



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114014792 A

(43) 申请公布日 2022.02.08

(21) 申请号 202111535125.0

(22) 申请日 2021.12.15

(71) 申请人 沈阳海诺威医药科技有限公司

地址 110067 辽宁省沈阳市沈河区大南街  
勒石里11-1号2-2-1

(72) 发明人 王绍杰 牛新文

(74) 专利代理机构 沈阳飞扬灵睿知识产权代理  
事务所(普通合伙) 21255

代理人 靳玲

(51) Int. Cl.

C07D 209/34 (2006.01)

权利要求书2页 说明书6页 附图5页

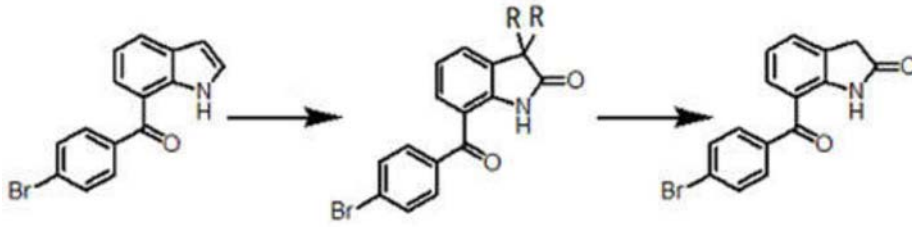
(54) 发明名称

一种7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及药物化学领域,具体涉及一种7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的制备方法。所述的制备方法包括如下步骤:(1)7-(4-溴苯甲酰基)吡啶在酸存在下,在四氢呋喃中卤代反应制得3,3-二卤代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;(2)3,3-二卤代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮,在四氢呋喃中,在醋酸和锌粉作用下进行还原反应制得7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮。本方法具有原料易得,反应条件温和,操作简单,收率高,纯度高,适用于工业化生产的特点。

1. 7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮的制备方法,其特征在于,7-(4-溴苯甲酰基)吲哚进行卤代反应制得3,3-二卤代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮,3,3-二卤代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮进行还原反应制得7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;



其中,R为卤素,选自F、Cl、Br、I。

2. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1) 7-(4-溴苯甲酰基)吲哚在酸存在下,在四氢呋喃中卤代反应制得3,3-二卤代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;

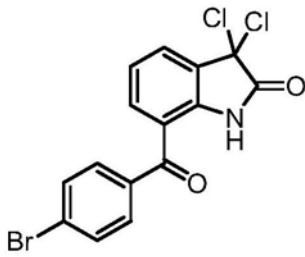
(2) 3,3-二卤代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮,在四氢呋喃中,在醋酸和锌粉作用下进行还原反应制得7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮。

3. 如权利要求2所述的制备方法,其特征在于,步骤(1)中所述的酸为硫酸或盐酸,所述的卤代试剂为N-氯代丁二酰亚胺、N-溴代丁二酰亚胺、或N-碘代丁二酰亚胺。

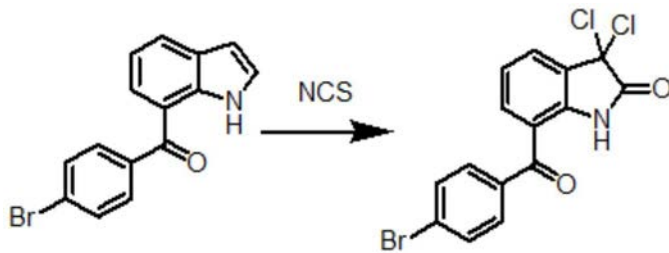
4. 如权利要求2所述的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,7-(4-溴苯甲酰基)吲哚:卤代试剂:酸:水:四氢呋喃的质量比为1:0.5-2.5:0.1-3:0-5:7-20,优选为1:1.4-2:0.2-1.0:0.5-2:9-11。

5. 如权利要求2所述的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,3,3-二卤代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮:醋酸:锌粉的摩尔比为1:1-4:2-4。

6. 如下结构的3,3-二氯代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮:



7. 权利要求6所述的3,3-二氯代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮的制备方法,其特征在于,7-(4-溴苯甲酰基)吲哚在酸存在下,在四氢呋喃中经N-氯代丁二酰亚胺氯代反应制得3,3-二氯代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;



8. 如权利要求7所述的制备方法,其特征在于,所述的酸为硫酸或盐酸。

9. 如权利要求7所述的制备方法,其特征在于,7-(4-溴苯甲酰基)吡啶:氯代试剂:酸:水:四氢呋喃的质量比为1:0.5-2.5:0.1-3:0-5:7-20,优选为1:1.4-2:0.2-1.0:0.5-2:9-11。

10. 权利要求6所述的3,3-二氯代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮在制备7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮中的应用。

## 一种7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮的制备方法

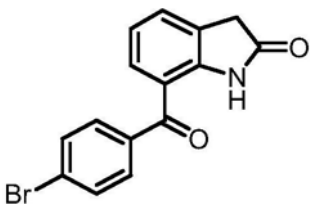
## 技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体涉及一种7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮的制备方法。

## 背景技术

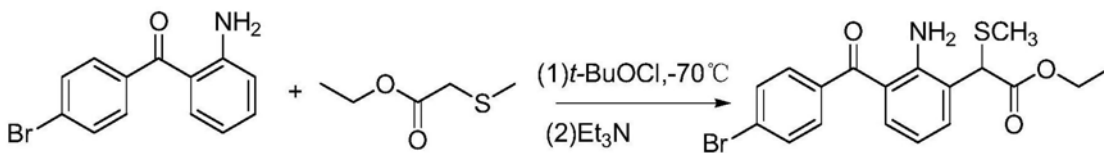
[0002] 7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮是合成溴芬酸钠的重要中间体,溴芬酸钠由日本千寿制药株式会社开发为滴眼液上市,于2000年3月获得日本PMDA批准上市,用于外眼部及前眼部的炎症性疾病对症治疗。

[0003]

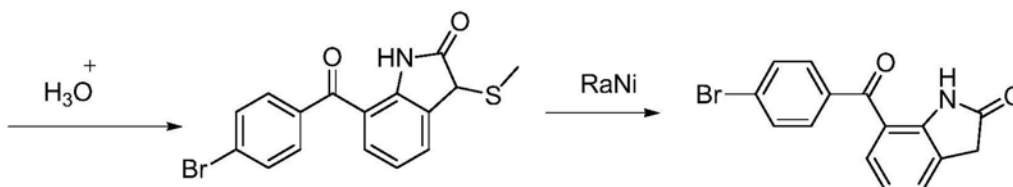


[0004] 目前7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮的制备方法主要包括以下两种:

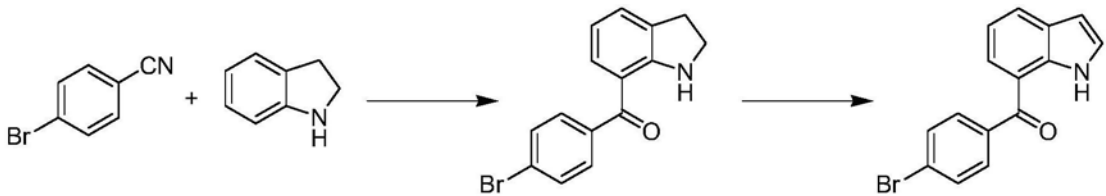
[0005] 方法一,美国专利US 4126635和Journal of Medicinal Chemistry,1990 33(8), 2296-2304报道了以2-氨基-4'-溴二苯甲酮和2-甲巯基乙酸乙酯为原料,用特戊酰氯催化下环合,再经雷尼镍或锡还原,该路线成环反应条件需要-70℃,工艺较复杂。



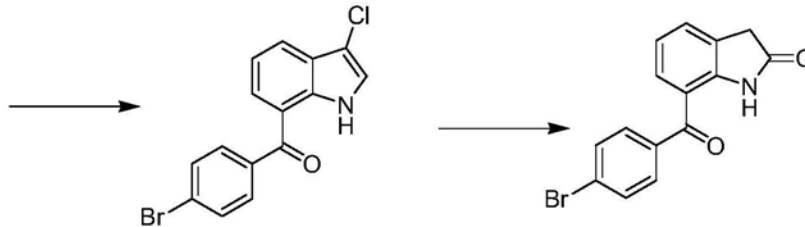
[0006]



[0007] 方法二,欧洲专利EP0221753、Journal of Heterocyclic Chemistry,17(8), 1663-4,1980和Journal of Medicinal Chemistry 27(11),1379-1388,1984报道了以对溴苯甲腈和吲哚啉为原料,用三氯化硼和三氯化铝为催化剂,进行Houben-Hoesch反应,再经活性二氧化锰氧化、NBS或N-氯代丁二酰亚胺卤化、磷酸酸水解制备。该路线中缺点是磷酸水解时反应温度高时间长,有红色聚合物导致分离纯化困难。



[0008]



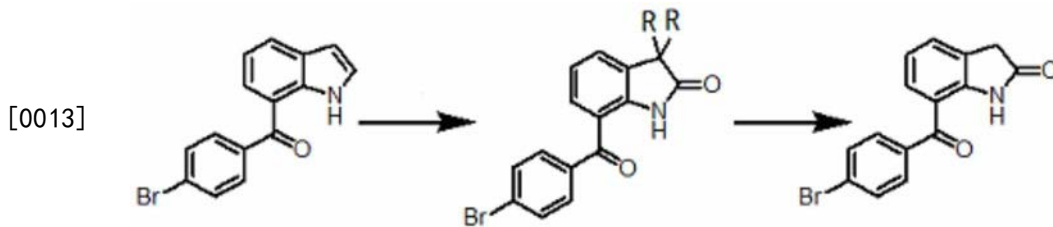
[0009] 现有技术中,7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的制备方法存在着各种不同的缺陷,寻找一种反应条件温和,纯化操作简便,易于工业化生产的工艺路线显然格外重要。

### 发明内容

[0010] 本发明的目的在于克服现有技术的不足,提供一种7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的制备方法,该方法具有原料易得,反应条件温和,操作简单,收率高,纯度高,适用于工业化生产的特点。

[0011] 本发明通过如下技术方案实现:

[0012] 7-(4-溴苯甲酰基)吡啶进行卤代反应制得 $\alpha$ -双卤代酰胺即3,3-二卤代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮,3,3-二卤代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮进行还原反应制得7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮。



[0013]

[0014] 其中,R为卤素,选自F、Cl、Br、I。

[0015] 进一步地,本发明包括如下步骤:

[0016] (1) 7-(4-溴苯甲酰基)吡啶在酸存在下,在四氢呋喃中卤代反应制得3,3-二卤代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;

[0017] (2) 3,3-二卤代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮,在四氢呋喃中,在醋酸和锌粉作用下进行还原反应制得7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮。

[0018] 步骤(1)中,所述的酸为硫酸或盐酸,优选为浓硫酸或浓盐酸。

[0019] 步骤(1)中,所述的卤代反应的卤代试剂为N-氯代丁二酰亚胺、N-溴代丁二酰亚胺、或N-碘代丁二酰亚胺。

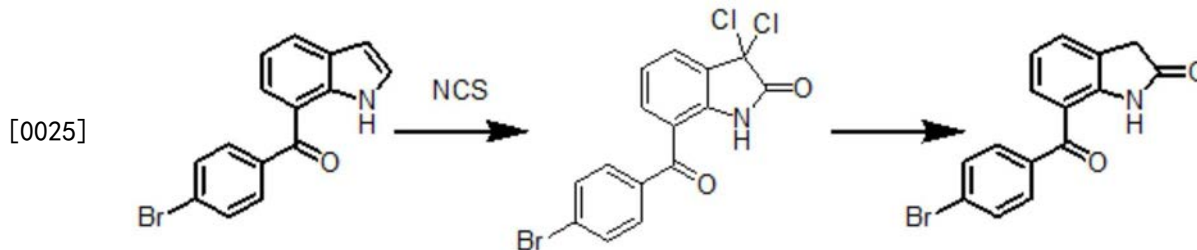
[0020] 优选地卤代试剂为N-氯代丁二酰亚胺。

[0021] 步骤(1)中,7-(4-溴苯甲酰基)吡啶:卤代试剂:酸:水:四氢呋喃的质量比为1:0.5-2.5:0.1-3:0-5:7-20;

[0022] 进一步地,为了保障反应的安全,本发明优选7-(4-溴苯甲酰基)吲哚:卤代试剂:酸:水:四氢呋喃的质量比为1:1.4-2:0.2-1.0:0.5-2:9-11;

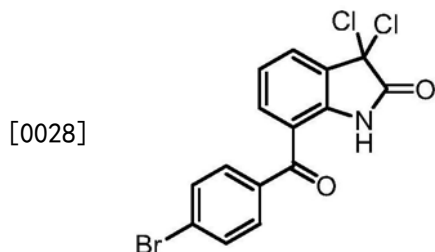
[0023] 步骤(2)中,3,3-二卤代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮:醋酸:锌粉的摩尔比为1:1-4:2-4。

[0024] 优选的反应流程如下:



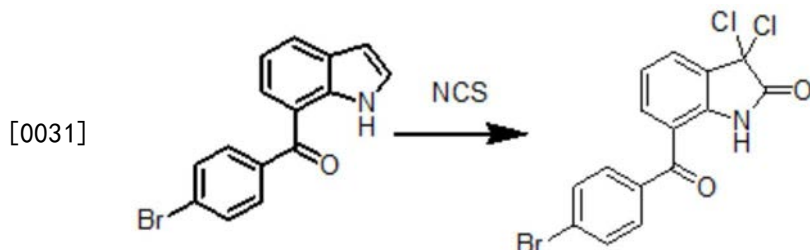
[0026] 本发明还涉及化合物3,3-二氯代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮及其制备方法。

[0027] 所述的3,3-二氯代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮结构如下:



[0029] 其制备方法如下:

[0030] 7-(4-溴苯甲酰基)吲哚在酸存在下,在四氢呋喃中氯代反应制得3,3-二氯代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮:



[0032] 其中,所述的酸为硫酸或盐酸,优选为浓硫酸或浓盐酸。

[0033] 所述的氯化反应的氯代试剂为N-氯代丁二酰亚胺。

[0034] 7-(4-溴苯甲酰基)吲哚:氯代试剂:酸:水:四氢呋喃的质量比为1:0.5-2.5:0.1-3:0-5:7-20;

[0035] 优选地,7-(4-溴苯甲酰基)吲哚:卤代试剂:酸:水:四氢呋喃的质量比为1:1.4-2:0.2-1.0:0.5-2:9-11。

[0036] 本发明提供了7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮的制备方法,以3,3-二卤代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮为关键中间体合成7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮新的制备方法,该方法具有原料易得,反应条件温和可控,操作简单,适合工业化生产,同时提供了新化合物3,3-二氯代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮及其制备方法,且以3,3-二氯代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮作

为中间体制备7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮时,不仅成本低,而且收率高,操作简单,更适合工业化生产。

#### 附图说明

- [0037] 图1为3,3-二氯-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的HPLC图谱;  
[0038] 图2为3,3-二氯-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的氢谱;  
[0039] 图3为3,3-二氯-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的质谱;  
[0040] 图4为7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的HPLC图谱;  
[0041] 图5为7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的氢谱;  
[0042] 图6为7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的质谱。

#### 具体实施方式

[0043] 下面将通过实施例对本发明作进一步的描述,这些描述并不是对本发明内容作进一步限定,对本发明的技术特征所做的等同替换或相应的改进,仍属于本发明的保护范围之内。

[0044] 实施例1 3,3-二氯-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的制备:

[0045] 称取四氢呋喃9kg、7-(4-溴苯甲酰基)吡啶1.0kg和36-38%盐酸0.1kg,水0.1kg,加入N-氯代丁二酰亚胺1.5kg,反应4小时后,加纯化水析晶抽滤,滤饼50℃干燥得浅黄固体1.16kg,收率90%。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>, 600MHz) 7.28 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.56 (dd, 1H, J=7.9Hz), 7.71 (d, 2H, J=6.7Hz), 7.80 (d, 2H, J=6.7Hz), 7.96 (d, 1H, J=7.4Hz), 11.41 (s, 1H)。HRMS (ESI, neg) [M-H] = 384。

[0046] 实施例2 3,3-二氯-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的制备:

[0047] 称取四氢呋喃9kg、7-(4-溴苯甲酰基)吡啶1.0kg和36-38%盐酸0.5kg,加入N-氯代丁二酰亚胺1.0kg,反应4小时后,加纯化水析晶抽滤,滤饼50℃干燥得浅黄固体0.9kg,收率70%。

[0048] 实施例3 3,3-二氯-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的制备:

[0049] 称取四氢呋喃10kg、7-(4-溴苯甲酰基)吡啶1.0kg和36-38%盐酸1.0kg,水2.0kg,加入N-氯代丁二酰亚胺2.0kg,反应4小时后,加纯化水析晶抽滤,滤饼50℃干燥得浅黄固体1.2kg,收率94%。

[0050] 实施例4 3,3-二氯-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的制备:

[0051] 称取四氢呋喃7kg、7-(4-溴苯甲酰基)吡啶1.0kg和36-38%盐酸0.2kg,加入N-氯代丁二酰亚胺0.5kg,反应4小时后,加纯化水析晶抽滤,滤饼50℃干燥得浅黄固体1.15kg,收率70%。

[0052] 实施例5 3,3-二氯-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的制备:

[0053] 称取四氢呋喃10kg、7-(4-溴苯甲酰基)吡啶1.0kg和36-38%盐酸3.0kg、水5.0kg,加入N-氯代丁二酰亚胺1.4kg,反应4小时后,加纯化水析晶抽滤,滤饼50℃干燥得浅黄固体1.21kg,收率95%。

[0054] 实施例6 3,3-二氯-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的制备:

[0055] 称取四氢呋喃20kg、7-(4-溴苯甲酰基)吡啶1.0kg和36-38%盐酸0.6kg、水1.0kg,

加入N-氯代丁二酰亚胺1.5kg,反应4小时后,加纯化水析晶抽滤,滤饼50℃干燥得浅黄固体1.2kg,收率94%。

[0056] 实施例7 3,3-二氯-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的制备:

[0057] 称取四氢呋喃10kg、7-(4-溴苯甲酰基)吡啶1.0kg和36-38%盐酸1.0kg,加入N-氯代丁二酰亚胺1.4kg,反应4小时后,加纯化水析晶抽滤,滤饼50℃干燥得浅黄固体1.2kg,收率94%。

[0058] 实施例8 3,3-二溴-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的制备:

[0059] 称取四氢呋喃9kg、7-(4-溴苯甲酰基)吡啶1.0kg和36-38%盐酸0.2kg、水0.5kg,加入N-溴代丁二酰亚胺1.8kg,反应5小时后,加纯化水析晶抽滤,滤饼50℃干燥得浅黄固体1.46kg,收率93%。

[0060] 实施例9 3,3-二碘-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的制备:

[0061] 称取四氢呋喃12kg、7-(4-溴苯甲酰基)吡啶1.0kg和36-38%盐酸0.5kg、水0.5kg,加入N-碘代丁二酰亚胺2.25kg,反应6小时后,加纯化水析晶抽滤,滤饼50℃干燥得浅黄固体1.8kg,收率95%。

[0062] 实施例10 7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的制备:

[0063] 实施例1制备的3,3-二氯-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮1kg,四氢呋喃15kg和醋酸0.5kg (3.2equiv.) 溶解,搅拌下加入锌粉0.675kg (4equiv.), 40℃反应2小时滤除不溶物后,所得滤液浓缩回收溶剂后加乙酸乙酯打浆得类白色固体0.6kg,收率73%。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>, 600MHz) 3.59 (s, 2H), 7.05 (t, 1H, J=7.5Hz), 7.33 (d, 1H, J=8Hz), 7.48 (d, 1H, J=7.3Hz), 7.66 (d, 2H, J=6.7Hz), 7.78 (d, 2H, J=6.7Hz), 10.36 (s, 1H)。HRMS (ESI, neg) [M+H]<sup>+</sup>=316, 318。

[0064] 实施例11 7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的制备:

[0065] 实施例1制备的3,3-二氯-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮1kg,四氢呋喃13kg和醋酸0.156 (1equiv.) kg溶解,搅拌下加入锌粉0.7kg (4.1equiv.), 35℃反应2小时滤除不溶物后,所得滤液浓缩回收溶剂后加乙醇打浆得类白色固体0.66kg,收率80%。

[0066] 实施例12 7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的制备:

[0067] 实施例1制备的3,3-二氯-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮1kg,四氢呋喃10kg和醋酸0.624kg (4equiv.) 溶解,搅拌下加入锌粉0.34kg (2.0equiv.), 30℃反应2小时滤除不溶物后,所得滤液浓缩回收溶剂后加甲醇打浆得类白色固体0.66kg,收率80%。

[0068] 实施例13 7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的制备:

[0069] 实施例1制备的3,3-二溴-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮1kg,四氢呋喃13kg和醋酸0.3kg (1.9equiv.) 溶解,搅拌下加入锌粉0.6kg (3.5equiv.), 40℃反应2小时滤除不溶物后,所得滤液浓缩回收溶剂后加乙酸乙酯打浆得类白色固体0.62kg,收率75%。

[0070] 实施例14 7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的制备:

[0071] 实施例1制备的3,3-二溴-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮1kg,四氢呋喃13kg和醋酸0.8kg (5.1equiv.) 溶解,搅拌下加入锌粉1.0kg (6equiv.), 40℃反应2小时滤除不溶物后,所得滤液浓缩回收溶剂后加乙酸乙酯打浆得类白色固体0.56kg,收率68%。

[0072] 步骤(1)中卤代试剂种类、7-(4-溴苯甲酰基)吡啶:卤代试剂:酸:水:四氢呋喃的

质量比3,3-二氯-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮收率的影响

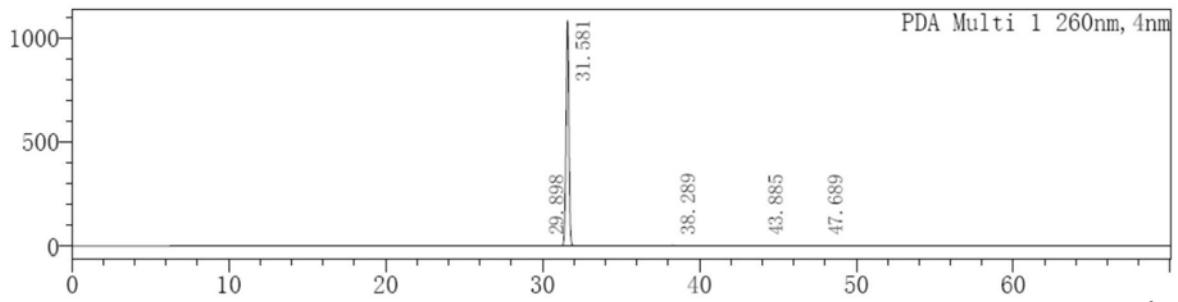
实施例	卤代试剂	7-(4-溴苯甲酰基)吡啶: 卤代试剂: 酸: 水: 四氢呋喃的质量比	收率 (%)	
[0073]	1	N-氯代丁二酰亚胺	1: 1.5: 0.1: 0.1: 9	90
	2	N-氯代丁二酰亚胺	1: 1: 0.5: 0: 9	70
	3	N-氯代丁二酰亚胺	1: 2: 1: 2: 10	94
	4	N-氯代丁二酰亚胺	1: 0.5: 0.2: 0: 7	90
	5	N-氯代丁二酰亚胺	1: 1.4: 3: 5: 10	95
	6	N-氯代丁二酰亚胺	1: 1.5: 0.6: 1: 20	94
[0074]	7	N-氯代丁二酰亚胺	1: 1.4: 1: 0: 10	94
	8	N-溴代丁二酰亚胺	1: 1.8: 0.2: 0.5: 9	93
	9	N-碘代丁二酰亚胺	1: 2.25: 0.5: 0.5: 12	95

[0075] 步骤(2)中3,3-二卤代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮:醋酸:锌粉的摩尔比对7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮的收率的影响

实施例	3,3-二卤代-7-(4-溴苯甲酰基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮: 醋酸: 锌粉的摩尔比	收率 (%)	
[0076]	10	1: 3.2: 4	73
	11	1: 1.4: 1	80
	12	1: 4: 2	80
	13	1: 1.9: 3.5	75
	14	1: 5: 6	68

<色谱图>

mAU



<峰表>

峰表

PDA Ch1 260nm

峰号	保留时间	面积	高度	理论塔板数(USP)	拖尾因子	分离度(USP)	面积%
1	29.898	2614	231	141832	1.014	--	0.019
2	31.581	13711756	1079464	132603	0.989	5.065	99.680
3	38.289	22689	1721	181380	1.027	18.990	0.165
4	43.885	4944	391	250135	1.028	15.749	0.036
5	47.689	13720	1106	313147	1.031	10.998	0.100
总计		13755723	1082913				100.000

图1



```

NAME      XFS-X-05
EXPNO     10
PROCNO    1
Date_     20211111
Time      9.27 h
INSTRUM   Avance Neo
PROBHD    zg30
PULPROG   zgpg
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         8
DS         2
SWH        11904.762 Hz
FIDRES     0.363304 Hz
AQ         2.7525620 sec
RG         32
RW         42.000 usec
DE         14.04 usec
TE         298.0 K
D1         1.0000000 sec
D11        1
SFO1       600.1337058 MHz
NUC1       1H
P0         3.33 usec
P1         10.00 usec
S1         65536
SF         600.1289978 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
FC         1.00

```

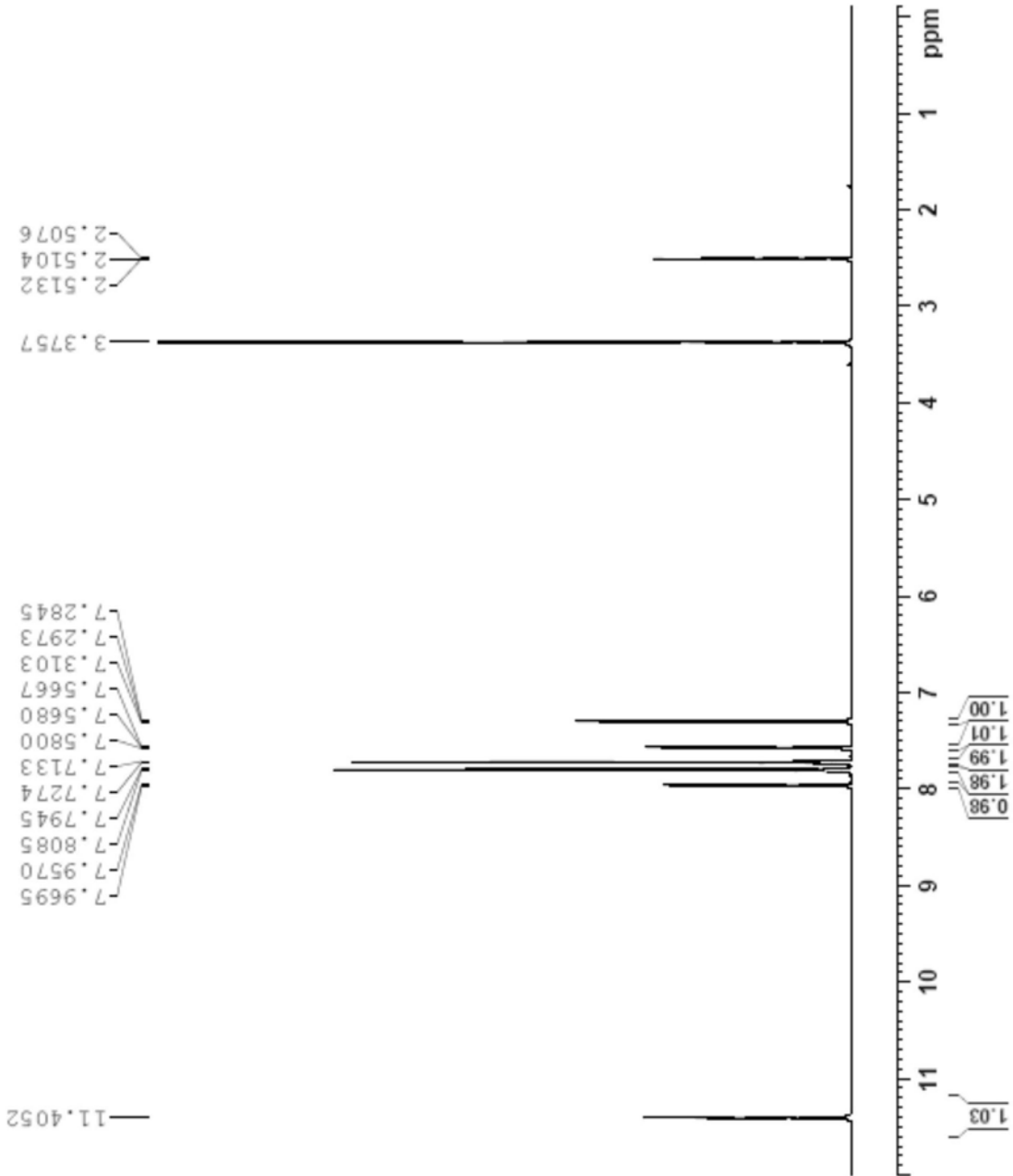


图2

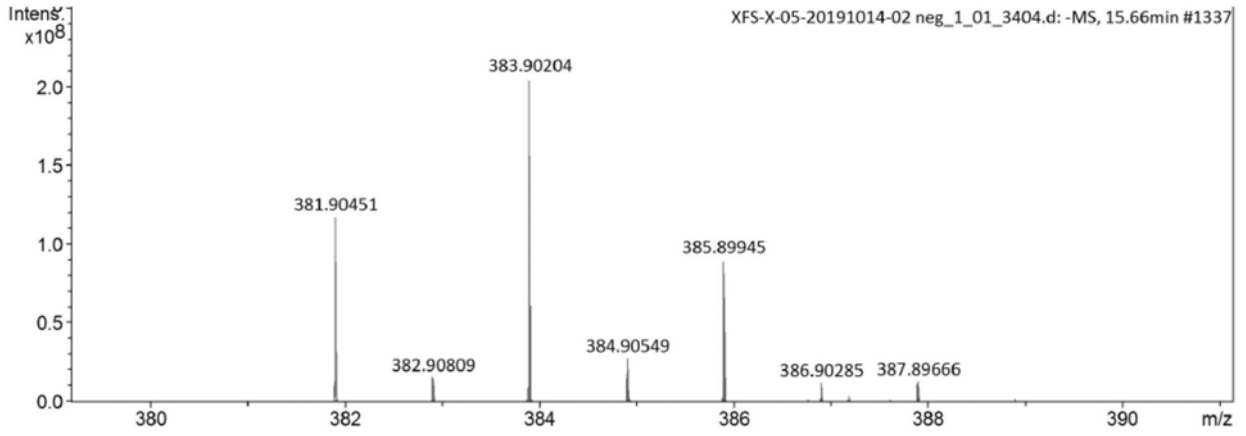
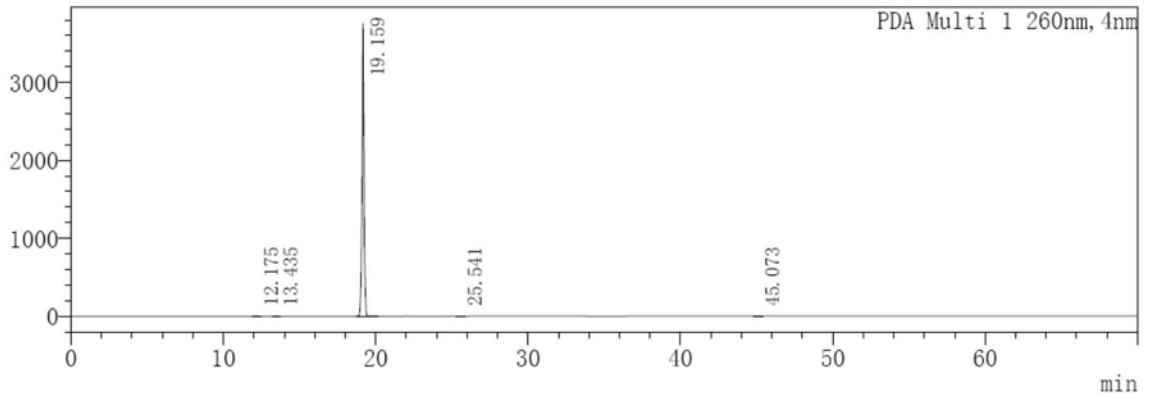


图3

<色谱图>

mAU



<峰表>

峰表

PDA Ch1 260nm

峰号	保留时间	面积	高度	理论塔板数(USP)	拖尾因子	分离度(USP)	面积%
1	12.175	30386	3112	32356	1.051	--	0.098
2	13.435	12429	1195	36018	1.138	4.548	0.040
3	19.159	31023124	3754613	124535	0.982	22.881	99.717
4	25.541	32331	2625	91017	1.030	22.963	0.104
5	45.073	12975	921	220942	1.045	54.092	0.042
总计		31111246	3762466				100.000

图4

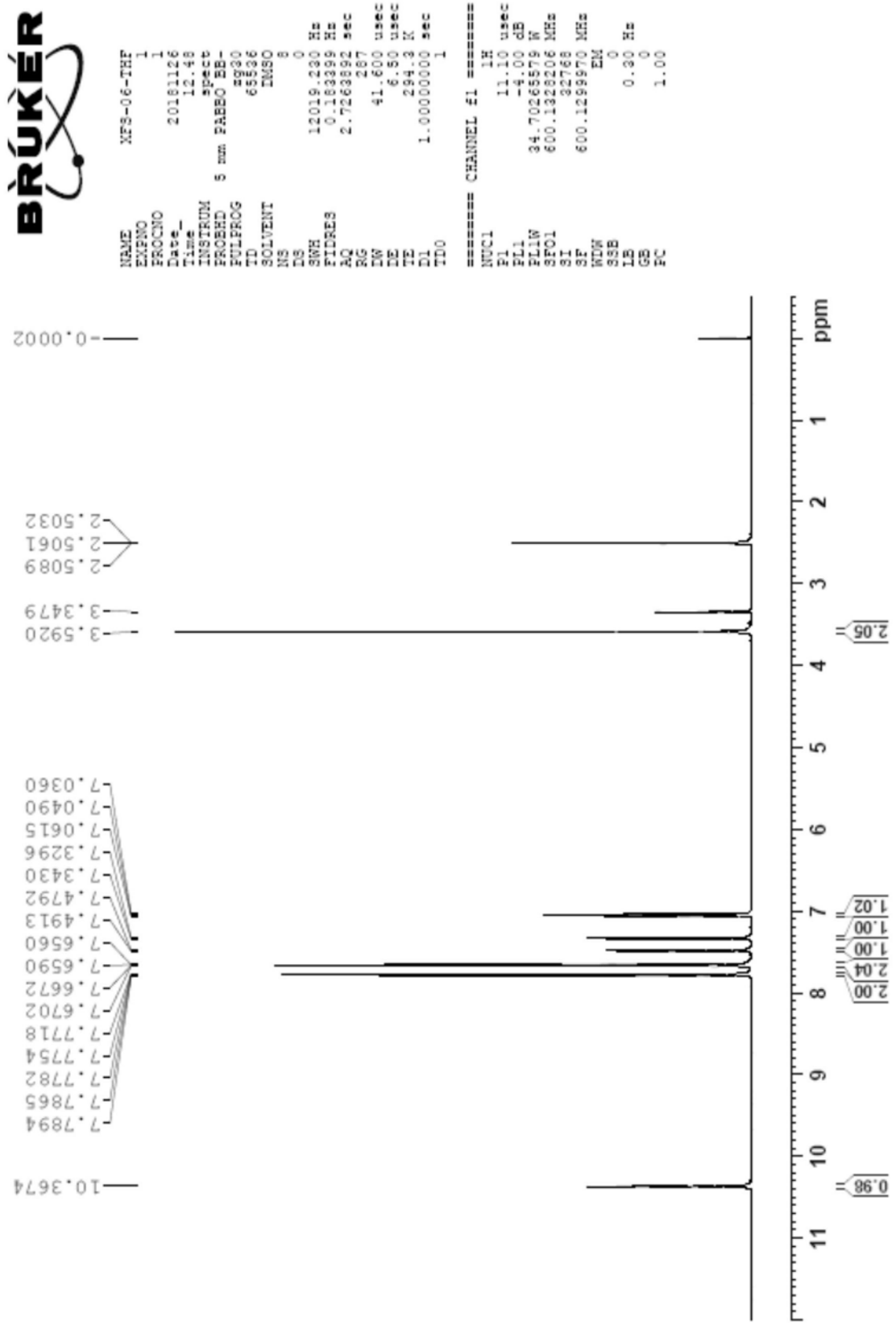


图5

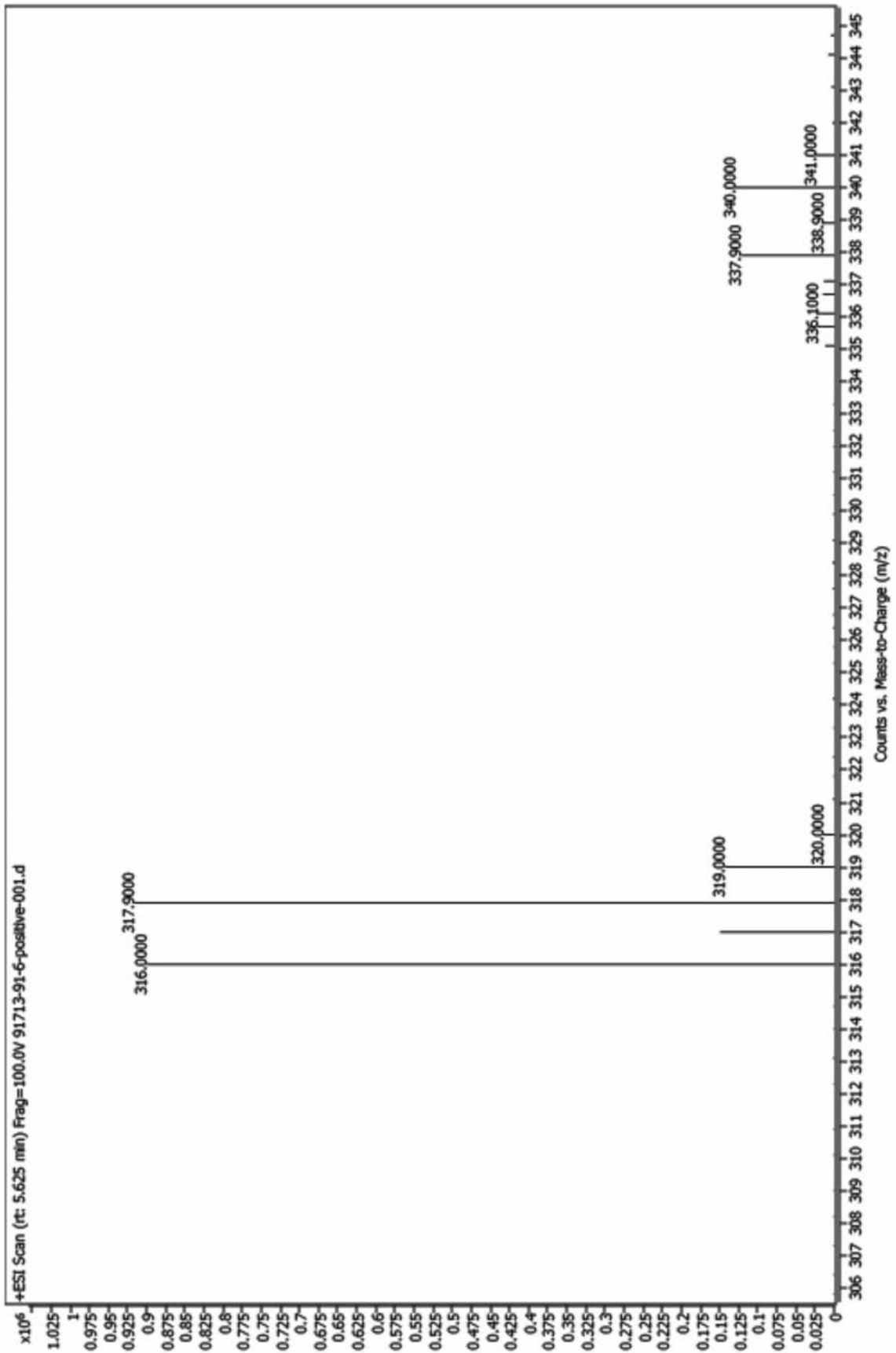


图6