



Deák Péter¹ – Vörös Attila² – Mizsey Péter^{1,3}

¹ BME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék – ² EUROAPI Hungary Kft. – ³ Miskolci Egyetem, Kémiai Intézet Mizsey Péter | mizsey@edu.bme.hu

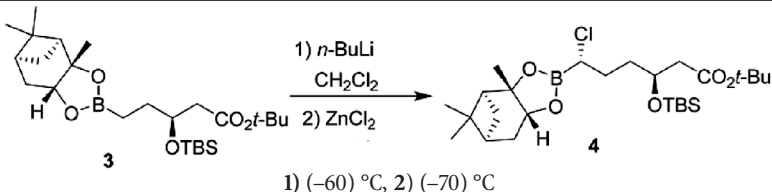
Folyamatos áramlású reaktorok és folyamatos gyártások a gyógyszeriparban II.

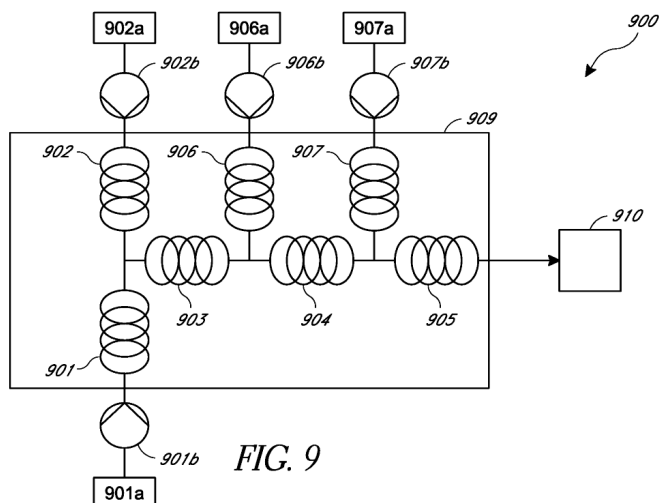
Ipari példák folyamatos szintézisre a 2015 utáni szabadalmak tükrében I.

Háromrészes cikksorozatunk a kémia egy viszonylag új innovációjával foglalkozik, melynek alkalmazása teljesen átirhatja/átírja a kutatás és a vegyipari alkalmazások, jellemzően a gyógyszeripari alkalmazások területét, és további új fejlesztési lehetőségeket nyit mind a kutatás, mind technológiák területén.

A teljesség igénye nélkül bemutatunk néhány folyamatos üzemmódban megvalósított szintézist és itt alkalmazott mikroreaktort. Táblázatos formában felsoroljuk az előnyöket, hátrányokat és az elért eredményeket.

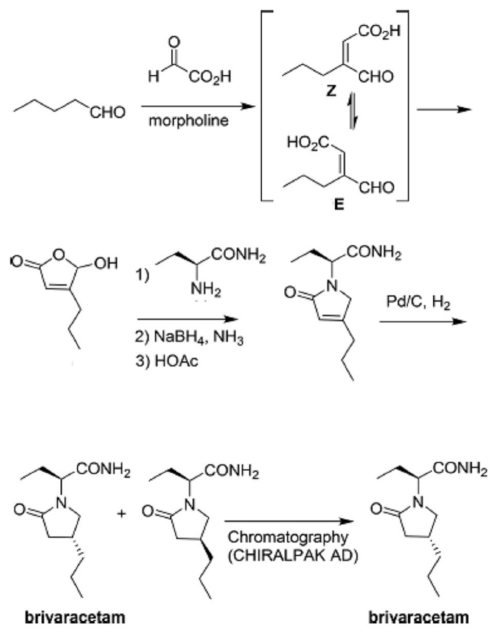
1. Vaborbactam [13]

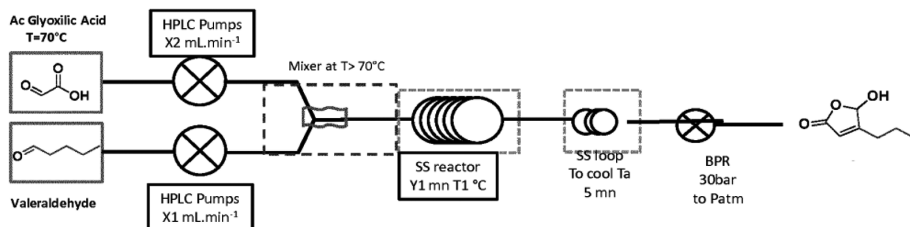
Szabadalom birtokosa	Szabadalom birtokosának székhelye	Gyógyszer neve	Hatóanyag neve	Terápia, felhasználás
Rempex	USA (Megvásárolta a <i>Medicines Company</i> [USA], 2013; a <i>Medicines Company</i> -t megvásárolta a <i>Novartis</i> [Svájc], 2020.)	Vabomere® (kombinált gyógyszer)	vaborbactam	β -laktamáz inhibitor, antibiotikus hatás
A folyamatos technológia előnye	Jobb diasztereomer-szelektivitás, tisztaság, reprodukálhatóság és kitermelés.			
Elért eredmények	Nyolc mintasor, összesen több mint 880 kg termék, $\eta > 90\%$, diasztereomer-felesleg 95:5.			
A kivitelezett reakció	 Egy intermedier előállítása, Matteson-szintézissel			
Leírás	A reaktorok 1 mm belső átmérőjű spirál alakban föltekert acélcsövek voltak. A bemenő anyagok előhűtésére felhasználtak ½ m hosszúságúak, a 903 , 904 6 m, a 905 pedig 1,5–3 m hosszúságúak voltak (15. ábra); Gilson 307 HPLC pumpákat alkalmaztak. A 910 ponton a cink-kloriddal végzett megbontást kevert tartályreaktorban végezték. Reaktáns betáplálása: 3,2 g/perc.			



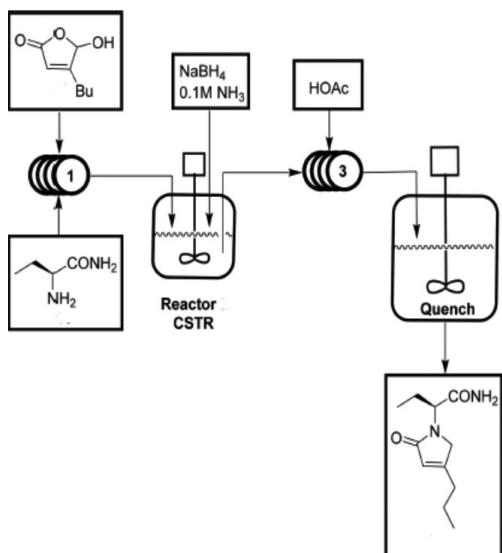
15. ábra. Az alkalmazott folyamatos technológia sematikus ábrázolása a Rempex szabadalmi leírásából [13]

2. Brivaracetam [14]

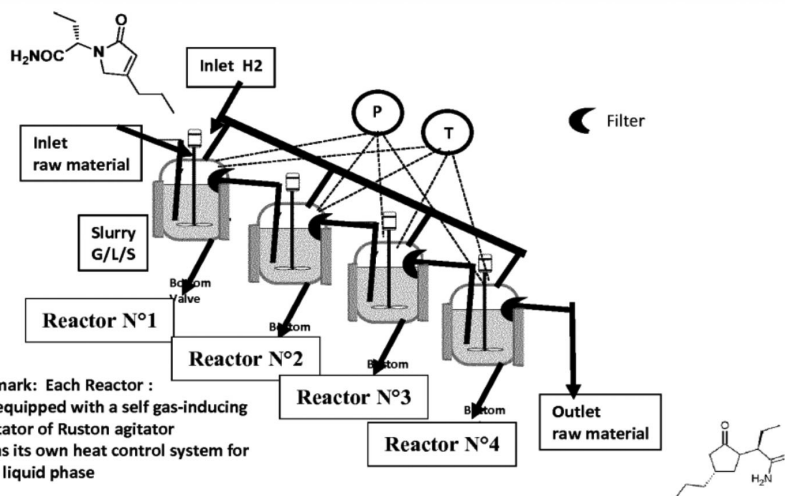
Szabadalom birtokosa	Szabadalom birtokosának székhelye	Gyógyszer neve	Hatóanyag neve	Terápia, felhasználás
UCB	Belgium	Briviact®	brivaracetam	antiepileptikum
A folyamatos technológia előnye	Jobb termelékenység mellett kevesebb hulladék és kisebb ökológiai lábnyom.			
Elért eredmények	I. $\eta = 88\%$, 5–9% <i>E</i>	II. $\eta = 96\%$	III. $\eta = 99\%$, diasztereomer-arány: 80:20.	
A kivitelezett reakció				
Leírás	A szabadalom nem részletezi a reaktorok méreteit, anyagát, kivitelezését. Az első reakciót a 16. ábra szerinti csőreaktorban hajtották végre 180 °C-on, oldószer és katalizátor nélkül, 5 perc tartózkodási idővel. Feldolgozás: kevert tartályreaktorban (víz, n-heptán, izopropil-acetát). A második lépést a 17. ábra szerinti hajtották végre: az 1) reakciót csőreaktorban (40 °C, 5 perc), a 2) redukciót kevert tartályreaktorban (40 °C, 10 perc), a 3) reakciót ismét csőreaktorban (105 °C, 9 perc, 6 bar), majd kven- cselés következett kevert tartályreaktorban (ezt nem részletezték). Harmadik lépésben a hidrogénezést négy, kaszkádba kapcsolt, kevert tartályreaktorban, 5% palládium csontszé- nen katalizátorral, 20 bar nyomáson, a diasztereomer-szelektivitást növelendő 10% citromsav vizes oldatának je- lenlétében végezték (18. ábra). Negyedik lépésben a diasztereomerek elválasztása végett kromatografálták a nyersterméket CHIRALPAK AD-val töltött oszlopon (25 °C, eluens: heptán–etanol 45/55), majd átkristályosítás következett izopropil-acetátból. A kro- matográfiát is megkísérelték folytonosan végezni.			



16. ábra. Glioxilsav és valeraldehid reakciójának folyamatos technológiájú megvalósítása – sematikus ábrázolása az UCB szabadalmi leírásából [14]



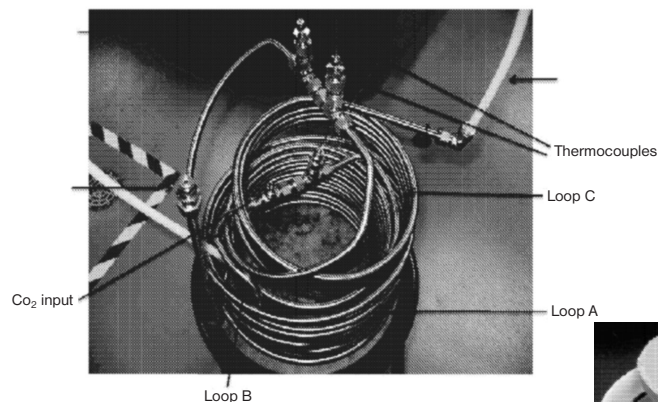
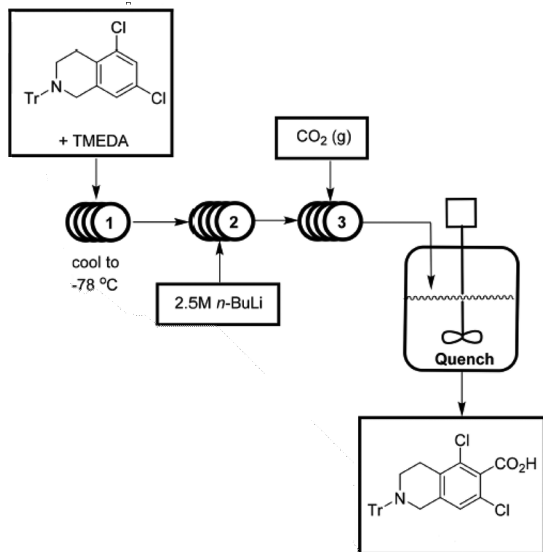
17. ábra. A technológia második lépésének összefoglaló ábrája: redukció amination [11]



18. ábra. Hidrogénezés kaszkádszerűen kapcsolt kevert tartályreaktorokban – sematikus ábrázolás az UCB szabadalmi leírásából [14]

3. Lifitegrast [15]

Szabadalom birtokosa	Szabadalom birtokosának székhelye	Gyógyszer neve	Hatóanyag neve	Terápia, felhasználás
SARcode	USA (Megvásárolta 2013-ban a Shire [USA]; a Shire-t megvásárolta 2018-ban a Takeda Pharmaceutical Co. [Japán]; 2019-ben a Novartis [Svájc] megállapodást kötött a lifitegrasthoz kapcsolódó jogok megvásárlásáról.)	Xiidra®	lifitegrast	kerato-conjunctivitis sicca elleni szer
A folyamatos technológia előnye	Javult a kitermelés, a tisztaság és az alacsony hőmérsékletű reakció reprodukálhatósága.			
Elért eredmények	4–5 kg-os méretben 97–98%-os tisztasággal, $\eta = 88–91\%$, összesen 22 kg.			
A kivitelezett reakció				
Leírás	A reaktorok anyaga rozsdamentes acél cső, belső átmérőjük 5/16" (kb. 7,9 mm). A 19. ábrán lévő 1. reaktor hossza 14 láb (kb. 4,3 m), a 2. reaktoré (20. ábra) 22 láb (6,7 m). A 3. reaktor hosszát nem közölték. A 2,5 M <i>n</i>-butil-lítium minősége állandóbbnak bizonyult az 1,5 M-os reagenshez képest, ezért a töményebbet alkalmazták, de csak szűrés után, mert a benne lévő szennyeződések tönkretették volna a HPLC-pumpákat. Oldószer: tetrahidrofuran, kiinduló: $w = 10\%$. Hőmérséklet: $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, aceton–szárazjég fürdőben (21. ábra). A 2. és a 3. reaktor után 3-3 statikus keverőt is alkalmaztak. Az 1. reaktor az oldat hűtésére, a 2. a lítium-organikus vegyület képzésére, a 3. reaktor a szén-dioxiddal való reakcióra szolgál. A kvencselést kevert tartályreaktorban végezték 2 M sósavban, a terméket etil-acetáttal extrahálták. A melléktermék [$\text{BuLi} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{valériánsav}$, $\text{op.} = (-20\text{ }^{\circ}\text{C})$] nem optimált áramlási sebesség mellett belefagy a 3. reaktorba, és ez dugulást okoz. Áramlási sebesség: 1. reaktor: 102 ml/perc, 2. reaktor: 120 ml/perc, 3. reaktor: $> 120\text{ ml/perc}$.			



20. ábra. A 19. ábrán látható 1–3 reaktorok – fénykép a SARcode szabadalmi leírásából [15]

21. ábra. A 20. ábra feltekerített reaktorainak hűtésére szolgáló edény – fénykép a SARcode szabadalmi leírásából [15]

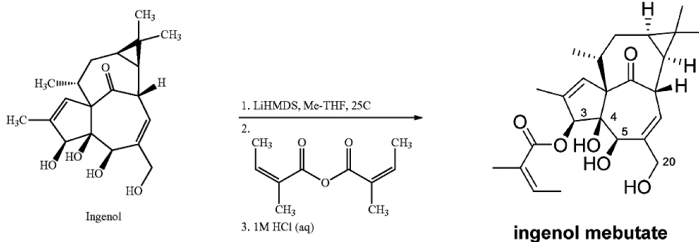


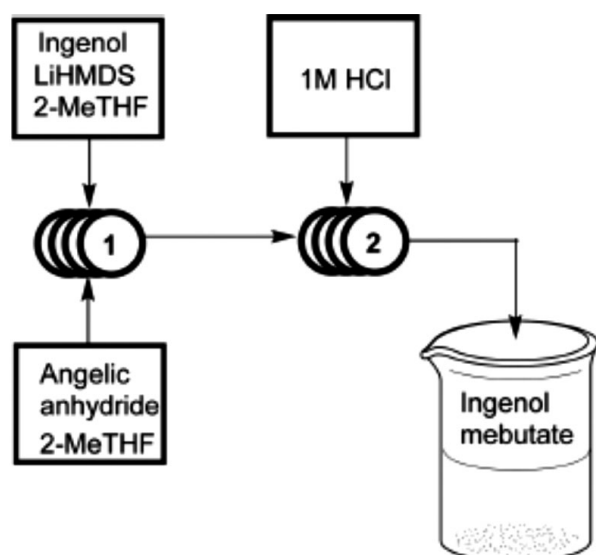
4. Crizotinib [14]

Szabadalom birtokosa	Szabadalom birtokosának székhelye	Gyógyszer neve	Hatóanyag neve	Terápia, felhasználás
Asymchem	(USA) Kína	Xalkori® (Pfizer [17])	crizotinib	kemoterápiás szer, ALK-inhibitor; nem kisjeles tüdőrák esetén alkalmazható
A folyamatos technológia előnye	Jobb kitermelés, nagyobb kapacitás és kedvezőbb anyagfelhasználás.			
Elért eredmények	I. $\eta = 80\text{--}90\%$, 93% -os tisztaság mellett		II. $\eta = 83\%$, 99% -os tisztaság mellett kb. 40 dkg	
A kivitelezett reakció	The reaction scheme shows the synthesis of crizotinib in two steps. Step 1: 4-methoxy-N-Boc-piperidine (a piperidine ring with a methoxy group at the 4-position and a Boc-protected nitrogen) reacts with 5-bromopyridine (a pyridine ring with a bromine atom at the 5-position). The reaction conditions are KO-<i>t</i>-Bu in THF, yielding an intermediate in 80-90% yield. Step 2: The intermediate reacts with triisopropylborane ((<i>i</i>-PrO)₃B) and <i>n</i>-BuLi in THF, yielding crizotinib in 83% yield. Crizotinib is a piperidine ring with a Boc-protected nitrogen and a 5-(diisopropylboranomethyl)pyridin-2-yl group at the 1-position.			
Leírás	A Pfizer közleményéhez [17] képest jóval olcsóbb kiinduló anyagokból egy intermedier gyártására folyamatos szintézismódszert dolgoztak ki kis méretben. I. lépés. Oldószer: hangyasavtartalmú tetrahidrofuran. Reaktor: csőreaktor feltekerített csőből. Hőmérséklet: 50–60 °C, tartózkodási idő: 1–10 perc. Kvencselés kevert tartályreaktorban vízzel, majd extrakció etil-acetáttal. Bepárlás. II. lépés. Oldószer: tetrahidrofuran. Reaktor: feltekerített csőreaktor. Hőmérséklet: (–25)–(–30) °C, tartózkodási idő 1–10 perc. Kvencselés kevert tartályreaktorban vízzel, kémhatás beállítása sósavval pH = 3–5 közé, majd extrakció etil-acetáttal. Bepárlás. Átkristályosítás metil-<i>terc</i>-butil-éter-etil-acetát keverékből. További információ csak a kínai szabadalomban elérhető.			

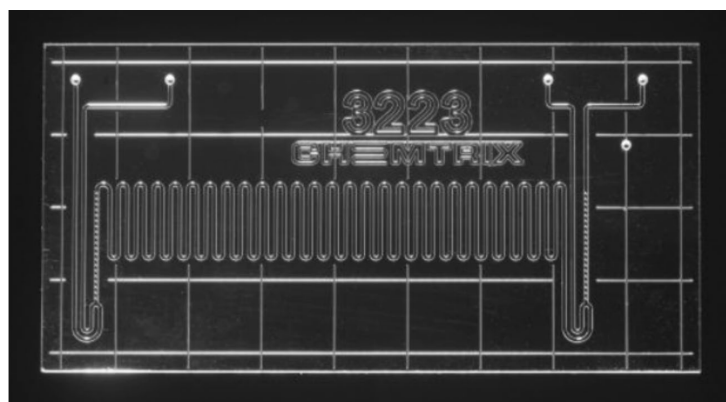


5. Ingenol-mebutát [18]

Szabadalom birtokosa	Szabadalom birtokosának székhelye	Gyógyszer neve	Hatóanyag neve	Terápia, felhasználás
Alphora	Kanada (Az Eurofins CDMO leányvállalata)	Picato® [19] (LEO Laboratories Ltd. <i>Engedély visszavonva.</i>)	ingenol-mebutát	<i>aktinikus keratózis</i> kezelésére
A folyamatos technológia előnye	Javított regioszelektivitás.			
Elért eredmények	Pusztán mg-os tételben, szerény kitermeléssel (40%), de a szakaszoshoz képest jobb regioszelektivitással.			
A kivitelezett reakció				
Leírás	Az ingenol növényi eredetű anyag, melynek acilezését folyamatos kémiai eljárással is megvalósították. A reakcióvezetés nehézsége, hogy kizárólag a 3-as hidroxilcsoport acileződjen, ezt korábban aceton alkalmazásával, az 5-ös, 20-as hidroxilcsoportok védelmével valósították meg (22. ábra). A reakciót lítium-bisz(trimetilszilil)-amid (0,25 M) és angelikasav-anhidrid (0,25 M) használatával 0 °C-on, sósavas (1 M) megbontással (25 °C) hajtották végre. Alkalmazott oldószer: 2-metil-tetrahidrofuran. Eddig feltáratlan okokból a folyamatos reaktorban végzett reakció regioszelektívebb volt (40%-ban a várt termék), mint a szakaszos eljárásban végrehajtott reakció; valamint így mellőzni lehetett a védőcsoportok alkalmazását is. A reaktorokról részleteket nem közöl azon felül, hogy többek között alkalmaztak Chemtrix Labtrix Microreactor #3223-at is (23. ábra).			



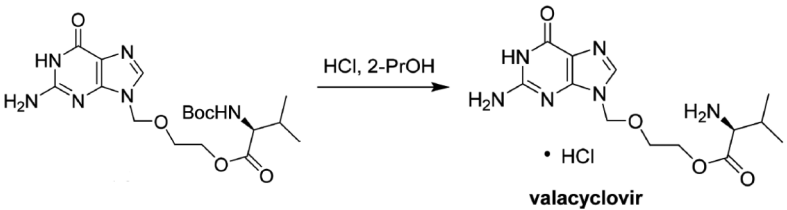
22. ábra. Az ingenol-mebutát előállítása laboratóriumi méretben [11]



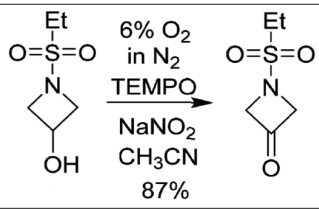
23. ábra. Chemtrix Labtrix Microreactor #3223 [20]



6. Valacyclovir [21]

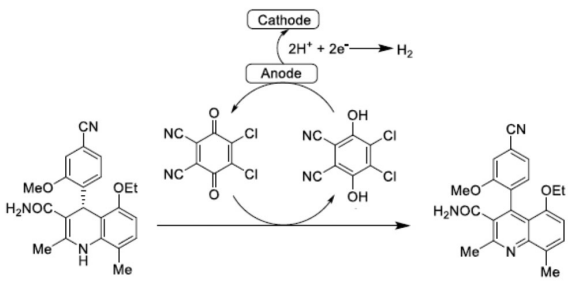
Szabadalom birtokosa	Szabadalom birtokosának székhelye	Gyógyszer neve	Hatóanyag neve	Terápia, felhasználás
Aurobindo	India	Valtrex®	valacyclovir	antivirális szer
A folyamatos technológia előnye	Javult a tisztaság és a kitermelés.			
Elért eredmények	31 g termék $\eta = 65\%$, 99% -os tisztaság mellett.			
A kivitelezett reakció				
Leírás	Herpeszvírus elleni generikus hatóanyag. Az alkalmazott reaktorról csak annyi tudható, hogy mikroreaktor volt. Az utolsó reakciólépést végezték folyamatos technológiával: egyszerre védőcsoport-eltávolítás és sóképzés. <i>Reakciókörülmények:</i> Boc-L-valacyclovir 10%-os metil-alkohol–metilén-kloridos (1:3) oldatát 8 ml/perc és 2½ M sósav metil-alkoholos–vizes (1:4) oldatát 5,5 ml/perc áramlási sebességgel egyszerre vezették be a mikroreaktorba, ami 80 °C-os volt. Tartózkodási időt nem közöltek. A feldolgozást szakaszosan végezték, 0–5 °C között tartva a folyamatot: a vizes fázis kémhatását trietil-aminnal pH = 2,5–2,8 közé állították be, majd etil-alkohol hozzáadásával kikristályosították a terméket, melyet szűréssel választottak el.			

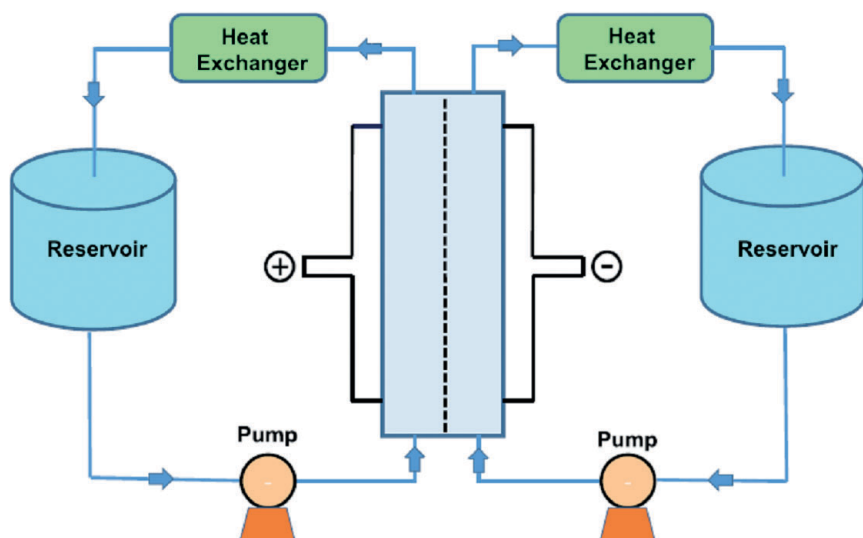
7. Baricitinib [22], [23]

Szabadalom birtokosa	Szabadalom birtokosának székhelye	Gyógyszer neve	Hatóanyag neve	Terápia, felhasználás
Lilly	USA	Olumiant®	baricitinib	közepes és súlyos <i>rheumatoid arthritis</i> és <i>atópiás dermatitis</i> kezelésére
A folyamatos technológia előnye	Biztonságosabb és hatékonyabb oxidálás, nincs szükség nagy berendezésekre.			
Elért eredmények	19 g, $\eta = 87\%$			
A kivitelezett reakció				
Leírás	Szelektív immunszuppresszáns, JAK (Janus-kináz) inhibitor. Igen erős szer, 2 és 4 mg/dózis. [24] Egy fontos intermediér egy lépéses szintézisét kísérleti mértékben folyamatos technológiával is megvalósították, és a szabadalomban ezt is publikálták. Érdekesége: oxidáció folyamatos technológiájú megvalósítása oxigéngázzal. A reaktorról nem közöltek részleteket. <i>Körülmények:</i> négy betáplálás 1. TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil) acetonitriles oldata, 12,3 µl/perc. 2. Nátrium-nitrit vizes oldata, 36 µl/perc. 3. Kiinduló anyag ecetsavas-acetonitriles (1:6) oldata, 11,6 µl/perc. 4. 6,259% oxigén és nitrogén elegye, 5,791 mmol/perc. Back pressure: 3447,38 kPa (500 psi). Tartózkodási idő: 12 óra. Nyers termék $\eta = 98\%$, feldolgozás szakaszos technikával (vízre öntés, DIPEA-val kémhatás beállítása pH = 7-re, extrakció etil-acetát–heptán 9:1 elegyével, majd a szerves fázisok egyesítése, oldószercserre: izopropil-alkoholra).			



8. Finerenon [25]

Szabadalom birtokosa	Szabadalom birtokosának székhelye	Gyógyszer neve	Hatóanyag neve	Terápia, felhasználás
Bayer	Németország	– (Klinika II.)	finerenon	nemszteroid mineralokortikoid antagonist, II. típusú cukorbetegség kezelésére
A folyamatos technológia előnye	Elektrokémiai oxidáció és redukció folyamatos reaktorban megvalósítva; tisztább elegyek, méretnövelhető elektrokémiai megvalósítás. Antropizomerek keverékének szétválasztása után a melléktermék újrahasznosítása.			
Elért eredmények	Összesen kb. 200 kg, klinikai vizsgálatokhoz, $\eta = 96\%$, $> 99,5\%$ tisztaság mellett.			
A kivitelezett reakció				
Leírás	Több példát írtak le 10–36 g-os méretek között. Mind az elektrokémiai oxidáció, mind a redukció megvalósítására alkalmas, a 24. ábra szerinti, <i>Nafion</i>® membrános készüléket alkalmazták. <i>Körülmények:</i> 2% DDQ (5,6-diciano-2,3-diklór-1,4-benzokín) és 10 mmol Ag^+ ($n/n = 1:100$) alkalmazása mellett 300 mV feszültségen 180 °C töltést engedtek át a rendszeren 2 óra alatt. Oldószerek: acetonitril tetraetilammónium-[tetrafluoroborát]-tal vagy metanol-dimetilformamid (1:4) tetraetilammónium-[tetrafluoroborát]-tal (0,055 M) és ecetsavval (0,17 M). Elektrodok: 100 cm²-es platinázott titán munkaelektrod, grafit segédelektrod. Tömegáram: 50 kg/óra cellánként.			



24. ábra. Áramlós elektrokémiai cella vázlata a finerenon szintézisének oxidációs vagy redukciós lépéséhez [12]

IRODALOM

- [11] D. Hughes, Applications of Flow Chemistry in Drug Development: Highlights of Recent Patent Literature Org. Process Res. Dev. (2018) 22/1, 13–20.
- [12] D. Hughes, Applications of Flow Chemistry in the Pharmaceutical Industry–Highlights of the Recent Patent Literature Org. Process Res. Dev. (2020) 24/10, 1850–1860.
- [13] vaborbactam: WO2016/100043
- [14] brivaracetam: WO2017/076737
- [15] lifitegrast: WO2016/049509
- [16] crizotinib: CN105906656
- [17] A Pfizer metódusa: Org. Process Res. Dev. (2011), 15, 1018–1026.
- [18] ingenol mebutate: US2017/0190652
- [19] EMA-határozat: EMA/H/A-20/1489/C/002275/0030: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/picato>
- [20] reactor #3223: Continuous Flow Chemistry 1.1.2.1./fig.14.: <https://repository.library.northeastern.edu/files/neu:cj82q387p/fulltext.pdf>
- [21] valacyclovir: WO2017/149420
- [22] baricitinib folyamatos: WO2016/205487
- [23] baricitinib szakaszos: Incyte Co., U.S. Patent 8,158,616B2
- [24] EMA Olumiant® alkalmazási előírás: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_hu.pdf
- [25] finerenone: WO2017/032678
- [26] copanlisib: US2017/0327505
- [27] copanlisib: US2018/0282337
- [28] canagliflozin: CN106866645
- [29] metronidazole: CN110156694
- [30] flibanserine: WO2020/026162
- [31] flibanserine: Bana P., Szigetvári Á., Kóti J., Greiner I. Flow-oriented synthetic design in the continuous preparation of the aryl piperazine drug flibanserine, React. Chem. Eng. (2019) 4, 652–657.

A linkek utolsó elérése: 2022. január 24.