



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104402872 B

(45)授权公告日 2016.08.24

(21)申请号 201410650418.7

(22)申请日 2014.11.14

(73)专利权人 广东东阳光药业有限公司

地址 523808 广东省东莞市松山湖北部工业园工业北路1号

(72)发明人 杨凤智 刘浩泉 罗勇峰 李林

(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司

11332

代理人 巩克栋 侯桂丽

(51)Int.Cl.

C07D 405/12(2006.01)

审查员 吴慧

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

一种结晶除杂方法

(57)摘要

一种结晶除杂方法。本发明涉及阿法替尼的结晶纯化方法，属于药物化学领域。所述方法包括：阿法替尼粗品与乙酸异丁酯混合，搅拌，加热得到澄清溶液，然后将所得澄清溶液降温，搅拌析晶一段时间，然后固液分离，得到产物阿法替尼；其中阿法替尼粗品与乙酸异丁酯的质量比为1:3-1:20。通过使用乙酸异丁酯为结晶溶剂，通过控制结晶条件，能够有效降低阿法替尼的顺式异构体杂质，获得的产物纯度高，并且操作简单，有利于工业化生产。

1. 一种阿法替尼的结晶方法,包括:阿法替尼粗品与乙酸异丁酯混合,搅拌,加热至50℃-100℃,得到澄清溶液,然后将所得澄清溶液降温至-5℃-35℃,搅拌析晶,然后固液分离,得到产物阿法替尼,其中,阿法替尼粗品与乙酸异丁酯的质量比为1:3-1:20。
2. 根据权利要求1所述的方法,固液分离后,得到的固体用乙酸异丁酯洗涤,洗涤所用的乙酸异丁酯与阿法替尼粗品的质量比为2:1-8:1。
3. 根据权利要求1所述的方法,所得澄清溶液在1小时-5小时内降温至-5℃-35℃。
4. 根据权利要求1所述的方法,所述搅拌析晶的时间为2小时-6小时。
5. 根据权利要求1-4任一所述的方法,阿法替尼粗品与乙酸异丁酯混合,搅拌,加热至60℃-90℃,得到澄清溶液;然后将所得澄清溶液降温至0℃-30℃,搅拌析晶2小时-6小时;然后固液分离,得到产物阿法替尼;其中,阿法替尼粗品与乙酸异丁酯的质量比为1:4-1:10。
6. 根据权利要求1-4任一所述的方法,阿法替尼粗品与乙酸异丁酯混合,且阿法替尼粗品与乙酸异丁酯的质量比为1:4-1:10;搅拌,加热至60℃-90℃,得到澄清溶液;然后将所得澄清溶液在1小时-5小时内降温至0℃-30℃,搅拌析晶2小时-5小时;然后固液分离,得到的固体用乙酸异丁酯洗涤,洗涤所用的乙酸异丁酯与阿法替尼粗品的质量比为2:1-6:1;得到产物阿法替尼。

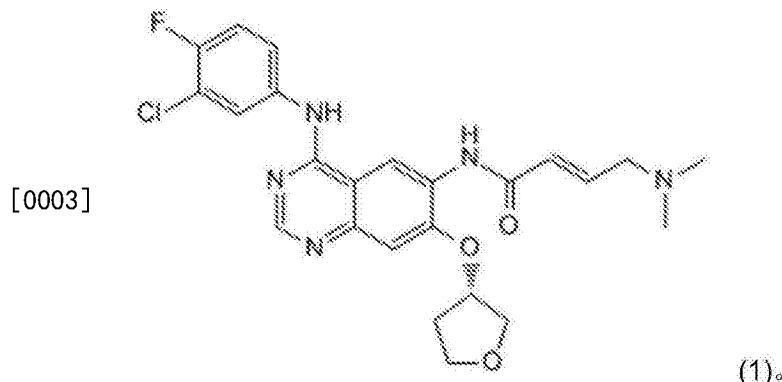
一种结晶除杂方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体涉及抑制酪氨酸激酶的药物阿法替尼的结晶纯化方法。

背景技术

[0002] 阿法替尼(Afatinib),化学名为(2E)-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{ [4-(N,N-二甲基氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-((3S)-四氢呋喃-3-基氧基)-喹唑啉;是表皮生长因子受体(EGFR)和人表皮生长因子受体2(HER2)酪氨酸激酶的不可逆抑制剂,其二马来酸盐已经被批准用于治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)等疾病,阿法替尼结构如式(1)所示:



[0004] 阿法替尼的结构中存在双键,在制备过程中易产生顺式异构体杂质,难以除去。PCT申请W02012121764和W02013052157等文献公开了使用乙酸丁酯和甲基环己烷混合溶液结晶得到阿法替尼游离碱;按照其方法获得的产品顺式异构体杂质难以降低至0.1%以下,产品收率低,且其使用混合溶剂不利于生产中溶剂回收。因此,需要研究阿法替尼的结晶过程,以获得能够减少顺式异构体杂质且适于工业化生产的结晶方法。

发明内容

[0005] 发明概述

[0006] 本发明提供了一种阿法替尼的结晶方法,其能够有效除去阿法替尼的顺式异构体杂质,获得的产物纯度高,其使用单一溶剂结晶,操作简便,适于工业化生产。

[0007] 发明详述

[0008] 发明人通过研究,开发了一种适于工业化生产的阿法替尼的结晶方法。所述阿法替尼的结晶方法包括:阿法替尼粗品与乙酸异丁酯混合,搅拌,加热至温度T1,得到澄清溶液,然后将所得澄清溶液降温至温度T2,搅拌析晶一段时间,然后固液分离,得到产物阿法替尼。

[0009] 所述阿法替尼粗品与乙酸异丁酯的质量比为1:3-1:20。在一些实施方式中,阿法替尼粗品与乙酸异丁酯的质量比为1:4-1:15。在一些实施方式中,阿法替尼粗品与乙酸异丁酯的质量比为1:4-1:10。

[0010] 所述温度T1为50℃-120℃。在一些实施方式中,所述温度T1为50℃-100℃。在一些

实施方式中,所述温度T1为50℃-90℃。在一些实施方式中,所述温度T1为60℃-80℃。在一些实施方式中,所述温度T1为60℃-70℃。

[0011] 所述温度T2为-10℃-35℃。在一些实施方式中,所述温度T2为-5℃-35℃。在一些实施方式中,所述温度T2为0℃-30℃。在一些实施方式中,所述温度T2为-5℃-5℃。在一些实施方式中,所述温度T2为0℃-10℃。在一些实施方式中,所述温度T2为10℃-20℃。在一些实施方式中,所述温度T2为15℃-25℃。在一些实施方式中,所述温度T2为20℃-30℃。

[0012] 所述澄清溶液降温至温度T2的时间为1小时-5小时。在一些实施方式中,所述澄清溶液降温至温度T2的时间为2小时-4小时。

[0013] 所述析晶的时间为1小时-10小时。在一些实施方式中,所述析晶的时间为2小时-8小时。在一些实施方式中,所述析晶的时间为2小时-6小时。在一些实施方式中,所述析晶的时间为3小时-5小时。

[0014] 所述固液分离,可使用的方法包括过滤,离心,压滤等可将固体和液体分离的方法。所分离出的固体可被乙酸异丁酯等溶剂洗涤。洗涤所用的乙酸异丁酯的与阿法替尼粗品的质量比为1:1-10:1。在一些实施方式中,洗涤所用的乙酸异丁酯的与阿法替尼粗品的质量比为2:1-8:1。在一些实施方式中,洗涤所用的乙酸异丁酯的与阿法替尼粗品的质量比为2:1-6:1。所得固体干燥至干后得到产物,可使用的干燥方法有鼓风干燥,减压蒸馏,真空干燥等方法;所得固体可在40℃-80℃真空干燥至干后得到产物。在一些实施方式中,所得固体在60℃-80℃真空干燥至干,得到产物。

[0015] 在一些实施方式中,一种阿法替尼的结晶方法包括:阿法替尼粗品与乙酸异丁酯混合,搅拌,加热至60℃-90℃,得到澄清溶液;然后将澄清溶液降温至-5℃-30℃,搅拌析晶2小时-6小时后,过滤;所得固体用乙酸异丁酯洗涤后干燥,制得阿法替尼;其中,阿法替尼粗品与乙酸异丁酯的质量比为1:4-1:10。

[0016] 在一些实施方式中,一种阿法替尼的结晶方法包括:阿法替尼粗品与乙酸异丁酯混合,且阿法替尼粗品与乙酸异丁酯的质量比为1:4-1:10;搅拌,加热至60℃-90℃,得到澄清溶液;然后将澄清溶液降温至0℃-30℃,搅拌析晶2小时-5小时后,过滤;所得固体用乙酸异丁酯洗涤,洗涤所用的乙酸异丁酯与阿法替尼粗品的质量比为2:1-6:1;然后干燥,制得阿法替尼。

[0017] 根据本发明所述的方法,所得阿法替尼的纯度高,顺式异构体的量低于0.1%,且操作简单,收率高,有利于工业化生产。

具体实施方式

[0018] 为了使本领域的技术人员更好地理解本发明的技术方案,下面进一步披露一些非限制实施例对本发明作进一步的详细说明。

[0019] 本发明所使用的试剂均可以从市场上购得或者可以通过本发明所描述的方法制备而得。

[0020] 本发明中,g表示克,mL表示毫升,min表示分钟,mmol表示毫摩尔。

[0021] 实施例1

[0022] 取10.0g阿法替尼粗品加入到50mL乙酸异丁酯中,搅拌,加热至70℃,固体溶解后所得澄清溶液在2小时-3小时内降温至20℃-25℃,在20℃-25℃搅拌5小时后过滤,所得固

体用乙酸异丁酯洗涤3次,每次20mL。所得固体在50℃真空干燥至干,得到阿法替尼9.4g,纯度99.81%,顺式异构体纯度0.03%。

[0023] 实施例2

[0024] 取40.0g阿法替尼粗品加入到400mL乙酸异丁酯中,搅拌,加热至80℃,溶液溶清后趁热过滤,所得滤液在3小时-4小时内降温至25℃-35℃,在25℃-35℃搅拌5小时后过滤,所得固体用乙酸异丁酯洗涤3次,每次80mL。所得固体在60℃真空干燥至干,得到阿法替尼36.79g,纯度99.84%,顺式异构体0.03%。

[0025] 实施例3

[0026] 取40.0g阿法替尼粗品加入到350mL乙酸异丁酯中,搅拌,加热至60℃,溶液溶清后所得澄清溶液在2小时-3小时内降温至15℃-20℃,在15℃-20℃搅拌3小时后过滤,所得固体用乙酸异丁酯洗涤3次,每次100mL。所得固体在70℃真空干燥至干,得到阿法替尼37.2g,纯度99.75%,顺式异构体0.04%。

[0027] 实施例4

[0028] 取40.0g阿法替尼粗品加入到200mL乙酸异丁酯中,搅拌,加热至90℃,溶液溶清后所得澄清溶液在4小时-5小时内降温至0℃-5℃,在-5℃-5℃搅拌2小时后过滤,所得固体用乙酸异丁酯洗涤2次,每次50mL。所得固体在45℃真空干燥至干,得到阿法替尼37.8g,纯度99.71%,顺式异构体0.05%。

[0029] 实施例5

[0030] 取40.0g阿法替尼粗品加入到280mL乙酸异丁酯中,搅拌,加热至80℃,溶液溶清后所得澄清溶液在3小时-4小时内降温至10℃-15℃,在10℃-15℃搅拌4小时后过滤,所得固体用乙酸异丁酯洗涤2次,每次150mL。所得固体在75℃真空干燥至干,得到阿法替尼37.4g,纯度99.71%,顺式异构体0.03%。

[0031] 实施例6

[0032] 取40.0g阿法替尼粗品加入到600mL乙酸异丁酯中,搅拌,加热至90℃,所得澄清溶液在4小时-5小时内降温至5℃-15℃,在5℃-15℃搅拌4小时后过滤。所得固体在55℃真空干燥至干,得到阿法替尼37.5g,纯度99.71%,顺式异构体0.04%。

[0033] 对比实施例:

[0034] 实施例7

[0035] 取1.0g阿法替尼粗品加入到5mL乙酸乙酯中,加热至70℃,溶液溶清后降温至20℃-25℃,在20℃-25℃条件下搅拌5小时后过滤,所得固体用乙酸乙酯洗涤3次,每次2mL。所得固体在50℃真空干燥至干,得到阿法替尼0.86g,纯度99.15%,顺式异构体0.15%。

[0036] 实施例8

[0037] 取1.0g阿法替尼粗品加入到5mL乙酸异丙酯中,加热至70℃,溶液溶清后降温至20℃-25℃,在20℃-25℃条件下搅拌5小时后过滤,所得固体用乙酸异丙酯洗涤3次,每次2mL。所得固体在50℃真空干燥至干,得到阿法替尼0.85g,纯度98.55%,顺式异构体0.41%。

[0038] 实施例9

[0039] 取1.0g阿法替尼粗品加入到5mL丙酮中,加热至60℃,溶液溶清后降温至20℃-25℃,在20℃-25℃条件下搅拌5小时后过滤,所得固体用丙酮洗涤3次,每次2mL。所得固体在60℃真空干燥至干,得到阿法替尼0.85g,纯度98.26%,顺式异构体0.34%。

[0040] 实施例10

[0041] 取1.0g阿法替尼粗品加入到5mL乙酸甲酯中,加热至70℃,溶液溶清后降温至20℃-25℃,在20℃-25℃条件下搅拌5小时后过滤,所得固体用乙酸甲酯洗涤3次,每次2mL。所得固体在60℃真空干燥至干,得到阿法替尼0.85g,纯度99.04%,顺式异构体0.33%。

[0042] 实施例11纯度检测方法:

[0043] 仪器和条件:高效液相色谱仪;色谱柱:Waters XBridge Shield RP18 2.5μm, 4.6*75mm;检测波长:256nm;进样量:5μL;流速:1.0mL/min;柱温:25℃;运行时间:18min;流动相A相:10mmol/L磷酸氢二钾,流动相B相:乙腈;按照下表采用梯度洗脱:

[0044]

时间 (min)	A 相 (%)	B 相 (%)
0	65	35
1	65	35
6	60	40
11	25	75

[0045]

14	25	75
15	65	35
18	65	35

[0046] 阿法替尼的出峰时间为:6.5min左右,其顺式异构体杂质出峰时间为7.3min左右,各物质纯度按照面积归一法计算。

[0047] 本发明的方法已经通过较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。本领域技术人员可以借鉴本文内容,适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明内。