



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115650954 A

(43) 申请公布日 2023. 01. 31

(21) 申请号 202211303853.3

(22) 申请日 2022.10.24

(71) 申请人 江苏海悦康医药科技有限公司  
地址 226100 江苏省南通市海门区临江镇  
洞庭湖路100号

(72) 发明人 谢荣光 陈赓 裴欣宇 姜春阳  
谢军 李惠

(74) 专利代理机构 江苏智天知识产权代理有限  
公司 32550  
专利代理师 陈俊凤

(51) Int. Cl.  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)

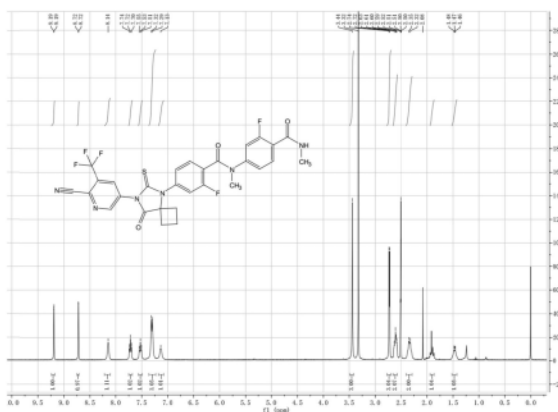
权利要求书2页 说明书6页 附图2页

(54) 发明名称

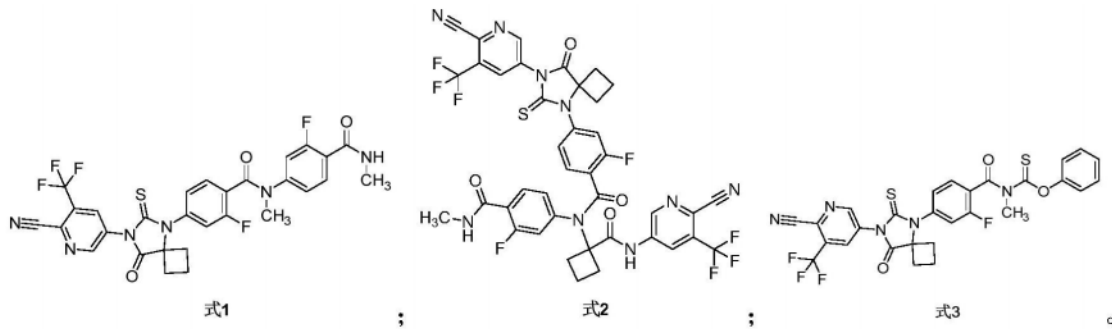
阿帕他胺有关物质的制备方法

(57) 摘要

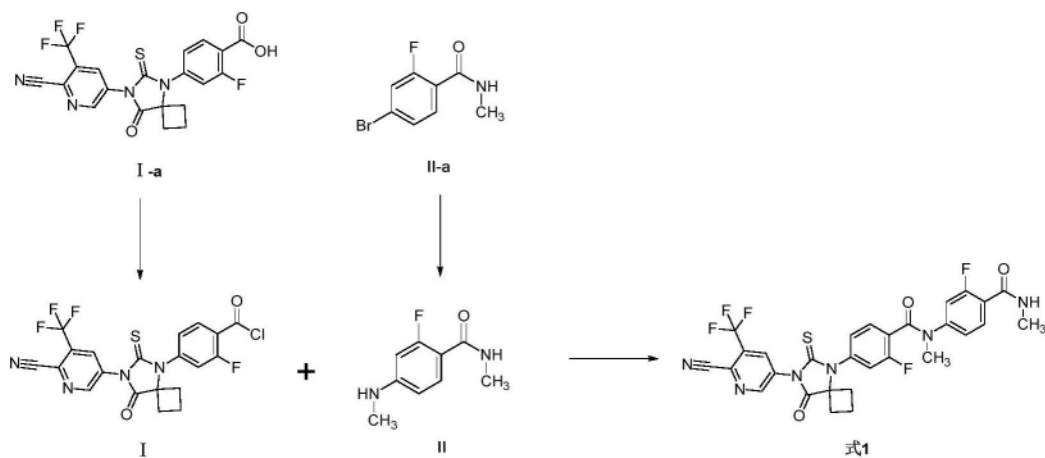
本发明涉及药物分析技术领域,特别是涉及阿帕他胺有关物质的制备方法,主要包括3个杂质的制备方法,具体包括以4-溴-2-氟苯甲酰胺(化合物2)为原料,通过缩合反应得到杂质中间体,再与另一侧链缩合得到的杂质1;以4-((1-((6-氟基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)环丁基)氨基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺为原料,通过与另一侧链缩合得到的杂质2;以阿帕他胺为原料,在催化剂的作用下与硫代氯甲酸苯酯缩合得到的杂质3。本发明提供的杂质1、杂质2和杂质3的制备过程简单,便于操作,且反应收率均高于20%,能够用作杂质标准品,为后续研究或监控阿帕他胺相关物质或杂质提供检测及判断依据。



1. 阿帕他胺有关物质的制备方法,其特征在于,阿帕他胺有关物质包括杂质1、杂质2、杂质3中的至少一种,其结构式分别如式1、式2、式3所示,



2. 根据权利要求1所述的阿帕他胺有关物质的制备方法,其特征在于,式1所示杂质1的制备路线如下:



具体包括如下步骤:

- 1) 化合物I-a溶于反应溶剂中,并与酰氯化试剂反应合成化合物I,反应温度为40~70℃,反应时间为3~6h;
- 2) 化合物II-a溶于反应溶剂中,并在催化剂和配体的作用下与甲胺缩合,70~90℃下反应6~10h合成化合物II,反应体系中含有缚酸剂;
- 3) 化合物I与化合物II在20~60℃下反应6~12h,经纯化得到式1所示杂质1,反应体系中含有缚酸剂和催化剂。

3. 根据权利要求2所述的阿帕他胺有关物质的制备方法,其特征在于,1)中的反应溶剂为DMF、DMAc、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二氯甲烷中的至少一种;酰氯化试剂为草酰氯、氯化亚砷、三氯氧磷中的任意一种,酰氯化试剂与化合物I-a的摩尔比为1.0~1.5:1。

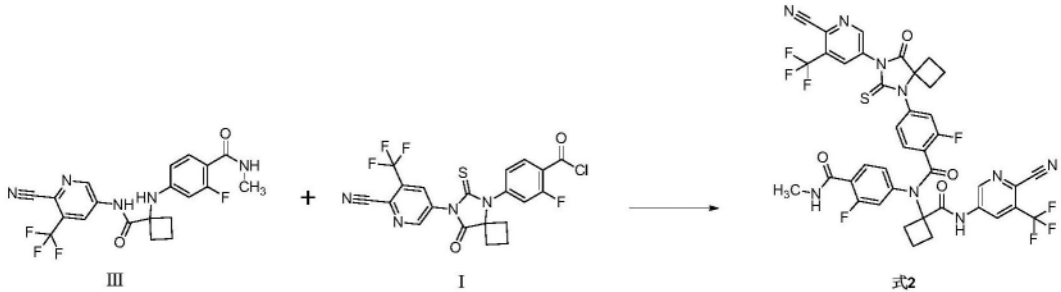
4. 根据权利要求2所述的阿帕他胺有关物质的制备方法,其特征在于,2)中的反应溶剂为DMF、DMSO、DMAc、NMP中的至少一种;缚酸剂为碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾中的任意一种,缚酸剂与化合物II-a的摩尔比为2~5:1;催化剂为氯化亚铜、碘化亚铜、溴化亚铜、溴化铜中的至少一种,配体为2-乙酰基环己酮,催化剂、配体与化合物II-a的摩尔比为0.05~0.5:0.05~0.5:1。

5. 根据权利要求2所述的阿帕他胺有关物质的制备方法,其特征在于,3)中化合物I与化合物II的摩尔比为0.8:1,缚酸剂为TEA、DIPEA、碳酸钾、碳酸氢钠中的任意一种,缚酸剂与化合物I的摩尔比为2.0~5.0:1,催化剂为DMAP。

6. 根据权利要求1所述的阿帕他胺有关物质的制备方法,其特征在于,式2所示杂质2的制备步骤为:

化合物III和化合物I溶于反应溶剂中,并在缚酸剂和催化剂的作用下发生缩合反应,反应温度为40~70℃,反应时间为6~9h,经纯化得到式2所示杂质2;

其制备路线如下:



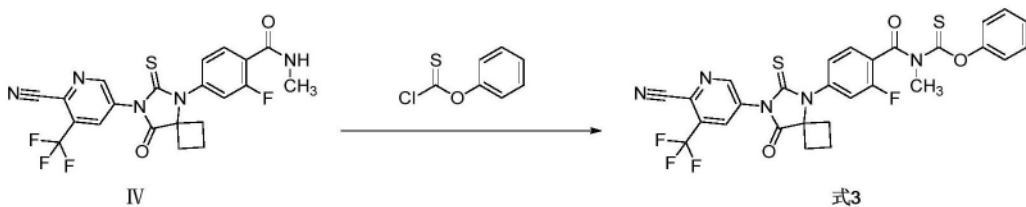
7. 根据权利要求6所述的阿帕他胺有关物质的制备方法,其特征在于,所述反应溶剂为乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯中的至少一种,所述催化剂为DMAP,所述缚酸剂为TEA、DIPEA、碳酸钾、碳酸氢钠中的任意一种,缚酸剂与化合物I的摩尔比为1.0~3.0:1。

8. 根据权利要求6所述的阿帕他胺有关物质的制备方法,其特征在于,纯化方法选用柱层析法,所述柱层析法使用的洗脱剂为二氯甲烷/乙醇,其中二氯甲烷和乙醇的体积比为100~300:1。

9. 根据权利要求1所述的阿帕他胺有关物质的制备方法,其特征在于,式3所示杂质3的制备步骤为:

化合物IV和硫代氯甲酸苯酯溶于THF中,并在催化剂LiHMDS的作用下反应,经饱和硫酸镁水溶液淬灭、盐酸或醋酸酸化、纯化得到式3所示杂质3;

其制备路线如下:



10. 根据权利要求9所述的阿帕他胺有关物质的制备方法,其特征在于,纯化方法选用制备板分离法和/或柱层析法。

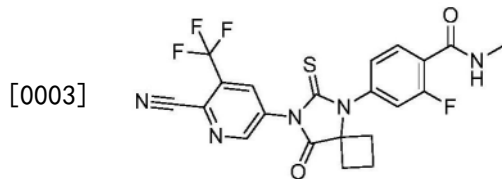
## 阿帕他胺有关物质的制备方法

## 技术领域

[0001] 本发明涉及药物分析技术领域,特别是涉及阿帕他胺有关物质的制备方法。

## 背景技术

[0002] 阿帕他胺(ARN-509)又称阿帕鲁胺,分子式为 $C_{21}H_{15}F_4N_5O_2S$ ,CAS号为956104-40-8,是一种具备有效竞争性的雄激素受体(AR)拮抗剂,其结构式为:



[0004] 前列腺癌是男性生殖系统最常见的恶性肿瘤,发病随年龄而增长,仅次于肺癌,排在男性癌症死亡人数的第二位。阿帕他胺作为第二代高选择性雄激素受体拮抗剂,与雄性激素受体的亲和力是第一代雄性激素受体拮抗剂的5倍以上,是一种用于治疗有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌(NM-CRPC)的药物,拥有广阔的市场前景。

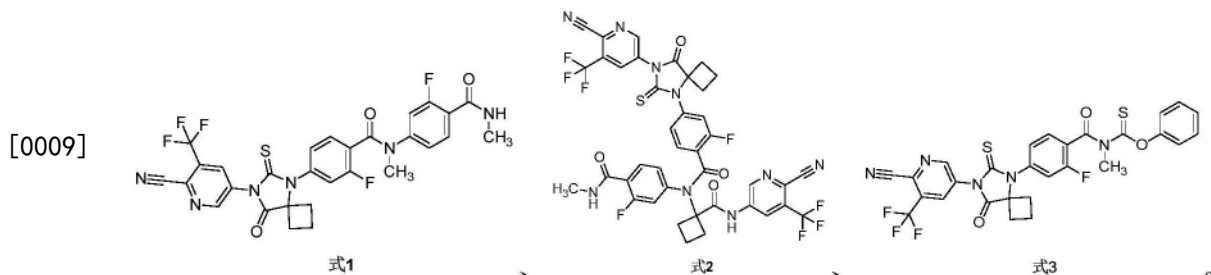
[0005] 阿帕他胺原药及其制剂在合成过程中易生成杂质,采用自身对照法难以定量检测阿帕他胺,杂质给阿帕他胺原药及其制剂的临床使用带来风险,现有技术缺乏对阿帕他胺相关物质或杂质的研究或监控,也没有对应的检测及判断依据。

## 发明内容

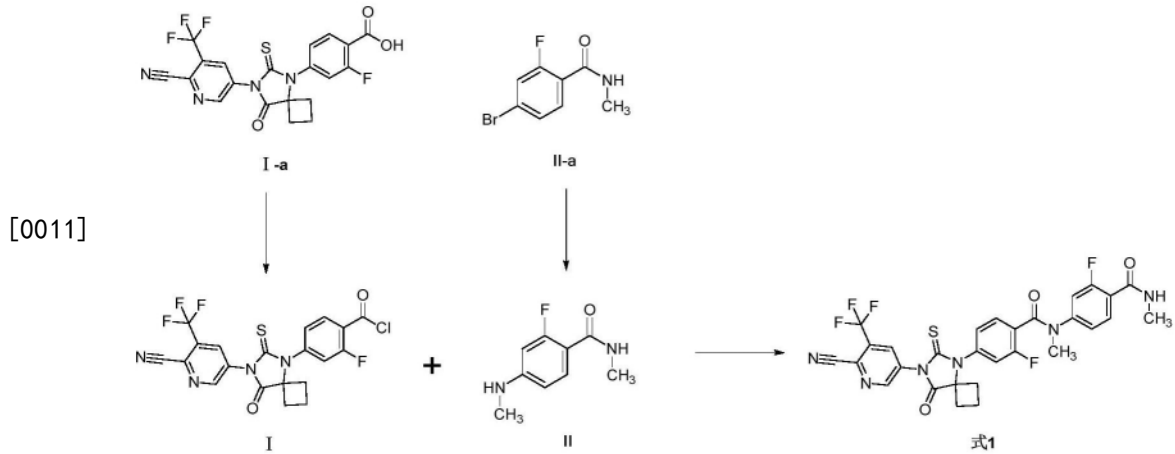
[0006] 本发明的目的在于提供阿帕他胺有关物质的制备方法,以解决上述背景技术中提出的问题。

[0007] 本发明是通过以下技术方案实现的:

[0008] 本发明提供了阿帕他胺有关物质的制备方法,阿帕他胺有关物质包括杂质1、杂质2、杂质3中的至少一种,其结构式分别如式1、式2、式3所示,



[0010] 作为本发明的进一步方案,式1所示杂质1的制备路线如下:



[0012] 具体包括如下步骤:

[0013] 1) 化合物I-a溶于反应溶剂中,并与酰氯化试剂反应合成化合物I,反应温度为40~70℃,反应时间为3~6h;

[0014] 2) 化合物II-a溶于反应溶剂中,并在催化剂和配体的作用下与甲胺缩合,70~90℃下反应6~10h合成化合物II,反应体系中含有缚酸剂;

[0015] 3) 化合物I与化合物II在20~60℃下反应6~12h,经纯化得到式1所示杂质1,反应体系中含有缚酸剂和催化剂。

[0016] 优选的,1)中的反应溶剂为DMF、DMAc、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二氯甲烷中的至少一种;酰氯化试剂为草酰氯、氯化亚砷、三氯氧磷中的任意一种,酰氯化试剂与化合物I-a的摩尔比为1.0~1.5:1。

[0017] 优选的,2)中的反应溶剂为DMF、DMSO、DMAc、NMP中的至少一种;缚酸剂为碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾中的任意一种,缚酸剂与化合物II-a的摩尔比为2~5:1;催化剂为氯化亚铜、碘化亚铜、溴化亚铜、溴化铜中的至少一种,配体为2-乙酰基环己酮,催化剂、配体与化合物II-a的摩尔比为0.05~0.5:0.05~0.5:1。

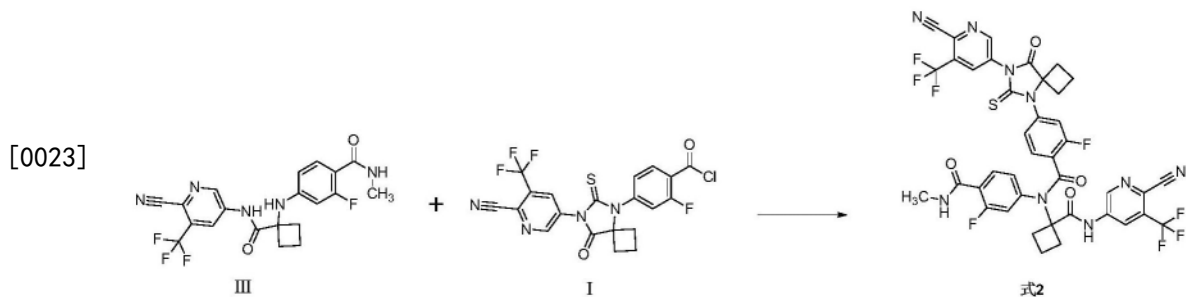
[0018] 优选的,3)中化合物I与化合物II的摩尔比为0.8:1,缚酸剂为TEA、DIPEA、碳酸钾、碳酸氢钠中的任意一种,缚酸剂与化合物I的摩尔比为2.0~5.0:1,催化剂为DMAP。

[0019] 优选的,式1所示杂质1的纯化方法为制备板分离法。

[0020] 作为本发明的进一步方案,式2所示杂质2的制备步骤为:

[0021] 化合物III和化合物I溶于反应溶剂中,并在缚酸剂和催化剂的作用下发生缩合反应,反应温度为40~70℃,反应时间为6~9h,经纯化得到式2所示杂质2;

[0022] 其制备路线如下:



[0024] 优选的,所述反应溶剂为乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯中的至少一种,所述催

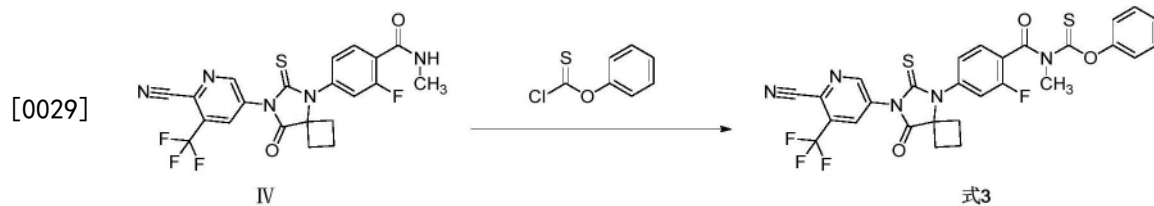
化剂为DMAP,所述缚酸剂为TEA、DIPEA、碳酸钾、碳酸氢钠中的任意一种,缚酸剂与化合物I的摩尔比为1.0~3.0:1。

[0025] 优选的,式2所示杂质2的纯化方法选用柱层析法,所述柱层析法使用的洗脱剂为二氯甲烷/乙醇,其中二氯甲烷和乙醇的体积比为100~300:1。

[0026] 作为本发明的进一步方案,式3所示杂质3的制备步骤为:

[0027] 化合物IV和硫代氯甲酸苯酯溶于THF中,并在催化剂LiHMDS的作用下反应,经饱和硫酸镁水溶液淬灭、盐酸或醋酸酸化、纯化得到式3所示杂质3;

[0028] 其制备路线如下:



[0030] 优选的,式3所示杂质3的纯化方法选用制备板分离法和/或柱层析法。

[0031] 与现有技术相比,本发明的有益效果是:

[0032] 本发明采用对应的原料制备得到杂质1、杂质2和杂质3,合成过程简单,便于操作,且反应收率高,为后续研究或监控阿帕他胺原药及其相关物质或杂质提供检测及判断依据。

## 附图说明

[0033] 为了更清楚地说明本发明实施例的技术方案,下面将对实施例描述所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图仅仅是本发明的一些实施例,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0034] 图1为本发明式1所示杂质1的核磁解析图;

[0035] 图2为本发明式2所示杂质2的核磁解析图;

[0036] 图3为本发明式3所示杂质3的核磁解析图。

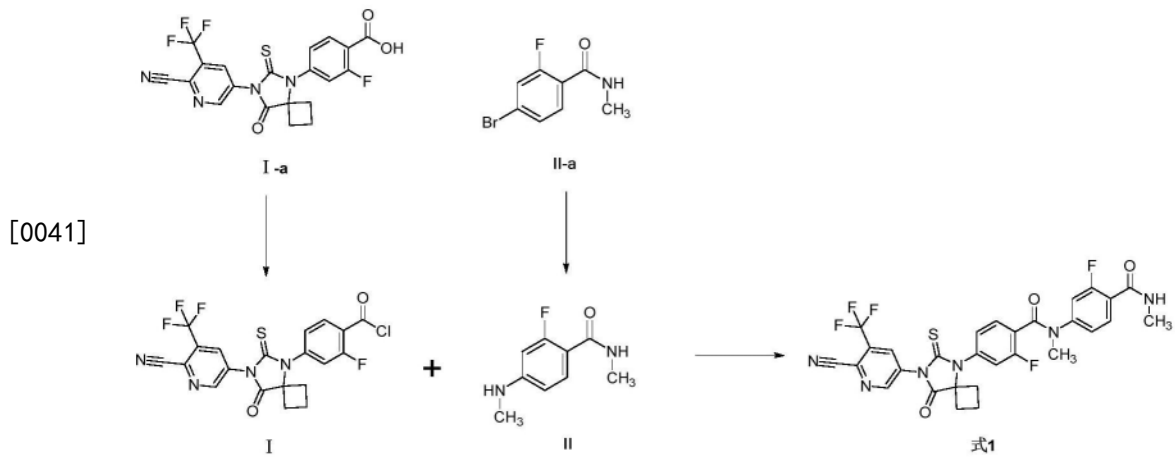
## 具体实施方式

[0037] 下面将结合本发明实施例中的附图,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其它实施例,都属于本发明保护的范围。

[0038] 若如无特别说明,实施例中所使用的试剂均可容易地从商业公司获取。

[0039] 实施例1:

[0040] 本实施例提供了阿帕他胺有关物质杂质1的制备方法,式1所示杂质1的制备路线如下:



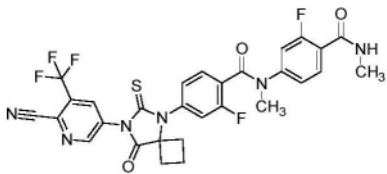
[0042] 具体包括如下步骤:

[0043] 1) 将化合物 I-a (5g, 0.0107mol)、氯化亚砷 (1.53g, 0.0127mol)、50ml 乙酸异丙酯和 1 滴 DMF 加入反应瓶内混合均匀, 升温至 45℃ 反应 4h 制得化合物 I 的乙酸异丙酯溶液, 所得溶液中化合物 I 的含量为 0.0107mol;

[0044] 2) 将化合物 II-a (10g, 0.043mol)、碳酸钾 (17.8g, 0.129mol)、氯化亚铜 (0.85g, 0.0086mol)、2-乙酰基环己酮 (1.2g, 0.0086mol)、80ml DMAc 加入反应瓶中, 再向反应瓶中加入 25% 甲胺水溶液 (8g, 0.065mol), 氮气保护下将溶液加热至 80~85℃ 反应 8 小时, 得到含化合物 II 粗产品的反应液; 向反应液中加入 100ml 二氯甲烷和 100ml 水, 搅拌分层, 将有机层浓缩至干, 再利用柱层析纯化, 经 EA:PE=1:3 混合溶剂重结晶, 干燥后得到化合物 II, 化合物 II 产量为 2.68g;

[0045] 3) 取所得化合物 II (1.57g, 0.0086mol)、TEA (3.24g, 0.0321mol)、催化剂 DMAP 和 25ml 乙酸异丙酯于反应瓶中, 将所得化合物 I 的乙酸异丙酯溶液全部缓慢滴加至反应瓶中, 再将溶液升温至 45℃ 下反应 8h, 得到含杂质 1 粗产物的反应液; 将反应液于 45℃ 减压浓缩至干, 再加入 100ml 乙酸乙酯和 100ml 水, 搅拌分离, 有机层浓缩至干, 制备分离, 得到式 1 所示杂质 1。

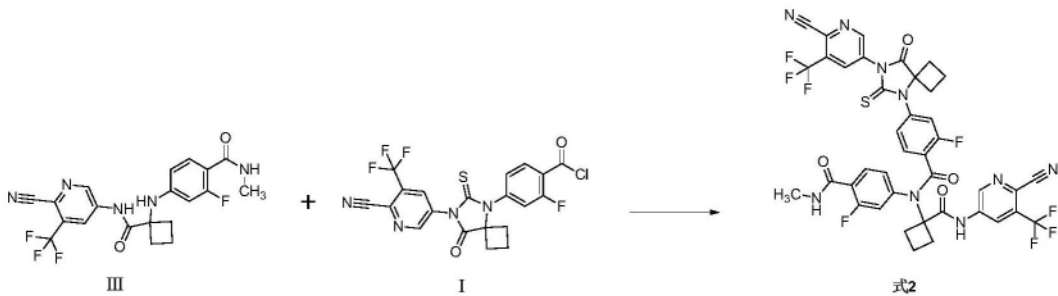
[0046] 所得杂质 1 为 1.16g, 收率为 56.9%, 由附图 1 核磁图谱解析可知, 杂质 1 为



[0047] 实施例 2:

[0048] 本实施例提供了阿帕他胺有关物质杂质 2 的制备方法, 式 2 所示杂质 2 的制备路线如下:

[0049]

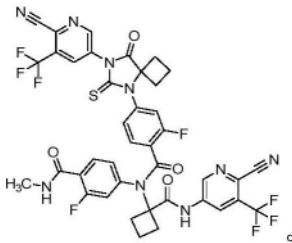


[0050] 具体包括如下步骤:

[0051] 按实施例1所述的制备方法,用2g化合物I-a制备得到含化合物I的乙酸异丙酯溶液。将化合物III (1.88g, 4.3mmol)、TEA (0.9g, 8.6mmol)、催化剂DMAP和10ml乙酸异丙酯于反应瓶中,将上述含化合物I的乙酸异丙酯溶液全部缓慢滴加至反应瓶中,再将溶液升温至60℃下反应7h,得到含杂质2粗产物的反应液;向反应液内加入100ml水,搅拌分层,并用饱和食盐水洗涤,浓缩至干,经柱层析(DCM:EtOH=100~300:1)纯化、浓缩得到式2所示杂质2。

[0052] 所得杂质2为0.8g,收率为21%,由附图2核磁图谱解析可知,杂质2为

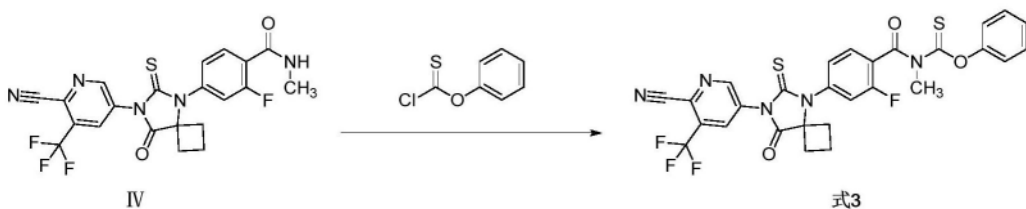
[0053]



[0054] 实施例3:

[0055] 本实施例提供了阿帕他胺有关物质杂质3的制备方法,式3所示杂质3的制备路线如下:

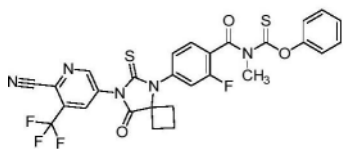
[0056]



[0057] 具体包括如下步骤:

[0058] 将化合物IV (1g, 2.09mmol)和THF (10ml)于反应瓶中混合,氮气保护下降温至-40~-30℃,滴加少量催化剂LiHMDS,滴毕保温反应0.5h,再向反应瓶中滴加硫代氯甲酸苯酯(0.4ml, 2.8mmol),滴毕保温反应0.5小时,得到含式3所示杂质3的反应液;向反应液内滴加15ml饱和硫酸镁水溶液淬灭,在利用醋酸将反应液调节至中性,分离有机相,经制备板分离和柱层析(PE:EA=10:1)纯化、浓缩得到式3所示杂质3。

[0059] 所得杂质3为0.337g,收率为26.2%,由附图3核磁图谱解析可知,杂质3为



[0060] 综上所述,由附图1-3可知,本发明采用对应的原料制备得到杂质1、杂质2和杂质



3,合成过程简单,便于操作,且反应收率均高于20%,能够用作杂质标准品,为后续研究或监控阿帕他胺相关物质或杂质提供检测及判断依据。

[0061] 以上公开的本发明优选实施例只是用于帮助阐述本发明。优选实施例并没有详尽叙述所有的细节,也不限制该发明仅为所述的具体实施方式。显然,根据本说明书的内容,可作很多的修改和变化。本说明书选取并具体描述这些实施例,是为了更好地解释本发明的原理和实际应用,从而使所属技术领域技术人员能很好地理解和利用本发明。本发明仅受权利要求书及其全部范围和等效物的限制。

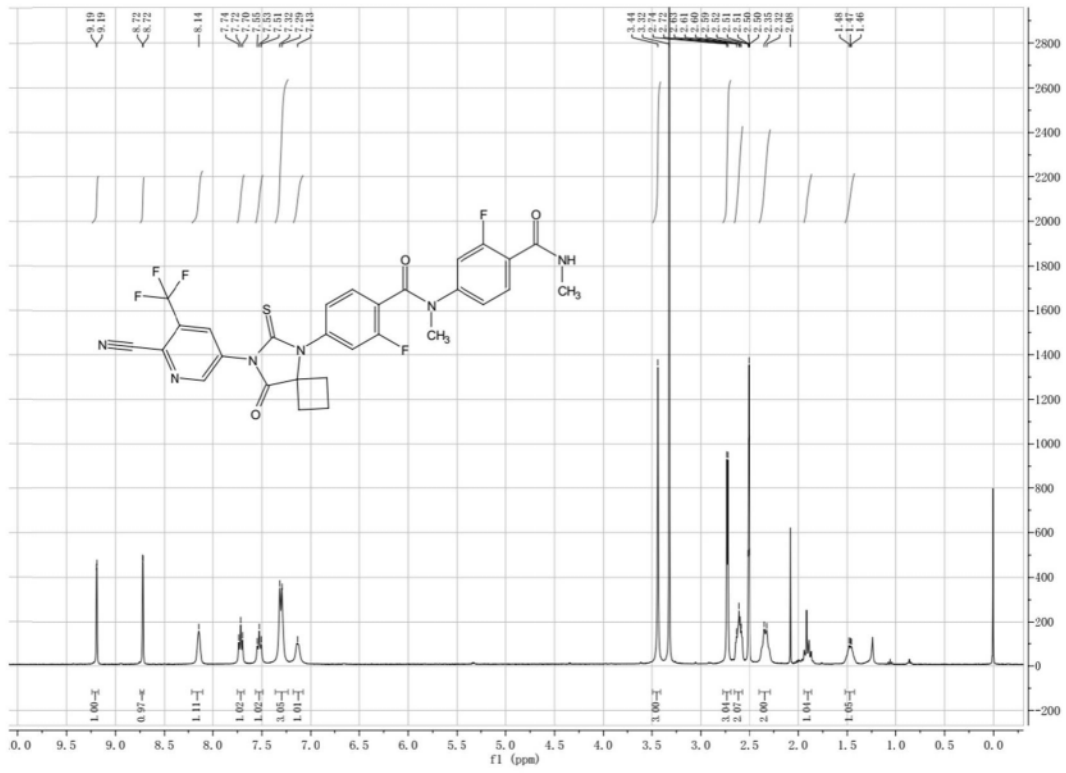


图1

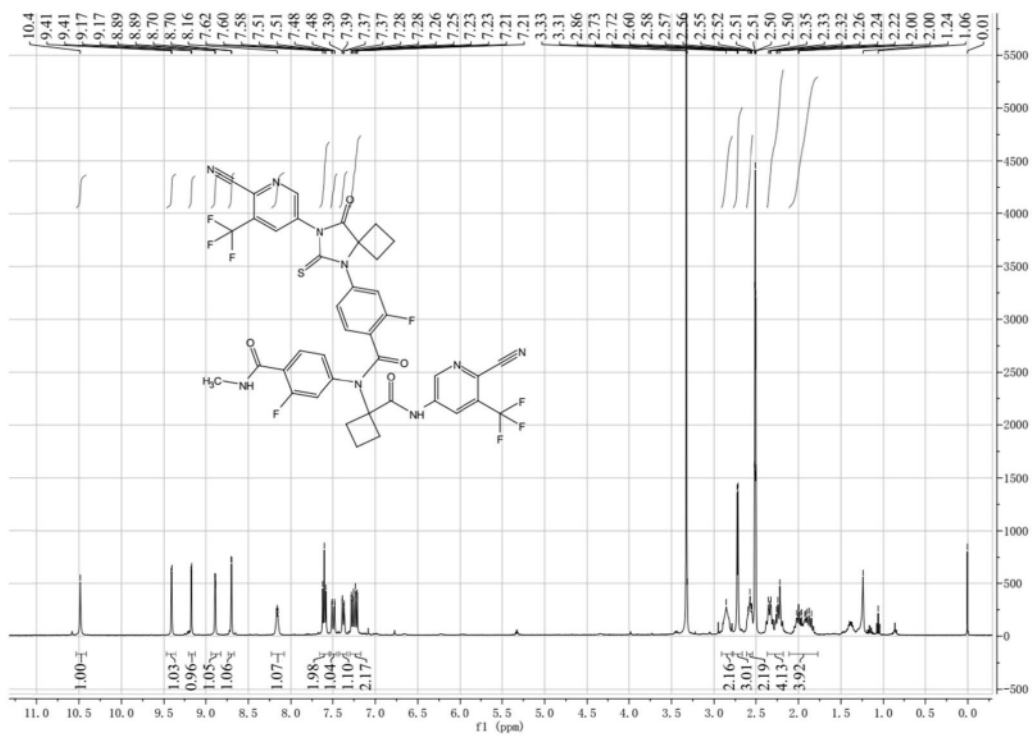


图2

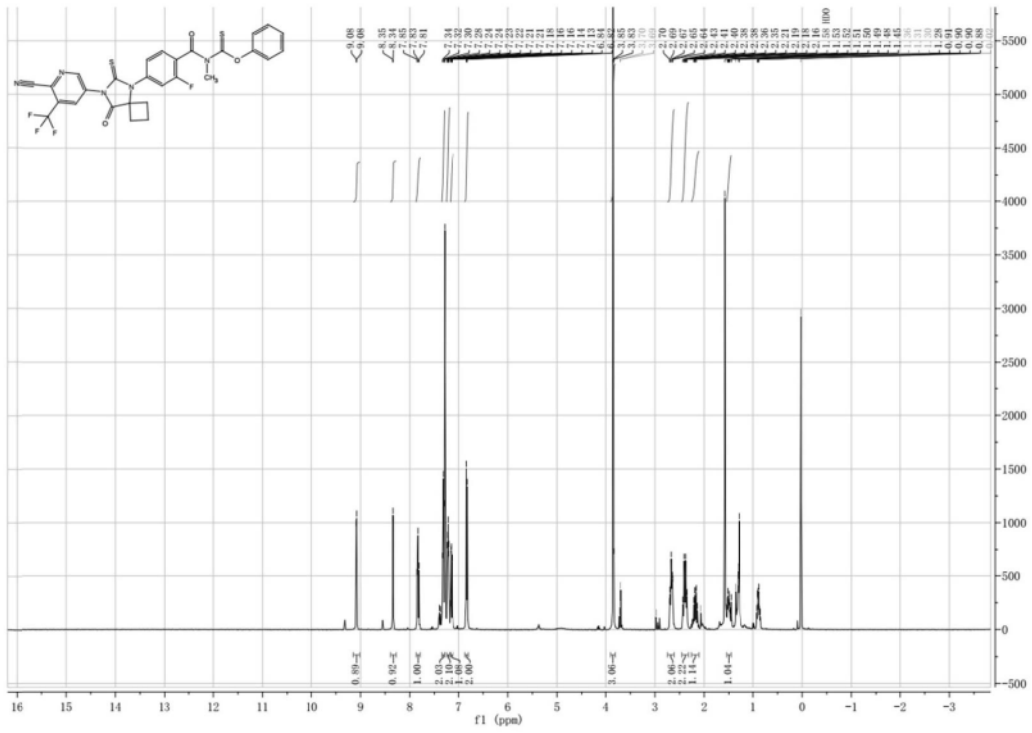


图3