

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 009 704**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2016 E 20186783 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2025 EP 3747864**

54 Título: **Un método para preparar (Z)-3-[[4-[metil[2-(4-metil-1-piperazinil)acetil]amino]fenil]amino]fenilmetileno]-oxindol-6-carboxilato de metilo (intedanib,**

30 Prioridad:

**29.07.2015 CZ 20155270**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**31.03.2025**

73 Titular/es:

**MIDAS PHARMA GMBH (100.00%)  
Rheinstrasse 49  
55218 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**MECA, LUDEK**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 3 009 704 T3

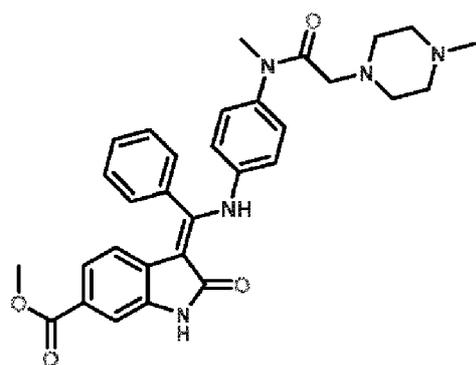
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Un método para preparar (Z)-3-[[4-[metil[2-(4-metil-1-piperazinil)acetil]amino]fenil]amino]fenilmetileno)-oxindol-6-carboxilato de metilo (intedanib, nintedanib)

## Campo de la invención

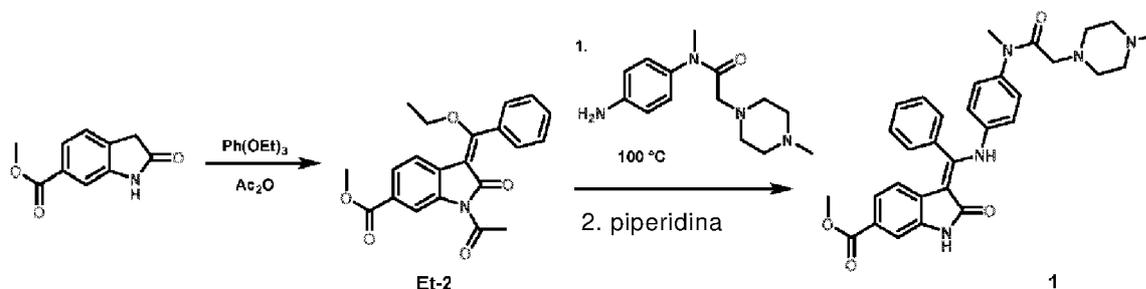
- 5 La invención se refiere a un método para sintetizar (Z)-3-[[4-[metil[2-(4-metil-1-piperazinil)acetil]amino]fenil]amino]fenilmetileno)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 1, conocido con el nombre genérico de intedanib o nintedanib.



- 10 El intedanib es un inhibidor combinado del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) y del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) que se usa como antagonista selectivo del receptor de la proteína tirosina quinasa. Está diseñado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (IPF) y, en combinación con otros ingredientes activos, también para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer. La combinación de intedanib con docetaxel está diseñada para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

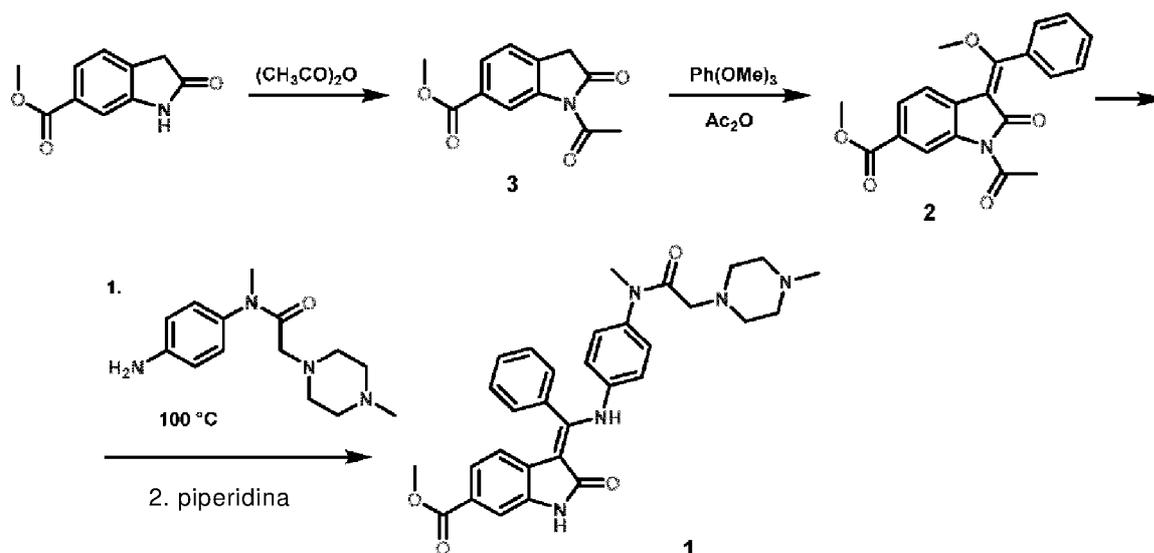
## 15 Antecedentes de la invención

La preparación del intedanib de fórmula 1 se describe por primera vez en la solicitud de patente WO0127081 (esquema 1).



- 20 En esta síntesis, el oxindol-6-carboxilato de metilo se convierte en (E)-1-acetil-3-(etoxifenilmetileno)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula Et-2 con un rendimiento del 61 %. El compuesto Et-2 reacciona posteriormente con la N-(4-aminofenil)-N,4-dimetil-1-piperazina acetamida y después, sin aislamiento del intermedio, con piperidina, produciendo el intedanib de fórmula 1. No se menciona el rendimiento de esta etapa de reacción.

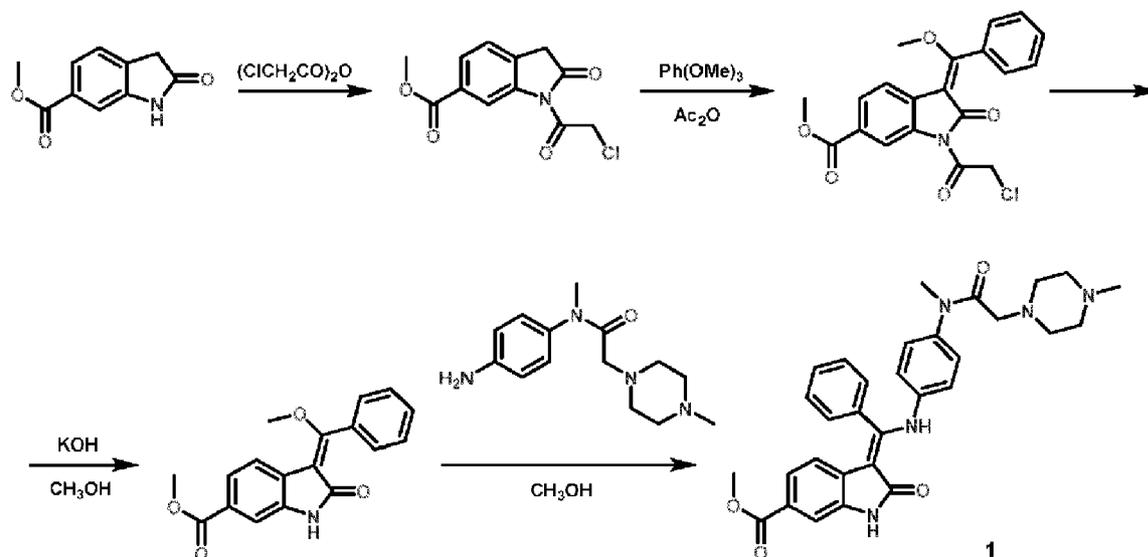
Una modificación de la preparación de intedanib 1 mencionada anteriormente se publicó en J. Med. Chem. 2009, 52, 4466-4480 (Esquema 2).



Esquema 2

Allí, el oxindol-6-carboxilato de metilo se convierte primero en 1-acetil-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 3 con un rendimiento del 73 %. El intermedio 3 se convierte entonces en (E)-1-acetil-3-(metoxifenilmetil)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 2 sin que se mencione el rendimiento. El compuesto 2 reacciona posteriormente con N-(4-aminofenil)-N,4-dimetil-1-piperazina acetamida y después, sin aislamiento del intermedio, con piperidina, produciendo intedanib de fórmula 1. El rendimiento de este paso de reacción es del 77 %. Un punto débil de la síntesis mencionada anteriormente es un rendimiento relativamente bajo del compuesto 3 en la primera etapa. Un inconveniente importante de la síntesis mencionada anteriormente es el uso de la dimetilformamida tóxica como disolvente y de la piperidina tóxica como base en la última etapa.

Un método de preparación de intedanib de fórmula 1 adecuado para la producción industrial se describe en la solicitud de patente WO2009071523 (esquema 3).



Esquema 3

El oxindol-6-carboxilato de metilo se convierte primero en 1-cloroacetil-oxindol-6-carboxilato de metilo con un rendimiento del 93,5 %. Le sigue una reacción de este compuesto con ortobenzoato de trimetilo, que produce (E)-1-cloroacetil-3-(metoxifenilmetil)-oxindol-6-carboxilato de metilo con un rendimiento del 91,7 %. A continuación, se elimina el grupo cloroacetilo, produciendo (E)-3-(metoxifenilmetil)-oxindol-6-carboxilato de metilo con un rendimiento del 94,6 % y, finalmente, una reacción de este compuesto con la N-(4-aminofenil)-N,4-dimetil-1-piperazina acetamida

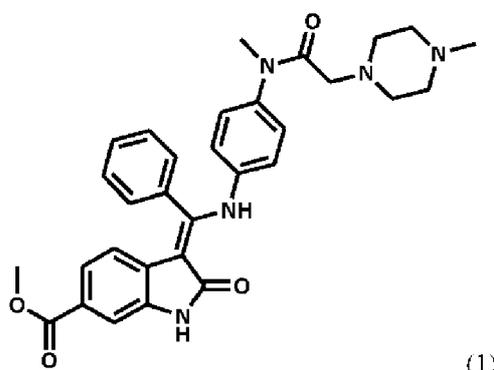
proporciona el intedanib de fórmula 1 con un rendimiento del 89 %. Un punto débil de la síntesis mencionada anteriormente es el uso del caro cloroacetanhídrido como agente acilante en la primera etapa. Una desventaja considerable de la síntesis mencionada anteriormente es la formación del cloroacetato de metilo tóxico como producto secundario en la tercera etapa.

- 5 El IPCOM000241006D (XP009191829, IP.COM JOURNAL, vol. 15, n.º 4A, 1 de enero de 2015, páginas 7-8) se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de indolinona.

Xu et al. J. Label Comp. Radiopharm 2015, 58 308-312 se refiere al diseño, la síntesis y la evaluación biológica del nintedanib deuterado para mejorar las propiedades farmacocinéticas. El documento WO 2012/068441 A2 se refiere a sales de intedanib y formas en estado sólido de las mismas.

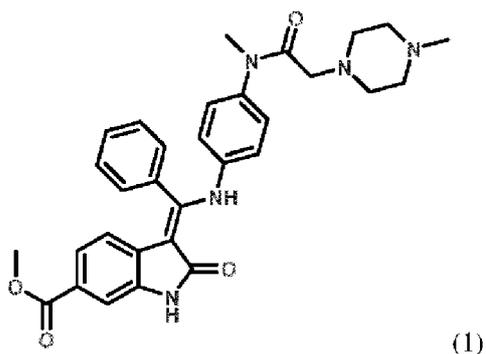
10 **Sumario de la invención**

La invención proporciona un método para preparar (Z)-3-[[4-[metil2-(4-metil-1-piperazinil)acetil]amino]fenil]amino]fenilmetilen)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 1, que comprende:

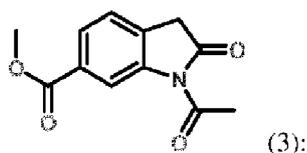


- 15 hacer reaccionar el (E)-1-acetil-3-(metoxifenilmetilen)-oxindol-6-carboxilato de fórmula 2 con N-(4-aminofenil)-N,4-dimetil-1-piperazina acetamida y, posteriormente, hacer reaccionar con una base adecuada en un disolvente adecuado, caracterizado por que la reacción se lleva a cabo sin aislar el intermedio y la base se selecciona de un hidróxido alcalino, un terc-butóxido de potasio y un etóxido de sodio, y porque el disolvente se selecciona de alcoholes alifáticos C1 a C4 y sus mezclas.

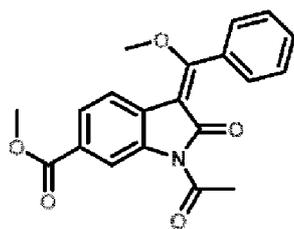
- 20 La invención proporciona un método para preparar (Z)-3-[[4-[metil2-(4-metil-1-piperazinil)acetil]amino]fenil]amino]fenilmetilen)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 1, que comprende:



- a) una reacción de oxindol-6-carboxilato de metilo con anhídrido acético a una temperatura de 130-140 °C, proporcionando 1-acetil-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 3



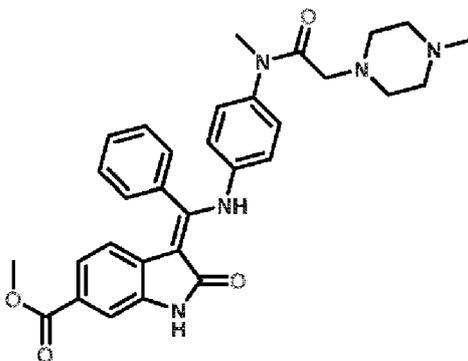
- 25 b) una reacción del 1-acetil-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 3 con ortobenzoato de trimetilo y anhídrido acético en presencia de tolueno, proporcionando (E)-1-acetil-3-(metoxifenilmetilen)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 2



(2);

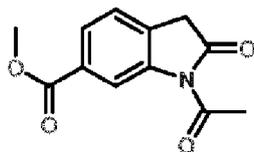
c) una reacción del (E)-1-acetil-3-(metoxifenilmetileno)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 2 con la N-(4-aminofenil)-N,4-dimetil-1-piperazina acetamida y, posteriormente, con una base adecuada en un disolvente adecuado, sin aislar el intermedio, proporcionando (Z)-3-[[4-[metil[2-(4-metil-1-piperazinil)acetil]amino]fenil]amino]fenilmetileno)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 1, en donde se usa un hidróxido alcalino o un alcóxido alcalino como base adecuada, preferiblemente hidróxido de potasio, terc-butóxido de potasio o etóxido de sodio. Los disolventes que son adecuados para esta reacción son alcoholes alifáticos C1 a C4, éteres, ciclohexano, tolueno, xileno y sus mezclas. Preferiblemente, se puede usar un disolvente del grupo de metanol, etanol, tetrahidrofurano, terc-butil metil éter, dioxano, 1,2-dimetoxietano, bis (2-metoxietil) éter y sus mezclas.

10 También se proporciona un método para preparar (Z)-3-[[4-[metil[2-(4-metil-1-piperazinil)acetil]amino]fenil]amino]fenilmetileno)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 1, caracterizado por que comprende:



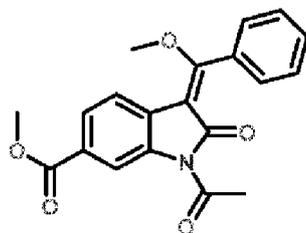
(1)

a) una reacción de oxindol-6-carboxilato de metilo con anhídrido acético a una temperatura de 130 a 140 °C, proporcionando 1-acetil-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 3



(3);

b) una reacción del 1-acetil-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 3 con ortobenzoato de trimetilo y anhídrido acético en presencia de tolueno, proporcionando (E)-1-acetil-3-(metoxifenilmetileno)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 2



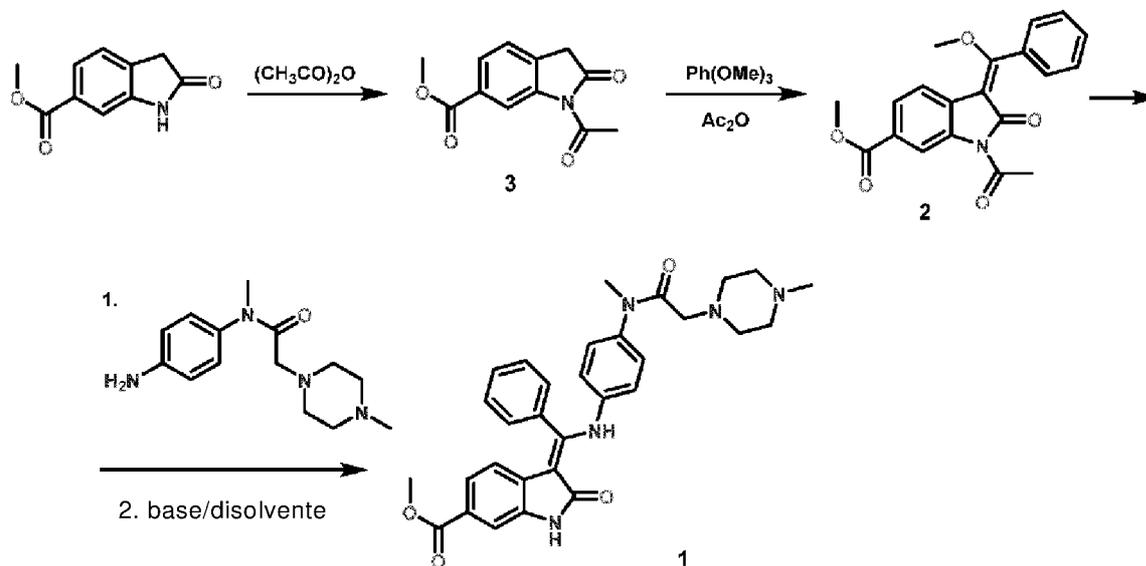
(2);

20 c) una reacción del (E)-1-acetil-3-(metoxifenilmetileno)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 2 con la N-(4-aminofenil)-N,4-dimetil-1-piperazina acetamida y, posteriormente, con una base adecuada en un disolvente adecuado, sin aislar el intermedio, proporcionando (Z)-3-[[4-[metil[2-(4-metil-1-piperazinil)acetil]amino]fenil]amino]fenilmetileno)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 1, en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 50 a 100°C.

25 En las realizaciones del método anterior, el hidróxido alcalino es hidróxido de potasio y el alcóxido alcalino es terc-butóxido de potasio o etóxido sódico.

**Descripción detallada de la invención**

La invención proporciona un método para preparar intedanib de fórmula 1 a partir de oxindol-6-carboxilato de metilo, en donde el oxindol-6-carboxilato de metilo se convierte primero en 1-acetil-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 3, el (E)-1-acetil-3-(metoxifenilmetileno)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 2 se prepara a partir del compuesto 3 y, finalmente, el compuesto 2 se convierte en intedanib de fórmula 1 (Esquema 4).



Esquema 4

La preparación del 1-acetil-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 3 se lleva a cabo mediante el tratamiento con anhídrido acético del oxindol-6-carboxilato de metilo. Se ha observado un alto rendimiento de 1-acetil-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 3 (87 %).

La preparación del compuesto 2 se lleva a cabo mediante el tratamiento con anhídrido acético y ortobenzoato de trimetilo del 1-acetil-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 3. Se ha observado un alto rendimiento de (E)-1-acetil-3-(metoxifenilmetileno)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 2 (83 a 85 %).

La preparación del intedanib de fórmula 1 se lleva a cabo mediante el tratamiento con N-(4-aminofenil)-N,4-dimetil-1-piperazina acetamida del (E)-1-acetil-3-(metoxifenilmetileno)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 2 y posterior reacción con una base adecuada en un disolvente adecuado sin aislar el intermedio.

Se ha observado que la reacción proporciona el producto deseado de fórmula 1 con un rendimiento sorprendentemente alto (del 88 al 90 %) y una pureza química (pureza por HPLC del 99,80 al 99,86 %).

Las bases que son adecuadas para la reacción son hidróxidos alcalinos y alcóxidos alcalinos. Ventajosamente, se pueden usar hidróxido de potasio, terc-butóxido de potasio o etóxido de sodio. Los disolventes que son adecuados para esta reacción son alcoholes alifáticos C1 a C4, éteres, ciclohexano, tolueno, xileno y sus mezclas. Preferiblemente, se puede usar un disolvente del grupo de metanol, etanol, tetrahydrofurano, terc-butilmetil éter, dioxano, 1,2-dimetoxietano, bis (2-metoxietil) éter y sus mezclas.

Una temperatura adecuada para llevar a cabo la reacción es de 50 a 100°C.

Una ventaja del proceso de síntesis de intedanib según la presente invención es un alto rendimiento de la reacción y una alta pureza química en comparación con la preparación según J. Med. Chem. 2009, 52, 4466-4480 (mencionando el rendimiento del 77 %; sin mencionar la pureza del intedanib). Un punto débil considerable de la síntesis según J. Med. Chem. 2009, 52, 4466-4480, es el uso de la tóxica dimetilformamida como disolvente y de la tóxica piperidina como base en la última etapa. En el proceso de síntesis según la presente invención, el metanol o etanol tecnológicamente más adecuados se usa preferiblemente como disolvente y, en la última etapa de síntesis, se usan bases fácilmente disponibles y respetuosas con el medio ambiente (hidróxidos alcalinos, alcóxidos alcalinos) en lugar de la piperidina tóxica. En comparación con el documento WO2009071523, el proceso de síntesis de intedanib según la presente invención es una etapa más corta, mientras que, en lugar del cloroacetato de metilo tóxico, proporciona el acetato de metilo no tóxico como subproducto. La síntesis también es conveniente desde el punto de vista económico, ya que evita el uso del caro cloroacetanhídrido como agente acilante.

**Ejemplos**

Los análisis por HPLC de lotes individuales de intedanib de fórmula 1 se realizaron con detección UV a 254 nm; columna Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm; longitud de columna 100 mm; diámetro interior de la columna 2,1 mm; temperatura 40°C; caudal 0,4 ml/min; fase móvil A: tampón de fosfato (1,32 g (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> disueltos en 1000 ml de agua, ajustado a pH 8,5 ± 0,05 con un 25 % de amoniaco); fase móvil B: acetonitrilo; elución en gradiente: 83 % A + 17 % B al principio y a los 0,8 min, 55 % A + 45 % B a los 7 min, 30 % A + 70 % B a los 12 min y 83 % A + 17 % B a los 13 y 14 min. El tiempo de retención típico del intedanib 1 en estas condiciones fue de 6,9 min.

El (E)-1-acetil-3-(metoxifenilmetileno)-oxindol-6-carboxilato de metilo de partida y la N-(4-aminofenil)-N,4-dimetil-1-piperazina acetamida se prepararon según G. J. Roth et al., J. Med. Chem. (2009, 52, 4466-4480).

10 *Ejemplo 1***Preparación de 1-acetil-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 3**

Una mezcla de oxindol-6-carboxilato de metilo (11,47 g) y acetanhídrido (32 ml) se agitó a la temperatura del baño de 138°C; se produjo una solución roja transparente en 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 138 °C durante 6 h, después se dejó reposar a 20 °C durante 4 h y la cristalización del producto se completó en 2 h a 10 °C. El producto se separó por filtración, se lavó con éter de petróleo y finalmente con metanol glacial. El rendimiento fue de 12,15 g (87 %) de cristales rojizos.

*Ejemplo 2***Preparación de (E)-1-acetil-3-(metoxifenilmetileno)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 2**

Una mezcla de 1-acetil-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 3 (1,75 g), tolueno (5 ml) y acetanhídrido (2,5 ml) se agitó en un matraz equipado con una pequeña columna Vigreux y un adaptador de destilación a 110 °C durante 5 minutos, produciendo una solución turbia de color rojo anaranjado. A la temperatura de 110 °C, se añadió gota a gota ortobenzoato de trimetilo (3,1 ml) a la mezcla de reacción, seguido de tolueno (3 ml), por medio de una jeringa equipada con una aguja que llegaba al matraz. La temperatura del baño se aumentó lentamente para destilar lentamente el acetato de metilo producido. Tras destilar durante 4 h, la temperatura del baño fue de 122°C y el volumen del destilado fue de 1,5 ml.

La mezcla de reacción se dejó reposar a 20°C durante 4 h y la cristalización del producto se completó en 2 h a 10°C. El producto se separó por filtración, se lavó con tolueno y finalmente con una mezcla de tolueno y acetato de etilo (1:1). El rendimiento fue de 2,19 g (83 %) de un polvo de color beige.

*Ejemplo 3*30 **Preparación de (E)-1-acetil-3-(metoxifenilmetileno)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 2**

Una mezcla de 1-acetil-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 3 (7,00 g), tolueno (20 ml) y acetanhídrido (9,8 ml) se agitó en un matraz equipado con una pequeña columna Vigreux y un adaptador de destilación a 110°C durante 5 min, produciendo una solución turbia de color rojo anaranjado. A la temperatura de 110 °C, se añadió gota a gota ortobenzoato de trimetilo (12,4 ml) a la mezcla de reacción, seguido de tolueno (16 ml), por medio de una jeringa equipada con una aguja que llegaba al matraz. La temperatura del baño se aumentó lentamente para destilar lentamente el acetato de metilo producido. Tras destilar durante 4 h, la temperatura del baño fue de 125°C y el volumen del destilado fue de 6,5 ml. La mezcla de reacción se dejó reposar a 20°C durante 4 h y la cristalización del producto se completó en 2 h a 10°C. El producto se separó por filtración, se lavó con tolueno y finalmente con una mezcla de tolueno y acetato de etilo (1:1). El rendimiento fue de 8,94 g (85 %) de un polvo de color beige.

40 *Ejemplo 4***Preparación de (Z)-3-[[4-[metil[2-(4-metil-1-piperazinil)acetil]amino]fenil]amino]fenilmetileno)-oxindol-6-carboxilato (intedanib) de fórmula 1**

Una mezcla de (E)-1-acetil-3-(metoxifenilmetileno)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 2 (0,35 g), N-(4-aminofenil)-N,4-dimetil-1-piperazina acetamida (0,27 g) y metanol (2,5 ml) se agitó a reflujo durante 5 h. La temperatura del baño se redujo a 70 °C y, a esta temperatura, se añadió gota a gota una solución de KOH (que contenía un 85 % de KOH; 0,040 g) en metanol (0,60 ml). Tras añadir 0,10 ml de solución de KOH, se detuvo la adición. La mezcla de reacción se agitó de 70 a 60°C durante 30 min, después se dejó reposar a 20°C durante 2 h y la cristalización del producto se completó en 2 h a 10°C. El producto se separó por filtración, se lavó con metanol glacial dos veces y se secó al aire. El rendimiento fue de 0,47 g (88 %) de un polvo amarillo. Pureza por HPLC 99,81 %.

50

*Ejemplo 5***Preparación de (Z)-3-[[4-[metil[2-(4-metil-1-piperazinil)acetil]amino]fenil]amino]fenilmetilen)-oxindol-6-carboxilato (intedanib) de fórmula 1**

5 Una mezcla de (E)-1-acetil-3-(metoxifenilmetilen)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 2 (7,03 g), N-(4-aminofenil)-N,4-dimetil-1-piperazina acetamida (5,30 g) y metanol (50 ml) se agitó a reflujo durante 5 h. La temperatura del baño se redujo a 70 °C y, a esta temperatura, se añadió gota a gota una solución de KOH (que contenía un 85 % de KOH; 0,13 g) en metanol (2 ml). La mezcla de reacción se agitó de 70 a 60°C durante 30 min, después se dejó reposar a 20°C durante 2 h y la cristalización del producto se completó en 2 h a 10°C. El producto se separó por filtración, se lavó con metanol glacial dos veces y se secó al aire. El rendimiento fue de 9,71 g (90 %) de un polvo amarillo. Pureza por HPLC 99,86 %.

*Ejemplo 6***Preparación de (Z)-3-[[4-[metil[2-(4-metil-1-piperazinil)acetil]amino]fenil]amino]fenilmetilen)-oxindol-6-carboxilato (intedanib) de fórmula 1**

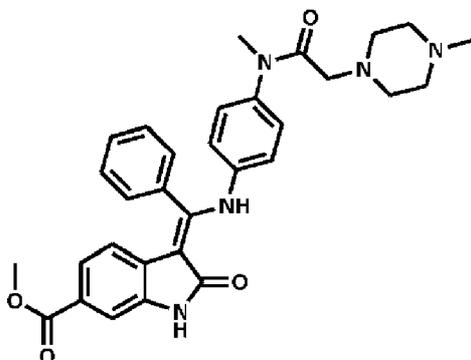
15 Una mezcla de (E)-1-acetil-3-(metoxifenilmetilen)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 2 (0,35 g), N-(4-aminofenil)-N,4-dimetil-1-piperazina acetamida (0,27 g) y metanol (2,5 ml) se agitó a reflujo durante 5 h. La temperatura del baño se redujo a 70 °C y a esta temperatura se añadió gota a gota una solución de KO<sup>t</sup>Bu (0,068 g) en metanol (0,60). Tras añadir 0,10 ml de solución de KO<sup>t</sup>Bu, se detuvo la adición. La mezcla de reacción se agitó de 70 a 60°C durante 30 min, después se dejó reposar a 20°C durante 2 h y la cristalización del producto se completó en 2 h a 10°C. El producto se separó por filtración, se lavó con metanol glacial dos veces y se secó al aire. El rendimiento fue de 0,48 g (89 %) de un polvo amarillo. Pureza HPLC 99,83 %.

*Ejemplo 7***Preparación de (Z)-3-[[4-[metil[2-(4-metil-1-piperazinil)acetil]amino]fenil]amino]fenilmetilen)-oxindol-6-carboxilato (intedanib) de fórmula 1**

25 Una mezcla de (E)-1-acetil-3-(metoxifenilmetilen)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 2 (0,35 g), N-(4-aminofenil)-N,4-dimetil-1-piperazina acetamida (0,27 g) y metanol (2,5 ml) se agitó a la temperatura del baño de 80°C durante 5 h. La temperatura del baño se redujo a 70 °C y a esta temperatura se añadió gota a gota una solución al 2 % de NaOEt en etanol (0,43 ml). La mezcla de reacción se agitó de 70 a 60°C durante 30 min, después se dejó reposar a 20°C durante 2 h y la cristalización del producto se completó en 2 h a 10°C. El producto se separó por filtración, se lavó con metanol glacial dos veces y se secó al aire. El rendimiento fue de 0,47 g (88 %) de un polvo amarillo. Pureza HPLC 99,8 %.

## REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar (Z)-3-[[4-[metil[2-(4-metil-1-piperazinil)acetil]amino]fenil]amino]fenilmetileno]-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 1, que comprende:



- 5 hacer reaccionar el (E)-1-acetil-3-(metoxifenilmetileno)-oxindol-6-carboxilato de metilo de fórmula 2 con N-(4-aminofenil)-N,4-dimetil-1-piperazina acetamida y, posteriormente, hacer reaccionar con una base adecuada en un disolvente adecuado, caracterizado por que la reacción se lleva a cabo sin aislar el intermedio y la base se selecciona de un hidróxido alcalino, un terc-butóxido de potasio y un etóxido de sodio, y porque el disolvente se selecciona de alcoholes alifáticos C1 a C4 y sus mezclas.
- 10 2. El método según la reivindicación 1, caracterizado por que el hidróxido alcalino es hidróxido de potasio.
3. El método según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que el disolvente se selecciona del grupo de metanol, etanol y sus mezclas.
4. El método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 50 a 100°C.