



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107840823 B

(45) 授权公告日 2021.08.17

(21) 申请号 201610835698.8

(22) 申请日 2016.09.20

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107840823 A

(43) 申请公布日 2018.03.27

(73) 专利权人 意大利合成制造有限公司
地址 意大利,维琴察

(72) 发明人 尼古拉斯·泰森
M·卡曼南德·希门尼斯
略伦克·拉菲卡斯
M·马尔塔·庞第尼

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219
代理人 刘慧 杨青

(51) Int.Cl.

C07D 213/81 (2006.01)

C07C 303/44 (2006.01)

C07C 309/30 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101065360 A, 2007.10.31

CN 101052619 A, 2007.10.10

WO 2009/092070 A1, 2009.07.23

WO 2013/175506 A2, 2013.11.28

WO 2014/118807 A1, 2014.08.07

审查员 陆皞然

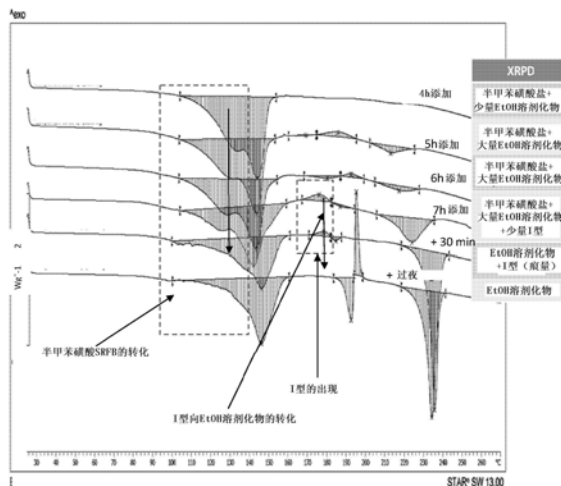
权利要求书2页 说明书24页 附图4页

(54) 发明名称

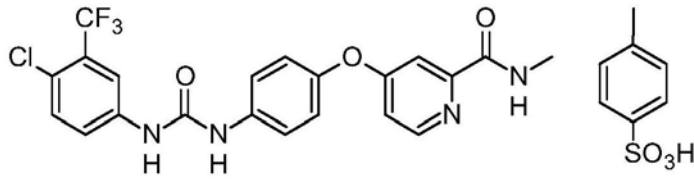
用于制备甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物和III型甲苯磺酸索拉非尼的可变规模的方法

(57) 摘要

本发明涉及用于制备甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物和III型甲苯磺酸索拉非尼的可变规模的方法。



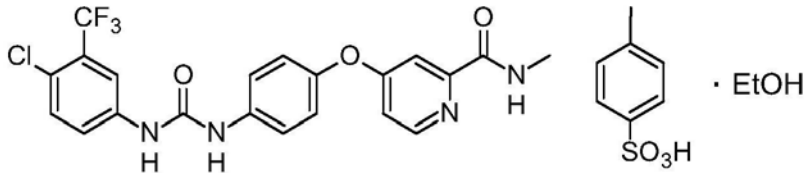
1. 一种用于制备式 (I) 的 III 型甲苯磺酸索拉非尼的方法:



(I)

所述方法包括下列步骤:

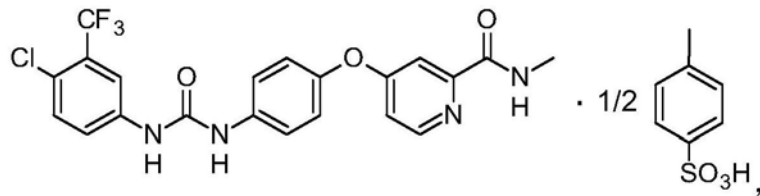
1) 制备式 (I-EtOH) 的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物,



(I-EtOH)

包括下列步骤:

a) 提供式 (II) 的半甲苯磺酸索拉非尼或其水合物在 90-95% v/v 乙醇中的悬液:



(II)

b) 向所述步骤 a) 的悬液添加对甲苯磺酸或其水合物,

c) 搅拌,

d) 分离式 (I-EtOH) 的产物甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物,

2) 任选地,

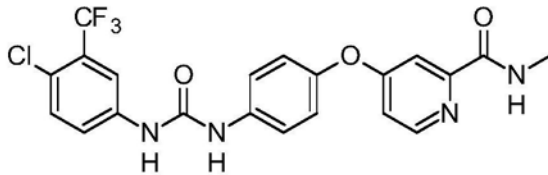
a) 将分离的式 (I-EtOH) 的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物悬浮在乙醇中, 并且

b) 将所述悬液搅拌 1 至 72 小时之间的时间, 然后分离式 (I-EtOH) 的产物,

3) 在真空下加热在步骤 1 或步骤 2 中获得的式 (I-EtOH) 的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述式 (II) 的半甲苯磺酸索拉非尼的水合物是半甲苯磺酸索拉非尼单水合物。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中在所述步骤 a) 中, 式 (II) 的半甲苯磺酸索拉非尼或其水合物的悬液的提供通过向式 (III) 的索拉非尼碱在 90-95% v/v 乙醇中的溶液添加对甲苯磺酸或其水合物来进行:



(III)。

4. 根据权利要求1或2所述的方法,其中权利要求1和3的方法以一锅法进行,而不分离化合物式(II)的半甲苯磺酸索拉非尼或其水合物。

5. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述步骤a)或步骤a)至d)在90-95%v/v乙醇中进行。

6. 根据权利要求1或2所述的方法,其中在所述步骤a)或步骤a)至d)中使用7至17体积的90-95%v/v乙醇。

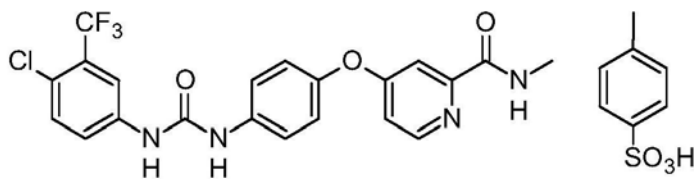
7. 根据权利要求1或2所述的方法,其中在所述步骤b)中,添加的对甲苯磺酸的量为0.7至1.2当量。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中在所述步骤b)中对甲苯磺酸的添加通过首先添加0.3至0.8当量、然后在晚些时候将剩余的对甲苯磺酸分成一个或多个部分添加来进行。

9. 根据权利要求1或2所述的方法,其中在所述步骤b)中,对甲苯磺酸或其水合物的添加分批或逐滴进行。

10. 根据权利要求1所述的方法,其中所述步骤3)在95°C至105°C的温度下进行。

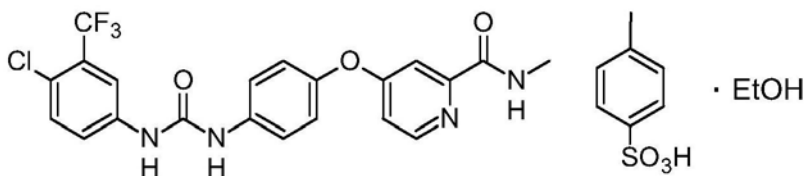
11. 一种用于制备式(I)的III型甲苯磺酸索拉非尼的方法:



(I)

所述方法包括下列步骤:

a) 将分离的式(I-EtOH)的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物悬浮在乙醇中:



(I-EtOH)

b) 将所述悬液搅拌1至72小时之间的时间,并分离式(I-EtOH)的产物,

c) 在真空下加热在步骤b)中获得的式(I-EtOH)的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述步骤c)中的加热在95-105°C之间的一个温度下进行。

用于制备甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物和III型甲苯磺酸索拉非尼的可变规模的方法

技术领域

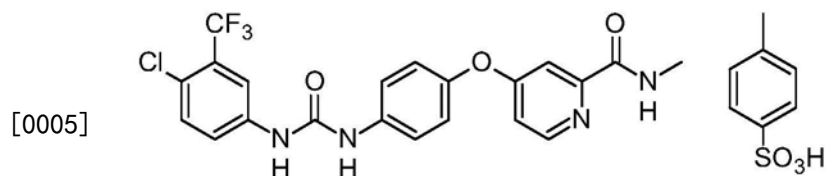
[0001] 本发明涉及用于制备甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物和III型甲苯磺酸索拉非尼的改进的方法。

背景技术

[0002] 索拉非尼是一种被批准用于治疗原发性肾癌、用于治疗晚期原发性肝癌和放射活性碘耐受性晚期甲状腺癌的活性药物成分。

[0003] 索拉非尼,也被称为BAY 43-9006并缩写为SRFB,以甲苯磺酸盐的形式,特别是以单甲苯磺酸盐、即由每一分子索拉非尼一分子对甲苯磺酸制成的盐的形式销售。

[0004] 甲苯磺酸索拉非尼是具有下式(I)的非手性分子:



(I)

[0006] 并具有化学名4-[4-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨甲酰基}氨基)苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺4-甲基苯磺酸盐(1:1)。

[0007] 索拉非尼的合成被详细公开在下述文献中:专利出版物EP1140840;Organic Process Research&Development(OPRD),2002,6,777-781;Drug of the Future(2002),27(12),1141-1147;和OPRD,2013,17(2),221。

[0008] 在专利EP1140840中公开的被称为路线A,特别是实施例A2、B1和C1a中的合成,似乎是用于制备索拉非尼的有吸引力的合成路线。

[0009] 早些时候的出版物W02006034796公开了在数Kg规模上索拉非尼的工业合成,其中详细公开了进行偶联步骤的具体条件。方法5a公开了I型甲苯磺酸索拉非尼、即具有被称为I型的结晶或多晶型的甲苯磺酸索拉非尼的制备。

[0010] 活性制药物质甲苯磺酸索拉非尼显示出多晶性,并且许多晶体形式是目前已知的。

[0011] 在专利出版物EP1797038中,申请人陈述了在销售的药物组合物中包含的多晶型是热力学稳定的多晶型,即熔点为223-231°C的多晶型,也被称为I型或多晶型I。

[0012] 在同一文件EP1797038中,还公开并充分表征了索拉非尼的其他固体形式,特别是:

[0013] -II型甲苯磺酸索拉非尼,具有194°C的熔点,是亚稳定形式,

[0014] -III型甲苯磺酸索拉非尼,具有187-190°C的熔点,

[0015] -甲苯磺酸索拉非尼甲醇溶剂化物,其在TGA中损失4.8重量%,

[0016] -甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物,其在TGA中损失6.7重量%。

[0017] 根据EP1797038par.6的教导,被称为II型的晶型或多晶型已经是现有技术状态的一部分,因为它被首次公开在W000/42012的实施例1中。

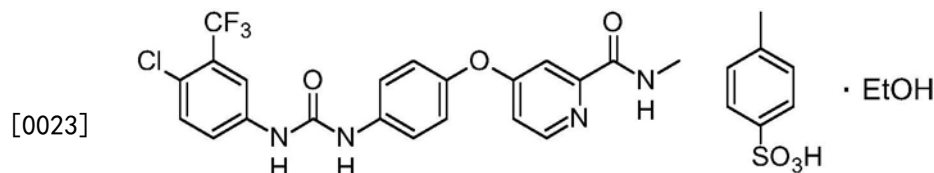
[0018] 具体来说,EP1797038公开了在50℃直至回流温度的温度下用惰性溶剂处理II型甲苯磺酸索拉非尼来制备I型甲苯磺酸索拉非尼。工作例2提供了用于将II型转变成I型的一些程序。

[0019] 在EP1797038的实施例1中,从索拉非尼碱开始制备II型甲苯磺酸索拉非尼。

[0020] 出版物EP1797038还公开了一种用惰性溶剂例如甲醇处理II型甲苯磺酸索拉非尼来制备III型甲苯磺酸索拉非尼的方法。在1天至1周后进行过滤,并将产物在145℃至160℃干燥并热处理15分钟至1小时。工作例3提供了通过将II型在室温下悬浮在甲醇中一周进行所述II型向III型的转化的实施方式。

[0021] 出版物EP1797038公开了一种用乙醇处理II型甲苯磺酸索拉非尼来制备甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的方法。在1周后进行过滤并将产物干燥。工作例5提供了通过将II型在室温下悬浮在乙醇中一周进行这种II型向甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的转化的实施方式。过滤后,将产物在室温下干燥。

[0022] 甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物具有下式(I-EtOH)：



(I - EtOH)

[0024] 并具有化学名4-[4-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基)羰基]氨基]苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺、4-甲基苯磺酸盐与乙醇的复合物(1:1:1)或4-[4-[[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基]羰基]氨基]苯氧基]-N-甲基-2-吡啶甲酰胺、4-甲基苯磺酸盐与乙醇的复合物(1:1:1)。

[0025] 上述用于制备III型甲苯磺酸索拉非尼和甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的程序的最大缺点在于所述程序的起始原料即II型甲苯磺酸索拉非尼是亚稳定形式,正如在EP1797038本身中阐述的。事实上,根据我们的实验,一旦最初获得I型甲苯磺酸索拉非尼,就不太可能产生II型甲苯磺酸索拉非尼。因此,EP1797038中公开的用于制备III型甲苯磺酸索拉非尼和甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的方法不适合于所述化合物的常规制备,并且不可放大用于较大生产,事实上,获得并维持II型以及因此控制它向III型的转化是极为困难的。

[0026] 出版物W02009/092070在工作例2-4中公开了通过用对甲苯磺酸单水合物的甲醇溶液处理索拉非尼碱在甲醇或NMP中的溶液来制备甲苯磺酸索拉非尼甲醇溶剂化物。

[0027] 出版物W02009/092070还在工作例5中公开了通过用对甲苯磺酸单水合物处理I型甲苯磺酸索拉非尼在DMSO与甲醇的混合物中的溶液来制备甲苯磺酸索拉非尼甲醇溶剂化物。

[0028] W02009/092070的实施例6是特别重要的,因为它首次公开了通过将甲苯磺酸索拉非尼甲醇溶剂化物在80℃下在真空下处理16小时来制备III型甲苯磺酸索拉非尼。

[0029] W02009/092070的实施例7公开了通过将III型甲苯磺酸索拉非尼在乙醇中的悬液

搅拌48小时来制备甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物。

[0030] W02009/092070的实施例8和11以及实施例9、10、12首次公开了分别从水中的III型甲苯磺酸索拉非尼或从异丙醇、正丙醇或丙酮中的索拉非尼碱来制备半甲苯磺酸索拉非尼。当从索拉非尼碱制备半甲苯磺酸索拉非尼时,添加对甲苯磺酸单水合物。

[0031] 出版物W02014/118807在实施例1和2中公开了通过向索拉非尼碱在乙醇中的悬液添加对甲苯磺酸单水合物并进一步分别搅拌7天或3天来制备甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的方法。然后通过将甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物在80-85°C下真空干燥20-22小时来获得III型甲苯磺酸索拉非尼。

[0032] 使用无水乙醇重新进行W02014/118807的实验1和2两者,并且发现在实验1和2两者中,在对甲苯磺酸的添加结束10分钟后,基本上以定量方式得到I型甲苯磺酸索拉非尼。然后,将I型在无水乙醇中搅拌至少6天(不能更早,因为例如在仅仅5天后存在残留量的I型)。得到甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物。

[0033] 因此,显然在W02014/118807中公开的程序从索拉非尼碱开始,然后产生I型甲苯磺酸索拉非尼,其在乙醇中缓慢转变成甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物。因此,所述程序经过原位形成的作为I型甲苯磺酸索拉非尼的瞬态物质,并被缓慢转化成乙醇溶剂化物形式。

[0034] 按照W02014/118807的实验1或2得到的,即通过其中I型甲苯磺酸索拉非尼尽管作为瞬态形式出现的方法所制备的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物,不提供多晶型纯的III型甲苯磺酸索拉非尼。

[0035] 事实上,使用在W02014/118807的实验1和2的步骤I中制备的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物进行步骤II,由此制备的III型甲苯磺酸索拉非尼被I型污染。

[0036] 此外,由作为III型的杂质的I型的存在而造成的问题,随着规模扩大而被放大,事实上,在80-85°C下,在20-22小时中,仅仅约5克的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物样品(正如在W02014/118807的实施例1中)可以被干燥/转变成III型,这是因为例如在Klab规模下制备III型需要高得多的温度以在合理的时间内完成甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物向III型甲苯磺酸索拉非尼的转化。另一方面,高温促进III型甲苯磺酸索拉非尼向I型甲苯磺酸索拉非尼(热力学稳定的形式)的转化,特别是当III型甲苯磺酸索拉非尼含有少量、痕量或微量I型甲苯磺酸索拉非尼种晶时。

[0037] 因此,为了以也可应用于工业生产的可放大的方法制备III型甲苯磺酸索拉非尼,必需建立一种绝对且完全避免I型甲苯磺酸索拉非尼出现的制备III型甲苯磺酸索拉非尼的方法。

[0038] 最后,所制备的III型甲苯磺酸索拉非尼必须符合稳定性应力研究,其包括在高温下的长期稳定性研究。为此目的,III型甲苯磺酸索拉非尼必需不含任何I型的微种或微晶,否则该种晶引发并催化III型向I型的转变。

[0039] 只有在III型甲苯磺酸索拉非尼和相关前体中间体甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的制备方法中不出现I型甲苯磺酸索拉非尼的情况下,才可以满足“稳定性应力”要求。

[0040] 换句话说,在制备III型索拉非尼及其中间体的方法期间、例如在甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物制备期间避免出现I型甲苯磺酸索拉非尼,可以生产对向作为I型甲苯磺酸索拉非尼的热力学稳定的形式的转变具有提高的稳定性的III型甲苯磺酸索拉非尼。

附图说明

[0041] 图1示出了甲苯磺酸索拉非尼的固体形式及其转化的现有技术状态的综合示例性图解。

[0042] 图2示出了从索拉非尼碱开始或从I型甲苯磺酸索拉非尼开始制备的半甲苯磺酸索拉非尼单水合物的DSC曲线。

[0043] 图3示出了监测使用88%v/v乙醇进行的半甲苯磺酸索拉非尼单水合物向甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的转化的DSC曲线。

[0044] 图4示出了监测使用92%v/v乙醇进行的半甲苯磺酸索拉非尼单水合物向甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的转化的DSC曲线。

发明内容

[0045] 因此,本发明致力于解决的问题是提供用于制备甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物和III型甲苯磺酸索拉非尼而不出现热力学稳定的I型甲苯磺酸索拉非尼的改进的可变规模的方法。

[0046] 如上所述,已发现如果在甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物制备期间形成I型甲苯磺酸索拉非尼,则甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物中残留的痕量I型甲苯磺酸索拉非尼或其微种催化所述I型的形成,使得不能制备纯的结晶形式III的甲苯磺酸索拉非尼。

[0047] 事实上,已观察到,当转化的索拉非尼乙醇溶剂化物使用其中在提供索拉非尼乙醇溶剂化物之前形成I型甲苯磺酸索拉非尼作为瞬时中间体物质的方法来制备时,则III型甲苯磺酸索拉非尼含有作为杂质的I型甲苯磺酸索拉非尼。

[0048] 因此,可以在工业厂房中规模缩放并且不出现I型甲苯磺酸索拉非尼的制备甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物以及因此III型甲苯磺酸索拉非尼的方法,是合乎需要的。

[0049] 作为额外的相关问题,希望用于从甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物制备III型甲苯磺酸索拉非尼的方法允许制备纯的多晶形式III。

[0050] 最后,用于制备III型甲苯磺酸索拉非尼的更快速的方法也是本发明的目的。

[0051] 这些问题通过在权利要求项中概括的用于制备甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物以及因此III型甲苯磺酸索拉非尼的方法得以解决,所述权利要求项的定义是本说明书的组成部分。

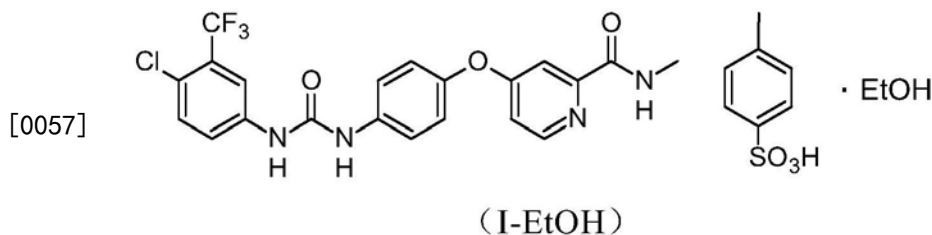
[0052] 本发明的方法的其他特点和优点将从后文中报告的本发明的实现实例的描述产生。

[0053] 实施方式描述

[0054] 试图从索拉非尼(游离)碱直接获得甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物而不被I型甲苯磺酸索拉非尼污染的初步实验尝试没有成功,在所述过程期间存在终产物污染或中间体污染。

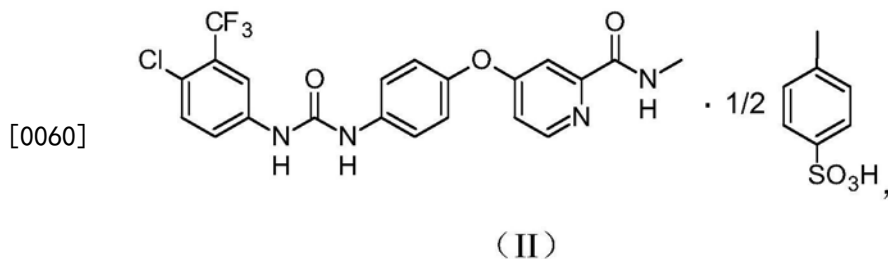
[0055] 事实上,I型甲苯磺酸索拉非尼的形成在动力学上是有利的,即使在存在甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物接种的情况下。

[0056] 在大量实验工作后,发现了一种用于制备式(I-EtOH)的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的方法:



[0058] 所述方法包括下列步骤:

[0059] a) 提供式 (II) 的半甲苯磺酸索拉非尼或其水合物在90-95%v/v乙醇中的悬液:



[0061] b) 向所述步骤a) 的悬液添加对甲苯磺酸或其水合物,

[0062] c) 搅拌,

[0063] d) 分离所述式 (I-EtOH) 的产物甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物。

[0064] 事实上已发现,在对甲苯磺酸(缩写为TsOH)存在下,在EtOH90-95%v/v中,半甲苯磺酸索拉非尼向甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的转化产生所需的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物,而没有污染并且没有I型甲苯磺酸索拉非尼的出现/消失。

[0065] 在步骤a) 中,提供式 (II) 的半甲苯磺酸索拉非尼或其水合物的悬液,意味着所述悬液可以通过将分离的化合物 (II) 或其水合物悬浮在90-95%v/v乙醇中或者在90-95%v/v乙醇中制备所述化合物 (II) 或其水合物来制备。

[0066] 90-95%v/v乙醇意味着由90-95体积份的乙醇和10-5体积份的水构成的溶液。因此,例如95%v/v乙醇意味着95ml乙醇(无水的)与5ml水的混合物。

[0067] 向步骤a) 的悬液添加对甲苯磺酸或其水合物,可以通过添加对甲苯磺酸或其水合物的固体或添加对甲苯磺酸或其水合物的溶液来进行。

[0068] 对甲苯磺酸通常被缩写为TsOH,对甲苯磺酸单水合物被缩写为TsOH·H₂O。

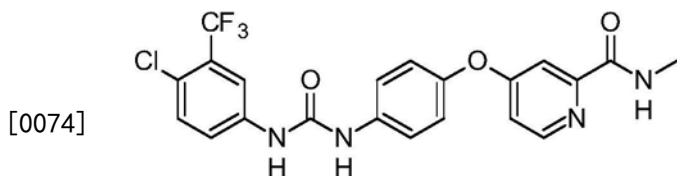
[0069] 根据本发明的一个优选实施方式,式 (II) 的半甲苯磺酸索拉非尼的水合物是半甲苯磺酸索拉非尼单水合物。

[0070] 根据本发明的一个优选实施方式,步骤a) 可以从分离的半甲苯磺酸索拉非尼或其水合物开始来进行。

[0071] 根据本发明的更优选的实施方式,步骤a) 可以从分离的半甲苯磺酸索拉非尼单水合物开始来进行。

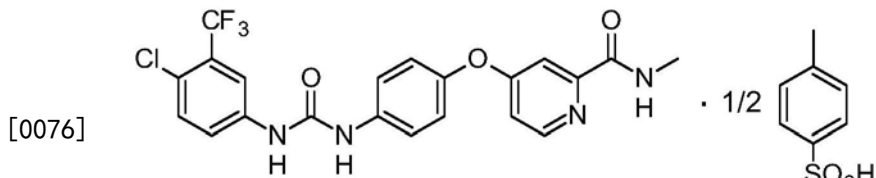
[0072] 根据步骤a) 的可选实施方式,提供式 (II) 的半甲苯磺酸索拉非尼或其水合物的悬液可以通过在90-95%v/v乙醇中制备所述化合物 (II) 或其水合物来实现。

[0073] 根据本发明的更优选实施方式,在步骤a) 中,提供式 (II) 的半甲苯磺酸索拉非尼或其水合物的悬液通过向式 (III) 的索拉非尼碱在中90-95%v/v乙醇的溶液添加对甲苯磺酸或其水合物来进行:



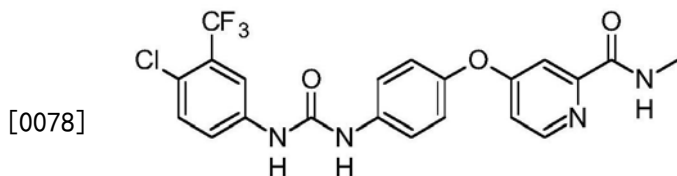
(III)。

[0075] 因此,本发明的另一方面是一种用于制备式(II)的半甲苯磺酸索拉非尼或其水合物的方法:



(II)

[0077] 所述方法通过向式(III)的索拉非尼碱在90-95%v/v乙醇中的溶液添加对甲苯磺酸或其水合物来进行:



(III)。

[0079] 所述方法允许制备式(II)的半甲苯磺酸索拉非尼或其水合物而不出现I型甲苯磺酸索拉非尼,因此适用于按照本发明的方法制备对向I型甲苯磺酸索拉非尼的转化稳定的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物或III型甲苯磺酸索拉非尼。

[0080] 根据本发明的优选实施方式,步骤b)可以通过在室温下向半甲苯磺酸索拉非尼在90-95%v/v乙醇中的悬液添加TsOH的乙醇溶液(90-95%v/v)来进行。

[0081] 根据本发明的优选实施方式,步骤a)可以通过在90-95%v/v乙醇中从式(III)的索拉非尼游离碱开始通过添加对甲苯磺酸或其水合物原位制备式(II)的半甲苯磺酸索拉非尼单水合物来进行。

[0082] 根据本发明的优选实施方式,步骤a)可以通过从式(III)的索拉非尼碱原位制备半甲苯磺酸索拉非尼来进行,其中所述步骤在一锅法中进行,而不分离式(II)的化合物半甲苯磺酸索拉非尼或其水合物。

[0083] 晶型转变可以通过DSC和/或XRPD来监测,以便控制所述方法的两个目的:

[0084] -半甲苯磺酸盐向甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的完全转化,

[0085] -在整个方法期间不存在I型甲苯磺酸索拉非尼。

[0086] 所述混合物可以在添加后以及随后每小时后进行分析。

[0087] 这种通过DSC的监测是重要的,因为I型甲苯磺酸索拉非尼可能作为中间体瞬时晶型出现在混合物中,然后被转变成甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物,使得在反应结束时只回收得到表观结晶纯的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物。

[0088] 作为一般性实验观察,在乙醇中、特别是在TsOH存在下处理I型甲苯磺酸索拉非尼

提供甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物,因为所述形式是在乙醇环境中热力学有利的固体形式。

[0089] 在无水乙醇中用对甲苯磺酸处理索拉非尼碱,总是提供I型甲苯磺酸索拉非尼。

[0090] 然后通过乙醇中、优选地在TsOH存在下进行搅拌,将I型甲苯磺酸索拉非尼转变成甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物,这与在W02009/092070的用于甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的实施例5中所观察到的相似。

[0091] 因此,当将半甲苯磺酸索拉非尼在无水乙醇中搅拌并添加TsOH时,I型甲苯磺酸索拉非尼作为瞬时中间体出现,其随后被缓慢转变成甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物。

[0092] 令人吃惊地发现,少量水的存在对于防止I型甲苯磺酸索拉非尼作为瞬时形式或作为甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的结晶杂质两者的出现来说是必不可少的。此外,已发现大量的水使半甲苯磺酸索拉非尼稳定,产生仅被甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物污染的半甲苯磺酸索拉非尼或甚至纯的半甲苯磺酸索拉非尼。

[0093] 因此发现,90-95%v/v乙醇保证了半甲苯磺酸索拉非尼或其水合物向甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的完全转化,而不出现作为中间体的I型甲苯磺酸索拉非尼(参见比较性的图3和4,其中在图4中使用92%v/v乙醇,因此清楚地显示出本发明的效果)。

[0094] 根据本发明的一个实施方式,步骤a)或步骤a)至d)在90%-95%v/v乙醇中进行。

[0095] 根据本发明的优选实施方式,步骤a)或步骤a)至d)在91%-94%v/v、更优选地91%至93%v/v乙醇中进行,最佳值为92%v/v。

[0096] 本发明的方法可以在步骤a)或步骤a)至d)中使用与半甲苯磺酸索拉非尼或其水合物相比5至20体积的90%-95%v/v乙醇来进行。

[0097] 根据本发明的方法的优选实施方式,在步骤a)或步骤a)至d)中使用与半甲苯磺酸索拉非尼或其水合物相比7至17体积、更优选地8至10体积的90-95%v/v乙醇,最佳值是10体积。

[0098] 从半甲苯磺酸索拉非尼或其水合物开始,在步骤b)中,添加的对甲苯磺酸的量为0.7至3.0当量,优选为0.7至1.2当量,更优选为0.7至0.9当量,因为它们提供了向甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的完全转化。

[0099] 根据优选实施方式,在步骤b)中,对甲苯磺酸的添加通过首先添加0.3至0.8当量,然后在晚些时候将剩余的对甲苯磺酸分成一个或多个部分添加来进行。

[0100] 作为另一个一般性实验观察,为了避免I型甲苯磺酸索拉非尼的出现,避免对甲苯磺酸的高的局部浓度是重要的。

[0101] 实现所述条件是可能的,并且可以方便地实施一个或多个下述行动/条件:

[0102] -非常缓慢地添加对甲苯磺酸,

[0103] -分批或在溶液中逐滴添加对甲苯磺酸,

[0104] -在溶液中添加对甲苯磺酸,

[0105] -使用高的搅拌速率,

[0106] -进行对甲苯磺酸向溶液内部的添加而不是将它滴加在表面上。

[0107] 根据本发明的实施方式,在步骤b)中,对甲苯磺酸或其水合物的添加在溶液中分批或逐滴进行,因为这有助于避免I型甲苯磺酸索拉非尼的可能的出现。

[0108] 根据本发明的优选实施方式,可以在反应开始时添加0.6至0.8当量的对甲苯磺

酸,然后如果转化不完全,在反应混合物中已存在显著量的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物时进行另外的对甲苯磺酸添加。

[0109] 根据本发明的实施方式,在首次添加0.3至0.8当量的对甲苯磺酸后,可以进行另外两次或更多次0.1当量TsOH固体的添加,以达到完全转化。

[0110] 根据本发明的优选实施方式,对甲苯磺酸的分批或逐滴添加可以按照下述方式进行:

[0111] 0.6当量的溶液中的TsOH,在4-5h后0.1当量的TsOH固体,然后在0.5h后0.1当量。

[0112] 为了完成转化,额外量的TsOH可能是必需的,并且应该在初始添加后几小时添加,以便不利于I型甲苯磺酸索拉非尼的出现。

[0113] 在初始添加0.3、0.5或0.6当量的在EtOH(90-95%v/v)中的溶液中的TsOH后,可以分批添加额外量的TsOH直至完全转化。具体来说,使用TsOH的分批或逐滴添加,当使用总共0.7-0.9当量的TsOH时达到完全转化,其中按照下述计划添加TsOH:

[0114] -0.5+0.1+0.1当量

[0115] -0.6+0.1+0.1当量

[0116] -0.3+0.3+0.3当量

[0117] -0.7+0.3+0.1当量

[0118] -0.8+0.2+0.1当量。

[0119] 此外,检验了当转化已经完全时过量TsOH(+0.3当量)的添加不导致I型甲苯磺酸索拉非尼的形成:甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物保持稳定。

[0120] 根据优选实施方式,对甲苯磺酸的添加通过进行0.6当量对甲苯磺酸的初始添加,然后进行0.3当量对甲苯磺酸的另一次添加来进行。优选地,第二次添加比第一次添加晚2小时进行。

[0121] 根据更优选的实施方式,对甲苯磺酸的添加通过进行0.6当量对甲苯磺酸在1.5体积90-95%v/v乙醇中的溶液中的初始添加,然后在2小时后进行0.3当量对甲苯磺酸在0.5体积EtOH 90-95%v/v中的溶液中的另一次添加来进行。

[0122] 进行这样的添加,在2g规模下进行的反应以84%的良好得率产生甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物。

[0123] 此外,通过XRPD进行的转化的控制表明,在所述过程期间不存在I型甲苯磺酸索拉非尼。

[0124] 在一个实施方式中,在初始添加中加入0.7当量的对甲苯磺酸,然后通过对甲苯磺酸的另外两次添加(0.3和0.1当量)获得完全转化。

[0125] 为了获得更加渐进性的转化,在初始添加中加入0.8而不是0.7当量的对甲苯磺酸。在这种情况下,在2h后观察到部分转化。随后添加0.2当量和0.1当量的TsOH导致完全转化,并且在所述过程期间没有出现I型甲苯磺酸索拉非尼。

[0126] 这一过程被重复并放大到5g规模,得到相同的结果。

[0127] 根据本发明的优选实施方式,在步骤b)中,对甲苯磺酸在90-95%v/v乙醇的溶液中。

[0128] 根据本发明的优选实施方式,在步骤b)中,将对甲苯磺酸溶解在相对于式(II)的起始化合物量为1至5体积之间、更优选为2体积的90-95%v/v乙醇中。

[0129] 根据本发明的更优选的实施方式,在步骤b)中,在90-95%v/v乙醇的溶液中的对甲苯磺酸的添加在0.5至10小时之间的时间内进行。

[0130] 根据优选实施方式,当所述方法从式(III)的索拉非尼碱开始时,步骤a)通过添加1.3当量的TsOH或其水合物来进行,步骤b)通过添加1.2当量的TsOH或其水合物来进行。

[0131] 根据更优选的实施方式,当所述方法从式(III)的索拉非尼碱开始时,步骤a)通过在约4小时内添加1.3当量的TsOH或其水合物来进行,步骤b)通过在约4小时内添加1.2当量的TsOH或其水合物来进行。

[0132] 步骤c)可以至少进行完成半甲苯磺酸索拉非尼向甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的转化所必需的时间。通常它花费1至48小时。

[0133] 根据本发明的优选实施方式,步骤c)可以在半甲苯磺酸索拉非尼向甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的转化完成后延长1至72小时之间的时间。

[0134] 事实上,即使通过DSC或XRPD分析显示反应似乎完成,较长的搅拌时间也不利于在提供III型甲苯磺酸索拉非尼的脱溶剂化步骤期间I型甲苯磺酸索拉非尼的出现。

[0135] 成功地开发了一种从分离且干燥的半甲苯磺酸索拉非尼制备甲苯磺酸索拉非尼EtOH溶剂化物的方法,其给出良好的得率(80-85%),并且没有I型甲苯磺酸索拉非尼出现(通过XRPD监测)。实验部分也描述了这种方法。

[0136] 本发明的方法可以在10°C至40°C之间、优选地15°C至35°C之间、更优选地20°C至30°C之间的温度范围内的一个温度下进行。

[0137] 本发明的方法可以方便地在室温下进行。

[0138] 在使用大量甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物种晶(例如25%重量的种晶)的实验中并没有观察到显著效果。

[0139] 根据本发明的优选实施方式,甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物可以通过在EtOH 90-95%v/v中从索拉非尼游离碱原位形成半甲苯磺酸索拉非尼来制备。换句话说,根据本发明的优选实施方式,半甲苯磺酸索拉非尼在EtOH 90-95%v/v中的悬液可以在一锅法中从索拉非尼碱开始来制备,而不用分离式(II)的化合物半甲苯磺酸索拉非尼或其水合物。

[0140] 通过向索拉非尼游离碱在EtOH 90%或92%v/v(10体积)中的悬液缓慢添加(4小时)TsOH(1.2当量)原位制备SRFB半甲苯磺酸盐,是成功的。

[0141] 根据本发明的优选实施方式,步骤a)通过向索拉非尼游离碱在EtOH 92%(8体积)中的悬液添加TsOH(1.2当量-2体积)在EtOH 92%v/v中的溶液(添加时间4h)来进行。

[0142] 根据本发明的优选实施方式,步骤b)通过向半甲苯磺酸索拉非尼的悬液添加TsOH(1.3当量-2体积)在EtOH 92%v/v中的溶液(添加时间4h)来进行。

[0143] 根据本发明的更优选的实施方式:

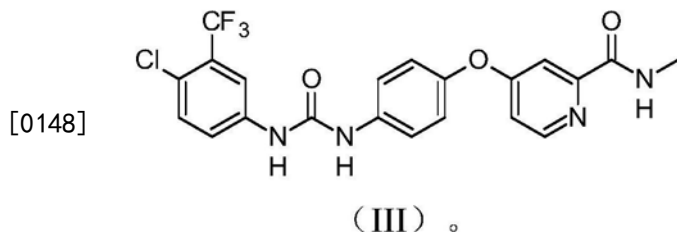
[0144] 步骤a)通过向索拉非尼游离碱在EtOH 92%(8体积)中的悬液添加TsOH(1.2当量-2体积)在EtOH 92%v/v中的溶液(添加时间4h)来进行,并且步骤b)通过向半甲苯磺酸索拉非尼的悬液添加TsOH(1.3当量-2体积)在EtOH 92%v/v中的溶液(添加时间4h)来进行。

[0145] 这种制备方法在2和5g规模下成功地获得甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物,然后将原位形成的半甲苯磺酸索拉非尼搅拌过夜,随后进行EtOH溶剂化物形成步骤:它仍然是稳定的。

[0146] 根据本发明的优选实施方式,在步骤b)中,优选地在半甲苯磺酸索拉非尼在EtOH

90-95%v/v中的悬液上非常缓慢地添加(即0.5至12小时)含有大大过量的TsOH(2当量)的EtOH 90-95%v/v溶液,因为这避免了I型甲苯磺酸索拉非尼的出现并且还确保了完全转化。

[0147] 根据本发明的方法的优选实施方式,在步骤a)中使用的式(II)的半甲苯磺酸索拉非尼从式(III)的索拉非尼碱开始制备:



[0149] 为了从索拉非尼碱开始而不是从半甲苯磺酸索拉非尼开始制备甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物,可以使用与用于半甲苯磺酸索拉非尼的转化相似的稀释度、EtOH中的水量、溶剂体积、TsOH的量和TsOH溶液的添加速率,以便直接从索拉非尼游离碱制备甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物。然而,由于起始产物是索拉非尼游离碱而不是半甲苯磺酸索拉非尼,必须使用另外的0.5当量的TsOH。

[0150] 这个反应的XRPD监测表明:

[0151] -在半甲苯磺酸索拉非尼和甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物形成期间没有出现I型甲苯磺酸索拉非尼;

[0152] -在添加TsOH的前三个小时后半甲苯磺酸索拉非尼完全形成。

[0153] 使用90%和95%v/v的乙醇令人满意地获得了甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物而没有出现I型甲苯磺酸索拉非尼。乙醇中水的比例似乎不影响半甲苯磺酸索拉非尼的形成。然而,乙醇中水的比例增加引起半甲苯磺酸索拉非尼中间体向甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的转化速率降低:

[0154] -使用EtOH 94%v/v,转化在TsOH溶液添加结束前完成;并且

[0155] -使用EtOH 91%v/v,转化在所述添加结束后1小时完成。然而,将悬液在RT下保持过夜。

[0156] 研究了稀释的影响。

[0157] 在所述制备方法中使用的EtOH 92%v/v的终体积为12体积(8体积(初始)+4体积(添加2.5当量TsOH))。为了不改变TsOH溶液的添加速率,使用EtOH 92%v/v的不同的初始体积检查了这个方法:6和10体积。

[0158] 在两种情况下都成功获得了甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物并且没有I型甲苯磺酸索拉非尼出现。当使用6体积或10体积的EtOH 92%v/v作为初始体积时,没有观察到半甲苯磺酸索拉非尼向甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的转化速率的显著变化。这一事实显示出所述方法的稳健性,扩展了反应的相应稀释参数的安全边际。

[0159] 搅拌速率的影响。

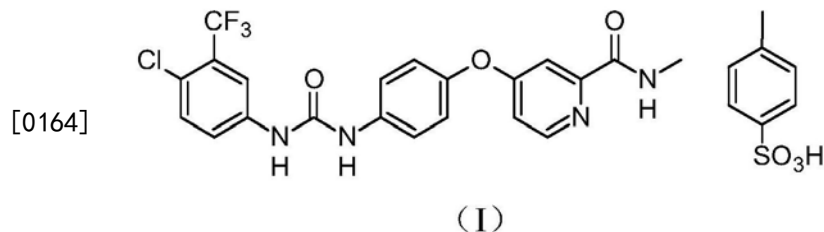
[0160] 缓慢搅拌可以涉及添加期间非均质混合物的形成,特别是TsOH的局部浓缩,其可能导致I型甲苯磺酸索拉非尼的形成。为了检查它的影响,使用缓慢的搅拌速率进行了一些实验。

[0161] 即使使用缓慢的搅拌速率,当使用EtOH 90-95%v/v时,也获得甲苯磺酸索拉非尼

乙醇溶剂化物并且没有I型索拉非尼的出现。然而,半甲苯磺酸索拉非尼向甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的转化速率降低,并且为了确保完全转化必需在RT额外搅拌2小时。

[0162] 根据本发明的方法的优选实施方式,在步骤d)中,可以将产物用无水EtOH洗涤一次或多次,因为这提供了对向I型甲苯磺酸索拉非尼的转化更稳定的产物。

[0163] 本发明的另一方面是一种用于制备式(I)的III型甲苯磺酸索拉非尼的方法:



[0165] 所述方法包括下列步骤:

[0166] 1) 按照上述方法制备式(I-EtOH)的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物,

[0167] 2) 任选地,

[0168] a) 将分离的式(I-EtOH)的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物悬浮在乙醇中,并且

[0169] b) 将所述悬液搅拌1至72小时之间的时间,然后分离式(I-EtOH)的产物,

[0170] 3) 在真空下加热在步骤1或步骤2中获得的式(I-EtOH)的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物。

[0171] 根据优选实施方式,步骤3)在95°C至105°C的温度下进行。

[0172] 用于制备III型甲苯磺酸索拉非尼的步骤3),也被称为脱溶剂化步骤,必须在高于80-85°C的温度下进行,因为对于大量的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物来说,在所述温度范围内操作需要过多时间才能完成向III型的转化。

[0173] 另一方面,较高温度促进III型向I型的转化。

[0174] 在110°C和真空下,转化在数小时后完成,但是在几乎所有情形中在转化结束之前出现I型。

[0175] 在100°C和真空下,转化在一夜后完成。

[0176] 在80°C和真空下,在非常低的规模下转化在一夜后完成,但是在较高规模下更高温度是必需的。

[0177] 已经进行了游离III型甲苯磺酸索拉非尼的稳定性研究。这些研究表明,在ICH指南的加速条件(40°C-70%RH)下,III型保持稳定3个月,并且在RT和94%RH下不到7个月,而在RT和60%RH下它保持稳定至少7个月。

[0178] 最后,将甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物在100°C和真空(4mbar)下干燥,直至脱溶剂化完成(对于5g来说约24小时)。

[0179] 已发现,进行脱溶剂化步骤的温度在95°C至105°C之间,100°C是最佳温度。

[0180] 将以前未能产生不被I型甲苯磺酸索拉非尼污染的III型甲苯磺酸索拉非尼的一批甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物悬浮在无水EtOH中。

[0181] 具体来说,将甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物在RT下在10体积无水乙醇中搅拌过夜,然后使用烧结漏斗(孔隙度为3号)过滤,并用无水乙醇(2x 2体积)洗涤。然后将得到的白色固体在高真空下在室温干燥15h。

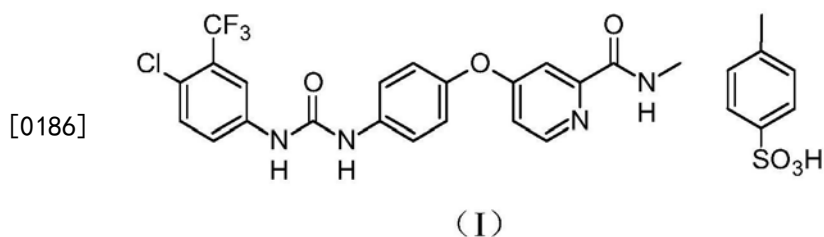
[0182] 将一部分该固体(1.5g)在100°C和真空(4mbar)下脱溶剂化。这种脱溶剂化通过

XRPD进行监测,并且每小时轻柔地研磨。6小时后获得III型甲苯磺酸索拉非尼,并且在整个过程期间没有观察到I型甲苯磺酸索拉非尼。

[0183] 这个成功的结果似乎不是由于用无水EtOH悬浮引起的水的残留量减少造成的,因为在悬浮在无水EtOH中之前和之后甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物样品的Karl Fischer分析表明水的量相近(0.6% H_2O ,0.23当量的 H_2O),但是它似乎是由I型甲苯磺酸索拉非尼的任何可能的微种完全转化成甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物造成的。

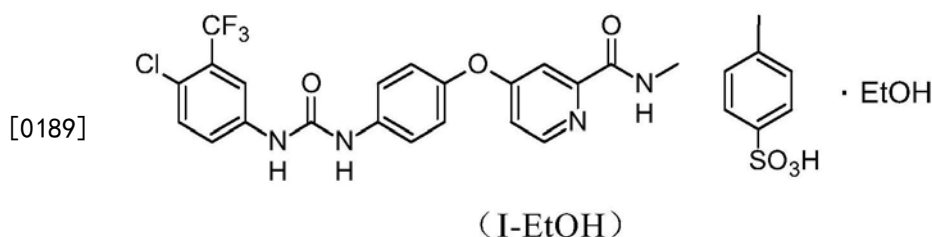
[0184] 换句话说,已发现将分离的式(I-EtOH)的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物悬浮在乙醇中并将所述悬液搅拌1至72小时之间的时间,然后分离式(I-EtOH)的产物,可以制备对向I型甲苯磺酸索拉非尼的转化具有提高的稳定性的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物,并因此提供了不含任何痕量的I型甲苯磺酸索拉非尼的III型甲苯磺酸索拉非尼。

[0185] 因此,本发明的另一方面是一种用于制备式(I)的III型甲苯磺酸索拉非尼的方法:



[0187] 所述方法包括下列步骤:

[0188] a) 将分离的式(I-EtOH)的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物悬浮在乙醇中:



[0190] b) 将所述悬液搅拌1至72小时之间的时间,并分离式(I-EtOH)的产物,

[0191] c) 在真空下加热在步骤b)中获得的式(I-EtOH)的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物。

[0192] 根据优选实施方式,上述方法的步骤c)在95-105 $^{\circ}C$ 之间的一个温度下进行。

[0193] 根据优选实施方式,上述方法可以如下进行:

[0194] a) 将分离的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物悬浮在10体积乙醇中,

[0195] b) 在RT下搅拌过夜,然后将悬液过滤,并将固体用无水EtOH洗涤(2x 2体积),由此分离甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物,

[0196] c) 将得到的固体在高真空下在100 $^{\circ}C$ 干燥15h。

[0197] DSC监测。

[0198] 已发现,如果将样品过滤,用反应溶剂洗涤两次并在DSC分析之前在真空下在RT干燥,应该可以监测甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的不同制备步骤的转化。

[0199] 在形成半甲苯磺酸索拉非尼和甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的步骤中使用的过量TsOH,使得解释几乎不可能。因此,应该取消这种过量的TsOH。

[0200] 使用上述样品制备,观察到:

[0201] -对于半甲苯磺酸索拉非尼形成步骤来说,可以监测索拉非尼游离碱的消失和半甲苯磺酸索拉非尼的出现。

[0202] -对于甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物形成步骤来说:

[0203] o尽管乙醇脱溶剂化/III型甲苯磺酸索拉非尼形成与半甲苯磺酸索拉非尼的脱水/熔化叠加,但可以通过DSC观察到半甲苯磺酸索拉非尼的消失,这是由于这种热学事件的线型改变。此外,III型的熔点随着介质纯度而提高,当转化完全时达到参比熔点。

[0204] o然而,III型只有在甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物是介质中的主要结晶相时才会出现。来自于脱溶剂化过程的III型甲苯磺酸索拉非尼似乎溶解在半甲苯磺酸索拉非尼的熔体中。

[0205] o在TsOH添加结束时,也可以监测I型甲苯磺酸索拉非尼的出现和消失。

[0206] -对于乙醇脱溶剂化步骤来说,可以监测甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的消失。

[0207] o然而,不能观察到III型甲苯磺酸索拉非尼被I型的污染,因为在DSC分析期间III型重结晶成I型。

[0208] 成功开发了直接从索拉非尼游离碱制备甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的方法,其具有良好的得率(80-90%)并且没有I型甲苯磺酸索拉非尼出现(通过XRPD监测)。实验部分描述了这种实际上最稳健的方法,并且它的规模被放大到高达25g。

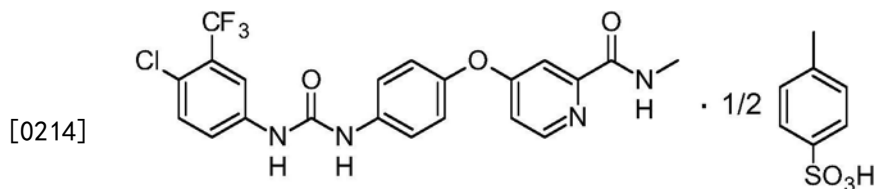
[0209] 通过直接从索拉非尼获得的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物在100°C和真空(4mbar)下的热脱溶剂化,成功获得了III型甲苯磺酸索拉非尼,并且避免了I型甲苯磺酸索拉非尼的出现。

[0210] 从甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的脱溶剂化过程产生的III型甲苯磺酸索拉非尼具有与从甲苯磺酸索拉非尼甲醇溶剂化物获得的III型甲苯磺酸索拉非尼相比略微更低的结晶性。这种较低的结晶性似乎不是由脱溶剂化的较高温度的造成的,因为在90°C、100°C和110°C下没有观察到结晶度的差异。比甲醇大一点的乙醇分子在脱溶剂化步骤期间可能引起较小的III型甲苯磺酸索拉非尼晶体的形成,导致固体具有较低结晶性。

[0211] 当使用从甲苯磺酸索拉非尼甲醇溶剂化物获得的III型甲苯磺酸索拉非尼进行III型甲苯磺酸索拉非尼的稳定性研究时,使用这种新的固体可能只出现少量行为差异。

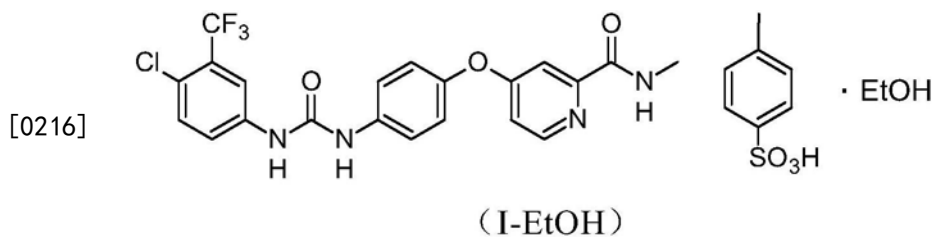
[0212] 总而言之,已发现了一种通过来自于从半甲苯磺酸索拉非尼制备的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的脱溶剂化的中间体,制备没有I型污染并且对向I型的转化稳定的III型甲苯磺酸索拉非尼的方法。

[0213] 根据本发明的另一方面,式(II)的半甲苯磺酸索拉非尼或其水合物:

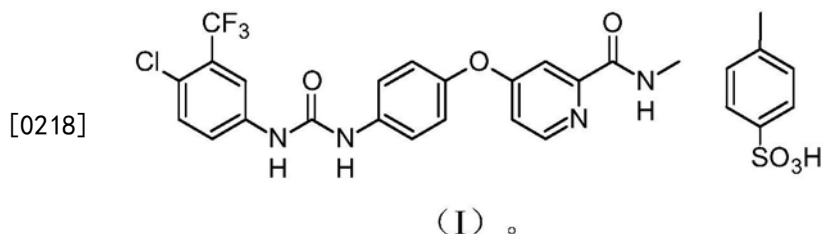


(II)

[0215] 可用于制备式(I-EtOH)的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物:



[0217] 或用于制备式 (I) 的III型甲苯磺酸索拉非尼:



[0219] 根据优选实施方式,将半甲苯磺酸索拉非尼或其水合物悬浮在90-95% v/v乙醇中,用于制备甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物或III型甲苯磺酸索拉非尼。

[0220] 在申请W02009/092070中描述了从索拉非尼碱或从III型甲苯磺酸索拉非尼开始的不同的半甲苯磺酸索拉非尼制备方法。将这些方法在实验室中重复,产生了I型甲苯磺酸索拉非尼或被I型甲苯磺酸索拉非尼污染的半甲苯磺酸索拉非尼。

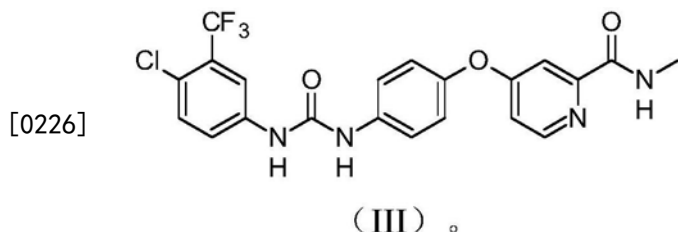
[0221] 因此,开发了一种用于制备半甲苯磺酸索拉非尼单水合物而没有I型甲苯磺酸索拉非尼出现的新方法。

[0222] 下述方法是用于制备半甲苯磺酸索拉非尼的可替代方法,是如上所述在90-95% v/v乙醇中从索拉非尼碱开始的方法的可替代方法。

[0223] 两种方法都允许制备起始原料半甲苯磺酸索拉非尼并且没有I型甲苯磺酸索拉非尼出现,从而允许按照本发明的方法制备对向I型的转化稳定的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物或III型甲苯磺酸索拉非尼。

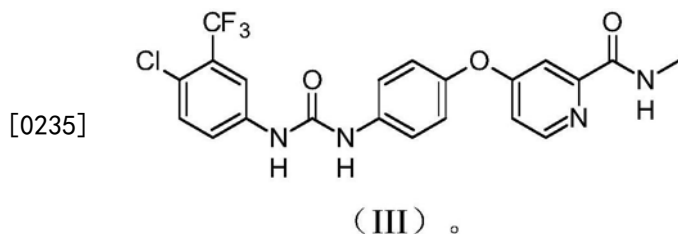
[0224] 因此,式 (II) 的半甲苯磺酸索拉非尼或其水合物,即用于按照本发明的方法制备甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物或III型甲苯磺酸索拉非尼的起始原料,可以按照下列可替代方法来制备:

[0225] 向式 (III) 的索拉非尼碱在1-丙醇中的悬液添加溶解在特定量水中的0.55至0.8摩尔当量的对甲苯磺酸或其水合物:



[0227] 事实上已发现,向索拉非尼碱在1-丙醇中的悬液添加溶解在特定量水中的0.55至0.8摩尔当量的对甲苯磺酸或其水合物,以良好的得率(92%)产生作为结晶纯形式的半甲苯磺酸索拉非尼并且没有I型甲苯磺酸索拉非尼出现,其中所述特定量的水与1-丙醇的体积相比为5%至20% v/v。0.55至0.8摩尔当量的对甲苯磺酸或水合物的量对于实现所述结果,即避免(I)型甲苯磺酸索拉非尼的出现来说,是必不可少的特点。

- [0228] 根据优选实施方式,所述水的特定量是与1-丙醇的体积相比10%v/v。
- [0229] 根据另一个优选实施方式,0.7摩尔当量的对甲苯磺酸或其水合物的量是优选的。
- [0230] 根据优选实施方式,制备半甲苯磺酸索拉非尼单水合物。
- [0231] 根据优选实施方式,使用在实施例1中描述的方法从索拉非尼碱制备半甲苯磺酸索拉非尼。
- [0232] 这一方法的规模被放大到高达25g,以出色的得率(93%)获得作为纯形式的半甲苯磺酸索拉非尼单水合物。
- [0233] 按照这种可替代方法制备的半甲苯磺酸索拉非尼或其水合物,适合于在按照本发明的方法制备对向I型的转化稳定的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物或III型甲苯磺酸索拉非尼的方法中作为起始原料。
- [0234] 因此,本发明的另一方面是一种用于制备甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物或III型甲苯磺酸索拉非尼的方法,其中步骤a)提供式(II)的半甲苯磺酸索拉非尼或其水合物的悬液,通过将半甲苯磺酸索拉非尼悬浮在90-95%v/v乙醇中来进行,所述半甲苯磺酸索拉非尼通过向式(III)的索拉非尼碱在1-丙醇中的悬液添加溶解在与1-丙醇的体积相比5%至20%v/v的量的水中的0.55至0.8摩尔当量的对甲苯磺酸或其水合物来制备:



- [0236] 因此,例如,如果将索拉非尼碱悬浮在10体积的1-丙醇(或正丙醇)中,则TsOH或其水合物必须被溶解在0.5至2.0体积的水中。

具体实施方式

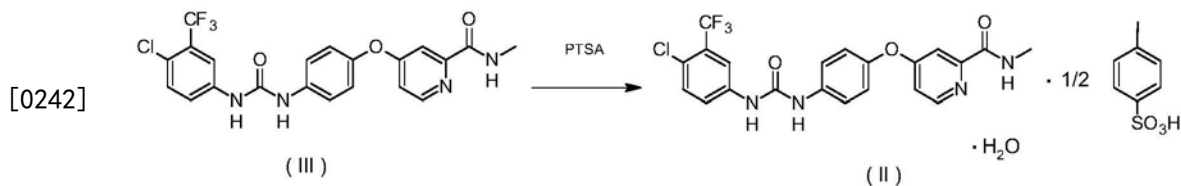
[0237] 实验部分

- [0238] 起始原料式(III)的索拉非尼游离碱按照EP1140840或W02006034796的教示来制备。

- [0239] TsOH是指对甲苯磺酸,SRFB是指索拉非尼,SRFB·TsOH是指甲苯磺酸索拉非尼。EtOH=乙醇。

- [0240] 本发明的多晶型I型、III型甲苯磺酸索拉非尼及其乙醇溶剂化物与EP1797038和W02009/092070中所描述的相同,所述文献的描述通过参考包含在本文中。

- [0241] 实施例1:式(II)的半甲苯磺酸索拉非尼单水合物的合成和表征:



- [0243] 在装备有机械搅拌的100mL烧瓶中,将SRFB游离碱(1g,2.15mmol)在1-丙醇(13mL)中的悬液加热至50℃。将得到的略微浑浊的混合物冷却至RT,然后在30分钟内,将

pTsOH.H₂O (286mg, 1.50mmol, 0.7当量) 在水 (1.3mL) 中的溶液分成4个部分逐滴添加。将得到的悬液用半甲苯磺酸SRFB接种, 并允许其在RT结晶4h并在0-5°C结晶2h。使用3号烧结漏斗过滤出固体, 将其用冷1-丙醇/水1.8:0.2 (2x2 mL) 洗涤, 并在高真空下在RT干燥15h, 得到作为浅黄色固体的纯的半甲苯磺酸索拉非尼单水合物 (1.09g, 92%)。

[0244] 将这个实验在100g规模上重复, 产生结晶纯的半甲苯磺酸索拉非尼单水合物, 摩尔得率为92%。在这种情况下, 没有使用接种, 并且添加在30min内连续进行。

[0245] 半甲苯磺酸索拉非尼单水合物的表征

[0246] 在W02009/092070中制备的被称为A型的半甲苯磺酸索拉非尼仅仅被部分表征: XRPD和固态¹³C-NMR。

[0247] 将按照实验1制备的半甲苯磺酸索拉非尼通过¹H-NMR、XRPD、DSC、TGA、Karl Fischer和IR进行表征。

[0248] ¹H-NMR

[0249] 在装备有5mm的ATB 1H/19F/X宽带探头的Varian Mercury 400光谱仪中, 在氘化二甲亚砜 (DMSO-d₆) 中记录质子核磁共振分析。将5-10mg样品溶解在0.6mL氘化溶剂中来获取谱图。

[0250] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm) = 9.25 (s, 2H); 9.04 (s, 2H); 8.81 (d, J=4.0Hz, 2H); 8.52 (d, J=6.0Hz, 2H); 8.12 (d, J=2.4Hz, 2H); 7.68-7.58 (m, 8H); 7.49 (d, J=8.0Hz, 2H); 7.43 (s, 2H); 7.20-7.16 (m, 6H); 7.12 (d, J=8.4Hz, 2H); 2.79 (d, J=8.4Hz, 6H); 2.29 (s, 3H)。

[0251] ¹H-NMR分析显示存在0.5当量的TsOH, 这证实了半甲苯磺酸索拉非尼的形成。

[0252] XRPD

[0253] XRPD分析使用PANalytical X'Pert衍射仪, 使用采取Bragg-Brentano几何结构的Cu Kα辐射来进行。所述系统装备有单维实时多带检测器。以每秒0.0205°的扫描速率从3°至40° (2θ) 记录衍射图。XRPD衍射图与W02009/092070中描述的半甲苯磺酸索拉非尼的衍射图匹配。所选的峰的列表 (只注明了相对强度大于或等于5%的峰):

	位置 [°2Th.]	相对强度[%]
	5,6	8
	6,6	14
	8,0	6
[0254]	9,0	56
	9,6	46
	9,9	30
	10,9	17
	11,2	13

	11,3	11
	12,5	5
	12,7	5
	13,4	100
	13,8	70
	14,0	86
	14,5	15
	15,1	9
	15,7	31
	16,1	14
	16,5	44
	16,7	44
	17,0	47
	17,2	68
[0255]	18,4	46
	18,9	22
	19,3	34
	19,8	52
	19,9	19
	20,4	74
	20,7	64
	21,0	8
	21,3	32
	21,5	42
	22,3	13
	22,8	39
	22,9	25
	23,3	25
	23,6	46
	23,7	58

	24,1	40
	24,6	46
	24,9	73
	25,5	26
	25,8	37
	26,1	16
	26,4	5
	27,1	70
	27,4	46
	28,3	26
	28,6	6
[0256]	29,1	10
	29,8	12
	30,3	6
	31,1	10
	32,6	14
	33,5	9
	34,0	15
	34,8	10
	36,3	5
	36,7	9
	38,8	6

[0257] XRPD图案与专利W02009/092070中描述的XRPD A型半甲苯磺酸索拉非尼的图案匹配。

[0258] KARL-FISCHER

[0259] Karl-Fischer分析使用Metrohm 787KF Trinito来记录。将产物溶解在MeOH中。使用下述反应物分析两个样品:Hydranal-Composite 5 (Riedel de **Haën**, 目录号34805), Hydranal Methanol Rapid (Riedel de **Haën**, 目录号37817) 和Hydranal Water Standard 1.0 (Riedel de **Haën**, 目录号34828, 用于计算因子)。

[0260] 半甲苯磺酸索拉非尼的水含量为5.0%。使用在80°C下在真空下干燥过夜的同一样品进行的进一步KF分析给出了3.9%的水含量(对应于1.25mol当量的水)。这证实了所述半甲苯磺酸索拉非尼是单水合物。

[0261] DSC

[0262] DSC分析使用Mettler DSC822 e来记录。在具有针孔盖的40 μ L铝制坩埚中称量2.2330mg样品,并将其在氮气下(50mL/min)以10 $^{\circ}$ C/min的速率从30 $^{\circ}$ C加热到300 $^{\circ}$ C。

[0263] 半甲苯磺酸索拉非尼通过由DSC分析(10 $^{\circ}$ C/min)测量的对应于熔点的吸热尖峰在140.22 $^{\circ}$ C处具有最大值(熔化焓-74.54J/g)来表征。就在半甲苯磺酸SRFB的熔点之前也观察到另一个吸热峰,其出现在88.81 $^{\circ}$ C处(熔化焓-39.25J/g)。这个热事件可能来自于半甲苯磺酸SRFB单水合物的部分脱水。

[0264] 在半甲苯磺酸索拉非尼熔化后,观察到最大值在166.04 $^{\circ}$ C处(结晶焓21.55J/g)的对应于另一种晶型的结晶的放热峰。然后观察到对应于这种新晶型的熔化的另一个吸热峰,其出现在179.44 $^{\circ}$ C处(熔化焓-12.78 $^{\circ}$ C)。这种新晶型可能是另一种半甲苯磺酸索拉非尼或甲苯磺酸索拉非尼晶型。

[0265] TGA

[0266] 热重量分析在热重分析仪Mettler TGA/SDTA851e中记录。

[0267] 在具有针孔盖的70 μ L铝制坩埚中称量6.0202mg样品,并将其在氮气下(50mL/min)以10 $^{\circ}$ C/min的速率从30 $^{\circ}$ C加热到300 $^{\circ}$ C。

[0268] 半甲苯磺酸索拉非尼的TG分析显示在53.96 $^{\circ}$ C至165.48 $^{\circ}$ C之间重量损失对应于失去约一个水分子(2.7%,计算值3.1%),通过Karl-Fischer分析证实了半甲苯磺酸索拉非尼是单水合物(参见上述部分-水含量为3.9%)。然而,可以观察到在两个阶段中失去了约0.5个水分子的的水。

[0269] DSC和TGA的叠加表明,第一次约0.5个水分子的失去对应于脱水的热事件,第二次约0.5个水分子的失去对应于半甲苯磺酸SRFB的熔化。因此,似乎第二个热事件是新的结晶半甲苯磺酸索拉非尼半水合物的熔化。

[0270] 然而,在几次尝试在105 $^{\circ}$ C和115 $^{\circ}$ C下在真空下干燥然后进行快速XRPD分析后,未能通过XRPD鉴定这种新的晶型:在所有情况下,观察到XRPD图案与以前已知的半甲苯磺酸SRFB单水合物相一致。

[0271] 因此,这种半甲苯磺酸SRFB半水合物可能与半甲苯磺酸SRFB单水合物同构,或者半甲苯磺酸SRFB半水合物可以在实验室气氛下非常快速地恢复成半甲苯磺酸SRFB单水合物,使得不可能进行分析。

[0272] IR

[0273] IR分析使用Nexus thermos Nicolet,AES0100443来进行。

[0274] IR光谱图($\nu_{\text{cm}^{-1}}$ KBr,薄膜):3350,3297,3093,2936,1720,1681,1661,1650,1598,1563,1552,1537,1504,1480,1462,1421,1331,1307,1284,1254,1227,1177,1123,1030,1005,923,859,839,682,661,572,554。

[0275] 稳定性研究

[0276] 选择4种不同湿度/温度条件用于这项研究:

[0277] -湿度(60%RH),室温下,

[0278] -高湿度(94%RH),室温下,

[0279] -ICH指南的加速条件(40 $^{\circ}$ C-70%RH),

[0280] -80 $^{\circ}$ C,真空下。

[0281] 在室温和60%或94%RH下或在40 $^{\circ}$ C和70%RH下119天后,通过XRPD没有检测到结

晶变化。然而,在80℃和真空下88天后,通过XRPD分析观察到痕量索拉非尼游离碱。

[0282] 结论

[0283] Karl-Fischer和DSC/TGA分析证实半甲苯磺酸索拉非尼是单水合物(水含量对于KF来说为3.9%,对于TGA来说为2.7%-对于单水合物来说计算值为3.1%)。这种形式以前在W02009/092070中进行过表征,但是由于没有进行Karl-Fischer和TGA,因此没有提到这种晶型中水的存在。

[0284] 稳定性研究的更新指示半甲苯磺酸索拉非尼在室温和60%或94%RH下和40℃和70%RH下保持稳定至少4个月。然而,在80℃和真空下,在几乎3个月后检测到痕量索拉非尼游离碱。

[0285] 实施例2:用于监测甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的制备的DSC研究

[0286] 在第一阶段,进行从索拉非尼游离碱或从I型甲苯磺酸索拉非尼制备的半甲苯磺酸索拉非尼单水合物的DSC分析以便帮助DSC解释。

[0287] 所有的DSC分析在氮气(50mL/min)下,在铝制坩埚中以10°K/min的速率进行。

[0288] 已发现,如果在DSC分析之前将样品过滤,用EtOH 92%v/v洗涤两次并在真空下在RT干燥,应该可以监测EtOH溶剂化物的不同制备步骤的转化。

[0289] 在形成半甲苯磺酸索拉非尼和甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的步骤中使用的过量的TsOH使解释几乎不可能。因此,必须消除这种TsOH的过量。

[0290] 取决于半甲苯磺酸索拉非尼制备方法,DSC分析是不同的(参见图2)。

[0291] 具体来说,当半甲苯磺酸索拉非尼从索拉非尼游离碱制备(n-PrOH/水结晶)时,在熔化后没有观察到新的热事件。反之,当从I型甲苯磺酸索拉非尼通过悬浮在水中来制备半甲苯磺酸SRFB时,在熔化过程后观察到重结晶(峰值在约165℃处)。

[0292] 这个热事件可能来自于从I型SRFB·TsOH制备的半甲苯磺酸索拉非尼中仍然存在的I型SRFB·TsOH的微接种。

[0293] 为了检验这种假说,进行了通过添加少量I型SRFB·TsOH而被污染的半甲苯磺酸SRFB样品(从索拉非尼碱制备)的DSC分析。

[0294] 对于两种样品,观察到相同的热事件。

[0295] 因此,半甲苯磺酸索拉非尼中I型SRFB·TsOH的微种晶的存在,在半甲苯磺酸SRFB熔化后产生重结晶的热事件(峰值在约165℃处)。

[0296] 图2的DSC曲线,特别是165℃处峰的存在或不存在,可以诊断半甲苯磺酸索拉非尼单水合物中I型甲苯磺酸索拉非尼的微接种的存在。

[0297] 图3显示了通过在将半甲苯磺酸SRFB悬浮在EtOH 88%中之后缓慢添加TsOH在纯EtOH中的溶液(7h,1,3当量)来制备SRFB·TsOH EtOH溶剂化物。

[0298] 通过XRPD和DSC观察到在添加结束时出现I型甲苯磺酸索拉非尼。检测到当半甲苯磺酸盐被I型污染时观察到的结晶峰相似的I型的放热结晶峰。

[0299] 在出现后,可以随时间观察到这种I型向EtOH溶剂化物的转化(在EtOH 93%中悬浮过夜后不存在)。

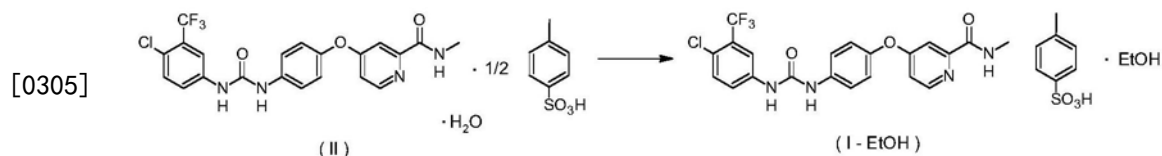
[0300] 图4显示了通过在半甲苯磺酸SRFB在EtOH 92%中的悬液上缓慢添加TsOH在EtOH 92%中的溶液(2当量-8h)来制备SRFB·TsOH EtOH溶剂化物。

[0301] 通过DSC可以观察到半甲苯磺酸SRFB的消失。

[0302] 在92%v/v乙醇中进行半甲苯磺酸SRFB向甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物的转化,与图3所示的情况相反,没有瞬时的I型甲苯磺酸索拉非尼出现。

[0303] **实施例3:**从式(II)的半甲苯磺酸索拉非尼单水合物制备式(I-EtOH)的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物

[0304] 合成路线:



[0306] 在RT下,向装备有机械搅拌并含有EtOH(94%v/v,40mL)中的半甲苯磺酸SRFB单水合物(5g,8.79mmol)的250mL三颈烧瓶,在30min内逐滴添加TsOH·H₂O(1.337g,7.03mmol,0.8当量)在EtOH 94%(7.5mL)中的溶液,然后在RT搅拌2h(在添加开始和结束时,所述悬液用SRFB·TsOH EtOH溶剂化物接种)。向所述悬液逐滴添加TsOH·H₂O(0.334g,1.76mmol,0.2当量)在EtOH(94%v/v,1.67mL)中的溶液,然后在RT搅拌2h。最后,向所述悬液逐滴添加TsOH·H₂O(0.167g,0.88mmol,0.1当量)在EtOH(94%v/v,0.83mL)中的溶液,然后在RT搅拌2h。

[0307] 使用3号烧结漏斗过滤出固体,用EtOH(94%v/v,2x 10mL)洗涤,并在高真空下在RT干燥15h,得到作为浅棕色/灰白色固体的纯的SRFB·TsOH EtOH溶剂化物(5.08g,84%)。

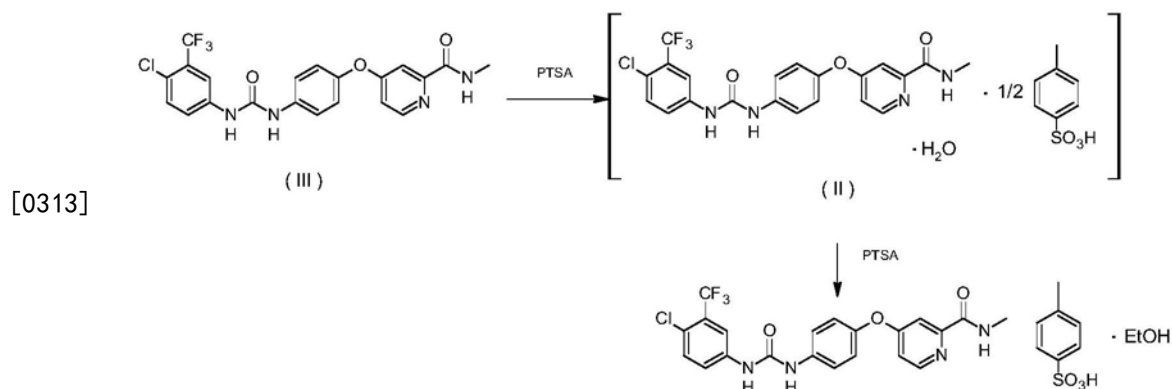
[0308] 悬液的颜色是转化的指示物。由于半甲苯磺酸SRFB是浅黄色固体,因此初始悬液是黄色的。这种黄色随时间转变成浅棕色,指示了转化的前进。

[0309] 使用机械搅拌获得的SRFB·TsOH EtOH溶剂化物的晶体大于使用磁力搅拌获得的晶体,产生浅棕色/灰白色而不是白色。

[0310] 通过XRPD监测所述反应。在每次添加结束时,然后在每小时后分析悬液的湿样品。在所述过程中没有观察到I型甲苯磺酸索拉非尼。

[0311] 在非常灵敏的条件下(32min)通过XRPD分析最终产物,指示了纯的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物晶体形式。

[0312] **实施例4:**从式(III)的索拉非尼碱通过式(II)的半甲苯磺酸索拉非尼单水合物的原位制备来制备式(I-EtOH)的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物。

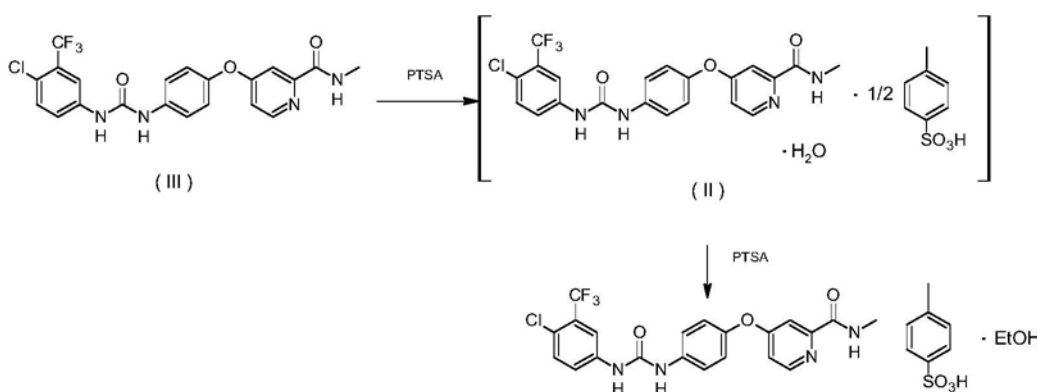


[0314] 在回流下,向装备有磁力搅拌并含有EtOH(90%v/v,2.5mL)中的SRFB(200mg,0.43mmol)的10mL烧瓶,逐滴添加TsOH·H₂O(98mg,0.52mmol,1.2当量)在EtOH(90%v/v,0.6mL)中的热溶液(观察到部分稀释)。将得到的悬液用半甲苯磺酸SRFB单水合物接种,并

缓慢冷却到RT (在冷却期间每10min重复所述接种)。然后在RT下逐滴添加TsOH·H₂O (24.7mg, 0.13mmol, 0.3当量) 在纯EtOH (1mL) 中的溶液 (添加时间60min)。逐滴添加纯EtOH (4.4mL) 并在所述添加期间将悬液用SRFB EtOH溶剂化物接种。将得到的悬液在RT搅拌3h。使用3号烧结漏斗过滤出固体, 用EtOH (96% v/v, 2x0.4 mL) 洗涤, 并在高真空下在RT干燥15h, 得到作为白色固体的纯的SRFB EtOH溶剂化物 (230mg, 78%)。

[0315] 实施例5: 从式 (III) 的索拉非尼碱通过式 (II) 的半甲苯磺酸索拉非尼单水合物的原位制备更好地制备式 (I-EtOH) 的甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物。

[0316] 合成路线:



[0317]

[0318] 在装备有机械搅拌的3颈250ml圆底烧瓶中, 将式 (III) 的索拉非尼游离碱 (5g, 10.75mmol) 悬浮在EtOH 92% v/v (40mL) 中。在RT下向所述搅拌的悬液逐滴加入TsOH·H₂O (5.115g, 26.89mmol, 2.5当量) 在EtOH 92% (20mL) 中的溶液 (在8h添加时间内, 通过自动注射器泵, 添加速率约为0.042mL/min)。

[0319] 在添加的前4小时中, 将得到的悬液每小时用半甲苯磺酸SRFB接种 (从添加开始时开始, 发生4次接种)。

[0320] 在添加的剩余4h中, 将得到的悬液每小时用SRFB·TsOH EtOH溶剂化物接种 (因此在添加开始后4h开始, 发生4次接种)。

[0321] 一旦添加完成后, 将悬液在RT继续搅拌1小时。

[0322] 将得到的悬液通过烧结漏斗 (孔隙度3号) 进行过滤, 将过滤的固体用EtOH 92% v/v (2x10 mL) 洗涤, 并在高真空下在室温干燥15h, 得到作为浅棕色/灰白色固体的纯的SRFB·TsOH EtOH溶剂化物 (6.38g, 87%)。

[0323] 在2g规模下, 在添加结束时观察到完全转化。然而, 在5g规模下, 为了获得这种完全转化至少需要额外的1小时。

[0324] 实施例5的可替代实施方式:

[0325] 在相同条件下, 在5g规模下也成功地获得甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物, 但是TsOH分两步添加:

[0326] 步骤1 (半甲苯磺酸SRFB形成): 在4h期间添加10mL EtOH 92% v/v中的1.2当量TsOH·H₂O, 在添加后, 将得到的悬液在RT继续搅拌15h。观察到在第一部分添加 (步骤1) 期间, 形成的半甲苯磺酸SRFB在混合物中保持稳定, 即使在RT继续搅拌过夜之后 (没有观察到I型SRFB·TsOH)。

[0327] 步骤2 (SRFB·TsOH EtOH溶剂化物形成): 在4h时间长度中向前面得到的混合物添

加1.3当量TsOH.H₂O在10mL EtOH 92%v/v中的溶液,并将得到的混合物在RT继续搅拌1小时,以86%的得率得到纯的SRFB·TsOH EtOH溶剂化物。

[0328] 在2g规模下,使用EtOH 94%v/v也成功地获得SRFB·TsOH EtOH溶剂化物(2.63g, 89%得率)。在这种情况下,在添加结束之前转化完成(较低的水比例提高转化速率)。然而,添加按计划维持:观察到即使在大大过量的TsOH存在下,SRFB·TsOH EtOH溶剂化物也保持稳定。

[0329] 我们实验室的RT在20°C至24°C之间摆动(湿度范围为40-50%)。

[0330] 100mL EtOH 92%v/v的制备:92mL纯EtOH+8mL去离子水。

[0331] -纯EtOH(PANREAC,目录号141086.1214):

[0332] o EtOH:99.5%

[0333] o H₂O:0.5%(Karl Fischer分析指示0.025%)

[0334] -工业级去离子水(PANREAC,目录号:212236.0716):

[0335] o pH:7.2(实验测量)

[0336] 每小时通过XRPD监测反应。将悬液样品过滤并用EtOH 92%v/v洗涤,然后通过XRPD分析得到的湿固体。在所有过程期间没有观察到I型SRFB·TsOH。使用非常灵敏的条件(32min)通过XRPD分析最终产物指示了纯的SRFB·TsOH EtOH溶剂化物晶体形式。同时发现,如果将样品过滤,用EtOH 92%v/v洗涤并在真空下在RT干燥,应该可以通过DSC分析监测两个原位制备步骤的转化。

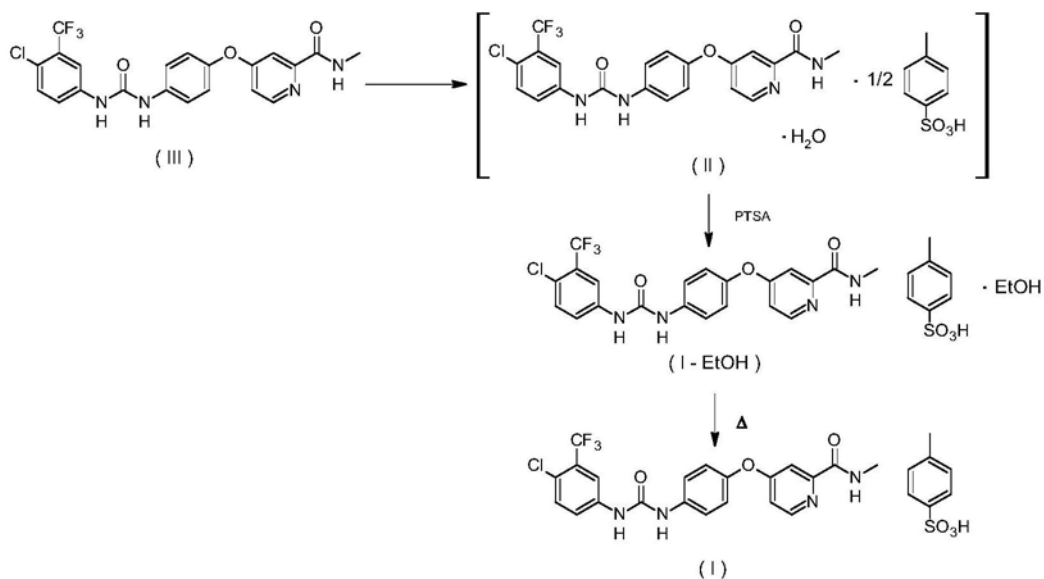
[0337] 悬液的颜色是转化的指示物:

[0338] SRFB游离碱在EtOH 92%v/v中的初始的浅棕色悬液转变成对应于半甲苯磺酸索拉非尼的黄色悬液(没有观察到完全溶解)。

[0339] 然后这种黄色悬液随时间转变成浅棕色,表明转化前进。

[0340] 实施例6:从式(III)的索拉非尼碱通过半甲苯磺酸索拉非尼单水合物(未分离)和甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物制备III型甲苯磺酸索拉非尼。

[0341] 合成路线:



[0343] 在装备有机械搅拌的3颈500ml圆底烧瓶中,将式(III)的索拉非尼游离碱(25g, 53.78mmol)悬浮在EtOH 91%v/v(200mL)中。在RT下向搅拌的悬液逐滴加入对甲苯磺酸单

水合物 (25.57g, 134.46mmol, 2.5当量) 在EtOH 91% (100mL) 中的溶液 (在8h的添加时间内, 通过自动注射器泵, 添加速率约为0.21mL/min)。

[0344] 在添加的前4小时中, 将得到的悬液每小时用半甲苯磺酸SRFB单水合物接种 (从添加开始时开始, 发生4次接种)。

[0345] 在添加的剩余4h中, 将得到的悬液每小时用甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物接种 (因此在添加开始后4h开始, 发生4次接种)。

[0346] 一旦添加完成后, 将悬液在RT搅拌过夜。

[0347] 将得到的悬液通过烧结漏斗 (孔隙度3号) 进行过滤。将固体用纯EtOH (2x 50mL) 洗涤, 然后在真空下 (4mbar) 在100°C干燥。26h后 (对于5g甲苯磺酸索拉非尼乙醇溶剂化物来说), 获得作为白色固体的纯的III型甲苯磺酸索拉非尼, 估算的外推得率为89%。

[0348] 在2g规模下, 为了获得完全转化需要在添加结束后额外的1小时。在25g规模下, 由于规模较大, 转化更慢, 指示在添加结束后1h转化为50%, 随后反应在搅拌下保持过夜。然而, 转化应该在仅仅数小时的额外悬浮后完成。搅拌和规模因素对转化速率具有重要影响。

[0349] 我们实验室的RT在20°C至24°C之间摆动 (湿度范围为40-50%)。

[0350] 500mL EtOH 91% v/v 的制备: 455mL纯EtOH+45mL去离子水。

[0351] -纯EtOH (PANREAC, 目录号141086.1214) :

[0352] o EtOH: 99.5%

[0353] o H₂O: 0.5% (Karl Fischer分析指示0.025%)

[0354] -工业级去离子水 (PANREAC, 目录号212236.0716) :

[0355] o pH: 7.2 (实验测量)

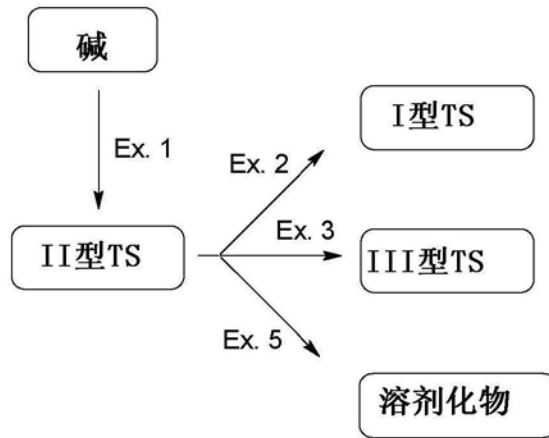
[0356] 每小时通过XRPD监测反应。将悬液样品过滤并用EtOH 91% v/v洗涤, 然后通过XRPD分析得到的湿固体。在所有过程期间没有观察到I型SRFB • TsOH。使用非常灵敏的条件 (32min) 通过XRPD分析最终产物指示了纯的SRFB • TsOH EtOH溶剂化物晶体形式。

[0357] 悬液的颜色是转化的指示物:

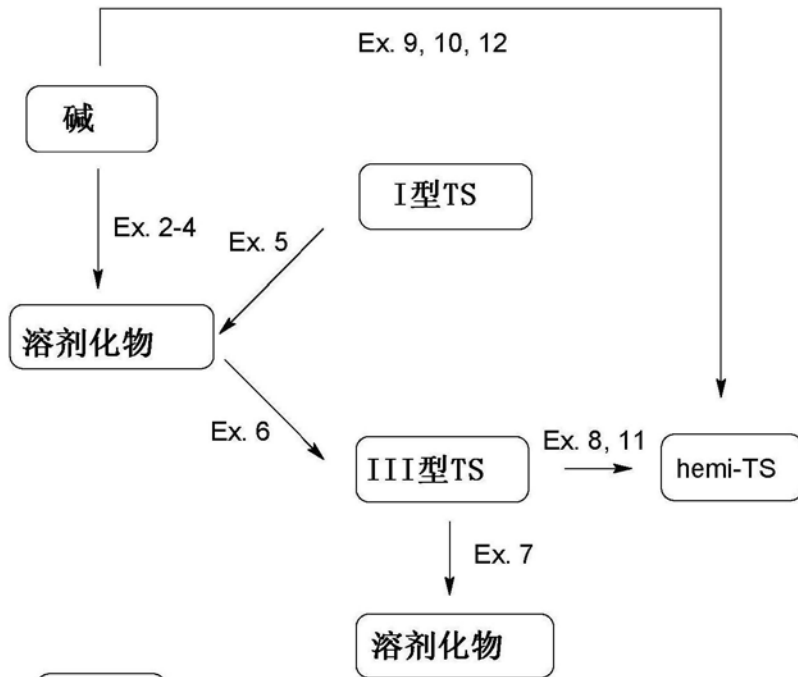
[0358] SRFB游离碱在EtOH 91% v/v中的初始的浅棕色悬液转变成对应于半甲苯磺酸索拉非尼的黄色悬液 (没有观察到完全溶解)。

[0359] 然后这种黄色悬液随时间转变成浅棕色, 表明转化前进。

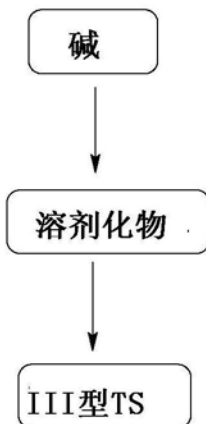
EP1797038



WO2009/092070



WO2014/118807



碱 = 索拉非尼碱

TS = 甲苯磺酸索拉非尼

半甲苯磺酸索拉非尼

Ex. = 实施例

图1

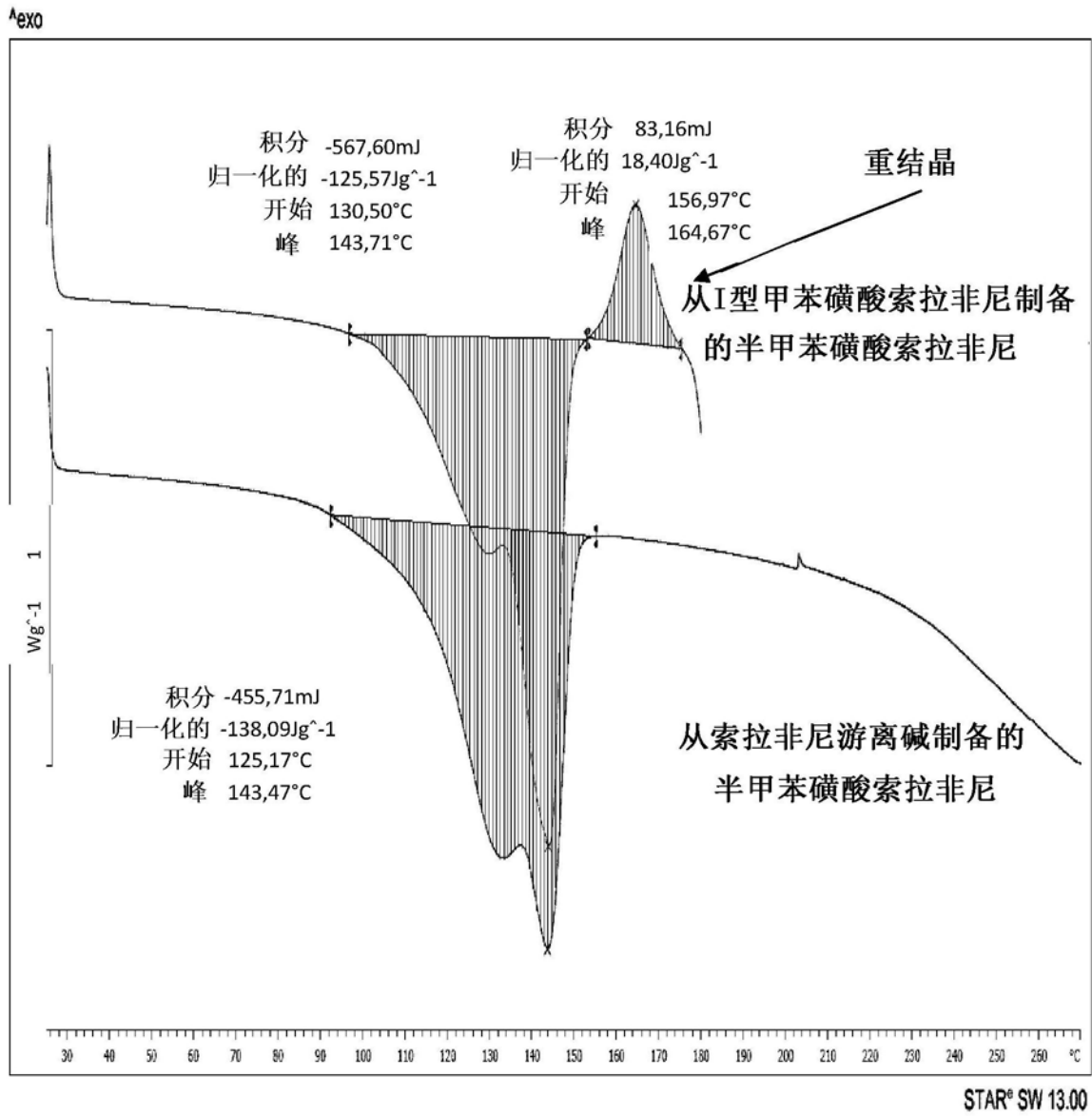


图2

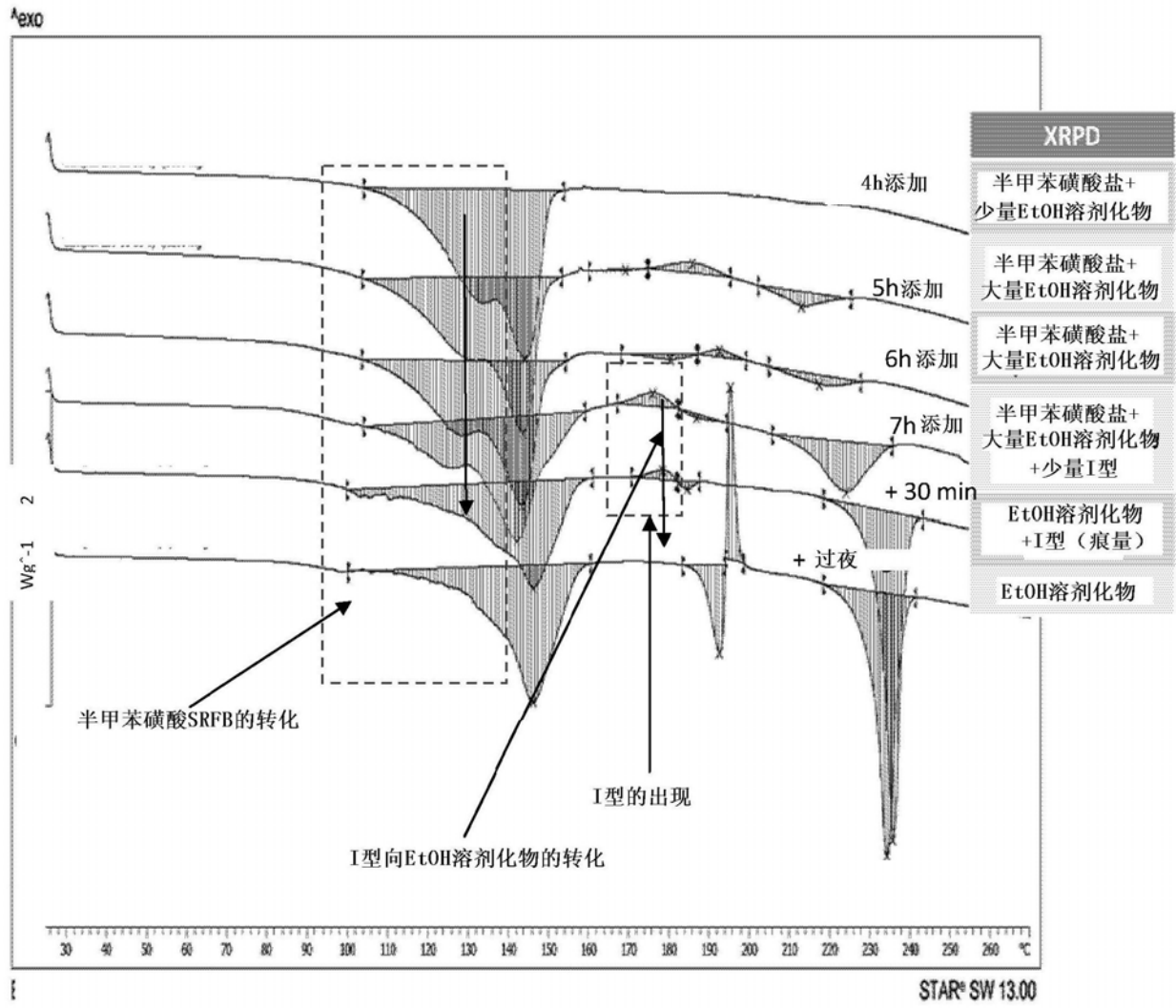


图3

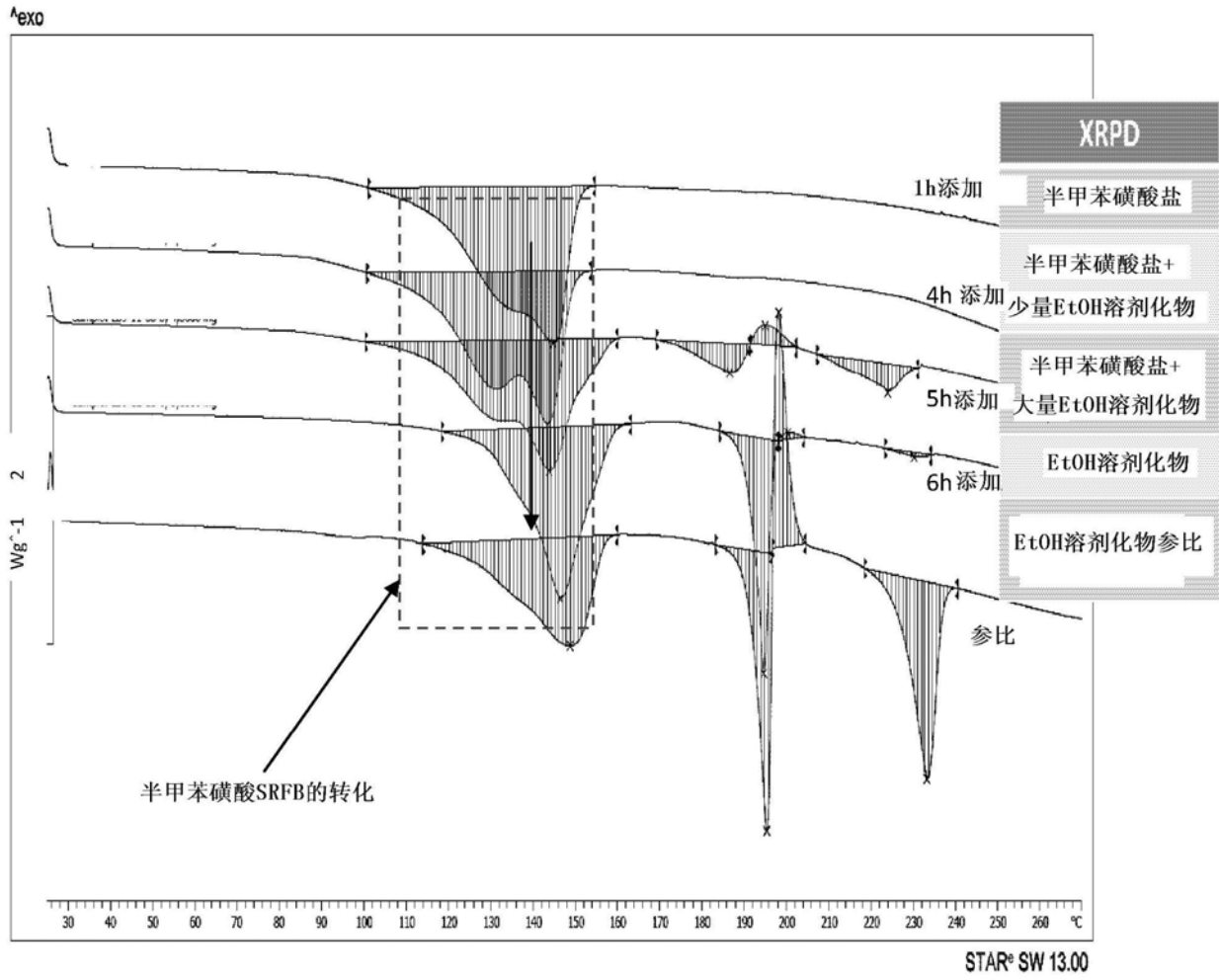


图4