



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104177292 A

(43) 申请公布日 2014. 12. 03

(21) 申请号 201410390897. 3

(22) 申请日 2014. 08. 08

(71) 申请人 亿腾药业(泰州)有限公司

地址 225300 江苏省泰州市中国医药城三期  
厂房 G24 幢

(72) 发明人 李合亭 王德强 邵宪伟 冀学芳

(74) 专利代理机构 南京正联知识产权代理有限  
公司 32243

代理人 卢霞

(51) Int. Cl.

C07D 213/81 (2006. 01)

C07C 303/44 (2006. 01)

C07C 309/30 (2006. 01)

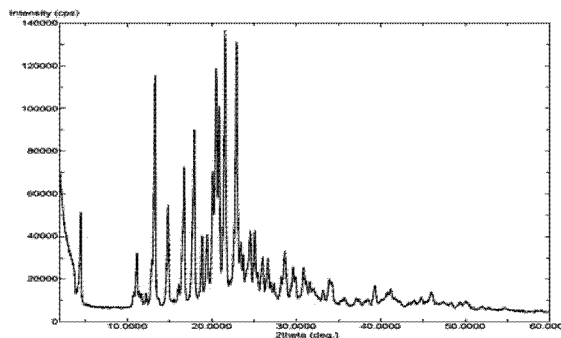
权利要求书1页 说明书10页 附图1页

(54) 发明名称

一种工业化生产甲苯磺酸索拉非尼多晶型 I 的方法

(57) 摘要

本发明公开了一种适合工业化生产的甲苯磺酸索拉非尼多晶型物 I 的方法。以 N- 甲基-4- 氯-吡啶甲酰胺、对氨基苯酚为原料,加入适当的碱,在有机溶剂中经过亲核取代反应得到中间体 4-(4- 氨基苯氧基)-N- 甲基-2- 吡啶甲酰胺,4-(4- 氨基苯氧基)-N- 甲基-2- 吡啶甲酰胺与 4- 氯-3- 三氟甲基苯异氰酸酯缩合得到索拉非尼的游离碱,最后与对甲苯磺酸在丙酮乙腈混合溶剂中回流成盐,降温析晶得到多晶型物 I 的甲苯磺酸索拉非尼,与现在的专利技术相比,本发明方案操作简单安全,反应条件温和,不需要晶型转化的步骤,得到的产品晶型单一、稳定,纯度高,适宜于大规模的工业化生产。



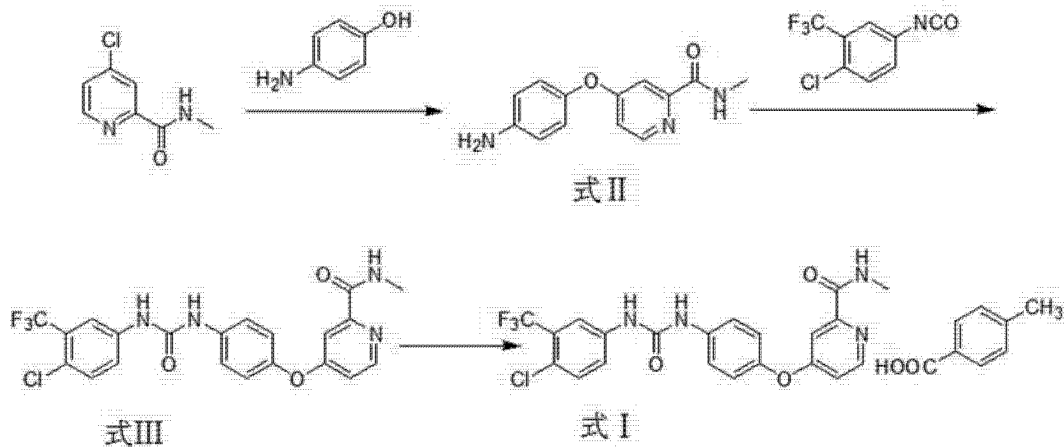
1. 一种工业化生产甲苯磺酸索拉非尼多晶型 I 的方法,所述的甲苯磺酸索拉非尼多晶型 I 显示出具有  $2\theta$  值为:4.5、11.1、13.2、14.8、16.7、17.9、18.8、20.1、20.4、20.8、21.5、22.9、24.5、25.0 的特征峰的 X 射线粉末衍射图谱,其特征在于,所述的方法包括如下步骤:

①以 N-甲基-4-氯-吡啶甲酰胺和对氨基苯酚为原料,加入适当的碱经亲核取代反应得到结构式如式 II 所示的化合物 1,起始原料 N-甲基-4-氯-吡啶甲酰胺与对氨基苯酚用量的摩尔比为 1:(1—5),反应温度  $70^{\circ}\text{C}$ — $130^{\circ}\text{C}$ ;

②将化合物 1 与 4-氯-3-三氟甲基苯异氰酸酯缩合后得到结构式如式 III 所示的化合物 2,化合物 1 与 4-氯-3-三氟甲基苯异氰酸酯之间的摩尔比为 1:(1—5),反应温度  $-5^{\circ}\text{C}$ — $30^{\circ}\text{C}$ ;

③化合物 2 和甲苯磺酸反应成盐后经降温析晶,得到结构式如式 I 所示的甲苯磺酸索拉非尼的多晶型物 I,化合物 2 与甲苯磺酸之间用量的摩尔比为 1:(1—2);反应温度为  $-10^{\circ}\text{C}$ — $70^{\circ}\text{C}$ ,

反应路线如下:



2. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述的步骤①中,所用的碱为碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、叔丁醇钾中的一种或几种的混合;反应温度为  $70^{\circ}\text{C}$ — $110^{\circ}\text{C}$ ;反应溶剂为氮,氮-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷一种或两种的混合物。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述的步骤②中,反应温度为  $-5^{\circ}\text{C}$  到  $10^{\circ}\text{C}$ ;溶剂为甲苯、二氯甲烷、二甲亚砷或二氯乙烷,重结晶的溶剂为乙醇、丙酮、乙腈的一种或两种的混合物。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述的步骤③中,反应溶剂为丙酮和乙腈的混合物,其中丙酮和乙腈的体积比为 (2—10):1,反应温度为  $60^{\circ}\text{C}$  到  $100^{\circ}\text{C}$ 。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述的步骤③中,所述降温析晶方法如下:先用冷水浴缓慢降温至析出固体,然后再用水浴降温至反应体系中不再析出固体。

6. 根据权利要求 2 所述的方法,其特征在于,所述的步骤①中,碱为氢氧化钠、碳酸钾或碳酸钠,反应温度为  $90^{\circ}\text{C}$ — $110^{\circ}\text{C}$ ;反应溶剂为氮,氮-二甲基甲酰胺。

7. 根据权利要求 3 所述的方法,其特征在于,所述的步骤②中,反应溶剂为二氯甲烷,反应温度为不低于  $0^{\circ}\text{C}$  且低于  $20^{\circ}\text{C}$ ,重结晶的溶剂为乙醇或乙腈。

8. 根据权利要求 4 所述的方法,其特征在于,所述的步骤③中,丙酮和乙腈的体积比为 (5—8):1,反应温度为  $25^{\circ}\text{C}$ — $70^{\circ}\text{C}$ 。

## 一种工业化生产甲苯磺酸索拉非尼多晶型 I 的方法

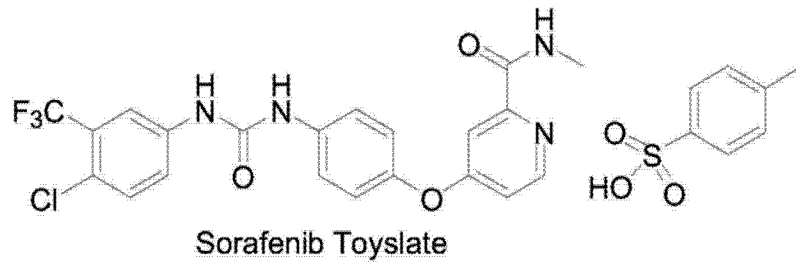
## 技术领域

[0001] 本发明属于药物生产领域,具体涉及到一种工业化生产甲苯磺酸索拉非尼多晶型 I 的方法。

## 背景技术

[0002] 4-{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)酰脲]苯氧基}吡啶-2-甲酰胺甲苯磺酸盐(甲苯磺酸索拉非尼, Sorafenib Toylsate, 商品名:多吉美, Nexavar) 是由德国 Bayer 公司研发,可同时作用于肿瘤细胞和肿瘤血管。它具有双重的抗肿瘤作用:既可通过阻断由 RAF/MEK/ERK 介导的细胞信号传导通路而直接抑制肿瘤细胞的增殖,还可通过抑制 VEGF 和血小板衍生生长因子 (PDGF) 受体而阻断肿瘤新生血管的形成,间接地抑制肿瘤细胞的生长。2005 年 12 月,经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准作为治疗晚期肾癌的一线药物上市。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甲苯磺酸索拉非尼片正式进入中国肝癌治疗市场,用于不能手术的晚期肝癌患者治疗。

[0003]

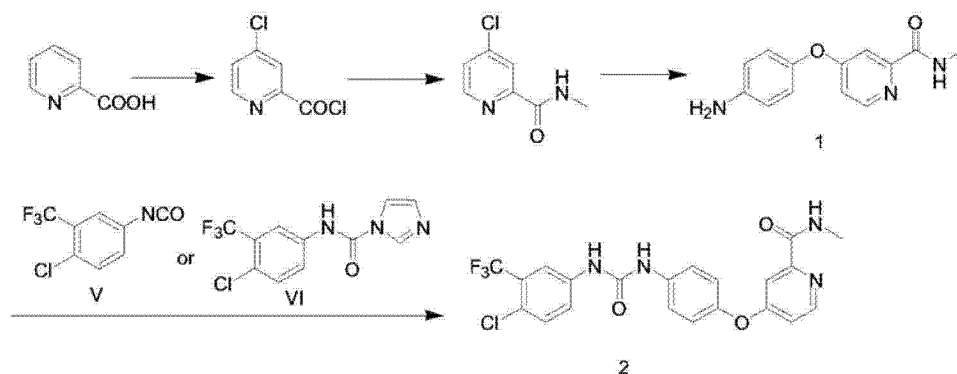


## 甲苯磺酸索拉非尼结构式

[0004] W00042012 第一次公开了索拉非尼碱的合成方法,该专利以 4-(4-氨基苯氧基)-N-甲基-2-吡啶甲酰胺与 4-氯-3-三氟甲基苯异氰酸酯为原料,在二氯甲烷中缩合生成索拉非尼碱,此步骤反应时间需要 16 小时以上,反应时间过长不仅增加了工业化生产的成本,同时也降低了生产效率。

[0005] 专利 W02006034796、W02009054004A 等也给出了制备索拉非尼游离碱的方法,反应方程式如下:

[0006]



[0007] 化合物 1 和化合物 V 作用制备化合物 2 时,用吡啶,三乙胺等有机碱促进反应的发生,污染较大,且造成大量的废液,得到的化合物 2 用异丙醇重结晶,析晶 12 小时以上;而用化合物 VI 时反应的产率只有 20-30%,并且产物需要通过柱层析分离纯化,纯化过程产生大量的废渣和废液,整个工艺的经济性差,不适于放大生产。

[0008] WO2006034797 首次公开了索拉非尼对甲苯磺酸盐多晶型 I、多晶型 II 和多晶型 III,以及索拉非尼对甲苯磺酸盐甲醇溶剂化合物和乙醇溶剂化合物。同时指出多晶型 I 是稳定晶型,而多晶型 II 是亚稳态的。但是,多晶型 I 由多晶型 II 转化而来,且转化操作非常繁琐,如:(1)将多晶型 II 以一定速率升温至 200℃,再以一定速率降至室温得到多晶型 I;(2)多晶型 II 选用甲苯,甲醇,乙醇,水的一种或两种混合溶剂,室温转晶一周得到多晶型 I 等方法,不利于工业放大生产。

[0009] 因此,需要开发出一种更经济环保的制备甲苯磺酸索拉非尼多晶型 I 的工业化方法。

### 发明内容

[0010] 本发明所要解决的问题在于提供一种简便易行地,高效地制备甲苯磺酸索拉非尼多晶型 I 的方法,不需要晶型转化,整个步骤中只需要一次重结晶,方法简单易操作,最后成盐直接制备出纯度较高的多晶型 I 的甲苯磺酸索拉非尼,整条路线简单,方便,安全,解决了现有技术中的缺陷,极大提高了生产效益,减少对环境的污染,适合工业化生产。

[0011] 本发明的工业化生产甲苯磺酸索拉非尼多晶型 I 的方法,所述的甲苯磺酸索拉非尼多晶型 I 显示出具有  $2\theta$  值为:4.5、11.1、13.2、14.8、16.7、17.9、18.8、20.1、20.4、20.8、21.5、22.9、24.5、25.0 的特征峰的 X 射线粉末衍射图谱,所述的方法包括如下步骤:

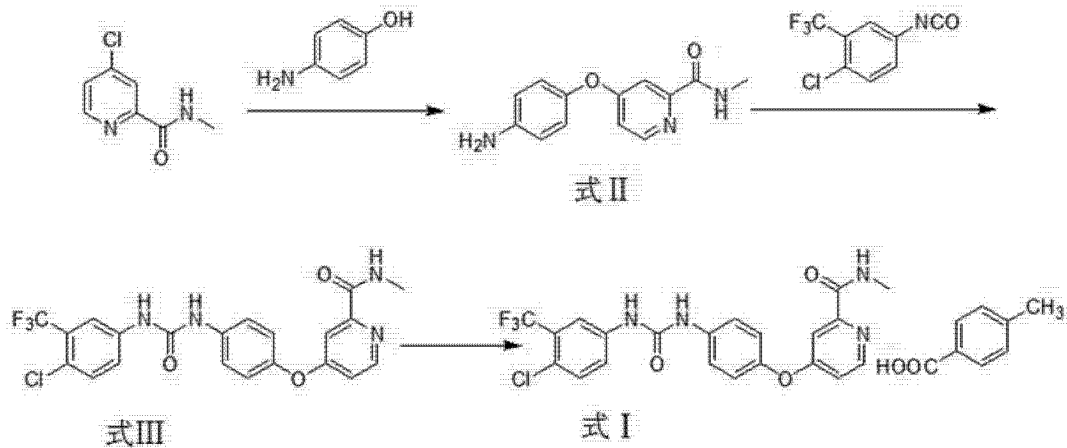
[0012] ①以 N-甲基-4-氯-吡啶甲酰胺和对氨基苯酚为原料,加入适当的碱经亲核取代反应得到结构式如式 II 所示的化合物 1,起始原料 N-甲基-4-氯-吡啶甲酰胺与对氨基苯酚用量的摩尔比为 1:(1—5),反应温度 70℃-130℃;

[0013] ②将化合物 1 与 4-氯-3-三氟甲基苯异氰酸酯缩合后得到结构式如式 III 所示的化合物 2,化合物 1 与 4-氯-3-三氟甲基苯异氰酸酯之间的摩尔比为 1:(1—5),反应温度 -5℃-30℃;

[0014] ③化合物 2 和甲苯磺酸反应成盐后经降温析晶,得到结构式如式 I 所示的甲苯磺酸索拉非尼的多晶型物 I,化合物 2 与甲苯磺酸之间用量的摩尔比为 1:(1—2);反应温度为 -10℃-70℃,

[0015] 反应路线如下:

[0016]



[0017] 优选地，

[0018] 所述的步骤①中，所用的碱为碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、叔丁醇钾中的一种或几种的混合；反应温度为 70℃ -110℃；反应溶剂为氮，氮 - 二甲基甲酰胺、二甲基亚砷一种或两种的混合物。

[0019] 所述的步骤②中，反应温度为 -5℃ 到 10℃；溶剂为甲苯、二氯甲烷、二甲亚砷或二氯乙烷，重结晶的溶剂为乙醇、丙酮、乙腈的一种或两种的混合物。

[0020] 所述的步骤③中，反应溶剂为丙酮和乙腈的混合物，其中丙酮和乙腈的体积比为 (2—10) : 1，反应温度为 60℃ 到 100℃。

[0021] 所述的步骤③中，所述降温析晶方法如下：先用冷水浴缓慢降温至析出固体，然后再用水浴降温至反应体系中不再析出固体。

[0022] 更加优选地，

[0023] 所述的步骤①中，碱为氢氧化钠、碳酸钾或碳酸钠，反应温度为 90℃ -110℃；反应溶剂为氮，氮 - 二甲基甲酰胺。

[0024] 所述的步骤②中，反应溶剂为二氯甲烷，反应温度为不低于 0℃ 且低于 20℃，重结晶的溶剂为乙醇或乙腈。

[0025] 所述的步骤③中，丙酮和乙腈的体积比为 (5-8) : 1，反应温度为 25℃ -70℃。

[0026] 本发明具有如下技术效果：

[0027] 1、方法简便。本发明所涉及到反应后处理简单，整个路线中间只需要一次精制操作，且简便易操作。

[0028] 2、适合工业化生产。本发明工艺路线简短，反应条件温和、可控，污染小，非常适合工业化生产；

[0029] 3、产物纯度高。终产物成盐后无需要精制和转晶，直接得到所需晶型，且产物纯度达到 99% 以上。

#### 附图说明

[0030] 图 1 为现有技术专利 CN101065360A 所公布的甲苯磺酸索拉非尼几种晶型 X- 粉末衍射图；

[0031] 图 2 本发明所制备的甲苯磺酸索拉非尼多晶型 I 的 X- 粉末衍射图。

## 具体实施方式

[0032] 实施例 1 甲苯磺酸索拉非尼多晶型 I 的合成

[0033] ①化合物 1 的合成

[0034] 在 50L 反应釜中, 加入 12L 氮, 氮-二甲基甲酰胺, 将对氨基苯酚 1.92kg(17.58mol), 氢氧化钠 960g, 加入反应瓶中。然后氮气保护下, 加入无水碳酸钠 300g, 将 N-甲基-4-氯-吡啶甲酰 3.0kg(17.58mol) 加入 12L 的 DMF 中溶解, 将 N-甲基-4-氯-吡啶甲酰的 DMF 溶液滴加入的反应体系中。滴加完毕后, 室温搅拌 30min。将反应液加热升温至 90℃, 搅拌反应 4h, 原料反应完全。反应完后, 体系加入 16L 水, 乙酸乙酯萃取, 有机层浓缩干燥, 石油醚打浆 1 小时后抽滤, 滤饼用石油醚洗涤, 鼓风干燥, 得棕褐色固体化合物 1, 2.79kg, 收率 70%。

[0035] ②化合物 2 的合成

[0036] 在 50L 反应釜中, 加入 2.5kg(10.28mol) 化合物 1 和 25L 的二氯甲烷, 反应体系降温至 20℃以下, 加入 2.28kg(10.28mol) 的 4-氯-3-三氟甲基苯异氰酸酯。滴加完毕后, 搅拌 1h。反应完毕后, 有大量类白色固体析出。抽滤反应液, 滤饼用二氯甲烷淋洗。滤饼鼓风干燥, 得到 4.62kg, 收率 98.3%。粗产品利用乙醇重结晶得到纯品 3.00kg, 收率 65.3%。

[0037] ③甲苯磺酸索拉非尼多晶型 I 的合成

[0038] 在 100L 反应釜中, 加入 2.58kg(5.55mol) 化合物 2, 丙酮 24L, 乙腈 4L, 加热升温至回流, 加入对甲苯磺酸 1.06kg(5.55mol), 搅拌 2 小时, 降温至室温时抽滤, 滤饼用环己烷淋洗, 滤饼鼓风干燥, 得 3.33kg I 晶型甲苯磺酸索拉非尼, 收率为 95%, 纯度 99%。

[0039]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.28 (s, 3H), 2.79 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 3H), 5.77 (br. s, 1H, S03H), 7.14 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.17-7.22 (m, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 3H), 7.44 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.57 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.63 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.14 (d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.53 (d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.87 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 9.10 (br. s, 1H), 9.30 (br. s, 1H)。

[0040] 实施例 2 甲苯磺酸索拉非尼多晶型 I 的合成

[0041] ①化合物 1 的合成

[0042] 在 50L 反应釜中, 加入 12L 氮, 氮-二甲基甲酰胺, 将 3.84kg(35.16mol) 的对氨基苯酚, 960g 的氢氧化钠, 加入反应瓶中。然后氮气保护下, 将 3.0kg(17.58mol) 的 N-甲基-4-氯-吡啶甲酰胺加入 12L 的 DMF 中溶解, 将 N-甲基-4-氯-吡啶甲酰的 DMF 溶液滴加入的反应体系中。滴加完毕后, 室温搅拌 30min。将反应液加热升温至 100℃, 搅拌反应 4h。反应完后, 体系加入 16L 水, 乙酸乙酯萃取, 有机层浓缩干燥, 石油醚打浆 1 小时后抽滤, 滤饼用石油醚洗涤, 鼓风干燥, 得棕褐色固体化合物 1, 2.2kg, 收率 63%。

[0043] ②化合物 2 的合成

[0044] 在 50L 反应釜中, 加入 2.5kg(10.28mol) 的化合物 1 和 25L 的二氯甲烷, 反应体系降温至 20℃以下, 加入 3.4kg(15.42mol) 的 4-氯-3-三氟甲基苯异氰酸酯。滴加完毕后, 搅拌 1h。反应完毕后, 有大量类白色固体析出。抽滤反应液, 滤饼用二氯甲烷淋洗。滤饼鼓风干燥, 得到 4.48kg, 收率 94.3%。粗产品利用乙醇重结晶得到纯品, 2.88kg, 收率 64.3%。

[0045] ③甲苯磺酸索拉非尼多晶型 I 的合成

[0046] 在 100L 反应釜中, 加入 2.58kg(5.55mol) 化合物 2, 丙酮 32L, 乙腈 4L, 加热升温

至回流,加入对甲苯磺酸 1.58kg(8.33mol),搅拌 2 小时,降温至室温时抽滤,滤饼用环己烷淋洗,滤饼鼓风干燥,得 3.0kg I 晶型甲苯磺酸索拉非尼,收率为 72.6%,纯度 99%。

[0047]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.27 (s, 3H), 2.79 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 3H), 5.78 (br. s, 1H, S03H), 7.14 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.17-7.22 (m, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 3H), 7.44 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.60 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.63 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.16 (d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.53 (d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.87 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 9.10 (br. s, 1H), 9.30 (br. s, 1H)。

[0048] 实施例 3 甲苯磺酸索拉非尼多晶型 I 的合成

[0049] ①化合物 1 的合成

[0050] 在 50L 反应釜中,加入 12L 氮,氮-二甲基甲酰胺,将 4.80kg(43.95mol) 的对氨基苯酚,960g 的氢氧化钠,加入反应瓶中。然后氮气保护下,加入 300g 的无水碳酸钠,将 3.0kg(17.58mol) 的 N-甲基-4-氯-吡啶甲酰胺加入 12L 的 DMF 中溶解,将 N-甲基-4-氯-吡啶甲酰胺的 DMF 溶液滴加入的反应体系中。滴加完毕后,室温搅拌 30min。将反应液加热升温至 110°C,搅拌反应 4h。反应完后,体系加入 16L 水,乙酸乙酯萃取,有机层浓缩干燥,石油醚打浆 1 小时后抽滤,滤饼用石油醚洗涤,鼓风干燥,得棕褐色固体化合物 1, 2.8kg, 收率 75%。

[0051] ②化合物 2 的合成

[0052] 在 50L 反应釜中,加入 2.5kg(10.28mol) 的化合物 1 和 25L 的二氯甲烷,反应体系降温至 10°C 以下,加入 3.87kg(17.48mol) 的 4-氯-3-三氟甲基苯异氰酸酯。滴加完毕后,搅拌 1h。反应完毕后,有大量类白色固体析出。抽滤反应液,滤饼用二氯甲烷淋洗。滤饼鼓风干燥,得到 4.63kg,收率 98.4%。粗产品利用乙醇重结晶得到纯品 3.0kg,收率 65%。

[0053] ③甲苯磺酸索拉非尼多晶型 I 的合成

[0054] 在 100L 反应釜中,加入 2.58kg(5.55mol) 化合物 2,丙酮 40L,乙腈 8L,加热升温至回流,加入对甲苯磺酸 2.11kg(11.10mol),搅拌 2 小时,降温至室温时抽滤,滤饼用环己烷淋洗,滤饼鼓风干燥,得 3.02kg I 晶型甲苯磺酸索拉非尼,收率为 82%。纯度 99%。

[0055]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.29 (s, 3H), 2.79 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 3H), 5.9 (br. s, 1H, S03H), 7.14 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.17-7.22 (m, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 3H), 7.44 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.61 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.63 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.14 (d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.53 (d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.87 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 9.10 (br. s, 1H), 9.30 (br. s, 1H)。

[0056] 实施例 4 甲苯磺酸索拉非尼多晶型 I 的合成

[0057] ①化合物 1 的合成

[0058] 在 50L 反应釜中,加入 12L 氮,氮-二甲基甲酰胺,将 9.59Kg(87.9mol) 的对氨基苯酚,960g 的氢氧化钠,加入反应瓶中。然后氮气保护下,加入 300g 的无水碳酸钾,将 3.0kg(17.58mol) 的 N-甲基-4-氯-吡啶甲酰胺加入 12L 的 DMF 中溶解,将 N-甲基-4-氯-吡啶甲酰胺的 DMF 溶液滴加入的反应体系中。滴加完毕后,室温搅拌 30min。将反应液加热升温至 110°C,搅拌反应 4h,原料反应完全。反应完后,体系加入 16L 水,乙酸乙酯萃取,有机层浓缩干燥,石油醚打浆 1 小时后抽滤,滤饼用石油醚洗涤,鼓风干燥,得棕褐色固体化合物 1, 2.49kg, 收率 60%。

[0059] m. p. 114-116°C

[0060] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.76(d, J = 4.7Hz, 3H), 5.21(br. s, 2H), 6.62-6.86(m, J = 8.6Hz, 4H), 7.05(dd, J = 2.4, 5.4Hz, 1H), 7.33(d, J = 2.3Hz, 1H), 8.46(d, J = 5.5Hz, 1H), 8.78(br. d, J = 4.5Hz, 1H)。

[0061] ②化合物 2 的合成

[0062] 在 50L 反应釜中,加入 2.5kg(10.28mol) 的化合物 1 和 25L 的二氯甲烷,反应体系降温至 0°C,加入 11.38kg(51.40mol) 的 4-氯-3-三氟甲基苯异氰酸酯。滴加完毕后,搅拌 1h。反应完毕后,有大量类白色固体析出。抽滤反应液,滤饼用二氯甲烷淋洗。滤饼鼓风干燥,得到 4.67kg,收率 99.3%。粗产品利用丙酮,乙腈重结晶得到纯品 2.80kg,收率 65.3%。m. p. 206-208°C。

[0063] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.77(d, J = 4.8Hz, 3H), 7.15(m, 3H), 7.35(d, J = 2.5Hz, 1H), 7.62(m, 4H), 8.11d, J = 2.5Hz, 1H), 8.49(d, J = 5.5Hz, 1H), 8.78(br. d, 1H), 8.99(s, 1H), 9.22(s, 1H)

[0064] ③甲苯磺酸索拉非尼多晶型 I 的合成

[0065] 在 100L 反应釜中,加入 2.58kg(5.55mol) 化合物 2,丙酮 50L,乙腈 10L,加热升温至回流,加入对甲苯磺酸 1.16kg(6.10mol),搅拌 2 小时,降温至室温时抽滤,滤饼用环己烷淋洗,滤饼鼓风干燥,得 3.1kg I 晶型甲苯磺酸索拉非尼,收率为 90%,纯度 99%。m. p. 223-231°C; <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.29(s, 3H), 2.79(d, J = 4.8Hz, 3H), 5.9(br. s, 1H, S03H), 7.14(d, J = 7.9Hz, 2H), 7.17-7.22(m, d, J = 8.8Hz, 3H), 7.44(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.48(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.61(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.63(m, 1H), 7.67(m, 1H), 8.14(d, J = 2.2Hz, 1H), 8.53(d, J = 5.6Hz, 1H), 8.87(d, J = 4.8Hz, 1H), 9.10(br. s, 1H), 9.30(br. s, 1H)。

[0066] 表 1 为现有专利 CN101065360A 所公布的甲苯磺酸索拉非尼几种晶型 X-粉末衍射 2θ 值。表 2 为本实施例制备的甲苯磺酸索拉非尼多晶型 I 的 X-粉末衍射 2θ、d(A) 值。图 1: 专利 CN101065360A 所公布的甲苯磺酸索拉非尼几种晶型 X-粉末衍射图,图 2 为本实施例制备的甲苯磺酸索拉非尼多晶型 I 的 X-粉末衍射图;从表 2 和图 2 中可以看出,按照本专利所述方法所得到的为甲苯磺酸索拉非尼多晶型 I。

[0067] 表 1 现有专利 CN101065360A 所公布的甲苯磺酸索拉非尼几种晶型 X-粉末衍射 2θ 值

[0068]



| 反射             |                 |                  |                |                |
|----------------|-----------------|------------------|----------------|----------------|
| 多晶型物 I<br>[2θ] | 多晶型物 II<br>[2θ] | 多晶型物 III<br>[2θ] | 甲醇溶剂化物<br>[2θ] | 乙醇溶剂化物<br>[2θ] |
| 4.4            | 7.3             | 7.7              | 8.0            | 7.9            |
| 10.7           | 8.8             | 8.5              | 8.4            | 8.4            |
| 11.1           | 10.5            | 9.8              | 9.3            | 9.3            |
| 11.4           | 12.4            | 10.6             | 11.2           | 9.5            |
| 11.6           | 12.8            | 12.0             | 12.2           | 11.2           |
| 12.2           | 13.1            | 12.3             | 13.0           | 12.0           |
| 12.8           | 13.4            | 12.9             | 13.4           | 12.2           |
| 13.2           | 13.6            | 13.4             | 15.8           | 12.8           |
| 14.8           | 14.0            | 13.5             | 16.3           | 13.4           |
| 16.5           | 14.7            | 15.4             | 16.9           | 15.9           |
| 16.7           | 15.5            | 16.0             | 17.7           | 16.1           |

[0069]

| 反射             |                 |                  |                |                |
|----------------|-----------------|------------------|----------------|----------------|
| 多晶型物 I<br>[2θ] | 多晶型物 II<br>[2θ] | 多晶型物 III<br>[2θ] | 甲醇溶剂化物<br>[2θ] | 乙醇溶剂化物<br>[2θ] |
| 17.7           | 15.7            | 16.5             | 18.3           | 16.8           |
| 17.9           | 15.9            | 16.9             | 18.7           | 17.4           |
| 18.8           | 16.4            | 17.3             | 19.0           | 17.7           |
| 19.3           | 17.0            | 17.8             | 19.4           | 18.1           |
| 19.6           | 17.6            | 18.7             | 20.2           | 18.3           |
| 20.1           | 17.9            | 18.8             | 20.5           | 18.6           |
| 20.5           | 18.3            | 19.3             | 20.9           | 18.8           |
| 20.8           | 19.3            | 19.9             | 21.4           | 19.4           |
| 21.5           | 20.2            | 20.3             | 21.7           | 20.0           |
| 21.7           | 20.8            | 20.8             | 22.3           | 20.4           |
| 22.3           | 21.1            | 21.2             | 22.4           | 21.0           |
| 22.5           | 21.9            | 21.6             | 23.8           | 21.2           |
| 22.9           | 22.8            | 22.5             | 24.0           | 21.5           |
| 23.4           | 22.8            | 23.0             | 24.4           | 21.7           |
| 23.7           | 23.2            | 23.4             | 24.7           | 22.3           |
| 24.0           | 24.0            | 24.2             | 24.9           | 22.4           |
| 24.5           | 24.6            | 24.5             | 25.2           | 22.8           |
| 25.1           | 25.4            | 24.8             | 25.7           | 23.3           |
| 25.4           | 25.9            | 25.2             | 26.0           | 23.6           |

[0070]

| 反射             |                 |                  |                |                |
|----------------|-----------------|------------------|----------------|----------------|
| 多晶型物 I<br>[2θ] | 多晶型物 II<br>[2θ] | 多晶型物 III<br>[2θ] | 甲醇溶剂化物<br>[2θ] | 乙醇溶剂化物<br>[2θ] |
| 26.0           | 26.7            | 25.9             | 26.1           | 23.8           |
| 26.4           | 27.1            | 26.9             | 26.4           | 24.3           |
| 26.6           | 28.2            | 27.5             | 26.9           | 24.7           |
| 27.0           | 28.4            | 27.7             | 27.0           | 25.3           |
| 27.6           | 29.7            | 28.2             | 27.5           | 25.8           |
| 28.2           | 30.7            | 29.2             | 27.7           | 25.9           |
| 28.6           | 31.4            | 29.4             | 28.1           | 26.4           |
| 28.8           | 32.5            | 29.8             | 28.3           | 26.9           |
| 29.3           | 33.4            | 30.3             | 28.8           | 27.3           |
| 29.6           | 34.7            | 31.4             | 29.1           | 27.6           |
| 29.9           | 35.0            | 32.2             | 29.7           | 28.3           |
| 30.8           | 35.9            | 33.5             | 30.2           | 28.8           |
| 31.2           | 36.5            | 34.0             | 30.4           | 29.1           |
| 31.6           |                 | 35.2             | 30.7           | 29.5           |
| 31.8           |                 | 36.1             | 30.8           | 29.7           |
| 32.1           |                 | 37.2             | 31.4           | 30.2           |
| 32.4           |                 | 37.7             | 31.6           | 30.4           |
| 32.7           |                 |                  | 31.9           | 30.9           |
| 33.1           |                 |                  | 32.3           | 31.4           |

[0071]

| 反射            |               |               |               |               |
|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 多晶型物 I        | 多晶型物 II       | 多晶型物 III      | 甲醇溶剂化物        | 乙醇溶剂化物        |
| [2 $\theta$ ] | [2 $\theta$ ] | [2 $\theta$ ] | [2 $\theta$ ] | [2 $\theta$ ] |
| 33.8          |               |               | 32.0          | 32.0          |
| 34.2          |               |               | 32.9          | 32.6          |
| 34.6          |               |               | 33.4          | 32.9          |
| 35.4          |               |               | 33.8          | 33.2          |
| 35.7          |               |               | 34.0          | 33.7          |
| 37.1          |               |               | 34.2          | 33.9          |
|               |               |               | 34.5          | 34.5          |
|               |               |               | 34.9          | 35.5          |
|               |               |               | 36.2          | 36.0          |
|               |               |               | 36.6          | 36.3          |
|               |               |               | 37.2          | 36.6          |
|               |               |               | 37.7          | 37.1          |
|               |               |               |               | 37.7          |

[0072] 表 2 为实施例 4 的方法合成甲苯磺酸索拉非尼多晶型的衍射 2 $\theta$  及 dA<sup>0</sup> 值

[0073]

| 2 $\theta$ | dA <sup>0</sup> | 2 $\theta$ | dA <sup>0</sup> | 2 $\theta$ | dA <sup>0</sup> | 2 $\theta$ | dA <sup>0</sup> | 2 $\theta$ | dA <sup>0</sup> | 2 $\theta$ | dA <sup>0</sup> |
|------------|-----------------|------------|-----------------|------------|-----------------|------------|-----------------|------------|-----------------|------------|-----------------|
| 3.6        | 24.5            | 13.2       | 6.66            | 19.4       | 4.57            | 24.5       | 3.62            | 28.5       | 3.11            | 33.8       | 2.64            |
| 4.5        | 19.5            | 14.8       | 5.96            | 20.0       | 4.41            | 25.0       | 3.55            | 29.6       | 3.01            | 34.2       | 2.61            |
| 6.8        | 13.0            | 15.9       | 5.54            | 20.4       | 4.33            | 25.4       | 3.50            | 29.9       | 2.98            | 35.7       | 2.51            |
| 10.7       | 8.21            | 16.4       | 5.36            | 20.8       | 4.24            | 26.0       | 3.42            | 30.8       | 2.89            | 37.0       | 2.42            |
| 11.1       | 7.93            | 16.7       | 5.29            | 21.5       | 4.12            | 26.6       | 3.34            | 31.1       | 2.86            | 38.4       | 2.33            |
| 11.6       | 7.59            | 17.6       | 5.00            | 22.9       | 3.87            | 26.9       | 3.30            | 31.6       | 2.82            | 39.2       | 2.29            |
| 12.2       | 7.20            | 17.9       | 4.94            | 23.4       | 3.79            | 27.3       | 3.25            | 32.0       | 2.79            | 40.7       | 2.21            |
| 12.8       | 6.87            | 18.8       | 4.70            | 23.7       | 3.74            | 28.1       | 3.16            | 33.1       | 2.70            |            |                 |

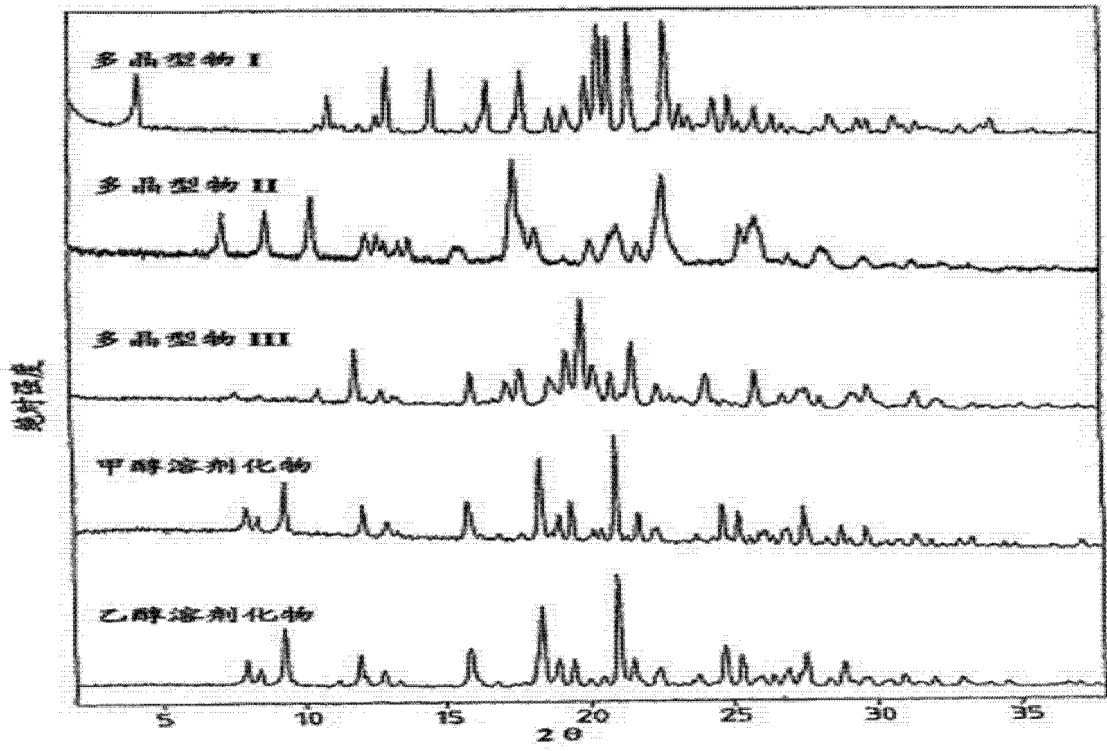


图 1

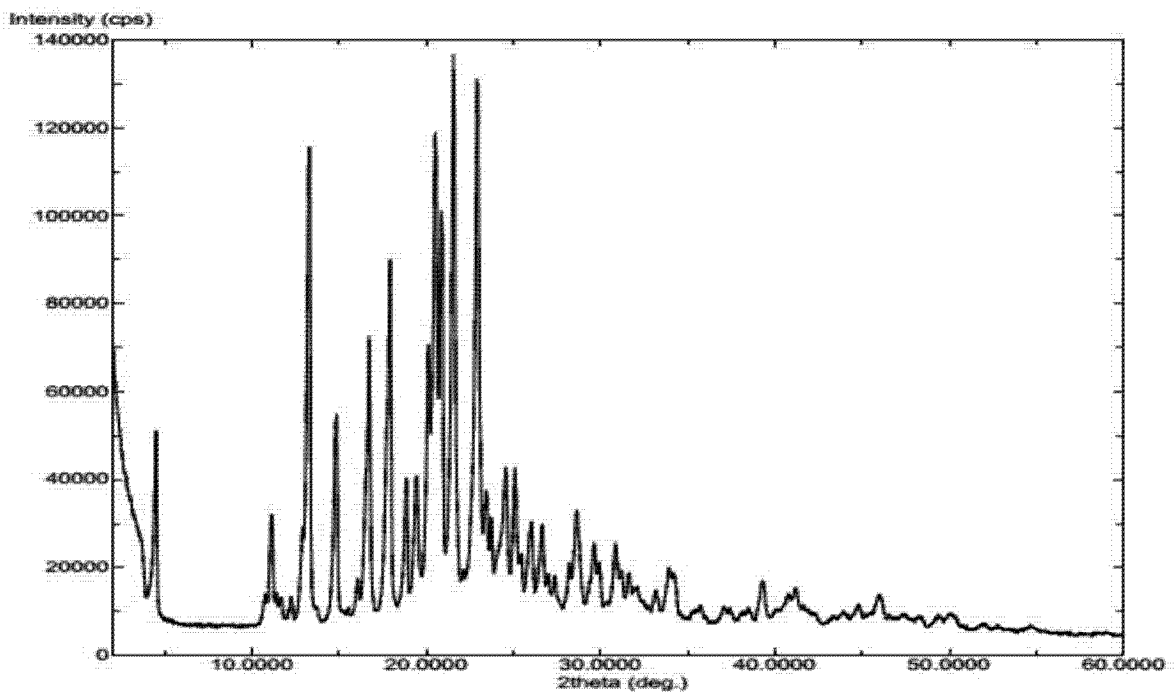


图 2