



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105461609 B

(45)授权公告日 2019.08.23

(21)申请号 201510985373.3

(22)申请日 2015.12.25

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105461609 A

(43)申请公布日 2016.04.06

(73)专利权人 杭州新博思生物医药有限公司  
地址 310030 浙江省杭州市西湖区三墩镇  
西园一路8号

(72)发明人 李勇 胡畏 杜焕达 王万青  
刘艳华

(51)Int.Cl.  
C07D 209/34(2006.01)

(56)对比文件  
CN 1668589 A,2005.09.14,  
CN 101883756 A,2010.11.10,  
CN 104844499 A,2015.08.19,  
Mohamed Ashraf Ali,等.Synthesis and  
antimycobacterial evaluation of novel 5,

6-dimethoxy-1-oxo-2,5-dihydro-1H-2-  
indenyl-5,4-substituted phenyl methanone  
analogues.《Bioorganic & Medicinal  
Chemistry Letters》.2009,第19卷第7000-7002  
页.

Cen Xiang,等.Synthesis and antitumor  
evaluation in vitro of 5-bromo-N-phenyl  
substituted isatin derivatives.《Journal  
of Chemical and Pharmaceutical Research》  
.2014,第6卷(第9期),第307-312页.

Valerio Scartoni,等.Nitrogen  
Heterocycles. Part 9. Some Reactions of  
Phthalimidin-2-ylacetic Acid Derivatives,  
and a New Route to Isoindolobenzazepines.  
《J.C.S. Perkin I》.1979,第1547-1551页.

贾本立,等.尼达尼布的合成.《合成化学》  
.2015,第23卷(第8期),第763-766页.

审查员 史骄阳

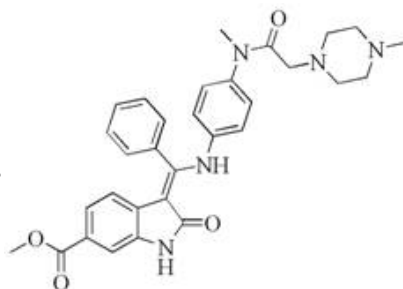
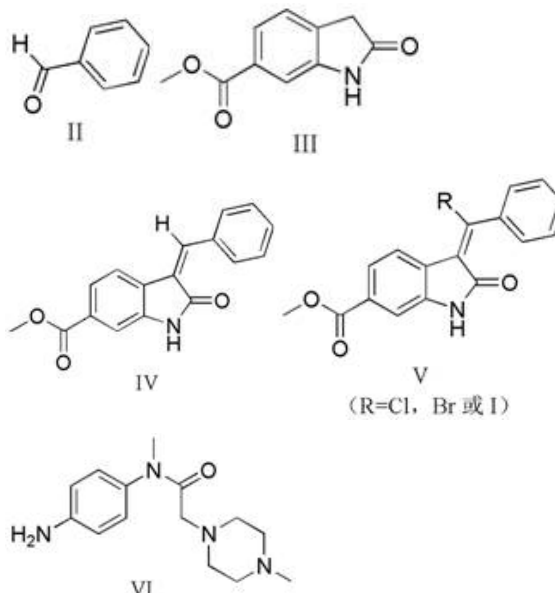
权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种尼达尼布的制备方法

(57)摘要

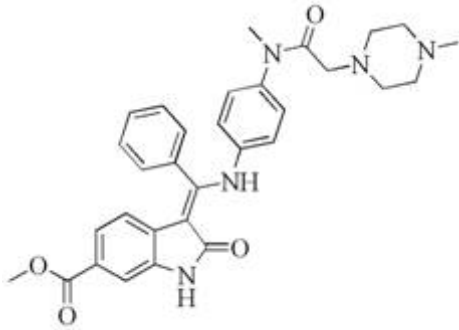
本发明涉及一种尼达尼布(I)的制备方法,  
其制备步骤包括:以2-氧化吲哚-6-甲酸甲酯  
(III)和苯甲醛(II)为原料,发生缩合反应得到化  
合物IV;然后加入卤素或卤化试剂,发生取代反  
应得到化合物V;化合物V和化合物VI在碱的作  
用下缩合得到尼达尼布(化合物I)。该方法反应  
步骤短,成本低,收率高,使用的试剂环保,适合



尼达尼布 I

于工业生产。

1. 一种尼达尼布(I)的制备方法,



尼达尼布 I

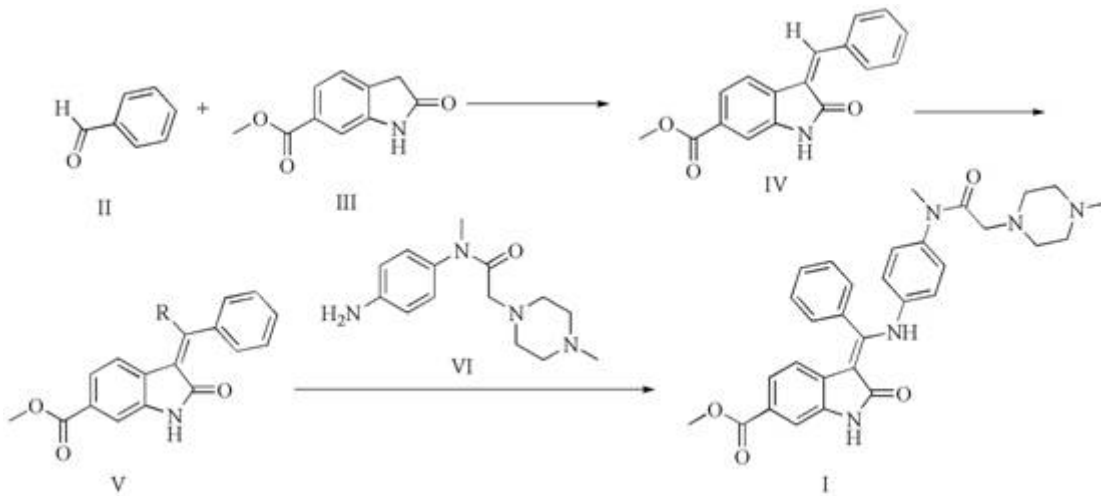
其特征在于,所述制备方法包括如下步骤:

(1) 以醇类为反应溶剂,苯甲醛(II)与2-氧化吲哚-6-甲酸甲酯(III)发生缩合反应得到化合物IV;

(2) 以卤代烃类为反应溶剂,化合物IV与卤素或卤化试剂发生取代反应,得到化合物V;

(3) 在500ml的反应瓶中加入30g化合物V,33.0g化合物VI,乙醇300ml,碳酸氢钠15g,加热到回流反应2小时,向反应液中加入600ml水,有大量固体析出,过滤,滤饼用100ml水洗一次,用甲醇精制得尼达尼布I;

其反应式如下:



其中,R= Br。

2. 根据权利要求1所述尼达尼布(I)的制备方法,其中,在所述步骤(1)中,化合物III与化合物II的摩尔配比为1:1.1~2.0。

3. 根据权利要求1所述尼达尼布(I)的制备方法,其中,在所述步骤(1)中缩合反应温度为20℃—80℃。

4. 根据权利要求1所述尼达尼布(I)的制备方法,其中,在所述步骤(2)中,化合物IV与卤素或卤化试剂的摩尔配比为1:0.5~1.7。

## 一种尼达尼布的制备方法

## 技术领域

[0001] 本发明涉及药物合成技术领域,具体涉及一种尼达尼布的制备方法。

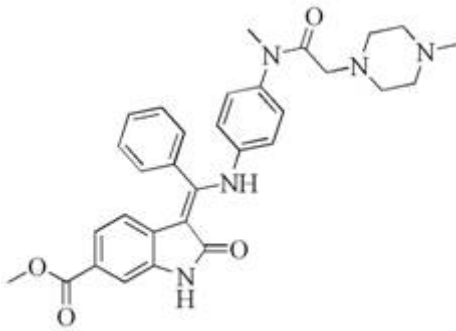
## 背景技术

[0002] 乙磺酸尼达尼布是由德国勃林格殷格翰公司研发的一种口服三重酪氨酸激酶抑制剂,目前主要用于肿瘤治疗,如结肠直肠癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤等。针对呼吸系统疾病的研究主要围绕晚期非小细胞肺癌(NSCLC)和特发性肺间质纤维化(IPF)的临床治疗开展。

[0003] 2014年6月勃林格殷格翰公司宣布,乙磺酸尼达尼布治疗特发性肺纤维化(IPF)的上市许可申请获得欧洲药品管理局(EMA)的确认、并被EMA纳入加速审批名单。2014年10月15日,美国食品药品监督管理局FDA批准乙磺酸尼达尼布(商品名:Ofev)新的口服药物用于特发性肺纤维化(IPF)治疗。

[0004] 尼达尼布化学名为(3Z)-2,3-二氢-3-[[[4-[甲基[2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙酰]氨基]苯基]氨基]苯亚甲基]-2-氧代-1H-吡咯-6-甲酸甲酯,其结构式为:

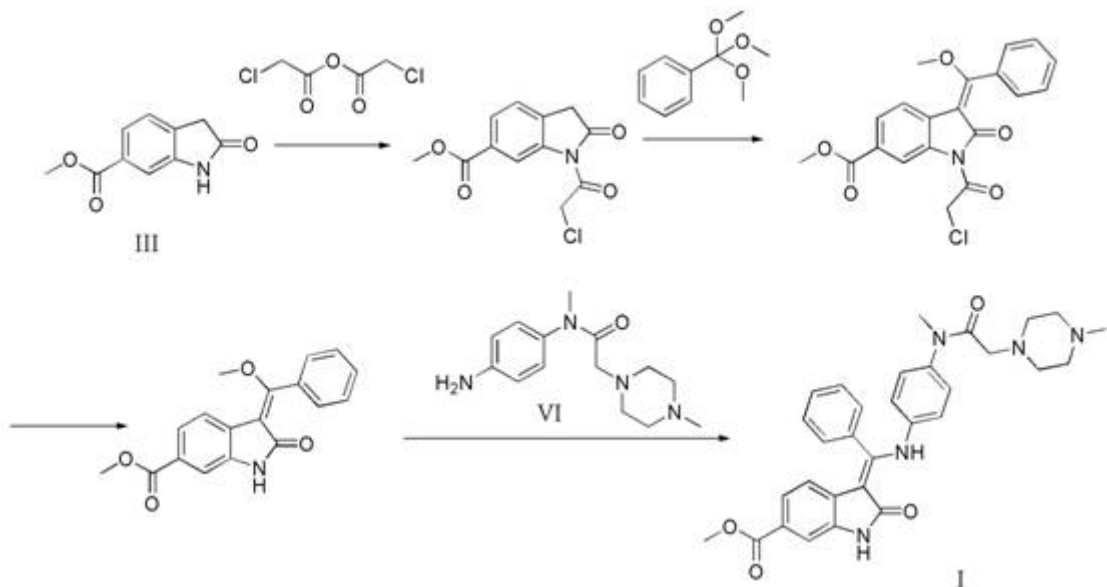
[0005]



尼达尼布 I

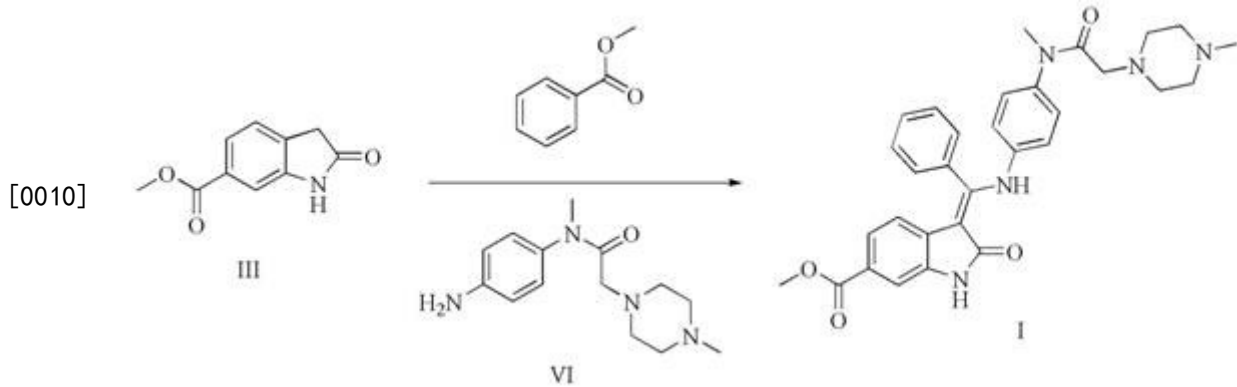
[0006] 现有技术中尼达尼布的合成方法不多,其中专利CN101883756A中报道了合成式I化合物(尼达尼布)的一种方法,如下式所示:

[0007]



[0008] 该方法以2-氧化吡啶-6-甲酸甲酯为起始原料,在甲苯中用氯乙酸酐保护氨基基团,然后与原苯甲酸三甲酯发生缩合反应,再用氢氧化钠脱保护基,最后与化合物VI缩合得到尼达尼布(I)。该文献报道存在如下缺点:工艺路线比较长,上保护基和脱保护基操作繁琐,使用的DMF溶剂不够环保。另外,文献《合成化学》2015年第23卷第8期第763-766页报道的尼达尼布制备路线与CN101883756A基本一致,只是把保护剂氯乙酸酐换成乙酸酐,原苯甲酸三甲酯换成原苯甲酸三乙酯,工艺中存在的问题还是没有解决。

[0009] 专利CN 104844499A报道了一种一锅法制备尼达尼布的方法,反应式如下:



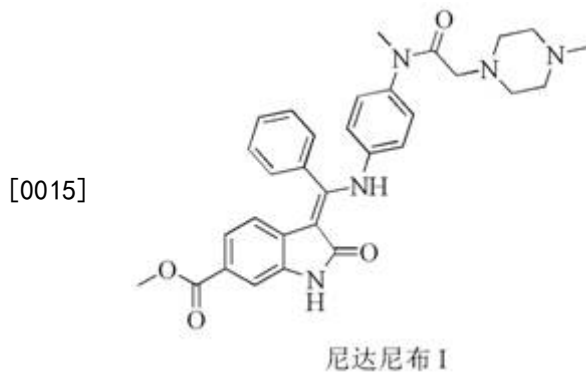
[0011] 该方法以2-氧化吡啶-6-甲酸甲酯(III)、苯甲酸甲酯及N-(4-氨基苯基)-N-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺(VI)为起始原料,在无机碱的作用下2-氧化吡啶-6-甲酸甲酯与苯甲酸甲酯发生 $\alpha$ -氢的取代反应,再与化合物VI进行对接,一锅法制备尼达尼布。此路线采用一锅法,而一锅法在实际工业化生产中往往难以控制产品质量,不适合工业化放大,且反应过程中同样用到了DMF溶剂,对环境不利。

[0012] 本发明以2-氧化吡啶-6-甲酸甲酯和苯甲醛为起始原料,通过设计新的路线,选择安全环保的溶剂和试剂来制备尼达尼布,解决了现有工艺操作繁杂、污染环境、难以实现工业化等问题。本发明简化了工艺操作步骤,安全环保,同时总收率可达80%以上,适合工业化生产。

## 发明内容

[0013] 本发明的目的在于提供一种工艺简便,安全环保、适合于工业化生产的尼达尼布的制备方法。

[0014] 为实现上述目的,本发明人设计了一条不同于现有技术的尼达尼布的制备方法,一种尼达尼布(I)的制备方法,



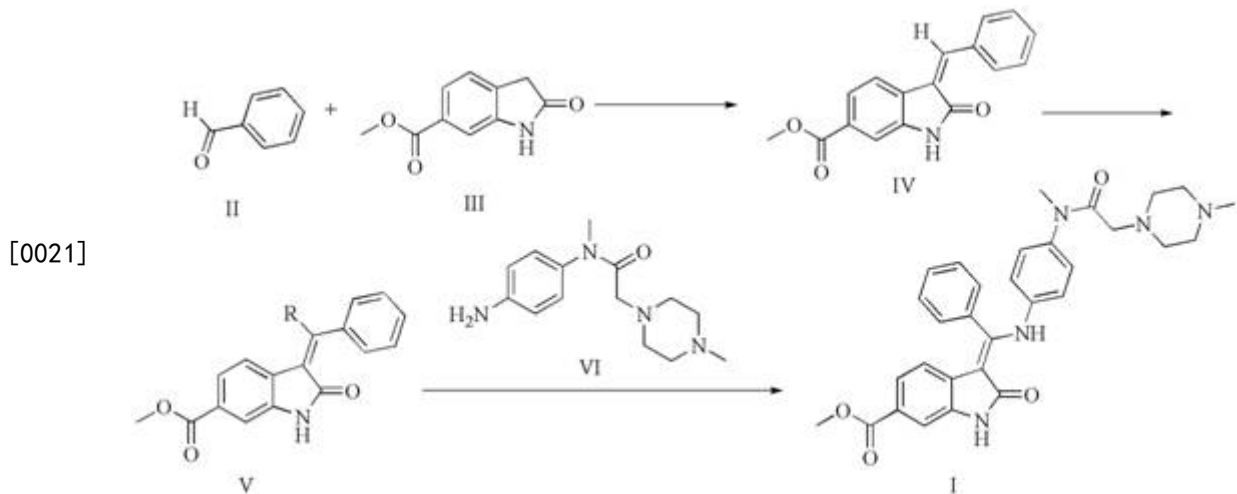
[0016] 其特征在于,所述制备方法包括如下步骤:

[0017] (1)以醇类为反应溶剂,苯甲醛(II)与2-氧化吲哚-6-甲酸甲酯(III)发生缩合反应得到化合物IV;

[0018] (2)以卤代烃类为反应溶剂,化合物IV与卤素或卤化试剂发生取代反应,得到化合物V;

[0019] (3)化合物V与化合物VI以醇类为反应溶剂,在碱的作用下进一步缩合得到尼达尼布I。

[0020] 本发明的制备方法可用下述反应式表示:



[0022] 其中,R=Cl,Br或I。

[0023] 在所述步骤(1)中,化合物III与化合物II的摩尔配比为1:1.1~2.0。缩合反应温度为20℃—80℃。

[0024] 在所述步骤(1)或所述步骤(3)中,醇类溶剂选自甲醇,乙醇,异丙醇,叔丁醇或正丁醇,优选乙醇。

[0025] 在所述步骤(2)中,化合物IV与卤素或卤化试剂的摩尔配比为1:0.5~1.7;所用卤代烃类溶剂可选自二氯甲烷,氯仿或四氯化碳,优选二氯甲烷;所用的卤素或卤化试剂可选用Cl<sub>2</sub>,Br<sub>2</sub>,I<sub>2</sub>,N-溴代丁二酰亚胺或N-氯代丁二酰亚胺,优选Br<sub>2</sub>。

[0026] 在所述步骤(3)中,化合物V与化合物VI的摩尔配比为1:1.0~1.5;所用的碱为无机碱或有机碱,无机碱可选自碳酸氢钾,氢氧化钾,碳酸钠,碳酸氢钠,氢氧化钠,碳酸锂或碳酸铯;有机碱可选用三乙胺,二乙胺或N,N-二异丙基乙胺;优选无机碱碳酸氢钠。

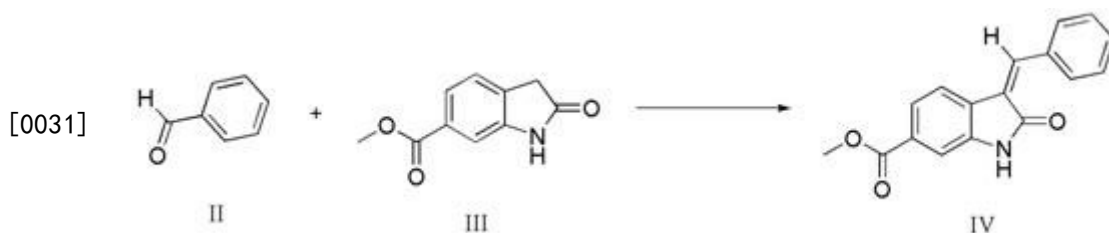
[0027] 与现有技术相比,本发明具有以下有益效果:1、缩短了操作步骤,简化了操作过程,提高了生产效率。2、安全环保,适合工业化生产。

### 具体实施方式

[0028] 下面结合试验例及具体实施方式对本发明作进一步的详细描述。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实施例,凡基于本发明内容所实现的技术均属于本发明的范围。

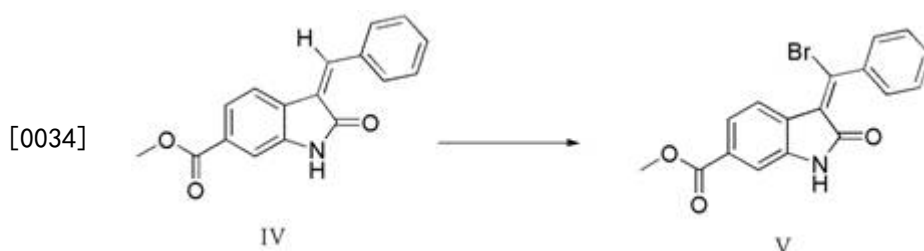
[0029] 实施例1:

[0030] 化合物IV的制备



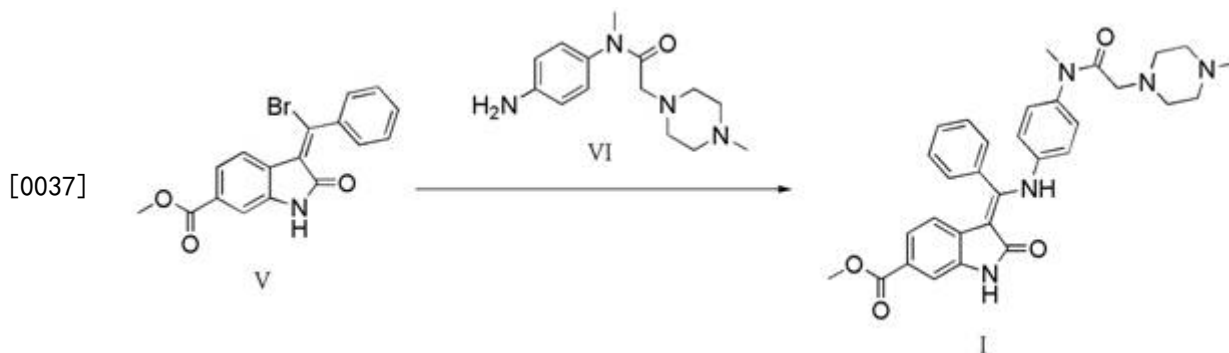
[0032] 在250ml的反应瓶中加入28.7g的2-氧化吲哚-6-甲酸甲酯,130ml乙醇,开启搅拌,再加入16.8ml(17.6g)苯甲醛,2.97ml哌啶,加热至70℃—80℃,反应2小时后自然冷却到20℃—30℃,过滤沉淀,滤饼用无水乙醇洗涤,50℃真空干燥5小时得40.2g黄色固体(IV),收率:96.0%。

[0033] 化合物V的制备



[0035] 在500ml的反应瓶中加入30g化合物IV,二氯甲烷360ml,用冰水冷却到0—5℃,滴加溴素9.6ml(29.9g),滴完升温到20—30℃,反应3小时,反应完毕,反应液用150ml水洗一次,二氯甲烷层浓干得油状物,加入200ml无水乙醇析晶,过滤,60℃真空干燥得35.1g类白色固体(V),收率:91.2%。

[0036] 尼达尼布(I)的合成



[0038] 在500ml的反应瓶中加入30g化合物V,22.5g化合物VI,乙醇300ml,碳酸氢钠15g,加热至回流反应2小时后,向反应液中加入600ml水,有大量固体析出,过滤,滤饼用100ml水洗一次,用甲醇精制得41.9g黄色固体尼达尼布(I)。收率92.7%。

[0039]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, dms $\text{o}$ )  $\delta$ 11.97 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 11.9, 5.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 26.9, 22.1, 7.0 Hz, 5H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.69 (s, 2H), 2.51-2.24 (m, 8H), 2.20 (s, 3H) .

[0040] MS:m/z 540(M+) $^+$

[0041] 实施例2:

[0042] 化合物IV的制备

[0043] 在250ml的反应瓶中加入28.7g的2-氧化吲哚-6-甲酸甲酯,130ml乙醇,开启搅拌,再加入30.3ml (31.8g) 苯甲醛,2.97ml吡啶,加热至70℃—80℃反应2小时后,自然冷却到20℃—30℃,过滤沉淀,滤饼用无水乙醇洗涤,50℃真空干燥5小时得38.7g黄色固体(IV),收率:92.4%。

[0044] 化合物V的制备

[0045] 在500ml的反应瓶中加入30g化合物IV,二氯甲烷360ml,用冰水冷却到0—5℃,滴加溴素3.1ml (9.7g),滴完升温到20—30℃,反应3小时后,反应液用150ml水洗一次,二氯甲烷层浓干得油状物,加入200ml无水乙醇析晶,过滤,60℃真空干燥得36.1g类白色固体(V),收率:93.8%。

[0046] 尼达尼布(I)的合成

[0047] 在500ml的反应瓶中加入30g化合物V,33.0g化合物VI,乙醇300ml,碳酸氢钠15g,加热至回流反应2小时后,向反应液中加入600ml水,有大量固体析出,过滤,滤饼用100ml水洗一次,用甲醇精制得42.3g黄色固体尼达尼布(I)。收率93.6%。

[0048]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, dmsO)  $\delta$  11.94 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 11.9, 5.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J= 26.9, 22.1, 7.0 Hz, 5H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.61(d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.65 (s, 2H), 2.50-2.30 (m, 8H), 2.20 (s, 3H) .

[0049] MS:m/z 540 (M+1)<sup>+</sup> 。