

医药及中间体

瑞格拉非尼(Regorafenib)的合成

刘亚方¹, 李洪玉², 李金岭², 姜申德^{1*}

(1. 天津大学 药物科学与技术学院, 天津 300072; 2. 河北康泰药业有限公司, 河北 沧州 061000)

摘要: 瑞格拉非尼 (Regorafenib) 是新型多激酶抑制剂类抗癌药物, 主要用于转移性结直肠癌的治疗。笔者以 2-吡啶甲酸为原料, 经氯化、醇解、酰胺化、与 4-氨基-3-氟苯酚发生亲核取代反应得到中间体 4-(4-氨基-3-氟苯氧基)-2-(甲基氨基甲酰基)吡啶, 再与 4-氯-3-三氟甲基苯异氰酸酯和缩合得到瑞格拉非尼 (Regorafenib)。瑞格拉非尼 (Regorafenib) 的总收率为 38% (以 2-吡啶甲酸计)。

关键词: 瑞格拉非尼; 抗癌药物; 多激酶抑制剂; 合成

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1009-9212(2012)06-0031-04

The Synthesis of Regorafenib

LIU Ya-fang¹, LI Hong-yu², LI Jin-ling², JIANG Shen-de^{1*}

(1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 2. Hebei Kangtai Pharmaceutical Co., Ltd., Cangzhou 061000, China)

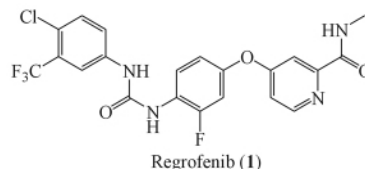
Abstract: Regorafenib is a new multi-kinase inhibitor approved for the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). It was synthesized from 4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl isocyanate and 4-(4-amino-3-fluorophenoxy)-2-(methylcarbamoyl)pyridine, the latter was obtained from 2-picolinic acid via chlorination, alcoholysis, amidation and nucleophilic substitution with 4-amino-3-fluorophenol. The overall yield was 38% based on 2-picolinic acid.

Key words: Regorafenib; anti-cancer drug; multikinase inhibitor; synthesis

1 前言

瑞格拉非尼 (Regorafenib, BAY 73-4506, **1**) 是由拜耳公司和 Onyx 公司共同研发的新型口服多激酶抑制剂类抗癌药物。在 2011 年 10 月 23 号, 拜耳公司完成了对瑞格拉非尼 (Regorafenib) 的期 CORRECT (Colorectal cancer treated with regorafenib or placebo after failure of standard therapy) 临床实验, 实验数据证明瑞格拉非尼 (Regorafenib) 在治疗转移性结肠癌患者时, 该药治疗组与安慰剂组相比, 能够明显减缓肿瘤的进展和延长患者生命。所以拜耳在 2012 年 5 月 23 号向美国 FDA 提交了关于瑞格拉非尼 (Regorafenib)

的新药申请 (NDA), 提出将该药物用于治疗那些已经接受标准疗法但是病情依旧恶化的转移性结直肠癌 (mCRC) 患者。2012 年 6 月 28 日, 美国 FDA 给予了瑞格拉非尼 (Regorafenib) 优先审查资格, 并很快在 2012 年 9 月 27 号批准其上市, 商品名为 Stivarga, 用于转移性结直肠癌 (mCRC) 治疗。



瑞格拉非尼 (Regorafenib) 可广泛抑制与血管生成和肿瘤发生相关的靶激酶, 如血管内皮生长因子受体 VEGFR-1, -2, -3、酪氨酸蛋白激酶受体

作者简介: 刘亚方 (1987-), 女, 山东菏泽人, 硕士研究生, 研究方向: 药物化学。(E-mail: lyf9096@tju.edu.cn)

联系人: 姜申德, 教授。(E-mail: jianggroup@tju.edu.cn)

收稿日期: 2012-10-13

TIE-2 和 Ret、血小板衍生生长因子受体 PDGFR- β 、碱性成纤维母细胞生长因子受体 FGFR-1、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Raf 以及有丝分裂原活化蛋白激酶 p38 等, 从而发挥抗肿瘤作用^[1-3]。

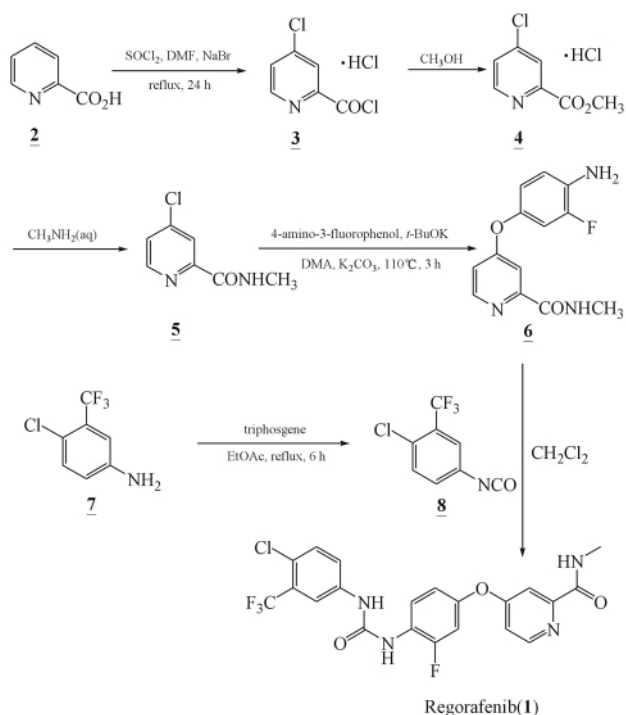
目前报道瑞格拉非尼 (Regorafenib) 的合成的文献较少, 国内尚无文献介绍过它的合成。瑞格拉非尼 (Regorafenib) 的结构类似于已获准上市用于治疗晚期肝细胞癌和肾细胞癌的另一多激酶抑制剂索拉非尼 (Sorafenib), 其结构只是在索拉非尼结构的基础上加了 1 个氟原子。2005 年, 拜耳公司在专利 US2005/0038080 A1 中报道了瑞格拉非尼 (Regorafenib) 的合成路线, 即 [4-氯(2-吡啶基)]-*N*-甲基-甲酰胺与 4-氨基-3-氟苯酚发生亲核取代得中间体 4-(4-氨基-3-氟苯氧基)-2-(甲基氨甲酰基)吡啶, 再与 4-氯-3-三氟甲基苯异氰酸酯缩合得瑞格拉非尼 (Regorafenib)^[4]。2011 年, 拜耳公司又在专利 WO2011/128261 A1 中报道了相似的合成方法, 只不过先将 4-氨基-3-氟苯酚与 4-甲基-2-戊酮、环庚酮等酮类化合物反应形成亚胺类中间体, 相对增强了 4-氨基-3-氟苯酚中氧原子的亲核性, 然后该亚胺类中间体再与 [4-氯(2-吡啶基)]-*N*-甲基-甲酰胺反应, 反应完全后在酸性条件下水解得到中间体 4-(4-氨基-3-氟苯氧基)-2-(甲基氨甲酰基)吡啶, 最后与 4-氯-3-三氟甲基苯异氰酸酯缩合得瑞格拉非尼 (Regorafenib)^[5]。其中 [4-氯(2-吡啶基)]-*N*-甲基-甲酰胺可以由 2-吡啶甲酸经氯化、甲醇解、酰胺化得到^[6]; 或者是 2-吡啶甲酸经氯化后直接酰胺化得到^[6-8]。

综上所述, 笔者以 2-吡啶甲酸为原料, 经氯化、甲醇解、酰胺化得到中间体 [4-氯(2-吡啶基)]-*N*-甲基-甲酰胺 (5), 之后参考文献^[4], 将化合物 5 与 4-氨基-3-氟苯酚在叔丁醇钾和无水碳酸钾的作用下反应得到中间体 4-(4-氨基-3-氟苯氧基)-2-(甲基氨甲酰基)吡啶 (6), 6 最后与 4-氯-3-三氟甲基苯异氰酸酯 (8) 在二氯甲烷中反应得到瑞格拉非尼 (Regorafenib)。该合成工艺操作简单, 收率稳定, 适合于工业生产。

2 实验部分

2.1 合成路线

瑞格拉非尼 (Regorafenib) 的合成路线如下。



2.2 仪器与试剂

仪器: Reichert-Thermovar 熔点仪 (奥地利 Reichert 公司)、N-1001 型旋转蒸发仪 (上海爱朗仪器公司)、Bruker Avance 400 MHz 核磁仪 (德国布鲁克公司)、Merck 60F254 硅胶板 (德国默克公司)、Kugelrohr GKR-50 蒸馏仪 (瑞士 Buchi 公司)。

试剂: 2-吡啶甲酸、氯化亚砷、*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF)、*N,N*-二甲基乙酰胺 (DMA)、溴化钠、甲醇、甲胺水溶液 (30%~33%)、4-氨基-3-氟苯酚、叔丁醇钾、无水碳酸钾、4-氯-3-三氟甲基苯胺、三光气、甲苯、二氯甲烷、乙酸乙酯、石油醚 (以上试剂均为 AR)。

2.3 实验步骤

2.3.1 4-氯吡啶-2-碳酰氯盐酸盐 (3) 的合成

在 40~50°C 下, 向 20 mL 氯化亚砷中加入 0.8 mL *N,N*-二甲基甲酰胺, 搅拌约 5 min, 分批加入 5.0 g (0.04 mol) 2-吡啶甲酸 (2), 反应混合液颜色依次变化为: 绿色-褐色-红棕色。反应液加热至回流反应 10 h 左右, 冷却至室温, 加入 1.2 g (0.011 mol) 溴化钠, 然后加热至回流, 再搅拌反应约 10 h。减压蒸除过量的氯化亚砷, 所得剩液中加入适量甲苯, 再减压, 重复操作 2 次。所得剩余液用甲苯稀释, 直接用于下一步反应。

2.3.2 4-氯吡啶-2-羧酸甲酯盐酸盐 (4) 的合成

在冷水浴下, 向 20 mL 甲醇中滴加上一步反应

所得产物的甲苯溶液, 滴加完毕, 反应液在室温下搅拌约 1 h, 减压蒸除溶剂, 向所得剩余物中加入 20 mL 冷乙酸乙酯, 搅拌约 15 min, 充分析出固体产物, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤 3 次, 干燥得到 8.0 g 淡黄色粉末状固体 **4**。

2.3.3 4-氯-2-(甲基氨甲酰基)吡啶 (**5**) 的合成

在冰水浴下, 向 30 mL 30%~33%的甲胺水溶液中加入 8.0 g (0.038 mol) 4-氯-2-吡啶基羧酸甲酯盐酸盐 (**4**), 升温至室温下搅拌反应 3 h。加入 70 mL 水, 用 (3×100 mL) 乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 用 (3×300 mL) 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品用乙酸乙酯-石油醚重结晶得到 5.1 g 淡黄色晶体 **5**, 收率为 74% (以 2-吡啶甲酸计), m.p. 43~45°C (文献^[7]值: m.p. 37~40°C)。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ : 3.04 (d, $J=5.1$ Hz, 3H, CH₃), 7.36 (dd, $J=2.0, 5.2$ Hz, 1H, 吡啶环), 7.97 (brs, 1H, NH), 8.21 (d, $J=1.7$ Hz, 1H, 吡啶环), 8.44 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, 吡啶环)。

2.3.4 4-(4-氨基-3-氟苯氧基)-2-(甲基氨甲酰基)吡啶 (**6**) 的合成

将 1.0 g (0.079 mol) 4-氨基-3-氟苯酚溶于 20 mL 干燥的 DMA 中, 在冷水浴和氩气保护下, 向溶液中加入 0.9 g (0.083 mol) 叔丁醇钾, 搅拌约 25 min。然后加入 1.0 g (0.057 mol) 化合物 **5** 和 0.43 g (0.032 mol) 无水碳酸钾, 升温至 100°C 继续反应 3 h。冷却至室温, 加入 80 mL 水, 用 3×100 mL 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用 (3×300 mL) 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的粗品用硅胶柱层析纯化 [v (乙酸乙酯): v (石油醚) = 1:1], 得到 1.0 g 淡黄色固体 **6**, 收率为 67%, m.p. 143~144°C (乙酸乙酯-石油醚)。¹H NMR (DMSO, 400 MHz), δ : 2.79 (d, $J=4.8$ Hz, 3H, CH₃), 5.24 (br s, 2H, NH₂), 6.79 (dd, $J=2.2, 8.7$ Hz, 1H, ArH), 6.86 (t, $J=9.5$ Hz, 1H, ArH), 7.02 (dd, $J=2.3, 11.8$ Hz, 1H, ArH), 7.07 (dd, $J=2.5, 5.5$ Hz, 1H, 吡啶环), 7.36 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, 吡啶环), 8.47 (d, $J=5.6$ Hz, 1H, 吡啶环), 8.76 (d, $J=4.7$ Hz, 1H, NH)。

2.3.5 4-氯-3-三氟甲基苯基羧酸酯 (**8**) 的合成

向 60 mL 乙酸乙酯中加入 10.3 g (0.035 mol) 三光气, 搅拌溶解, 在冰浴下, 缓慢滴加 70 mL 溶有 4-氯-3-三氟甲基苯胺 9.7 g (0.05 mol) 的乙

酸乙酯溶液, 约 2 h 滴毕, 在室温下搅拌约 30 min, 缓慢升温至回流反应约 6 h, 减压蒸除溶剂, 用 Kogelrohr 将剩余物减压蒸馏, 收集 95~100°C/4 kPa 的馏分, 固化后得到 9.9 g 白色晶体 **8**, 收率为 90%, m.p. 37~38°C (文献^[7]值: m.p. 32~33°C)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.22 (dd, $J=2.3, 8.5$ Hz, 1H, ArH), 7.44 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, ArH), 7.48 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, ArH)。

2.3.6 瑞格拉非尼 (Regorafenib, **1**) 的合成

在氩气保护下, 将 0.89 g (0.04 mol) **8** 溶于 10 mL 干燥的二氯甲烷中, 在冰浴下, 快速滴加 1.0 g (0.038 mol) **6** 的二氯甲烷溶液, 滴毕, 在室温下搅拌 2 h, 抽滤, 得到灰白色固体, 用 DMF-H₂O 重结晶得到 1.41 g 淡棕色结晶 **1**, 收率为 77%, m.p. 206~207°C。¹H NMR (DMSO, 400 MHz), δ : 2.81 (d, $J=4.8$ Hz, 3H, CH₃), 7.08 (d, $J=9.6$ Hz, 1H, ArH), 7.19 (dd, $J=2.5, 5.6$ Hz, 1H, ArH), 7.34 (dd, $J=2.4, 11.6$ Hz, 1H, ArH), 7.43 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, ArH), 7.63 (s, 2H, ArH), 8.14~8.19 (m, 2H, 吡啶环), 8.54 (d, $J=5.6$ Hz, 1H, 吡啶环), 8.76 (s, 1H, NHCO), 8.79~8.81 (m, 1H, NH), 9.55 (s, 1H, NHCO)。

3 结果与讨论

3.1 催化剂对反应的影响

对于 4-氯-2-吡啶甲酰氯盐酸盐 (**3**) 的合成, 实际上是 2 个反应过程: 首先 2-吡啶甲酸的羧基被酰化生成酰氯盐酸盐, 然后该酰氯盐酸盐的吡啶环发生亲核加成-消除反应转化为 4-氯吡啶-2-碳酰氯盐酸盐 (**3**)。第二个反应过程非常缓慢, 在回流状态下需要 10 h 才转化 50% 左右, 而且之后不再继续转化; 但是加入溴化钠可以促使反应转化完全。笔者考察了加入溴化钠的量对反应完全所需时间的影响, 实验结果如表 1 所示。

由表 1 可以看出, 随着加入溴化钠的量的增加, 反应完全所需时间会明显缩短, 当 $n(\text{溴化钠}):n(2\text{-吡啶甲酸})=1:1$ 时, 时间最短; 当 $n(\text{溴化钠}):n(2\text{-吡啶甲酸})>1:1$ 时, 反应时间反而延长。考虑到催化量的溴化钠即可促使反应完全, 而且在操作中加入过多的溴化钠, 反应液中会有大量黄色固体, 不易于后处理, 所以一般选用 $n(\text{溴化钠}):n(2\text{-吡啶甲酸})=0.24:1$ 。

表 1 溴化钠与 2-吡啶甲酸的对比对反应时间的影响

Table 1 The Effect of the ratio of NaBr and 2-picolinic acid on the reaction time

序号	$n(\text{溴化钠}):n(\text{2-吡啶甲酸})$	加入溴化钠后至反应完全所需时间/h
1	0.16:1	12.0
2	0.24:1	10.0
3	0.50:1	7.0
4	1.00:1	1.5
5	1.20:1	3.0

3.2 合成工艺的优化

1) 对于 4-氯-2-(甲基氨甲酰基)吡啶 (**5**) 的合成, 首先将第一步反应所得的 4-氯-2-吡啶甲酰氯酸盐 (**3**) 转化为相应的甲酯盐酸盐 (**4**), 后处理过程中, 过滤除去在第一步制备 4-氯-2-吡啶甲酰氯酸盐的过程中产生的少量杂质, 保证了后续产物的纯度; 之后 4-氯吡啶-2-羧酸甲酯盐酸盐 (**4**) 直接与甲胺的水溶液反应, 即可得到化合物 **5**, 反应条件温和, 收率较高, 3 步反应总收率为 74% (以 2-吡啶甲酸计)。

2) 在制备 4-(4-氨基-3-氟苯氧基)-2-(甲基氨甲酰基)吡啶 (**6**) 的过程中, 文献^[4]中只加入叔丁醇钾的情况下, 反应需要 16 h 才能完成, 笔者在反应中加入约 0.5 倍当量的无水碳酸钾可以明显加快反应速度, 反应时间由 16 h 缩短至 3 h, 收率为 67%; 而且加入 3-氟-4-氨基苯酚的量至少为化合物 **5** 的 1.4 倍当量的时候, 才能使化合物 **5** 反应完全。

3) 对于 4-氯-3-三氟甲基苯异氰酸酯的合成, 文献^[7]中采用的溶剂是甲苯, 收率为 65%。笔者在实验操作时, 发现甲苯和 4-氯-3-三氟甲基苯异氰酸酯会产生共沸, 在减压蒸除甲苯的同时会带出部分 4-氯-3-三氟甲基苯异氰酸酯, 导致收率不高。之后笔者改用乙酸乙酯作为溶剂, 收率由 63% 提高到 90%。

4) 最后一步合成瑞格拉非尼 (Regorafenib), 文献^[4]用甲苯作溶剂, 在室温下搅拌反应约 72 h, 笔者改用二氯甲烷做溶剂, 在室温下搅拌反应约 2 h 即可反应完全, 后处理直接抽滤, 所得固体即为目标产物, 最后用 DMF-H₂O 重结晶得到淡棕色晶体, 操作简单, 收率由文献^[4]中的 47% 提高到 77%。

4 结论

1) 以 2-吡啶甲酸为原料, 考察了催化剂、溶剂等对合成工艺中反应的影响, 最终确定了较优的工艺条件来合成瑞格拉非尼 (Regorafenib), 并通过熔点和 ¹H NMR 对其进行了表征。该合成工艺总收率为 38%。

2) 该合成工艺反应条件温和、操作简便、收率稳定, 具有较好的应用价值。

参考文献:

- [1] Dirk S, Beate S. Regorafenib for cancer[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2012, 21 (6): 879-889.
- [2] Wilhelm S M, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity[J]. Int J Cancer, 2011, 129 (1): 245-255.
- [3] Klaus M, Annette F, Simone S, et al. A Phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(9): 2658-2667.
- [4] Dumas J. Fluoro substituted omega-carboxyaryl diphenyl urea for treatment of raf, VEGFR, PDGFR, p38 and flt-3 kinase-mediated diseases; US, 2005038080 A1[P]. 2005-02-17.
- [5] Stiehl J. Process for preparation of Regorafenib; WO, 2011128261 A1[P]. 2011-10-20.
- [6] Bankston D, Dumas J, Natero R, et al. A scalable synthesis of BAY 43-9006: A potent Rafkinase inhibitor for the treatment of cancer [J]. Org Process Res Dev, 2002, 6 (6): 777-781.
- [7] 赵乘有, 陈林捷, 许煦. 对甲苯磺酸索拉非尼的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2007, 38 (9): 614-616.
- [8] 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): 394-396.

欢迎投稿《精细化工中间体》

请登陆 <http://www.j-fci.com> 查阅稿件状态