研究论文

阿昔莫司的连续流合成

郭嘉彬[1]，陈成富[2,3]，张乃华[2,3]，王　伟[2,3]，张贵民[1,2,3]*

（1. 山东中医药大学药学院，山东济南 250355；2. 鲁南制药集团股份有限公司，山东新时代药业有限公司，山东临沂 273400；3. 山东省手性制药技术创新中心，山东临沂 276005）

摘要：阿昔莫司（**1**）主要用于治疗高脂血症。该研究以 2,5- 二甲基吡嗪（**3**）为起始物料，用串联的连续流反应方案代替釜式反应，利用连续流微反应器传热和传质效率高的优点，提高了反应的选择性；利用其持液量小的特点，增强了反应安全性，最终实现了 **1** 的连续流全合成。总收率 86.94%（以 **3** 计），纯度 99.24%。该技术不仅大幅度提升了生产效率和安全性，而且工业化设备占地面积小、改造成本低、生产过程绿色无污染，经济效益和社会效益较高。

关键词：连续流；微反应器；阿昔莫司；氧化；降血脂药

中图分类号：TQ460.6；R972^{+}.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2026)07-0764-04

引用：郭嘉彬, 陈成富, 张乃华, 等. 阿昔莫司的连续流合成[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(7): 764-767. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.07.003

Continuous-flow Synthesis of Acipimox

GUO Jiabin[1], CHEN Chengfu[2,3], ZHANG Naihua[2,3], WANG Wei[2,3], ZHANG Guimin[1,2,3]*

(*1. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355; 2. New Time Pharmaceutical Co., Ltd., Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 273400; 3. Shandong Technology Innovation Center of Chirality Pharmaceutical, Linyi 276005*)

ABSTRACT: Acipimox (**1**) is mainly used for the treatment of hyperlipidemia. In this study, 2,5-dimethylpyrazine (**3**) was used as the starting material, and a continuous flow reaction scheme in series was adopted instead of the batch reaction to obtain **1**. By taking advantage of the high heat and mass transfer efficiency of the continuous flow microreactor, the selectivity of the reaction was improved. By taking advantage of the small liquid holding capacity of the continuous flow microreactor, the safety of the reaction was enhanced, and the continuous flow total synthesis of **1** was ultimately achieved. The total yield was 86.94 % (based on **3**), and the purity was 99.24 % . This technology not only significantly enhances production efficiency and safety, but also features a small equipment footprint, low renovation costs, and a green and pollution-free production process, resulting in high economic and social benefits.

Key Words: continuous flow; microreactor; acipimox; oxidation; hypolipidemic agent

阿昔莫司（acipimox，**1**），化学名为 5- 甲基吡嗪 -2- 羧酸 -4- 氧化物，由美国辉瑞（Pfizer）公司研发，1985 年首次在意大利上市，是一种能减少脂肪组织脂解作用的烟酸类衍生物，临床上主要治疗对其他治疗方案无反应的高脂血症患者。**1** 于 1988 年被我国列入国家基本药物品种目录，目前国内已申报厂家有鲁南制药、四川豪运药业等。**1** 具有作用强、不良反应少、耐受性好、适合长期用药等特点。

1 的合成主要是先合成中间体 5- 甲基吡嗪 -2- 羧酸（**2**），然后经氧化得到目标产物[1-2]，比较有代表性的 2 种合成路线如图 1 所示。

收稿日期：2025-08-12

作者简介：郭嘉彬，硕士研究生，专业方向：化学原料药工程化开发。

通信作者：张贵民，研究员，从事药物研发及工程化的研究。

路线一[3]：邻苯二胺（**8**）和丙酮醛（**7**）在 60 ～ 80 ℃经催化剂焦亚硫酸钠催化环合，反应 0.5 ～ 2.0 h 后得到 3- 甲基苯并吡嗪（**6**）；**6** 在高锰酸钾作用下，于 100 ～ 103 ℃反应 1.0 ～ 4.0 h，氧化开环，紧接着用硫酸在 105 ～ 125 ℃下酸化和脱羧，得到 **2**。该路线所合成的 **2** 纯度较高（99.50%），但路线较长，导致成本高、收率低，不适合工业化生产。

路线二[1,4]：以 2,5- 二甲基吡嗪（**3**）为原料，在 85 ～ 92 ℃经高锰酸钾直接氧化制得 **2**。陈文华等[4]提出了一种使用蒸馏连续回收套用 **3** 来生产合成 **2** 的方法，即用高锰酸钾对过量的 **3** 进行氧化，再利用其与水共沸的特性，通过蒸馏连续回收套用 **3** 以继续氧化反应，提高了原料利用率。该路线合成 **2** 的收率为 80%（以 **3** 计），精制后纯度 99.40%。然而，该路线反应选择性差、原料多次回收套用，后处理复杂，排废量大，造成环境污染。

文献[1]报道，以过氧化氢为氧化剂，于 70 ℃、钨酸钠催化条件下对 **2** 进行氧化，可制得 **1**，收率 84%（以 **2** 计），精制后纯度 99.93%。因此，采用 **3** 经高锰酸钾氧化直接得到 **2** 的钾盐，再与钨酸钠和过氧化氢反应，经盐酸酸化析出 **1** 的合成方案，具有合成路线短、收率较高等优点，是合成 **1** 的优选路线。本研究选用这一路线设计 **1** 的连续流合成工艺。

连续流微通道反应技术是一种通过泵输送物料并以连续流动模式来进行化学反应的技术，具有传热和传质高效、返混低、能严格控制反应参数、反应过程绿色安全等优点[5]。本研究借助连续流技术，实现对反应物配比及反应过程的精细控制，提升了 **1** 和 **2** 合成反应的选择性（减少或避免产生表 1 所示的杂质），同时简化了后处理流程，最终达到提高产物纯度与收率、节约生产成本的目的[6-14]。

1 的连续流合成设计主要有 3 个难点。①化合物 **3** 在经高锰酸钾氧化过程中会产生氢氧化钾，碱性环境会降低高锰酸钾的氧化性，不利于 **3** 的氧化反应进行，具体过程如图 2 所示；②反应产生的固体二氧化锰不仅可能堵塞微反应器，还会促进过氧化氢分解，影响化合物 **2** 的氧化反应；③化合物 **2** 的水溶性差，不利于连续流反应的进样操作。

本研究采用稀硫酸溶液中和反应生成的氢氧化钾，增强高锰酸钾的氧化能力，促进化合物 **3** 的连续流氧化反应，得到的反应液经降温模块降温后，进入过滤器，滤除固体二氧化锰后再与钨酸钠水溶液和过氧化氢溶液进行连续流氧化，最终得到的反

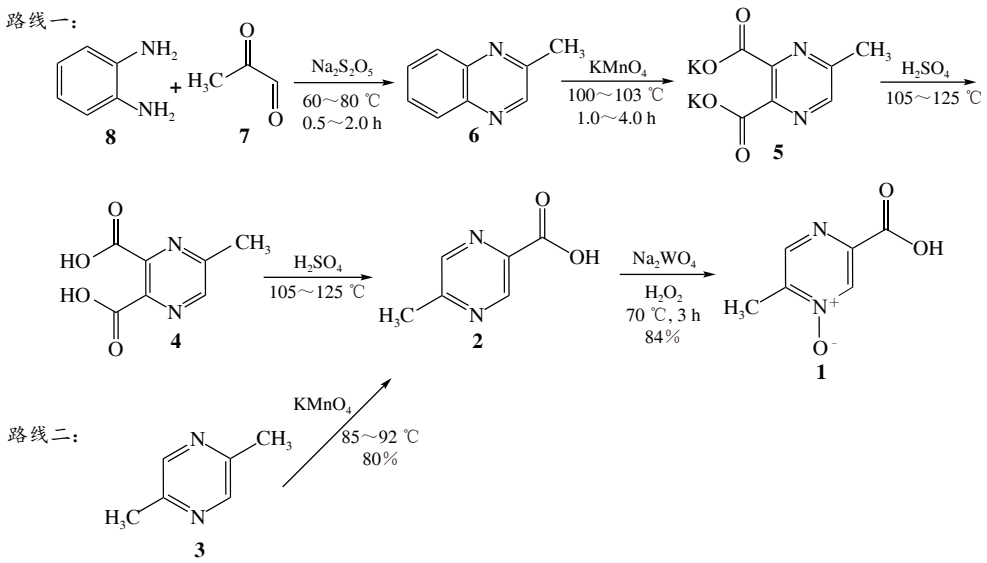
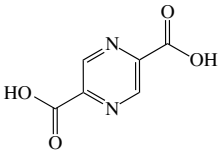
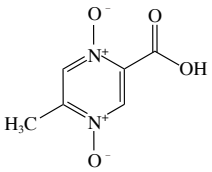
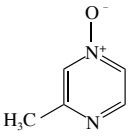
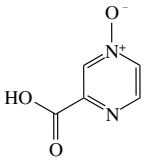
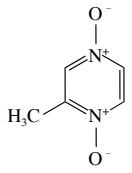


图 1　1 的文献合成路线

Fig.1　Synthetic Routes of **1** in the Literature

表 1　1 合成过程中易产生的多种杂质 [1)]

Tab.1　Impurities Derived in the Synthetic Process of **1**

杂质结构	杂质编号	产生原因	解决方案	传统工艺杂质含量 /%	连续流工艺杂质含量 /%
	杂质 A	高温反应时 **3** 被高锰酸钾过度氧化而产生	连续流技术能抑制返混，且传质和传热效率高，能抑制过度氧化	7.918	0.075
	杂质 B	**2** 的釜式氧化过程中，1 位 N 可能会被局部过量的过氧化氢氧化	连续流反应能严格控制反应过程中的物料配比，几乎不产生 **2** 的过度氧化杂质	3.256	0.022
	杂质 C	在 **2** 的氧化过程中，高温脱羧产生	连续流反应在反应器内停留时间短，能抑制该杂质的产生	2.744	0.015
	杂质 D	杂质 A 的 N 原子被过氧化氢氧化后，因邻位的羧基脱去产生	连续流合成 **1** 的过程中几乎不产生杂质 A，消除了杂质 D 产生的前提	1.061	0.012
	杂质 E	由杂质 B 脱羧产生	连续流反应抑制了 **2** 的过度氧化，几乎不产生杂质 B	0.962	0.010

注：[1)] 表中所列杂质含量均为反应液取样后经 HPLC 检测，以峰面积归一化法计算所得。

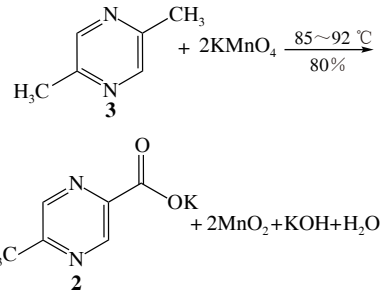


图 2　3 的氧化过程

Fig.2　The Oxidation Process of **3**

应液为 **1** 钾盐溶液，使用盐酸将反应液调至 pH 2 ～ 3 后抽滤得到的白色固体即为 **1**，收率 86.94%，纯度 99.24%，相关工艺流程如图 3 所示。

综上所述，本研究设计的 **1** 连续流合成反应有以下优势。①反应选择性好，相较于传统釜式反应，能严格控制 **3** 和高锰酸钾溶液的比例，并抑制反应液的返混，反应产生的杂质大幅减少（表 1）；②反应自动化程度显著提升，连续流反应中的 **2** 和 **1** 均以钾盐形式存在，便于进样与反应液流出，简化了后处理；③使用过滤器滤除反应副产物 MnO_2，减少了氧化剂分解对氧化反应的影响；④连续流反应的反应规模小、储液量低，相较于传统釜式工艺更安全。该连续流合成方案，实现了 **1** 的两步连续流串联合成，大幅提高了反应的选择性、反应进行程度和生产效率，安全性高，且绿色清洁，适用于 **1** 的工业化合成。

实验部分

3 的水溶液：将 **3**[50.00 g，0.46 mol，安耐吉（上

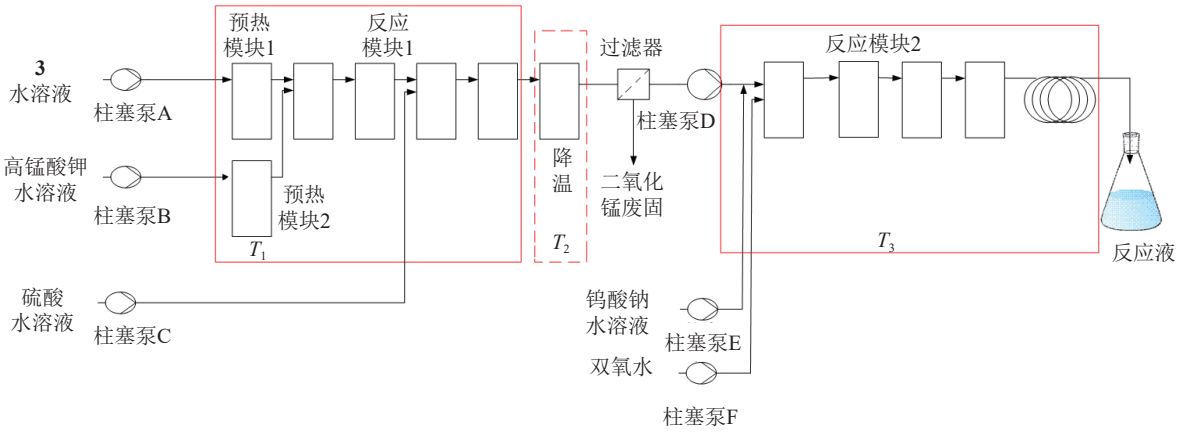


图 3　连续流微反应器流程图

Fig.3　Schematic Diagram of Continuous Flow Microreactor

海）医药化学有限公司］溶解在纯化水 450.00 g 中，配制成 10%的 **3** 水溶液。

高锰酸钾溶液：将高锰酸钾固体（160.75 g，1.02 mol，国药集团化学试剂有限公司）溶解在纯化水 3 054.25 g 中，配制成 5%的高锰酸钾溶液。

钨酸钠水溶液：将钨酸钠固体（5.00 g，0.02 mol，天津市瑞金特化学品有限公司）溶解在纯化水 95.00 g 中，配制成 5%的钨酸钠溶液。

硫酸：将浓硫酸（45.31 g，0.47 mol，西陇科学股份有限公司），缓慢滴加到纯化水 181.28 g 中，配制成 20%硫酸。

用柱塞泵 A 将 **3** 水溶液以 5.00 g/min 的流量泵入连续流反应器（康宁反应器技术有限公司，G1 型 SiC 反应器）的预热模块 1，升温至 T_1(90 ℃)；用柱塞泵 B 将高锰酸钾溶液以 32.15 g/min 的流量泵入预热模块 2，升温至 T_1(90 ℃)。2 种物料经预热模块加热后进入反应模块 1 混合、反应。调节反应模块 1 的温度为 T_1(90 ℃)，停留时间 t_1 为 1 min，用柱塞泵 C 以 2.26 g/min 的流量泵入 20%硫酸溶液，调节反应温度为 T_1(90 ℃)，停留时间 t_2 为 1 min；然后进入降温模块，降温至 T_2(25 ℃)，进入过滤器，滤除二氧化锰固体。滤液用柱塞泵 D 以 39.00 g/min 的流量泵入反应模块 2，同时用柱塞泵 E、柱塞泵 F 分别以流量 2.00 和 0.54 g/min 的流量泵入 5%钨酸钠溶液和 35%过氧化氢溶液。在反应模块 2 中，调节温度为 T_3(50 ℃)，停留时间 t_3 为 2 min，进入延长管中继续保温反应，设置 t_4 为 20 min，反应液流出进入收集瓶中。

向反应液中滴加浓盐酸调至 pH 2 ～ 3，于 0 ～ 5 ℃搅拌析晶 4 ～ 6 h，析出大量白色固体，抽滤，所得固体于 50 ℃减压干燥，得白色固体 **1**(61.95 g，86.94%)。纯度 99.24%［HPLC 归一化法：色谱柱 YMC Triart C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5.0 μm）；流动相 A 为 0.1%高氯酸溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—5 min，B 0；5—25 min，B 0—15%；25—45 min，B 15%—50%；45—50 min，B 50%；50—60 min，B 50%—0）；柱温 25 ℃；检测波长 277 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL。**1** 保留时间为 19.6 min］。mp 188.3 ～ 189.0 ℃（分解）［文献[2]：188.0 ～ 189.5 ℃（分解）］。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.89(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.65(s, 1H), 2.51(s, 3H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6) δ: 163.9, 147.4, 146.3, 145.8, 134.5, 14.2；ESI-HRMS(*m/z*): 155.045 5 $[M+H]^+$。

参考文献：

[1]　褚延军, 提文利, 程磊, 等. 阿昔莫司的合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(3): 315-316.

[2]　张贵民, 肖月华, 王洪刚, 等. 阿昔莫司的合成[J]. 中国医

（下转第 789 页）

conjugate pharmacokinetics and efficacy via modulating the stability and payload release efficiency [J]. *Front Pharmacol*, 2021, **12**: 687926.

[6] Beauchemin N, Arabzadeh A. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEACAMs) in cancer progression and metastasis [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2013, **32** (3/4): 643-671.

[7] Lu Y, Huang W J, Li Y X, *et al*. Leveraging artificial intelligence in antibody-drug conjugate development: from target identification to clinical translation in oncology [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2025, **9** (1): 374.

[8] Chatterjee S, Sinha S, Kundu C N. Nectin cell adhesion molecule-4 (nectin-4): a potential target for cancer therapy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, **911**: 174516.

[9] Li K Y, Zhou Y J, Zang M L, *et al*. Therapeutic prospects of nectin-4 in cancer: applications and value [J]. *Front Oncol*, 2024, **14**: 1354543.

[10] Challita-Eid P M, Satpayev D, Yang P, *et al*. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models [J]. *Cancer Res*, 2016, **76** (10): 3003-3013.

[11] Perez C A, Gandhi N J, Mosalpuria K, *et al*. Phase Ⅰ dose-escalation study of the next-generation nectin-4 targeting antibody-drug conjugate CRB-701 (SYS6002) in US and UK patients with urothelial cancer and other solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2025, **43** (5_suppl): 807.

[12] FANG P, YOU M, WEN H Y, *et al*. Structural basis of nectin-4 recognition by the antibody-drug conjugate 9MW2821 [J]. *J Biol Chem*, 2025, **301** (12): 110816.

[13] Holzlöhner P, Hanack K. Generation of murine monoclonal antibodies by hybridoma technology [J]. *J Vis Exp*, 2017 (119): 54832.

[14] Abdollahpour-Alitappeh M, Habibi-Anbouhi M, Balalaie S, *et al*. A new and simple non-chromatographic method for isolation of drug/linker constructs: Vc-MMAE evaluation [J]. *J HerbMed Pharmacol*, 2017, **6** (4): 153-159.

[15] Khoury R, Saleh K, Khalife N, *et al*. Mechanisms of resistance to antibody-drug conjugates [J]. *Cancers*, 2023, **24** (11): 9674.

[16] Panowski S, Bhakta S, Raab H, *et al*. Site-specific antibody drug conjugates for cancer therapy [J]. *MAbs*, 2014, **6** (1): 34-45.

（上接第 767 页）

药工业杂志, 2009, **40** (10): 724-725.

[3] 张瑞宽. 5-甲基吡嗪-2-羧酸的制备方法: CN02137987.4 [P]. 2003-01-22.

[4] 陈文华, 陈绘如, 张玉秀. 阿昔莫司的合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49** (2): 175-177.

[5] 骆广生, 吕成阳, 王凯, 等. 微化工技术[M]. 1版. 北京: 化学工业出版社, 2020: 10-27.

[6] Gutmann B, Weigl U, Cox D P, *et al*. Batch-and continuous-flow aerobic oxidation of 14-hydroxy opioids to 1,3-oxazolidines: a concise synthesis of noroxymorphone [J]. *Chemistry*, 2016, **22** (30): 10393-10398.

[7] 董阳阳. 金属卟啉催化氧气氧化2,5-二甲基吡嗪的研究 [D]. 北京: 北京工业大学, 2013: 1-10.

[8] Kon Y, Nakashima T, Yada A, *et al*. Pt-catalyzed selective oxidation of alcohols to aldehydes with hydrogen peroxide using continuous flow reactors [J]. *Org Biomol Chem*, 2021, **19** (5): 1115-1121.

[9] 丁全有, 黄长如, 李鹏飞. 连续流反应器及工艺设计[M]. 1版, 北京: 化学工业出版社, 2020: 1-3.

[10] Gutmann B, Cantillo D, Kappe C O. Continuous-flow technology: a tool for the safe manufacturing of active pharmaceutical ingredients [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2015, **54** (23): 6688-6728.

[11] 薛潇, 商敏静, 苏远海. 微反应器内药物连续流合成的研究进展[J]. 化工学报, 2024, **75** (4): 1439-1454.

[12] 刘全, 张钊, 邵先钊, 等. 连续流反应技术在药物分子合成中的研究进展[J]. 安徽化工, 2020, **46** (5): 11-13.

[13] 王淑娜, 刘波, 赵长森, 等. 连续流制备过氧化新癸酸叔丁酯[J]. 聚氯乙烯, 2024, **52** (7): 14-16.

[14] Mahbub P, Duke M. Scalability of advanced oxidation processes (AOPs) in industrial applications: a review [J]. *J Environ Manage*, 2023, **345**: 1-10.