中国医药工业杂志 Chinese Journal of Pharmaceuticals 2007, 38(11)

药物合成路线图解

舒尼替尼合成路线图解

方 正[1]，韦 萍[1]，杨 照[2]

（1. 南京工业大学制药与生命科学学院，江苏南京 210009；2. 中国药科大学药学院，江苏南京 210013）

中图分类号：R972 **文献标识码**：A **文章编号**：1001-8255(2007)11-0822-03

Graphical Synthetic Routes of Sunitinib

FANG Zheng[1], WEI Ping[1], YANG Zhao[2]

(1. College of Life Science and Pharmaceutical Engineering, Nanjing University of Teconology, Nanjing 210009;
2. College of Pharmacy, China Pharmaceutical of University, Nanjing 210013)

舒尼替尼(sunitinib，**1**)，化学名为*N*-[2-(二乙胺基)乙基]-5-[(*Z*)-5-氟-2,3-二氢-2-氧代-1*H*-吲哚-3-基亚甲基]-2,4-二甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺，是美国辉瑞公司研发的多靶点酪氨酸激酶受体抑制剂，其苹果酸盐于2006年在美国上市，临床用于治疗胃肠道基质肿瘤和转移性肾细胞癌。本品是一种新型双重作用及多靶点的口服药物，可抑制肿瘤生长和阻断肿瘤的血供，从而使肿瘤失去继续分裂和生长的能力，目前对其它多种肿瘤的治疗正处于临床研究阶段[1,2]。

本文综述了**1**的合成路线，首先介绍其关键中间体2,3-二氢-5-氟-2-吲哚酮(**2**)。

收稿日期：2007-07-16

作者简介：方 正(1979)，男，硕士，讲师，从事药物合成和有机化学研究。

Tel：025-83587331，013851791289

E-mail：fzcpu@163.com

1 2的合成(图1)

1.1 5-氟吲哚(**3**)与吡啶、溴素及溴化氢形成的三溴化吡啶鎓(**4**)反应得5-氟-3,3-二溴-2-吲哚酮(**5**)，**5**再经钯催化氢化脱溴得**2**[3]。

1.2 4-氟苯胺(**6**)和次氯酸叔丁酯(**7**)作用后，与2-甲硫基乙酸乙酯(**8**)环合得2,3-二氢-5-氟-3-甲硫基-2-吲哚酮(**9**)，**9**经Raney镍氢化得**2**[4]。

1.3 邻硝基苯乙酸(**10**)经还原后环合得*N*-羟基-2,3-二氢-2-吲哚酮(**11**)[5]，**11**经氟化试剂DAST(三氟化二乙胺基硫，**12**)氟代得**2**[6]。

1.4 5-氟靛红(**13**)经水合肼还原得**2**[7]。

1.5 2,4-二氟硝基苯(**14**)在强碱作用下与丙二酸二甲酯反应得2-(5-氟-2-硝基苯基)丙二酸二甲酯(**15**)，**15**经钯催化氢化后环合得2,3-二氢-5-氟-3-甲氧羰基- 2-吲哚酮(**16**)，3-位酯基水解后脱羧得**2**[8]。**15**也可与LiCl作用脱酯得5-氟-2-硝基苯乙酸甲

[15] (a) Ueda M, Nishimura M, Miyaura N. A palladium-catalyzed biaryl coupling of arylboronic acids in aqueous media using a gluconamide-substituted triphenyl phosphine(GLCAphos) ligand[J]. *SynLett*, 2000, (6): 856-858.

(b) Nishimura M, Ueda M, Miyaura N. Palladium-catalyzed biaryl-coupling reaction of arylboronic acids in water using hydrophilic phosphine ligands[J]. *Tetrahedron*, 2002, **58**(29): 5779-5787.

[16] Baleizao C, Corma A, Garcia H, *et al*. Oxime carbapalladacycle covalently anchored to high surface area inorganic supports or polymers as heterogeneous green catalysts for the Suzuki reaction in water[J]. *J Org Chem*, 2004, **69**(2): 439-446.

酯(**17**)，**17**经铁粉还原闭环得**2**[9]。

1.6 5-氟-2-甲基苯胺(**18**)经$(Boc)_2O$保护氨基得*N*-(5-氟-2-甲基苯基)氨甲酸叔丁酯(**19**)，**19**经异丁基锂作用，通入CO_2得5-氟-2-(叔丁氧甲酰胺基)苯乙酸(**20**)，**20**在酸性条件下脱氨基保护基并环合得**2**[10]。

2 1的合成(图2)

2.1 乙酰乙酸叔丁酯(**21**)在亚硝酸钠和乙酸作用下肟化得**22**，**22**的肟基还原为氨基后与乙酰乙酸乙酯(**23**)环合得吡咯化合物**24**[11,12]。酸性条件下选择性水解、脱羧，得**25**，**25**在$POCl_3$和DMF作用下在5-位引入醛基得**26**，**26**在碱性条件下水解得5-醛基-2,4-二甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸(**27**)[12,13]。也可以由**24**直接经原甲酸三乙酯和三氟乙酸作用得**26**，再水解得**27**[11]。**27**与**2**经羟醛缩合得**30**，再与*N*,*N*-二乙基乙二胺(**28**)进行酰胺化反应得**1**[11,13]。**27**也可先与**28**进行酰胺化得过渡态**29**后与**2**缩合得**1**[12,14]。

也可由**23**经亚硝酸钠和乙酸肟化，再经还原后闭环得吡咯化合物**31**[15]，再经选择性水解得**32**后于酸性条件下脱羧得**25**[16]。

2.2 二乙烯酮(**33**)与**28**反应得到**34**，与**22**进行环合得吡咯化合物**35**，酸性条件下水解脱羧得**36**，**36**依次与氯甲烯基二甲基氯化铵(**37**)和**2**反应得**1**[12,17]。

35也可在原甲酸三乙酯和三氟乙酸作用下将叔丁酯直接转化为醛基得**38**，再与**2**进行羟醛缩合得**1**[17]。

(文献检索至CA2007年第**146**卷)

参考文献：

[1] Patyna S, Laird AD, Mendel DB, *et al*. SU14813: a novel multiple receptor tyrosine kinase inhibitor with potent antiangiogenic and antitumor activity[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, **5**(7): 1774-1782.

[2] Izzedine H, Buhaescul I, Rixe O, *et al*. Sunitinib malate[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007, **60**(3): 357-364.

[3] Marfat A, Carta MP. Oxidation of indoles with pyridinium bromide perbromide. A simple and efficient synthesis of 7-azaoxindoles[J]. *Tetrahedron Lett*, 1987, **28**(35): 4027-4030.

[4] Kadin SB. 1,3-Disubstituted 2-oxindoles as analgesic and antiinflammatory agents: US, 4721712[P]. 1988-01-26. (CA 1988, **109**: 210892)

[5] William B, Kenneth HC. Cyclic hydroxamic acids derived from indole [J]. *J Am Chem Soc*, 1956, **78**(1): 221-224.

[6] Kikukawa Y. New process for producing fluorinated aromatic compound: JP, 6135856[P]. 1994-05-17.

[7] Tang PC, Miller T, Li X, *et al*. Pyrrole substituted 2-indolinone protein kinase inhibitors: WO, 2001060814[P]. 2001-08-23. (CA 2001, **135**: 195497)

[8] Harada K, Nishino S, Hirotsu K, *et al*. Process for producing 5-fluorooxyindole and for producing intermediates therefor: WO, 2002006228[P]. 2002-01-24. (CA 2002, **136**: 102284)

[9] Quallich GJ. A general oxindole synthesis[J]. *Synthesis*, 1993, (7): 51-53.

[10] Robin DC, Joseph MM, Lawrence EF, *et al*. Preparation of indoles and oxindoles from *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-alkylanilines [J]. *Synthesis*, 1991, (10): 871-877.

[11] Sun L, Liang C, Shirazian S, *et al*. Discovery of 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindol-(3*Z*)- ylidenemethyl]-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl) amide, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial and platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase[J]. *J Med Chem*, 2003, **46**(7): 1116-1119.

[12] Manley JM, Kalman MJ, Conway BG, *et al*. Early amidation approach to 3-[(4-amido) pyrrol-2-yl]-2-indolinones[J]. *J Org Chem*, 2003, **68**(16): 6447-6450.

[13] Murray L, O'Farrell A-M, Abrams T. Treatment of excessive osteolysis with indolinone compounds: US, 2004209937[P]. 2004-10-21. (CA 2004, **141**: 366237)

[14] Vaidyanathan R, Kalthod VG, Ngo DP, *et al*. Amidations using *N*,*N*'-carbonyldiimidazole: remarkable rate enhancement by carbon dioxide[J]. *J Org Chem*, 2004, **69**(7): 2565-2568.

[15] Cooney JV, Beal EJ, Hazlett RN. The synthesis of Knorr's pyrrole by inverse addition[J]. *Org Prep Proced Int*, 1983, **15**(4): 292-295.

[16] Cordell GA. 2-Halopyrroles[J]. *J Org Chem*, 1975, **40**(22): 3161-3169.

[17] Havens JL, Vaidyanathan R. Method of synthesizing indolinone compounds: US, 2006009510[P]. 2006-01-12. (CA 2006, **144**: 108206)

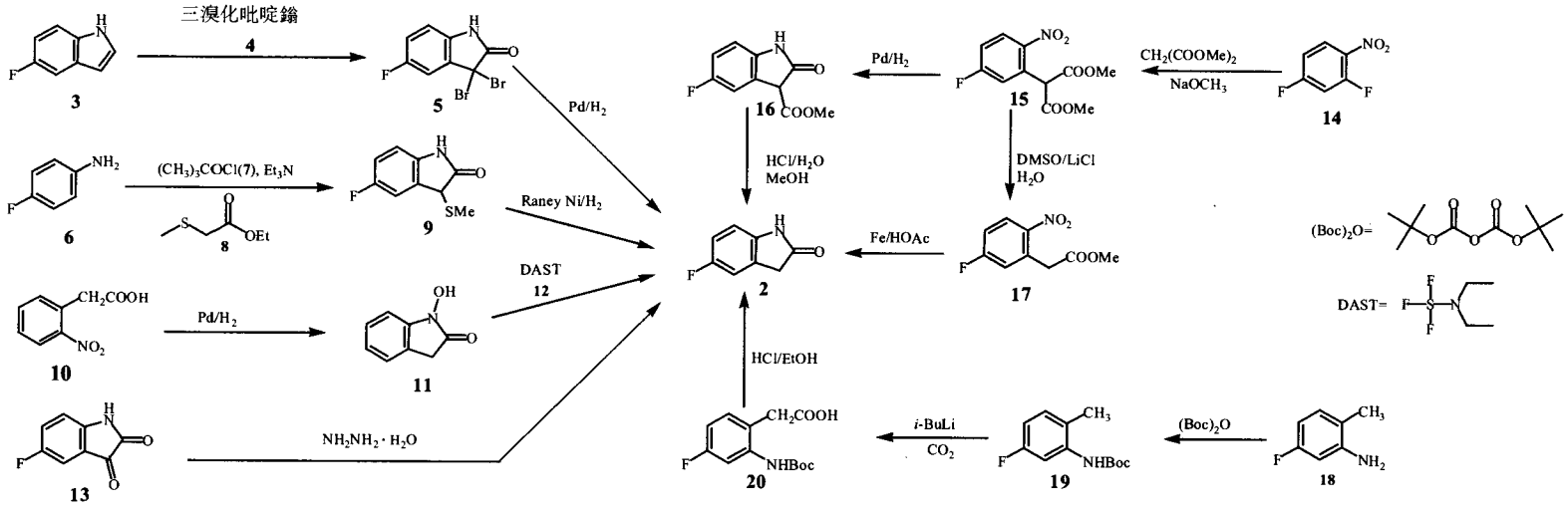

图1 2的合成路线

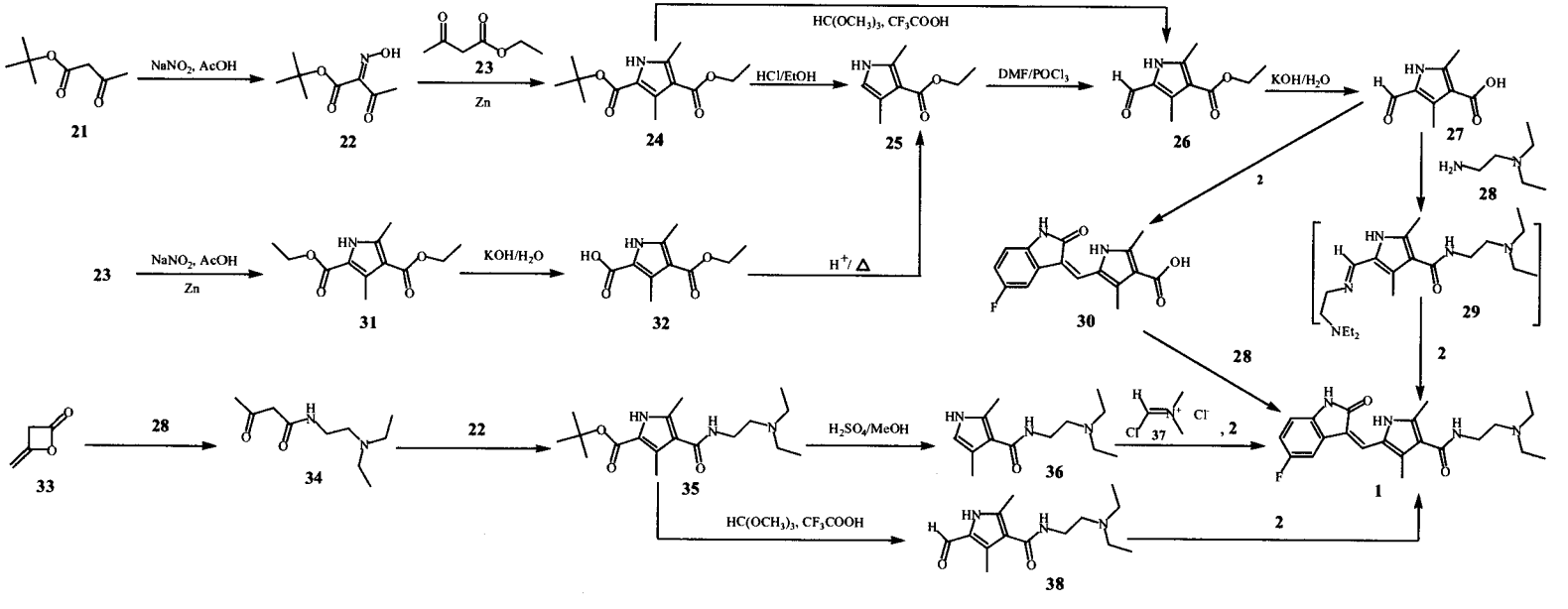

图2 1的合成路线图解