

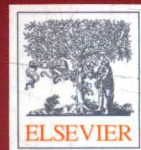
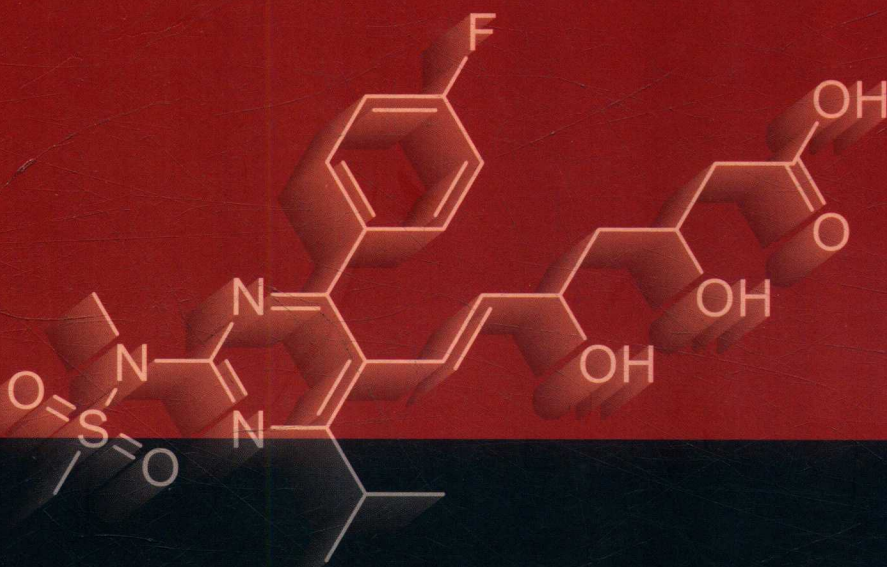
Practical Process Research and Development: A Guide for Organic Chemists

有机合成工艺研究与开发

(原著第二版)

(美) 尼尔 G. 安德森 著
Neal G. Anderson

陈芬儿 主译



化学工业出版社

Practical Process Research and Development:

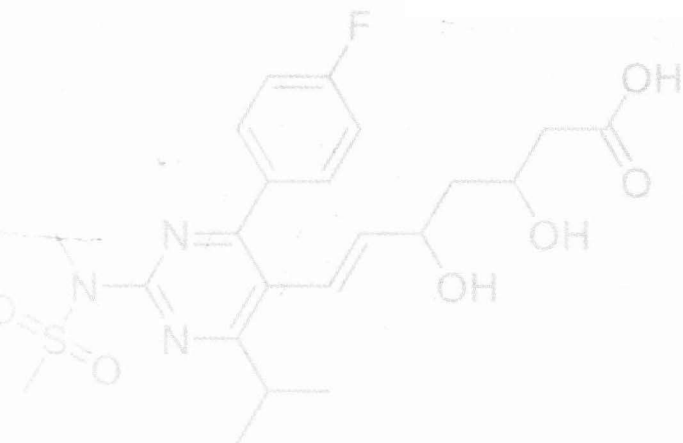
A Guide for Organic Chemists

有机合成工艺研究与开发

(原著第二版)

(美) 尼尔 G. 安德森 著
Neal G. Anderson

陈芬儿 主译



化学工业出版社

· 北京 ·

本书集合了作者 30 多年来在工艺研究与开发方面的经验,详细讲解了将目标化合物投放到市场必须经历的所有步骤,手把手的、一步一步地剖析有机工业开发中出现的可能问题,包括合成路线、试剂、溶剂的选择,催化反应的优化,手性合成以及绿色化学合成。重点强调小分子化学制备中产生稳定的、实用的、节约成本的工艺。它将整个工艺优化分解为路线、试剂、溶剂的选择,反应条件的开发,反应后处理,结晶,等等。适用于制药、精细化学工业制造和农用化学品制造业中的有机工艺研发。

本书适合有机合成工作者,制药企业、精细化工行业、农业化学品企业等相关领域技术研发人员和管理人员。

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.
3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519
Tel: (65) 6349-0200; Fax: (65) 6733-1817

Practical Process Research and Development: A Guide for Organic Chemists, 2nd edition
Neal G. Anderson
Copyright © 2012 by Elsevier. All rights reserved.
ISBN 978-0-12-386537-3

This translation of Practical Process Research and Development: A Guide for Organic Chemists, 2nd edition by Neal G. Anderson was undertaken by Chemical Industry Press and is published by arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

Practical Process Research and Development: A Guide for Organic Chemists, 2nd edition by Neal G. Anderson 由化学工业出版社进行翻译,并根据化学工业出版社与爱思唯尔(新加坡)私人有限公司的协议约定出版。

有机合成工艺研究与开发 (陈芬儿 主译)

ISBN 978-7-122-31792-6

Copyright © 2018 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from Elsevier (Singapore) Pte Ltd. Details on how to seek permission, further information about the Elsevier's permissions policies and arrangements with organizations such as the Copyright Clearance Center and the Copyright Licensing Agency, can be found at our website: www.elsevier.com/permissions.

This book and the individual contributions contained in it are protected under copyright by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. and Chemical Industry Press (other than as may be noted herein).

This edition is printed in China by Chemical Industry Press under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in the People's Republic of China only, excluding Hong Kong SAR, Macau SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the contract.

本书简体中文版由 Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 授权化学工业出版社在中国大陆地区(不包括香港、澳门特别行政区以及台湾地区)出版与发行。未经许可之出口,视为违反著作权法,将受民事和刑事法律之制裁。

本书封底贴有 Elsevier 防伪标签,无标签者不得销售。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2013-5860

注 意

本书涉及领域的知识和实践标准在不断变化。新的研究和经验拓展我们的理解,因此须对研究方法、专业实践或医疗方法做出调整。从业者和研究人员必须始终依靠自身经验和知识来评估和使用本书中提到的所有信息、方法、化合物或本书中描述的实验。在使用这些信息或方法时,他们应注意自身和他人安全,包括注意他们负有专业责任的当事人的安全。在法律允许的最大范围内,爱思唯尔、译文的原文作者、原文编辑及原文内容提供者均不对因产品责任、疏忽或其他人身或财产伤害及/或损失承担责任,亦不对由于使用或操作文中提到的方法、产品、说明或思想而导致的人身或财产伤害及/或损失承担责任。

图书在版编目(CIP)数据

有机合成工艺研究与开发 / (美) 尼尔 G. 安德森 (Neal G. Anderson) 著; 陈芬儿主译.

—北京: 化学工业出版社, 2018.6

书名原文: Practical Process Research and Development: A Guide for Organic Chemists

ISBN 978-7-122-31792-6

I. ①有… II. ①尼… ②陈… III. ①有机合成 IV. ①O621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 054425 号

责任编辑: 李晓红

装帧设计: 刘丽华

责任校对: 宋 夏

出版发行: 化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 装: 中煤(北京)印务有限公司

710mm×1000mm 1/16 印张 25½ 字数 519 千字 2018 年 8 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价: 148.00 元

版权所有 违者必究

译序

《Practical Process Research and Development: A Guide for Organic Chemists》第一版（1999）的中译本《实用有机合成工艺研发手册》于2011年由科学出版社出版，并获得了国内有机合成化学，特别是精细有机化工和原料药制造工程等领域读者的好评。之后 Anderson 博士对第一版进行了大量的补充、调整和修订，并于2012年出版了第二版。

2014年化学工业出版社的李晓红编辑希望本人对第二版进行翻译以飨读者时，我欣然接受此重任。本书早该与读者见面的，但因工作繁忙，断断续续经过了近三年的时间才终告完成。

本书适合从事有机化学、药物化学和农药化学等领域的研究人员参考，对从事上述领域工艺技术开发的企业工程师也有所借鉴。特别是对从事上述领域的高等学校的本科生、硕士研究生及博士研究生甚至博士后跨入工业界有所裨益，可谓是雪中送炭。

在本书的翻译过程中得到了我的博士后（吴妍、熊方均），博士生（颜琳洁、王海峰、万正勇、刘前、卢羿蓓、金凯军）和硕士生们（王佳琦、许灵均、王亚峰）等的帮助。我研究中心的教师彭海辉、梁观峰、程荡、黄则度和孟歌分别对第1~3章，第4、5、12章，第6、7章，第8~11章，第13~17章进行了认真细致的审读和修改。在此，我对他们的辛苦付出表示由衷的感谢。

由于译者水平所限，书中难免会有疏漏和不妥之处，敬请广大读者批评指正。

陈芬儿

复旦大学手性分子不对称催化与合成工程研究中心
上海市手性药物不对称催化制造工程研究中心

2018年5月

序

20 世纪 70 年代我第一次对化学工艺过程、发展及工业化产生了兴趣，尽管有独立的出版物，特别是美国默克公司工艺研发部门的出版物，但并没有专业的书籍或刊物指导我。直到 20 世纪 90 年代，首先由 Lee、Robinson^[1]和 Repic^[2]等人编写了相关书籍和专业期刊。2000 年 Neal Anderson 编写了《有机合成工艺研究与开发》第一版，书中包含务实而系统的研究方法，并以实现大规模生产为宗旨，该书的出版立即吸引了我。

2000 年之后出现了许多涵盖工艺研发各个方面的书籍（前言中有详细的列表介绍），但这些书籍主要的焦点是合成化学，在优化、安全、后处理和产品分离、固体产品的物理形态等方面没有给予足够的重视，而这些是大规模生产和制造非常重要的因素。由于工艺研发综合了有机化学、物理化学和化学工程，因此有机化学行业需要了解化学工程原理以及它们如何影响工艺过程，反过来化学工程师也必须了解有机化学的基础知识。单独有机化学知识不足以开发制造工艺。

因此，我们高兴地看到《有机合成工艺研究与开发》（英文版）第二版的出版，其重点再次回到了实用性，给没有经验的化学工艺师提供了很多经验技巧，即使是像我这样的老前辈也可以从作者那里学到一些技巧。虽然作者将重点放在了制药行业的工艺发展进程，但其他行业如精细化学品、农用化学品、染料化学和香精香料的读者都可以从这本书的案例研究和内部讨论中受益。

该书对大学的学生和教师意味着什么？他们可以从一个有经验的化学家如 Neal Anderson 那里学到什么？首先他们会发现一个相当陌生的以有机化学为基础的章节标题；在前几章中首先强调安全性，这种写法并不常见，但显然作者是借此强调安全在工艺研发中的重要性。最近美国大学发生的几起事故也说明学术界更应该重视这个问题。总之，安全是大规模生产必须重视的第一要素。学生将会了解到危险化学品是可以放大生产的，但更重要的因素是如何放大。

其次，学生将学习和了解化学反应与反应机理在产品开发和大规模生产中的重要性。只有了解了化学反应及添加次序，包括反应容器内的单一化学步骤，才能控制它，而工业制造最重要的是维持控制以确保重复性和高品质的产品。

第三，学生将会学习如何分析，特别是过程分析和数据分析，这对工艺过程极为重要。分析杂质的成因有助于开发新的减少杂质的工艺过程，或者采用后处理或结晶策略除去它们，以确保生产合格的产品。另外，从实验室到工厂，相同原料和

溶剂的成分也会有不同。而这些琐碎的问题显然需要实验来检验，因此，学生应该做到提前思考与计划。

第四，学生读了这本书后，很快就会意识到当反应停止时化学过程并没有结束，在大规模生产中并不能简单地使用蒸发反应溶剂、柱色谱分离来提纯产物。反应混合物经常需要进行淬灭和后处理，分离产物是工艺过程中最基本的也是必须进行精心设计的过程，然后再进行优化。Neal 告诉读者怎么做才能够达到最佳效果。

第五，学生将学习到反应时间是大规模生产中一个非常重要的因素，延长反应时间或后处理时间可以导致产物产量和质量的差异，有经验的工艺化学家认为反应时间是将工艺过程从实验室转移到工厂大规模制造过程中重要的一点。在实验过程中采用预估反应时间的方法可以防止发生意外。工艺化学家发现“如果他/她没有做好准备”，那么实验过程中“任何可能都会出错”。在每一个章节，Neal 都给读者提供了一些实用技巧，以避免出现问题，如同哲学上描述的“凡事预则立”。不过这样的问题也可能偶尔发生在工厂，因此 Neal 专门整理了一个章节，即故障排除，给读者介绍他在解决这方面问题的经验。随着 1997 年期刊“Organic Process Research and Development”的发展，现在有了更多的有关问题和解决方案在文献中发表，但在这些文章中往往只有一个单一的段落突出显示此类问题，在该书的这个章节或其他章节中这些会被重点强调或作为参考。

经验丰富的工艺研发从业人员也将享受阅读作者关于此主题的设计和案例分析，以及实用技巧。所有这些都将增加他们的知识并且因此得到激励。

虽然我和我的同事（包括 Neal Anderson）从事工艺化学课程教学，但我的梦想是希望有一天有更多的大学，而不是目前的一所或两所大学，从有机化学和化学工程的交接点出发来开发工艺化学的基本原理课程，通过一个过程友好的方式进行化学反应的基础研究。但是这个理想需要走很长的路。而与此同时，我们必须依靠有经验的过程化学家来撰写书籍和传递知识。2000 年，我认为，Neal 的书是工艺化学方面最好的书，阅读了该书的第二版，我仍然没有改变我最初的看法。

我个人认为活性药物成分（和农用化学品及其他活性分子）的结构变得越来越复杂，给现代工艺化学家带来了巨大挑战。合成第一千克药物分子的时间期限越来越短，而人力资源往往分散在很多项目，所以很多工艺化学家在一个项目中面临着更大的压力。保留现有发展路线，而不是设计大规模生产所面临的压力是巨大的，但风险（安全、质量和大规模合成的失败）也意味着开发新的合成方法的必要性，并是长期项目的最佳选择。然而目前“短期项目”很盛行。

对于后一阶段的项目，特别是如果采纳质量源于设计（quality by design, QBD）的方法来理解设计空间（反应变量对产率和产品质量的影响）时，会有更多的机会充分了解化学反应。在大学的化学课程中很少讲授统计学方法进行优化，在优化过程中统计学方法的使用相比于时间优化的单变量（一般在高校开展），对合成过程中

每一步的设计空间的表征是很重要的。

不论工艺研发发展到何种方向，其目的均为更好、更快、低成本并使用更少的资源。阅读该书获得的实际知识和了解的行业技巧，都能够真正帮助所有读者达到设定的目标，并享受有机工艺研究与开发这个课题。

特里沃·莱尔德

(Trevor Laird)

科技创新事务所，英国

“Organic Process Research and Development” 期刊编辑

参考文献

- [1] Lee, S.; Robinson, G. *Process Development: Fine Chemicals from Grams to Kilograms*. Oxford: Oxford University Press, 1995.
- [2] Repic, O. *Principles of Process Research and Chemical Development in the Pharmaceutical Industry*. New York: Wiley-Interscience, 1998.

前言

“在科学方面有一个趋势，即专业知识越来越细分。因为我们过于专注细节导致错过了整体。”

——Linda S. Birnbaum, 国家卫生科学研究所所长
[Hogue, C. *Chem. Eng. News* 2009, 87(5), 26.]

“科学发现在于见人之所能见和想人之所不能想。”

——Albert Szent-Gyorgyi, 匈牙利生物化学家, 1937年诺贝尔奖获得者

过去的十年里, 在文章、综述及书籍中, 以及电子书、博客和网络上有大量有关工艺化学的技术信息。借助这么多的可用信息, 工艺化学家和工程师不断扩大和深化相关基础知识。因此我认为本版中所呈现的内容比上一版更高级。

这个版本的重点与上一版相同: 为“小分子”制备提供全面、逐步的有机制备工艺研究与开发的方法。该方法体现在章节的次序安排中。本书讨论了怎样进行和为什么进行这样的操作, 然后通过成功案例说明原理。书中很少有方程式, 主要包括一些读者可能陌生的有价值的方程。通过了解工艺和操作中“怎么做”和“为什么”, 读者有能力制订出切实可行的方法解决目前工艺过程中所面临的挑战。我选择用来说明实际的例子, 以及工艺过程中许多其他有趣的例子, 都在参考文献中引用了。相对于上一版, 本版中大部分材料是全新的: 几乎 85% 的参考文献发表于 1999 年以后。

这个版本包括许多新的或扩展的主题。第 2 章, 安全及注意事项是新设立的章节。在该章节中, 我积极提倡安全注意事项来引导安全、可靠、高效工艺的发展, 而不是强调安全的限制和负面效应。第 3 章, 工艺路线的选择, 随着绿色化学的发展路线得到了扩展, 并且强调生物催化是一种更高效的设计路线。第 4 章, 试剂的选择, 强调了生物催化和相转移催化的应用。在第 5 章中扩展研究了溶剂的影响。第 8 章侧重在试点工厂中大规模生产和制造过程, 以及在实验室中的实际考虑。因为早期的工艺研究工作发现第 8 章不太适用, 因此我把它与其他章节分开来; 然而, 理解这一章的注意事项能够加快新化学实体 (NCEs) 和活性药物成分 (APIs) 的规模化和发展。第 10 章是新增章节, 重点讨论金属有机反应的优化方法。第 11 章后处理是扩展最多的章节。第 12 章中详细地介绍了许多结晶的例子。第 13 章, 产物

的最终形态,包括一部分基因毒性杂质和大部分多晶型。第14章主要讨论连续反应。第15章精炼过程是新增章节。第16章概述了工艺过程和实施。因为手性合成已经编进工艺化学,因此读者可以在这本书中找到手性操作和减少手性损失的方法。

近期的文献十分强调绿色化学。近几十年来,化学家和工程师们一直努力减少浪费,降低成本制造,并设计大规模生产及常规的原料药制造过程中的安全措施。把这些因素与其他因素结合作为“绿色化学”,能够推进工艺化学的发展。绿色化学的例子贯穿在整本书中。我期待有一天绿色化学能够成为工艺研究的重要部分,而不是我们努力把这些进展贴上绿色化学的标签。

在实验室、中试工厂和生产中,安全是最需要考虑的因素。在本版中,我试图利用文中的这些词语使人们注意安全和安全操作。在图中我经常提及淬灭剂,因为过量的淬灭剂是有害的;理想的情况是,每一种合成转化用的淬灭和后处理条件都应该在合成方案下面描述。而后处理和分离不应该在与它们不相关的讨论中进行描述。通过回顾这本书和引用的参考文献中的操作,读者可以开始考虑开发安全的实验条件。进行任何大规模反应前,首先应该进行合适的安全性研究(化学危险性评估、毒理学研究和潜在的环境影响)。读者必须承担他或她自己及附近环境的安全责任。

有许多人帮助我准备这本书。感谢德地氏(De Dietrich)的提姆·埃尔斯,迪迪埃·班诺特,戴夫·伯迪克,富·卡特,雷·康罗,迈克·克鲁斯克,戴夫·尼斯,高志农,马克·哈尔彭,彼得·哈林顿,加尔特·胡伊斯曼,约翰·奈特,特雷弗·莱尔德,威廉·梁,刘建伟,汉斯·马格,安·纽曼,比尔·纽金特,韦恩·斯劳森,戴维·史奴顿,麦克·斯坦,安迪·蒂斯代尔,艾伦·苔丝,伊丽莎白·维达斯,罗布·沃特迈尔,史蒂芬·韦斯曼和格雷格·费德罗兹非常有益的讨论和信息。感谢那些参与我短暂课程的人,感谢他们的反馈和经验分享。感谢 PerkinElmer Informatics (CambridgeSoft 公司前身)提供一份详细的化学结构图,在这本书中用来表示结构和反应。最后,我要感谢安德里安·谢勒和 Elsevier 出版社的路易莎·哈钦斯在这个项目上的信任及继续支持本版书籍。

这本书中的信息应该被看作是指导原则,而不是严格的规定。我总是对那些与原则相反的例子感兴趣。我也欢迎大家指出书中不可避免的错误。

尼尔 G. 安德森

符号说明

- acac** 乙酰丙酮, 2,4-乙酰基丙酮阴离子
- ALARP** 最低合理可行原则; 一种限制原料药中杂质的方法
- API** 原料药, 活性药物成分
- AUC** 曲线下的面积
- AZ** 阿斯利康制药有限公司
- BINAP** 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦或(±)-2,2'-双-(二苯膦基)-1,1'-联萘
- BINOL** 联萘酚, 2,2'-二羟基-1,1'-联萘
- BMS** 百时美施贵宝公司
- Bn** 苄基
- Boc** 叔丁氧羰基, 或叔丁氧甲酰基
- BSE** 牛海绵状脑病, 又名“疯牛病”
- Bz** 苯甲酰基
- Cbz** 苄氧甲酰或苄氧羰基, 又名 Z
- CDI** *N,N'*-羰基二咪唑
- cGMP** 现行良好的生产规范
- CIAT** 结晶诱导的不对称转化
- CIDR** 结晶诱导的动力学拆分
- cis** 顺式
- CMC** 化学、制造和控制, NDA 的一部分
- CMO** 合同加工外包
- COD** 1,5-环辛二烯
- CoG** 货物成本(估计), 产品成本
- CPP** 关键工艺参数
- CQA** 关键质量属性
- CRO** 委托合同研究
- CSA** 樟脑磺酸
- CTAB** 十六烷基三甲基溴化铵
- Cy** 环己基
- DABCO** 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷
- DAST** (二乙氨基)三氟化硫
- dba** 二亚苄基丙酮
- DBDMH** 1,4-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲
- DBN** 1,5-二氮杂双环[4.3.0]十一碳-7-烯
- DBU** 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
- DCC** 二环己基碳二亚胺
- DCM** 二氯甲烷
- DCU** 二环己基脲
- de** 非对映体过量, 即为所需非对映体 A 的百分含量与所不期望的非对映异构体 B 的百分含量的差值
- DEA** 美国禁药取缔机构
- DEAD** 偶氮二甲酸二乙酯
- DEM** 二乙氧基甲烷
- DIAD** 偶氮二甲酸二异丙酯
- DIPHOS** 1,2-双(二苯基膦基)乙烷
- DCHA** 二环己胺
- DMAc** 二甲基乙酰胺
- DMAP** 4-二甲氨基吡啶
- DMCC** 二甲氨基甲酰氯
- DME** 乙二醇二甲醚
- DMF** *N,N*-二甲基甲酰胺
- DMI** *N,N*-二甲基咪唑啉酮
- DMSO** 二甲基亚砷
- DoE** 实验设计
- dppe** 1,2-双(二苯基膦基)乙烷
- dppbenz** 1,2-双(二苯基膦基)苯
- dppf** 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
- DQ** 设计资格, 工艺验证的一部分
- dr** 非对映异构体比例
- DSC** 差示扫描量热法
- EDCI** 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺, 又名 EDC
- ee** 对映体过量, 即所需的对映体 A 的百分含量与不需要的对映体 B 的百分含量

的差值

EGBE 1-丁氧基-2-乙醇
ELSD 蒸发光散射探测器
EMA 欧洲药品管理局, 前身为 EMEA
EPA 美国环境保护局, 简称美国环保局
eq. 物质的量
er 对映异构体比例
ESI 电喷射离子化技术
FBRM 聚焦光束反射测量
FDA 美国食品药品监督管理局
FMEA 失效模式及其影响分析
fp 闪点, 在火源的存在下, 蒸汽开始燃烧的温度
FTE 全时当量, 一名 CRO 研究人员在合同框架内为客户工作
FTIR 傅里叶变换红外光谱
GC 气相色谱法
GLP 良好的实验室规范
GMP 良好的生产规范
GRAS 一般认为是安全的
GSK 葛兰素史克
GTI 基因毒性杂质
HILIC 亲水相互作用液相色谱
HMDS 六甲基二硅氮烷, 六甲基二硅胺
HMPA 六甲基磷酰三胺
HOBt 1-羟基苯并三唑
HOSu *N*-羟基丁二酰亚胺
HPLC 高压液相色谱, 或高效液相色谱
HPLC-MS 高效液相色谱-质谱联用
HTS 高通量筛选
HTST 短时高温加工, 一般适用于连续作业
ICH 人用药品注册要求国际协调会议
ICP-MS 电感耦合等离子体质谱
ID 内径
IND 新药研究中的应用
IP 知识产权
IPC 过程控制
IQ 安装资格, 工艺验证红外的部分
IRMS 同位素比质谱法

Lasentec 通过聚焦光束反射测量法监测结晶化的装置
LD₅₀ 50%测试动物的致死剂量
LEL 爆炸下限, 最低可爆炸极限
LFL 燃烧下限, 最低可燃度极限
LOD 检测极限; 干燥损失
LOQ 检测极限
MCR 多组分反应
MEK 甲基乙基酮
2-Me-THF 2-甲基四氢呋喃
MIBK 甲基异丁基酮, 5-甲基-2-戊酮
MOM 甲氧基甲基
MOP 甲氧基丙基
mp 熔点
Ms 甲磺酸根
MS 质谱法
MTBE 甲基叔丁基醚
Mtr 4-甲氧基-2,3,6-三甲苯磺酰基
neat 无溶剂
NBS *N*-溴代琥珀酰亚胺
NCS *N*-氯代琥珀酰亚胺
NCE 新化学实体, 潜在的原料药开发中的复合物
NDA 新药申请
NIR 近红外光谱
NLT 不少于
NMM *N*-甲基吗啉
NMO *N*-甲基氧化吗啉, *N*-甲基吗啉-*N*-氧化物
NMP *N*-甲基吡咯烷酮
NMR 核磁共振光谱
NMT 至多
NOR 正常操作的范围
OB 氧气平衡
OD 外径
OFAT 一次一个参数, 又名 OVAT
OQ 操作资格, 工艺验证的一部分
OVAT 一次一个可变, 又被称为 OFAT
PAR 经证实的可接受的范围
PAT 工艺分析技术

PCR 聚合酶链反应
PDE 每日允许暴露量
PEG 聚乙二醇
PFD 工艺流程图
PGME 1-甲氧基-2-丙醇
PGI 潜在基因毒性杂质
pI 等电点
PMB 对甲氧基苄基
PPE 个人防护设备
PPQ 工艺性能评定
PQ 绩效考核; 为工艺验证检验设备和软件
PSD 粒径分布
PTC 相转移催化, 或相转移催化剂
PTS 来自 α -维生素 E 的表面活性剂
QA 质量分析部门
QbD 设计质量
QC 质量控制
RCM 关环复分解反应
Re 雷诺数
RFQ 请求报价, 咨询 CRO 或 CMO 关于某个项目提交投标
RH 相对湿度
RI 折射率
RME 反应质量效率
ROI 炽灼残渣
RT 室温
Sc CO₂ 超临界二氧化碳
SFC 超临界流体色谱
SiO₂ 硅胶
SMB 模拟移动床色谱
SOP 标准操作规程
SPC 统计过程控制
TBAB 四丁基溴化铵
TBDMS 叔丁基二甲基硅
TCCA 1,3,5-三氯异氰尿酸
TD₅₀ 50%的测试动物产生肿瘤时的剂量
TEMPO 2,2,6,6-四甲基哌啶-氮氧化物, 一种用于氧化的自由基催化剂

TES 三乙基硅烷
Tf 三氟甲磺酰基
TFA 三氟乙酸
TGA 热重分析
THF 四氢呋喃
THP 四氢吡喃-2-基
TLC 薄层色谱
TMS 三甲基硅烷
TMT 2,4,6-三巯基-1,3,5-三嗪, 去除多价阳离子的试剂
tox batch 一批用于毒理学筛选的材料
TPPO 三苯氧磷
trans 反式
Ts 对甲苯磺酰基
TTC 毒理学关注的阈值
TWA 时间加权平均, 一天 8 小时允许暴露量
UEL 爆炸上限, 最高可爆炸极限
UFL 燃烧上限, 最高可燃度极限
UHPLC 超高效液相色谱
USP 美国药典
UV 紫外
VOC 挥发性有机物
WFE 刮膜式蒸发器
XRPD X 射线粉末衍射
Z 苄氧羰基, 或苄氧甲酰基, 又名 Cbz

文中所用非法定计量单位与法定计量单位的换算关系:

1 in = 0.0254 m

1 lb = 0.45359237 kg

1 psi = 6894.76 Pa

1 bar = 10⁵ Pa

1 Torr = 133.322 Pa

1 mmHg = 133.3223684 Pa

1 atm = 101325 Pa

1 gal(美制干货) = 4.40488377086 L

1 gal(美制湿货) = 3.785411784 L

目 录

第 1 章 概述	001
1.1 引言	001
1.2 大规模生产中设备注意事项	006
1.3 大规模生产的优化操作	010
1.4 专利方面的考虑	013
1.5 总结与展望	013
参考文献	016
第 2 章 工艺过程的安全	019
2.1 引言	019
2.2 使用环境危险化合物的注意事项	020
2.3 化合物的毒理学危险	021
2.4 化学反应危险的控制	025
2.5 安全的前景	036
参考文献	037
第 3 章 合成路线的选择	041
3.1 引言	041
3.2 绿色化学的思考	043
3.2.1 分析废物流 (绿色化学第一原则)	048
3.2.2 原子经济性 (绿色化学第二原则)	050
3.2.3 更低危险性的合成步骤 (绿色化学第三原则)	051
3.2.4 减少使用保护基 (绿色化学第八原则)	052
3.2.5 催化 (绿色化学第九原则)	054
3.2.6 直接分离 (绿色工程第三原则)	055
3.2.7 汇聚式合成, 低产率步骤的位置和拆分	056
3.2.8 重排和多组分反应	060
3.3 生物转化	062
3.4 决定药物合成路线所需的调研	064

3.5	CoG 的估算	064
3.6	总结与展望	069
	参考文献	073
第 4 章	试剂的选择	079
4.1	引言	079
4.2	生物催化	082
4.3	强碱	086
4.4	相转移催化	089
4.5	多肽偶联	096
4.6	氧化	099
4.7	还原	101
4.8	叔丁基氧羰基 (Boc) 的去除	103
	参考文献	104
第 5 章	溶剂的选择	108
5.1	引言	108
5.2	使用共沸物时选择的溶剂	121
5.3	选择溶剂以增加反应速率, 减少杂质生成	125
5.4	溶剂中的杂质和反应溶剂	128
5.5	水作为溶剂	133
5.6	溶剂的替代	137
5.7	无溶剂反应	140
5.8	总结与展望	141
	参考文献	143
第 6 章	水分的影响	149
6.1	引言	149
6.2	水分的检测和定量	152
6.3	常规有机工艺去除水分	153
6.3.1	通过空气引入水分	154
6.3.2	通过溶剂引入水分	154
6.3.3	通过试剂引入水分	154
6.3.4	通过工艺流程引入水分	155
6.4	在何处监测和控制水分含量	157

6.5	移除和消耗水	158
6.6	水分起关键性作用的操作	160
6.7	展望	162
	参考文献	163
第7章	过程分析、控制和技术规格	166
7.1	引言	166
7.2	理解过程分析背后的关键细节	169
7.3	过程分析方法优化工艺的好处	172
7.4	过程控制	173
7.5	技术规格	176
7.6	过程分析技术	179
7.7	总结和展望	179
	参考文献	180
第8章	放大中要考虑的实际问题	182
8.1	引言	182
8.2	安全：惰性气体可降低风险	184
8.3	温度的控制	186
8.4	非均相工艺和搅拌问题	186
8.5	加料及混合问题	188
8.6	溶剂的选择	192
8.7	简单的工序	194
8.8	工艺过程中过程控制的影响	195
8.9	使用挥发性反应物和使用压力时要考虑的问题	196
8.10	有效的后处理和分离过程中要考虑的实际问题	198
8.11	千克级实验操作中还需考虑的问题	200
8.12	总结与展望	200
	参考文献	201
第9章	通过降低杂质含量来优化反应	204
9.1	简介	204
9.2	非均相工艺的优点与限制	206
9.3	通过减少起始原料的降解来减少副产物	207
9.4	pH值的控制	208

9.5	加料顺序、加料时间和加料的间隔时间	210
9.6	温度的控制	215
9.7	后处理过程中减少杂质的产生	216
9.8	氢化过程中的影响因素	217
9.9	实验的统计学设计	218
9.10	反应动力学	220
9.11	其他加料工艺或连续工艺	221
9.12	展望	222
	参考文献	223
第 10 章	金属有机反应的优化	226
10.1	引言	226
10.2	化学活化改进反应条件	231
10.3	尽量减少副反应的操作	232
10.4	杂质的影响	237
10.5	非均相反应的考察	243
10.6	展望和总结	244
	参考文献	246
第 11 章	后处理	253
11.1	引言	253
11.2	反应的淬灭	254
11.3	萃取	263
11.4	活性炭及其他吸附剂	270
11.5	过滤去除杂质	271
11.6	去除金属盐类和金属	272
11.7	生物催化反应的淬灭和后处理	277
11.8	色谱法	278
11.9	后处理的展望	280
	参考文献	281
第 12 章	结晶与纯化	285
12.1	引言	285
12.2	缓慢施加结晶驱动力——晶种	290
12.3	冷却结晶	291

12.4	浓缩结晶	293
12.5	添加反溶剂结晶	293
12.6	反应结晶	294
12.7	处理和分离水溶性产物	300
12.8	晶型	302
12.9	对映异构体结晶的处理	307
12.10	工业结晶指南	308
12.11	展望	309
	参考文献	311
第 13 章	终产物的形式及杂质	315
13.1	引言	315
13.2	原料药中理化性质的注意事项与终产物形式的选择	318
13.3	原料药中杂质的注意事项	324
13.4	基因毒性杂质	327
13.5	药用物质的稳定性	335
13.6	总结与展望	337
	参考文献	337
第 14 章	连续操作	343
14.1	引言	343
14.2	微反应器及工艺放大使用的小内径管式反应器	346
14.3	使用管式反应器或大内径反应器进行的连续操作	349
14.4	总结与展望	353
	参考文献	354
第 15 章	以简单性及耐用性为目标的工艺优化	359
15.1	引言	359
15.2	物料平衡的重要性	363
15.3	技术转移操作的文案工作	363
15.4	工艺优化的案例	365
15.5	总结与展望	370
	参考文献	371