



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105503739 A

(43) 申请公布日 2016. 04. 20

(21) 申请号 201610100873. 9

(22) 申请日 2016. 02. 24

(71) 申请人 上海今寅生物科技有限公司

地址 201318 上海市浦东新区康新公路  
3377 号 2 幢 504 室

(72) 发明人 阳应华 籍业 陈芳芳 戴一

(74) 专利代理机构 安徽省合肥新安专利代理有  
限责任公司 34101

代理人 乔恒婷

(51) Int. Cl.

C07D 237/32(2006. 01)

权利要求书2页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

一种高纯度奥拉帕尼的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种高纯度奥拉帕尼的制备方法,是以 2- 氟 -5-[(4- 氧代 -3, 4- 二氢二氮杂萘 -1- 基) 甲基] 苯甲酸为起始原料,经活化、胺解结晶后得到高纯度奥拉帕尼,其中活化是向含有 2- 氟 -5-[(4- 氧代 -3, 4- 二氢二氮杂萘 -1- 基) 甲基] 苯甲酸的溶液中加入羰基二咪唑活化剂,制得活性酰胺中间体;活性酰胺中间体不经分离纯化,直接与 1- 环丙甲酰基哌嗪胺解结晶,制得奥拉帕尼。本发明方法制备的奥拉帕尼的纯度大于 99. 8%,工艺简捷,收率高,成本低,更适合工业化生产。

1. 一种高纯度奥拉帕尼的制备方法,其特征在于:是以2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸为起始原料,经活化、胺解结晶后得到高纯度奥拉帕尼;

所述活化是将2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸溶于非质子性溶剂中,降温至0-10°C,加入羰基二咪唑活化剂,于20-30°C搅拌反应8-12小时,反应液浓缩至干,得到活性酰胺中间体;

所述胺解结晶是将所述活性酰胺中间体溶于疏水溶剂中,降温至0-10°C,滴入含有1-环丙甲酰基哌嗪和缚酸剂的疏水溶剂中,于0-10°C搅拌反应1-2小时,然后用等疏水溶剂体积的水洗涤反应液2-3次,有机层浓缩干,浓缩物加入水和一元醇构成的混合溶液,回流溶解,加活性炭脱色,过滤,滤液于0-5°C搅拌析晶8-12小时,过滤并干燥后即得目标产物。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:

活化过程中所述非质子性溶剂选自二氯甲烷、三氯甲烷、甲苯、四氢呋喃、丙酮中的一种或几种混合;

胺解结晶过程中所述疏水溶剂选自二氯甲烷、三氯甲烷、甲苯、环己烷中的一种或几种混合。

3. 根据权利要求1或2所述的制备方法,其特征在于:

活化过程中所述非质子性溶剂选自二氯甲烷;

胺解结晶过程中所述疏水溶剂选自二氯甲烷。

4. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:

活化过程中2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸与羰基二咪唑活化剂的摩尔比为1:1-3;2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸与非质子性溶剂的质量体积比为1g:8-10ml。

5. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:

活化过程中2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸与羰基二咪唑活化剂的摩尔比为1:1-1.5。

6. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:

胺解结晶过程中所述缚酸剂选自三乙胺、吡啶、N,N-二异丙基乙胺、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾中的一种或几种;

胺解结晶过程中所述一元醇选自甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或几种。

7. 根据权利要求1或6所述的制备方法,其特征在于:

胺解结晶过程中所述缚酸剂选自三乙胺;

胺解结晶过程中所述一元醇选自甲醇和/或乙醇。

8. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:

胺解结晶过程中所述2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸与疏水溶剂总量的质量体积比为1g:5-8ml;

所述1-环丙甲酰基哌嗪、缚酸剂与2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸的摩尔比为1:1:1-3。

9. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:

水和一元醇构成的混合溶液中水和一元醇的体积比为1:0.5-2;

水和一元醇构成的混合溶液与2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲

酸的体积质量比为5-10ml:1g。

## 一种高纯度奥拉帕尼的制备方法

### 一、技术领域

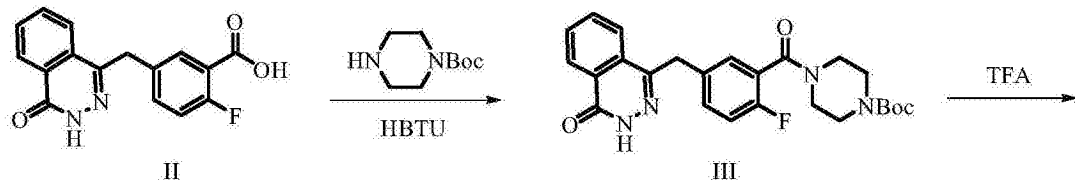
[0001] 本发明涉及一种已知药物的制备方法,具体地说是一种高纯度奥拉帕尼的制备方法,属于医药技术领域。

### 二、背景技术

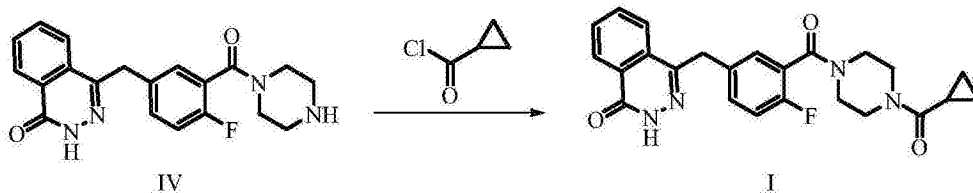
[0002] 奥拉帕尼(Olaparib),化学名为1-(环丙基甲酰基)-4-[5-[(3,4-二氢-4-氧代-1-咪唑基)甲基]-2-氟苯甲酰]哌嗪,由阿斯利康(AstraZeneca)的全资子公司KuDOS制药公司研发,是一种聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(PDA-PARP)抑制剂,主要作用于乳腺癌基因(BRCA-1或BRCA-2),通过抑制肿瘤细胞DNA损伤修复,促进肿瘤细胞凋亡,用于治疗乳腺癌、卵巢癌。2014年12月奥拉帕尼作为一种单药疗法在欧洲获批上市(商品名:Lynparza),用于铂敏感复发性BRCA突变卵巢癌成人患者的维持治疗,成为首个用于BRCA突变铂敏感复发性卵巢癌的PARP抑制剂。

[0003] 现有技术制备奥拉帕尼,主要通过原料2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸(II)与哌嗪衍生物反应来制备,具体有如下二条路线:

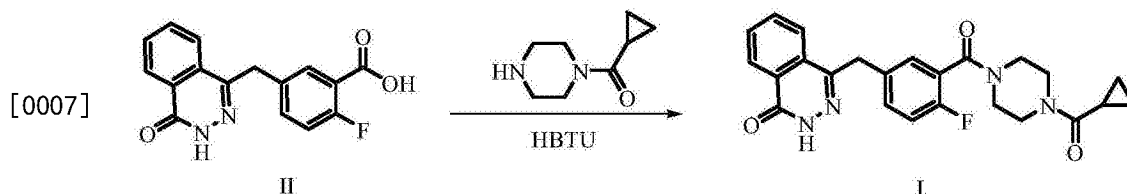
[0004] 路线一:专利CN1788000B采用2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸(II)在偶合剂2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HBTU)作用下与1-(叔丁氧羰基)哌嗪缩合得化合物(III),(III)经三氟乙酸水解脱去Boc得化合物(IV),(IV)再与环丙基甲酰氯酰化得到奥拉帕尼(I)。



[0005]



[0006] 路线二:专利W02008047082采用采用2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸(II)在偶合剂HBTU作用下与1-环丙基甲酰基哌嗪直接缩合得到奥拉帕尼(I)。



[0008] 以上路线均采用了有毒偶合剂HBTU,且用量大、提纯难、成本高,不利于工业生产。

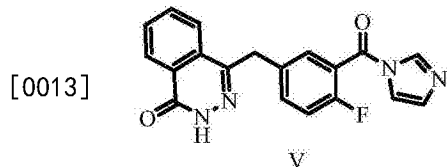
### 三、发明内容

[0009] 本发明的目的在于克服现有技术的不足,提供一种高纯度奥拉帕尼的制备方法,本方法操作简便、收率高、纯度高,成本低,更适合工业化生产。

[0010] 本发明高纯度奥拉帕尼的制备方法是以前述2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸为起始原料,经活化、胺解结晶后得到高纯度奥拉帕尼:

[0011] 所述活化是将2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸溶于非质子性溶剂中,降温至0-10°C,加入羰基二咪唑活化剂,于20-30°C搅拌反应8-12小时,反应液浓缩至干,得到活性酰胺中间体;

[0012] 所述活性酰胺中间体的结构式为:



[0014] 活化过程中所述非质子性溶剂选自二氯甲烷、三氯甲烷、甲苯、四氢呋喃、丙酮中的一种或几种混合,优选二氯甲烷。

[0015] 活化过程中2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸与羰基二咪唑活化剂的摩尔比为1:1-3,优选1:1-1.5;2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸与非质子性溶剂的质量体积比为1g:8-10ml。

[0016] 所述胺解结晶是将所述活性酰胺中间体溶于疏水溶剂中,降温至0-10°C,滴入含有1-环丙甲酰基哌嗪和缚酸剂的疏水溶剂中,于0-10°C搅拌反应1-2小时,然后用等疏水溶剂体积的水洗涤反应液2-3次,有机层浓缩干,浓缩物加入水和一元醇构成的混合溶液,回流溶解,加活性炭脱色,过滤,滤液于0-5°C搅拌析晶8-12小时,过滤并干燥后即得目标产物。

[0017] 胺解结晶过程中所述疏水溶剂选自二氯甲烷、三氯甲烷、甲苯、环己烷中的一种或几种混合,优选二氯甲烷。

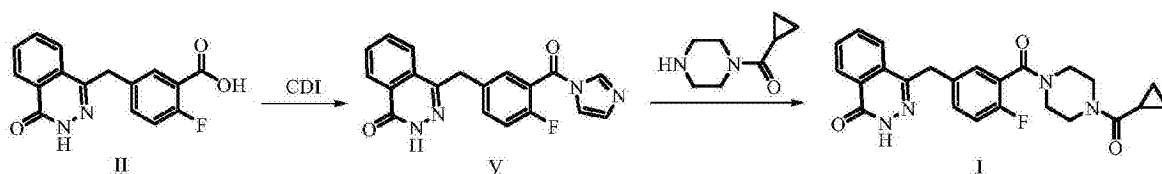
[0018] 胺解结晶过程中所述缚酸剂选自三乙胺、吡啶、N,N-二异丙基乙胺、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾中的一种或几种,优选三乙胺。

[0019] 胺解结晶过程中所述一元醇选自甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或几种混合,优选甲醇和/或乙醇。

[0020] 胺解结晶过程中所述2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸与疏水溶剂总量的质量体积比为1g:5-8ml;所述1-环丙甲酰基哌嗪、缚酸剂与2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸的摩尔比为1:1:1-3;水和一元醇构成的混合溶液中水和一元醇的体积比为1:0.5-2;水和一元醇构成的混合溶液与2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸的体积质量比为5-10ml:1g。

[0021] 本发明合成路线如下:

[0022]



[0023] 本发明采用HPLC法检测,比较采用CN1788000B、W02008047082方法制得的奥拉帕尼及本发明制得的奥拉帕尼。结果见表1,色谱图见图1-3。分析方法如下:

[0024] 色谱柱:Acclaim™120 C18(250×4.6mm,5μm);

[0025] 流动相:A:0.1%甲酸水溶液;B:乙腈;

[0026] 梯度洗脱,程序如下:

[0027]

时间(分钟)	A(%)	B(%)
0	70	30
5	70	30
30	20	80
40	20	80
41	70	30
50	70	30

[0028] 检测波长:277nm;

[0029] 柱温:30°C;

[0030] 流速:1.0ml/min;

[0031] 进样体积:20μl。

[0032] 表1奥拉帕尼有关物质检测结果

[0033]

样品制备方法	CN1788000B	W02008047082	本发明
最大单一杂质	0.085%	0.077%	0.061%
杂质总量	0.217%	0.196%	0.132%
纯度	99.783%	99.804%	99.868%

[0034] 本发明制得的奥拉帕尼样品纯度大于99.85%(HPLC),单个杂质峰均小于0.1%。纯度明显高于采用专利CN1788000B及W02008047082方法制得的样品。

[0035] 与现有的技术相比,本发明的有益效果是:采用羰基二咪唑活化剂活化2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸,得到活性酰胺中间体,不经分离纯化,直接与1-环丙甲酰基哌嗪胺解结晶制得奥拉帕尼,避免使用高毒、高污染的偶合剂HBTU,降低了污染,节约了成本;此方法操作简捷、收率高;本发明制得的奥拉帕尼纯度大于99.85%(HPLC),单个杂质峰均小于0.1%。

#### 四.附图说明

[0036] 图1是本发明制备的奥拉帕尼有关物质检测HPLC色谱图(图中数据为保留时间)。

[0037] 图2是采用专利CN1788000B方法制备的奥拉帕尼有关物质检测HPLC色谱图(图中数据为保留时间)。

[0038] 图3是采用专利W02008047082方法制备的奥拉帕尼有关物质检测HPLC色谱图(图中数据为保留时间)。

#### 五.具体实施方式

[0039] 下面对本发明的技术方案进行说明,以便于本技术领域的技术人员理解。

[0040] 实施例1:

[0041] 1、活化

[0042] 将2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸(5.1g,17mmol)溶于50ml二氯甲烷中,降温至0-10℃,加入羰基二咪唑(4.1g,25.5mmol),于20-30℃搅拌反应10小时,反应液浓缩至干,得到活性酰胺中间体。

[0043] 2、胺解结晶

[0044] 将步骤1制备的活性酰胺中间体溶于10ml二氯甲烷中,降温至0-10℃,滴入含有1-环丙甲酰基哌嗪(2.62g,17mmol)和三乙胺(7.1ml,51mmol)的20ml二氯甲烷溶液中,于0-10℃反应1.5小时,用30ml水洗涤3次,有机层浓缩干,浓缩物加乙醇-水混合溶液(1:2,v/v)50ml,回流溶解,加活性炭0.5g回流15min,过滤,滤液于0-5℃搅拌析晶10小时,过滤、干燥得奥拉帕尼6.8g,收率92.0%,纯度99.87%。

[0045] 实施例2:

[0046] 1、活化

[0047] 将2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸(5.1g,17mmol)溶于50ml三氯甲烷中,降温至0-10℃,加入羰基二咪唑(4.1g,25.5mmol),于20-30℃搅拌反应9小时,反应液浓缩至干,得到活性酰胺中间体。

[0048] 2、胺解结晶

[0049] 将步骤1制备的活性酰胺中间体溶于10ml三氯甲烷中,降温至0-10℃,滴入含有1-环丙甲酰基哌嗪(2.62g,17mmol)和吡啶(4.1ml,51mmol)的20ml三氯甲烷溶液中,于0-10℃反应2小时,用30ml水洗涤3次,有机层浓缩干,浓缩物加甲醇-水混合溶液(1:2,v/v)70ml,回流溶解,加活性炭0.5g回流15min,过滤,滤液于0-5℃搅拌析晶8小时,过滤、干燥得奥拉帕尼6.6g,收率89.3%,纯度99.90%。

[0050] 实施例3:

[0051] 1、活化

[0052] 将2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸(5.1g,17mmol)溶于50ml四氢呋喃中,降温至0-10℃,加入羰基二咪唑(4.1g,25.5mmol),于20-30℃搅拌反应12小时,反应液浓缩至干,得到活性酰胺中间体。

[0053] 2、胺解结晶

[0054] 将步骤1制备的活性酰胺中间体溶于10ml甲苯中,降温至0-10℃,滴入含有1-环丙甲酰基哌嗪(2.62g,17mmol)和N,N-二异丙基乙胺(8.4ml,51mmol)的20ml甲苯溶液中,于0-10℃反应1.5小时,用30ml水洗涤3次,有机层浓缩干,浓缩物加异丙醇-水混合溶液(2:1,v/v)80ml,回流溶解,加活性炭0.5g回流15min,过滤,滤液于0-5℃搅拌析晶10小时,过滤、干燥得奥拉帕尼6.5g,收率87.8%,纯度99.89%。

[0055] 实施例4:

[0056] 1、活化

[0057] 将2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸(5.1g,17mmol)溶于50ml丙酮中,降温至0-10℃,加入羰基二咪唑(4.1g,25.5mmol),于20-30℃搅拌反应8小时,反应液浓缩至干,得到活性酰胺中间体。

[0058] 2、胺解结晶

[0059] 将步骤1制备的活性酰胺中间体溶于10ml环己烷中,降温至0-10°C,滴入含有1-环丙甲酰基哌嗪(2.62g,17mmol)和N,N-二异丙基乙胺(8.4ml,51mmol)的20ml环己烷溶液中,于0-10°C反应1.5小时,用30ml水洗涤3次,有机层浓缩干,浓缩物加乙醇-水混合溶液(1:2,v/v)50ml,回流溶解,加活性炭0.5g回流15min,过滤,滤液于0-5°C搅拌析晶10小时,过滤、干燥得奥拉帕尼6.7g,收率90.7%,纯度99.87%。



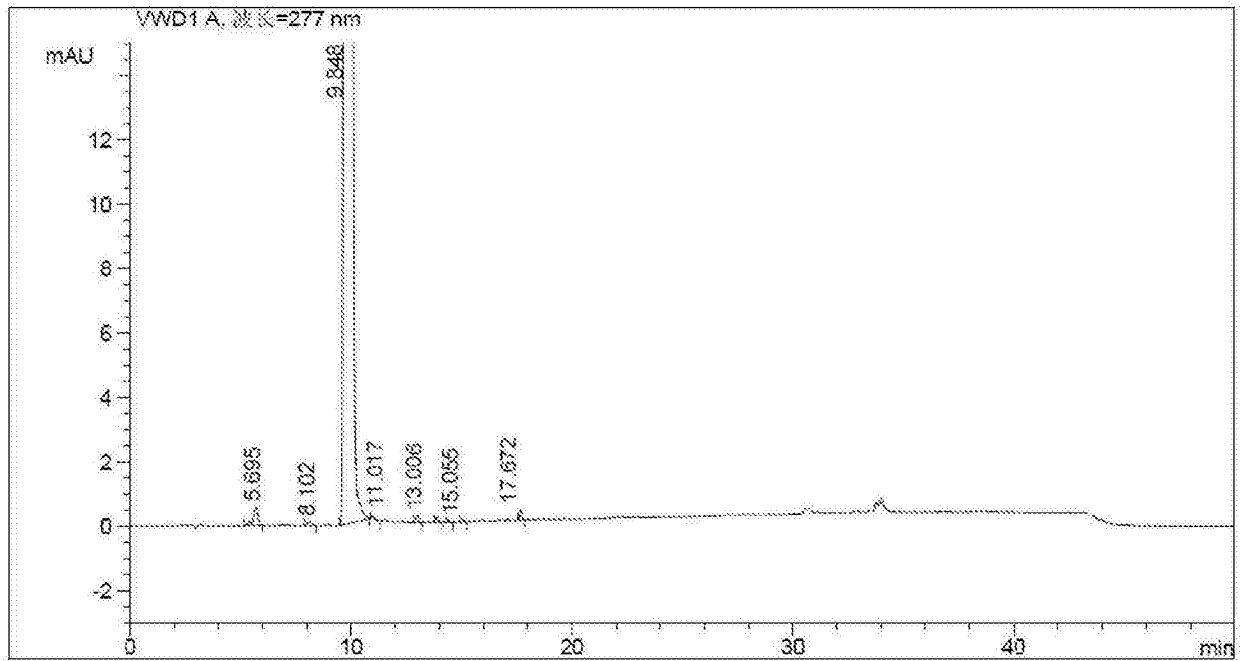


图1

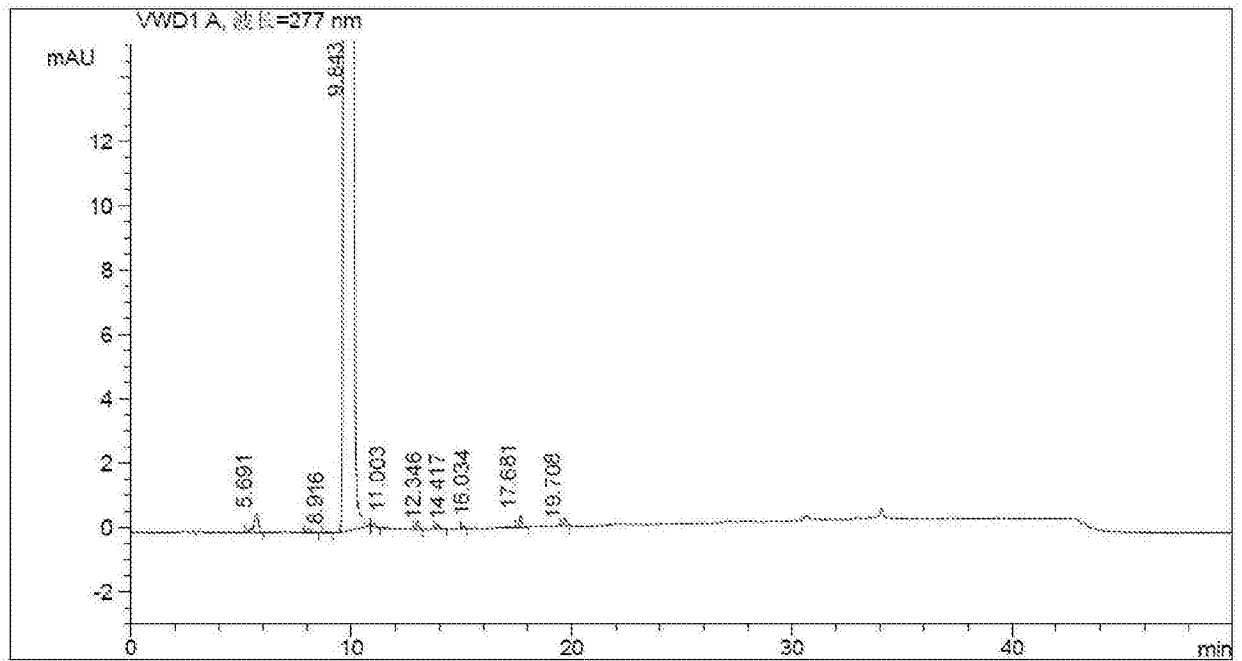


图2

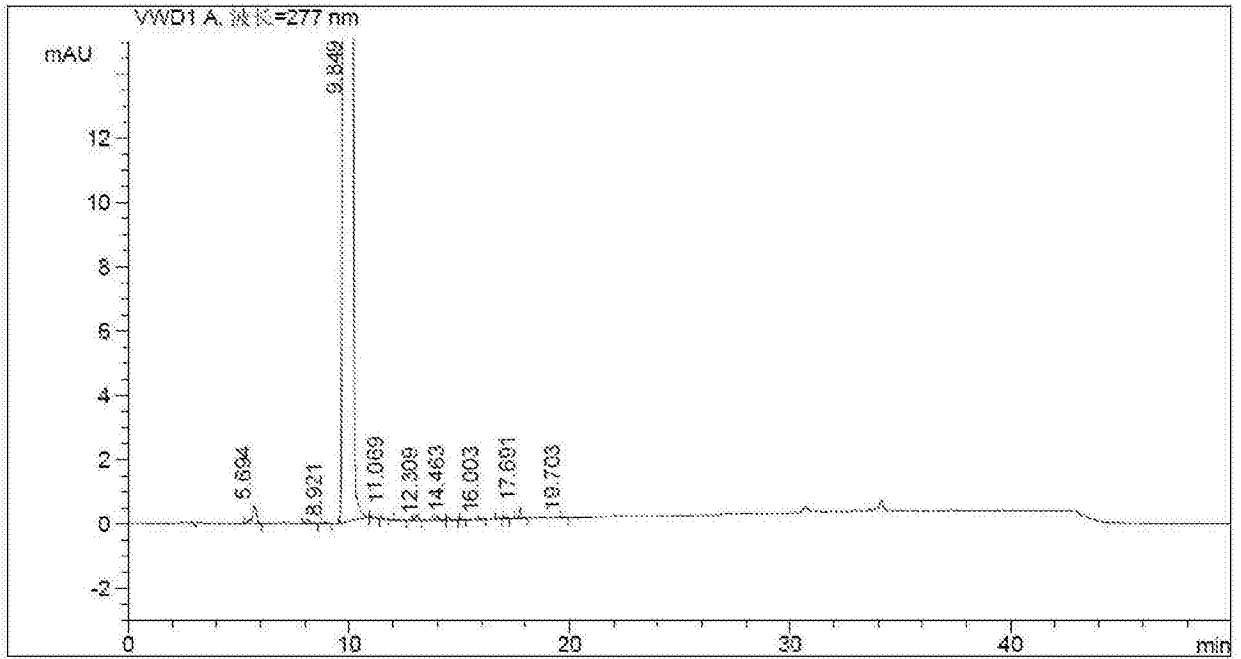


图3