

# 对甲苯磺酸索拉非尼的合成工艺改进

赵泉<sup>1\*</sup>, 罗兰<sup>2</sup>, 杨逸<sup>2</sup>, 甘勇军<sup>3</sup>, 王以武<sup>3#</sup>(1.重庆医科大学附属大学城医院, 重庆 401331; 2.重庆医科大学药学院, 重庆 401331; 3.重庆医科大学实验教学管理中心, 重庆 401331)

中图分类号 R413 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)34-4795-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.34.14

**摘要** 目的:改进对甲苯磺酸索拉非尼(I)的合成工艺。方法:以2-吡啶甲酸为原料,经卤化、酰胺化得*N*-甲基-4-氯吡啶-2-甲酰胺(IV);4-氯-3-(三氟甲基)苯胺(V)在引发剂三乙胺作用下活化后直接与对氨基苯酚反应得*N*-[4-氯-3-(三氟甲基)-苯基]-*N'*-4-(羟基苯基)脲(VII);在叔丁醇钾作用下,IV与VII反应得索拉非尼,再成盐得目标化合物,并对其进行了核磁共振(<sup>1</sup>H-NMR)表征。结果:表征确证制得目标化合物I,总收率约74%[以4-氯-3-(三氟甲基)苯胺计],色谱纯度为94%。工艺优化后提高了收率,简化了多步中间体减压蒸馏纯化过程,添加引发剂缩短了反应时间。结论:成功合成I,且原料易得、操作简便、收率较高。

**关键词** 甲苯磺酸索拉非尼;合成;改进;核磁共振

## Improvement of the Synthesis Technology of Sorafenib Tosylate

ZHAO Quan<sup>1</sup>, LUO Lan<sup>2</sup>, YANG Yi<sup>2</sup>, GAN Yong-jun<sup>3</sup>, WANG Yi-wu<sup>3</sup>(1.University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China; 2.College of Pharmaceutical Science, Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China; 3.Experimental Teaching Center, Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To improve the synthesis technology of sorafenib tosylate (I). METHODS: The intermediate *N*-methyl-(4-chloropyridin-2-yl)carboxamide (IV) was obtained by chlorination and amidation with 2-picolinic acid as the starting compound. Meanwhile, *N*-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-*N'*-(4-hydroxyphenyl)urea (VII) was prepared from aminophenol and 4-chloro-3-trifluoromethyl phenyl isocyanate, which was obtained from 4-chloro-3-(trifluoromethyl) aniline (V) by reaction with initiator triethylamine. Sorafenib tosylate was synthesized from IV and VII with potassium tert-butoxide by condensation and salt formation. The target compound was characterized by <sup>1</sup>H-NMR. RESULTS: The target compound was confirmed as I, with the overall yield of 74% [based on 4-chloro-3-(trifluoromethylaniline)]. The purification of chromatogram was 94%. Optimized technology improves yield and simplifies multi-step intermediate decompression, distillation and purification process; the application of initiator shortens the duration of reaction. CONCLUSIONS: I is prepared successfully, and raw material can be obtained easily and is easy to operate with high yield.

**KEYWORDS** Sorafenib isocyanates; Synthesis; Improvement; <sup>1</sup>H-NMR

对甲苯磺酸索拉非尼(Sorafenib tosylate,代号I)化学名为*N*-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-*N'*-[4-[2-(*N*-甲基氨甲酰基)-4-吡啶基氧基]苯基]脲对甲苯磺酸盐,商品名为Nexavar,是德国Bayer制药公司研发的多激酶抑制剂。其靶向作用于肿瘤细胞和肿瘤血管上的丝氨酸/苏氨酸激酶(Raf)和酪氨酸激酶受体,这两类激酶能影响肿瘤细胞增殖和血管生成,进而抑制肿瘤细胞的生长。2005年其获美国FDA批准上市,临床上主要用于晚期肾细胞癌和难以切除的肺细胞癌等<sup>[1-2]</sup>。

文献报道合成I的路线主要有:方案一,以2-吡啶甲酸(代号II)为原料,经氯化后形成中间体4-氯-2-吡啶甲酰氯盐酸盐(代号III),III经醇解后再氨解或直接酰胺化后形成*N*-甲基-4-氯吡啶-2-甲酰胺(代号IV),IV与对氨基苯酚经亲核取代反应得到4-(4-氨基苯氧基)-2-(甲基氨甲酰基)吡啶(代号IX)<sup>[3-5]</sup>,最后IX在*N,N'*-羰基二咪唑(CDI)作用下与4-氯-3-氟甲基苯

胺缩合反应<sup>[4-8]</sup>,或与4-氯-3-(三氟甲基)苯异氰酸酯<sup>[9-12]</sup>或4-氯-3-(三氟甲基)苯转化为活化的甲酸酯<sup>[13-14]</sup>反应得到*N*-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-*N'*-[4-[2-(*N*-甲基氨甲酰基)-4-吡啶基氧基]苯基]脲(代号VIII),VIII最后与对甲苯磺酸一水合物成盐反应得目标化合物I;方案二,以4-氯-3-(三氟甲基)苯胺(代号V)为原料,将其活化为4-氯-3-(三氟甲基)苯异氰酸酯(代号VI)或甲酸酯,再与对氨基苯酚反应得到*N*-[4-氯-3-(三氟甲基)-苯基]-*N'*-4-(羟基苯基)脲(代号VII),VII与IV在碱性条件下反应得到VIII<sup>[13,15]</sup>;方案三,将IX转化为活性酯或异氰酸酯后再与V反应得到VIII<sup>[16]</sup>。

本研究在方案二的基础上进行了工艺改进。以II为原料,在氯苯为溶剂的条件下,与二氯亚砷反应得到III,III用甲胺酰胺化得到IV,此步骤所采用方法与文献[3-4]基本相同;再以V为原料,采用甲苯为溶剂,以三乙胺为引发剂,与三氟甲基碳酸酯(BTC)反应回流得VI;获得的VI不需纯化,直接在乙酸乙酯中与对氨基苯酚反应得VII,此两步反应收率可以达到92%以上。VII在1,4-二氧六环、相转移催化剂四丁基溴化铵以及叔丁醇钾条件下与IV反应生成VIII;最后在丙酮溶液中与

\*药师,硕士。研究方向:生物化学制药。E-mail:zhaquanpink@163.com

#通信作者:讲师,硕士。研究方向:药物开发。E-mail:34299281@qq.com

对甲苯磺酸盐反应得到目标化合物。I 的合成路线见图 1。

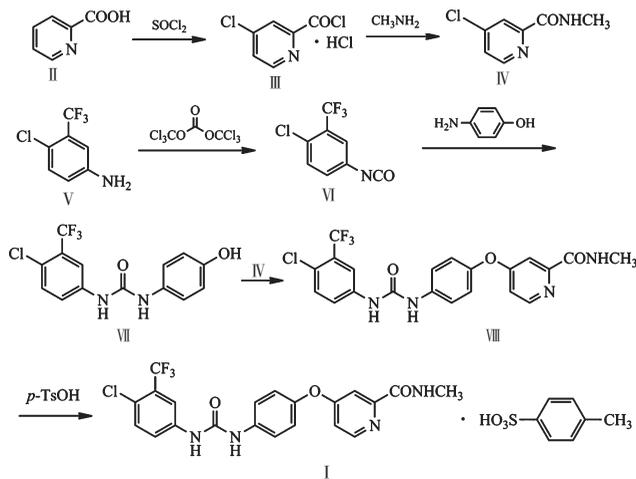


图 1 I 的合成路线

Fig 1 Synthesis route of I

## 1 材料

### 1.1 仪器

NMR-vnmrs400MHz 核磁共振谱(<sup>1</sup>H-NMR)仪(美国 Varian 公司, 四甲基硅烷为内标); YRT-3 型药物熔点仪(天津市鑫洲科技有限公司); 1200 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司)。

### 1.2 药品与试剂

II (批号: 1017054, 纯度: 99%)、三氯甲基碳酸酯(批号: 1003133, 纯度: 99.5%)、对氨基酚(批号: 1011159, 分析级)、对甲苯磺酸一水合物(批号: 1045955, 纯度: 98%)均购自西亚试剂公司; V (上海泰坦科技公司, 批号: 01060428, 纯度: 99.5%); 氯化亚砷、甲胺醇溶液、叔丁醇钾、氯苯、甲苯、乙酸乙酯均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 III 的合成

将 II 28.3 g (0.230 mol) 与溴化钠 3.8 g (0.037 mol) 混悬于 40 ml 的氯苯中, 加热至 50 °C, 缓慢滴加 58 ml 二氯亚砷(94.5 g, 0.794 mol), 于 1 h 滴加完后逐渐升温至 85 °C 并保持在该温度下反应 19 h; 放冷, 减压回收氯苯和过量的二氯亚砷, 所得的残液中加入 70 ml 甲苯, 搅匀, 减压旋蒸浓缩除去残余的二氯亚砷, 重复操作 2 次, 得油状物 III。

### 2.2 IV 的合成

向油状物 III 中加入 700 ml 四氢呋喃, 搅拌溶解, 冰盐浴冷却至 0 °C, 缓慢滴加 10% 的甲胺醇溶液 143 ml (0.461 mol), 滴加完毕后, 保持在 3~4 °C 下反应 4 h, 薄层色谱(TLC)监测; 待反应完全后, 减压蒸除反应溶剂, 向所得剩余物加 700 ml 乙酸乙酯溶解, 然后用 800 ml 饱和氯化钠溶液洗涤 2 次, 分离乙酸乙酯有机层, 用无水硫酸钠干燥过夜, 减压浓缩, 得油状物, 置于冰箱中析晶, 得浅棕色固体 IV (33.4 g, 两步收率 84.9%)。其色谱纯度为 98.7%, 熔点(mp)为 37~38 °C (文献 mp 为 39 °C<sup>[13]</sup>); <sup>1</sup>H-NMR[400 MHz, 氘代氯仿(CDCl<sub>3</sub>)]: δ=3.02(d, J=5.2 Hz, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 7.41(dd, J=1.6 Hz, 4.8 Hz, 1H, 5-H), 7.95(br.s, 1H, NH), 8.19(s, 1H, 3-H), 8.42(d, J=5.6 Hz, 1H, 6-H)。

### 2.3 VI 的合成

将 BTC 10 g (33.7 mmol) 加至甲苯 320 ml 中搅拌溶解, 冰

盐浴冷却至 0 °C, 取三乙胺 0.5 ml 和甲苯 10 ml 的混合溶液缓慢滴加, 滴毕后继续搅拌 1 h; 取 V 15 g (76.6 mmol) 的甲苯溶液缓慢滴加入反应液中, 滴毕保温搅拌反应 0.5 h 后, 升温至 120~140 °C 回流反应 6 h, 降至室温, 减压浓缩回收甲苯, 所得剩余物再次加入适量甲苯搅匀后旋转蒸干, 得油状物 VI。

### 2.4 VII 的合成

取油状物 VI 10.0 g (52.0 mmol) 溶于 200 ml 乙酸乙酯中, 加入对氨基苯酚 5.65 g (52.0 mmol), 于常温下反应, TLC[展开剂: 乙酸乙酯-正己烷(5:4)]监测, 待反应完全后, 减压浓缩, 降温至 4~8 °C, 析出固体, 过滤, 滤饼用甲苯洗涤, 得白色固体 VII (15.6 g, 收率 95%)。mp 为 210~213 °C (文献 mp 为 212~214 °C<sup>[13]</sup>); <sup>1</sup>H-NMR[400 MHz, 氘代甲醇(CD<sub>3</sub>OD)]: δ=5.93(d, J=8.4 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.38(d, J=8.8 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 6.64(d, J=8.4 Hz, 1H, 6-H), 6.77(d, J=8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.15(s, 1H, 2-H)。

### 2.5 VIII 的合成

将 VII 8.0 g (25.2 mmol) 和 IV 4.43 g (25.9 mmol) 加至 1,4-二氧六环 120 ml 中, 加入叔丁醇钾 3.4 g (30.3 mmol) 和等摩尔量的相转移催化剂四丁基溴化铵, 加热至 80~85 °C 间搅拌反应 2 h, 冷却至室温, 减压浓缩, 向该浓缩液中加入 95% 乙醇 80 ml 搅拌打浆, 过滤, 滤饼经 95% 乙醇溶液洗涤, 50 °C 真空干燥, 得 VIII (11.4 g, 收率 98%)。mp 为 205~208 °C (文献 mp 为 207~209 °C<sup>[9]</sup>); <sup>1</sup>H-NMR[400 MHz, 氘代二甲亚砜(DMSO)]: δ=2.79(d, J=3.2 Hz, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 7.16(dd, J=2.0, 4.0 Hz, 1H, 5-H), 7.17(d, J=6.0 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.39(d, J=1.6 Hz, 1H, 3-H), 7.59-7.63(dd, J=5.6, 11.2 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.65(d, J=1.6 Hz, 1H, 6'-H), 7.67(d, J=1.6 Hz, 1H, 5'-H), 8.12(d, J=1.2 Hz, 1H, 2'-H), 8.51(d, J=3.6 Hz, 1H, 6-H), 8.77(d, J=3.2 Hz, 1H, NHCH<sub>3</sub>), 9.04(s, 1H, NHCO), 9.27(s, 1H, NHCO)。

### 2.6 I 的合成

将 VIII 9.4 g (20.2 mmol) 投入 150 ml 丙酮溶液中, 搅拌混悬, 加入对甲苯磺酸一水合物 1.3 g (6.8 mmol), 逐渐加热升温使其溶解, 趁热过滤, 除去不溶性物质; 另取对甲苯磺酸一水合物 2.9 g (15.2 mmol) 溶于 30 ml 丙酮的溶液, 0.5 h 滴加入上述滤液中, 在此过程中维持温度在 70~80 °C 之间; 滴毕后, 逐渐缓慢降温至 0~4 °C, 并在该温度下保温搅拌 1 h, 然后过滤, 滤饼用 60 ml 丙酮洗涤 2 次, 减压真空干燥后得浅棕色粉末状固体 I (12.2 g), 总收率约 74% [以 4-氯-3-(三氟甲基)苯胺计]。其色谱纯度为 94%, mp 为 221~228 °C (文献 mp 为 221~227 °C<sup>[13]</sup>); <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO): δ=2.29(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.79(d, J=2.8 Hz, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 5.9(br.s, 1H, SO<sub>3</sub>H), 7.11(d, J=5.2 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.17(d, J=5.6 Hz, 3H, 5-H, 3'-H, 5'-H), 7.44(d, J=3.6 Hz, 1H, 3-H), 7.48(d, J=5.2 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.61(d, J=8.4 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.66(d, J=1.2 Hz, 1H, 5'-H), 7.67(d, J=1.2 Hz, 1H, 6'-H), 8.12(d, J=1.6 Hz, 1H, 2'-H), 8.52(d, J=4.0 Hz, 1H, 6-H), 8.82(s, 1H, NHCH<sub>3</sub>), 9.05(d, J=4.8 Hz, 1H, NHCO), 9.26(d, J=2.4 Hz, 1H, NHCO)。

### 2.7 合成工艺的优化

III 的合成, 采用的方法与杨欣等<sup>[13]</sup>的合成方法基本相同,

仅将理化性质基本相似的反应溶剂甲苯替换成氯苯,避免了甲苯在卤代试剂的存在下易发生卤代反应生成氯代甲苯等副产物,以及由此导致卤代试剂计量的不准确性从而使Ⅲ的合成不完全,切除了副产物氯代甲苯可能参与的后续反应过程,保证了后续反应产物的纯度;之后Ⅲ在极性溶剂四氢呋喃中直接与甲胺醇溶液反应生成Ⅳ,而非采用文献[13]的甲胺溶液,避免了文献中先分离后酸溶碱沉等比较烦琐的后处理方式,这两步的总收率达到84.9%,与文献报道的最高收率87%相差无几。

对于Ⅵ的合成,文献用三光气来制备异氰酸酯时均未采用引发剂,而本文引入三光气的引发剂,增强碱性,快速将三光气转化成光气,加快反应进程,由文献[3]报道反应时间18 h大幅缩短到6 h,同时生成的Ⅵ不需纯化,直接投入下一步反应。这两步总收率高达95%,高于文献[15]报道的89%。

对于Ⅷ的制备,本文采用叔丁醇钾作碱催化剂,在1,4-二氧六环和相转移催化剂四丁基溴化铵作为反应溶剂下,7和4反应生成Ⅷ,比文献[13,15]所使用的单一溶剂如DMF反应时间缩短2~6 h,且收率提高到98%,远远高于文献[13]报道的78%;在Ⅷ成盐的过程中,本研究所使用的反应溶剂为其他文献未提及到的丙酮溶液,在保证成盐产率和纯度的基础上,避免了采用可能与对甲苯磺酸反应生成对甲苯磺酸甲酯或乙酯等基因毒性的反应溶剂。

### 3 讨论

在Ⅵ的制备过程中,三光气代替光气与伯胺反应生成异氰酸酯,避免了工业生产上光气的剧毒性以及计量的不准确性;同时加入引发剂三乙胺,将三光气转化成光气后与取代苯胺反应生成异氰酸酯,由于Ⅴ的碱性较弱,三光气的分解速度过慢而影响反应进程,因此引入三光气的引发剂可加快反应速度、缩短反应时间<sup>[17]</sup>。

Ⅷ的制备过程中,加入叔丁醇钾与对位取代苯酚成盐后,提高了酚羟基的亲核反应活性;采用相转移催化剂四丁基溴化铵,使其整个反应在一个均相体系中完成,缩短了反应时间,减少了副产物的生成。在该反应过程中,笔者曾对试剂的先后加入顺序和一次性加入进行考察,发现在反应速度、产物以及副产物的生成等方面不存在明显差异,故本研究采用一次性投入反应。

最后一步Ⅷ与对甲苯磺酸一水合物的成盐反应,本研究采用丙酮作反应溶剂,与文献中采用乙醇、乙酸乙酯与水的混合溶剂等反应溶剂相比,具有一定的优势。其一,对甲苯磺酸易与乙醇反应生成具有基因毒性的对甲苯磺酸酯,这在药品安全和企业药品申报生产中是不许可的;其二,乙酸乙酯与水的混合溶剂作反应溶剂,在反应处理以及后期溶剂回收等方面操作烦琐,不如单一溶剂使用方便。

综上所述,对Ⅰ的合成方法虽有大量的文献报道,但在很多合成路线上对氨基苯酚或对位取代的苯酚与4-氯吡啶衍生物反应均出现反应时间长、产率低、副产物多、不易纯化等缺点,以及直接采用三光气制备异氰酸酯时易带入的不易纯化的对称性脲的副产物。本研究较好地解决上述问题,优化后提高了收率,简化了多步中间体减压蒸馏纯化过程,添加引发剂缩短了反应时间。

### 参考文献

- [1] Wilhelm S, Carter C, Lynch M, *et al.* Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(10):835.
- [2] 隋忠国, 薛宏伟, 荆凡波, 等. 索拉非尼联合卡培他滨治疗肝细胞癌患者的临床研究[J]. *中国药房*, 2008, 19(11):848.
- [3] Bayer Healthcare Ag. *Process for the preparation of 4-{4-[(4-chloro-3-(trifluoromethyl) phenyl]amino}carbonyl amino}phenoxy}-n-methylpyridine-2-carboxamide*: WO, 2006034796A1[P]. 2006-04-06.
- [4] Bankston D, Dumas J, Natero R, *et al.* A scaleable synthesis of BAY 43-9006: a potent raf kinase inhibitor for the treatment of cancer[J]. *Org Process Res Dev*, 2002, 6(6):777.
- [5] 孙敏, 魏红涛, 蔡进, 等. 索拉非尼的合成[J]. *中国药学杂志*, 2009, 44(5):394.
- [6] Canavesi A. *Process for the preparation of sorafenib and salts thereof*: US, 20090253913 A1[P]. 2009-03-05.
- [7] Rossetto P, Macdonald PL, Canavesi A. *Process for preparation of sorafenib and intermediates thereof*: WO, 2009111061[P]. 2009-09-11.
- [8] Rawling T, Mcdonagh AM, Tattam B, *et al.* Synthesis of unsymmetrical biaryl ureas from N-carbamoylimidazoles: kinetics and application[J]. *Tetrahedron Lett*, 2012, 68(30):6 065.
- [9] Riedl B, Dumas J, Khire U, *et al.* Omega-carboxyaryl substituted diphenyl ureas as raf kinase inhibitors: US, 7235576[P]. 2007-06-26.
- [10] Yao J, Chen J, He Z, *et al.* Design, synthesis and biological activities of thiourea containing sorafenib analogs as antitumor agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 20(9):2 923.
- [11] 张庆文, 周后元, 尤启冬. 一锅法制备抗肿瘤药对甲苯磺酸索拉非尼[J]. *中国药物化学杂志*, 2010, 20(5):358.
- [12] Jaryal JS. *Sorafenib dimethyl sulphoxide solvate*: US, 8618305[P]. 2013-12-31.
- [13] 杨欣, 唐家邓, 岑均达. 对甲苯磺酸索拉非尼的合成[J]. *中国医药工业杂志*, 2012, 43(7):521.
- [14] 王博, 罗宇. 索拉非尼的合成方法: 中国, 101671299[P]. 2010-03-17.
- [15] Muddasani PR, Nannapaneni VV. *Economically and commercially viable process for the preparation of sorafenib*: WO, 2009054004[P]. 2009-04-30.
- [16] Rao DR. *Process for the preparation of a RAF kinase inhibitor and intermediates for use in the process*: US, 8445687[P]. 2013-05-21.
- [17] 王向辉, 贺永宁, 盘茂东, 等. 三光气法合成取代苯异氰酸酯[J]. *应用化工杂志*, 2008, 37(9):1 019.

(收稿日期:2015-04-01 修回日期:2015-06-11)

(编辑:邹丽娟)