



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103333124 B

(45) 授权公告日 2015. 03. 25

(21) 申请号 201310203250. 0

分离技术》. 化学工业出版社, 2009, 第 189-192 页.

(22) 申请日 2013. 05. 28

审查员 陈晓美

(73) 专利权人 埃斯特维华义制药有限公司

地址 312071 浙江省绍兴市袍江工业区临海路 30 号

(72) 发明人 S. 温特 商永严

P. 塔拉韦拉埃斯卡萨尼

R. 贝伦古尔马尔莫 郑国荣

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 张萍 李连涛

(51) Int. Cl.

C07D 239/94(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2007138613 A2, 2007. 12. 06, 全文.

CN 101602734 A, 2009. 12. 16, 全文.

张新战, 主编. 晶核的形成与影响因素, 晶体的成长与影响因素. 《化工单元过程及操作》. 化学工业出版社, 2006, 第 269-261 页.

尹芳华, 钟璟, 主编. 晶体的质量控制. 《现代

权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54) 发明名称

一种制备盐酸厄洛替尼晶型 F 的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种制备盐酸厄洛替尼晶型 F 的新方法, 该方法包括将在 C₄醇中的厄洛替尼游离碱加入到溶于有机溶剂的氯化氢中, 并使所形成的盐酸厄洛替尼结晶。本发明的方法的优点在于适合大规模制备并具有重现性。另外, 本发明方法还包括将盐酸厄洛替尼晶型 F 转化为其它晶型。

1. 一种制备盐酸厄洛替尼晶型F的方法,所述方法包括将在C₄醇中的厄洛替尼游离碱加入到溶于有机溶剂的氯化氢中,并使所形成的盐酸厄洛替尼结晶,其中所述有机溶剂选自一种或更多种C₃₋₆醇或所述有机溶剂是一种或更多种C₃₋₆醇与一种或更多种C₁₋₄羧酸C₂₋₄烷基酯的混合物,并且在20 ~ 50°C下进行所述方法。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述C₄醇选自1-丁醇、2-丁醇、叔丁醇、2-甲基丙醇及其混合物。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中在30°C下进行所述方法。

4. 根据权利要求1所述的方法,其还包括通过过滤、洗涤和干燥来回收盐酸厄洛替尼晶型F。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中用C₄醇洗涤盐酸厄洛替尼晶型F。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述C₄醇选自1-丁醇、2-丁醇、叔丁醇、2-甲基丙醇及其混合物。

一种制备盐酸厄洛替尼晶型 F 的方法

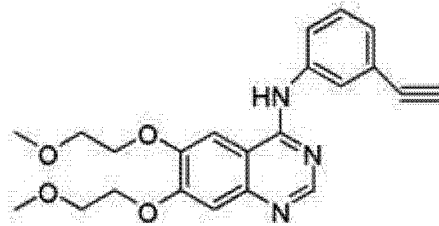
技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备盐酸厄洛替尼晶型 F 的新方法。

背景技术

[0002] 厄洛替尼具有下式 I 结构,其化学名称为 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺。厄洛替尼是致癌和原致癌的蛋白酪氨酸激酶的 erbB 族的抑制剂,所述蛋白酪氨酸激酶例如为表皮生长因子受体(EGFR)。因此厄洛替尼用于治疗人的过度增殖性病征,例如癌症。厄洛替尼以其盐酸盐的形式出售。

[0003]



[0004]

式 I

[0005] 盐酸厄洛替尼(Erlotinib HCl)可以不同的多晶型物形式存在,这些多晶型物在稳定性、物理性质、光谱数据和制备方法方面彼此不同。

[0006] 盐酸厄洛替尼晶型 F 首次在专利申请 W02009025876A2 中公开。在该专利申请的实施例 7 至 11 中描述了通过将浓盐酸加入到厄洛替尼游离碱的 1,3-二氧戊环溶液中来制备盐酸厄洛替尼晶型 F。然而,发现该制备方法不适合工业化制备,这是因为 1,3-二氧戊环是一种不适用于工业化制备的高度易燃溶剂。另外,该制备方法对于获得盐酸厄洛替尼晶型 F 不具有重现性。如下文对比实施例 1~4 所示,根据 W02009025876A2 的方法制备得到的盐酸厄洛替尼晶型是 F 或 G 型。

[0007] 因此有必要开发出一种适合工业化规模制备盐酸厄洛替尼晶型 F 且具有良好重现性的可靠方法。

发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供一种制备盐酸厄洛替尼晶型 F 的新方法,该方法克服了现有技术的缺陷并允许以良好的收率在工业规模上获得所需的晶型 F。

[0009] 通过提供一种制备盐酸厄洛替尼晶型 F 的方法来实现该目的,所述方法包括将在 C₄ 醇中的厄洛替尼游离碱加入到溶于有机溶剂的氯化氢中,并使所形成的盐酸厄洛替尼结晶。

[0010] 另外,本发明方法进一步包含将盐酸厄洛替尼晶型 F 转化为其它晶型。

[0011] 本发明提供如下技术方案:

[0012] 1. 一种制备盐酸厄洛替尼晶型 F 的方法,所述方法包括将在 C₄ 醇中的厄洛替尼游离碱加入到溶于有机溶剂的氯化氢中,并使所形成的盐酸厄洛替尼结晶。

[0013] 2. 根据技术方案 1 所述的方法,其中所述 C₄ 醇选自 1-丁醇、2-丁醇、叔丁醇、2-甲基丙醇及其混合物。

[0014] 3. 根据技术方案 1 或 2 所述的方法,其中所述有机溶剂选自一种或更多种 C₃₋₆ 醇。

[0015] 4. 根据技术方案 1-3 中任一项所述的方法,其中所述有机溶剂是一种或更多种 C₃₋₆ 醇与选自以下的一种或更多种溶剂的混合物: C₅₋₈ 烷烃、C₅₋₈ 环烷烃、C₆₋₈ 芳香烃、C₄₋₁₀ 烷基醚、C₄₋₁₀ 环烷基醚、C₁₋₄ 羧酸 C₂₋₄ 烷基酯。

[0016] 5. 根据技术方案 1-4 中任一项所述的方法,其中所述有机溶剂是一种或更多种 C₃₋₆ 醇与一种或更多种 C₁₋₄ 羧酸 C₂₋₄ 烷基酯的混合物。

[0017] 6. 根据技术方案 1-5 中任一项所述的方法,其中在 0 ~ 60℃ 的温度下进行所述方法。

[0018] 7. 根据技术方案 1-6 中任一项所述的方法,其中在 20 ~ 50℃ 的温度下进行所述方法。

[0019] 8. 根据技术方案 1-7 中任一项所述的方法,其中所述方法在 30℃ 下进行。

[0020] 9. 根据技术方案 1-8 中任一项所述的方法,其中相对于厄洛替尼游离碱,氯化氢的用量是 1 至 1.5 摩尔当量,优选 1.2 摩尔当量。

[0021] 10. 根据技术方案 1-9 中任一项所述的方法,其还包括通过过滤、洗涤和干燥来回收盐酸厄洛替尼晶型 F。

[0022] 11. 根据技术方案 1-10 中任一项所述的方法,其中用 C₄ 醇洗涤盐酸厄洛替尼晶型 F。

[0023] 12. 根据技术方案 1-11 中任一项所述的方法,其中所述 C₄ 醇选自 1-丁醇、2-丁醇、叔丁醇、2-甲基丙醇及其混合物。

[0024] 13. 根据技术方案 1-12 中任一项所述的方法,其还包括将盐酸厄洛替尼晶型 F 转化为其它晶型。

[0025] 本发明人意外地发现,解决本发明的技术问题的关键在于两种参数,即氯化氢的加入顺序和溶剂介质的性质。

[0026] 就氯化氢的加入顺序而言,本发明选择将在 C₄ 醇中的厄洛替尼游离碱加入到氯化氢的有机溶液中,而不是将氯化氢的有机溶液加入到在 C₄ 醇中的厄洛替尼游离碱中。如下文对比实施例 5 所示,当通过将氯化氢的有机溶液加入到厄洛替尼游离碱的 2-甲基丙醇溶液中来制备盐酸厄洛替尼时,获得的是晶型 F、G 和 A 的混合物,而非所需的单一晶型 F。

[0027] 在本发明方法中,氯化氢以有机溶液的形式参与反应,而非以水溶液的形式参与反应。氯化氢的有机溶液可以本领域已知的任何合适方法来制备,例如包括但不限于将氯化氢气体通入目标有机溶剂中,也可通过商购获得。

[0028] 就溶剂介质而言,在本发明方法中,适用于厄洛替尼游离碱的溶剂介质是 C₄ 醇,适用于溶解氯化氢的有机溶剂如下文所述。如下文对比实施例 6 中所示,当通过将厄洛替尼游离碱的四氢呋喃溶液加入到溶于四氢呋喃的氯化氢中来制备盐酸厄洛替尼时,获得的是晶型 A,而非所需的晶型 F。

[0029] 在本发明方法中用作起始原料的厄洛替尼游离碱可通过本领域已知的任何方法来制备,例如包括但不限于美国专利 US5747498A 中的实施例 20 所述方法。

[0030] 在本发明的一种特别实施方式中,将厄洛替尼游离碱溶解在 C₄ 醇中。优选在 70 ~

100℃下实现厄洛替尼游离碱的溶解。

[0031] 在本发明方法的一种特别实施方式中, C₄醇选自 1-丁醇、2-丁醇、叔丁醇、2-甲基丙醇及其混合物。

[0032] 根据一种优选的实施方式, 将氯化氢溶解在选自 C₃₋₆醇及其混合物的有机溶剂中。

[0033] 在另一种优选实施方式中, 所述有机溶剂是一种或更多种 C₃₋₆醇与选自以下的一种或更多种溶剂的混合物: C₅₋₈烷烃、C₅₋₈环烷烃、C₆₋₈芳香烃、C₄₋₁₀烷基醚、C₄₋₁₀环烷基醚、C₁₋₄羧酸 C₂₋₄烷基酯。在更优选的实施方式中, 所述有机溶剂是一种或更多种 C₃₋₆醇与一种或更多种 C₁₋₄羧酸 C₂₋₄烷基酯的混合物。

[0034] 对于本发明, 合适的 C₃₋₆醇的实例包括但不限于正丙醇、异丙醇、正丁醇和叔丁醇; 合适的 C₅₋₈烷烃的实例包括但不限于庚烷和己烷; 合适的 C₅₋₈环烷烃的实例包括但不限于环己烷; 合适的 C₆₋₈芳香烃的实例包括但不限于苯、甲苯和二甲苯; 合适的 C₄₋₁₀烷基醚的实例包括但不限于乙醚; 合适的 C₄₋₁₀环烷基醚的实例包括但不限于四氢呋喃; 合适的 C₁₋₄羧酸 C₂₋₄烷基酯的实例包括但不限于乙酸异丙酯。

[0035] 在一种特别的实施方式中, 相对于厄洛替尼游离碱, 氯化氢的用量是 1 至 1.5 摩尔当量, 优选 1.2 摩尔当量。

[0036] 在一种优选的实施方式中, 在 0 ~ 60℃下实施本发明方法, 优选在 20 ~ 50℃下实施本发明方法, 最优选在 30℃下实施本发明方法。这里所述的本发明方法的实施温度是指将在 C₄醇中的厄洛替尼游离碱与氯化氢的有机溶液混合以及使盐酸厄洛替尼结晶的温度。

[0037] 在一种特别的实施方式中, 本发明的结晶过程在搅拌条件下进行。优选地, 保持搅拌 30 ~ 90 分钟, 期间沉淀析出固体产物。

[0038] 本发明的方法进一步包括通过常规方法例如过滤、洗涤和干燥来回收盐酸厄洛替尼晶型 F。

[0039] 在优选的实施方式中, 用 C₄醇洗涤盐酸厄洛替尼的晶型 F, 该 C₄醇优选选自 1-丁醇、2-丁醇、叔丁醇、2-甲基丙醇及其混合物。

[0040] 在优选实施方式中, 可在减压下进行干燥直到残余溶剂含量降低至所需的量。

[0041] 在本发明的另一方面中, 本发明的方法还包括将盐酸厄洛替尼晶型 F 转化为其它晶型。所述其它晶型包括但不限于晶型 A、B 和 C。

[0042] 本文中所涉及的晶型 A、B、F 和 G 分别表示已被文献报道的已知晶型, 其具有如 W02009025876A2 中所定义 XRPD 特征峰, 即:

[0043] 晶型 A: 在 5.7, 9.8, 10.1, 10.3, 18.9, 19.5, 21.3, 24.2, 26.2 和 29.2 ± 0.2° 2θ 处具有 XRPD 特征峰。

[0044] 晶型 B: 在 6.3, 7.8, 9.5, 12.5, 13.4, 20.2, 21.1, 22.4 和 28.9 ± 0.2° 2θ 处具有 XRPD 特征峰。

[0045] 晶型 F: 在 5.6, 9.7, 11.2, 16.9, 21.1, 24.0, 25.3 和 26.0 ± 0.2° 2θ 处具有 XRPD 特征峰。

[0046] 晶型 G: 在 5.9, 9.7, 11.7, 12.7, 16.2 和 23.3 ± 0.2° 2θ 处具有 XRPD 特征峰。

[0047] 通过引用将 W02009025876A2 整体并入本文。

[0048] 本文中所涉及的晶型 C 指在 5.6, 5.8, 9.6, 19.5, 22.6 和 24.6 ± 0.2° 2θ

处具有 XRPD 特征峰的晶型,其在 11.2, 16.2, 23.4 和 $24.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处进一步具有 XRPD 特征峰,其具有基本如附图 1 所示的 X-射线粉末衍射图。

[0049] 有益效果

[0050] 与现有技术方法相比,本发明方法更适合于大规模制备,并且在获得盐酸厄洛替尼晶型 F 方面更具重现性。

附图说明

[0051] 图 1 为本发明制备的晶型 C 的 X-射线粉末衍射图。

具体实施方式

实施例

[0052] 通过以下非限制性实施例更详细地说明本发明的方法。以下实施例不以任何方式对本发明进行限制。

[0053] 在以下对比实施例和实施例中,按照下列条件进行 X-射线粉末衍射分析:

[0054] 利用 PANalytical - X'Pert 衍射仪(使用 $\text{CuK}\alpha$ -辐射)获得 X-射线粉末衍射图。该系统配置为 $\theta - \theta$,透射几何并安装有 3152/63 聚焦 X-射线镜, 0.5° 散度(divergence)和抗散射狭缝以及 0.02 拉德(rad)的入射索勒(soller)狭缝。将样品加载到 PW3064/60 反射/透射旋转台上。检测器是 3018/00 PIXcel 检测器,安装有用于透射的 2 mm 抗散射狭缝和 0.02 拉德索勒狭缝。使用标准的样品架将约 10-20 mg 的样品装载在两层透明膜之间。使用 X'Pert 数据收集器(版本 2.2g)收集数据,并对照膜的空白样品用背景校正处理数据。

[0055] 在以下对比实施例和实施例中,氯化氢的摩尔当量,相对于厄洛替尼游离碱计。

[0056] 对比实施例 1 ~ 4

[0057] 将厄洛替尼游离碱(250 mg)和 1,3- 二氧戊环(10 mL)加热至下表 1 中显示的温度,并在该温度下保持 1 小时。然后加入盐酸(0.053 mL, 37% 水溶液, 1 摩尔当量)。将混合物搅拌 10 分钟,以 $2^\circ\text{C}/\text{min}$ 的降温速率冷却至 0°C ,在 0°C 下保持 1 小时,过滤并用 1,3- 二氧戊环(1 mL)洗涤。对所收集的固体于 60°C 进行真空干燥。通过 X-射线粉末衍射对产物进行分析,确定为下表 1 中所显示的晶型。

[0058] 表 1

[0059]

对比实施例 No.	温度($^\circ\text{C}$)	晶型
1	0	F
2	40	G
3	60	G
4	70	G

[0060] 对比实施例 5

[0061] 搅拌下,通过加热至 60°C 将厄洛替尼游离碱(0.55 g)溶解在 2- 甲基丙醇(20 mL)中。将所得溶液冷却至 50°C ,并于 15 分钟内滴加氯化氢(0.28ml, 5.8M 异丙醇中,1.2 摩尔当量)。将混合物在 50°C 下搅拌 1 小时,过滤并用 2- 甲基丙醇(2 mL)洗涤。对所收集

的固体于 50℃ 进行真空干燥。通过 X- 射线粉末衍射对产物进行分析, 确定为晶型 F、G 和 A 的混合物。收率 :0.53 g (90%)。

[0062] 对比实施例 6

[0063] 将厄洛替尼游离碱 (1.0 g) 加入到四氢呋喃 (10 mL) 中, 在 60℃ 下加热并溶解。在 30℃ 下, 将所得溶液于 20 分钟内加入到机械搅拌的氯化氢 (0.55 mL, 5.7M 异丙醇中, 1.2 摩尔当量) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中。将混合物在 30℃ 下搅拌 90 分钟, 过滤并用四氢呋喃 (2 mL) 洗涤。对所收集的固体于 60℃ 进行真空干燥。通过粉末 X- 射线衍射对产物进行分析, 确定为晶型 A。

[0064] 实施例 1 ~ 4

[0065] 将厄洛替尼游离碱 (1.0-1.2 g) 加入到下表 2 所示溶剂 (对应用量如表 2 中所示) 中, 在 80-100℃ 下加热并溶解。在 30℃ 下, 将所得溶液于 30 分钟内加入到机械搅拌的氯化氢 (0.55~0.62 mL, 5.7M 异丙醇中, 1.2 摩尔当量) 在表 2 中所示溶剂 (5 mL) 的溶液中。将混合物在 30℃ 下搅拌 1 小时, 过滤并用下表 2 中显示的溶剂洗涤 (2 mL)。对所收集的固体于 50℃ 进行真空干燥。通过粉末 X- 射线衍射对产物进行分析, 确定为晶型 F。

[0066] 表 2

[0067]

实施例 No.	溶剂	体积 (mL)	收率	晶型
1	1- 丁醇	10	1.01g (90%)	F
2	2- 丁醇	10	0.99g (88%)	F
3	叔丁醇	15	0.97g (87%)	F
4	2- 甲基丙醇	10	1.00g (82%)	F

[0068] 实施例 5

[0069] 将厄洛替尼游离碱 (10 g) 加入到 2- 甲基丙醇 (100 mL) 中, 在 70℃ 下加热并溶解。在 30℃ 下, 将所得溶液于 15 分钟内加入到机械搅拌的氯化氢 (4.7 mL, 6M 异丙醇中, 1.1 摩尔当量) 在乙酸异丙酯 (50 mL) 和 2- 甲基丙醇 (50 mL) 的混合溶液中。将混合物在 30℃ 下搅拌 30 分钟, 过滤并用 2- 甲基丙醇 (20 mL) 洗涤。对所收集的固体于 60℃ 进行真空干燥。通过粉末 X- 射线衍射对产物进行分析, 确定为晶型 F。收率 :9.55g (87%)。

[0070] 实施例 6

[0071] 将盐酸厄洛替尼晶型 F (100 mg) 悬浮在丙酮 (1 mL) 中, 并在室温下搅拌 2 小时。过滤该混合物, 并用丙酮 (1 mL×2) 洗涤, 在 60℃ 下真空干燥 16 小时。通过粉末 X- 射线衍射对产物进行分析, 确定为晶型 A。

[0072] 实施例 7

[0073] 将盐酸厄洛替尼晶型 F (200 mg) 悬浮在乙醇 (1 mL) 中, 并在 60℃ 下搅拌 17 小时。过滤该混合物, 并在室温下进行真空干燥。通过粉末 X- 射线衍射对产物进行分析, 确定为晶型 B。

[0074] 实施例 8

[0075] 将盐酸厄洛替尼晶型 F (200 mg) 悬浮在 2- 戊醇 (2 mL) 中, 并在室温下搅拌 1 小时。将混合物过滤并在室温下真空干燥 16 小时。通过粉末 X- 射线衍射对产物进行分析, 确定为晶型 C。

[0076] 本发明上述实施方式和实施例的描述仅出于阐释和说明的目的, 并非以任何方式

限制本发明。很明显，本领域技术人员根据本发明上下文的教导可进行多种改动和变化。这些改动和变化均落在权利要求所限定的本发明精神和范围内。

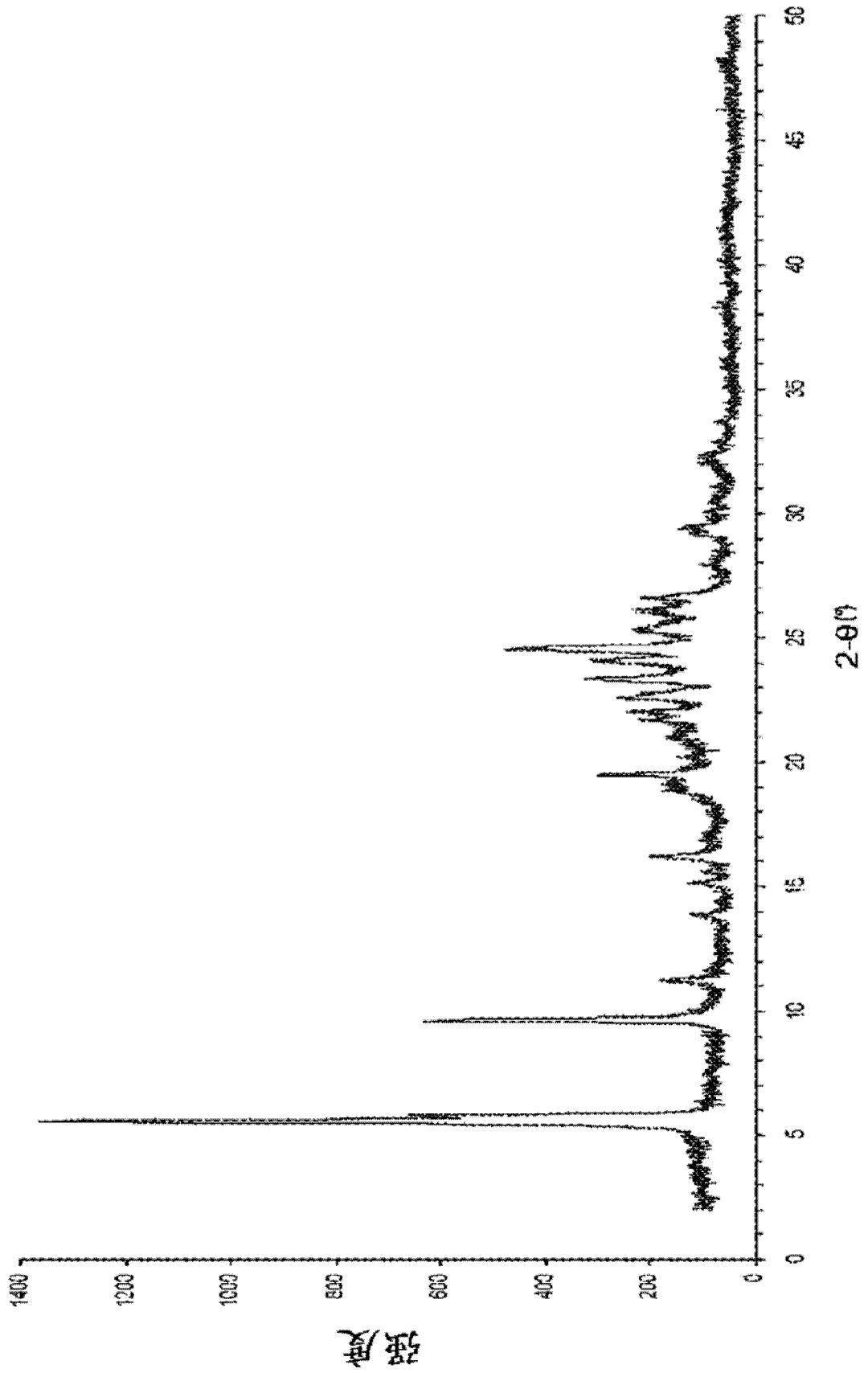


图 1