亚斯·詹姆斯·科里



《化学合成的逻辑》

1990年诺贝尔化学奖得主，得奖原因是“发展了有机合成的理论和方法”，特别是逆合成分析。

逆合成分析法

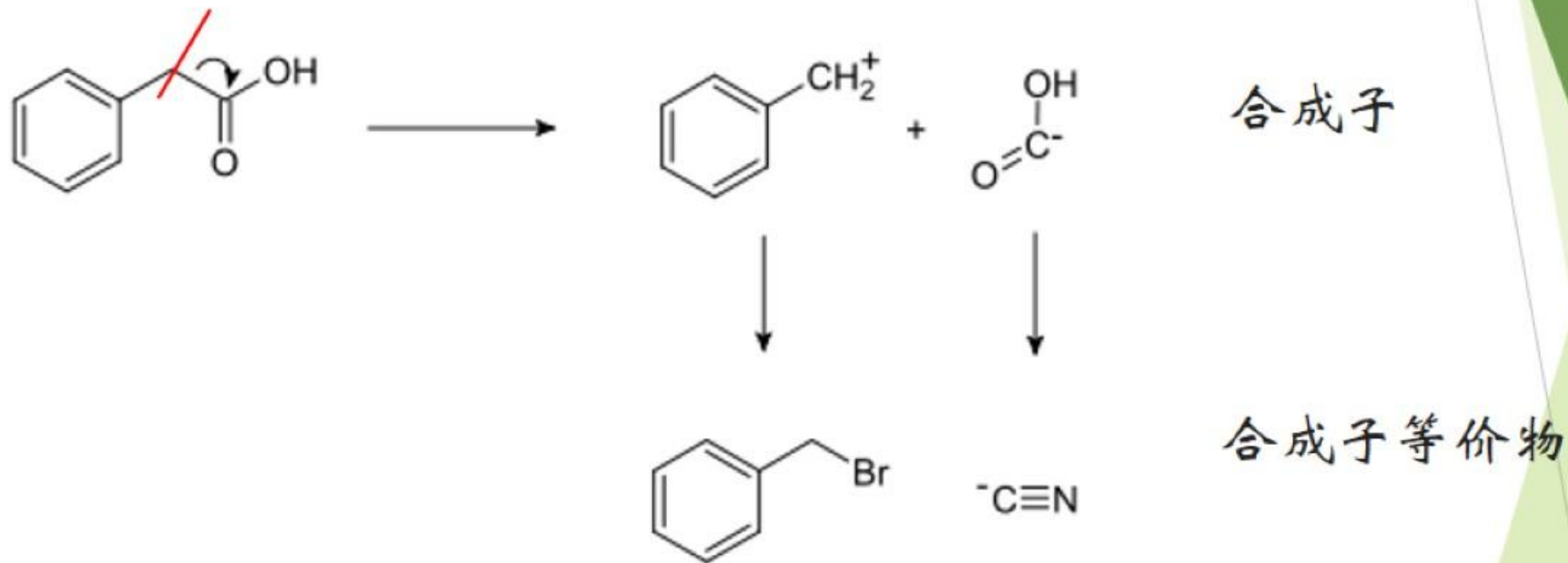


武汉大学
Wuhan University

苯乙酸的逆合成分析

一个亲电的 “ PhCH_2^+ ”

一个亲核的 “ $-\text{COOH}$ ”

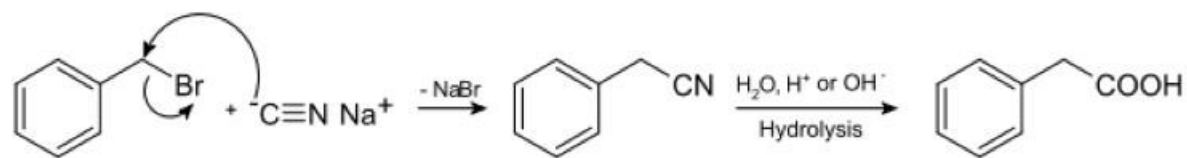
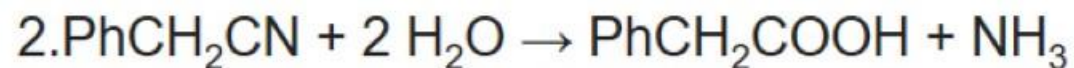
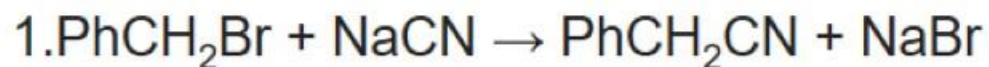


氰离子是 $-\text{COOH}$ 合成子的等价物

溴化苯则是苯基阳离子合成子的等价物

逆向切断：指用切断化学键的方法将目标分子骨架剖析成不同性质的合成子

通过逆合成分析，得到的苯乙酸合成路线为：



合成子(Synthon): 拆解有机合成目标分子时得到的碎片。本质上都是不存在的。

合成子等价物(Synthetic equivalent): 合成子的对等物。等价物是实际存在的。

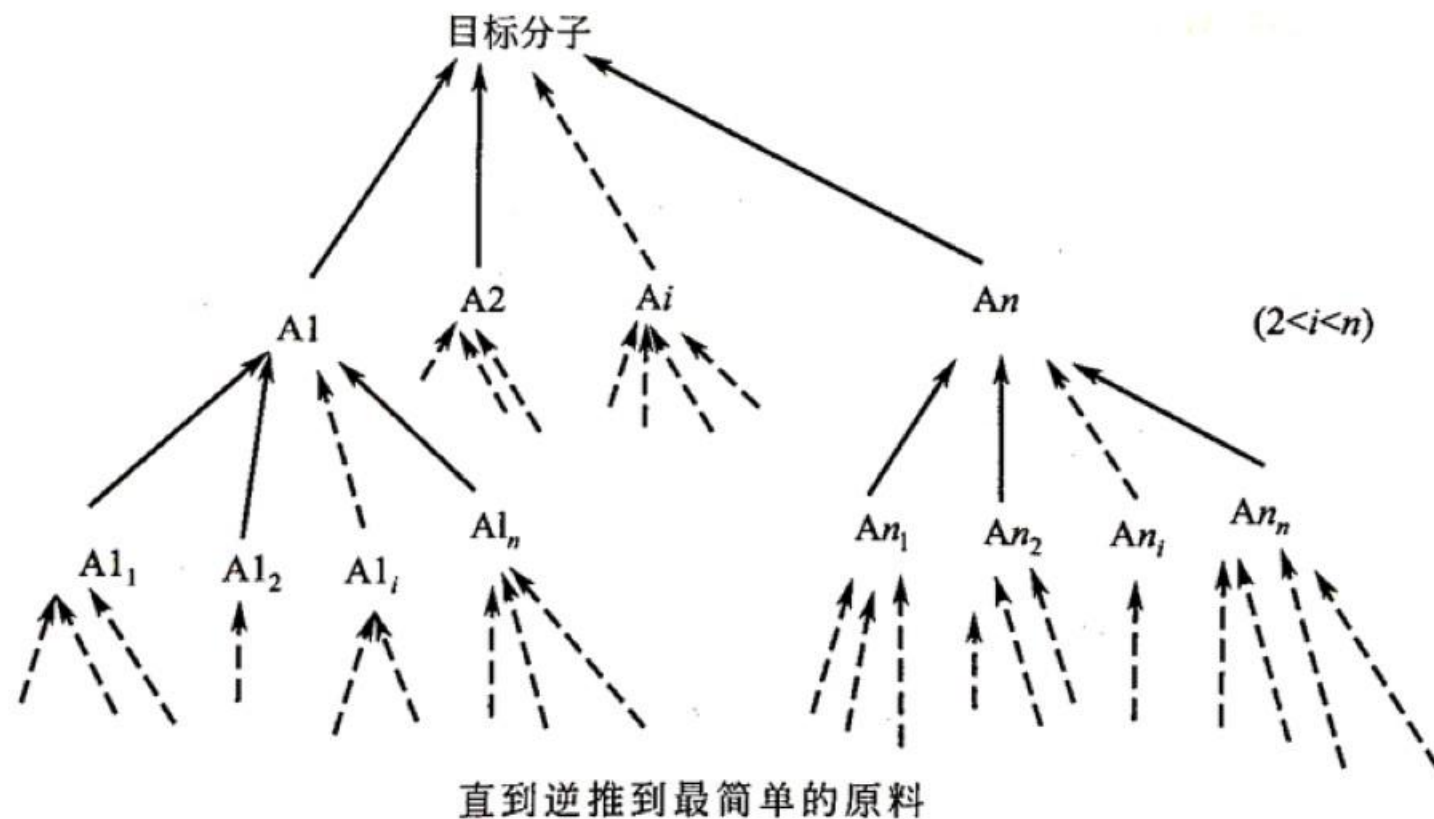
前体(Precursor): 参与化学反应的化学物质。

合成子主要有离子、自由基和中性分子（常出现在周环反应中）。离子和自由基不能稳定存在，需要以某种形式而存在。我们将离子和自由基的实际存在形式称为合成子的“等价试剂”。

- 具有亲电性或还原性，即接受电子的离子合成子称为“a-合成子”。
- 具有亲核性或氧化性，即供电子的离子合成子被称为“d-合成子”。
- 相应的等价试剂则为亲电试剂和亲核试剂。

不同类型合成子及其等价试剂

合成子类型		例子	等价试剂	官能团
d-合成子	d^0	$\text{CH}_3\text{S}^\ominus$	CH_3SH	$-\text{SH}$
	d^1	$^\ominus\text{C}\equiv\text{N}$	KCN	$-\text{C}\equiv\text{H}$
	d^2	$\text{H}_2\text{C}^\ominus-\text{CHO}$	CH_3CHO	$-\text{CHO}$
	R_d	$^\ominus\text{CH}_3$	CH_3Li	—
a-合成子	a^1	$\text{Me}_2\text{C}^\oplus-\text{OH}$	Me_2COMe	$>\text{C}=\text{O}$
	a^2	$^\oplus\text{CH}_2\text{COMe}$	BrCH_2COMe	$>\text{C}=\text{O}$
	R_a	$\text{Me}^\oplus$	Me_3SBr	38 —



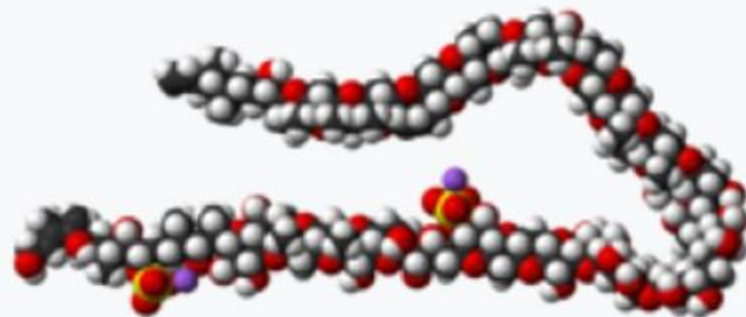
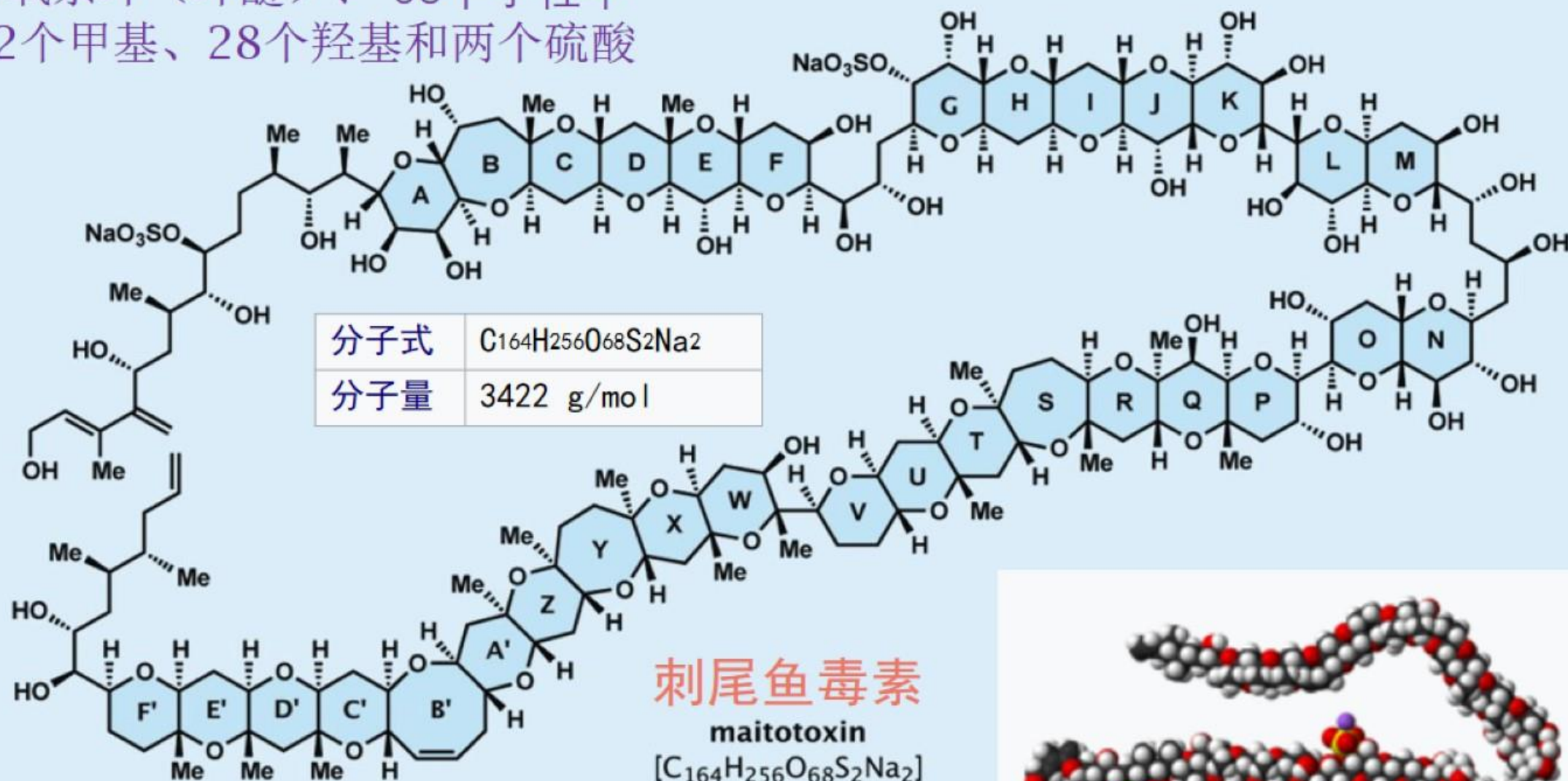
假设目标分子由两种前体合成，这两种前体分别由另外两种前体合成，以此类推5步，那么可得到的合成路线将有 $2^{5-1}=16$ 条。

逆合成分析的应用：世界上最复杂的有机化合物

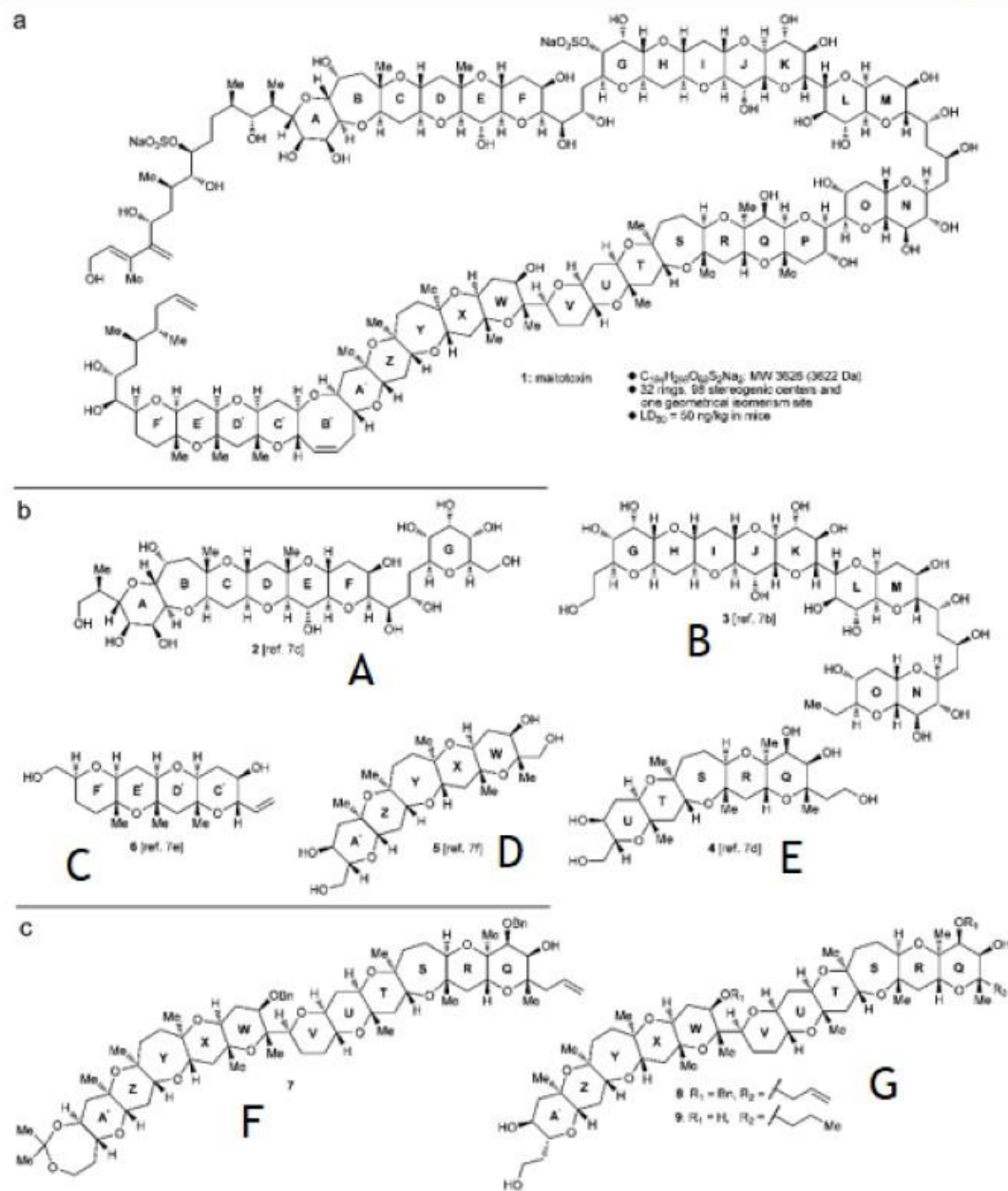
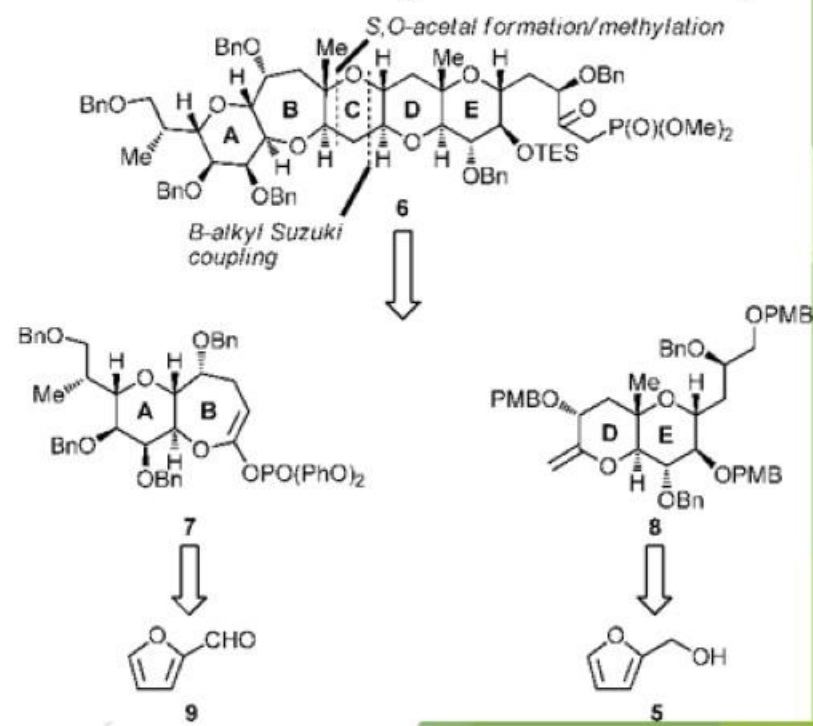
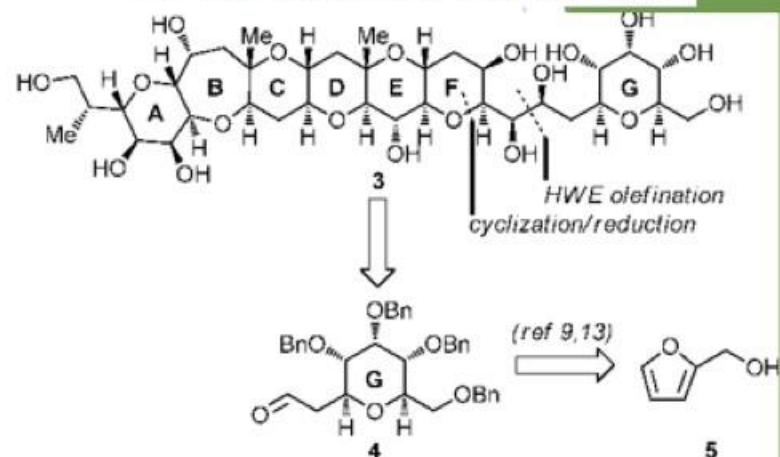


武汉大学
Wuhan University

32个含氧杂环（环醚）、98个手性中心、22个甲基、28个羟基和两个硫酸酯基。



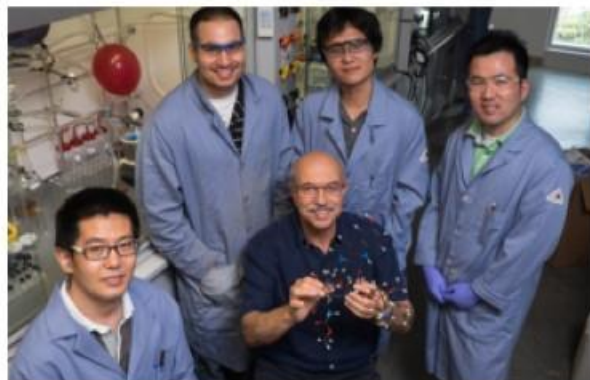
A片段的逆合成分析



逆合成分析的应用



Prof. K.C. Nicolaou
Rice University



合成团队

J|A|C|S
JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY

Article
pubs.acs.org/JACS

Synthesis and Biological Evaluation of QRSTUVWXYZA' Domains of Maitotoxin

K. C. Nicolaou,^{*,†} Philipp Heretsch,[‡] Tsuyoshi Nakamura,[‡] Anna Rudo,[‡] Michio Murata,[§] and Keiichi Konoki^{||}

J|A|C|S
ARTICLES

Published on Web 04/23/2010

Synthesis of the ABCDEFG Ring System of Maitotoxin

K. C. Nicolaou,^{*} Robert J. Aversa, Jian Jin, and Fatima Rivas

J|A|C|S
ARTICLES

Published on Web 05/16/2008

Chemical Synthesis of the GHIJKLMNO Ring System of Maitotoxin

K. C. Nicolaou,^{*} Michael O. Frederick, Antonio C. B. Burlonoso, Ross M. Denton, Fatima Rivas, Kevin P. Cole, Robert J. Aversa, Romelo Gibe, Taiki Umezawa, and Takahiro Suzuki

J|A|C|S
ARTICLES

Published on Web 06/25/2010

Synthesis of the QRSTU Domain of Maitotoxin and Its 85-*epi*- and 86-*epi*-Diastereoisomers

K. C. Nicolaou,^{*} Christine F. Gelin, Jae Hong Seo, Zhihong Huang, and Taiki Umezawa

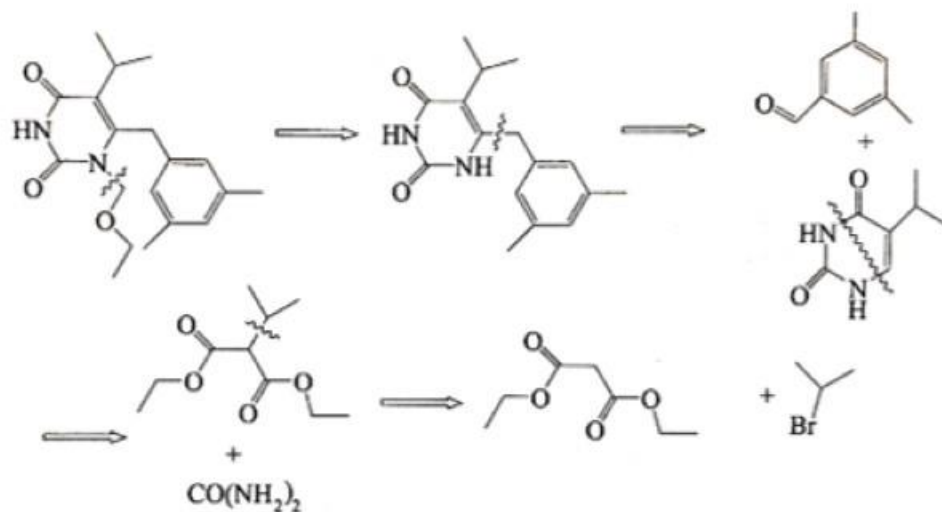
2007年开始到2015年合成4个组件，全合成工作尚未完成。

逆合成分析规律

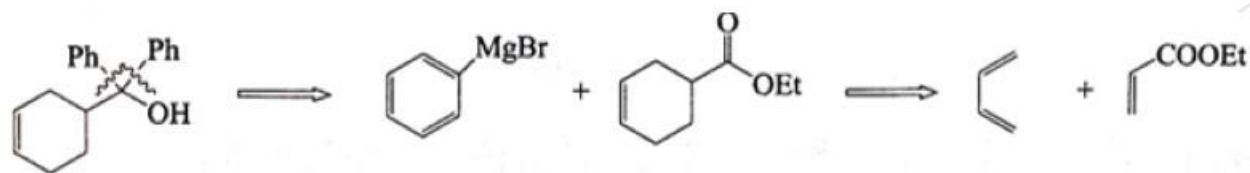
逆合成的合成子拆分规律，即切断策略

①在碳杂键处先拆

优先考虑碳杂键处的切断：碳杂共价键往往不如碳碳共价键稳定，化合时此键也较容易生成。因此，在切断时常优先考虑碳杂键，而将碳碳键放在最后。



②在链分支处先拆

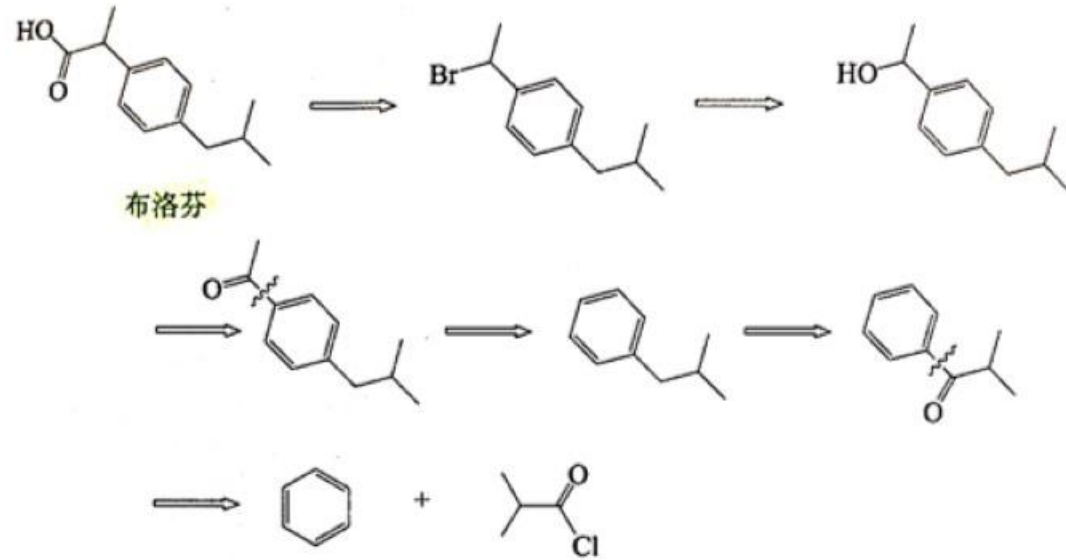




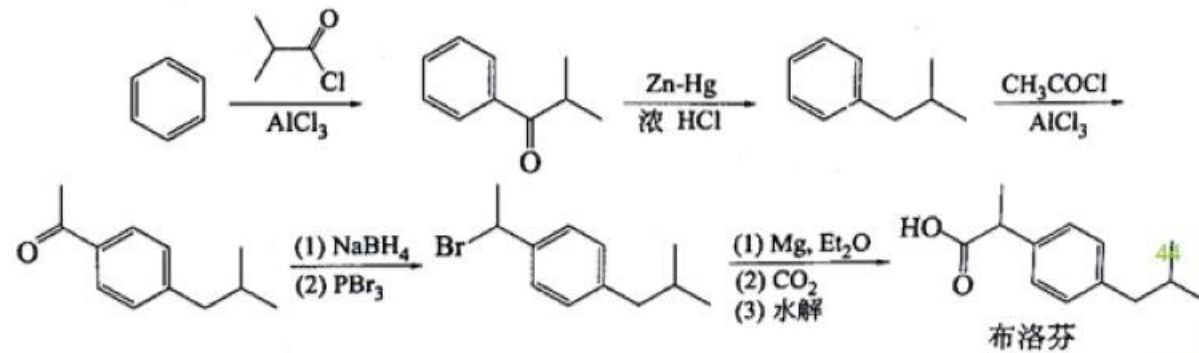
③在官能团处先拆

优先切断与官能团相邻的键：正是由于碳骨架和官能团的组合构成了纷繁复杂的有机化合物，碳骨架的建造常会伴随着官能团的转变。因此，在对目标分子进行切断时，应该优先考虑对官能团相邻键的切断。此种切断常可获得相应的合成因子等价物。

逆合成分析



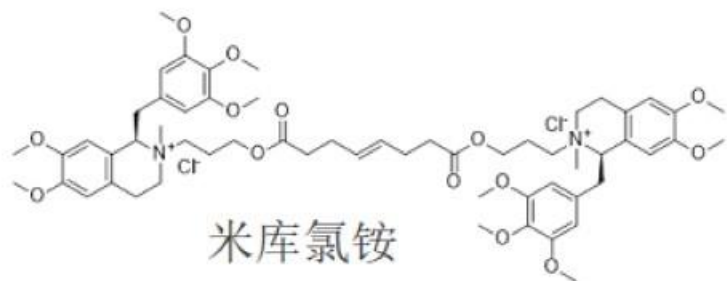
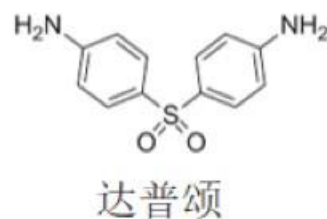
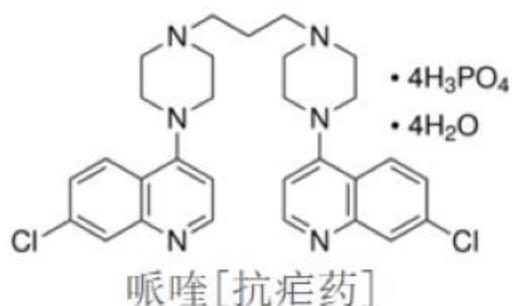
路线设计



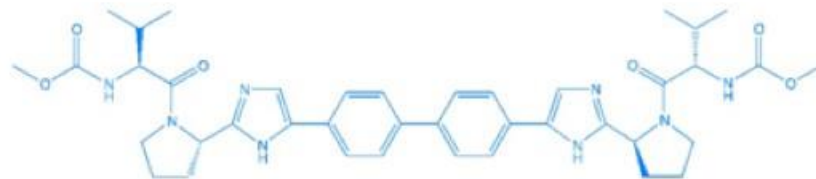
分子对称法 (适用于对称药物分子的逆推)



药物分子存在对称性，这些化合物往往可由两个相同的分子经化学合成反应制得。
常见切断部位包括对称中心、对称轴或对称面。



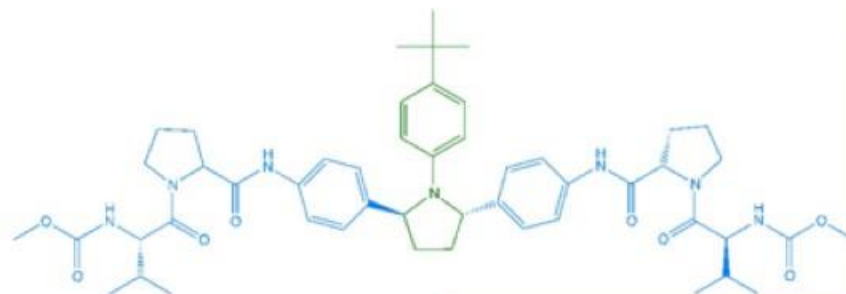
Daclatasvir



Ledipasvir



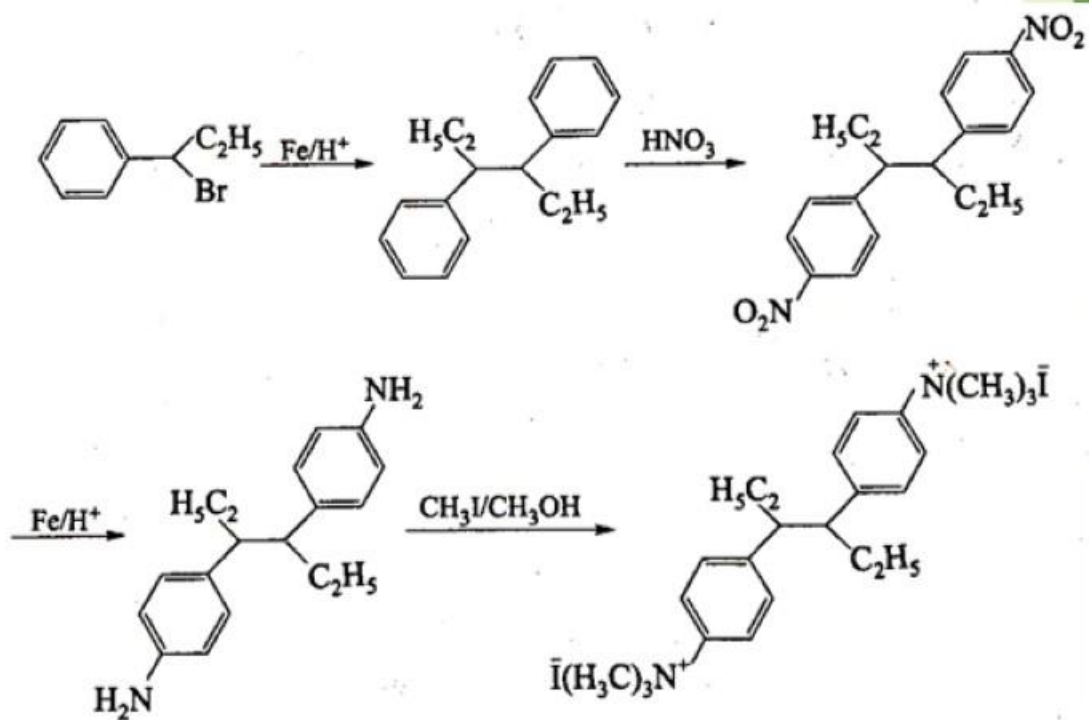
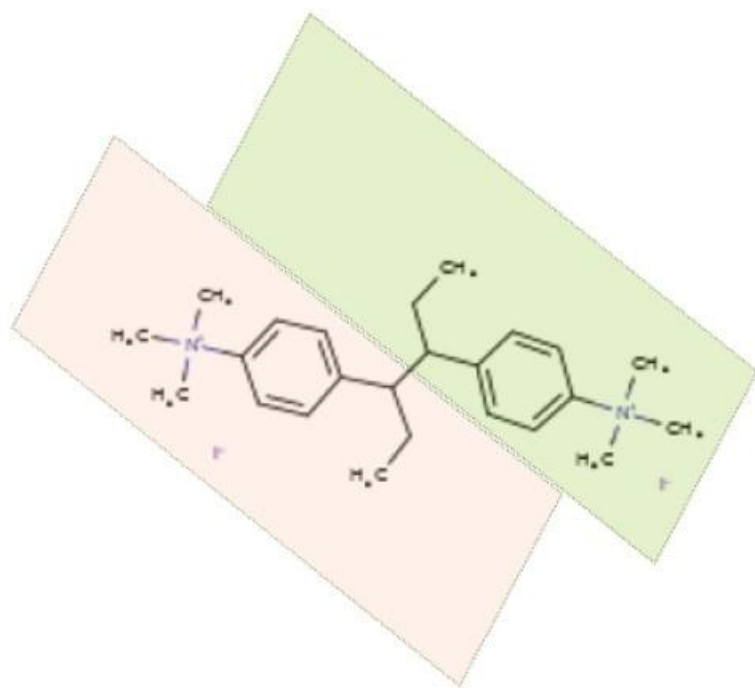
Ombitasvir



分子对称法案例分析



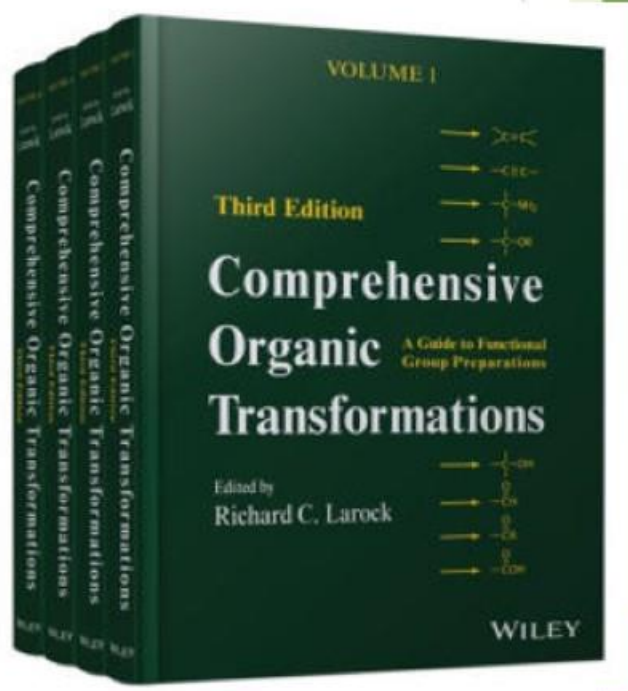
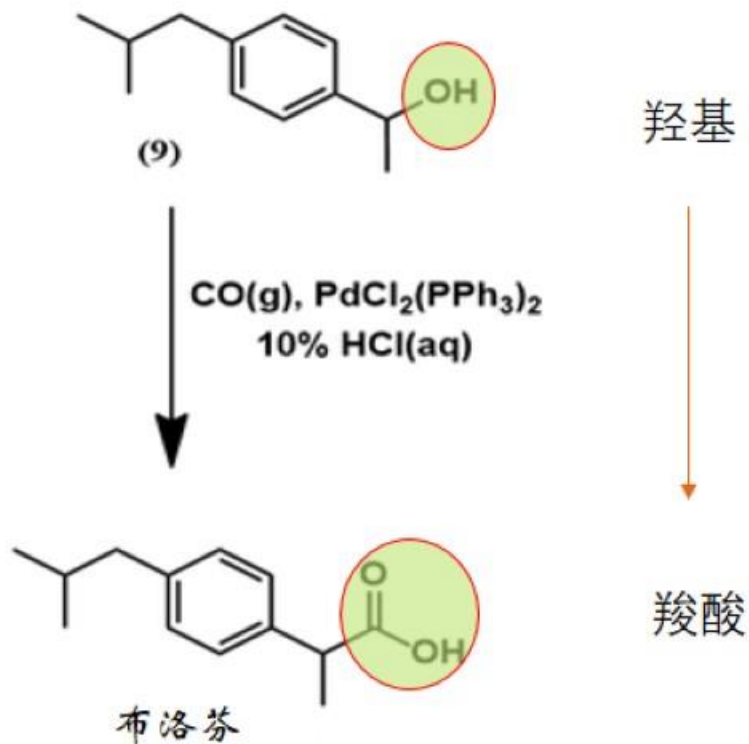
肌安松，作用与己氨胆碱相似，是人工合成的双相型肌松剂，首先引起去极化，继而产生筒箭毒样作用，静注后可使肌肉松弛30~60分钟一种适用于外科手术时的肌肉松弛药。





模拟类推法或者类型反应法

属于同一种类的化学药物往往含有相同或相似的药效结构，因而在合成路线的设计上经常利用模拟类推法。



非常经典的
有机官能团转换工具书

立体选择性（手性药物分子逆推考虑因素）

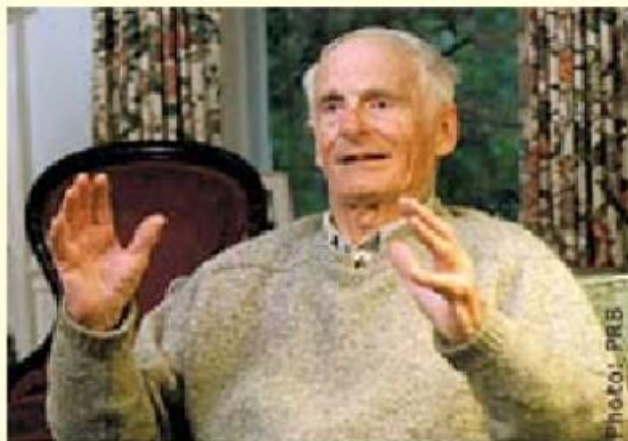


立体选择性控制是不对称合成的中心问题，即如何控制分子中各手性中心的生成。逆合成分析应以手性点为拆分起点。

在制药领域，56%的**药物**都具有「**手性**」，共528种全合成手性药物与**手性药物**的外消旋体相比，单一光学异构体往往具有更强的选择性和较低的不良反应，已成为药物研发的热点

- 手性合成（催化不对称合成，酶催化手性药物合成）
- 手性拆分
- 手性源合成

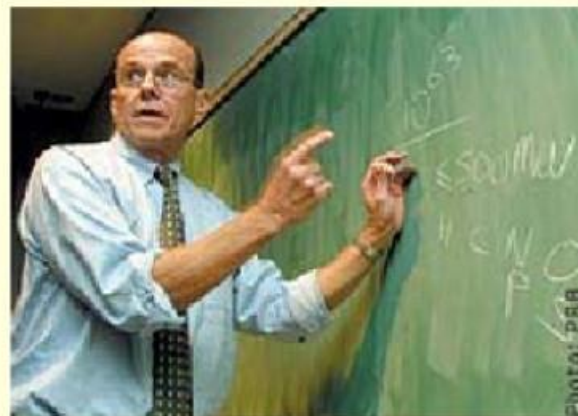
手性催化合成 2001年诺贝尔化学奖



诺尔斯
(W. Knowles)



野依良治
(R. Noyori)



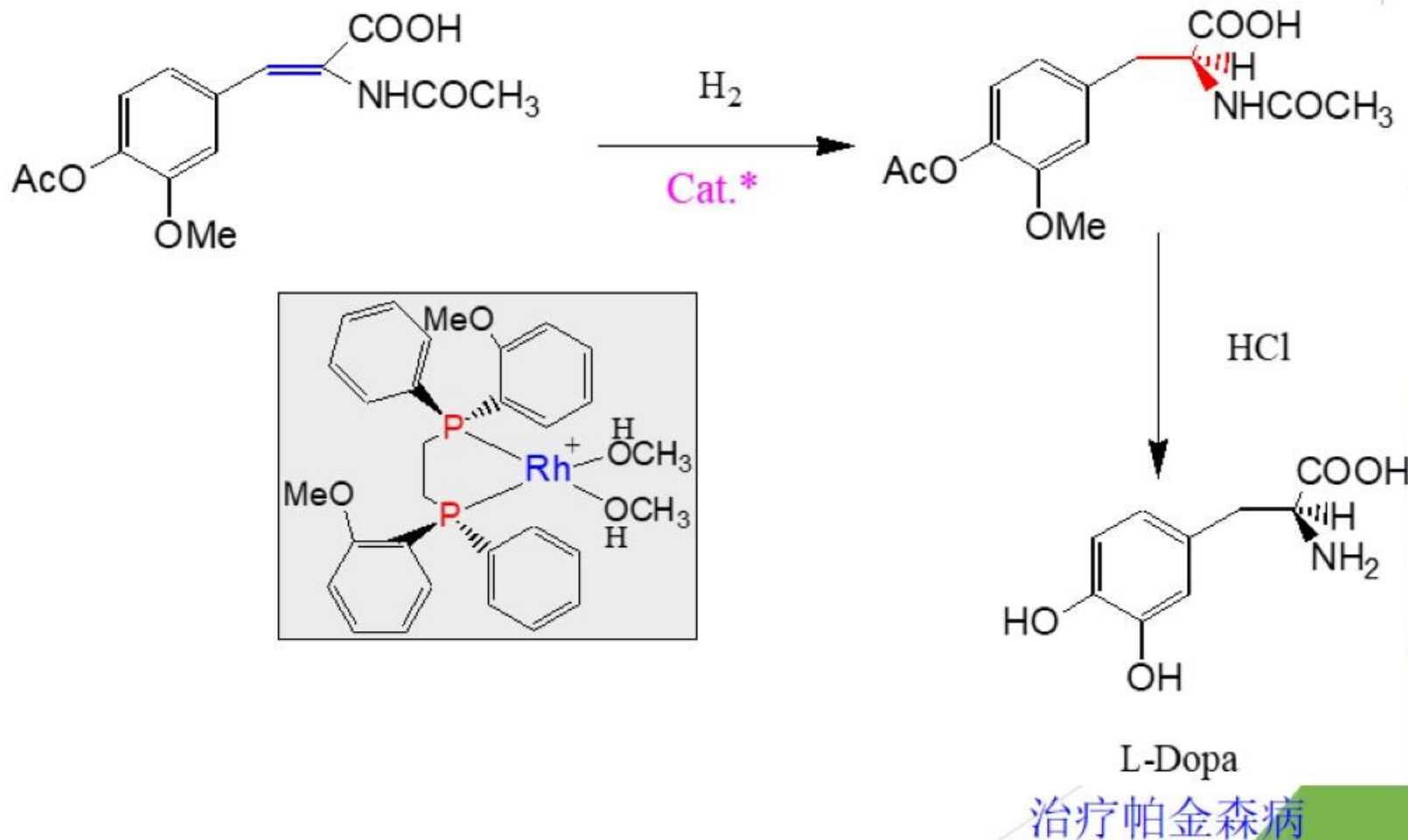
夏普莱斯
(K. B. Sharpless)



手性药物的手性催化合成

孟山都公司的L-多巴生产工艺

第一例工业化成功的催化不对称反应 (1970' S)



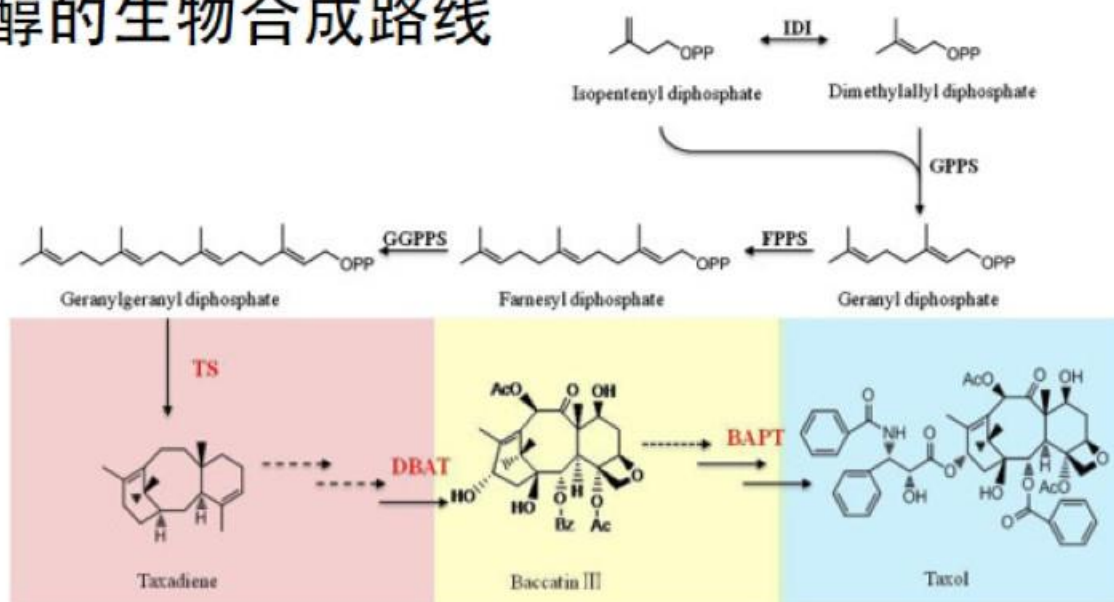


仿生合成设计方法（适用于天然产物的合成逆推）

仿生合成（biomimetic synthesis）就是以模拟生物体的次生代谢产物的生物合成为合成策略的一种设计方法。

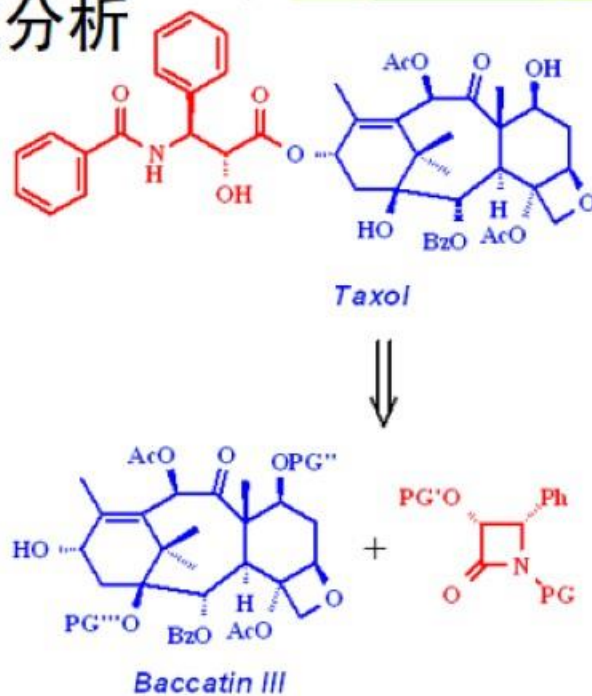
生物体是有机化合物制备的重要场所和绿色方法。生物体在生物合成天然化合物时产生的中间体或次生代谢产物往往为合成方法设计提供思路。

紫杉醇的生物合成路线



巴卡亭III

紫杉醇的逆合成分析



第四节 工艺评价和优化

除了自主研发的新药，一般的化学药物在各种**文献**（包括期刊、专利、会议论文、书籍等）中都会有合成方法的报道，因此往往可通过对目标化合物或类似的化合物进行国内外文献资料的查阅得到所有的合成路线，这时就应该根据合成路线的评价原则对这些路线进行评价。

从原料、反应类型、反应条件、反应操作、设备要求、能源消耗、三废处理等方面进行全面的**综合比较**，从而优选出一条或若干条技术先进、操作条件切实可行，设备条件容易解决，原辅材料有可靠来源的技术路线，并通过进一步的分析及**实验进行确定**。

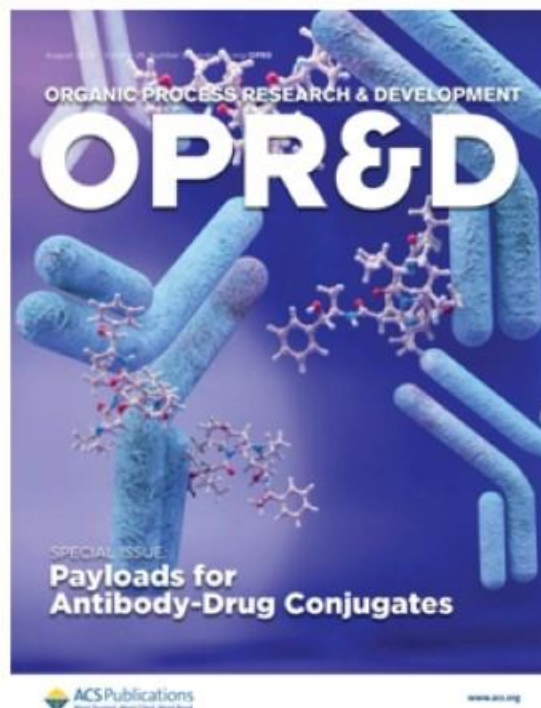
影响因子: 3.4



ORGANIC PROCESS RESEARCH & DEVELOPMENT

OPR&D

*Organic Process Research
& Development*



It reports original work from the broad field of industrial process chemistry.

The Journal aims to cover R&D from and for the fine organic chemicals and specialty chemicals industries.

Process Development and GMP Production of a Conjugate Warhead: Auristatin F-HPA-Ala/TFA (XMT-1864/TFA)

Patrick R. Conlon, Venu Reddy Gurijala, Michael Kaufman, Dachang Li, Jiuyuan Li*, Yuanyuan Li, Mao Yin, Bollu Satyanarayan Reddy, Thomas Wagler, Zedong Wang, Zhongmin Xu, Aleksandr V. Yurkovetskiy, and Lei Zhu*

✓ Cite this: *Org. Process Res. Dev.* 2022, 26, 8, 2124–2137

Publication Date: February 15, 2022

<https://doi.org/10.1021/acs.oprd.1c00449>

Copyright © 2022 American Chemical Society

[RIGHTS & PERMISSIONS](#)

Article Views

1404

Altmetric

-

Citations

-

[LEARN ABOUT THESE METRICS](#)

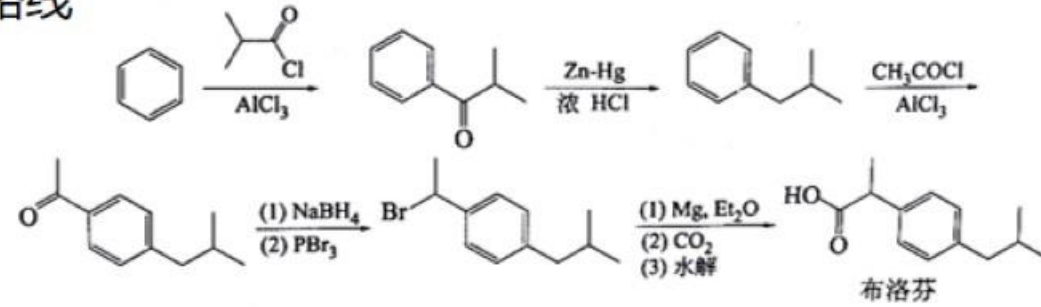
Share Add to Export



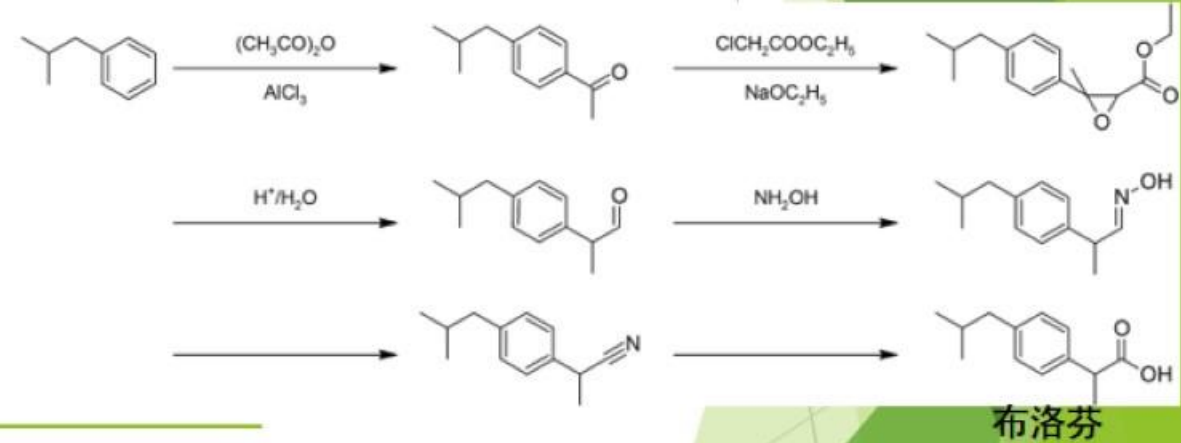


案例 布洛芬的三个合成路线

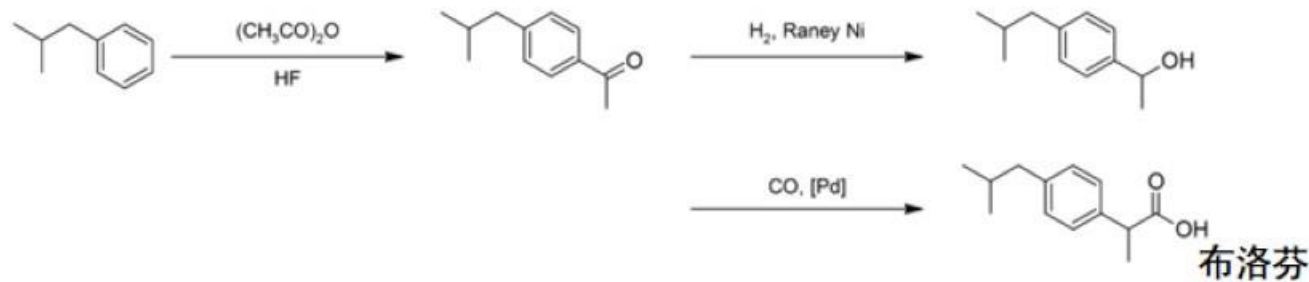
溴代路线



Boots路线



Hoesht路线



工艺路线评价标准



武汉大学
Wuhan University

药物合成路线的评价原则：

- ①化学合成**路线简短**，反应步骤尽可能少；
- ②原辅材料少而易得，起始原料、试剂尽可能廉价易得，**反应时间尽可能短**；
- ③中间产物和最终产物的**分离纯化容易**进行，质量可控，最好是多步反应可连续进行操作；
- ④反应**条件尽可能温和**，易于达到；
- ⑤设备要求不苛刻；
- ⑥**三废少**，易于治理；
- ⑦操作简便，经分离易于**达到药用标准**；
- ⑧收率最佳，**成本最低**，经济效益最好

经济性，环保性，简便性，规模性

药物合成路线的优化与局部改进



武汉大学
Wuhan University

药物合成工艺是将药物产品化的一种技术过程，是药物产业化的桥梁与瓶颈。**工艺是化学药物合成工艺研究最核心的内容。**

不同化学药物生产企业在市场上的竞争往往就体现在同一产品不同工艺水平的竞争

工艺优化改进目的：

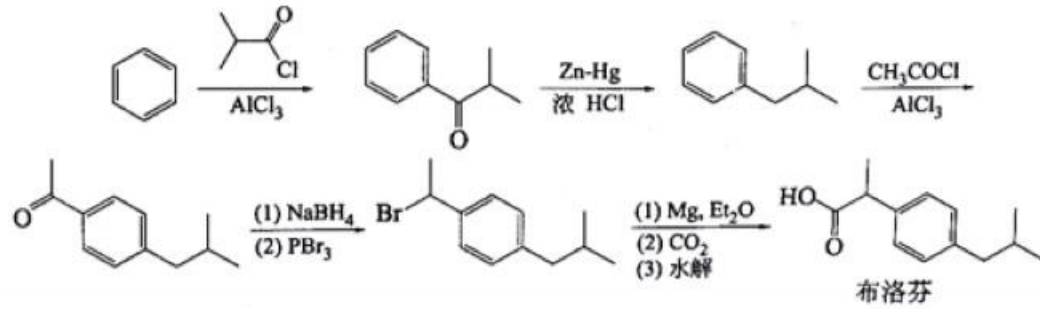
- ❑ 提高产品的质量、收率或降低**三废**的排放。
- ❑ 随着市场上产品、原辅**材料等价格**的变化，也可能要求对产品的工艺进行相应的调整或优化。
- ❑ 根据生产**设备**性能的改进，更改优化工艺



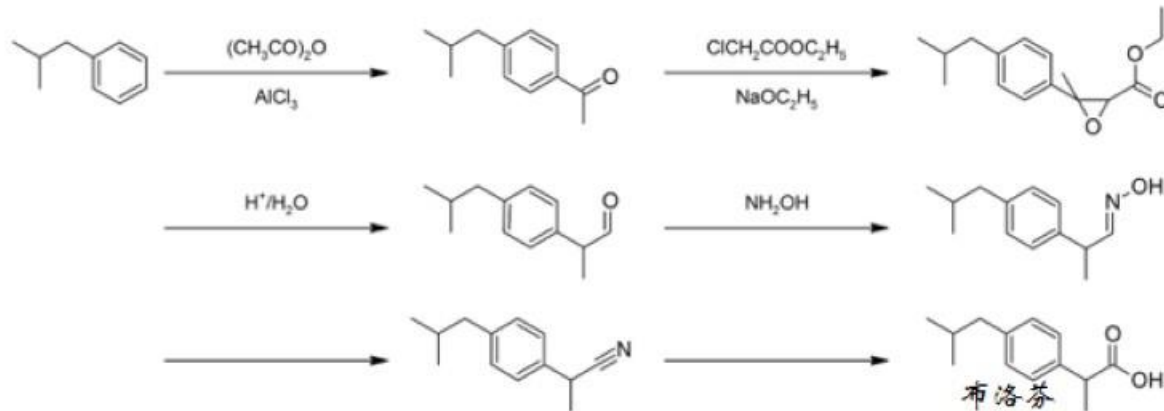
合成路线优化改进

溴代路线

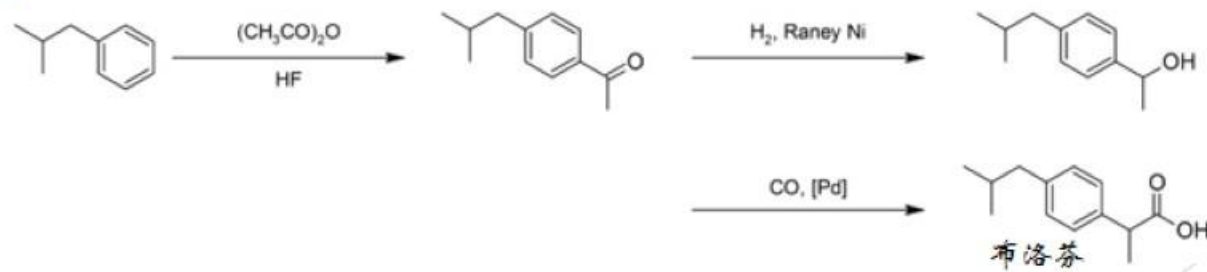
布洛芬合成



Boots路线



Hoesht路线



工艺评价

PBr₃, 金属Mg等试剂
昂贵

不具有工业价值

路线长, 产率低

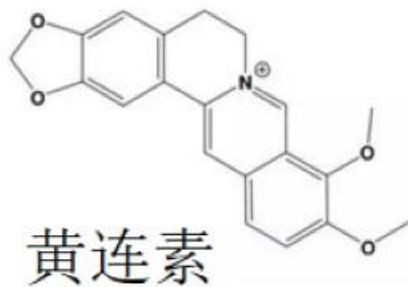
路线短, 催化剂, 加压, 要求高



合成路线优化与改进

合成路线的优化必须建立在对已有路线充分认识的基础上，同时还需要扎实的药物合成路线设计能力，能够找到已有路线中的主要缺点和薄弱环节，并有针对性地进行改进，或者借鉴类似化合物的合成方法进行简化，或者对整条路线或局部进行全新的设计。

黄连素又名小檗碱，是从黄连、黄柏、三棵针等植物中提取得到的天然产物，具有清热解毒、抗感染的功效，主要用于治疗菌痢、急性肠胃炎、慢性胆囊炎以及眼结膜炎、化脓性中耳炎等疾病。



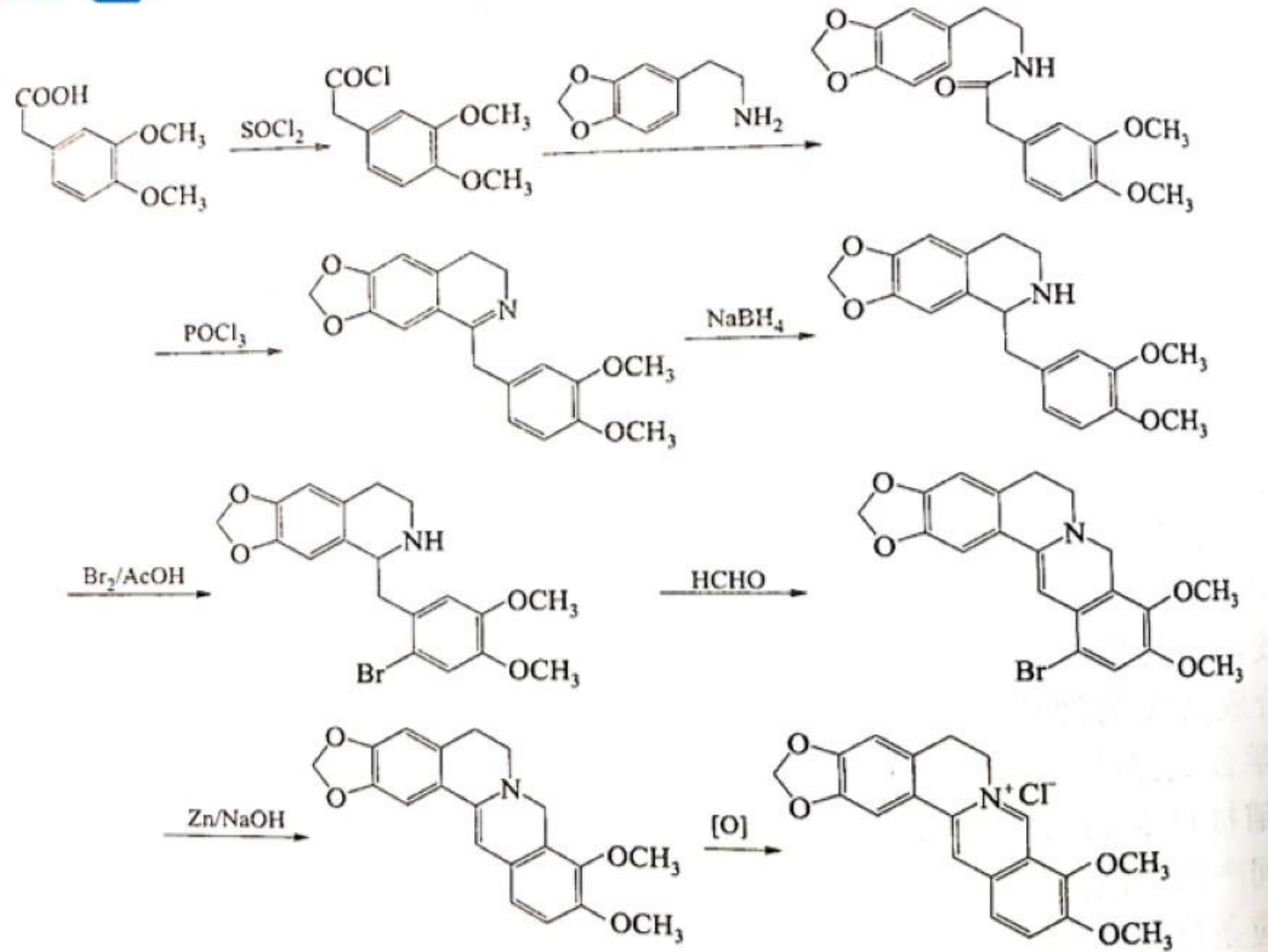
黄柏树皮

- 一棵八年生黄柏树只能提取黄连素75g，
- 按国内每年需黄连素500t计，
- 一年就要砍掉八年生黄柏树5370多万株。

我国预计每年黄连素片50亿片，制剂的需黄连素在827吨以上。黄柏提取150吨，剩余依赖合成。

黄连素合成工艺

最初工艺



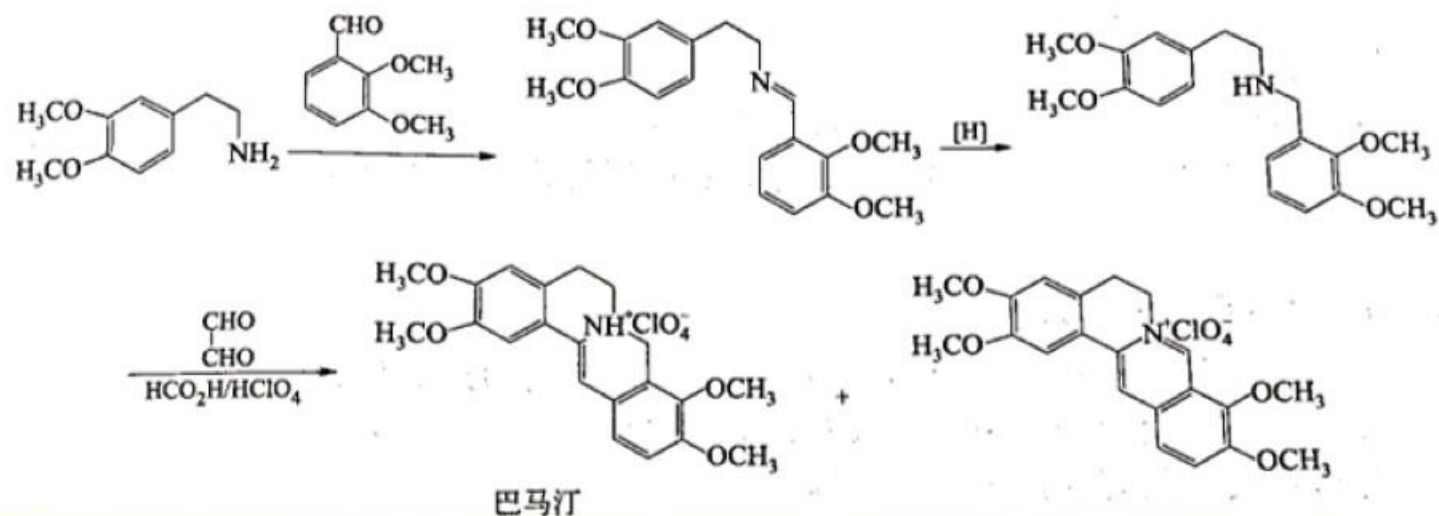
八步化学反应，生产工艺水平落后、成本高，无法与植物提取黄连素竞争，结果投产后严重亏损并最终彻底停产。

合成路线优化

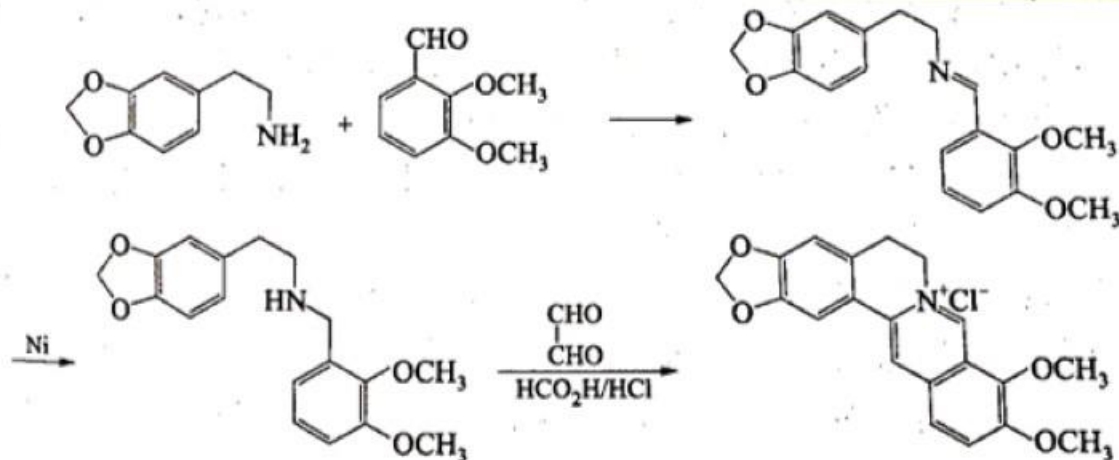


武汉大学
Wuhan University

巴马汀工艺



黄连素工艺



类型反应法

与原工艺相比，在人员减少的前提下，产量增加了15倍，劳动生产率提高了19.3倍，原料消耗比原工艺降低了51.9%，一年节约化工原料6320t，制造成本比原来降低了57.9%。

局部优化：反应中各因素的优化



1、配料比（反应物浓度）

选择较为经济的原料使之过量，而促进昂贵的原料有较高的转化率。但是，必须同时考虑到目标分子的纯化条件，即过量的原料部分不应该给目标产品的分离纯化造成困难。

以选取控制加料速度的连续滴加的方式加入物料，以此来扩大配料间的浓度比。

2、反应温度

常温反应，避免高温、高压以及低温反应。低沸点目标分子的沸点温度。

3、辅助原料

必须化学惰性、对系统内各物料溶解性能良好、沸点合适、容易分离、价格便宜。相转移催化剂

4、催化剂

催化剂，来加快反应速度，提高转化率。便宜，无毒，无污染。

5、实验装置与条件控制

工艺条件的确定应尽可能温和，同时必须考虑可实现性和经济性。反应速度较慢、历程复杂副产物多的工艺要剔除或者优化。

局部优化：反应合并



“一勺烩”或“一锅合成” (One Pot Preparation)

如果某一步反应所用的溶剂和产生的副产物对下一步的反应影响不大时，可将两步或几步反应按顺序，不经分离，在同一个反应器中进行。

这种操作方式不仅可以简化操作，提高生产效率，还可以缩短反应时间，减小设备投资，因此在化学制药工艺的优化中是一种常用的方法



局部优化：绿色酶催化合成代替化学合成

生物催化比过渡金属催化更加绿色环保。

Merck公司的二代西他列汀的生产方式为铑的不对称氢化，三代为转氨酶的生物催化

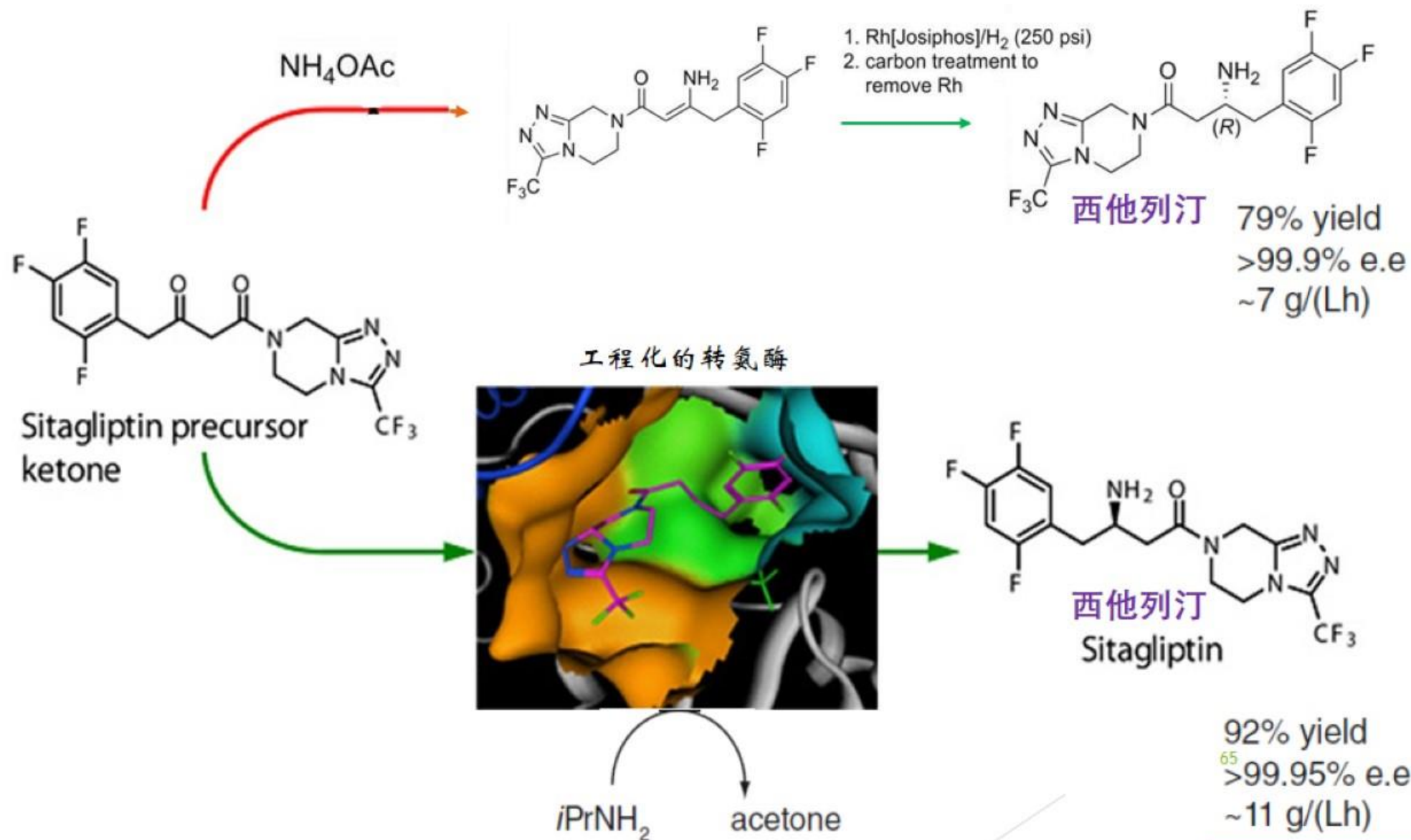
三代技术更加满足绿色化学的安全、原子经济与废物产生预防的原则，同时还具有更高的能源效率

生物催化取代了铑，铑是一种有毒物质，用吸附剂都难以去除，同时还会产生固体废物；其次，转氨酶可在温和的条件下进行反应，取代了传统的高温高压的氢化条件，氢化过程需要在昂贵的定制高压反应管道进行，然而生物催化转化只需要标准的反应器。利用转氨酶还减少了一些合成步骤、可提供更高的总得率、减少溶剂需求同时获得更高纯度的产品，让生物催化过程更加安全、减少了能耗和成本。尤其在产品纯度方面，生物催化剂可通过进化而得到纯度不断提高的产品，对于过渡金属催化来说不可能实现这样高水平的私人定制

64

用于辛伐他汀生产的酰基转移酶,可构象特异地酰化monocolin J; 胺还原酶

西他列汀的酶催化路线





传统催化剂与酶催化的比较

传统催化可以催化多种底物，
酶具有靶向构象特异性，一般催化特定化合物，但能够被开发应用于几乎任何一种底物。

- 和传统催化剂一样进行不对称氧化、还原酮以及不对称氨化
- 完成传统催化剂不能完成的任务：
酶能够直接羟化未激活的C-H键，、有些酶可直接合成胺（无需保护、激活和去保护步骤）、有些酶能偶构象特异地糖基化羟基
- 不用有机溶剂，无污染。



总结

工艺改进是一项综合平衡技术，切勿追求面面俱到，也不宜过分追求某一个单项指标。要权衡利弊，根据具体情况，灵活处理。绿色高效与规模化可行性的统一将是未来工艺改进的发展趋势。