



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108484607 A

(43)申请公布日 2018.09.04

(21)申请号 201810253318.9

(22)申请日 2018.03.26

(71)申请人 山东科兴生物制品有限公司

地址 250200 山东省济南市章丘区明水开发区创业路2666号

(72)发明人 郝志海 崔宁 张允 王翠翠
仇渡先 宋先显

(74)专利代理机构 上海精晟知识产权代理有限公司 31253

代理人 冯子玲

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61P 19/02(2006.01)

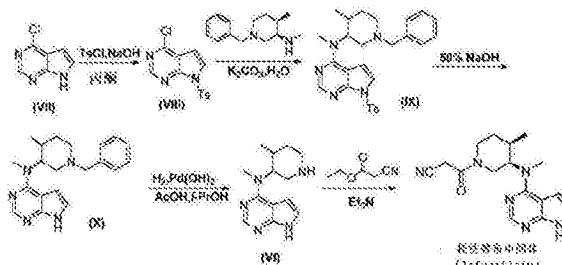
权利要求书1页 说明书6页 附图2页

(54)发明名称

枸橼酸托法替布的新型制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种枸橼酸托法替布的新型制备方法，具体地本发明提供了一种枸橼酸托法替布的制备方法，包括步骤将托法替布中间体粗品加入溶剂中在较高温度下溶解完全，加入药用活性炭和活性氧化铝搅拌吸附；过滤去除药用活性炭和活性氧化铝，向滤液中加入预冷的碱性水溶液，降温至0~5℃析晶，洗涤后干燥，获得托法替布中间体精制品；将一水柠檬酸溶于乙醇水溶液中，然后加入所述托法替布中间体精制品，析晶获得所述枸橼酸托法替布。本发明的方法可以显著降低托法替布中间体粗品中的难以去除的色素和杂质，进而获得高纯度的托法替布中间体精制品。



1. 一种枸橼酸托法替布的制备方法,其特征在于,所述方法包括步骤:

(1) 将托法替布中间体粗品加入溶剂中在较高温度下溶解完全,加入药用活性炭和活性氧化铝搅拌吸附;

(2) 过滤去除药用活性炭和活性氧化铝,向滤液中加入预冷的碱性水溶液,降温至0~5℃析晶,洗涤后干燥,获得托法替布中间体精制品;

(3) 将一水柠檬酸($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$)溶于乙醇水溶液中,然后加入所述托法替布中间体精制品,完全溶解后析晶,洗涤后干燥,获得所述枸橼酸托法替布。

2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(1)中,所述溶剂为乙醇。

3. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(1)中,所述药用活性炭的用量为所述托法替布中间体粗品质量的10~15%;和/或,所述活性氧化铝的用量为所述托法替布中间体粗品质量的5~15%。

4. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(1)中,加入药用活性炭和活性氧化铝后,搅拌吸附0~10min,然后降温至较低温度,在较低温度下搅拌吸附20~50min,然后升温至较高温度,继续搅拌吸附10~40min。

5. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(2)中,所述碱性水溶液为碳酸氢钠水溶液;优选地,所述碳酸氢钠水溶液的质量浓度为0.1%~1%。

6. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述托法替布中间体粗品中,托法替布中间体的HPLC的含量≤97%;优选地≤95%。

7. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(3)中,乙醇水溶液中乙醇和水的体积比为3:1~3。

8. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,制得的所述枸橼酸托法替布为晶体颗粒。

9. 一种枸橼酸托法替布原料药,其特征在于,所述枸橼酸托法替布原料药中含有HPLC纯度≥99%的枸橼酸托法替布晶体颗粒,并且所述枸橼酸托法替布通过权利要求1所述的方法制备而得。

10. 如权利要求9所述的枸橼酸托法替布原料药在制备治疗类风湿性关节炎的药物中应用。

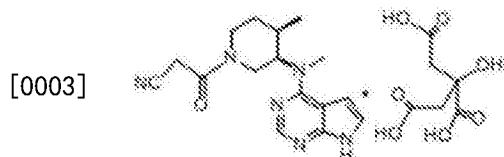
枸橼酸托法替布的新型制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医药领域,尤其涉及一种枸橼酸托法替布的新型制备方法。

背景技术

[0002] 枸橼酸托法替布(Tofacitinib citrate)为美国辉瑞公司(Pfizer)研发的一种Janus激酶抑制剂,其化学名称为3-{(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-哌啶-1-基]-3-氧代-丙腈枸橼酸盐,结构式如下:



[0004] 美国食品药品监督管理局(FDA)于2012年批准该药品上市,用于治疗对甲氨蝶呤治疗反应不足或不耐受的中度至重度活动性类风湿性关节炎(RA)。

[0005] 现有工艺中,使用N-甲基-N-[(3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基]-7-H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-胺为原料,在碱性条件下与氰乙酸酯类化合物反应制备托法替布,如专利文献WO2007012953A2中报道的制备方法,收率较低(约60%),副产物杂质较多,精制纯化工艺复杂,获得高纯度的精制枸橼酸托法替布成本较高。因此,本领域技术人员致力于优化制备枸橼酸托法替布的方法。

发明内容

[0006] 有鉴于现有技术的上述缺陷,本发明所要解决的技术问题是提供一种枸橼酸托法替布的新型制备工艺,在较低成本下获得高纯度的枸橼酸托法替布精制品。

[0007] 为实现上述目的,本发明的第一方面提供了一种枸橼酸托法替布的制备方法,所述方法包括步骤:

[0008] (1)将托法替布中间体粗品加入溶剂中在较高温度下溶解完全,加入药用活性炭和活性氧化铝搅拌吸附;

[0009] (2)过滤去除药用活性炭和活性氧化铝,向滤液中加入预冷的碱性水溶液,降温至0~5℃析晶,洗涤后干燥,获得托法替布中间体精制品;

[0010] (3)将一水柠檬酸(C₆H₈O₇·H₂O)溶于乙醇水溶液中,然后加入所述托法替布中间体精制品,完全溶解后析晶,洗涤后干燥,获得所述枸橼酸托法替布。

[0011] 在另一优选例中,所述步骤(1)中,所述溶剂为乙醇。

[0012] 在另一优选例中,所述步骤(1)中,所述药用活性炭的用量为所述托法替布中间体粗品质量的0.5~1.5%;和/或,所述活性氧化铝的用量为所述托法替布中间体粗品质量的0.5~1.5%。

[0013] 在另一优选例中,所述步骤(1)中,加入药用活性炭和活性氧化铝后,搅拌吸附0~10min,然后降温至较低温度,在较低温度下搅拌吸附20~50min,然后升温至较高温度,继续搅拌吸附10~40min。

[0014] 在另一优选例中,所述步骤(2)中,所述碱性水溶液为碳酸氢钠水溶液;优选地,所述碳酸氢钠水溶液的质量浓度为0.1%~1%。

[0015] 在另一优选例中,所述托法替布中间体粗品中,托法替布中间体的HPLC的含量≤97%;优选地≤95%。

[0016] 在另一优选例中,所述步骤(3)中,乙醇水溶液中乙醇和水的体积比为3:1~3。

[0017] 在另一优选例中,所述步骤(3)中,包括如下步骤:

[0018] 将一水柠檬酸($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$)溶于乙醇水溶液中,然后加入所述托法替布中间体精制品,加热回流至完全溶解,降温至30~40℃,在超声条件下加入预冷至0~5℃的水,其中,水添加速度为5ml/min,超声波频率为20kHz、功率为500~600W/kg溶液(以添加完成后的总体积计);水添加完成后,停止超声,维持溶液温度在0~5℃,保温析晶。

[0019] 在另一优选例中,所述枸橼酸托法替布为晶体颗粒。

[0020] 在另一优选例中,所述晶体颗粒的X-射线粉末衍射图谱在约9.89°、10.08°、12.77°、13.48°、15.51°处显示有特征峰。

[0021] 在另一优选例中,所述晶体颗粒的X-射线粉末衍射图谱在约3.24°、5.21°、6.72°、8.13°、9.89°、10.08°、11.66°、12.77°、13.48°、14.08°、15.51°、16.32°、19.04°、20.52°、21.83°、23.81°、24.36°、25.27°、26.78°、27.26°处显示有特征峰。

[0022] 本发明的第二方面,提供了一种枸橼酸托法替布原料药,其中,所述枸橼酸托法替布原料药中含有HPLC纯度≥99%的枸橼酸托法替布晶体颗粒,并且所述晶体颗粒的X-射线粉末衍射图谱在约9.89°、10.08°、12.77°、13.48°、15.51°处显示有特征峰。

[0023] 在另一优选例中,所述晶体颗粒的X-射线粉末衍射图谱在约3.24°、5.21°、6.72°、8.13°、9.89°、10.08°、11.66°、12.77°、13.48°、14.08°、15.51°、16.32°、19.04°、20.52°、21.83°、23.81°、24.36°、25.27°、26.78°、27.26°处显示有特征峰。

[0024] 在另一优选例中,所述枸橼酸托法替布通过本发明第一方面所述的方法制备而得。

[0025] 本发明的第三方面,提供了本发明第二方面所述的枸橼酸托法替布原料药在制备治疗类风湿性关节炎的药物中应用。

[0026] 技术效果

[0027] 本发明提供的枸橼酸托法替布的制备方法中,使用活性炭和活性氧化铝对托法替布中间体粗品中的难去除色素和杂质进行吸附,配合变温步骤可以显著降低托法替布中间体粗品中的难以去除的色素和杂质,进而获得高纯度的托法替布中间体精制品。通过本发明的方法可以高效的制备高纯度枸橼酸托法替布晶体颗粒,所制备的枸橼酸托法替布晶体颗粒流动性好,粒径均匀,在粒径增加的同时水中溶解度没有降低。

附图说明

[0028] 图1显示了托法替布中间体的典型合成路线;

[0029] 图2显示了枸橼酸托法替布结晶的X-射线粉末衍射图;

[0030] 图3显示了DSC结果;

[0031] 图4显示了对比例1中的HPLC检测图谱。

具体实施方式

[0032] 在描述本发明之前,应当理解本发明不限于所述的具体方法和实验条件,因为这类方法和条件可以变动。还应当理解本文所用的术语其目的仅在于描述具体实施方案,并且不意图是限制性的,本发明的范围将仅由所附的权利要求书限制。

[0033] 除非另外定义,否则本文中所用的全部技术与科学术语均具有如本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。如本文所用,在提到具体列举的数值中使用时,术语“约”意指该值可以从列举的值变动不多于1%。例如,如本文所用,表述“约100”包括99和101和之间的全部值(例如,99.1、99.2、99.3、99.4等)。

[0034] 虽然在本发明的实施或测试中可以使用与本发明中所述相似或等价的任何方法和材料,本文在此处例举优选的方法和材料。

[0035] 本发明提供了一种枸橼酸托法替布的制备方法,所述方法包括步骤:

[0036] (1) 将托法替布中间体粗品加入溶剂中在较高温度下(如约65℃)溶解完全,加入药用活性炭和活性氧化铝搅拌吸附0~10min,然后降温至较低温度(如约30~40℃),在较低温度下搅拌吸附20~50min,然后升温至较高温度(如约65℃),继续搅拌吸附10~40min;

[0037] (2) 过滤去除药用活性炭和活性氧化铝,向滤液中加入预冷的碱性水溶液,降温至0~5℃析晶,洗涤后干燥,获得托法替布中间体精制品;

[0038] (3) 将一水柠檬酸($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$)溶于乙醇水溶液中,然后加入所述托法替布中间体精制品,加热回流至完全溶解,降温至30~40℃,在超声条件下加入预冷至0~5℃的水,其中,水添加速度为5ml/min,超声波频率为20kHz、功率为500~600W/kg溶液(以添加完成后的总体积计);水添加完成后,停止超声,维持溶液温度在0~5℃,保温析晶,洗涤后干燥,从而获得枸橼酸托法替布晶体颗粒。

[0039] 托法替布中间体粗品的典型合成路线如图1所示,也可以从市场渠道购买获得,其HPLC检测方法为本领域已知的常规方法。

[0040] 本发明提供的枸橼酸托法替布精制方法,操作简单、批次间稳定性好,收率较高,使用活性炭和活性氧化铝对托法替布中间体粗品中的难去除色素和杂质进行吸附避免了多次结晶的繁琐操作。

[0041] 本发明人研究中,对多种吸附材料如活性炭、分子筛等进行了试验,意外发现,使用活性炭和活性氧化铝对托法替布中间体粗品中的难去除色素和杂质进行吸附,进而经过反复试验发现配合变温步骤可以将托法替布中间体粗品中的色素和杂质去除的更为彻底,进而能够获得高纯度的托法替布中间体精制品。在制备过程中活性氧化铝用量应低于托法替布中间体粗品质量的10%,用量过大将显著降低目标物质的收率。

[0042] 另外,在成盐结晶过程中,引入特定的超声条件可以高效的制备高纯度、大粒径的枸橼酸托法替布晶体颗粒,所制备的枸橼酸托法替布晶体颗粒流动性好,粒径均匀,可以进行直接压片,在粒径增加的同时水中溶解度没有降低,而且,加速试验表明本发明制备的枸橼酸托法替布晶体颗粒比常规方法制备的枸橼酸托法替布晶体颗粒更为稳定。

[0043] 下面结合具体实施例,进一步详陈本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不用以限制本发明的范围。下列实施例中未注明详细条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数按重量计算。以下实

施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

[0044] 实施例1

[0045] 将托法替布中间体粗品(HPLC纯度为约92%)2.0kg加入20L乙醇中,加热至65℃溶解完全后加入药用活性炭200g和活性氧化铝100g搅拌10min,然后持续搅拌下降温至10~15℃,维持30min后升温至65℃,持续搅拌30min后,趁热过滤。滤液中加入碳酸氢钠溶液50L(质量分数0.5%),降温至0~5℃,析晶6h后过滤,冷水洗涤后干燥,获得托法替布中间体精制品,收率89.4%,HPLC纯度为99.61%。

[0046] 将一水柠檬酸($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$)7.4g溶于150ml乙醇水溶液中(乙醇和水的体积比为3:2),然后加入托法替布中间体精制品10g,加热回流至完全溶解,降温至35℃,溶液转移至超声处理器中,在超声条件下加入预冷至5℃的水100ml,添加速度为5ml/min,超声波频率为20kHz、功率为500W/kg溶液(以添加完成后的总体积计);水添加完成后,停止超声,维持溶液温度在0~5℃,保温析晶2h,过滤后冷水洗涤,真空干燥,获得枸橼酸托法替布精制品,收率92.3%,HPLC纯度为99.93%。

[0047] 取上述制备的枸橼酸托法替布结晶,Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射图如图2所示,其在3.24°、5.21°、6.72°、8.13°、9.89°、10.08°、11.66°、12.77°、13.48°、14.08°、15.51°、16.32°、19.04°、20.52°、21.83°、23.81°、24.36°、25.27°、26.78°、27.26°处显示有特征峰(以20±0.2衍射角表示)。

[0048] 差热分析(DSC)结果如附图3所示,结果显示在212~214℃之间有吸热峰。因此熔点判定为212~214℃。

[0049] Malvern激光衍射法进行粒径检测,测定中值粒径(D50)为58.62μm。

[0050] 本实施例获得的枸橼酸托法替布精制品,XRPD检测结果显示其为新的晶型,并且晶体粒度较大、流动性好,非常便于原料药的后续使用。在35℃下,检测30分钟内的水中溶解度,检测结果表明水中溶解度可以达到18.67mg/ml。在温度为40±2℃、相对湿度为75±5%的条件下,进行加速试验,放置6个月后,HPLC纯度为99.87%,没有观察到含量明显升高的杂质,品相无明显变化,稳定性极好。

[0051] 实施例2

[0052] 将托法替布中间体粗品(HPLC纯度为约92%)1.0kg加入15L乙醇中,加热至65℃溶解完全后加入药用活性炭150g和活性氧化铝100g搅拌10min,然后持续搅拌下降温至10~15℃,维持30min后升温至65℃,持续搅拌35min后,趁热过滤。滤液中加入碳酸氢钠溶液40L(质量分数0.5%),降温至0~5℃,析晶6h后过滤,冷水洗涤后干燥,获得托法替布中间体精制品,收率86.3%,HPLC纯度为99.81%。

[0053] 将一水柠檬酸($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$)7.4g溶于200ml乙醇水溶液中(乙醇和水的体积比为3:2),然后加入托法替布中间体精制品10g,加热回流至完全溶解,降温至35℃,溶液转移至超声处理器中,在超声条件下加入预冷至5℃的水120ml,添加速度为5ml/min,超声波频率为20kHz、功率为600W/kg溶液(以添加完成后的总体积计);水添加完成后,停止超声,维持溶液温度在0~5℃,保温析晶2h,过滤后冷水洗涤,真空干燥,获得枸橼酸托法替布精制品,收率91.2%,HPLC纯度为99.91%。

[0054] XRPD检测结果显示特征峰与实施例1基本一致。差热分析(DSC)结果如实施例1一致。测得中值粒径(D50)为46.81μm。在35℃下,检测30分钟内的水中溶解度,检测结果表明

水中溶解度可以达到 18.35mg/ml 。在温度为 $40\pm2^\circ\text{C}$ 、相对湿度为 $75\pm5\%$ 的条件下,进行加速试验,放置6个月后,HPLC纯度为99.82%,没有观察到含量明显升高的杂质,品相无明显变化,稳定性极好。

[0055] 实施例3

[0056] 将托法替布中间体粗品(HPLC纯度为约92%)1.0kg加入10L乙醇中,加热溶解完全后加入药用活性炭100g和活性氧化铝150g搅拌10min,然后持续搅拌下降温至 $10\sim15^\circ\text{C}$,维持30min后升温至 65°C ,持续搅拌35min后,趁热过滤。滤液中加入碳酸氢钠溶液30L(质量分数0.3%),降温至 $0\sim5^\circ\text{C}$,析晶6h后过滤,冷水洗涤后干燥,获得托法替布中间体精制品,收率74.8%,HPLC纯度为99.65%。

[0057] 将一水柠檬酸($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$)7.4g溶于150ml乙醇水溶液中(乙醇和水的体积比为1:1),然后加入托法替布中间体精制品10g,加热回流至完全溶解,降温至 35°C ,溶液转移至超声处理器中,在超声条件下加入预冷至 5°C 的水100ml,添加速度为5ml/min,超声波频率为20kHz、功率为500W/kg溶液(以添加完成后的总体积计);水添加完成后,停止超声,维持溶液温度在 $0\sim5^\circ\text{C}$,保温析晶2h,过滤后冷水洗涤,真空干燥,获得枸橼酸托法替布精制品,收率88.6%,HPLC纯度为99.87%。

[0058] XRPD检测结果显示特征峰与实施例1基本一致。差热分析(DSC)结果如实施例1一致。测得中值粒径(D50)为 $42.35\mu\text{m}$ 。在 35°C 下,检测30分钟内的水中溶解度,检测结果表明水中溶解度可以达到 18.14mg/ml 。在温度为 $40\pm2^\circ\text{C}$ 、相对湿度为 $75\pm5\%$ 的条件下,进行加速试验,放置6个月后,HPLC纯度为99.84%,没有观察到含量明显升高的杂质,品相无明显变化,稳定性极好。

[0059] 对比例1

[0060] 将托法替布中间体粗品(HPLC纯度为约92%)2.0kg加入20L乙醇中,加热至 65°C 溶解完全后加入药用活性炭200g搅拌30min后,趁热过滤。滤液中加入碳酸氢钠溶液50L(质量分数0.5%),降温至 $0\sim5^\circ\text{C}$,析晶6h后过滤,冷水洗涤后干燥,获得托法替布中间体精制品,收率88.6%,HPLC纯度为97.82%。

[0061] 本对比例中,没有使用活性氧化铝吸附剂,所得托法替布中间体精制品颜色明显偏红,而且纯度较低,HPLC检测结果表明,与主峰相邻的杂质1含量仍然较高(HPLC检测图谱如图4所示,杂质1含量约1.16%),需要重结晶后才能使用。本发明使用的托法替布中间体粗品中杂质1的含量约为1.78%(HPLC),实施例1中获得的托法替布中间体精制品中杂质1的HPLC含量仅为0.16%。因此,经对比发现本发明中使用药用活性炭和活性氧化铝对色素和杂质进行吸附,可以明显去除色素和杂质,因而能够获得高品质的托法替布中间体精制品。

[0062] 对比例2

[0063] 将托法替布中间体粗品(HPLC纯度为约92%)2.0kg加入20L乙醇中,加热至 65°C 溶解完全后加入药用活性炭200g和活性氧化铝100g搅拌30min后,趁热过滤。滤液中加入碳酸氢钠溶液50L(质量分数0.5%),降温至 $0\sim5^\circ\text{C}$,析晶6h后过滤,冷水洗涤后干燥,获得托法替布中间体精制品,收率92.3%,HPLC纯度为98.35%。

[0064] 本对比例中,使用药用活性炭和活性氧化铝吸附剂对色素和杂质进行吸附,中间未设置变温步骤,获得的托法替布中间体精制品纯度明显偏低,HPLC检测结果表明,杂质1

含量仍然较高(杂质1含量约0.86%),与粗品相比仅去除了约51.7%的杂质1,而实施例1中可以去除90%以上的杂质1。因此,该变温步骤对杂质吸附影响显著,使用药用活性炭和活性氧化铝进行吸附,经过一次变温处理后可以将色素和杂质去除的更为彻底。

[0065] 对比例3

[0066] 将一水柠檬酸($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$)7.4g溶于150ml乙醇水溶液中(乙醇和水的体积比为3:2),然后加入托法替布中间体精制品10g(实施例1制备),加热回流至完全溶解,降温至35℃,加入预冷至5℃的水100ml,添加速度为5ml/min;水添加完成后,维持溶液温度在0~5℃,保温析晶2h,过滤后冷水洗涤,真空干燥,获得枸橼酸托法替布精制品,收率86.3%,HPLC纯度为99.76%。

[0067] XRPD检测结果显示特征峰与实施例1差异显著,差热分析(DSC)结果表明熔点为202~203℃。测得中值粒径(D₅₀)为11.56μm。在35℃下,检测30分钟内的水中溶解度,检测结果表明水中溶解度仅16.16mg/ml。在温度为40±2℃、相对湿度为75±5%的条件下,进行加速试验,放置6个月后,HPLC纯度降至99.41%,出现了两个含量大于0.1%的杂质。

[0068] 以上详细描述了本发明的较佳具体实施例。应当理解,本领域的普通技术人员无需创造性劳动就可以根据本发明的构思作出诸多修改和变化。因此,凡本技术领域中技术人员依本发明的构思在现有技术的基础上通过逻辑分析、推理或者有限的实验可以得到的技术方案,皆应在由权利要求书所确定的保护范围内。

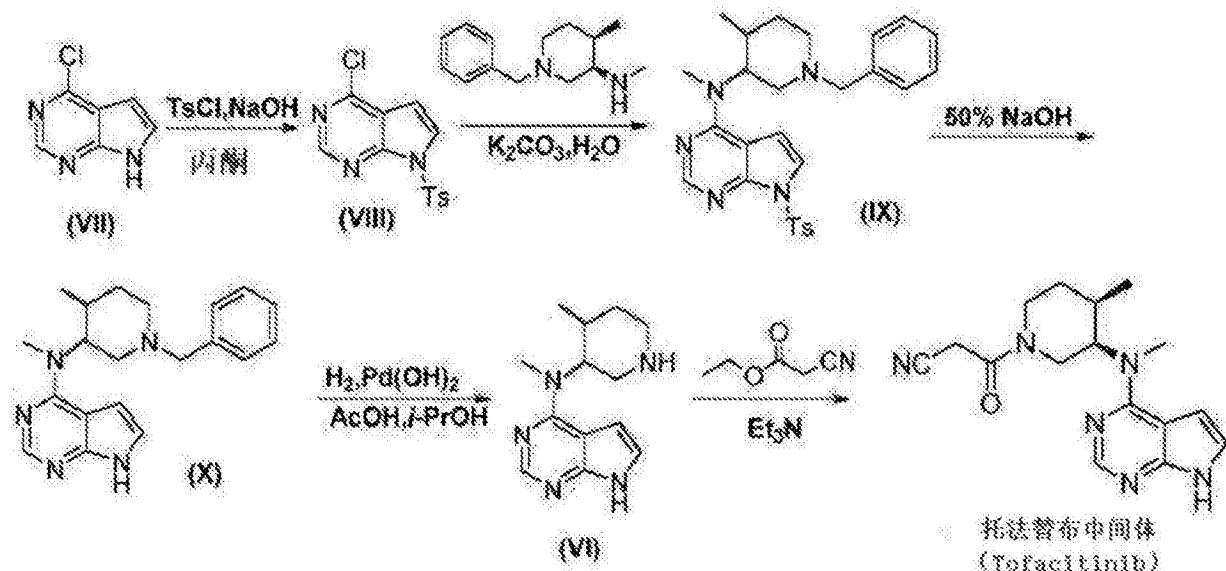


图1

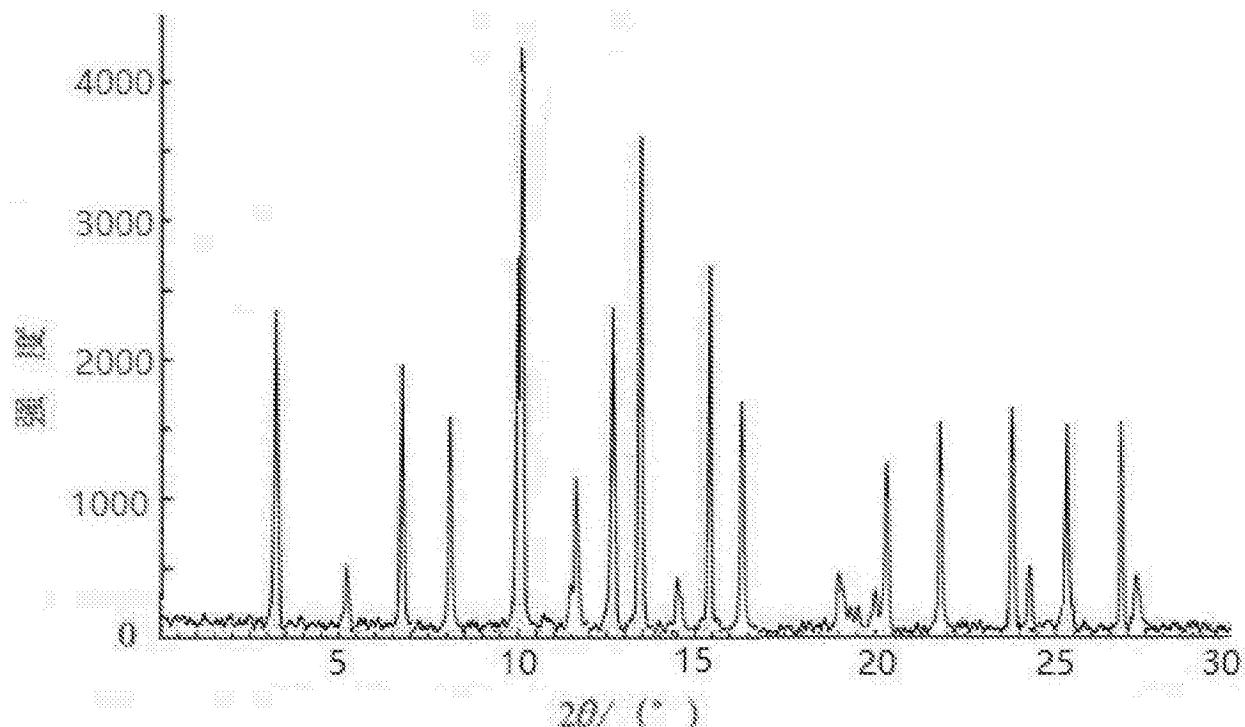


图2

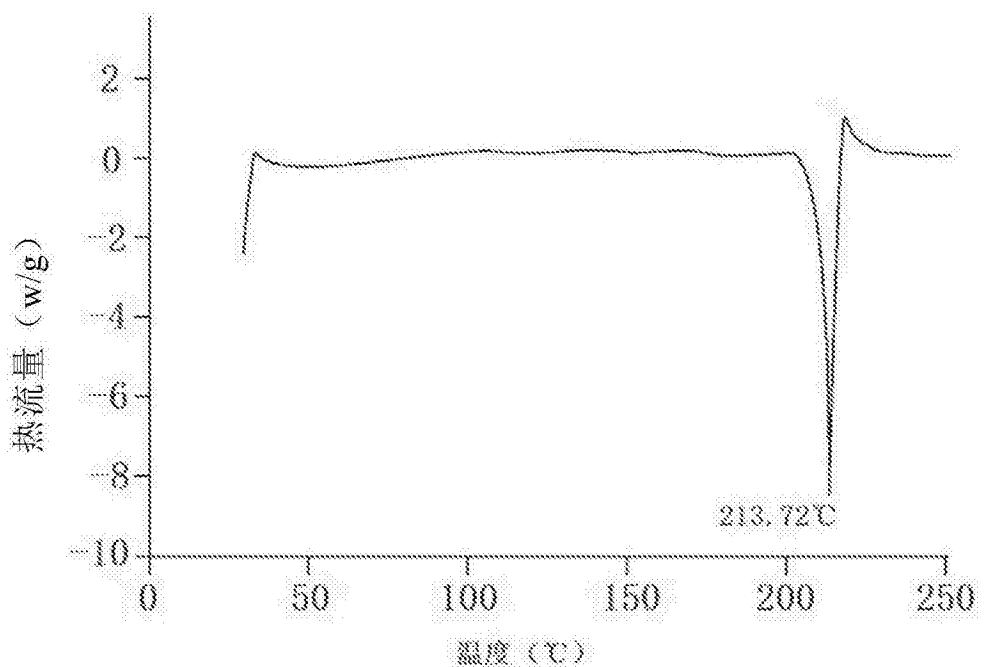


图3

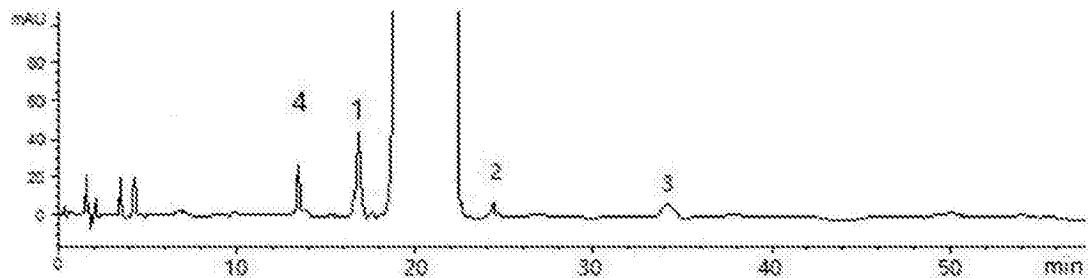


图4