



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102464669 A

(43) 申请公布日 2012.05.23

---

(21) 申请号 201010546471.4

(22) 申请日 2010.11.17

(71) 申请人 浙江海正药业股份有限公司

地址 318000 浙江省台州市椒江区外沙路  
46号

(72) 发明人 吴忠伟 郭红军 刘自兵

(51) Int. Cl.

*C07D 498/18* (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图 1 页

---

(54) 发明名称

无定形依维莫司及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种依维莫司无定形固体及其制备工艺。所述制备工艺包括,将依维莫司溶于醚、滴加烷烃或环烷烃析出无定形固体。

1. 一种依维莫司无定形固体,其特征在于具有如附图 1 所示的 XPRD 图谱。
2. 一种制备如权利要求 1 所述的依维莫司无定形固体的方法,包括,将依维莫司溶于醚中,向其中滴加烷烃或环烷烃,析出无定形固体。
3. 根据权利要求 2 所述的方法,其中所述的醚是指  $C_4 \sim C_{16}$  对称或不对称醚。
4. 根据权利要求 3 所述的方法,其中所述的醚选自乙醚、丙醚、异丙醚和 / 或甲基叔丁基醚。
5. 根据权利要求 2-4 任一项所述的方法,其中所述的烷烃或环烷烃是指  $C_5 \sim C_{12}$  的烷烃或环烷烃。
6. 根据权利要求 5 所述的方法,其所述的烷烃或环烷烃选自正己烷、正庚烷或环己烷。
7. 根据权利要求 2-6 任一项所述的方法,其所述依维莫司与醚的比例(质量:体积)是 1 : 5 ~ 1 : 100。
8. 根据权利要求 2-7 任一项所述的方法,其所述依维莫司与醚的比例(质量:体积)是 1 : 10 ~ 1 : 50。
9. 根据权利要求 2-8 任一项所述的方法,其所述依维莫司与烷烃或环烷烃的比例(质量:体积)是 1 : 5 ~ 1 : 100。
10. 根据权利要求 9 所述的方法,其所述依维莫司与烷烃或环烷烃的比例(质量:体积)是 1 : 10 ~ 1 : 50。
11. 根据权利要求 2 所述的方法,其特征在于,在滴加烷烃或者环烷烃之后,对得到的结晶液进行减压浓缩除去部分溶剂。
12. 根据权利要求 2 所述的方法,其特征在于,析出固体之后剩余的精制母液可回收再精制。

## 无定形依维莫司及其制备方法

### 技术领域

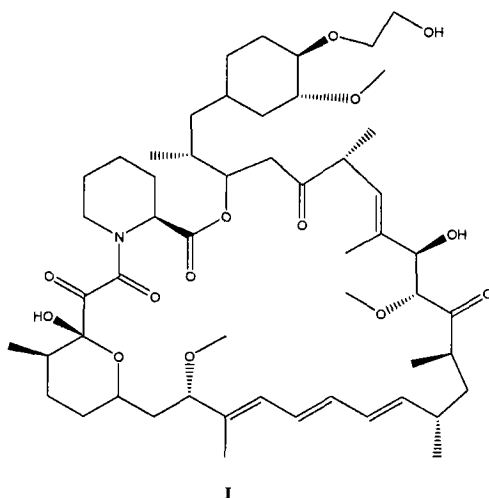
[0001] 本发明涉及一种依维莫司无定形固体及其制备工艺。

### 背景技术

[0002] 雷帕霉素是由吸水链霉菌产生的大环三烯抗生素,发现它具有体外和体内抗真菌活性,特别是抗白色念珠菌 [C. Vezina 等人, J. Antibiot. 28, 721(1975) ;S. N. Sehgal 等人, J. Antibiot. 28, 727(1975) ;H. A. Baker 等人, J. Antibiot. 31, 539(1978) ;美国专利 3, 929, 992 和美国专利 3, 993, 749]。

[0003] 雷帕霉素具有抗肿瘤 (美国专利 4, 885, 171 和 4, 401, 653) 和免疫抑制作用 [FASEB 3, 3411(1989)], 其用途包括预防或治疗系统性红斑疮 [美国专利 5, 078, 999], 肺炎 [美国专利 5, 080, 899], 胰岛素依赖型糖尿病 [炎症疾病研究协会第五次国际会议 (Fifth Int. Conf. Inflamm. Res. Assoc.) 121(摘要), (1990)], 平滑肌细胞增生及血管损伤引起的内膜变厚 [Morris, R. J. 心肺移植 (Heart Lung Transplant) 11(pt. 2) ; 197(1992)], 成年人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤 [EP525, 960A1] 和眼炎 [EP532, 862A1]。雷帕霉素和雷帕霉素衍生物包括依维莫司 (结构式 I) 一直被研究用于治疗这些以及其它疾病。

[0004]



[0005] 依维莫司又名 40-O-(2-羟基)乙基雷帕霉素,英文名 everolimus,是雷帕霉素的衍生物,其合成描述于美国专利 NO. 5, 665, 772 和国际专利公开 NO. W094/09010 中。其精制纯化专利描述于美国专利 NO. 6, 605, 613B2, 用乙酸乙酯和正己烷精制得到晶型固体。

### 发明内容

[0006] 本发明的目的在于研究了一种依维莫司无定形固体及其制备工艺。

[0007] 本发明的一方面,涉及一种依维莫司的无定形固体。本发明进一步涉及具有附图 1 所示的 X 射线衍射谱图的依维莫司无定形固体。

[0008] 在本发明的另一方面中,涉及制备依维莫司 (everolimus) 无定形固体的方法,其特征在于将依维莫司溶于醚类,向其中滴加烷烃或环烷烃,析出无定形固体,若将此含固体

的结晶液减压浓缩至 1/3 ~ 1/2 体积,收率也将相应的提高。

[0009] 在本发明的优选实施方案中,所述的醚优选  $C_4 \sim C_{16}$  对称或不对称醚,更优选乙醚、丙醚、异丙醚和 / 或甲基叔丁基醚。

[0010] 优选其所述的烷烃或环烷烃是  $C_5 \sim C_{12}$  的烷烃或环烷烃,更优选正己烷、正庚烷、环己烷等烷烃或环烷烃类。

[0011] 在本发明的优选实施方案中,优选所述依维莫司与醚的比例(质量:体积)是 1 : 5 ~ 1 : 100,更优选是 1 : 10 ~ 1 : 50;优选所述依维莫司与烷烃或环烷烃的比例(质量:体积)是 1 : 10 ~ 1 : 100,更优选是 1 : 10 ~ 1 : 50。本发明所涉及的质量与体积的比例单位为 g/ml。

[0012] 本发明的实施方案中,涉及精制母液可回收再精制,即将析出固体之后的母液浓缩至原来的约 1/3 体积,再根据依维莫司粗品的质量加入约 1 体积醚及约 10 体积的烷烃或环烷烃,再浓缩此精制溶液即可从母液中再精制出依维莫司。

[0013] 依维莫司合成描述于美国专利 NO. 5, 665, 772 和国际专利公开 NO. W094/09010,以雷帕霉素为起始原料,在二氯甲烷中在二异丙基乙胺存在下与三氟甲磺酸叔丁基二甲基硅氧基乙基酯反应、经水解通过常规处理得到依维莫司产物。

[0014] 本发明方法操作方便;处理的样品量大,便于工业化;母液可以回收再精制,可最大程度上减少损失,提高产品的收率。

#### 附图说明

[0015] 附图 1 :实施例 1 方法纯化得到的无定形依维莫司

[0016] 其中,横坐标是  $2\theta$  角,纵坐标是峰强度。

#### 具体实施例

[0017] 附图 1 所示谱图的仪器、操作方法

[0018] 仪器 :Rigaku D/max-2200

[0019] 操作方法 :Cu 靶连续扫描扫描速度 : $4^\circ$  / 分钟

[0020] 扫描范围 : $3^\circ \sim 40^\circ$

[0021] 实施例 1 :

[0022] 将 1g 依维莫司粗品溶于 20ml 甲基叔丁基醚,室温搅拌,缓慢滴加 40ml 正己烷,析出固体,过滤,真空干燥得 0.46g 类白色无定形依维莫司,纯度 > 99%,其 X 射线衍射光谱如附图 1 所示。

[0023] 实施例 2 :

[0024] 将 1g 依维莫司粗品溶于 40ml 甲基叔丁基醚,室温搅拌,缓慢滴加 40ml 正庚烷,减压浓缩至约原来的 2/5 体积,析出大量固体,过滤,真空干燥得 0.8g 类白色无定形依维莫司,纯度 > 99%。所得产品的谱图同实施例 1。

[0025] 实施例 3 :

[0026] 将 10g 依维莫司粗品溶于 200ml 甲基叔丁基醚,室温搅拌,缓慢滴加 400ml 正己烷,析出固体,过滤,母液浓缩至三分之一体积,加入 100ml 正己烷、10ml 甲基叔丁基醚,再浓缩至三分之一体积,过滤,真空干燥得总共 8.2g 类白色无定形依维莫司,纯度 > 99%,其

X 射线衍射光谱如附图 1 所示。

[0027] 实施例 4：

[0028] 根据实施例 2 将甲基叔丁基醚替换成异丙醚，得类白色无定形依维莫司，纯度 > 99%。所得产品的谱图同实施例 1。

[0029] 实施例 5：

[0030] 根据实施例 1 将甲基叔丁基醚替换成乙醚，得类白色无定形依维莫司，纯度 > 99%。所得产品的谱图同实施例 1。

[0031] 实施例 6：

[0032] 根据实施例 2 将甲基叔丁基醚替换成丙醚，得类白色无定形依维莫司，纯度 > 99%。所得产品的谱图同实施例 1。

[0033] 实施例 7：

[0034] 根据实施例 2 将正庚烷替换成环己烷，得类白色无定形依维莫司，纯度 > 99%。所得产品的谱图同实施例 1。

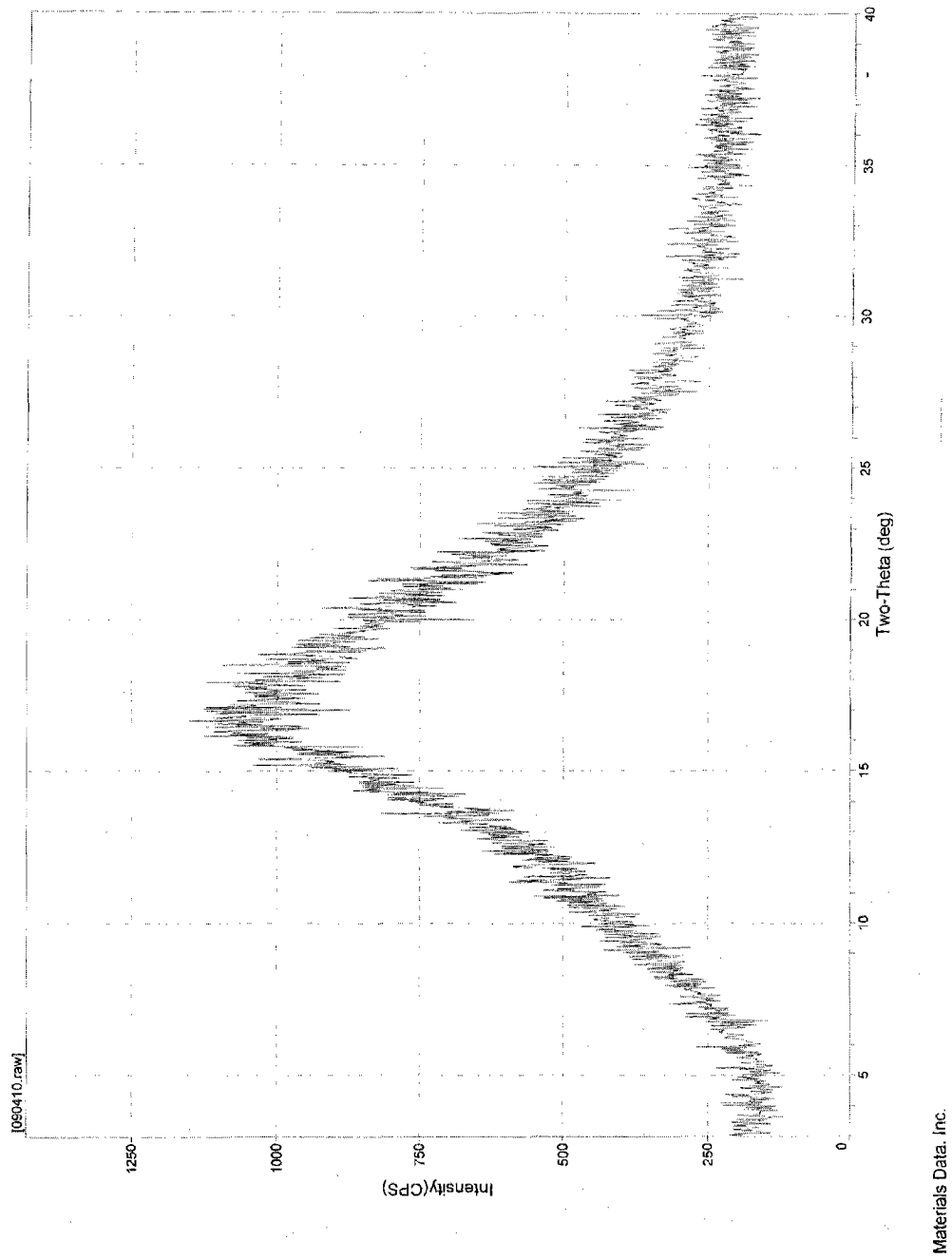


图 1