



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105585523 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 18

(21) 申请号 201511018488. 1

(22) 申请日 2015. 12. 29

(71) 申请人 上海北卡医药技术有限公司

地址 201612 上海市松江区漕河泾开发区新
经济园民益路 201 号 12 幢第 4 层 B 区
(401)

(72) 发明人 杨世琼 康立涛 李倩 赵爱平

(74) 专利代理机构 上海光华专利事务所 31219

代理人 严晨 许亦琳

(51) Int. Cl.

C07D 213/81(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

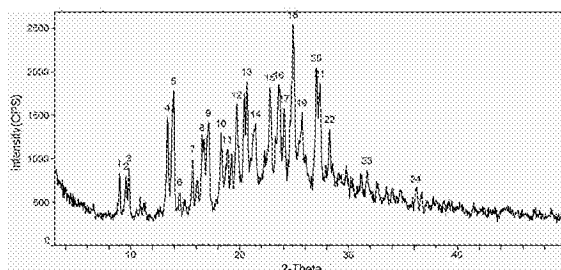
权利要求书1页 说明书7页 附图5页

(54) 发明名称

一种对甲苯磺酸索拉非尼的新晶型及其制备方法
和用途

(57) 摘要

本发明涉及医药技术领域,特别是涉及一种对甲苯磺酸索拉非尼的新晶型及其制备方法和用途。本发明提供一种对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体,在X-射线粉末衍射图谱中,所述对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体在 $2-\theta$ 约 $8.961\pm 0.2^\circ$, $13.379\pm 0.2^\circ$, $13.939\pm 0.2^\circ$, $19.718\pm 0.2^\circ$, $20.658\pm 0.2^\circ$, $22.761\pm 0.2^\circ$, $23.561\pm 0.2^\circ$, $24.080\pm 0.2^\circ$, $24.881\pm 0.2^\circ$ 处显示特征衍射峰。本发明所提供的对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体的式(II)化合物产品收率和产品质量优良,具有稳定性好、结晶纯度高、便于储存等优点。



1. 一种对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体,在X-射线粉末衍射图谱中,所述对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体在 $2-\theta$ 约 $8.961 \pm 0.2^\circ$, $13.379 \pm 0.2^\circ$, $13.939 \pm 0.2^\circ$, $19.718 \pm 0.2^\circ$, $20.658 \pm 0.2^\circ$, $22.761 \pm 0.2^\circ$, $23.561 \pm 0.2^\circ$, $24.080 \pm 0.2^\circ$, $24.881 \pm 0.2^\circ$ 处显示特征衍射峰。

2. 如权利要求1所述的一种对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体,其特征在于,所述对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体在 $2-\theta$ 约 $8.961 \pm 0.2^\circ$, $13.379 \pm 0.2^\circ$, $13.939 \pm 0.2^\circ$, $17.120 \pm 0.2^\circ$, $19.718 \pm 0.2^\circ$, $20.658 \pm 0.2^\circ$, $22.761 \pm 0.2^\circ$, $23.561 \pm 0.2^\circ$, $24.080 \pm 0.2^\circ$, $24.881 \pm 0.2^\circ$, $25.720 \pm 0.2^\circ$, $27.041 \pm 0.2^\circ$, $27.361 \pm 0.2^\circ$, $28.278 \pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰。

3. 如权利要求2所述的一种对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体,其特征在于,所述对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体在 $2-\theta$ 约 $8.961 \pm 0.2^\circ$, $13.379 \pm 0.2^\circ$, $13.939 \pm 0.2^\circ$, $17.120 \pm 0.2^\circ$, $19.718 \pm 0.2^\circ$, $20.658 \pm 0.2^\circ$, $22.761 \pm 0.2^\circ$, $23.561 \pm 0.2^\circ$, $24.080 \pm 0.2^\circ$, $24.881 \pm 0.2^\circ$, $25.720 \pm 0.2^\circ$, $27.041 \pm 0.2^\circ$, $27.361 \pm 0.2^\circ$, $28.278 \pm 0.2^\circ$, $31.702 \pm 0.2^\circ$, $36.180 \pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰。

4. 如权利要求1所述的一种对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体,其特征在于,所述对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体中,对甲苯磺酸:索拉非尼游离碱的相对分子摩尔比为(0.50~0.52):1。

5. 如权利要求1-4任一权利要求所述的对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体的制备方法,包括如下步骤:

1) 制备索拉菲尼溶液;

2) 将一水合对甲苯磺酸加入索拉菲尼溶液中, $70 \sim 95^\circ\text{C}$ 下反应0.5~1h;

3) 将步骤2所得反应液降温,析晶、干燥后即得所述对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体。

6. 如权利要求5所述的制备方法,其特征在于,所述索拉菲尼溶液为索拉菲尼游离碱的溶液;和/或,所述索拉菲尼溶液的溶剂选自1,4-二氧六环、水、DMF中的一种或多种的组合。

7. 如权利要求6所述的制备方法,其特征在于,所述索拉菲尼溶液的溶剂为1,4-二氧六环和水的混合溶剂、或DMF;在1,4-二氧六环和水的混合溶剂中,水与1,4-二氧六环的体积比为1:(3~10)。

8. 如权利要求5所述的制备方法,其特征在于,所述步骤2中,在 $70 \sim 95^\circ\text{C}$ 下将一水合对甲苯磺酸快速加入索拉菲尼溶液中;

和/或,所述步骤2中,一水合对甲苯磺酸与索拉菲尼的摩尔比为1:(0.49~1.02);

和/或,所述步骤3中,将步骤2所得反应液降温至 $-5 \sim 18^\circ\text{C}$;

和/或,所述步骤3中,析晶的具体条件为:将反应液降温至 $-5 \sim 18^\circ\text{C}$,搅拌析晶15-25小时,分离析出的晶体;

和/或,所述步骤3中,干燥的具体条件为:在 $50 \sim 80^\circ\text{C}$ 下干燥。

9. 如权利要求1-4任一权利要求所述的对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体在制备或筛选肿瘤治疗药物、或制备肿瘤诊断药物中的用途。

10. 一种药物组合物,包括治疗有效量的如权利要求1-4任一权利要求所述的对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体。

一种对甲苯磺酸索拉非尼的新晶型及其制备方法和用途

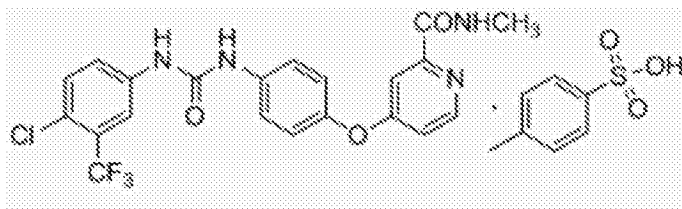
技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,特别是涉及一种对甲苯磺酸索拉非尼的新晶型及其制备方法和用途。

背景技术

[0002] 对甲苯磺酸索拉非尼(Sorafenib TsOH,分子式 $C_{28}H_{24}ClF_3N_4O_6S$,分子量637.03)具有式I所示的结构,化学名称为4-{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)酰脲]苯氧基}吡啶-2-甲酰胺对甲苯磺酸。由德国Bayer和Onyx开发上市的一种多靶点抗肿瘤新药(商品名:Nexavar,多吉美)。2005年12月,对甲苯磺酸索拉非尼经美国FDA快速批准作为治疗晚期肾癌的一线药物首次上市。2006年6月,对甲苯磺酸索拉非尼用于治疗转移性肝癌适应症又获得了FDA快速审批资格。2009年8月,中国国家食品药品监督管理局批准德国拜耳制药公司的对甲苯磺酸索拉非尼片正式进入中国市场,用于不能手术的晚期肝癌治疗。

[0003]



式 (I)

[0004] 对甲苯磺酸索拉非尼作为小分子的多靶点口服抗肿瘤新药,不仅能抑制RAF-MEK-ERK通路,还能抑制VEGFR、PDGFR、Flt-3、C-Kit等多种受体酪氨酸激酶的活性,从而达到抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤新生血管生成的作用。

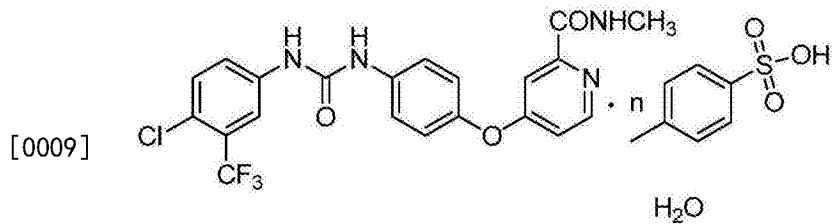
[0005] CN101052619、W02009034308、US20130005980中公开了对甲苯磺酸索拉非尼的制备方法。CN101065360公开了对甲苯磺酸索拉非尼的I、II、III三种晶体、对甲苯磺酸索拉非尼甲醇溶剂化物和乙醇溶剂化物以及相应的制备方法。其中,多晶型I是稳定晶型,而多晶型II是亚稳态的,由多晶型II加热至200℃,再以一定速率降至室温长时间搅拌转晶得到多晶型I,不利于工业放大生产。CN104177292A提供了一种用丙酮乙腈混合溶剂中回流成盐、降温结晶,得到多晶型I对甲苯磺酸索拉非尼的制备方法,该方法采用混合溶剂,增加了药物中溶剂残留的可能性,虽然方法简便,但获得的仍然是多晶型I。

[0006] 一个原料药的不同多晶型可以有不同的化学和物理特性,包括熔点、化学反应性、表观溶解度、溶解速率、光学和机械性质、蒸气压和密度。这些特性可以直接影响原料药和制剂的处理和/或生产,并且会影响制剂的稳定性、溶解度和生物利用度。当化合物存在多晶型时,由于特定多晶型物具有特异性的热力学性质和稳定性,因此在制备的过程中,了解在各个剂型中应用的化合物的晶型是重要的,以保证生产过程应用相同形态的药物活性化合物。因此,保持药物活性化合物是单一的晶型或是一些晶型的已知混合物是必要的。

[0007] 药物活性化合物的新的多晶型物的发现提供了改善药物物理特性或者制备新的剂型的机会,即扩展了物质的全部性质,例如不同的多晶型物可能会有不同的溶解度或药

代动力学性质,可以更好地知道药物活性化合物及其制剂的研究。而且在判断何种晶型是否优选的时候,必须比较他们的许多性质并且优选的多晶型物是基于许多物理性质做出选择的。完全可能的一种多晶型在某些方面如制备的难易、稳定性等被认为是关键性的条件下是优选的。

[0008] 因此,本发明提供的对甲苯磺酸索拉非尼一水物(Sorafenib nTsOH monohydrate,分子式 $C_{21}H_{16}ClF_3N_4O_3 \cdot nC_7H_8O_3S \cdot H_2O$,分子量 $464.82+172.20n+18.01$)具有式II所示的结构,化学名称为4-{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)酰脲]苯氧基}吡啶-2-甲酰胺对甲苯磺酸一水合的多晶型物,在药物的制造及其应用中有商业价值和研究价值。



发明内容

[0010] 鉴于以上所述现有技术的缺点,本发明的目的在于提供对甲苯磺酸索拉非尼的新晶型及其制备方法和用途,用于解决现有技术中的问题。

[0011] 为实现上述目的及其他相关目的,本发明提供一种对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体,在X-射线粉末衍射图谱(XRPD)中,所述E型晶体在 $2-\theta$ 约 $8.961 \pm 0.2^\circ$, $13.379 \pm 0.2^\circ$, $13.939 \pm 0.2^\circ$, $19.718 \pm 0.2^\circ$, $20.658 \pm 0.2^\circ$, $22.761 \pm 0.2^\circ$, $23.561 \pm 0.2^\circ$, $24.080 \pm 0.2^\circ$, $24.881 \pm 0.2^\circ$ 处显示特征衍射峰。

[0012] 所述X-射线粉末衍射图谱采用Cu-K α 辐射。

[0013] 优选的,所述对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体在 $2-\theta$ 约 $8.961 \pm 0.2^\circ$, $13.379 \pm 0.2^\circ$, $13.939 \pm 0.2^\circ$, $17.120 \pm 0.2^\circ$, $19.718 \pm 0.2^\circ$, $20.658 \pm 0.2^\circ$, $22.761 \pm 0.2^\circ$, $23.561 \pm 0.2^\circ$, $24.080 \pm 0.2^\circ$, $24.881 \pm 0.2^\circ$, $25.720 \pm 0.2^\circ$, $27.041 \pm 0.2^\circ$, $27.361 \pm 0.2^\circ$, $28.278 \pm 0.2^\circ$ 处显示特征衍射峰。

[0014] 更优选的,所述对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体在 $2-\theta$ 约 $8.961 \pm 0.2^\circ$, $13.379 \pm 0.2^\circ$, $13.939 \pm 0.2^\circ$, $17.120 \pm 0.2^\circ$, $19.718 \pm 0.2^\circ$, $20.658 \pm 0.2^\circ$, $22.761 \pm 0.2^\circ$, $23.561 \pm 0.2^\circ$, $24.080 \pm 0.2^\circ$, $24.881 \pm 0.2^\circ$, $25.720 \pm 0.2^\circ$, $27.041 \pm 0.2^\circ$, $27.361 \pm 0.2^\circ$, $28.278 \pm 0.2^\circ$, $31.702 \pm 0.2^\circ$, $36.180 \pm 0.2^\circ$ 处显示特征衍射峰。

[0015] 在本发明一实施例中,对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体的X-射线粉末衍射图谱如附图1所示,并具有如表1所示的特征:

[0016] 表1

序号	2 θ	相对强度%	
1	8.961	32.6	
2	9.560	31.4	
3	9.840	34.9	
4	13.379	57.7	
5	13.939	70.0	
6	14.518	24.0	
7	15.680	39.0	
8	16.539	48.7	
9	17.120	55.5	
10	18.262	50.7	
11	18.842	43.3	
12	19.718	63.8	
13	20.658	74.2	
14	21.439	54.8	
15	22.761	71.7	
16	23.561	72.6	
17	24.080	62.0	
18	24.881	100.0	
19	25.720	60.2	
20	27.041	80.5	
21	27.361	73.4	
22	28.278	52.5	
23	31.702	33.8	
[0017]			
[0018]	24	36.180	25.5

[0019] 优选的,所述对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体在热重分析法(TGA)中,加热温度从25~350℃,在75~138℃失去重量3.334%左右。

[0020] 热重分析的结果进一步确定并说明该晶体不是溶剂化物,是一水物。

[0021] 优选的,所述对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体中,对甲苯磺酸:索拉非尼游离碱的相对分子摩尔比为(0.50~0.52):1。

[0022] 本发明第二方面提供所述对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体的制备方法,包括如下步骤:

[0023] 1)制备索拉菲尼溶液;

- [0024] 2)将一水合对甲苯磺酸加入索拉菲尼溶液中,70~95℃下反应0.5~1h;
- [0025] 3)将步骤2所得反应液降温,析晶、干燥后即得所述对甲苯磺酸索拉菲尼一水物的E型晶体。
- [0026] 优选的,所述索拉菲尼溶液为索拉菲尼游离碱(CAS No.284461-73-0)的溶液。
- [0027] 优选的,所述步骤1中,索拉菲尼溶液的溶剂选自1,4-二氧六环、水、DMF中的一种或多种的组合。
- [0028] 更优选的,所述索拉菲尼溶液的溶剂为1,4-二氧六环和水的混合溶剂、或DMF。在1,4-二氧六环和水的混合溶剂中,水与1,4二氧六环的体积比为1:(3~10)。
- [0029] 优选的,所述步骤1中,索拉菲尼溶液制备时,可采用加热的方法使体系溶清。
- [0030] 本领域技术人员可根据反应的实际情况,调整索拉菲尼溶液的溶剂用量,在本发明一实施例中,索拉菲尼游离碱的溶液制备时,1g索拉菲尼游离碱使用8~22ml混合溶剂(上述水和1,4二氧六环组成的混合溶剂)进行溶解,并将体系在20~80℃下使体系迅速溶清,在本发明另一实施例中,1g索拉菲尼游离碱使用1~2ml DMF进行溶解。
- [0031] 优选的,所述步骤2中,在70~95℃下将一水合对甲苯磺酸加入索拉菲尼溶液中,优选为将一水合对甲苯磺酸快速加入索拉菲尼溶液中。
- [0032] 所述步骤2中,本领域技术人员可根据反应体系的具体情况选取合适的方法将一水合对甲苯磺酸快速加入索拉菲尼溶液中,在本发明一实施例中,将一水合对甲苯磺酸快速加入索拉菲尼溶液中的具体方法为:将一水合对甲苯磺酸溶于适量且合适的溶剂(如1,4-二氧六环)中获得对苯甲磺酸溶液,然后将对苯甲磺酸溶液快速加入索拉菲尼溶液中。
- [0033] 优选的,所述步骤2中,一水合对甲苯磺酸与索拉菲尼的摩尔比为1:(0.49~1.02)。
- [0034] 所述苯甲磺酸与索拉菲尼的摩尔比具体指步骤2中加入的一水合对甲苯磺酸与步骤1中制备索拉菲尼溶液时所使用的索拉菲尼(本发明一实施例中为索拉菲尼游离碱)的摩尔比。
- [0035] 优选的,所述步骤3中,将步骤2所得反应液降温至-5~18℃。
- [0036] 所述步骤3中,本领域技术人员可根据反应体系的具体情况选取合适的方法将反应液降温,在本发明一实施例中,将反应液降温的具体方法为:先将反应液自然搅拌降温至室温,再在冷冻液搅拌下降温。
- [0037] 优选的,所述步骤3中,析晶的具体条件为:将反应液先自然降温室温,再用冷冻液降温至-5~18℃,保温析晶3~25h,分离析出的晶体。所述保温析晶优选为搅拌保温析晶,析晶时间优选为15~25h。
- [0038] 本领域技术人员可根据反应体系的具体情况,调整析晶的温度和时间。
- [0039] 优选的,所述步骤3中,干燥的具体条件为:在50~80℃下干燥,优选在50~60℃下干燥。
- [0040] 本发明第三方面提供所述对甲苯磺酸索拉菲尼一水物的E型晶体(式(II)化合物)在制备或筛选治疗肿瘤药物、或制备肿瘤诊断药物中的用途。
- [0041] 优选的,所述肿瘤选自肾癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、甲状腺癌和肠癌。
- [0042] 需要说明的是,在X-射线粉末衍射光谱(XRPD)中,由晶体化合物得到的衍射谱图对于特定的晶型往往是特征性的,其中谱带(尤其是在低角度)的相对强度可能会因为晶体

条件、粒径和其他测定条件的差异而产生的优势取向效果而变化。因此衍射峰的相对强度对所针对的晶型并非其特征性的,判断是否与已知的晶型相同时,更应该注意的是峰的相对位置而不是它们的相对强度。此外,对于任何给定的晶型而言,峰的位置可能存在轻微的误差,这在结晶学领域中也是公知的。例如,由于分析样品时温度的变化,样品的移动、或仪器的标定等,峰的位置可以移动,2 θ 值的误差有时约定为 $\pm 0.2^\circ$ 。因此在确定每种结晶结构时,应当将此误差考虑在内。

[0043] 本发明第四方面提供一种药物组合物,其中该组合物不产生不可接受的副作用,包括治疗有效量的所述对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体。

[0044] 优选的,所述药物组合物还包括药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0045] 所述药物组合物可以通过合适的方式给药,例如通过口服、非肠道、肺,鼻、舌下、舌、直肠,皮肤,结膜等途径给药。而且本发明的E晶型物的式(II)化合物所含的对甲苯磺酸的分子数趋于稳定,基于E晶型物的稳定性,以及其特定的物理化学性质,E晶型物的式(II)化合物在药物的制造具有潜在的应用价值。

[0046] 本发明人经过广泛而深入的研究,意外的发现了索拉菲尼对甲苯磺酸盐的新型晶型物(对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体的式(II)化合物并进一步提供该晶型的制备方法。所述制备方法操作简单、条件温和、步骤少且不需要晶型转化,成盐直接制备出纯度较高的晶型E的式(II)化合物对甲苯磺酸索拉非尼一水物。此外,该制备方法其整个反应过程无需高温、深冷,且不使用高毒性试剂,整个制备过程稳定可控、节约能源并与环境友好,具有能耗低、收率好、工艺安全等特点,其制备获得的产品无潜在的安全性问题。通过该制备方法制备获得的对甲苯磺酸索拉非尼一水物的E型晶体的式(II)化合物产品收率和产品质量优良,具有稳定性好、结晶纯度高、便于储存等优点。

附图说明

[0047] 图1显示为本发明实施例1制备得到的对甲苯磺酸索拉菲尼一水物E型晶体的式(II)化合物X-射线粉末衍射图。

[0048] 图2显示为本发明实施例1制备得到的对甲苯磺酸索拉菲尼一水物E型晶体的式(II)化合物TGA图。

[0049] 图3显示为本发明实施例3制备得到的对甲苯磺酸索拉菲尼一水物E型晶体的式(II)化合物X-射线粉末衍射图。

[0050] 图4显示为本发明实施例4制备得到的对甲苯磺酸索拉菲尼一水物E型晶体的式(II)化合物X-射线粉末衍射图。

[0051] 图5显示为本发明实施例5制备得到的对甲苯磺酸索拉菲尼一水物E型晶体的式(II)化合物X-射线粉末衍射图。

[0052] 图6显示为本发明实施例6制备得到的对甲苯磺酸索拉菲尼I型晶体的式(II)化合物X-射线粉末衍射图。

[0053] 图7实施例3制备得到的对甲苯磺酸索拉菲尼一水物E型晶体的式(II)化合物NMR图。

[0054] 图8实施例4制备得到的对甲苯磺酸索拉菲尼一水物E型晶体的式(II)化合物NMR图。

具体实施方式

[0055] 以下通过特定的具体实例说明本发明的实施方式,本领域技术人员可由本说明书所揭露的内容轻易地了解本发明的其他优点与功效。本发明还可以通过另外不同的具体实施方式加以实施或应用,本说明书中的各项细节也可以基于不同观点与应用,在没有背离本发明的精神下进行各种修饰或改变。

[0056] 须知,下列实施例中未具体注明的工艺设备或装置均采用本领域内的常规设备或装置。

[0057] 此外应理解,本发明中提到的一个或多个方法步骤并不排斥在所述组合步骤前后还可以存在其他方法步骤或在这些明确提到的步骤之间还可以插入其他方法步骤,除非另有说明;还应理解,本发明中提到的一个或多个设备/装置之间的组合连接关系并不排斥在所述组合设备/装置前后还可以存在其他设备/装置或在这些明确提到的两个设备/装置之间还可以插入其他设备/装置,除非另有说明。而且,除非另有说明,各方法步骤的编号仅为鉴别各方法步骤的便利工具,而非为限制各方法步骤的排列次序或限定本发明可实施的范围,其相对关系的改变或调整,在无实质变更技术内容的前提下,当亦视为本发明可实施的范畴。

[0058] 实施例1.

[0059] 对甲苯磺酸索拉菲尼一水物E型晶体的式(II)化合物制备:

[0060] 2g索拉菲尼游离碱溶于15ml的1,4-二氧六环和5ml的去离子水中,搅拌,升温至78℃,体系快速溶清后加入1g一水合对甲苯磺酸的1,4-二氧六环溶液3ml,保温继续搅拌30分钟。体系自然降温至室温,再用冷冻液降温至-5~0℃,继续搅拌析晶20小时。抽滤,用1,4-二氧六环洗涤,收集滤饼,50℃鼓风干燥72小时,烘干后测水分3.0,得2.4g对甲苯磺酸索拉菲尼一水物,收率88%,纯度98.79%,熔点:127.3~134.8℃,X-射线粉末衍射图如图1所示,TGA图如图2所示。

[0061] 实施例2.

[0062] 对甲苯磺酸索拉菲尼一水物E型晶体的式(II)化合物制备:

[0063] 2.2g索拉菲尼游离碱溶于44ml的1,4-二氧六环和4.4ml的去离子水中,搅拌,升温至76℃,体系迅速溶清后加入1g一水合对甲苯磺酸的1,4-二氧六环溶液3ml,继续搅拌30分钟。自然降温至室温,再低温降温至-5~0℃,继续搅拌析晶25小时。抽滤,用1,4-二氧六环洗滤饼,收集滤饼。60℃鼓风干燥16小时,烘干后测水分3.22,得2.5g对甲苯磺酸索拉菲尼一水物,收率84%。纯度98.59%,熔点:126.0~135.1℃。

[0064] 实施例3

[0065] 对甲苯磺酸索拉菲尼一水物E型晶体的式(II)化合物制备:

[0066] 1g索拉菲尼游离碱溶于8ml的1,4-二氧六环和2ml的去离子水中,搅拌,升温至76℃,体系迅速溶清后加入0.4g一水合对甲苯磺酸的1,4-二氧六环溶液2ml,继续搅拌1小时。自然降温至室温(15~18℃),搅拌析晶17小时。抽滤,用1,4-二氧六环洗滤饼,收集滤饼。60℃鼓风干燥6小时,烘干后测水分3.20,得0.9g对甲苯磺酸索拉菲尼一水物,收率90%。纯度98.86%,熔点:133.2~136.9℃,X-射线粉末衍射图如图3所示,¹H-NMR检测结果如图7所示(DMSO-d₆,400MHz δppm=2.29(s,1.5H),2.83(s,3H),5.79(br,2.5H),7.17~7.21(m,3H),

7.25~7.27(m, 1H), 7.58~7.70(m, 6H), 8.14(d, 1H), 8.57(d, 1H), 9.03(d, 1H), 9.27(s, 1H), 9.45(s, 1H)。根据图7可知,所述对甲苯磺酸索拉菲尼一水物的E型晶体中,对甲苯磺酸:索拉菲尼游离碱的摩尔比为0.51:1。

[0067] 实施例4

[0068] 对甲苯磺酸索拉菲尼一水物E型晶体的式(II)化合物制备:

[0069] 2g索拉菲尼游离碱溶于14ml的1,4-二氧六环和2ml的去离子水中,搅拌,升温至70℃,体系迅速溶清后加入1g一水合对甲苯磺酸的1,4-二氧六环溶液3ml,继续搅拌45分钟。自然降温至室温,再低温降温至0~5℃,搅拌析晶17小时。抽滤,用1,4-二氧六环洗滤饼,收集滤饼。60℃鼓风干燥6小时,烘干后测水分3.25,得1.4g对甲苯磺酸索拉菲尼一水物,收率70%。纯度98.74%,熔点:129.2-132.5℃,X-射线粉末衍射图如图4所示,¹H-NMR检测结果如图8所示(DMSO-d₆, 400MHz δppm=2.28(s, 1.5H), 2.83(s, 3H), 5.82(br, 2.5H), 7.17~7.21(m, 3H), 7.26~7.27(m, 1H), 7.56~7.70(m, 6H), 8.14(d, 1H), 8.57(d, 1H), 9.06(d, 1H), 9.30(s, 1H), 9.48(s, 1H))。根据图8可知,所述对甲苯磺酸索拉菲尼一水物的E型晶体中,一水合对甲苯磺酸:索拉菲尼游离碱的摩尔比为0.50:1。

[0070] 实施例5

[0071] 对甲苯磺酸索拉菲尼一水物E型晶体的式(II)化合物制备:

[0072] 1.2g索拉菲尼游离碱溶于2.6ml的DMF中,搅拌,升温至95℃,体系迅速溶清后加入1g一水合对甲苯磺酸的DMF溶液3ml,继续搅拌30分钟。自然降温至室温,再低温降温至0~5℃,搅拌析晶15小时。抽滤,用DMF洗滤饼,收集滤饼。60℃鼓风干燥16小时,烘干后测水分3.41,得1.2g对甲苯磺酸索拉菲尼一水物,收率100%。纯度98.79%,熔点:126.8-132.2℃,X-射线粉末衍射图如图5所示。

[0073] 实施例6

[0074] 对甲苯磺酸索拉菲尼I型晶体的制备(对比例):

[0075] 2g索拉菲尼游离碱溶于48ml的无水乙醇,搅拌下升温至80℃,待体系回流溶清后添加1g一水合对甲苯磺酸溶于乙醇中的溶液3ml,加完后继续保温搅拌30分钟。将体系自然降温至室温,再用冰水降温至0~5℃,继续搅拌析晶2小时。抽滤用3mL无水乙醇洗涤。60℃鼓风干燥8小时,烘干后测水分0.16,得对甲苯磺酸索拉菲尼I型晶体2.1g,收率:77%,纯度99.60%,X-射线粉末衍射图如图6所示。

[0076] 综上所述,本发明有效克服了现有技术中的种种缺点而具高度产业利用价值。

[0077] 上述实施例仅例示性说明本发明的原理及其功效,而非用于限制本发明。任何熟悉此技术的人士皆可在不违背本发明的精神及范畴下,对上述实施例进行修饰或改变。因此,举凡所属技术领域中具有通常知识者在未脱离本发明所揭示的精神与技术思想下所完成的一切等效修饰或改变,仍应由本发明的权利要求所涵盖。

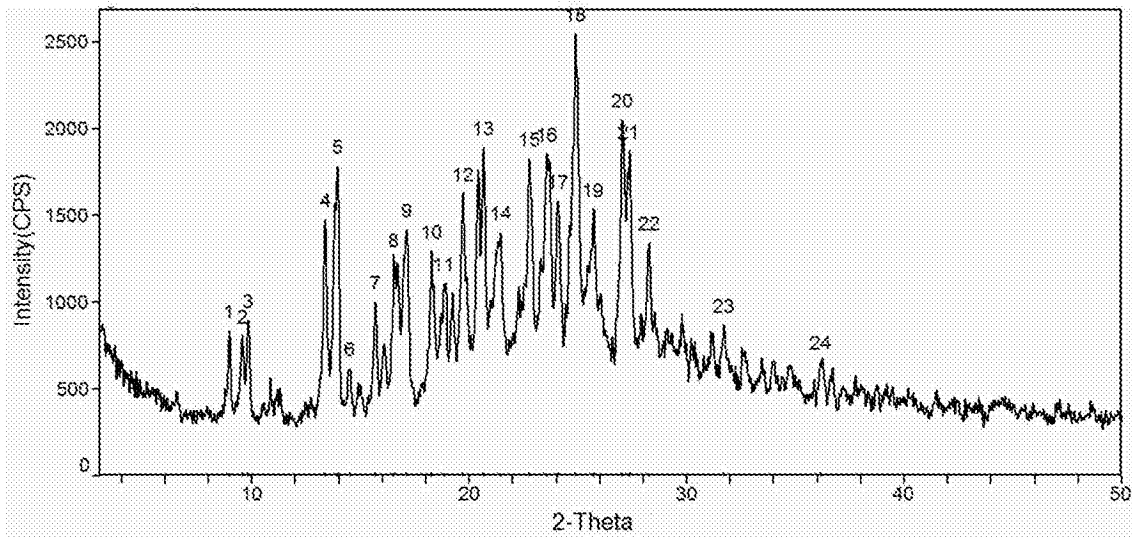


图1

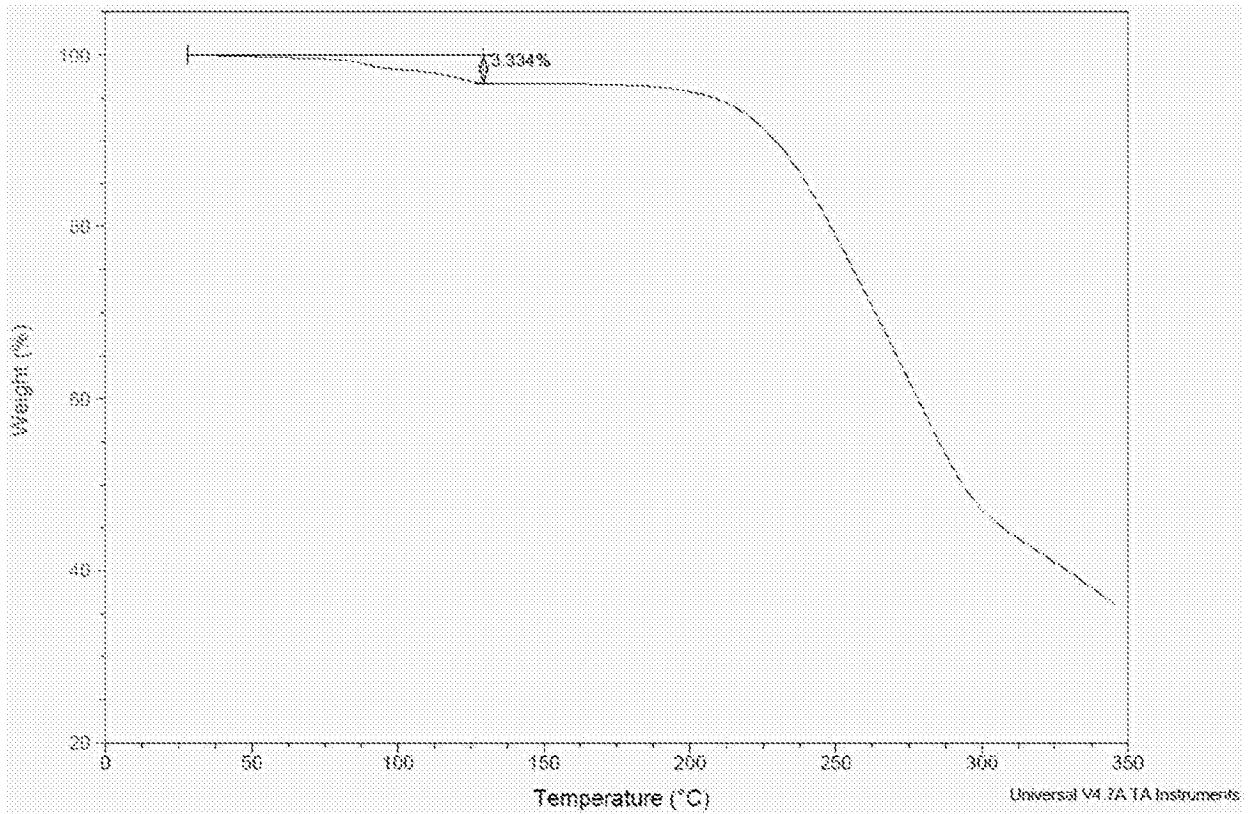


图2

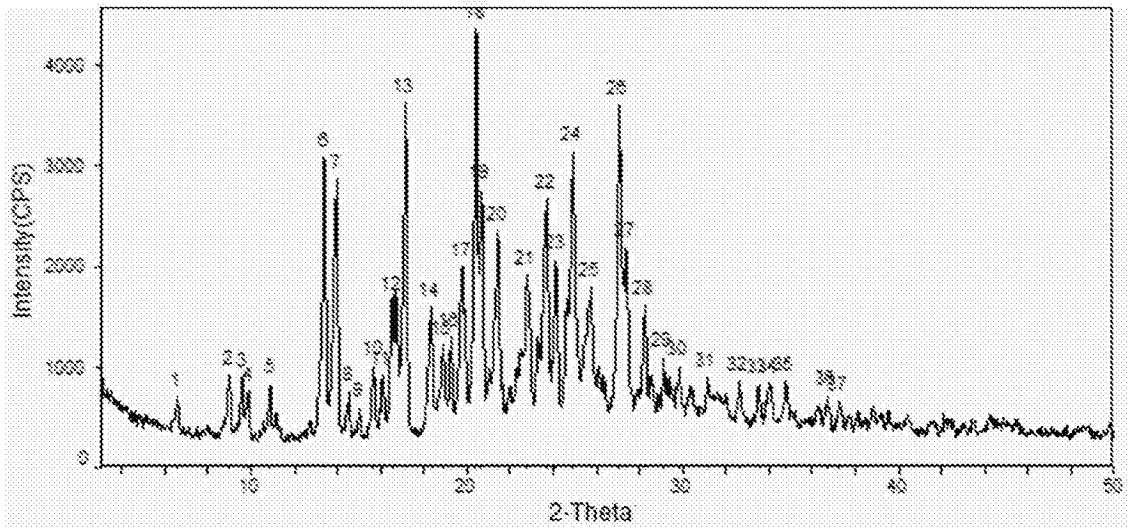


图3

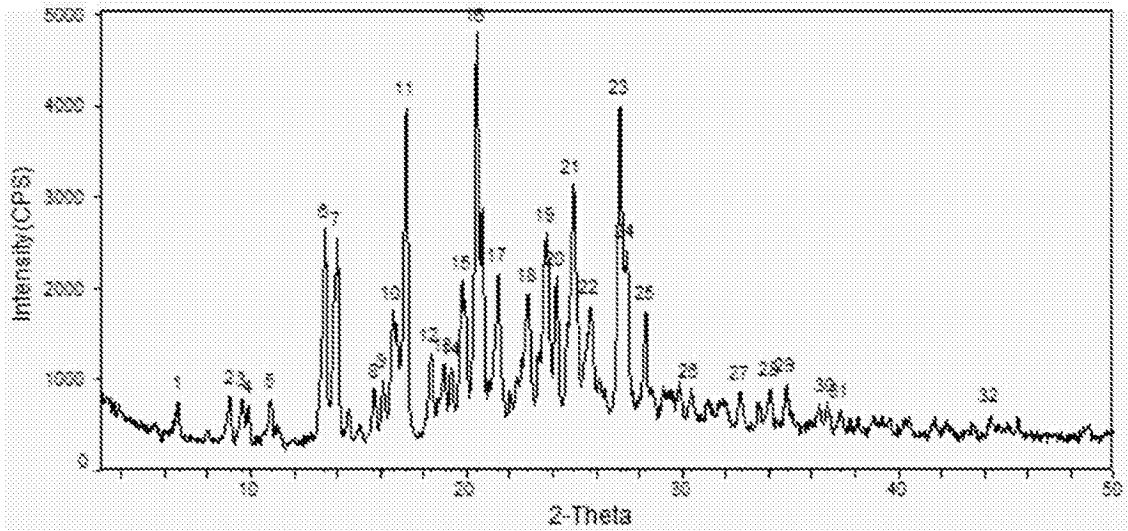


图4

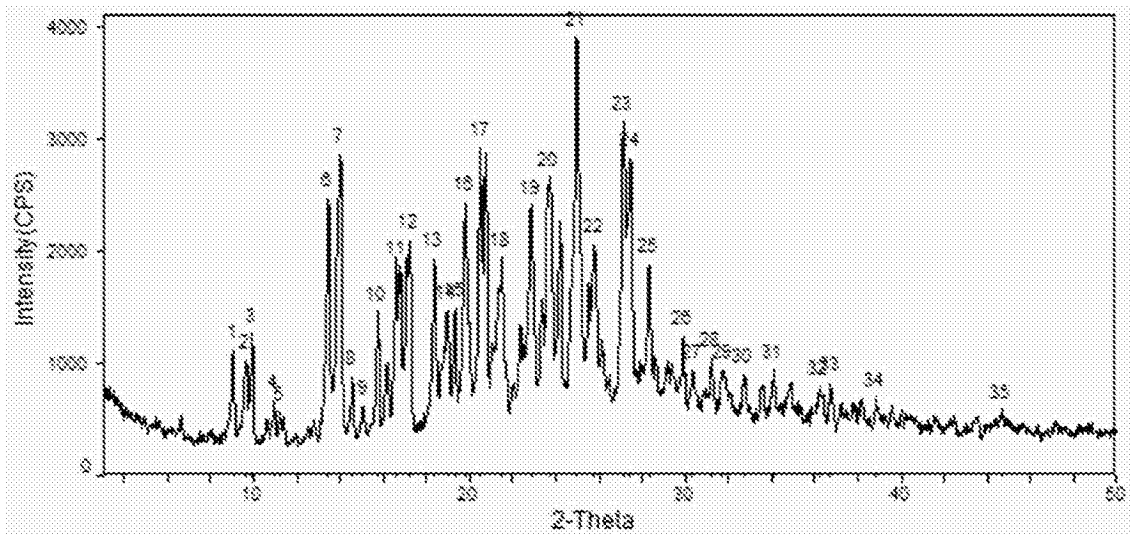


图5

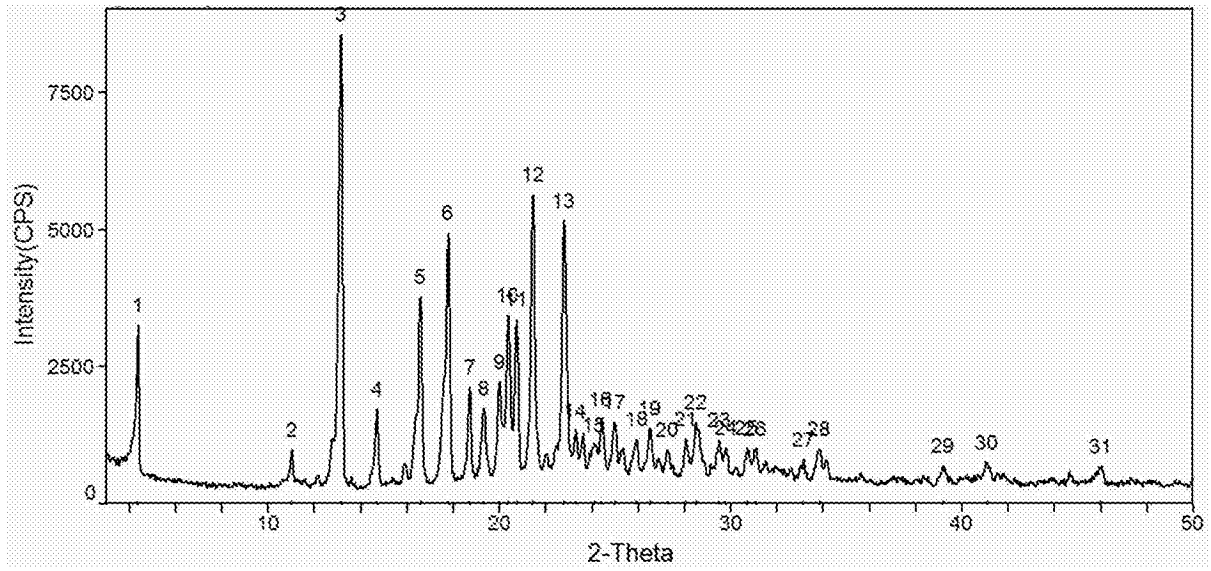


图6

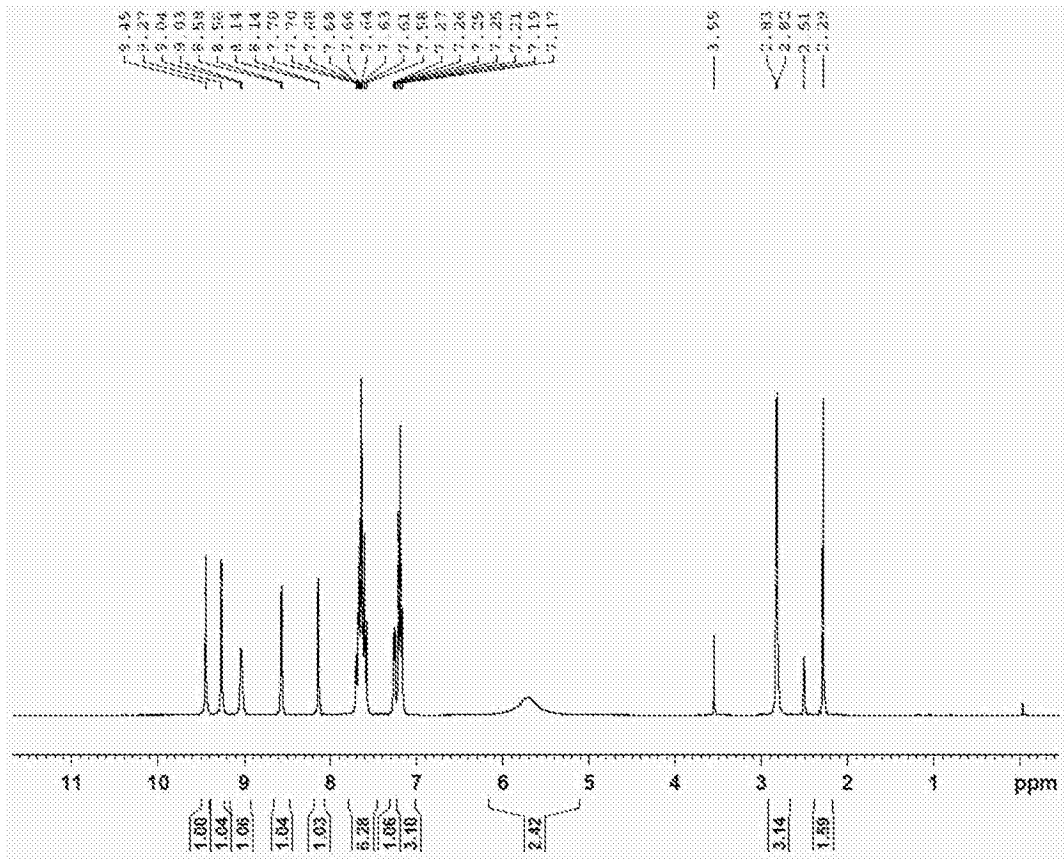


图7

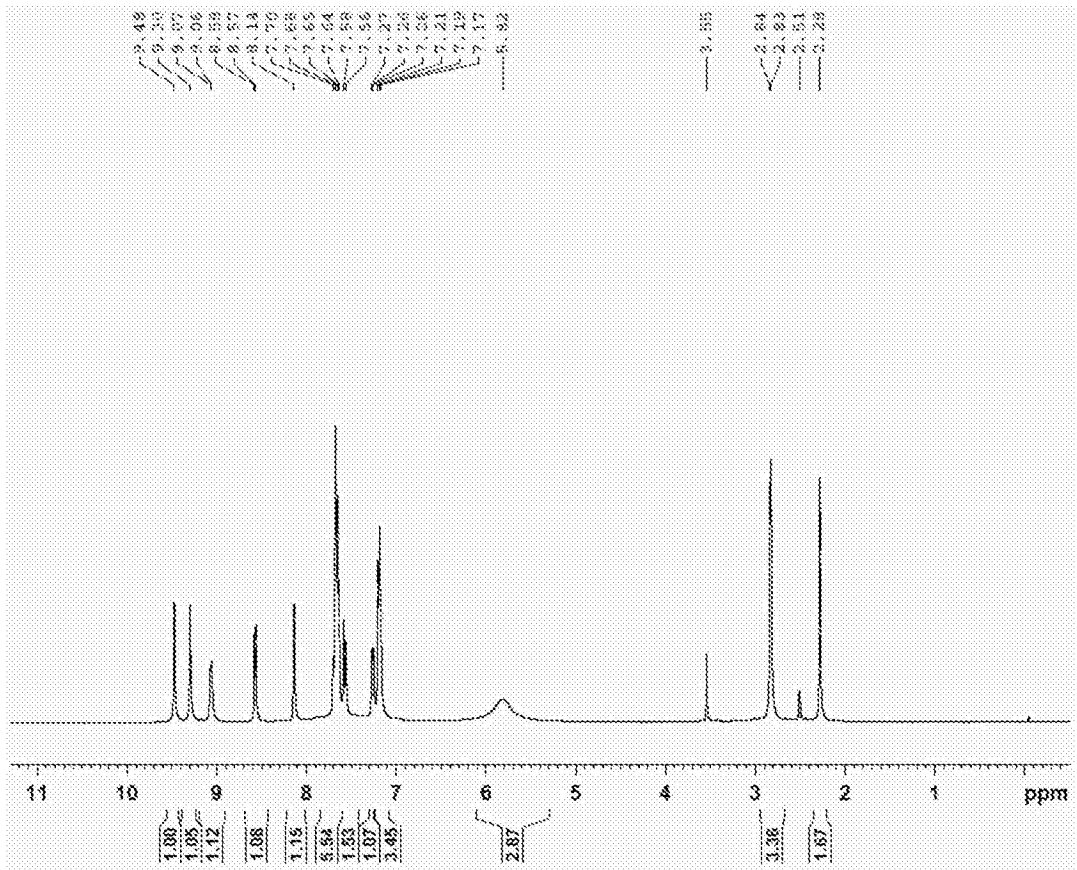


图8