



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102070606 A

(43) 申请公布日 2011.05.25

(21) 申请号 201110041049.8

(22) 申请日 2011.02.17

(71) 申请人 江苏先声药物研究有限公司

地址 210042 江苏省南京市玄武区玄武大道  
669号-18

(72) 发明人 盖涛 黄常康 李玲 李薇  
陈国华 丁磊

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 2 页 附图 3 页

(54) 发明名称

一种雷利度胺 A 晶型新的制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种 LenalidomideA 晶型的制备方法,即将 Lenalidomide 悬浮于异丁醇、异丙醇与二氯甲烷一种或多种溶剂中,然后搅拌结晶,得到上述 LenalidomideA 晶型。

1. 一种 Lenalidomide A 晶型的制备方法,包括以下步骤:
  - (a) 将 Lenalidomide 与醇或卤代烃混合;
  - (b) 搅拌;
  - (c) 过滤、干燥得到 Lenalidomide A 晶型。
2. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于
  - (a) 所述醇选自异丁醇、异丙醇、异丁醇与异丙醇混合物,所述卤代烃为二氯甲烷;
  - (b) 搅拌温度为 0 ~ 80°C,时间为 6-48 小时。
3. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于所述醇为异丁醇。
4. 根据权利要求 1 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 1 所述的制备方法,其特征在于所述卤代烃为二氯甲烷。
6. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于搅拌温度为 5 ~ 45°C,时间为 12-36 小时。
7. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于搅拌温度为 15~35°C,时间为 20-28 小时。
8. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于所述干燥是在真空环境下进行。
9. 根据权利要求 8 所述的制备方法,其特征在于干燥温度为 20~65°C。
10. 根据权利要求 8 所述的制备方法,其特征在于干燥温度为 38~42°C。

## 一种雷利度胺 A 晶型新的制备方法

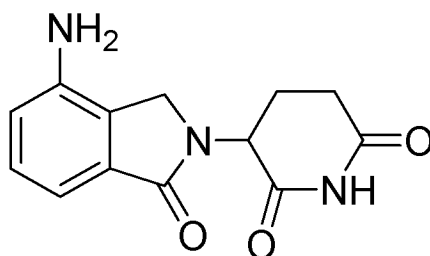
## 技术领域

[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雷利度胺 A 晶型的制备方法

## 背景技术

[0002] 雷利度胺 (Lenalidomide), 又叫 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮, 其结构式如式 I 所示, 是由美国 cel-gene 公司研发的用于治疗复发型难治性多发性骨髓瘤和致死性血液疾病及癌症的第二代免疫调节药物。它具有更稳定且更强的抑制血管生成和免疫调节作用、且神经毒性和致畸性减少。于 2005 年 12 月 27 日获美国 FDA 批准上市, 商品名 Revlimid。

[0003]



[0004] 式 I

[0005] 国际专利申请 W02005/023192 公开了式 I 化合物的多晶型物 A-H。该专利申请描述了多晶型物 A-H 的制备方法, 并使用了 XRPD, 拉曼光谱, 热重动力学 DSC 和 TGA 对多晶型物 A-H 进行了表征。这八个多晶型物包括无溶剂合物, 水合物以及溶剂合物。多晶型物 A-H 的部分相关信息见表 1。

[0006] 表 1W02005/023192 公开的雷利度胺的多晶型物

[0007]

晶型	类型	制备方法
A	非溶剂合物	1-丁醇、乙酸丁酯、乙醇、EA、甲醇、甲乙酮、THF
B	半水合物	己烷、甲苯、水
C	半溶剂合物	丙酮蒸发、浆化、缓慢冷却
D	溶剂合物	ACN 蒸发
E	二水合物	丙酮：水 9：1
F	非溶剂合物	E 脱水
G	非溶剂合物	THF 浆化 B 和 E
H	部分水合物	E 室温和 0% RH, 7 天

[0008]

[0009] 国际专利申请 W02010061209A1 和 W02010056384A1 分别公开了式 I 化合物的一种无水合物, DMF 溶剂合物和 DMSO 溶剂合物。其中, W02010061209A1 还公开了制备 B 晶型的新的制备方法。

## 发明内容

[0010] 本发明通过在有机溶剂中搅拌稳定制得 Lenalidomide A 晶型,同时该方法得到的 A 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。

[0011] 本发明采取的具体方案如下:(a) 将 Lenalidomide 与醇或卤代烃混合;(b) 搅拌;(c) 过滤、干燥得到 Lenalidomide A 晶型。

[0012] 优选地所述醇选自异丁醇、异丙醇、异丁醇与异丙醇混合物,所述卤代烃选自二氯甲烷;搅拌温度为 0℃~80℃;时间为 6-48 小时;所述干燥是在真空环境下进行。

[0013] 进一步优选地所述醇为异丁醇或异丙醇,所述卤代烃为二氯甲烷;搅拌温度为 0~80℃;时间为 6-48 小时;真空干燥温度为 20~65℃。

[0014] 更进一步优选地所述醇为异丁醇或异丙醇,所述卤代烃为二氯甲烷;搅拌温度为 5~45℃;时间为 12-36 小时;真空干燥温度为 35~45℃。

[0015] 进而优选地所述醇为异丁醇或异丙醇,所述卤代烃为二氯甲烷;搅拌温度为 15~35℃;时间为 20-28 小时;真空干燥温度为 38~42℃。

[0016] 本发明具有的有益效果

[0017] 本发明避免了在制备 Lenalidomide A 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,适合工业化生产,具有重要的经济价值。

## 附图说明

[0018] 图 1 表示的是异丁醇中重结晶得到的 Lenalidomide A 晶型的 XRPD 图谱

[0019] 图 2 表示的是异丙醇中重结晶得到的 Lenalidomide A 晶型的 XRPD 图谱

[0020] 图 3 表示的是二氯甲烷中重结晶得到的 Lenalidomide A 晶型的 XRPD 图谱

## 具体实施方式

[0021] 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。

[0022] 实施例 1:Lenalidomide A 晶型的制备

[0023] 称取 Lenalidomide(200mg),然后加入到反应瓶中,加入 4mL 异丁醇,控制温度在 35℃,搅拌约 24 小时,过滤,用异丁醇(3×1mL)洗涤,40℃真空干燥,得到 Lenalidomide A 晶型 182mg,收率 91%。

[0024] 实施例 2:Lenalidomide A 晶型的制备

[0025] 称取 Lenalidomide(10g),然后加入到反应瓶中,加入 120mL 异丙醇,控制温度在 25℃,搅拌约 24 小时,过滤,用异丙醇(3×20mL)洗涤,40℃真空干燥,得到 Lenalidomide A 晶型 9.6g,收率 96%。

[0026] 实施例 3:Lenalidomide A 晶型的制备

[0027] 称取 Lenalidomide(1g),然后加入到反应瓶中,加入 20mL 二氯甲烷,控制温度在 15℃,搅拌约 24 小时,过滤,用二氯甲烷(3×2mL)洗涤,40℃真空干燥,得到 Lenalidomide A 晶型 920mg,收率 92%。

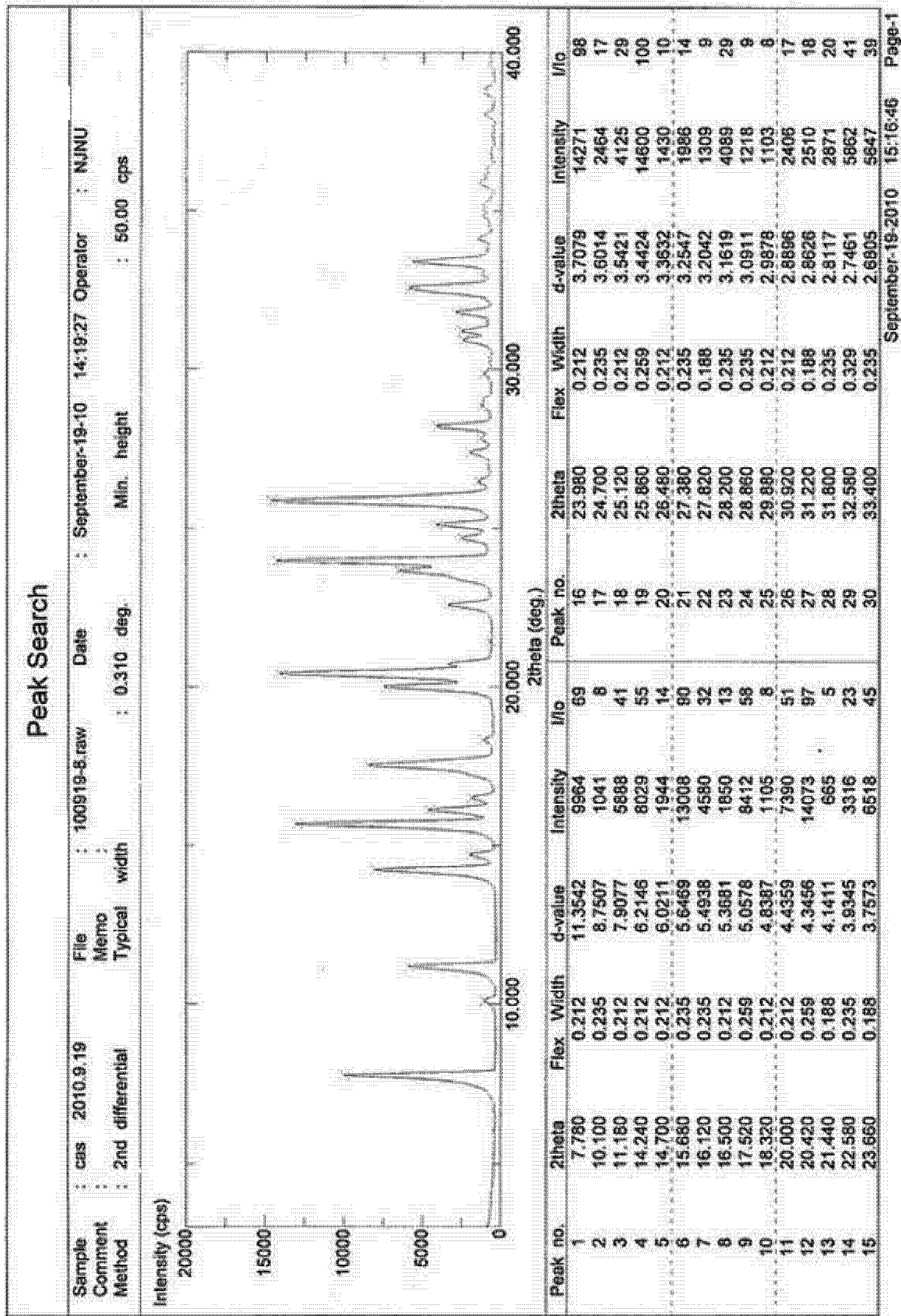
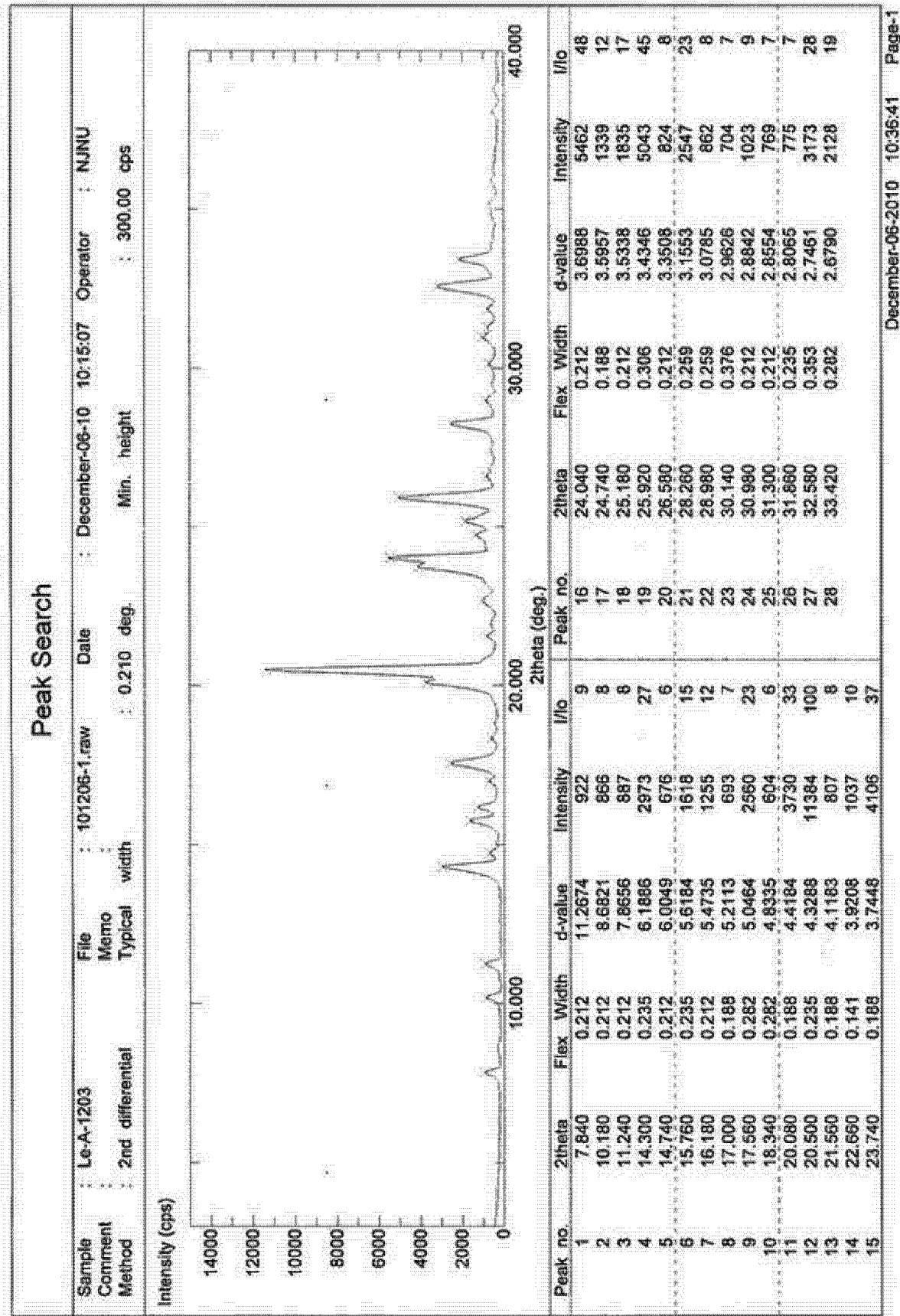


图 1



December-06-2010 10:36:41 Page-1

图 2

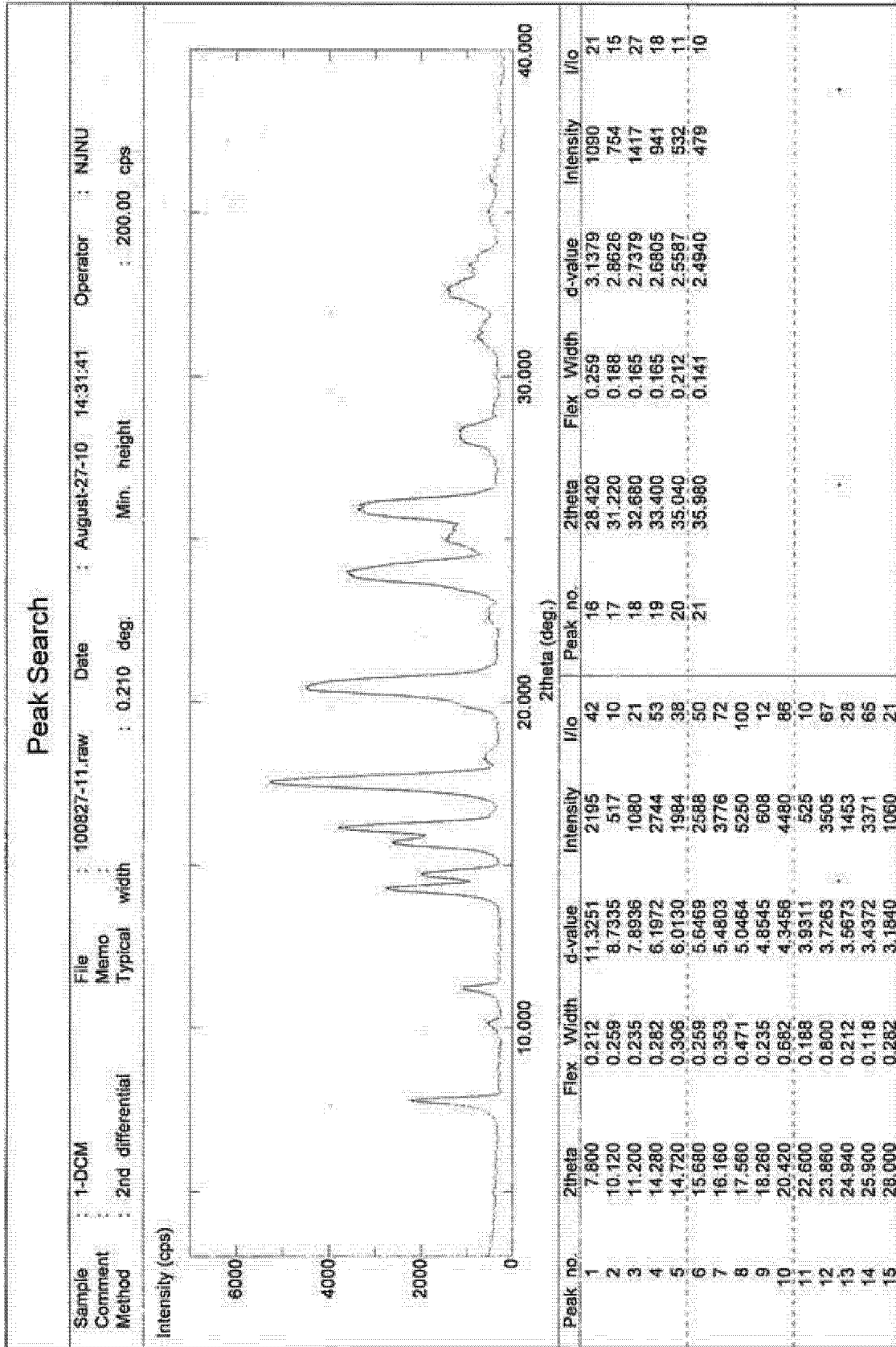


图 3