



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114380791 A

(43) 申请公布日 2022.04.22

(21) 申请号 202111635513.6

(22) 申请日 2021.12.29

(71) 申请人 泰州丹鼎生物科技有限公司

地址 225300 江苏省泰州市中国医药城口  
泰路东侧、新阳路北侧中试三期厂房  
G23六楼东侧轴6-轴10

(72) 发明人 顾正兵 常义生 徐丽丽

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

B65B 31/00 (2006.01)

B65B 1/32 (2006.01)

权利要求书2页 说明书4页

(54) 发明名称

阿帕鲁胺杂质的分离方法

(57) 摘要

本发明公开了阿帕鲁胺杂质的分离方法,涉及医药化工技术领域,阿帕鲁胺杂质的分离方法,其根据阿帕鲁胺化合物晶体进行杂质分离的,该阿帕鲁胺杂质的分离方法,步骤一、准备原材料和试剂,步骤二、进行样品处理,步骤三、样品的分离以及提纯,步骤四、样品的保存。本发明通过乙酸乙酯、乙醇、异固醇、水分液的添加制作以及阿帕鲁胺的存储,从而优化合成步骤以及反应条件,从而使阿帕鲁胺的合成周期缩短,并且明确关键工艺参数以及产品的质量,使得阿帕鲁胺去杂质工艺过程中能够快速把握关键控制点,有助于阿帕鲁胺去杂质能够高效稳定进行,从而便于阿帕鲁胺进行大量生产。

1. 阿帕鲁胺杂质的分离方法,其根据阿帕鲁胺化合物晶体进行杂质分离的,其特征在于:该阿帕鲁胺杂质的分离方法,包括以下步骤:

- 步骤一、准备原材料和试剂;
- 步骤二、进行样品处理;
- 步骤三、样品的分离以及提纯;
- 步骤四、样品的保存。

2. 根据权利要求1所述的阿帕鲁胺杂质的分离方法,其特征在于:所述步骤一中准备的原材料和试剂还包括乙醇溶液、异固醇、过滤膜、催化剂、N,N-二甲基甲酰胺、二异丙基乙胺、乙酸乙酯。

3. 根据权利要求1所述的阿帕鲁胺杂质的分离方法,其特征在于:所述步骤二中样品处理包括:

- a、将阿帕鲁胺化合物晶体放入反应试管内,通过添加乙醇溶液进行溶解;
- b、通过不断地晃动反应试管,加速阿帕鲁胺化合物晶体与乙醇溶液之间的反应;
- c、将充分反应后的反应试管进行7000rpm/min,转动时间为30min,在30°C-40°C温度下高速离心;
- d、通过过滤膜对离心后的溶液进行过滤,制成样品溶液进行备用。

4. 根据权利要求1所述的阿帕鲁胺杂质的分离方法,其特征在于:所述步骤三中的样品分离以及提纯,还包括以下步骤:

- a、样品溶液进行加热;
- b、样品溶液进行干燥浓缩;
- c、浓缩固体进行回流搅拌;
- d、对析出阿帕鲁胺晶体进行储存。

5. 根据权利要求4所述的阿帕鲁胺杂质的分离方法,其特征在于:所述还包括以下步骤:

- a1、通过往反应釜中进行添加样品溶液和10ml-20ml的乙酸乙酯,往反应釜中注入氩气进行保护;
- a2、通过对反应釜进行加热至90°C,加热时间持续7h。

6. 根据权利要求4所述的阿帕鲁胺杂质的分离方法,其特征在于:所述样品溶液进行干燥浓缩还包括以下步骤:

- b1、通过往样品溶液中加入60ml-80ml乙酸乙酯、70ml-80ml水分液;
- b2、对混合的溶液进行充分的搅拌;
- b3、将搅拌之后的溶液进行干燥,从而使溶液浓缩成固体。

7. 根据权利要求4所述的阿帕鲁胺杂质的分离方法,其特征在于:所述浓缩固体进行回流搅拌还包括以下步骤:

- c1、通过往装有该固体的试管中加入20ml异固醇,回流10min-15min;
- c2、对试管内的溶液在室温下进行搅拌,静置,等溶液析出大量固体;
- c3、对试管内的溶液通过过滤膜进行过滤,将分离的晶体在60°C-70°C的温度下进行真空干燥,从而得到阿帕鲁胺晶体。

8. 根据权利要求4所述的阿帕鲁胺杂质的分离方法,其特征在于:所述对析出的阿帕鲁

胺晶体进行储存还包括以下步骤：

d1、将药瓶进行无菌消毒处理，通过将阿帕鲁胺晶体制成粒状，对制成粒状的阿帕鲁胺晶体进行称重；

d2、将粒状的阿帕鲁胺放入到药品内，抽出药瓶内部的空气，充入氮气，通过封口机对药瓶瓶口进行封口；

d3、将密封后的药瓶贴上标签，使药瓶在干燥阴凉处进行放置。

## 阿帕鲁胺杂质的分离方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及医药化工技术领域,具体涉及阿帕鲁胺杂质的分离方法。

### 背景技术

[0002] 阿帕鲁胺化学名为:4-(7-(6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺,阿帕鲁胺(Apalutamide)是一种雄激素受体(AR)抑制剂,用于治疗非转移性去势抵抗性前列腺癌(NM-CRPC)。前列腺癌是男性最常见的癌症,有研究表明近年来我国前列腺癌的发病率呈现明显持续增长的趋势,是严重影响我国男性健康的泌尿系恶性肿瘤。阿帕鲁胺可显著降低非转移去势抵抗性前列腺癌患者的疾病转移风险。因为阿帕鲁胺的积极疗效,研究一种更加稳定的阿帕鲁胺化合物对于阿帕鲁胺药物制剂的应用有积极作用,阿帕鲁胺是AR抑制药,直接与雄激素的配体区结合。抑制AR核转位,与前列腺癌细胞的DNA链结合,阻止雄激素介导13种内源性基因组,包括PSA和跨膜丝氨酸蛋白酶(transmembraneproteaseserines,TMPRSSs),在前列腺癌细胞系对AR过度表达的基因转录。阿帕鲁胺也能削弱AR的核定位及前列腺癌细胞与DNA结合。主要代谢物N-脱甲基-阿帕鲁胺(ARN000308)是药效较弱的AR抑制药在体外受体转录试验,其活性仅为阿帕鲁胺的三分之一。在CRPC小鼠异种移植物模型试验中,喂饲阿帕鲁胺 $10\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,能抑制肿瘤细胞的增殖,增加细胞凋亡,缩小肿瘤体积。

[0003] 目前由于阿帕鲁胺的合成步骤较多,操作比较繁琐,合成周期较长,部分反应条件苛刻,个别反应的安全性不高,因而原料和制剂的成本都较高,从而导致患者的用药成本偏高。

### 发明内容

[0004] 本发明提供阿帕鲁胺杂质的分离方法,以解决上述背景技术中的问题。

[0005] 为解决上述技术问题,本发明所采用的技术方案是:

阿帕鲁胺杂质的分离方法,其根据阿帕鲁胺化合物晶体进行杂质分离的,该阿帕鲁胺杂质的分离方法,包括以下步骤:

步骤一、准备原材料和试剂;

步骤二、进行样品处理;

步骤三、样品的分离以及提纯;

步骤四、样品的保存。

[0006] 本发明技术方案的进一步改进在于:所述步骤一中准备的原材料和试剂还包括乙醇溶液、异固醇、过滤膜、催化剂、N,N-二甲基甲酰胺、二异丙基乙胺、乙酸乙酯。

[0007] 本发明技术方案的进一步改进在于:所述步骤二中样品处理包括:

a、将阿帕鲁胺化合物晶体放入反应试管内,通过添加乙醇溶液进行溶解;

b、通过不断地晃动反应试管,加速阿帕鲁胺化合物晶体与乙醇溶液之间的反应;

c、将充分反应后的反应试管进行7000rpm/min,转动时间为30min,在30°C-40°C温

度下高速离心；

d、通过过滤膜对离心后的溶液进行过滤，制成样品溶液进行备用。

[0008] 本发明技术方案的进一步改进在于：所述步骤三中的样品分离以及提纯，还包括以下步骤：

a、样品溶液进行加热；

b、样品溶液进行干燥浓缩；

c、浓缩固体进行回流搅拌；

d、对析出阿帕鲁胺晶体进行储存。

[0009] 本发明技术方案的进一步改进在于：所述还包括以下步骤：

a1、通过往反应釜中进行添加样品溶液和10ml-20ml的乙酸乙酯，往反应釜中注入氩气进行保护；

a2、通过对反应釜进行加热至90℃，加热时间持续7h。

[0010] 本发明技术方案的进一步改进在于：所述样品溶液进行干燥浓缩还包括以下步骤：

b1、通过往样品溶液中加入60ml-80ml乙酸乙酯、70ml-80ml水分液；

b2、对混合的溶液进行充分的搅拌；

b3、将搅拌之后的溶液进行干燥，从而使溶液浓缩成固体。

[0011] 本发明技术方案的进一步改进在于：所述浓缩固体进行回流搅拌还包括以下步骤：

c1、通过往装有该固体的试管中加入20ml异固醇，回流10min-15min；

c2、对试管内的溶液在室温下进行搅拌，静置，等溶液析出大量固体；

c3、对试管内的溶液通过过滤膜进行过滤，将分离的晶体在60℃-70℃的温度下进行真空干燥，从而得到阿帕鲁胺晶体。

[0012] 本发明技术方案的进一步改进在于：所述对析出的阿帕鲁胺晶体进行储存还包括以下步骤：

d1、将药瓶进行无菌消毒处理，通过将阿帕鲁胺晶体制成粒状，对制成粒状的阿帕鲁胺晶体进行称重；

d2、将粒状的阿帕鲁胺放入到药品内，抽出药瓶内部的空气，充入氮气，通过封口机对药瓶瓶口进行封口；

d3、将密封后的药瓶贴上标签，使药瓶在干燥阴凉处进行放置。

[0013] 由于采用了上述技术方案，本发明相对现有技术来说，取得的技术进步是：

1、本发明提供阿帕鲁胺杂质的分离方法，通过乙酸乙酯、乙醇、异固醇、水分液的添加制作以及阿帕鲁胺的存储，从而优化合成步骤以及反应条件，从而使阿帕鲁胺的合成周期缩短，并且明确关键工艺参数以及产品的质量，使得阿帕鲁胺去杂质工艺过程中能够快速把握关键控制点，有助于阿帕鲁胺去杂质能够高效稳定进行，从而便于阿帕鲁胺进行大量生产。

[0014] 2、本发明提供阿帕鲁胺杂质的分离方法，阿帕鲁胺去杂质化制备路线简捷、步骤少，产率高，操作简单，大大缩短了合成周期，反应条件温和，提高了工艺的安全性，便于阿帕鲁胺进行产业化生产，同时也能够进行节省人力成本，提高了设备使用率，同时也避免对

环境造成污染,再生产的过程中能够提高各反应步骤的收率和总收率,及各反应步骤的合成纯度,同时降低合成风险,更利于工业化放大生产。

[0015] 3、本发明提供阿帕鲁胺杂质的分离方法,明确各中间体的操作工序的关键工艺参数以及各中间体的质量标准,从而便于提高地阿帕鲁胺去杂质后的成品质量,从而不仅有利于生产,更是能够使产品纯度高,并且真空包装能够便于阿帕鲁胺成品进行存放,同时也能够对成品的阿帕鲁胺进行随机抽检,从而保证产品的质量,同时也不需要阿帕鲁胺的生产过程中使用昂贵的贵金属催化剂。

### 具体实施方式

[0016] 下面结合实施例对本发明做进一步详细说明:

#### 实施例1

本发明提供了阿帕鲁胺杂质的分离方法,其根据阿帕鲁胺化合物晶体进行杂质分离的,该阿帕鲁胺杂质的分离方法,包括以下步骤:

- 步骤一、准备原材料和试剂;
- 步骤二、进行样品处理;
- 步骤三、样品的分离以及提纯;
- 步骤四、样品的保存。

[0017] 步骤一中准备的原材料和试剂还包括乙醇溶液、异固醇、过滤膜、催化剂、N,N-二甲基甲酰胺、二异丙基乙胺、乙酸乙酯。

[0018] 步骤二中样品处理包括:

- a、将阿帕鲁胺化合物晶体放入反应试管内,通过添加乙醇溶液进行溶解;
- b、通过不断地晃动反应试管,加速阿帕鲁胺化合物晶体与乙醇溶液之间的反应;
- c、将充分反应后的反应试管进行7000rpm/min,转动时间为30min,在30℃-40℃温度下高速离心;
- d、通过过滤膜对离心后的溶液进行过滤,制成样品溶液进行备用。

[0019] 步骤三中的样品分离以及提纯,还包括以下步骤:

- a、样品溶液进行加热;
- b、样品溶液进行干燥浓缩;
- c、浓缩固体进行回流搅拌;
- d、对析出阿帕鲁胺晶体进行储存,并且明确关键工艺参数以及产品的质量标准,使得阿帕鲁胺去杂质工艺过程中能够快速把握关键控制点,有助于阿帕鲁胺去杂质能够高效稳定进行,从而便于阿帕鲁胺进行大量生产。

[0020] 实施例2

在实施例1的基础上,本发明提供一种技术方案:优选的,还包括以下步骤:

- a1、通过往反应釜中进行添加样品溶液和10ml-20ml的乙酸乙酯,往反应釜中注入氩气进行保护;
  - a2、通过对反应釜进行加热至90℃,加热时间持续7h;
- 样品溶液进行干燥浓缩还包括以下步骤:
- b1、通过往样品溶液中加入60ml-80ml乙酸乙酯、70ml-80ml水分液;

b2、对混合的溶液进行充分的搅拌；

b3、将搅拌之后的溶液进行干燥，从而使溶液浓缩成固体。

[0021] 浓缩固体进行回流搅拌还包括以下步骤：

c1、通过往装有该固体的试管中加入20ml异固醇，回流10min-15min；

c2、对试管内的溶液在室温下进行搅拌，静置，等溶液析出大量固体；

c3、对试管内的溶液通过过滤膜进行过滤，将分离的晶体在60℃-70℃的温度下进行真空干燥，从而得到阿帕鲁胺晶体，阿帕鲁胺去杂质化制备路线简捷、步骤少，产率高，操作简单，大大缩短了合成周期，反应条件温和，提高了工艺的安全性，便于阿帕鲁胺进行产业化生产，同时也能够进行节省人力成本，提高了设备使用率，同时也避免对环境造成污染，再生产的过程中能够提高各反应步骤的收率和总收率，及各反应步骤的合成纯度，同时降低合成风险，更利于工业化放大生产，便于对阿帕鲁胺进行去杂质化。

[0022] 实施例3

在实施例1的基础上，本发明提供一种技术方案：优选的，对析出的阿帕鲁胺晶体进行储存还包括以下步骤：

d1、将药瓶进行无菌消毒处理，通过将阿帕鲁胺晶体制成粒状，对制成粒状的阿帕鲁胺晶体进行称重；

d2、将粒状的阿帕鲁胺放入到药品内，抽出药瓶内部的空气，充入氮气，通过封口机对药瓶瓶口进行封口；

d3、将密封后的药瓶贴上标签，使药瓶在干燥阴凉处进行放置，明确各中间体的操作工序的关键工艺参数以及各中间体的质量标准，从而便于提高地阿帕鲁胺去杂质后的成品质量，从而不仅有利于生产，更是能够使产品纯度高，并且真空包装能够便于阿帕鲁胺成品进行存放，同时也能够对成品的阿帕鲁胺进行随机抽检，从而保证产品的质量。

[0023] 有益效果：通过乙酸乙酯、乙醇、异固醇、水分液的添加制作以及阿帕鲁胺的存储，从而优化合成步骤以及反应条件，从而使阿帕鲁胺的合成周期缩短，并且明确关键工艺参数以及产品的质量标准，使得阿帕鲁胺去杂质工艺过程中能够快速把握关键控制点，有助于阿帕鲁胺去杂质能够高效稳定进行，从而便于阿帕鲁胺进行大量生产。

[0024] 阿帕鲁胺去杂质化制备路线简捷、步骤少，产率高，操作简单，大大缩短了合成周期，反应条件温和，提高了工艺的安全性，便于阿帕鲁胺进行产业化生产，同时也能够进行节省人力成本，提高了设备使用率，同时也避免对环境造成污染，再生产的过程中能够提高各反应步骤的收率和总收率，及各反应步骤的合成纯度，同时降低合成风险，更利于工业化放大生产。

[0025] 明确各中间体的操作工序的关键工艺参数以及各中间体的质量标准，从而便于提高地阿帕鲁胺去杂质后的成品质量，从而不仅有利于生产，更是能够使产品纯度高，并且真空包装能够便于阿帕鲁胺成品进行存放，同时也能够对成品的阿帕鲁胺进行随机抽检，从而保证产品的质量，同时也不需要阿帕鲁胺的生产过程中使用昂贵的贵金属催化剂。

[0026] 上文一般性的对本发明做了详尽的描述，但在本发明基础上，可以对之做一些修改或改进，这对于技术领域的一般技术人员是显而易见的。因此，在不脱离本发明思想精神的修改或改进，均在本发明的保护范围之内。