



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101973944 A

(43) 申请公布日 2011.02.16

(21) 申请号 201010515608.X

(22) 申请日 2010.10.14

(71) 申请人 江苏先声药物研究有限公司

地址 210042 江苏省南京市玄武大道 699
号-18

(72) 发明人 叶建胜 黄常康

(51) Int. Cl.

C07D 239/94 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 2 页 附图 4 页

(54) 发明名称

一种 Gefitinib Form 1 晶型新的制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种 Gefitinib Form 1 晶型的制备方法,即将 Gefitinib 溶解在乙醇、异丙醇与正丁醇一种或多种溶剂中,然后冷却结晶,得到上述 Gefitinib Form 1 晶型。

1. 一种被指定为 Form 1 的 Gefitinib 晶型的制备方法,其特征在于:将 Gefitinib 溶解在醇中,然后冷却得到 Gefitinib Form 1 晶型,所述醇选自乙醇、异丙醇、正丁醇的一种或多种。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于包括以下步骤:将 Gefitinib 溶解在醇中,使温度维持在 $60^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$,溶清后缓慢降温到室温,过滤,干燥得到 Gefitinib Form 1 晶型。

3. 根据权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,所述醇为乙醇。

4. 根据权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,所述醇为异丙醇。

5. 根据权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,所述醇为正丁醇。

6. 根据权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,溶解的温度为 $70^{\circ}\text{C} - 80^{\circ}\text{C}$ 。

7. 根据权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,溶解的温度优选 75°C 。

8. 根据权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于干燥是在真空环境下进行。

一种 Gefitinib Form 1 晶型新的制备方法

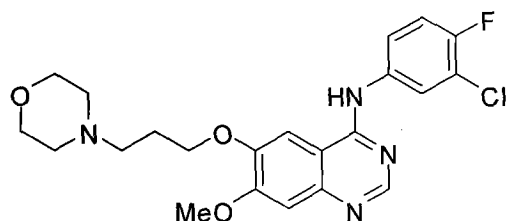
技术领域

[0001] 本发明涉及多晶型药物制备技术领域,更具体的为涉及一种 Gefitinib Form 1 晶型的制备方法

背景技术

[0002] Gefitinib, 又叫 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-[3-(吗啉-4-基)丙氧基]-4-喹唑啉胺, 其结构式如式 1 所示, 是美国 AstraZeneca 公司开发的口服表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂, 2002 年在日本首次上市, 2005 年进入中国, 商品名为 Iressa, 临床用于治疗以往接受过铂类抗肿瘤药和多西他赛 (docetaxel) 化疗无效或不适合化疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC)。

[0003]



[0004] 式 1

[0005] W09633980 中提到了用甲醇重结晶来纯化 Gefitinib, 但并未提到具体晶型, W02006090413 中重复了上述方法得到的是 Form 1 结晶合物。到目前为止, 文献或专利所公布的 Gefitinib 共有 Form 1、Form 2、Form 3、Form 5 与 Form 6 五种晶型, Form 2 与 Form 3 为溶剂合物, Form 5 与 Form 6 为水合物, 只有 Form 1 为纯的结晶形式。CN101177415A 中涉及了 Gefitinib Form 1 晶型的制备方法, 但是所述的方法均是通过其它溶剂对 DMSO 溶剂合物 (Form 3) 与 MeOH 溶剂合物 (Form 2) 打浆处理得到, 该方法在工艺放大过程中存在隐患, 具有不可控性, 除此之外, 制备过程需要先获取溶剂合物再得到 Form 1 晶型, 大大增加了操作成本。

发明内容

[0006] 本发明在专利 CN101177415A 基础上进行改进, 摒弃了工艺放大晶型不可控的打浆方法, 通过在溶剂中重结晶稳定制得 Gefitinib Form 1, 同时该方法得到的 Form 1 晶型结晶度好, 成本低, 可操作性强, 具有重要的工业应用价值。

[0007] 本发明采取的具体方案如下:

[0008] 将 Gefitinib 溶解在醇中, 然后冷却得到 Gefitinib Form 1 晶型, 所述醇选自乙醇、异丙醇、正丁醇的一种或多种。

[0009] 进一步地, 将 Gefitinib 与醇混合, 使温度维持在 60℃~120℃, 溶清后缓慢降温到室温, 过滤, 干燥得到 Gefitinib Form 1 晶型。

[0010] 更进一步地, 所述醇为乙醇。

- [0011] 更进一步地,所述醇为异丙醇。
- [0012] 更进一步地,所述醇为正丁醇。
- [0013] 更进一步地,溶解的温度优选为 70℃ -80℃。
- [0014] 更进一步地,溶解的温度优选 75℃。
- [0015] 更进一步地,干燥是在真空环境下进行。
- [0016] 本发明具有的有益效果
- [0017] 本发明避免了在制备 Gefitinib Form 1 晶型过程中晶型不可控、步骤繁琐与成本高的问题,增加了操作的可控性与稳定性,降低了成本,适合工业化生产,具有重要的经济价值。

附图说明

- [0018] 图 1 表示的是乙醇中重结晶得到的 Gefitinib Form 1 晶型的 XRPD 图谱
- [0019] 图 2 表示的是异丙醇中重结晶得到的 Gefitinib Form 1 晶型的 XRPD 图谱
- [0020] 图 3 表示的是正丁醇中重结晶得到的 Gefitinib Form 1 晶型的 XRPD 图谱
- [0021] 图 4 表示的是乙醇和正丁醇混和溶剂中重结晶得到的 Gefitinib Form 1 晶型的 XRPD 图谱

具体实施方式

- [0022] 通过下述实施例子将有助于理解本发明,但不限制本发明的内容。
- [0023] 实施例 1 :Gefitinib Form 1 晶型的制备
- [0024] 称取 Gefitinib(1g),然后加入到反应瓶中,加入 20mL 乙醇,控制温度在 75℃,磁力搅拌,溶清后缓慢降至室温,过滤,用冷的乙醇 (3×1mL) 洗涤,40℃真空干燥,得到 Gefitinib Form I 晶型 900mg,收率 90%。
- [0025] 实施例 2 :Gefitinib Form 1 晶型的制备
- [0026] 称取 Gefitinib(1g),然后加入到反应瓶中,加入 30mL 异丙醇,控制温度在 75℃,磁力搅拌,溶清后缓慢降至室温,过滤,用冷的异丙醇 (3×1mL) 洗涤,40℃真空干燥,得到 Gefitinib Form I 晶型 940mg,收率 94%。
- [0027] 实施例 3 :Gefitinib Form 1 晶型的制备
- [0028] 称取 Gefitinib(1g),然后加入到反应瓶中,加入 20mL 正丁醇,控制温度在 75℃,磁力搅拌,溶清后缓慢降至室温,过滤,用冷的正丁醇 (3×1mL) 洗涤,40℃真空干燥,得到 Gefitinib Form I 晶型 890mg,收率 89%。
- [0029] 实施例 4 :Gefitinib Form 1 晶型的制备
- [0030] 称取 Gefitinib(1g),然后加入到反应瓶中,加入 10mL 乙醇和 10mL 正丁醇,控制温度在 80℃,磁力搅拌,溶清后缓慢降至室温,过滤,用冷的乙醇和正丁醇混合溶液 (体积比 1 : 1) (3×1mL) 洗涤,40℃真空干燥,得到 Gefitinib Form I 晶型 880mg,收率 88%。

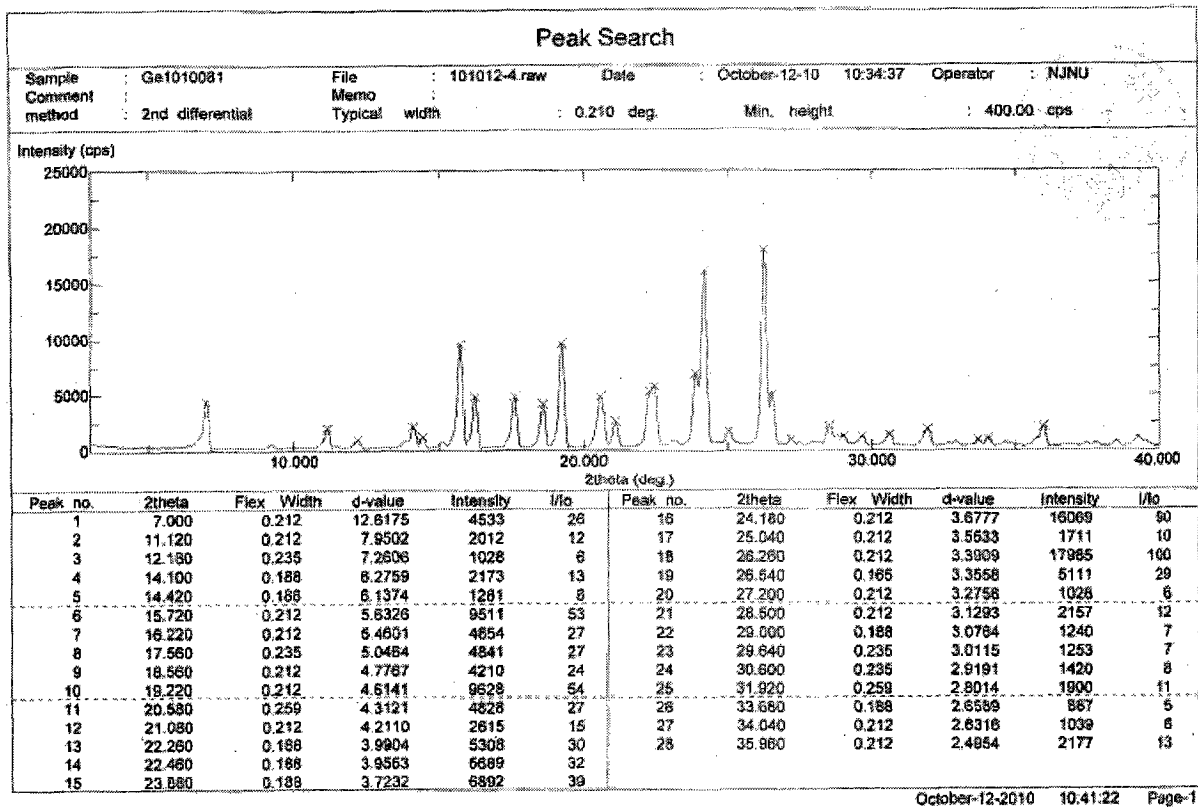


图 1

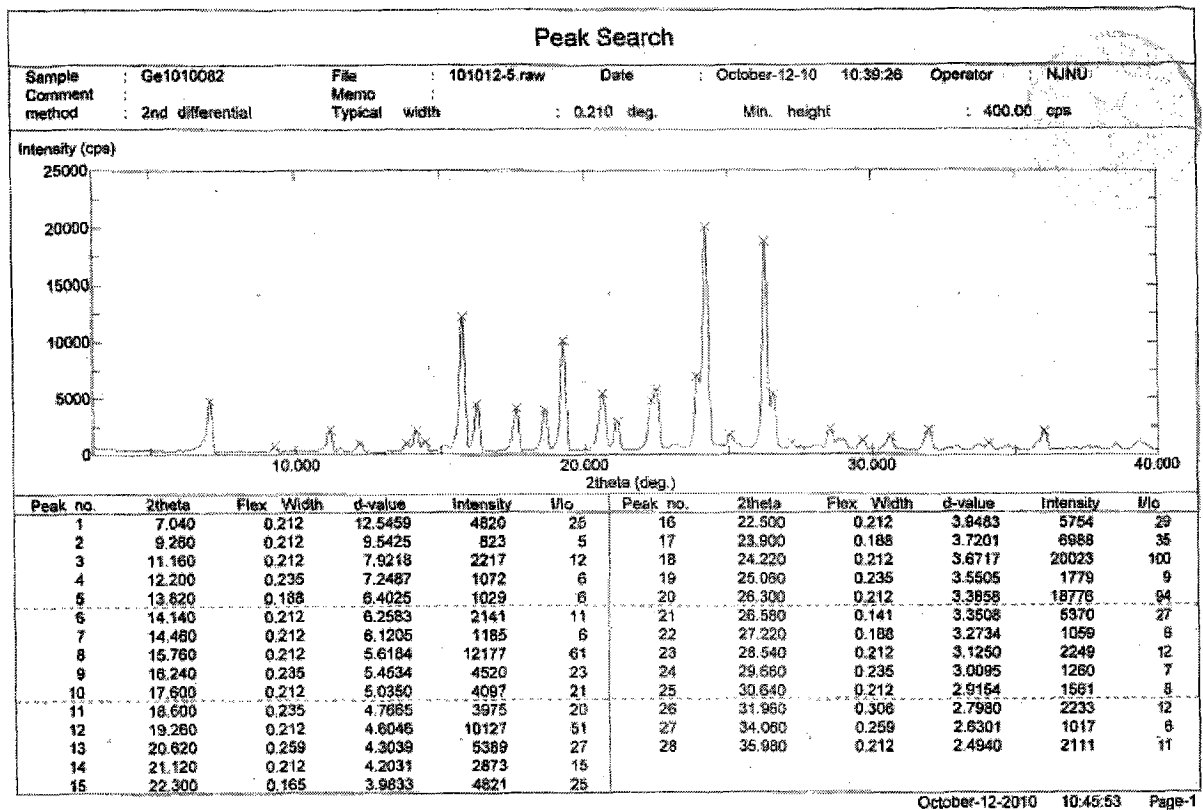


图 2

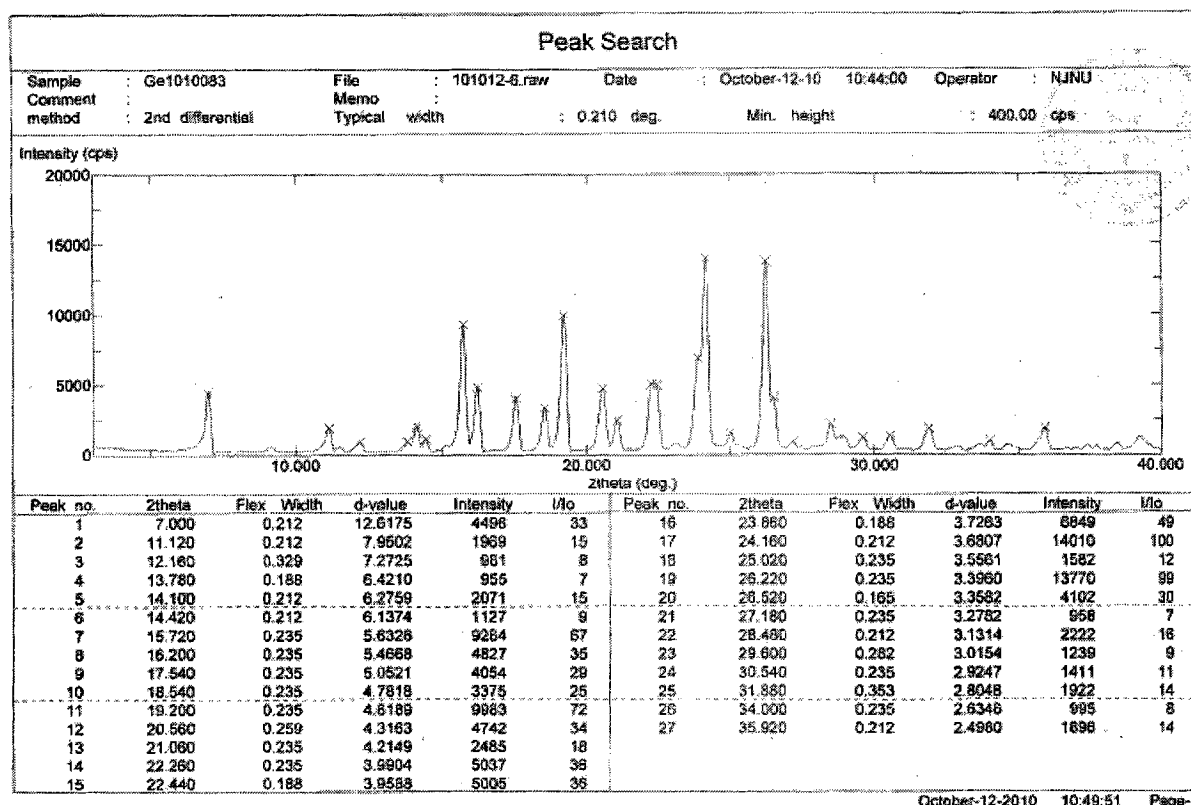


图 3

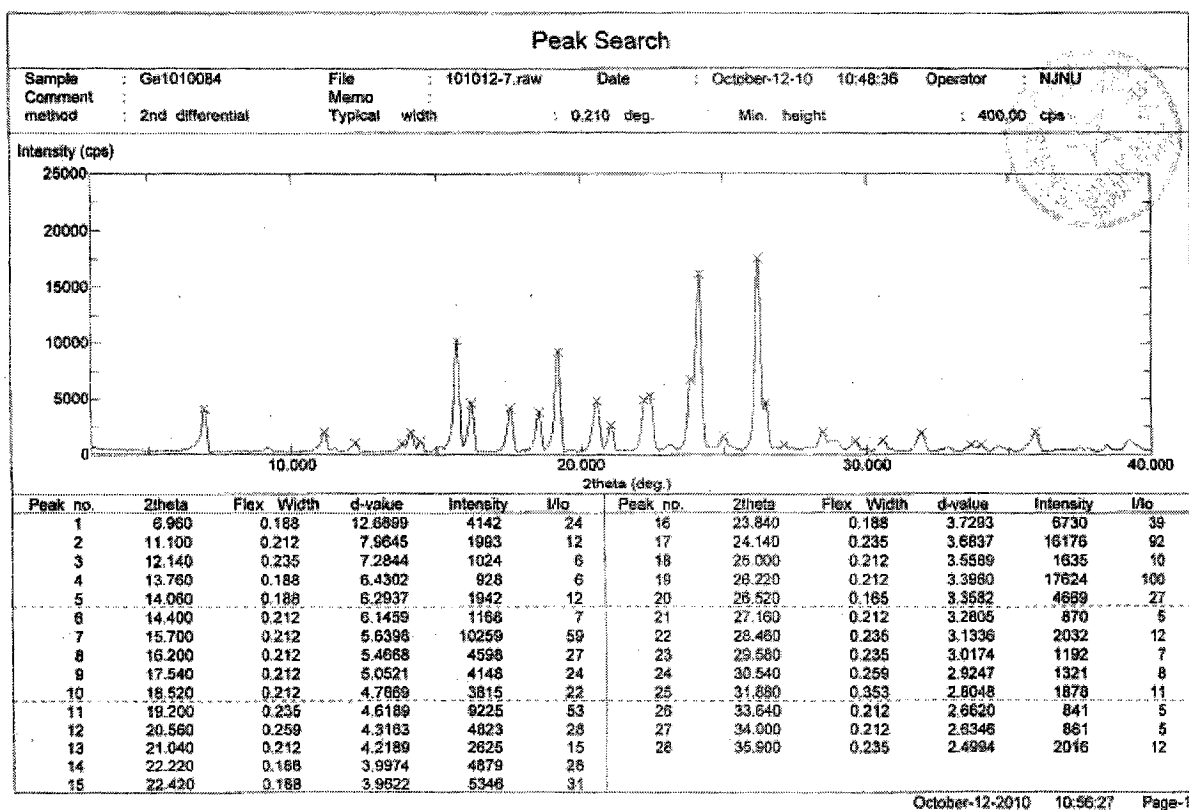


图 4