
 药物合成路线图解

文章编号: 1001-8255(2002)10-0519-02

舒马曲坦合成路线图解

Graphical Synthetic Routes of Sumatriptan

王岐强, 王 鹏*

(北京理工大学化工与材料学院, 北京 100081)

WANG Qi-Qiang, WANG Peng*

(School of Chemical Engineering and Material Science, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081)

中图分类号: R973+.2

文献标识码: B

舒马曲坦(sumatriptan, 商品名 Imitrex, **1**), 化学名为 3-(2-(二甲氨基)乙基)-*N*-甲基-1*H*-吲哚-5-甲磺酰胺, 由英国葛兰素公司研制, 并于 1991 年 2 月在荷兰等国上市^[1], 是用于治疗急性偏头痛的首个曲坦类药物。2000 年上半年在全球的销售额达到 3.27 亿美元^[2]。本品可选择性收缩颅脑中过度扩张的血管, 从而迅速缓解严重的头痛发作。其合成路线主要有以下几种:

1. 典型的 Fischer 吲哚环合法^[3]。由对硝基苄氯(**2**)与亚硫酸钠反应生成磺酸钠盐 **3**, 先后经氯化亚砷和甲胺处理得到磺酰胺 **4**, 然后用钨/碳催化还原硝基得到 **5**^[4], **5** 再经重氮化及 SnCl₂ 处理得到取代苯肼的盐酸盐 **6**, **6** 与缩醛 **7** 缩合生成脞 **8**, **8** 在 Fischer 吲哚环合法条件下生成 **1**^[5]。

2. 改进的 Grandberg 吲哚环合法^[6]。先由 4-氯丁醛与亚硫酸钠反应得到化合物 **9**, 再与路线 1 中得到的 **6** 反应得到化合物 **10**, **10** 再进行还原性甲基化反应得到 **1**^[7]。

3. 路线 1 中得到的磺酰胺 **4** 与氯甲酸乙酯反应得到 **11**, **11** 再进行类似路线 1 的硝基还原、重氮化后得到重氮盐 **15**, **15** 再经还原得到 **12**, **12** 与缩醛 **7** 反应得到脞 **13**, **13** 在 Fischer 吲哚环合法条件下得到 **14**, **14** 去保护基后得到 **1**^[8]。

4. 利用 Japp-Klingemann 反应^[9]。路线 3 中得到的 **15** 与化合物 **16**^[10] 缩合得到脞 **17**, **17** 在 Fischer 吲哚环合法条件下环合为 **18**, **18** 经去氮上的保护基及水解吲哚 2 位上的酯基后得到 **19**, **19** 再脱去

吲哚 2 位上的羧基得到 **1**^[11]。

5. 化合物 **20** 先后与草酰氯及二甲胺反应得到 **21**, **21** 以 LiAlH₄ 还原为 **22**, **22** 先后与 NaH 和溴化苄反应得 **23**, **23** 与化合物 **24** 反应得到 **25**, **25** 经氰基水解、脱吲哚环氮上保护基后即可得到 **1**^[12]。

(本文资料查至 CA2001 年第 134 卷)

参考文献:

- [1] 付剑亮, 刘 雨, 李松奎. 舒马曲坦注射剂与麦角胺咖啡因片剂治疗偏头痛的比较[J]. 中国新药与临床杂志, 1999, **18**(2): 82-83.
- [2] 宋 语. 世界公司 2000 年上半年业绩[J]. 上海医药情报研究, 2000, **3**: 27-33.
- [3] Robinson B. The Fischer Indoles Synthesis [M]. New York: Wiley-Interscience, 1982.
- [4] Macor JE, Blank DH, Post RJ, *et al.* The synthesis of a conformationally restricted analog of the anti-migraine drug sumatriptan [J]. Tetrahedron Lett, 1992, **33** (52): 8011-8014.
- [5] Glaxo Group Ltd. Preparation of indole derivatives [P]. GB: 2165222A, 1983-06-07. (CA 1986, **105**: P78831c)
- [6] Grandberg II. Tryptumines and related structures from γ - and β -holocarlonyl compounds and arylhydrazines[J]. Zh Org Khim, 1983, **19**: 2439-2445.
- [7] Glaxo Group Ltd. Preparation of indole derivatives [P]. EP: 462837A2, 1991-06-20. (CA 1992, **116**: 106088)
- [8] Bela P, Bitter I, Csada S, *et al.* Synthesis of 5-substituted indole derivatives. I. An improved method for the synthesis of sumatriptan [J]. Heterocycles, 1998, **48**(6): 1139-1149.
- [9] Phillips RR. The Japp-Klingemann reaction [J]. Organic Reactions, 1959, **10**: 143-178.

收稿日期: 2001-08-07

作者简介: 王岐强(1975), 男, 硕士研究生, 专业方向: 医药及杂环化合物的研究。

Tel: 010-68943272

E-mail: wqqb@263.net

- [10] Moloney GP, Robertson AD, Martin GR, *et al.* [J]. Med Chem. 1997, **40**:2347-2362.
- [11] Bela P, Bitter I, Harsanyi K, *et al.* Synthesis of 5-substituted indole derivatives. II. Synthesis of sumatriptan through the Japp-Klingemann reaction [J].

Heterocycles, 2000, **53**(3):665-673.

- [12] Pfizer Inc. Process for the production of indole derivatives [P]. WO: 9902493. 1998-06-16. (CA 1999, **130**: 139254)

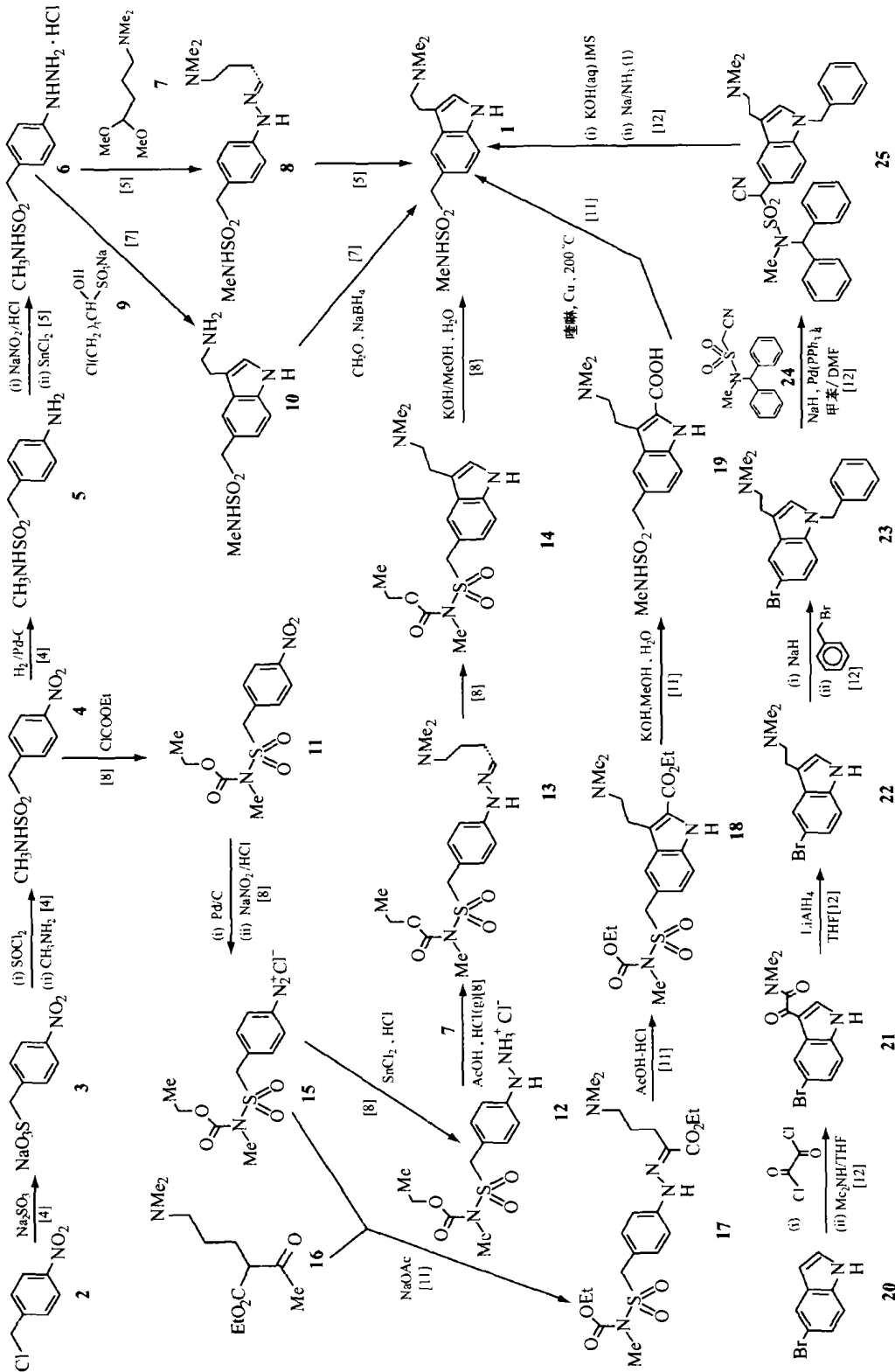


图 1 舒马曲坦合成路线图解