



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 108794491 B

(45)授权公告日 2020.02.18

(21)申请号 201810936131.9

(22)申请日 2018.08.16

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108794491 A

(43)申请公布日 2018.11.13

(73)专利权人 山东罗欣药业集团恒欣药业有限公司

地址 273400 山东省临沂市费县经济开发区岩滨路西侧

专利权人 山东罗欣药业集团股份有限公司
山东裕欣药业有限公司

(72)发明人 李环宇 李志滨 秦丽丽 李宣宣

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

(56)对比文件

CN 108358929 A,2018.08.03,实施例2.

CN 103073552 A,2013.05.01,全文.

CN 108358930 A,2018.08.03,

CN 104774206 A,2015.07.15,全文.

CN 105884781 A,2016.08.24,

WO 2014195978 A2,2014.12.11,全文.

曹运华.托法替尼合成路线图解.《中国新药杂志》.2015,第24卷(第11期),1298-1303.

审查员 王凌霄

权利要求书2页 说明书6页

(54)发明名称

一种枸橼酸托法替布的精制方法

(57)摘要

本发明公开了一种枸橼酸托法替布的精制方法,包括(1)将枸橼酸托法替布粗品溶解于混合溶剂甲醇和丁酮中,控制温度在45~50℃至托法替布全部溶解;(2)加入活性炭脱色,过滤,滤液按照一定的降温速度,温度降至-10~0℃析晶,养晶;(3)过滤,并用甲醇洗涤过滤出的固体,真空干燥得到精制的枸橼酸托法替布。通过本发明的精制方法,所得的枸橼酸托法替布纯度能够达到99.9%以上,总杂质和单个杂质分别控制在0.1%、0.05%以内,产品的质量得到了显著提高,且精制过程操作简便,适合工业化生产。

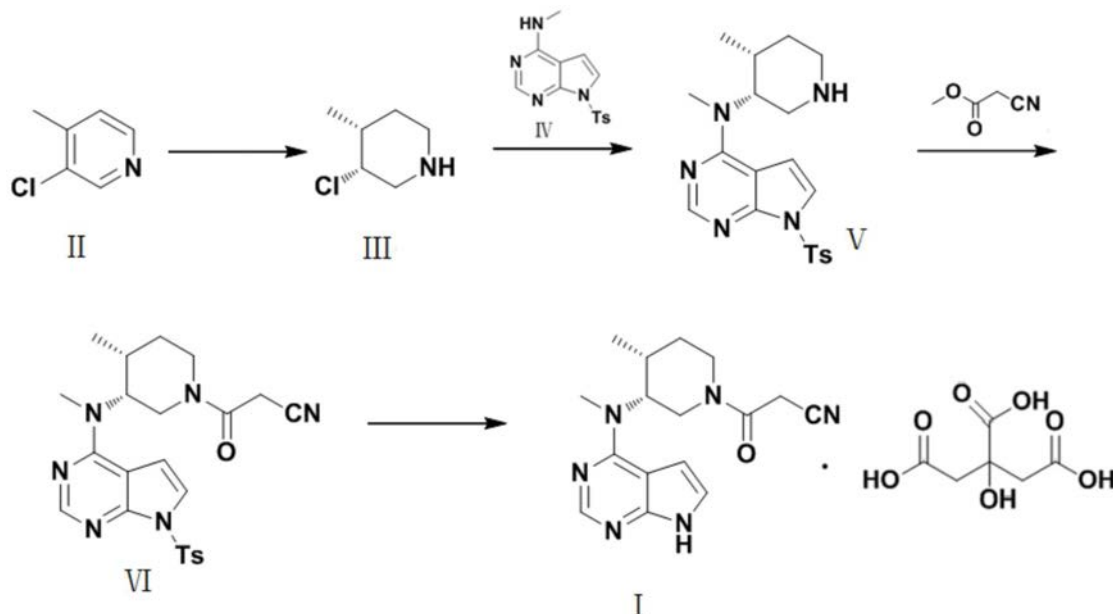
1. 一种枸橼酸托法替布的精制方法, 其特征在于, 所述的枸橼酸托法替布的精制方法包括如下步骤:

(1) 将枸橼酸托法替布粗品溶解于混合溶剂甲醇和丁酮中, 控制温度在30~40℃至枸橼酸托法替布全部溶解;

(2) 加入活性炭脱色, 过滤, 滤液按照一定的降温速度, 温度降至-10~0℃析晶, 养晶;

(3) 过滤, 并用甲醇洗涤过滤出的固体, 真空干燥得到精制的枸橼酸托法替布;

其中, 所述的枸橼酸托法替布粗品的合成包括如下步骤:



a、3-氯-4-甲基吡啶在 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 、R-(+)-1,1'-联萘-2,2'-二苯膦及碘化钾条件下进行氢化制备化合物III;

b、化合物III与化合物IV在 PbCl_2 、1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二叔丁基膦)二茂铁及叔丁醇钾条件下反应制备化合物V;

c、化合物V与氰乙酸甲酯在三甲基铝条件下反应制得化合物VI;

d、化合物VI经过脱保护、与枸橼酸水溶液成盐制备终产品枸橼酸托法替布(I)。

2. 根据权利要求1所述的枸橼酸托法替布的精制方法, 其特征在于, 步骤(1)中, 枸橼酸托法替布粗品、甲醇、丁酮质量体积比为1:5:5~15(w/v/v)。

3. 根据权利要求2所述的枸橼酸托法替布的精制方法, 其特征在于, 步骤(1)中, 枸橼酸托法替布粗品、甲醇、丁酮质量体积比为1:5:10~15(w/v/v)。

4. 根据权利要求1所述的枸橼酸托法替布的精制方法, 其特征在于, 步骤(2)活性炭脱色时间为20~30min, 养晶时间为3~4h。

5. 根据权利要求1所述的枸橼酸托法替布的精制方法, 其特征在于: 步骤(2)中析晶过程中的降温速度控制在10~15℃/h。

6. 根据权利要求1所述的枸橼酸托法替布的精制方法, 其特征在于, 称取一定量枸橼酸托法替布粗品, 溶解于甲醇和丁酮中, 控制温度在30~40℃至托法替布全部溶解, 加入活性炭脱色20~30min, 过滤, 滤液按照一定的降温速度, 控制温度至-10~0℃析晶, 养晶3~4小时; 过滤, 用甲醇进行淋洗, 真空干燥, 得到精制的枸橼酸托法替布。

7. 根据权利要求1所述的枸橼酸托法替布的精制方法, 其特征在于, 步骤a中3-氯-4-甲基吡啶、 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 、R-(+)-1,1'-联萘-2,2'-二苯膦摩尔比为1:0.002-0.01:0.002。

8. 根据权利要求1所述的枸橼酸托法替布的精制方法, 其特征在于, 步骤b反应溶剂为四氢呋喃或1,4-二氧六环; 化合物Ⅲ、化合物Ⅳ、 pbCl_2 、1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二叔丁基膦)二茂铁摩尔比为1:1:0.005:0.001, 化合物Ⅲ与反应溶剂质量体积比为1:20~30g/ml。

9. 根据权利要求1所述的枸橼酸托法替布的精制方法, 其特征在于, 步骤c中化合物Ⅴ、氰乙酸甲酯与三甲基铝摩尔比为1:1:2。

一种枸橼酸托法替布的精制方法

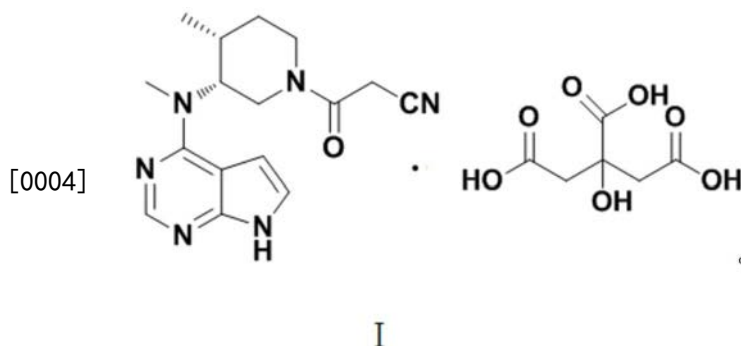
技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种枸橼酸托法替布的精制方法。

背景技术

[0002] 枸橼酸托法替布是美国辉瑞公司研发的一种新型Janus激酶抑制剂,商品名Xeljanz。本品可有效抑制JAK1和JAK3的活性,阻断多种炎症细胞因子的信号传导。既有研究表明,枸橼酸托法替布对类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、银屑病等多种炎症相关病有良好的治疗效果。

[0003] 枸橼酸托法替布的化学名称为3-[(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈枸橼酸盐,具有式I所示的化学结构:



[0005] 现有技术制备方法及精制枸橼酸托法替布方法中含有的杂质种类较多,且最大单杂及总杂质含量较高,是本领域一直面临的技术难题,因此,本领域迫切需要研究出一种新的制备及精制方法,克服现有的技术缺陷,提高产品的质量,具有重要的意义。

发明内容

[0006] 为了克服上述现有技术的缺陷,提高枸橼酸托法替布的纯度,本明提供了一种枸橼酸托法替布的精制方法,能够提高产品质量,适合于工业化大生产。

[0007] 申请人在大量现有文献的基础上,通过大量筛选的实验,意外发现了一种枸橼酸托法替布的精制方法,令人惊奇地获得了高产率高纯度的产品。

[0008] 本发明提供的精制方法适用于目前已知合成方法所制得的枸橼酸托法替布粗品、市售的枸橼酸托法替布原料药或本发明技术方案制备的枸橼酸托法替布粗品的精制,本发明人经过研究发现,通过包括如下处理步骤的精制方法,能够大幅度提高原料药枸橼酸托法替布的纯度:

[0009] (1) 将枸橼酸托法替布粗品溶解于混合溶剂甲醇和丁酮中,控制温度在30~40℃至枸橼酸托法替布全部溶解;

[0010] (2) 加入活性炭脱色,过滤,滤液按照一定的降温速度,温度降至-10~0℃析晶,养晶;

[0011] (3) 过滤,并用甲醇洗涤过滤出的固体,真空干燥得到精制的枸橼酸托法替布。

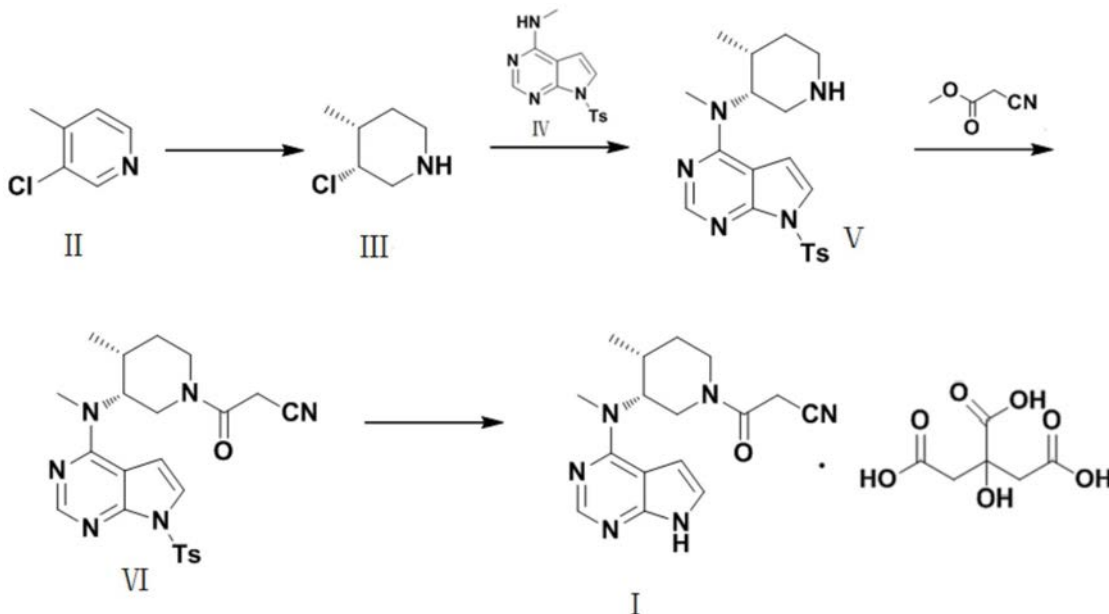
[0012] 其中,步骤(1)中,枸橼酸托法替布粗品、甲醇、丁酮质量体积比为1:5:5~15(w/v/

v), 进一步优选, 枸橼酸托法替布粗品、甲醇、丁酮质量体积比为1:5:10~15 (w/v/v)。

[0013] 步骤(2) 活性炭脱色时间为20~30min, 养晶时间为3~4h; 析晶过程中的降温速度控制在10~15℃/h。

[0014] 优选地, 枸橼酸托法替布的精制方法为称取一定量枸橼酸托法替布粗品, 溶解于甲醇和丁酮中, 控制温度在30~40℃至枸橼酸托法替布全部溶解, 加入活性炭脱色20~30min, 过滤, 滤液按照一定的降温速度, 控制温度至-10~0℃析晶, 养晶3~4小时; 过滤, 用甲醇进行淋洗, 真空干燥, 得到精制的枸橼酸托法替布。

[0015] 本发明枸橼酸托法替布的粗品制备过程包括如下步骤:



[0017] a、3-氯-4-甲基吡啶在 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 、R-(+)-1,1'-联萘-2,2'-二苯膦及碘化钾条件下进行氢化制备化合物III;

[0018] b、化合物III与化合物IV在 pbCl_2 、1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二叔丁基膦)二茂铁及叔丁醇钾条件下反应制备化合物V;

[0019] c、化合物V与氰乙酸甲酯在三甲基铝条件下反应制得化合物VI;

[0020] d、化合物VI经过脱保护、与枸橼酸水溶液成盐制备终产品枸橼酸托法替布(I)。

[0021] 其中, 步骤a中3-氯-4-甲基吡啶、 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 、R-(+)-1,1'-联萘-2,2'-二苯膦摩尔比为1:0.002-0.01:0.002。

[0022] 步骤b反应溶剂为四氢呋喃或1,4-二氧六环; 化合物III、化合物IV、 pbCl_2 、1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二叔丁基膦)二茂铁摩尔比为1:1:0.005:0.001, 化合物III与反应溶剂质量体积比为1:20~30g/ml。

[0023] 步骤c中化合物V、氰乙酸甲酯与三甲基铝摩尔比为1:1:2。

[0024] 与现有技术相比, 本发明具有以下有益的效果:

[0025] 1. 本发明所制备的枸橼酸托法替布, 其总杂控制在0.1%以下, 单杂控制在0.05%以下。

[0026] 2. 本发明制备的枸橼酸托法替布粗品工艺, 合成路线简单, 容易操作, 产品总收率高, 副产物少, 适合工业化生产。

具体实施方式

[0027] 下面通过具体实施例对本发明的发明内容作进一步详细的说明,但并不因此而限定本发明的内容。

[0028] 化合物IV的制备

[0029] 于反应瓶中加入N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺74.08g (0.5mol)、氢氧化钠20g、1000mL乙腈于室温搅拌30℃,然后滴加对甲基磺酰氯95.35g (0.5mol),滴毕,升温至50℃反应,TLC监测反应。反应完毕,冷却至室温,旋蒸除去溶剂,加入1000mL水和1000mL乙酸乙酯,搅拌,静置分液,水层用800mL乙酸乙酯萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压干燥,得化合物III 146.57g,收率96.8%,纯度99.85%。

[0030] 实施例1

[0031] (1) 枸橼酸托法替布粗品合成

[0032] a、在氮气保护下,向其反应瓶中依次加入(0.194mmol) [Ir(COD)Cl]₂ (1,5-环辛二烯氯化铱二聚体)、R-(+)-1,1'-联萘-2,2'-二苯膦(0.192mmol)、150ml甲苯,室温搅拌20min,然后再加入碘化钾20.59g (0.0962mol)和3-氯-4-甲基吡啶12.27g (0.0962mol),并将反应瓶放入一个不锈钢的高压釜内,用氢气置换三次,最后冲入所需的氢气压力600psi,室温反应12h后,缓慢释放氢气,用150mL二氯甲烷稀释反应体系,加入150mL饱和的碳酸钠溶液,搅拌15min,分出有机层,再用二氯甲烷(3×150mL)萃取水层,有机层合并后用Na₂SO₄干燥,除去溶剂得化合物III 17.89g,产率99.2%,HPLC纯度99.96%,ee值95%。

[0033] b、在氮气保护下,于反应瓶中依次加入化合物III 17.89g (0.0954mol)、化合物IV 28.85g (0.0954mol)、pbCl₂ (0.4772mmol)、1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二叔丁基膦)二茂铁(0.0954mmol)、叔丁醇钾0.0954mol,室温搅拌反应5h,四氢呋喃536.7ml,反应结束后,旋转除去溶剂获得化合物V 36.71g (分子量:399.44),产品收率96.2%,HPLC纯度为99.85%。

[0034] c、于反应瓶中依次加入乙腈200ml、2M的三甲基铝的正己烷溶液91.8ml,化合物V 36.71g (0.0918mol),在20~25℃温度条件下,再加入9.09g氰乙酸甲酯(0.0918mol),反应时间为6h,TLC监测反应结束后,加水猝灭反应,过滤,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩得到化合物VI 40.46g (分子量:466.53),摩尔收率94.3%,HPLC纯度99.83%。

[0035] d、在氮气保护下,于反应瓶加入40.46g化合物VI (0.0865mo) 悬浮于氢溴酸溶液20ml中,再加入苯酚(0.1298mol)和三氟乙酸(0.1298mol),控制温度在40-50℃搅拌反应2h,TLC监测反应结束,将温度降至室温,分批加入饱和碳酸氢钠水溶液使pH至7,搅拌1h,不经过后处理直接加入1M的枸橼酸水溶液86.5ml搅拌析晶,保温2h,过滤,45℃减压干燥,制得枸橼酸托法替布(I) 37.87g,产率86.7%,HPLC纯度99.90%。

[0036] (2) 枸橼酸托法替布粗品的精制

[0037] 称取枸橼酸托法替布35g粗品,溶解于甲醇175ml和丁酮350ml中,控制温度在30~40℃至枸橼酸托法替布全部溶解,加入活性炭脱色20min,过滤,滤液降温速度控制在10~15℃/h,温度降至-10~0℃析晶,养晶3小时;过滤,用甲醇进行淋洗,真空干燥,得到精制的枸橼酸托法替布33.50g,收率95.7%,纯度99.98%,最大单杂0.004%,总杂0.050%。

[0038] 实施例2

[0039] (1) 枸橼酸托法替布粗品合成

[0040] a、在氮气保护下,向其反应瓶中依次加入(0.966mmol) [Ir (COD) Cl]₂ (1,5-环辛二烯氯化铱二聚体)、R-(+)-1,1'-联萘-2,2'-二苯膦(0.193mmol)、150ml甲苯,室温搅拌20min,然后再加入碘化钾20.67g(0.0966mol)和3-氯-4-甲基吡啶12.32g(0.0966mol),并将反应瓶放入一个不锈钢的高压釜内,用氢气置换三次,最后冲入所需的氢气压力600psi,室温反应12h后,缓慢释放氢气,用150mL二氯甲烷稀释反应体系,加入150mL饱和的碳酸钠溶液,搅拌15min,分出有机层,再用二氯甲烷(3×150mL)萃取水层,有机层合并后用Na₂SO₄干燥,除去溶剂得化合物III 17.73g,产率95.8%,HPLC纯度99.92%,ee值93%。

[0041] b、在氮气保护下,于反应瓶中依次加入化合物III 17.73g(0.0925mol)、化合物IV 27.97g(0.0925mol)、pbCl₂(0.4625mmol),1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二叔丁基膦)二茂铁(0.0925mmol)、叔丁醇钾0.0925mol,室温搅拌反应5h,1,4-二氧六环355ml,反应结束后,旋转除去溶剂获得化合物V 35.72g,产品收率96.6%,HPLC纯度为99.91%。

[0042] c、于反应瓶中依次加入乙腈200ml、2M的三甲基铝的正己烷溶液89.4ml,化合物V 35.72g(0.0894mol),在20~25℃温度条件下,再加入8.86g氰乙酸甲酯(0.0894mol,分子量:99.09),反应时间为6h,TLC监测反应结束后,加水猝灭反应,过滤,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩得到化合物VI 39.64g(分子量:466.53),摩尔收率94.9%,HPLC纯度99.85%。

[0043] d、在氮气保护下,于反应瓶加入39.64g化合物VI(0.0848mol)悬浮于氢溴酸溶液20ml中,再加入苯酚(0.1272mol)和三氟乙酸(0.1272mol),控制温度在40-50℃搅拌反应2h,TLC监测反应结束,将温度降至室温,分批加入饱和碳酸氢钠水溶液使pH至7,搅拌1h,不经过后处理直接加入1M的枸橼酸水溶液84.8ml搅拌析晶,保温2h,过滤,45℃减压干燥,制得枸橼酸托法替布(I) 37.34g,产率87.2%,HPLC纯度99.92%。

[0044] (2) 枸橼酸托法替布粗品的精制

[0045] 称取枸橼酸托法替布35g粗品,溶解于甲醇175ml和丁酮525ml中,控制温度在30~40℃至枸橼酸托法替布全部溶解,加入活性炭脱色30min,过滤,滤液降温速度控制在10~15℃/h,温度降至-10~0℃析晶,养晶4小时;过滤,用甲醇进行淋洗,真空干燥,得到精制的枸橼酸托法替布34.62g,收率98.90%,纯度99.99%,最大单杂0.002%,总杂0.031%。

[0046] 实施例3

[0047] (1) 枸橼酸托法替布粗品合成

[0048] a、在氮气保护下,向其反应瓶中依次加入(0.195mmol) [Ir (COD) Cl]₂ (1,5-环辛二烯氯化铱二聚体)、R-(+)-1,1'-联萘-2,2'-二苯膦(0.195mmol)、150ml甲苯,室温搅拌20min,然后再加入碘化钾20.82g(0.0973mol)和3-氯-4-甲基吡啶12.41g(0.0973mol),并将反应瓶放入一个不锈钢的高压釜内,用氢气置换三次,最后冲入所需的氢气压力600psi,室温反应12h后,缓慢释放氢气,用150mL二氯甲烷稀释反应体系,加入150mL饱和的碳酸钠溶液,搅拌15min,分出有机层,再用二氯甲烷(3×150mL)萃取水层,有机层合并后用Na₂SO₄干燥,除去溶剂得化合物III 18.13g,产率98.3%,HPLC纯度99.93%,ee值94%。

[0049] b、在氮气保护下,于反应瓶中依次加入化合物III 18.13g(0.0956mol)、化合物IV 28.92g(0.0956mol)、pbCl₂(0.478mmol),1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二叔丁基膦)二茂铁(0.0956mmol)、叔丁醇钾0.0956mol,室温搅拌反应5h,1,4-二氧六环544ml,反应结束后,旋转除去溶剂获得化合物V 37.18g,产品收率97.3%,HPLC纯度为99.93%。

[0050] c、于反应瓶中依次加入乙腈200ml、2M的三甲基铝的正己烷溶液93ml,化合物V 37.18g (0.093mol),在20~25℃温度条件下,再加入9.22g氰乙酸甲酯(0.093mol),反应时间为6h,TLC监测反应结束后,加水猝灭反应,过滤,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩得到化合物VI42.74g,摩尔收率98.4%,HPLC纯度99.89%。

[0051] d、在氮气保护下,于反应瓶加入42.74g化合物VI(0.0915mol)悬浮于氢溴酸溶液20ml中,再加入苯酚(0.1373mol)和三氟乙酸(0.1373mol),控制温度在40~50℃搅拌反应2h,TLC监测反应结束,将温度降至室温,分批加入饱和碳酸氢钠水溶液使pH至7,搅拌1h,不经过后处理直接加入1M的枸橼酸水溶液91.5ml搅拌析晶,保温2h,过滤,45℃减压干燥,制得枸橼酸托法替布(I) 40.88g,产率88.5%,HPLC纯度99.94%。

[0052] (2) 枸橼酸托法替布粗品的精制

[0053] 称取枸橼酸托法替布35g粗品,溶解于甲醇175ml和丁酮175ml中,控制温度在30~40℃至枸橼酸托法替布全部溶解,加入活性炭脱色30min,过滤,滤液降温速度控制在15~20℃/h,温度降至-10~0℃析晶,养晶2小时;过滤,用甲醇进行淋洗,真空干燥,得到精制的枸橼酸托法替布31.23g,收率89.2%,纯度99.96%,最大单杂0.05%,总杂1.33%。

[0054] 试验对比例1

[0055] 本试验例目的在于:比较现有技术制备的枸橼酸托法替布粗品、本发明制备的枸橼酸托法替布粗品,利用本发明的精制方法对纯度及杂质控制情况进行对比。

[0056] 样品1:按照专利CN201610443155.1方法制备的枸橼酸托法替布粗品;

[0057] 样品2:上海泽涵生物医药科技有限公司市售的粗品;

[0058] 样品3:郑州阿尔法化工有限公司市售的粗品;

[0059] 样品1-3均按照本发明实施2中精制方法进行精制。

[0060] 检测结果见下表:

[0061] 表1枸橼酸托法替布纯度及杂质情况对比

[0062]	对比项	纯度 (%)	最大单个杂质含量 (%)	总杂质含量 (%)
	实施例1	99.98	0.004	0.050
	实施例2	98.90	0.002	0.031
	样品1	99.96	0.035	0.079
	样品2	99.98	0.026	0.059
	样品3	99.97	0.028	0.063

[0063] 从表中结果比较可知,本发明的精制方法能够将现有技术中的枸橼酸托法替布粗品总杂质含量控制在0.1%以下,最大单个杂质含量控制在0.05%以下;但是当采用本发明合成的枸橼酸托法替布粗品制备的粗品并采用本发明精制方法能够将产品总杂含量控制在0.05%以下,最大单个杂质含量控制在不超过0.005%。

[0064] 试验对比例2

[0065] (1) 采用本发明实施例2制备的粗品,按照实施例2的精制方法,仅改变溶解溶剂种类,考察制备精品收率、纯度及杂质情况,见表2中对比例1-3。

[0066] (2) 采用本发明实施例2制备的粗品,根据现有技术精制方法进行精制,考察制备精品收率、纯度及杂质情况,见表中对比例4-5:

[0067] 对比例4:按照专利201410476396.7实施例11的结晶方法精制;

[0068] 对比例5:按照专利201410740110.1实施例2的结晶方法精制。

[0069] 表2枸橼酸托法替布精品收率、纯度及杂质情况对比

[0070]	对比项	溶剂种类	精品收率 (%)	最大单个杂质含量 (%)	总杂质含量 (%)
	对比例1	水	81	0.11	0.33
	对比例2	乙醇	87	0.09	0.22
	对比例3	丙酮+水 (m粗品: V丙酮: V水	86	0.08	0.28
[0071]		=1:5:15)			
	对比例4	乙腈+水	83	0.12	0.26
	对比例5	异丙醇水溶液	89	0.06%	0.27%

[0072] 从表2中可知,本发明所制备的粗品通过利用其他溶剂进行精制,精制的实验结果远不如采用本发明的精制方法制备的精品效果好。