

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102190649 A

(43) 申请公布日 2011.09.21

(21) 申请号 201110074594.7

(22) 申请日 2011.03.28

(71) 申请人 齐鲁天和惠世制药有限公司

地址 250105 山东省济南市历城区董家镇
849 号

(72) 发明人 杨庆坤 张雷雷 李昌瑜 周先国

张涛 吴柯 张兆珍 董廷华
张玺 李江峰 卢雪明

(74) 专利代理机构 济南诚智商标专利事务所有
限公司 37105

代理人 韩百翠

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图 1 页

(54) 发明名称

一种制备 α 型甲磺酸伊马替尼的方法

(57) 摘要

本发明公开了一种制备 α 型甲磺酸伊马替尼的方法,属于医药领域。它首先将伊马替尼碱悬浮于水和有机溶剂的混合溶剂中,搅拌,调整温度在 20-30℃;将甲磺酸溶于有机溶剂中,滴入上述反应料液中;滴加完毕,待料液澄清后,升温至 50-60℃保温反应 0.5-1 小时;然后降温至 32-40℃,加入 α 型甲磺酸伊马替尼晶种,滴加有机溶剂,滴加完毕后继续降温至 20-30℃,经析晶、过滤、干燥,得到产品。本发明制备方法操作简单,反应时间短,收率较高, α 型产品的晶型纯度较好,生产成本低,有利于工业化生产。

1. 一种制备 α 型甲磺酸伊马替尼的方法,其特征是,

(1) 将伊马替尼碱悬浮于水和有机溶剂的混合溶剂中,搅拌,调整温度在 20-30℃;所述水的投料量为 0.5-2ml/g 伊马替尼碱;所述有机溶剂的投料量为 3-8ml/g 伊马替尼碱;

(2) 将甲磺酸溶于有机溶剂中,并在 20-30 分钟内滴入步骤 (1) 的反应料液中;所述甲磺酸与伊马替尼碱的摩尔比为 1 : 1;所述有机溶剂的投料量为 1-2ml/g 伊马替尼碱;

(3) 滴加完毕,待料液澄清后,升温至 50-60℃ 保温反应 0.5-1 小时;然后降温至 32-40℃,加入 α 型甲磺酸伊马替尼晶种,滴加有机溶剂,0.5-1 小时滴加完毕;所述 α 型甲磺酸伊马替尼晶种的加入量为伊马替尼碱重量的 0.1% -0.5%;所述有机溶剂的投料量为 15-25ml/g 伊马替尼碱;

(4) 继续降温至 20-30℃,析晶 1-2 小时,过滤,50-70℃ 干燥 2-3 小时,得到产品。

2. 如权利要求 1 所述的制备 α 型甲磺酸伊马替尼的方法,其特征是,所述步骤 (1) 中水的投料量为 0.8-1.4ml/g 伊马替尼碱;所述有机溶剂的投料量为 4-6ml/g 伊马替尼碱。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的制备 α 型甲磺酸伊马替尼的方法,其特征是,所述步骤 (1)、(2) 和 (3) 中所用有机溶剂为 2-5 个碳的直连或支链的醇、丙酮、乙酸乙酯或乙酸丁酯中的一种或两种的混合溶剂。

4. 如权利要求 3 所述的制备 α 型甲磺酸伊马替尼的方法,其特征是,所述有机溶剂为两种溶剂的混合溶剂,两种溶剂的体积比为 1 : 1-1 : 2。

一种制备 α 型甲磺酸伊马替尼的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备 α 型甲磺酸伊马替尼的方法,属于医药领域。

背景技术

[0002] 甲磺酸伊马替尼 (Imatinib Mesylate) 是瑞士诺华 (Novartis) 公司开发的酪氨酸激酶抑制药物。

[0003] 中文化学名:

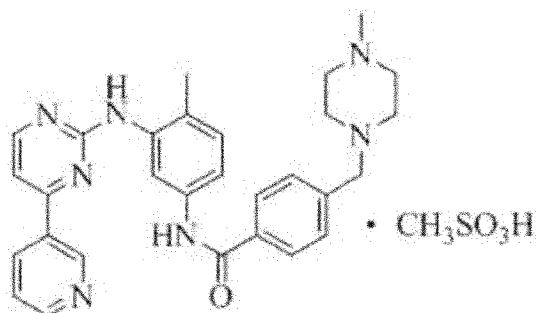
[0004] 4-[(4-甲基-1-哌嗪)甲基]-N-[4-甲基-3-[[4-(3-吡啶)-2-嘧啶]氨基]苯基]-苯甲酰胺甲磺酸盐

[0005] 英文化学名:

[0006] 4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl]benzamide, Methanesulfonate

[0007] 化学结构:

[0008]



[0009] 2001年5月,甲磺酸伊马替尼以其具有突破性的抗肿瘤机制获得美国FDA特快审批,用于 α -干扰素给药失败胚细胞危象病期、慢性病期、加速病期的粒细胞白血病(CML, Chronic Myelogenous Leukemia)的治疗,商品名为格力卫(Glivec);2002年2月,美国FDA又批准本品用于治疗胃肠道间质细胞瘤。目前FDA共批准伊马替尼的适应症有10个。

[0010] 甲磺酸伊马替尼的制备方法有:(1)专利W099/03854中的方法为:将伊马替尼碱悬浮于乙醇中,然后滴入甲磺酸的乙醇溶液,加热回流反应后将溶剂蒸净,残留物中再加入大量的乙醇和少量的水升温溶解后降温结晶;(2)专利W02006/024863的方法为:将伊马替尼碱悬浮于异丙醇中,然后滴入甲磺酸的异丙醇溶液,升温回流后降温析晶;(3)专利W02006/0223816的方法为:将伊马替尼碱悬浮于不对称的酮(如甲基乙基酮、甲基异丙基酮等)中,加热溶解后,开始滴加甲磺酸的不对称酮的溶液,滴加过程中在析出固体前加入适量 α 型产品的晶种,继续滴加完毕并反应完成后降温析晶,或者将以上的操作顺序进行前后的变动。由于方法(1)制备的 α 型甲磺酸伊马替尼熔点偏低,而方法(2)制备的 α 型甲磺酸伊马替尼中也存在少量的 β 型产品,虽然方法(3)对以上情况有所改善,但制备过程中使用的各种酮的价格较高,导致生产过程中成本较高。

发明内容

[0011] 为了克服上述方法存在的缺点,本发明提供一种工艺简单、反应条件温和、收率较高的制备 α 型甲磺酸伊马替尼的方法。

[0012] 本发明的技术方案是:一种制备 α 型甲磺酸伊马替尼的方法,其特征是,

[0013] (1) 将伊马替尼碱悬浮于水和有机溶剂的混合溶剂中,搅拌,调整温度在 20-30°C;所述水的投料量为 0.5-2ml/g(以伊马替尼碱计),优选 0.8-1.4ml/g;所述有机溶剂的投料量为 3-8ml/g(以伊马替尼碱计),优选 4-6ml/g;

[0014] (2) 将甲磺酸溶于有机溶剂中,并在 20-30 分钟内滴入步骤 (1) 的反应料液中;所述甲磺酸与伊马替尼碱的摩尔比为 1 : 1;所述有机溶剂的投料量为 1-2ml/g(以伊马替尼碱计);

[0015] (3) 滴加完毕,待料液澄清后,升温至 50-60°C 保温反应 0.5-1 小时;然后降温至 32-40°C,加入 α 型甲磺酸伊马替尼晶种,滴加有机溶剂,0.5-1 小时滴加完毕;所述 α 型甲磺酸伊马替尼晶种的加入量为 0.1% -0.5%(以伊马替尼碱重量计);所述有机溶剂的投料量为 15-25ml/g(以伊马替尼碱计);

[0016] (4) 继续降温至 20-30°C,析晶 1-2 小时,过滤,50-70°C 干燥 2-3 小时,得到产品。

[0017] 本发明所述步骤 (1)、(2) 和 (3) 中所用有机溶剂为常见适用于此类反应的溶剂,优选 2-5 个碳的直连或支链的醇、丙酮、乙酸乙酯或乙酸丁酯中的一种或两种的混合溶剂;如果有机溶剂为两种溶剂的混合溶剂,两种溶剂的体积比为 1 : 1-1 : 2。

[0018] 本发明在反应过程中加入一定量的水,可使室温反应过程中生成的甲磺酸伊马替尼较好的溶解在溶剂中,同时可促进悬浮状态的伊马替尼与甲磺酸的反应,从而加快了反应时间,提高了 α 型产物的纯度(见图 1 的粉末 X-衍射图和图 2 的 DSC 热分析图,从图中可以看出本发明制备方法制备的 α 型产物的纯度高)。

[0019] 本发明的有益效果是:本发明制备方法操作简单,反应时间短,收率较高($\geq 85\%$), α 型产品的晶型纯度较好,生产成本低,有利于工业化生产。

附图说明

[0020] 图 1 为本发明实施例 1 制备的 α 型甲磺酸伊马替尼粉末的 X-衍射图;

[0021] 图 2 为本发明实施例 1 制备的的 α 型甲磺酸伊马替尼的 DSC 热分析图。

具体实施方式

[0022] 下面结合具体实施例对本发明作进一步的说明,但本发明的保护范围并不局限于此:

[0023] 实施例 1

[0024] 将 10g 伊马替尼碱悬浮于 10ml 水和 30ml 的乙醇中,搅拌,调整温度在 30°C;将 1.95g 甲磺酸溶于 10ml 乙醇中,25 分钟滴入上述反应料液中;待滴加完毕,料液澄清后,升温至 56°C 保温反应 1 小时;然后降温至 37°C,加入 0.015g α 型甲磺酸伊马替尼晶种,滴加 150ml 乙醇,0.5 小时滴加完毕;继续降温至 25°C,析晶 1.5 小时,过滤,50-70°C 干燥 2 小时,得类白色固体 10.3g,纯度为 99.86%,收率为 86.1%。

[0025] 实施例 2

[0026] 将 10g 伊马替尼碱悬浮于 10ml 水和 40ml 的异丙醇中, 搅拌, 调整温度在 25℃; 将 1.95g 甲磺酸溶于 15ml 异丙醇中, 28 分钟滴入反应料液中; 待滴加完毕, 料液澄清后, 升温至 55℃ 保温反应 0.8 小时; 然后降温至 35℃, 加入 0.016g α 型甲磺酸伊马替尼晶种, 滴加 160ml 异丙醇, 0.7 小时滴加完毕; 继续降温至 28℃, 析晶 1.5 小时, 过滤, 50-70℃ 干燥 3 小时, 得类白色固体 10.5g, 纯度为 99.74%, 收率为 87.6%。

[0027] 实施例 3

[0028] 将 10g 伊马替尼碱悬浮于 10ml 水和 50ml 的丙酮中, 搅拌, 调整温度在 23℃; 将 1.95g 甲磺酸溶于 12ml 丙酮中, 27 分钟滴入反应料液中; 待滴加完毕, 料液澄清后, 升温至 56℃ 保温反应 0.7 小时; 然后降温至 38℃, 加入 0.018g α 型甲磺酸伊马替尼晶种, 滴加 180ml 丙酮, 0.7 小时滴加完毕; 继续降温至 23℃, 析晶 1 小时, 过滤, 50-70℃ 干燥 2 小时, 得类白色固体 10.2g, 纯度为 99.68%, 收率为 85.1%。

[0029] 实施例 4

[0030] 将 10g 伊马替尼碱悬浮于 10ml 水和 30ml 的乙酸乙酯中, 搅拌, 调整温度在 26℃; 将 1.95g 甲磺酸溶于 11ml 乙酸乙酯中, 26 分钟滴入反应料液中; 待滴加完毕, 料液澄清后, 升温至 57℃ 保温反应 0.8 小时; 然后降温至 34℃, 加入 0.015g α 型甲磺酸伊马替尼晶种, 滴加 150ml 乙酸乙酯, 0.8 小时滴加完毕; 继续降温至 22℃, 析晶 1.6 小时, 过滤, 50-70℃ 干燥 2.5 小时, 得类白色固体 10.7g, 纯度为 99.70%, 收率为 89.3%。

[0031] 实施例 5

[0032] 将 10g 伊马替尼碱悬浮于 10ml 水和 20ml 乙醇和 20ml 异丙醇的混合液中, 搅拌, 调整温度在 22℃; 将 1.95g 甲磺酸溶于 5ml 乙醇和 5ml 异丙醇中, 并在 24 分钟内滴入反应料液中; 待滴加完毕, 料液澄清后, 升温至 54℃ 保温反应 0.8 小时; 然后降温至 33℃, 加入 0.015g α 型甲磺酸伊马替尼晶种, 滴加 80ml 乙醇和 80ml 异丙醇, 0.8 小时滴加完毕; 继续降温至 24℃, 析晶 1.5 小时, 过滤, 50-70℃ 干燥 2.2 小时, 得类白色固体 10.8g, 纯度为 99.85%, 收率为 90.2%。

[0033] 实施例 6

[0034] 将 10g 伊马替尼碱悬浮于 10ml 水和 20ml 丙酮和 20ml 异丙醇的混合液中, 搅拌, 调整温度在 27℃; 将 1.95g 甲磺酸溶于 5ml 丙酮和 5ml 异丙醇中, 27 分钟滴入反应料液中; 待滴加完毕, 料液澄清后, 升温至 55℃ 保温反应 0.8 小时; 然后降温至 30-40℃, 加入 0.015g α 型甲磺酸伊马替尼晶种, 滴加 80ml 甲基乙基酮和 80ml 异丙醇, 0.6 小时滴加完毕; 继续降温至 25℃, 析晶 1.8 小时, 过滤, 50-70℃ 干燥 2.7 小时, 得类白色固体 10.4g, 纯度为 99.79%, 收率为 86.8%。

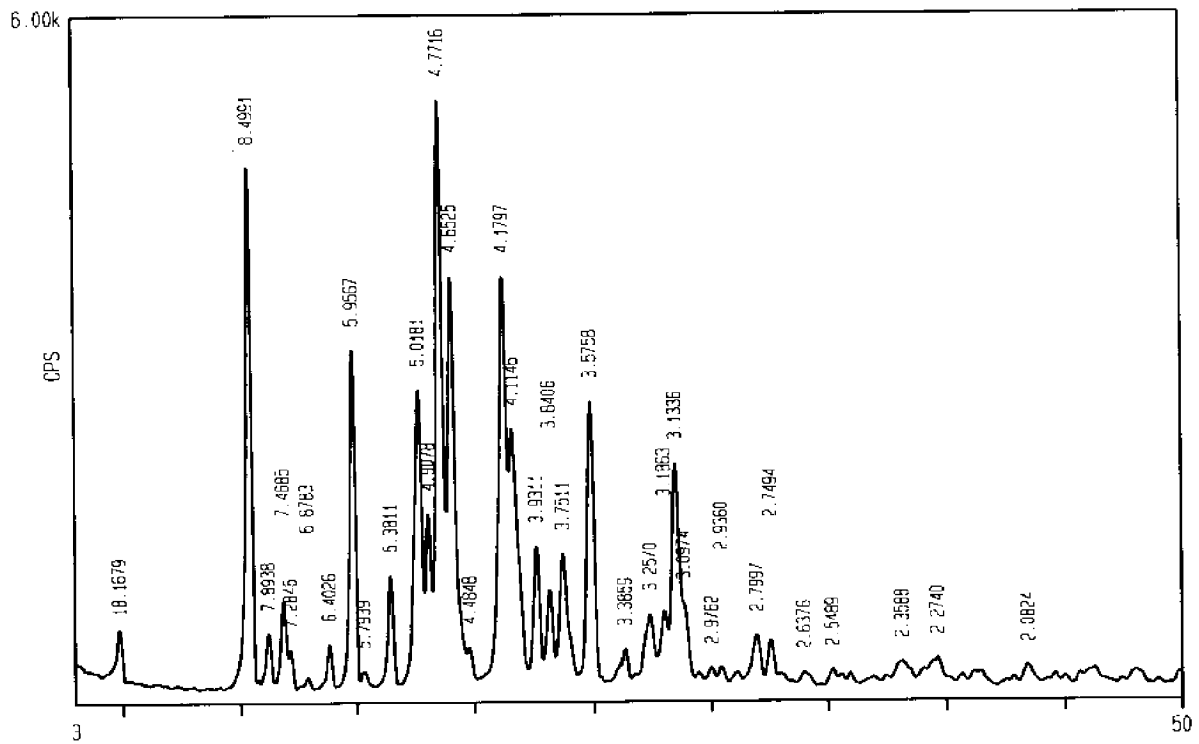


图 1

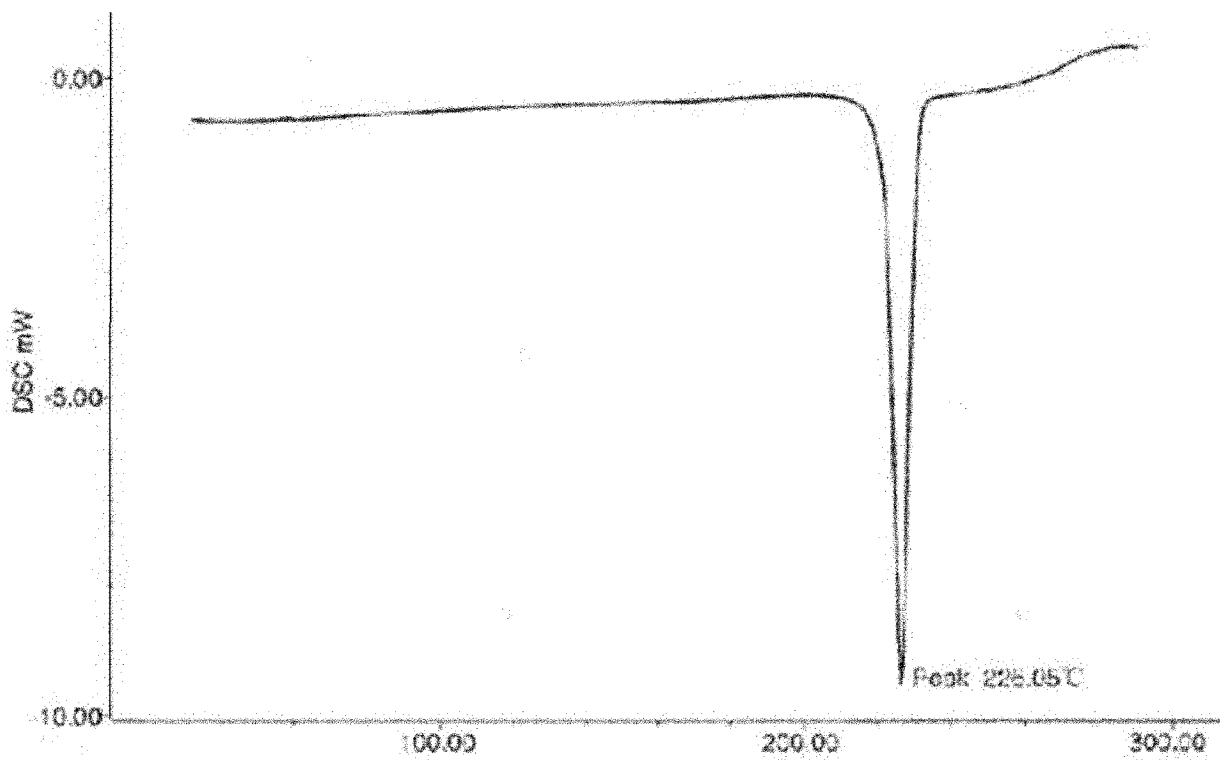


图 2