

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035867**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.08.24

(21) Номер заявки
201892405

(22) Дата подачи заявки
2017.04.25

(51) Int. Cl. **C07D 401/12** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) СИНТЕЗ ИНДАЗОЛОВ

(31) **16167650.7; 16167649.9**

(32) **2016.04.29**

(33) **EP**

(43) **2019.05.31**

(86) **PCT/EP2017/059748**

(87) **WO 2017/186693 2017.11.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**БАЙЕР ФАРМА
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)**

(72) Изобретатель:

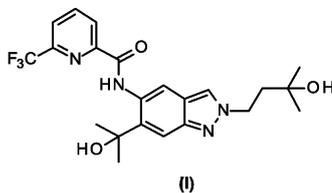
**Талер Тобиас, Платцек Йоханнес,
Гимон Никола (DE)**

(74) Представитель:

**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) **WO-A1-2015091426
WO-A1-2016083433
US-A1-2014163025**

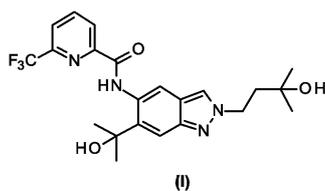
(57) Изобретение относится к новому способу получения 2-замещенного индазола формулы (I)



к новым промежуточным соединениям и к применению промежуточных соединений для получения указанного 2-замещенного индазола.

B1**035867****035867****B1**

Изобретение относится к новому способу получения 2-замещенного индазола со следующей структурой:



к новой форме кристаллической иглы указанного 2-замещенного индазола, к новым промежуточным соединениям и к применению промежуточных соединений для получения указанного 2-замещенного индазола.

Данное изобретение относится к получению замещенного индазола формулы (I), который ингибирует киназу 4, ассоциированную с рецептором интерлейкина-1 (IRAK4).

Человеческая IRAK4 (киназа 4, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1) играет роль в активации иммунной системы. Поэтому эта киназа является важной терапевтической молекулярной мишенью для разработки веществ, ингибирующих воспаление. IRAK4 экспрессируется множеством клеток и является промежуточным звеном сигнальной трансдукции Толл-подобных рецепторов (TLR), за исключением TLR3, и рецепторов семейства интерлейкина (IL)-1 β , включающего IL-1R (рецептор), IL-18R, IL-33R и IL-36R (Janeway and Medzhitov, *Annu. Rev. Immunol.*, 2002; Dinarello, *Annu. Rev. Immunol.*, 2009; Flannery and Bowie, *Biochemical Pharmacology*, 2010).

Ни IRAK4 нокаутных мышей ни человеческие клетки больных, не содержащие IRAK4, не реагируют стимуляцией TLRs (за исключением TLR3) и семейства IL-1 β (Suzuki, Suzuki и др., *Nature*, 2002; Davidson, Currie и др., *The Journal of Immunology*, 2006; Ku, von Bernuth и др., *JEM*, 2007; Kim, Staschke и др., *JEM*, 2007).

Связывание лигандов TLR или лигандов семейства IL-1 β с соответствующим рецептором приводит к рекрутменту и связыванию MyD88 [Myeloid differentiation primary response gene (88)] с рецептором. Как результат, MyD88 взаимодействует с IRAK4, приводя к образованию активного комплекса, который взаимодействует и активирует киназы IRAK1 или IRAK2 (Kollewe, Mackensen и др., *Journal of Biological Chemistry*, 2004; Precious и др., *J. Biol. Chem.*, 2009). В результате этого активируется сигнальный путь NF- κ B (ядерный фактор "каппа-би") и путь передачи сигнала MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) (Wang, Deng и др., *Nature*, 2001). Активация и сигнального пути NF- κ B и сигнального пути MAPK приводит к процессам, связанным с разными иммунными процессами. Например, при этом возрастает экспрессия различных молекул воспалительного сигнала и ферментов, таких как цитокины, хемокины и COX-2 (циклооксигеназа-2), и увеличивается устойчивость мРНК генов, ассоциированных воспалительным процессом, например COX-2, IL-6, IL-8 (Holtmann, Enninga и др., *Journal of Biological Chemistry*, 2001; Datta, Novotny и др., *The Journal of Immunology*, 2004). Более того, эти процессы могут быть ассоциированы с пролиферацией и дифференциацией отдельных типов клеток, например моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, Т-клеток и В-клеток (Wan, Chi и др., *Nat Immunol*, 2006; McGettrick and J. O'Neill, *British Journal of Haematology*, 2007).

Ключевая роль IRAK4 в патологии различных воспалительных заболеваний уже показана непосредственным сравнением немутантного типа (WT) мышей с генетически-модифицированными животными, имеющими киназаинактивированную форму IRAK4 (IRAK4 KDKI). IRAK4 KDKI животные имеют улучшенную клиническую картину в животной модели множественного склероза, атеросклероза, инфаркта миокарда и болезни Альцгеймера (Rekhter, Staschke и др., *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 2008; Maekawa, Mizue и др., *Circulation*, 2009; Staschke, Dong и др., *The Journal of Immunology*, 2009; Kim, Febbraio и др., *The Journal of Immunology*, 2011; Cameron, Tse и др., *The Journal of Neuroscience*, 2012). Более того, было найдено, что удаление IRAK4 в животной модели защищает от миокардита, обусловленного вирусами, улучшая антивирусную реакцию с последующим сниженным системным воспалением (Valaperti, Nishii и др., *Circulation*, 2013). Также было показано, что экспрессия IRAK4 коррелирует со степенью синдрома Фогта-Коянаги-Харада (Sun, Yang и др., *PLoS ONE*, 2014).

Как и на важную роль IRAK4 во врожденном иммунитете, также указывают, что IRAK4 вызывает дифференциацию так называемых Th17 Т-клеток, компонентов приобретенного иммунитета. При отсутствии активности IRAK4 киназы генерируется меньшее количество IL-17-продуцирующих Т-клеток (Th17 Т-клеток) по сравнению с WT мышами. Ингибирование IRAK4 поэтому подходит для профилактики и/или лечения атеросклероза, диабета 1-го типа, ревматоидного артрита, спондилоартрита, красной волчанки, псориаза, витилиго, хронической воспалительной болезни кишечника и вирусных заболеваний, например ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), вируса гепатита (Staschke и др., *The Journal of Immunology*, 2009; Zambrano-Zaragoza и др., *International Journal of Inflammation*, 2014).

Благодаря ключевой роли IRAK4 в MyD88-опосредованном сигнальном каскаде TLRs (за исключением TLR3) и семействе рецепторов IL-1, ингибирование IRAK4 может быть применено для профилактики и/или лечения заболеваний, опосредованных упомянутыми рецепторами. TLRs, а также компонен-

ты семейства рецепторов IL-1 вовлекаются в патогенез ревматоидного артрита, метаболического синдрома, диабета, остеоартрита, синдрома Сегрена и сепсиса (Scanzello, Plaas и др., *Curr Opin Rheumatol*, 2008; Roger, Froidevaux и др., *PNAS*, 2009; Gambuzza, Licata и др., *Journal of Neuroimmunology*, 2011; Fresno, *Archives Of Physiology And Biochemistry*, 2011; Volin and Koch, *J Interferon Cytokine Res*, 2011; Akash, Shen и др., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012; Goh and Midwood, *Rheumatology*, 2012; Dasu, Ramirez и др., *Clinical Science*, 2012; Ramirez and Dasu, *Curr Diabetes Rev*, 2012; Li, Wang и др., *Pharmacology & Therapeutics*, 2013; Sedimbi, Hagglof и др., *Cell Mol Life Sci*, 2013; Talabot-Aye и др., *Cytokine*, 2014). Болезни кожи, такие как псориаз, атопический дерматит, синдром Киндлера, аллергический контактный дерматит, инверсные угри и обыкновенные угри связаны с IRAK4-опосредованным TLR сигнальным путем (Gilliet, Conrad и др., *Archives of Dermatology*, 2004; Niebuhr, Langnickel и др., *Allergy*, 2008; Miller, *Adv Dermatol*, 2008; Terhorst, Kalali и др., *Am J Clin Dermatol*, 2010; Viguier, Guigue и др., *Annals of Internal Medicine*, 2010; Cevikbas, Steinhoff, *J Invest Dermatol*, 2012; Minkis, Aksentijevich и др., *Archives of Dermatology*, 2012; Dispenza, Wolpert и др., *J Invest Dermatol*, 2012; Minkis, Aksentijevich и др., *Archives of Dermatology*, 2012; Gresnigt and van de Veerdonk, *Seminars in Immunology*, 2013; Selway, Kurczab и др., *BMC Dermatology*, 2013; Sedimbi, Hagglof и др., *Cell Mol Life Sci*, 2013; Wollina, Koch и др., *Indian Dermatol Online*, 2013; Foster, Baliwag и др., *The Journal of Immunology*, 2014).

Заболевания легких, такие как легочный фиброз, обструктивное заболевание легких (COPD), острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), острое повреждение легких (ALI), интерстициальная легочная болезнь (ILD), саркоидоз и легочная гипертензия также показывают связь с различными TLR-опосредованными сигнальными путями. Патогенез заболеваний легких может быть или инфекционно опосредованным или неинфекционно опосредованным процессом (Ramirez Cruz, Maldonado Bernal и др., *Rev Alerg Mex*, 2004; Jeyaseelan, Chu и др., *Infection and Immunity*, 2005; Seki, Tasaka и др., *Inflammation Research*, 2010; Xiang, Fan и др., *Mediators of Inflammation*, 2010; Margaritopoulos, Antoniou и др., *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 2010; Hilberath, Carlo и др., *The FASEB Journal*, 2011; Nadigel, Prefontaine и др., *Respiratory Research*, 2011; Kovach and Standiford, *International Immunopharmacology*, 2011; Bauer, Shapiro и др., *Mol Med*, 2012; Deng, Yang и др., *PLoS One*, 2013; Freeman, Martinez и др., *Respiratory Research*, 2013; Dubaniewicz, A., *Human Immunology*, 2013). TLRs, а также члены семейства IL-1R также вовлечены в патогенез других воспалительных заболеваний, таких как болезнь Бехчета, подагра, красная волчанка, приобретенная болезнь Стилла и хронические воспалительные болезни кишечника, такие как язвенный колит и болезнь Крона, и отторжение трансплантата, и таким образом ингибирование IRAK4 в этом случае является подходящим терапевтическим подходом (Liu-Bryan, Scott и др., *Arthritis & Rheumatism*, 2005; Christensen, Shupe и др., *Immunity*, 2006; Cario, *Inflammatory Bowel Diseases*, 2010; Nickerson, Christensen и др., *The Journal of Immunology*, 2010; Rakoff-Nahoum, Hao и др., *Immunity*, 2006; Heimesaat, Fischer и др., *PLoS ONE*, 2007; Kobori, Yagi и др., *J Gastroenterol*, 2010; Shi, Mucusi и др., *Immunological Reviews*, 2010; Leventhal and Schroppel, *Kidney Int*, 2012; Chen, Lin и др., *Arthritis Res Ther*, 2013; Hao, Liu и др., *Curr Opin Gastroenterol*, 2013; Kreisel and Goldstein, *Transplant International*, 2013; Li, Wang и др., *Pharmacology & Therapeutics*, 2013; Walsh, Carthy и др., *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2013; Zhu, Jiang и др., *Autoimmunity*, 2013; Yap and Lai, *Nephrology*, 2013). Вследствие механизма действия соединительной формулы (I), они также подходят для профилактики и/или терапевтического применения при опосредованных TLR и IL-1R семейством заболеваний, эндометриозе и атеросклерозе (Akoum, Lawson и др., *Human Reproduction*, 2007; Allhorn, Boing и др., *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2008; Lawson, Bourcier и др., *Journal of Reproductive Immunology*, 2008; Seneviratne, Sivagurunathan и др., *Clinica Chimica Acta*, 2012; Sikora, Mielczarek-Palacz и др., *American Journal of Reproductive Immunology*, 2012; Falck-Hansen, Kassiteridi и др., *International Journal of Molecular Sciences*, 2013; Khan, Kitajima и др., *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2013; Santulli, Borghese и др., *Human Reproduction*, 2013; Sedimbi, Hagglof и др., *Cell Mol Life Sci*, 2013).

В дополнение к уже упомянутым заболеваниям, IRAK4-опосредованные TLR процессы были описаны в патогенезе заболеваний глаз, таких как ретинальная ишемия, кератит, аллергический конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, макулярная дегенерация и увеит (Kaarniranta and Salminen, *J Mol Med (Berl)*, 2009; Sun and Pearlman, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2009; Redfern and McDermott, *Experimental Eye Research*, 2010; Kezic, Taylor и др., *J Leukoc Biol*, 2011; Chang, McCluskey и др., *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 2012; Guo, Gao и др., *Immunol Cell Biol*, 2012; Lee, Hattori и др., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012; Qi, Zhao и др., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2014).

Благодаря ключевой роли IRAK4 в TLR-опосредованных процессах, ингибирование IRAK4 также позволяет лечить и/или предупреждать кардиоваскулярные и неврологические заболевания, например миокардиальное реперфузионное поражение, инфаркт миокарда, гипертонию (Oyama, Blais и др., *Circulation*, 2004; Timmers, Sluijter и др., *Circulation Research*, 2008; Fang and Hu, *Med Sci Monit*, 2011; Bijani, *International Reviews of Immunology*, 2012; Bomfim, Dos Santos и др., *Clin Sci (Lond)*, 2012; Christia and Frangogiannis, *European Journal of Clinical Investigation*, 2013; Thompson and Webb, *Clin Sci (Lond)*, 2013), а также болезнь Альцгеймера, апоплексический удар, черепно-мозговую травму и болезнь Паркинсона (Brough, Tyrrell и др., *Trends in Pharmacological Sciences*, 2011; Carty and Bowie, *Biochemical Pharmacol-*

ogy, 2011; Denes, Kitazawa, Cheng и др., *The Journal of Immunology*, 2011; Lim, Kou и др., *The American Journal of Pathology*, 2011; Béraud and Maguire-Zeiss, *Parkinsonism & Related Disorders*, 2012; Denes, Wilkinson и др., *Disease Models & Mechanisms*, 2013; Noelker, Morel и др., *Sci. Rep.*, 2013; Wang, Wang и др., *Stroke*, 2013).

Благодаря вовлечению сигналов TLR и сигналов опосредованных семейством рецепторов IL-1 через IRAK4 в случае зуда и боли, например раковой боли, послеоперационной боли, обусловленной воспалением и хронической боли, они могут по умолчанию проявлять терапевтическое действие при упомянутых показаниях через ингибирование IRAK4 (Wolf, Livshits и др., *Brain, Behavior, and Immunity*, 2008; Kim, Lee и др., *Toll-like Receptors: Roles in Infection and Neuropathology*, 2009; del Rey, Apkarian и др., *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2012; Guerrero, Cunha и др., *European Journal of Pharmacology*, 2012; Kwok, Hutchinson и др., *PLoS ONE*, 2012; Nicotra, Loram и др., *Experimental Neurology*, 2012; Chopra and Cooper, *J Neuroimmune Pharmacol*, 2013; David, Ratnayake и др., *Neurobiology of Disease*, 2013; Han, Zhao и др., *Neuroscience*, 2013; Liu and Ji, *Pflugers Arch.*, 2013; Stokes, Cheung и др., *Journal of Neuroinflammation*, 2013; Zhao, Zhang и др., *Neuroscience*, 2013; Liu, Y. Zhang и др., *Cell Research*, 2014).

Их также применяют при некоторых онкологических заболеваниях. Некоторые лимфомы, например ABC-DLBCL (активированные В-клетки диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы), манттиноклеточная лимфома и макроглобулинемия Вальденстрема, а также хроническая лимфатическая лейкемия, меланома и гепатокарцинома, характеризуются мутациями в MyD88 или изменениями в активности MyD88, могут лечиться ингибитором IRAK4 (Ngo, Young и др., *Nature*, 2011; Puente, Pinyol и др., *Nature*, 2011; Srivastava, Geng и др., *Cancer Research*, 2012; Treon, Xu и др., *New England Journal of Medicine*, 2012; Choi, Kim и др., *Human Pathology*, 2013; Liang, Chen и др., *Clinical Cancer Research*, 2013). В дополнение, MyD88 играет важную роль в gas-зависимых опухолях, и таким образом ингибиторы IRAK4 также подходят для их лечения (Kfoury, A., K.L. Corf и др., *Journal of the National Cancer Institute*, 2013).

Воспалительные заболевания, такие как CAPS (криопирин-связанные периодические синдромы), включая FCAS (семейный холодовой аутовоспалительный синдром), MWS (синдром Макла-Уэлса), NOMID (мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста) и CONCA (хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный) синдром; FMF (семейная средиземноморская лихорадка), HIDS (синдром гипер-IgD), TRAPS (периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли), ювенильный идиопатический артрит, приобретенная болезнь Стилла, болезнь Адамантиадеса-Бехчета, ревматоидный артрит, остеоартрит, сухой кератоконъюнктивит и синдром Сегрена лечат путем блокирования пути передачи сигнала IL-1; поэтому здесь, также, ингибитор IRAK4 подходит для лечения упомянутых болезней (Narayanan, Corrales и др., *Cornea*, 2008; Henderson and Goldbach-Mansky, *Clinical Immunology*, 2010; Dinarello, *European Journal of Immunology*, 2011; Gul, Tugal-Tutkun и др., *Ann Rheum Dis*, 2012; Pettersson, *Annals of Medicine*, 2012; Ruperto, Brunner и др., *New England Journal of Medicine*, 2012; Nordstrom, Knight и др., *The Journal of Rheumatology*, 2012; Vijmasi, Chen и др., *Mol Vis*, 2013; Yamada, Arakaki и др., *Opinion on Therapeutic Targets*, 2013). Лиганд IL-33, включается особенно в патогенез острой почечной недостаточности, и таким образом ингибирование IRAK4 для профилактики и/или лечения является подходящим терапевтическим подходом (Аксау, Nguyen и др., *Journal of the American Society of Nephrology*, 2011). Компоненты семейства рецепторов IL-1 связывают с инфарктом миокарда, разными заболеваниями легких, такими как астма, COPD, идиопатическая интерстициальная пневмония, аллергический ринит, фиброз легких и синдром острой дыхательной недостаточности (ARDS), и таким образом следует ожидать профилактики и/или терапевтического действия при упомянутых показаниях через ингибирование IRAK4 (Kang, Homer и др., *The Journal of Immunology*, 2007; Imaoka, Hoshino и др., *European Respiratory Journal*, 2008; Couillin, Vasseur и др., *The Journal of Immunology*, 2009; Abbate, Kontos и др., *The American Journal of Cardiology*, 2010; Lloyd, *Current Opinion in Immunology*, 2010; Pauwels, Bracke и др., *European Respiratory Journal*, 2011; Haenuki, Matsushita и др., *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012; Yin, Li и др., *Clinical & Experimental Immunology*, 2012; Abbate, Van Tassel и др., *The American Journal of Cardiology*, 2013; Alexander-Brett и др., *The Journal of Clinical Investigation*, 2013; Bunting, Shadie и др., *BioMed Research International*, 2013; Byers, Alexander-Brett и др., *The Journal of Clinical Investigation*, 2013; Kawayama, Okamoto и др., *J Interferon Cytokine Res*, 2013; Martinez-González, Roca и др., *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2013; Nakanishi, Yamaguchi и др., *PLoS ONE*, 2013; Qiu, Li и др., *Immunology*, 2013; Li, Guabiraba и др., *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014; Saluja, Ketelaar и др., *Molecular Immunology*, 2014).

Предшествующий уровень техники раскрывает множество ингибиторов IRAK4 (см., например, *Annual Reports in Medicinal Chemistry* (2014), 49, 117-133).

US8293923 и US20130274241 раскрывают ингибиторы IRAK4, имеющие структуру 3-замещенного индазола. Там нет описания 2-замещенных индазолов.

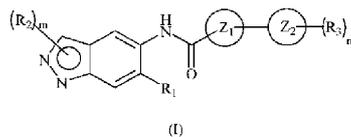
WO2013/106254 и WO2011/153588 раскрывают 2,3-дизамещенные производные индазола.

WO2007/091107 описывает 2-замещенные производные индазола для лечения мышечной дистрофии Дюшенна. Раскрытые соединения не имеют 6-гидроксиалкильного замещения.

WO2015/091426 описывает индазолы, их алкильная группа замещена в положении 2 карбоксиамид-

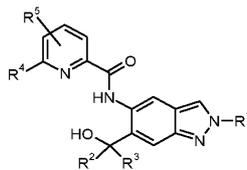
ной структурой.

WO2015/104662 раскрывает индазольные соединения формулы (I)



которые являются терапевтически подходящими в качестве ингибитора киназы, особенно ингибиторов IRAK4, и фармацевтически приемлемые соли или их стереоизомеры, которые подходят для лечения и предупреждения болезней или заболеваний, в особенности их применения при болезни или заболевании, опосредованном ферментом киназой, особенно ферментом IRAK4.

WO2016/083433, опубликованная после даты приоритета данной заявки, описывает новые замещенные индазолы следующей формулы:



способы их получения, их применение самостоятельно или в комбинациях, чтобы лечить и/или предотвращать болезни, и их применение для получения лекарств для лечения и/или предотвращения болезней, в особенности для лечения и/или предотвращения эндометриоза и болей, связанных с эндометриозом и других симптомов, связанных с эндометриозом, таких как дисменорея, диспареуния, дизурия и дисхезия, лимфомы, ревматоидный артрит, спондилоартриты (в особенности псориазический спондилоартрит и болезнь Бехтерева), красная волчанка, множественный склероз, макулярная дегенерация, COPD, подагра, жировые болезни печени, резистентность к инсулину, опухолевые заболевания и псориаз.

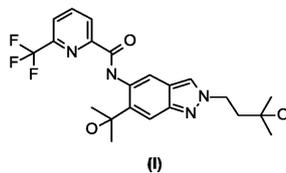
Новый ингибитор IRAK4 должен быть особенно подходящим для лечения и для предотвращения пролиферативных и воспалительных заболеваний, характеризующихся сверхреактивной иммунной системой. Отдельное упоминание следует здесь сделать для воспалительных заболеваний кожи, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний легких, заболеваний глаз, аутоиммунных заболеваний, гинекологических заболеваний, особенно эндометриоза, и рака.

Должен быть раскрыт способ, который позволит получение индазола (I) в техническом масштабе с особым вниманием на следующие требования:

- выход на промышленные масштабы/увеличение масштабов производственного процесса,
- высокая региоселективность в реакции N2-алкилирования,
- производственная безопасность,
- скорость производства,
- готовая доступность коммерческих исходных материалов,
- обход стадий хроматографического разделения и очищения,
- конечная обработка путем кристаллизации,
- конечная корректировка полиморфной модификации путем применения растворителей класса 3 (в соответствии с рекомендациями FDA),

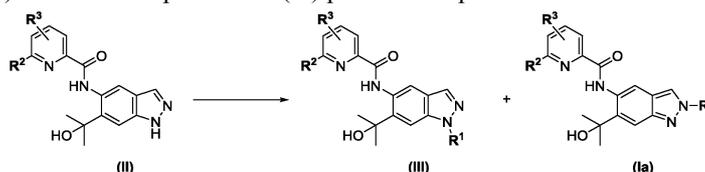
Примечательно, что может быть установлен способ, который отвечает всем вышеупомянутым требованиям.

Это изобретение описывает получение соединения (I) через неожиданно высокоселективное алкилирование на N2 в качестве ключевой стадии



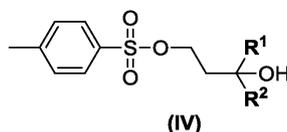
Получения N2-замещенных индазолов предварительно описывались в литературе, например M.-H. Lin, H.-J. Liu, W.-C. Lin, C.-K. Kuo, T.-H. Chuang, *Org. BioMol. Chem.* 2015, 13, 11376. Эти процедуры, тем не менее, имеют множество недостатков, превращая их в нежелательные для технического масштаба. Возможно селективно получить N2-замещенные индазолы через комплексные последовательности стадий синтеза, которые не включают никакой стадии непосредственного алкилирования. Эти последовательности, тем не менее, являются длинными и трудоемкими и включают множество потерь, неизбежно приводящих к низкому общему выходу. Поэтому пути синтеза, которые позволяют непосредственное получение N2-замещенных индазолов из 1H-индазольных исходных веществ через непосредственное и селективное алкилирование в N2, представляют наибольший интерес. При попытке непосредственного

алкилирования 1H-индазольного исходного вещества общей формулы (II), как правило, получают смесь, состоящую из N1- (III) и N2-алкилированных (Ia) региоизомеров.



Индазол и его производные, обычно класс ароматических N-гетероциклов, вызывают существенный интерес в химии синтеза и медицинской химии из-за их разносторонних биологических активностей. Более того, разные гетероциклические структуры могут быть достигнуты из индазол-производных N-гетероциклических карбинов. Среди индазолов N1/N2-замещенные индазолы широко применяют в качестве противовоспалительных, противовоспалительных, анти-ВИЧ и антимикробных лекарств. Как правило, синтез N2-замещенных индазолов включает процедуры циклизации из разнообразных исходных материалов. К сожалению, общие методологии остаются редко встречающимися в литературе. Там только получают умеренные выходы.

Что касается текущего состояния технологии, известно несколько публикаций, которые будут обсуждаться в следующем разделе. Ни в одной из опубликованных процедур нет условий реакции, которые приводят к прямому N2-селективному алкилированию с использованием высокофункционального индазола типа (II) вместе с алкилтозилатом или галогенидом, несущим спиртовую группу типа (IV) в качестве алкилирующего агента.



Селективности и/или выходы являются низкими. Проблема методик предшествующего уровня техники заключается в ограниченной толерантности функциональных групп. Таким образом, используют только относительно простые алкилирующие агенты, которые не содержат лабильные и/или реакционно-способные функциональных группы, кроме уходящей группы. Эти агенты в основном присоединяют к соответствующему 1H-индазолу путем нуклеофильного замещения их галогенидов, трифлатов, тозилатов или мезилатов. Когда используются более функциональные фрагменты, выходы и селективности резко снижаются. В следующем разделе приводятся причины, почему эти процедуры предшествующего уровня техники не применимы к рассматриваемой проблеме.

1. WO 2011/043479: реакции выполняют в ТГФ с обратным холодильником. Это не работает для решаемого случая (алкилирующие агенты типа (IV)). Получение соответствующего трифлата, например, из спирта невозможно, поскольку его разложение происходит мгновенно. В дополнение, применяли только простой субстрат без какой-либо функциональности в боковой цепи.

2. S.R. Baddam, N.U. Kumar, A.P. Reddy, R. Bandichhor, *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 1661: в реакции применяли только простые индазолы без функциональных групп. В качестве алкилирующего агента применяли только метилтрихлорацетимидат. Попытки перенести условия, катализируемые кислотой для селективного алкилирования с использованием функционализированного спиртового алкилирующего агента, как показано (IV) во 2 положении структуры индазольного ядра, провалились. Эта методика не может быть легко увеличена в масштабе.

3. Q. Tian, Z. Cheng, H.H. Yajima, S.J. Savage, K.L. Green, T. Humphries, M.E. Reynolds, S. Babu, F. Gosselin, D. Askin, *Org. Process Res. Dev.* 2013, 17, 97: представляют получение ТНР-простого эфира с предпочтением для N2 индазола. Эта реакция происходит по разному механизму и не представляет собой общий способ, поскольку продукт ТНР-простого эфира не может дополнительно легко превращаться. Более того, представлены селективные способы защиты индазолов с применением п-метоксибензильных производных при кислотных условиях. Попытки перенести эти условия для селективного алкилирования с использованием функционализированного спиртового алкилирующего агента, как показано (IV) во 2 положении структуры индазольного ядра, провалились.

4. D.J. Slade, N.F. Pelz, W. Bodnar, J.W. Lampe, P.S. Watson, *J. Org. Chem.* 2009, 74, 6331: ТНР-простой эфир и РМВ-защита с применением кислотных условий (PPTS: пара-толуолсульфонат пиридиния); попытки перенести эти условия для селективного алкилирования с использованием функционализированного спиртового алкилирующего агента, как показано (IV) во 2 положении структуры индазольного ядра, провалились.

5. M. Cheung, A. Bloor, J.A. Stafford, *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4093: применяли высоко реакционно-способные и высоко канцерогенные соли Меервейна в качестве алкилирующих агентов. Этот способ включает только простые нефункционализированные этиловые и метиловые соли Меервейна. Реакция протекает в полярном этилацетате при температуре окружающей среды. Эти условия не могут быть перенесены для селективного алкилирования с использованием функционализированного спиртового ал-

килирующего агента, как показано (IV) во 2 положении структуры индазольного ядра.

Схема 1. N-Алкилирование 1H-индазолов

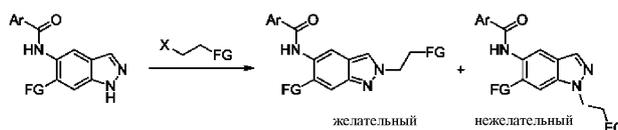
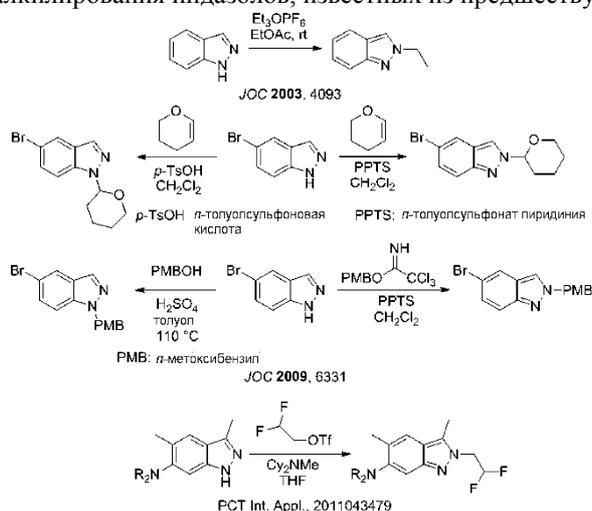


Схема 2. Способы N-алкилирования индазолов, известных из предшествующего уровня техники



6. М.-Н. Lin, Н.-J. Liu, W.-C. Lin, С.-К. Kuo, Т.-Н. Chuang, *Org. Biomol. Chem.* 2015, 73, 11376: методика является N2-селективной; тем не менее, она не может быть увеличена в масштабе с металлами Ga и Al, применяемыми в стехиометрических количествах. В описанных условиях реакции формируются кислоты Бренстеда, которые реагируют с соответствующими металлами с получением газообразного водорода. В качестве алкилирующих агентов применяют только реакционноспособные простые вещества. Когда применяли более функционализированные вещества, наблюдали значительное уменьшение выхода. Попытки перенести условия для селективного алкилирования с использованием функционализированного спиртового алкилирующего агента, как показано (IV) во 2 положении структуры индазольного ядра, провалились.

7. G. Luo, L. Chen, G. Dubowchick, *J. Org. Chem.* 2006, 71, 5392: применяли 2-(триметилсилил)этоксиметил хлорид (SEM-Cl) в ТГФ для замещения в N2 индазолов. Попытки перенести условия для селективного алкилирования с использованием функционализированного спиртового алкилирующего агента, как показано (IV) во 2 положении структуры индазольного ядра, провалились. Соответствующими продуктами, описанными в этой публикации, являются простые эфиры и они не относятся к нашей целевой молекуле. Применение высоко канцерогенного 2-(триметилсилил)этоксиметил хлорида (SEM-Cl) так же, как и бензилоксиметил хлорида (BOM-Cl) не представляет собой масштабируемый параметр для получения намеченного соединения.

8. А.Е. Shumeiko, А.А. Afon'kin, N.G. Pazumova, M.L. Kostrikin, *Russ. J. Org. Chem.* 2006, 42, 294: в этом способе получали только очень простые вещества. Ни о какой существенной селективности не известно. Наблюдали легкое преимущество для N1-алкилирования в индазоле.

9. G.A. Jaffari, A.J. Nunn, *J. Chem. Soc. Perkin 1* 1973, 2371: применяли очень простые вещества и только метилирующие агенты. Более комплексное вещество, как, например, комбинация формальдегида с протонированным метанолом, приводит только к N1-замещенному продукту (простой эфир).

10. V.G. Tsyurin и др., *Russ. J. Org. Chem.* 2002, 38, 90: реакция протекает в серной кислоте и хлороформе. Эти условия не могут быть перенесены на 2-замещенные индазолы. Описывают только превращения простых индазолов с адамантиловым спиртом в качестве единственного алкилирующего агента.

11. S.K. Jains и др. *RSC Advances* 2012, 2, 8929: эта публикация содержит пример N-бензилирования индазолов с низкой селективностью относительно N1-замещения. Этот способ, катализируемый KF/оксидом алюминия, не может применяться к 2-замещенным индазолам. Попытки перенести эти условия для селективного алкилирования с использованием функционализированного спиртового алкилирующего агента, как показано (IV) во 2 положении структуры индазольного ядра, провалились.

12. L. Gavara и др. *Tetrahedron* 2011, 67, 1633: применяли только относительно простые вещества. Описанное образование кислотного ТНР-простого эфира и бензилирование при дефлегмации в ТГФ не применимо для нашего вещества. Попытки перенести условия для селективного алкилирования с использованием функционализированного спиртового алкилирующего агента, как показано (IV) во 2 положении структуры индазольного ядра, провалились.

13. M. Chakrabarty и др. *Tetrahedron* 2008, 64, 6711: наблюдали N2-алкилирование, но преимущест-

венно получали N1-алкилированный продукт. Описанные условия применения водного раствора гидроксида натрия и катализатора фазового переноса в ТГФ не применимы для достижения селективного алкилирования во 2 положении 1Н-индазолов. Попытки перенести условия для нашей системы (IV)/(II) провалились.

14. M.T. Reddy и др. *Der Pharma Chemica* 2014, 6, 411: реакция протекает в соответствующем алкилирующем агенте в качестве растворителя. Отражено только применение высоко реакционноспособного этилбромацетата в качестве алкилирующего агента. Нет никаких данных о селективности. Эти условия не применимы для соединений, таких как 2-индазолы. Попытки перенести эти условия для селективного алкилирования с использованием функционализированного спиртового алкилирующего агента, как показано (IV) во 2 положении структуры индазольного ядра, провалились.

15. S.N. Haydar и др. *J. Med. Chem.* 2010, 53, 2521: описаны только простые нефункционализированные алкильные группы (метил, изопропил, изобутил). Карбонат цезия применяли в качестве основания и реакция приводила к смеси N1- и N2-алкилированных продуктов. Эти условия не подходят для достижения селективного алкилирования во 2 положении 1Н-индазолов. Попытки перенести эти условия для селективного алкилирования с использованием функционализированного спиртового алкилирующего агента, как показано (IV) во 2 положении структуры индазольного ядра, провалились.

16. Zh. V. Chirkova и др. *Russ. J. Org. Chem.* 2012, 48, 1557: в этом способе относительно простые вещества превращаются с карбонатом калия в качестве основания в ДМФА. Получают смеси N1- и N2-алкилированных продуктов. Условия не подходят для достижения селективного алкилирования во 2 положении 1Н-индазолов. Попытки перенести эти условия для селективного алкилирования с использованием функционализированного спиртового алкилирующего агента, как показано (IV) во 2 положении структуры индазольного ядра, провалились.

17. C. Marminon и др. *Tetrahedron* 2007, 63, 735: орто-заместитель R в положении 7 в индазоле направляет алкилирование относительно N2 из-за экранирования N1 от электрофильных атак. Условия, гидрид натрия в качестве основания в ТГФ, не применимы для достижения селективного алкилирования во 2 положении 1Н-индазолов и предпочтительно приводят к алкилированию при N1 в отсутствие заместителя в положении 7 индазола. Попытки перенести эти условия для селективного алкилирования с использованием функционализированного спиртового алкилирующего агента, как показано (IV) во 2 положении структуры индазольного ядра, провалились.

18. D.A. Nicewicz и др. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 6198: использовались только простые субстраты. Этот способ описывает фотохимическую реакцию, которая не может быть легко масштабирована и не применима к общему селективному прямому алкилированию 1Н-индазолов во 2 положении. Очень специфические производные стирола используются в условиях радикальной реакции. Попытки перенести эти условия для селективного алкилирования с использованием функционализированного спиртового алкилирующего агента, как показано (IV) во 2 положении структуры индазольного ядра, провалились.

19. Togni и др. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 1059: в этой публикации исключительно описывается специальный тип заместителя (гипервалентный йод в качестве трифторметилирующего реагента в сочетании с ацетонитрилом). Этот особый случай не является общим и не может быть применен к синтезу N2-алкилированных индазолов типа (Ia) или (Va).

20. L. Salerno и др. *European J. Med. Chem.* 2012, 49, 118: в этой публикации описывается превращение индазолов в расплав α -бромокетона. Условия реакции не могут быть перенесены на прямой и селективный синтез N2-алкилированных индазолов типа (I). Попытки перенести эти условия для селективного алкилирования с использованием функционализированного спиртового алкилирующего агента, как показано (IV) во 2 положении структуры индазольного ядра, провалились.

21. K.W. Hunt, D.A. Moreno, N. Suiter, C.T. Clark, G. Kim, *Org. Lett.* 2009, 77, 5054: эта публикация, по существу, описывает N1-селективный способ алкилирования с добавлением различных оснований. Использовали простые субстраты. Попытки перенести эти условия для селективного алкилирования с использованием функционализированного спиртового алкилирующего агента, как показано (IV) во 2 положении структуры индазольного ядра, провалились.

22. J. Yang и др. *Synthesis* 2016, 48, 1139: в этой публикации описывается N1-селективная катализируемая основанием реакция аза-Майкла. Никакой замены в N2 не наблюдалось. Попытки перенести эти условия для селективного алкилирования с использованием функционализированного спиртового алкилирующего агента, как показано (IV) во 2 положении структуры индазольного ядра, провалились.

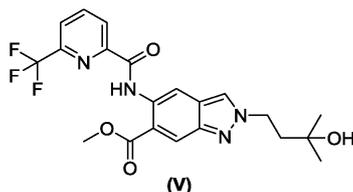
23. P.R. Кум и др. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 2339: описаны, по существу, N1-алкилирования. Попытки перенести эти условия для селективного алкилирования с использованием функционализированного спиртового алкилирующего агента, как показано (IV) во 2 положении структуры индазольного ядра, провалились.

24. A.J. Souers и др. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1318: в этой публикации описывается использование карбоната калия в качестве основания. Этот способ главным образом относится к замещению в N1 и поэтому не подходит для селективного алкилирования во 2 положении 1Н-индазолов. Попытки перенести эти условия для селективного алкилирования с использованием функционализированного спиртового алкилирующего агента, как показано (IV) во 2 положении структуры индазольного ядра, провалились.

25. P. Bethanamudi и др. E-Journal of Chemistry 2012, 9, 1676: использование ионных жидкостей наряду с карбонатом калия в качестве основания приводит к смесям N1- и N2-алкилированных индазолов с низкими выходами. Селективность показывает тенденцию к замещению в N1. Использование ионной жидкости не может быть передано нашей системе. Попытки перенести эти условия для селективного алкилирования с использованием функционализированного спиртового алкилирующего агента, как показано (IV) во 2 положении структуры индазольного ядра, провалились.

26. S. Palit и др. Synthesis 2015, 3371: описанная здесь реакция, по существу, не является селективной с небольшим преимуществом замещения в N1 индазола. Использовали только простые, нефункциональные алкильные группы. Использовали гидрид натрия и аналогичные сильные основания. Попытки перенести эти условия для селективного алкилирования с использованием функционализированного спиртового алкилирующего агента, как показано (IV) во 2 положении структуры индазольного ядра, провалились.

Было показано, что соединение формулы (I), а также его предшественник (V), можно синтезировать аналогично способам, ранее опубликованным в литературе, например прямого алкилирования 4-бром-2-метилбутан-2-ола с использованием карбоната калия в качестве основания вместе с йодидом калия в ДМФА.



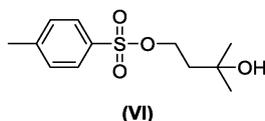
Однако получили смесь N1- и N2-алкилированных продуктов с предпочтением N1-региоизомера (N1:N2=прибл. 2:1). Желаемый N2-алкилированный индазол (V) также можно получить с низким выходом, как описано в WO 026/83433, опубликованном после даты приоритета настоящей заявки, как описано в следующей реакции.

930 мг (2,55 ммоль) метил 5-({6-(трифторметил)пиридин-2-ил}карбонил)амино)-1H-индазол-6-карбоксилата (VIIa), 1,06 г карбоната калия и 212 мг йодида калия изначально вводили в 9 мл в ДМФА и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли 0,62 мл 4-бром-2-метилбутан-2-ола и смесь перемешивали при 60°C всю ночь. Смесь смешивали с водой и экстрагировали дважды этилацетатом, и экстракт трижды промывали насыщенным раствором хлорида натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке на силикагеле (гексане/ этилацетате) приводила к получению 424 мг (37%) указанного в заголовке соединения (V).

Желаемый N2-алкилированный индазол формулы (I) получали с еще меньшим выходом из (IIa), как описано в следующей методике реакции.

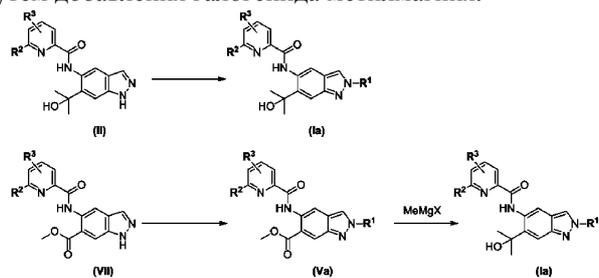
Смесь 500 мг (1,37 ммоль) N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (IIa), 569 мг карбоната калия и 114 мг йодида калия в 5 мл в ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли 344 мг (1,5 экв.) 4-бром-2-метилбутан-2-ола и нагревали смесь до 100°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительные 0,5 экв. 4-бром-2-метилбутан-2-ола и перемешивали смесь при комнатной температуре всю ночь. Смесь смешивали с водой и экстрагировали дважды этилацетатом, и объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия и фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке на силикагеле (гексане/этилацетате). Это привело к получению 100 мг фракции продукта, который перемешивали с диэтиловым эфиром. Твердое вещество фильтровали и сушили. Получали 60 мг указанного в заголовке соединения (I). Общий выход: 160 мг (26%).

Приемлемая препаративная ВЭЖХ оказалась необходимой для эффективного отделения N1-/N2-региоизмеров. Этот новый изобретательский способ направлен на повышение эффективности синтеза для увеличения и упрощения очистки (I) и (V) путем достижения лучшей селективности в реакциях алкилирования в пользу замещения при N2, а также при создании безопасного способа получения и обработки 3-гидрокси-3-метилбутил-4-метилбензолсульфоната (VI), который подвержен разложению при более высоких температурах и под воздействием кислоты и основания. Кроме того, следует избегать легковоспламеняющихся растворителей, таких как диэтиловый эфир, которые не подходят для крупномасштабных препаратов.



Настоящее изобретение относится к способу получения соединений общей формулы (Ia) либо путем прямого N2-селективного алкилирования соединений общей формулы (II), либо путем N2-селективного алкилирования соединений общей формулы (VII), в результате чего получают промежуточные соединения общей формулы (Va), которые превращаются на конечной стадии синтеза в соедине-

ния общей формулы (Ia) путем добавления галогенида метилмагния.



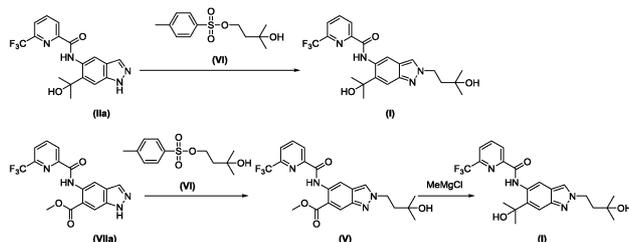
где R^1 представляет собой :

R^2 представляет собой дифторметил, трифторметил или метил и

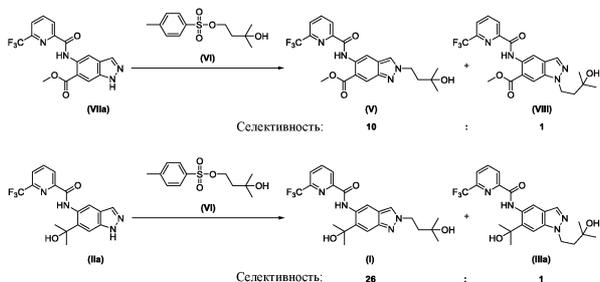
R^3 представляет собой водород, алкил или фтор;

X представляет собой F, Cl, Br или I;

с предпочтительно R^2 =трифторметил и R^3 =H и X=Cl.



Неожиданно было обнаружено, что использование 3-гидрокси-3-метилбутил-4-метилбензолсульфоната (VI) вместе с N,N-диизопропилэтиламинем в качестве основания в толуоле приводит к высоко N2-селективным реакциям алкилирования для индазолов (V) и (IIa). N2-Селективности в этих реакциях алкилирования сложных функционализированных индазолов алкилтозилатом, несущим реакционноспособную функциональную группу, является беспрецедентной и поэтому весьма новаторской. При взаимодействии соединений общей формулы (II) или (VII) с 3-гидрокси-3-метилбутил-4-метилбензолсульфонатом (VI) в углеводородном растворителе, таком как толуол, ксилол или хлорбензол, с добавлением органического основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин или триэтиламин, необходимые N2-изомеры (I) и (V) получают с очень высокими селективностями. Удивительно, что селективность в реакции алкилирования (IIa) с (VI) была даже выше, чем наблюдаемая при алкилировании (VIIa).



Примечательно, что превращение исходного индазола в желаемый N2-алкилированный продукт было намного выше для (IIa), чем (VIIa). Таким образом, отношения ВЭЖХ N2-алкилированного продукта к исходному индазолу в конце реакции составляло менее 3:1 для (V): (VIIa) и 30:1 для (I): (IIa) (ВЭЖХ). Интересно отметить, что реакция может быть хорошо выполнена путем медленного одновременного добавления органического основания и раствора алкилирующего агента в неполярном углеводородном растворителе, таком как толуол, ксилол или хлорбензол. Было полезно иметь (небольшой) избыток основания в каждый момент времени во время реакции. Другой способ заключается в медленном добавлении раствора алкилирующего агента в неполярном растворителе, таком как толуол, ксилол или хлорбензол, к смеси исходного 1H-индазола и избытка органического основания (N,N-дициклогексиламина или триэтиламина, предпочтительно N,N-диизопропилэтиламина) в вышеупомянутом растворителе (толуоле или ксилоле) при повышенной температуре (>100°C). Реакция (VIIa) на (V) лучше всего работала, когда использовали 21 экв. основания (N,N-дициклогексиламина или триэтиламина, предпочтительно N,N-диизопропилэтиламина). Смесь индазола (VIIa) и основания в толуоле (6,5 об.) нагревали до 100-110°C. Чтобы обеспечить безопасный способ, 5 экв. 3-гидрокси-3-метилбутил-4-метилбензолсульфоната (VI) добавляют к реакционной смеси в виде раствора в 1 объемном толуоле в течение 10 ч. После полного добавления реакционную смесь перемешивают в течение дополнительных 12-18 ч (предпочтительно 15 ч) при 100-110°C. Необязательно, время перемешивания может составлять 14-24 ч (предпочтительно 18 ч) при 100-110°C. Предпочтительно реакционную смесь перемешивают в

течение 18 ч при 110°C. Для реакции от (VIIa) до (V) превращение останавливается при среднем отношении исходного индазола к N2-алкилированному продукту 2,8:1 (отношение площади % ВЭЖХ). Таким образом, для восстановления необработанного исходного индазола (VIIa) колоночную хроматографию лучше всего проводить для очистки (V). Примечательно, что можно было провести процедуру колоночной хроматографии, которая позволила бы эффективно очищать (V) до 99,5% площади ВЭЖХ и чистое выделение (VIIa) в килограммах. (V) получают с общим выходом, включающим стадию алкилирования и последующей хроматографии в диапазоне 45-47%. Эту процедуру проводили в килограммах.

В случае превращения (IIa) в (I) было обнаружено, что значительное превращение было достигнуто, когда 4,0 экв. из 15-35 мас.% раствора 3-гидрокси-3-метилбутил-4-метилбензолсульфоната (VI) в толуоле дозировали в течение 5-15 ч (предпочтительно 10 ч) в суспензию (IIa), 4,8 экв. органического основания (предпочтительно N,N-диизопропилэтиламина) и толуол при температуре кипения толуола (внутренняя температура $\geq 110^\circ\text{C}$) при атмосферном давлении. После полного добавления реакционную смесь перемешивали в течение 15-24 ч (предпочтительно 18 ч), чтобы уменьшить количество оставшегося (VI) в смеси.

(V) превращают в целевое соединение (I) путем добавления галогенида метилмагния. Методика, используемая в исследовательском синтезе (I), раскрыта в WO026/83433, опубликованной после даты приоритета настоящей заявки и описанной здесь.

705 мг (1,57 ммоль) метил 2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2H-индазол-6-карбоксилата (V) первоначально хранили в 10 мл ТГФ и охлаждали в охлаждающей ванне с ледяной водой. Добавляли 2,6 мл (5,0 экв.) 3 М раствора метилмагнийбромида в диэтиловом эфире и смесь оставляли перемешиваться при охлаждении ледяной баней в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 4,5 ч. Добавляли еще 1 экв. раствора метилмагнийбромида и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 20,5 ч. Добавляли повторно другой 1 экв. раствора метилмагнийбромида и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 22 ч. Реакционную смесь перемешивали с насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали трижды этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Это привело к получению 790 мг остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Это приводило к получению 234 мг указанного в заголовке соединения и 164 мг фракции продукта, который перемешивали с диэтиловым эфиром. После фильтрования с отсасыванием с последующей сушкой получали дополнительные 146 мг указанного в заголовке соединения.

Общий выход: 398 мг (56%).

Эта методика не подходит для крупномасштабного производства по следующим причинам:

следует избегать использования диэтилового эфира из-за его низкой точки воспламенения и его высокого взрывного потенциала;

сравнительно дорогостоящий метилмагнийбромид использовался вместо более распространенного хлорида метилмагния, который легче получить;

общее время реакции очень велико (47 ч!);

реакция сопровождается образованием многих нежелательных побочных продуктов, поэтому для очистки необходимо использовать препаративную ВЭЖХ;

хроматографические разделения следует избегать в технических масштабах, поскольку они обычно требуют неэкономичного потребления органических растворителей;

методика кристаллизации не описана. Согласно обычной практике в исследовательских лабораториях соединение (I) выпаривали досуха. Эта операция невозможна в технических масштабах.

Неожиданно было обнаружено, что соединение (V) может быть получено со значительно более высоким выходом, когда вместо этого используют метилмагнийхлорид в ТГФ. Реакция протекает с меньшим количеством побочных продуктов, которые, используя метод исследования, описанный в WO2016/083433, должны быть удалены с помощью препаративной ВЭЖХ. Было обнаружено, что реакция протекает лучше всего с использованием ТГФ в качестве растворителя. 6 экв. метилмагнийхлорида (прибл. 3 М в ТГФ) перемешивают и хранят при от -10 до -15°C. В пределах 1-2 ч (предпочтительно 1,75 ч) соединение (V) добавляют по каплям к смеси в качестве раствора в ТГФ. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при указанной температуре. Холодную реакционную смесь в дальнейшем гасят путем дозирования в водный раствор лимонной кислоты. Полученную смесь энергично перемешивают. Фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фазы промывают водой. Выполняется разделение растворителя на этанол. Полученный раствор нагревали до 31-32°C и перемешивали. Сырой продукт кристаллизуют путем добавления воды в течение периода более 1 ч. Полученную суспензию затем охлаждают до 20°C в пределах 1 ч и сырой продукт выделяют с помощью фильтрации и промывают смесью этанола и воды. Сырой продукт сушат.

Для очистки продукт подвергают дальнейшей кристаллизации с использованием смеси ацетон/толуол 1:9. Неочищенный материал растворяют в этой смеси при прибл. 80°C. Раствор охлаждают до 55°C. Было выгодно добавлять затравочные кристаллы при этой температуре. Полученную суспензию дополнительно охлаждают до 20°C в течение 2 ч, продукт отфильтровывают, промывают смесью аце-

тон/толуол 1:9 и толуолом и сушат.

Чтобы получить определенную кристаллическую форму, продукт подвергают кристаллизации с использованием этанола и воды, аналогично описанной выше процедуре. Используя эту процедуру, требуемое соединение (I) получают с высокой степенью чистоты (> 97% площадь ВЭЖХ, > 96% содержание) и хорошими выходами (55-77%). Примечательно, что выходы были выше (72 и 77%), когда реакцию проводили в более крупном масштабе (кг).

Примечательно, было обнаружено, что реакция алкилирования (IIa)-(I) дала наилучшие результаты, когда использовали только от 4,5 до 6 экв. основания (N,N-дициклогексилламин или триэтиламин, предпочтительно N,N-диизопропилэтиламин). Было также обнаружено, что одновременное и медленное добавление раствора (VI) в толуоле (15-40 мас.%, предпочтительно 25 мас.%) оказалось полезным. Когда добавление выполняется одновременно, в реакционной смеси должен присутствовать небольшой избыток основания, чтобы алкилирование продолжалось лучше всего. Также возможно медленно добавлять раствор (VI) в неполярном углеводородном растворителе, в частности толуоле, в смесь (IIa) и органическое основание в том же неполярном углеводородном растворителе. Для этой реакции толуольный раствор (VI) был приготовлен в соответствии с оптимизированной процедурой в отношении безопасности и обработки, поскольку (VI) подвержен экзотермическому разложению. Таким образом, (IIa) суспендируют в толуоле (около 6,5 об.) и нагревают до $100 \geq 112^\circ\text{C}$ (предпочтительно температура кипения толуола в виде внутренней температуры). После полного добавления реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при $100-112^\circ\text{C}$.

После полного добавления реакцию перемешивали в течение 15-24 ч, предпочтительно 18 ч, чтобы уменьшить количество оставшегося избытка алкилирующего агента (VI). Реакционную смесь затем охлаждали до температуры 40°C и концентрировали под вакуумом.

Затем реакционную смесь охлаждают до 40°C и концентрируют. Последовательность фазной экстракции следует за использованием этилацетата, смеси уксусной кислоты/воды и воды. Органическую фазу концентрируют и проводят обмен растворителем с изопропанолом. Желаемый продукт (I) кристаллизуют медленным добавлением воды. В некоторых случаях оказалось целесообразным затравливать смесь небольшими количествами кристаллов, чтобы получить воспроизводимую кристаллизацию. После длительного перемешивания полученной суспензии продукт выделяют фильтрованием, промывают смесью изопропанола и воды и, наконец, водой. Продукт сушат при $50-60^\circ\text{C}$ в вакууме, получая обычно выход 60-90%. Чистота неочищенного продукта обычно составляет 76-89% (объемная ВЭЖХ, способ D) (от 70 до 90 мас.%) с менее 6% (ВЭЖХ) N1-региоизомера. Однако эта обработка оказалась сложной в крупном масштабе (1,2 кг), так как содержание продукта было ниже, чем содержание, полученное в лабораторных условиях (до 61 мас.%, 71% по объему ВЭЖХ, способ C, 76% площади, ВЭЖХ, способ D).

Неочищенный продукт может быть очищен путем повторной кристаллизации из смеси толуол/ацетон, аналогичной процедуре кристаллизации, применяемой после реакции (V)-(I). Здесь нам было выгодно добавлять активированный уголь (0,1-0,4 экв.) для достижения оптимальных результатов. (I) получают с чистотой от 95 до > 99% площади ВЭЖХ.

Подготовка материала цГМФ, который также будет использоваться в клинических испытаниях, требует дополнительной очистки. Кроме того, поскольку активный фармацевтический ингредиент будет использоваться для производства таблеток, требуется методика, которая воспроизводимо дает идентичную кристаллическую форму. Неожиданно определенная кристаллическая форма может быть установлена путем перекристаллизации с помощью этанола и воды. Для фильтрации цГМФ соединение сначала растворяют в этаноле, проводят через частичный фильтр, и затем кристаллизуют путем добавления воды. Чистый продукт обычно получают с выходом 35-56%, с высокой чистотой и содержанием.

Поскольку вышеописанная обработка привела к колебаниям содержания при применении в более широких масштабах, искали более эффективную обработку и очистку.

Неожиданно было обнаружено, что н-бутилацетат оказался подходящим в качестве растворителя для эффективной очистки путем кристаллизации неочищенного (I). Поэтому н-бутилацетат использовали как растворитель в экстракционной обработке, так и в качестве растворителя для кристаллизации. Кристаллизацию проводили с использованием тепло-холодного цикла, который, в частности, давал материал, который можно было легко обработать для фильтрации. "Тепло-холодный цикл" в вышеупомянутом смысле означает, что неочищенный материал растворяли в н-бутилацетате в прибл. 93°C , выдерживали при этой температуре в течение 1 ч, затем охлаждали до 83°C в течение 30 мин. Материал начал кристаллизоваться при этой температуре, при необходимости добавляли кристаллы посева. Полученную суспензию перемешивали в течение 10 мин, а затем охлаждали до 60°C в течение 2 ч. При этой температуре суспензию перемешивали в течение по меньшей мере 30 мин до ее нагревания до 78°C в течение 30 мин. Смесь перемешивали при этой температуре в течение по меньшей мере 30 мин до того, как ее охладили до 22°C в течение 6 ч. Полученную суспензию можно легко фильтровать. Описанный тепло-холодный цикл оказался существенным для получения легко фильтруемого материала. Используя эту методику, соединение (I) было получено с высокой степенью чистоты (> 97% площади) и дает > 50%. Эта процедура была успешно выполнена в масштабе 1 и 18 кг.

Для достижения качества цГМФ (надлежащая практика организации производства) путем снижения

количества потенциально генотоксического (VI) в конечном продукте (I) до приемлемого уровня (<20 м.ч.) и для получения определенной кристаллической формы (I) растворяли в этаноле при 55°C и раствор подвергали осветляющей фильтрации. Раствор затем нагревали до 65°C и добавляли воду в течение периода времени, который аналогичен тому, который описывается математическим уравнением кубической кривой дозирования * (количество воды, добавляемое против времени добавления):

$$m(t) = (m_{\text{общ}}) \times \left(\frac{t}{t_B}\right)^3 + m_{\text{нач}},$$

$m(t)$ —количество H₂O по сравнению с временем добавления, кг;

$m_{\text{общ}}$ —общее количество H₂O, добавленное через кубическое добавление, кг;

$m_{\text{нач}}$ —количество воды, присутствующее до начала кубического добавления, кг;

t —время, ч;

t_B —общее время добавления, ч.

* Принцип кривой кубического дозирования описывается формулой S. Kim и др. в *Org. Process Res. Dev.* 2005, 9, 894.

Добавление воды к раствору соединения (I) в этаноле при 65°C в течение вышеописанного режима времени ("кубическая кривая дозирования") приводит к частицам продукта, которые характеризуются значительно большими размерами кристаллов (см. фиг. 2) и определенное распределение частиц по размерам по сравнению с частицами продукта, полученными после добавления воды при той же температуре (65°C), но в течение периода времени, описываемого уравнением линейной функции ($y=ax+z+b$), то есть "линейное добавление воды".

После полного добавления общего количества воды и дополнительного перемешивания при 65°C суспензию охлаждали до 20°C. Осадок отфильтровывали и промывали смесью воды и этанола и сушили. Полученные кристаллические частицы имеют определенную форму и требуемые свойства, необходимые для приготовления фармацевтической композиции, такой как таблетка (см. Экспериментальная часть: рефлексы pPCA) с высокой степенью чистоты (> 97% площади) и высоким выходом (> 90%).

Новая методика кристаллизации дает преимущество в отношении фильтрации и оперативной обработки кристаллического материала, полученного в соответствии с вышеописанным протоколом ("кубическая кривая дозирования"). Новая методика кристаллизации дает преимущество в отношении фильтрации и оперативной обработки кристаллического материала, полученного в соответствии с вышеописанным протоколом ("кубическая кривая дозирования"). Таким образом, кристаллы, полученные по методике кристаллизации "кубической кривой дозирования", показали превосходные фильтрационные свойства, такие как меньшее количество остаточной влаги (вес=28%) после фильтрации, более низкое сопротивление осадка ($\alpha=2,1 \times 10^{12} \text{ м}^{-2}$) и значительно больший объемный расход ($v_F=12,484 \text{ л/м}^2\text{ч}$), чем кристаллы, полученные по методике кристаллизации "линейного добавления воды" ($w_F=37 \text{ мас.}\%$; $\alpha=8,6 \times 10^{12} \text{ м}^{-2}$; $v_F=3,306 \text{ л/м}^2\text{ч}$). Значения α и v_F определяли в стандартизованном эксперименте по фильтрации, аналогичном руководству VDI 2762, ч. 2 от декабря 2010 г. Остаточная влага определялась в сушильной печи (Heraeus vacutherm, 30 мбар, 50°C, в течение ночи) и с помощью Halogen Moisture Analyzer HG53 (Mettler Toledo) при 120°C.

Кроме того, полученные кристаллы могут быть определены с помощью специального распределения частиц по размерам x_{90} : 7,7-9,7 мкм; x_{50} : 2,7-3,2 мкм; x_{10} : 0,9-1,0 мкм.

Напротив, кристаллы, полученные с "линейным добавлением воды", определяются распределением частиц по размерам x_{90} : 7,7-9,7 мкм; x_{50} : 2,7-3,2 мкм; x_{10} : 0,9-1,0 мкм.

Наиболее часто используемые критерии при описании распределения частиц по размерам представляют собой x -значения (x_{10} , x_{50} и x_{90}), которые являются интерсептами для 10, 50 и 90% общей массы. X -значения можно рассматривать как диаметр сферы, что делит массу образцов на определенный процент, когда частицы расположены на основании возрастающей массы. Например, x_{10} представляет собой диаметр, при котором 10 мас.% образца состоит из частиц с диаметром, меньшим этого значения. X_{50} представляет собой диаметр частицы, когда 50 мас.% образца меньше, а 50 мас.% образца больше, чем указанные значения.

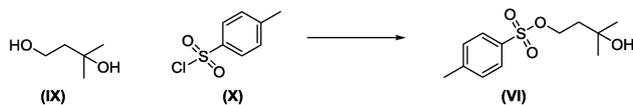
Эта процедура хорошо совместима с техническими масштабами.

Продукт, полученный из этой процедуры кристаллизации, обладает требуемыми свойствами, необходимыми для приготовления фармацевтической композиции, такой как таблетка (см. Экспериментальную часть: рефлексы pPCA). Кристаллический материал, полученный с помощью вышеописанной процедуры кристаллизации, демонстрирует хорошую стабильность при хранении. Его также можно легко микронизировать, не теряя его кристаллических свойств.

Следует подчеркнуть, что N2-селективное алкилирование сложного функционализированного индазола с использованием алкилирующего агента, несущего реактивные функциональные группы, помимо уходящей группы, является новым, без прецедента в литературе и, следовательно, научно значимым изобретением для получения таких схем замещения.

В предыдущих неселективных реакциях алкилирования в качестве алкилирующего агента использовали 4-бром-2-метилбутан-2-ол (CAS № 35979 69 2). Больших количеств этого материала трудно полу-

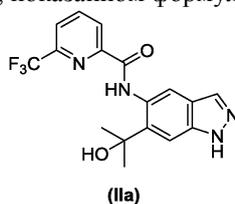
чить, чтобы это соединение не представляло собой жизнеспособный вариант по масштабу. Поэтому мы решили перейти на соответствующий тозилат (VI) (CAS № 17689 66 6), который можно получить из легкодоступного 3-метилбутан-1,3-диола (IX) (CAS No. 2568-33-4) и *p*-толуолсульфонилхлорида (X) (CAS No. 98-59-9).



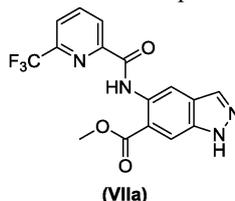
Примечательно, было обнаружено, что реакцию можно проводить при очень высокой концентрации (IX) в дихлорметане (всего: 5,8-6 об.). (IX) сначала смешивается с триэтиламин и 4-диметиламинопиридином (CAS No. 1122-58-3) в дихлорметане (2 об.) при 20-25°C. Эту реакционную смесь охлаждают до 0±5°C. Раствор (X) в дихлорметане (2-2,1 об.) добавляют в течение периода 75-90 мин. Реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды (20-25°C) и перемешивают в течение 12-18 ч (предпочтительно 15 ч). Реакционную смесь гасят водой. Значение pH доводится до 1,5. Фазы разделяют. Полунасыщенный вод. раствор NaCl добавляют к органической фазе и pH доводят до 7-7,5, используя насыщенный водный раствор NaHCO₃. Фазы разделяют и органическую фазу концентрируют с использованием роторного испарителя. В техническом масштабе (1,5 кг исходного вещества (IX)) к остатку добавляют повторно определенные количества дихлорметана и выпаривают, чтобы удалить оставшуюся воду. Соединение получают в виде слегка желтого до бесцветного вязкого масла с выходами 90-98% и чистотой обычно около 90% площади ВЭЖХ.

Примечательно, что измерения DSC на (VI) показали, что соединение подвержено экзотермическому разложению при температуре около 100°C. Показано, что кислоты и добавки, такие как ржавчина, способствуют этому разложению. Поэтому необходимо было найти более безопасный и простой способ получения (VI). Неожиданно было обнаружено, что (VI) может быть непосредственно приготовлен в виде концентрированного раствора (15-40 мас.%) в толуоле при низкой температуре. Таким образом, (IX) эмульгируют в 1,5 объемах толуола. Смесь охлаждают до 0°C и 1,1 экв. триэтиламина, затем 0,05 экв. 4-диметиламинопиридина. Высококонцентрированный раствор (X) в толуоле (1,6 объемов) упаривают в реакционную смесь при 0°C в течение 2 ч. Перемешивание продолжают в течение 12-18 ч (предпочтительно 15 ч) при 0°C. Осадок (триэтиламмонийхлорид) отфильтровывают и получают прозрачный раствор (IV) в толуоле. Примечательно, что этот раствор может быть непосредственно использован в реакции N₂-селективного алкилирования без какой-либо дополнительной обработки или очистки. Эта методика позволяет избежать воздействия нагревания, кислоты и большего избытка основания на (VI). Так как толуольный раствор (VI) телескопирован и используется непосредственно после фильтрации в реакции N₂-селективного алкилирования от (IIa) до (I), оказалось решающим для того, чтобы конечная чистота (I) соответствовала требованиям к чистоте цГМФ, при которых небольшой избыток 3-метилбутан-1,3-диола (IX) по отношению к *p*-толуолсульфонилхлориду (X) используется для получения раствора (VI) и для обеспечения того, чтобы только очень небольшие количества (X) (<0,05 площадь %, ВЭЖХ) все еще находились в растворе. Чтобы наилучшим образом контролировать стехиометрию (IX) по сравнению с (X), является полезным подвергать относительное гигроскопичное соединение (IX) на первой стадии азеотропной дистилляции с толуолом для удаления воды.

Получение соединений общей формулы (II) описаны в WO 2015/091426. Этот новый изобретательский способ фокусируется на соединении, показанном формулой (IIa)



В опубликованной патентной заявке WO 2015/091426 описано соединение (IIa), полученное реакцией метилового эфира (VIIa) с раствором метилмагнийбромид в диэтиловом эфире.



После обработки сырой продукт подвергают очистке с помощью колоночной хроматографии с получением соединения (IIa) с выходом 45%.

Эта методика не подходит для производства (IIa) в техническом масштабе из-за следующих недостатков:

следует избегать использования диэтилового эфира из-за его низкой точки воспламенения и его вы-

сокого взрывного потенциала,

сравнительно дорогостоящий метилмагнийбромид использовался вместо более распространенного метилмагнийхлорида, который легче получить,

хроматографические разделения следует избегать в технических масштабах, поскольку они обычно требуют значительного неэкономичного потребления органических растворителей,

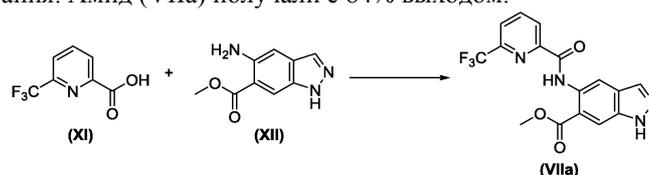
процедура кристаллизации не описана. В соответствии с обычной практикой в исследовательских лабораториях соединение (IIa) выпаривали досуха. Эта операция невозможна в технических масштабах.

Неожиданно было обнаружено, что соединение (IIa) может быть получено со значительно более высоким выходом, если вместо этого используют метилмагнийхлорид и хлорид лития (2:1) в ТГФ. Реакции проводились с меньшими побочными продуктами, которые, используя старый метод, описанный в WO 2015/091426, должны были быть удалены с помощью утомительной колоночной хроматографии. Было обнаружено, что реакция протекает лучше всего с использованием ТГФ в качестве растворителя. 6-10 экв. метилмагнийхлорида (приблизительно 3 М в ТГФ) и 3-5 экв. хлорид лития перемешивают и хранят при -10 до 0°C. В пределах 1-3 ч (предпочтительно 2 ч) соединение (VIIa) понижают до смеси в качестве раствора в ТГФ. Реакционную смесь перемешивают в течение 5-30 мин при указанной температуре и в дальнейшем гасят путем выливания в воду. Полученную смесь энергично перемешивают. Затем pH смеси доводят до приблизительно 4,0 путем добавления минеральной или органической кислоты (предпочтительно лимонной кислоты) и этилацетата. Фазы разделяли и органическую фазу промывали несколько раз солевым раствором (водным раствором хлорида натрия). Полученный органический раствор подвергали перегонке растворителя с толуолом путем дистилляции. Во время этого способа соединение (IIa) начало кристаллизоваться и его можно было выделить посредством фильтрации. Осадок сушили при повышенной температуре (50-60°C) под вакуумом. Обычно выходы на этой стадии находились в диапазоне 80-96% и чистоты между 95-99% площади ВЭЖХ; способ А, см. "Экспериментальную часть").

Для получения материала цГМФ было выгодно окончательно перемешать этот продукт в смеси изопропанол/вода (1:1; от 2 до 10 объемов по отношению к входному материалу). Материал перемешивают в течение 1-5 ч, предпочтительно 3 ч. Затем его фильтруют и промывают дважды небольшими количествами смеси 1:1 изопропанол/вода. Продукт сушат при повышенной температуре (50-60°C) под вакуумом. Обычно достигаются выходы >90% и чистоты >97 площадь % (ВЭЖХ; способ А).

В следующих примерах в "Экспериментальной части" также описан вариант (см. пример 2, вариант 3), в котором после обработки активированным углем проводят обмен растворителем непосредственно в изопропанол. Продукт кристаллизуют путем добавления воды. Таким образом, продукт получают непосредственно с очень высокой чистотой.

Получение соединения (VIIa) также описано в заявке на патент WO 2015/091426. Таким образом, 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (XI) (CASNo.: 21190-87-4) сочетали с анилином (XII) (метил-5-амино-1Н-индазол-6-карбоксилат; CASNo.: 1000373-79-4) с использованием гексафторфосфата 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло [4,5-б] пиридиний-3-оксида (CASNo.: 148893-10-1) в качестве реагента сочетания. Амид (VIIa) получали с 84% выходом.



Исходя из соображений безопасности, возможное увеличение количества реагентов сочетания на основе урона невозможно по причинам его взрывного потенциала. Поэтому необходимо было найти альтернативный метод сочетания. Безопасный и масштабируемый способ получения амида (VIIa) основан на использовании ТЗР (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфорин-2,4,6-триоксида; CAS No.: 68957-94-8) в качестве реагента сочетания.

Реакция протекает гладко и дает амид (VIIa) с высокими выходами. В одnoreакторном способе карбоновая кислота (XI) (лучше всего используется с небольшим дефицитом (XI) относительно анилина (XII), около 0,90-0,95 экв.) помещается вместе с 1,5 экв. N,N-диизопропилэтиламина в 7-16 объемах ТГФ. Впоследствии медленно добавляют 2 экв. ТЗР (50 мас.% раствор в этилацетате) при 0-5°C в течение 45 мин. Реакционную смесь дополнительно перемешивают в течение 2-4 ч (предпочтительно 2 ч) при 0-5°C.

Холодную смесь затем гасили холодной водой, ее pH доводили с помощью водн. раствора карбоната натрия или, альтернативно, раствора гидроксида аммония до 7,5. Полученную суспензию затем (когда использовали всего 7 об. ТГФ для реакции) нагревали до температуры окружающей среды и фильтровали. Продукт промывали водой и этанолом и сушили под вакуумом при 45°C. В случае 16 об. ТГФ смесь ТГФ/этилацетат в значительной степени отгоняли (200 мбар, 45-50°C внутренняя температура). В дальнейшем добавляли воду и этанол и уровень pH доводили до 7,0 путем добавления водн. раствора карбоната натрия. Смесь перемешивали 1-5 ч, предпочтительно 1-2 ч, при 50°C, затем охлаждали до 20-25°C и перемешивали в течение 10-30 мин. Продукт выделяли с помощью фильтрации и в дальнейшем промывали смесью этанола и воды и в конечном итоге сушили под вакуумом при 45°C. При этом способе были

получены высокие выходы между 84-96%. Чистота была во всех случаях > 98% площади (ВЭЖХ, способы А и В).

В некоторых случаях, особенно когда в качестве исходного вещества использовали анилин (XII) с низким оптическим качеством (например, темно-коричневого цвета), оказалось полезным провести обработку активированным углем. Эта процедура описана в следующем разделе.

Сырой амид (VIIa) растворяли в смеси метанола и ТГФ (2:1) и добавляли активированный уголь. Смесь нагревали до 60-65°C в течение 1-1,5 ч. Активированный уголь отфильтровывали и фильтрат концентрировали (до объема более чем в 2 раза меньше относительно исходного вещества). Добавляли воду и осаждали продукт, фильтровали, промывали и сушили при 55-60°C (под вакуумом).

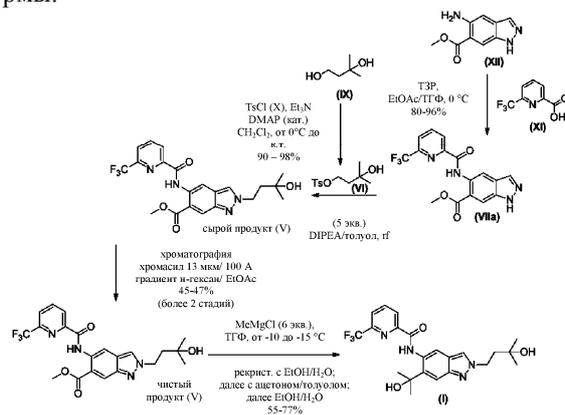
Соединения (XI) и (XII) были описаны в литературе и оба являются коммерчески доступными в больших количествах.

XI: Cottet, Fabrice; Marull, Marc; Lefebvre, Olivier; Schlosser, Manfred, European Journal of Organic Chemistry, 2003, 8 с. 1559-1568; Carter, Percy H.; Cherney, Robert J.; Batt, Douglas G.; Duncia, John V.; Gardner, Daniel S.; Ko, Soo S.; Srivastava, Anurag S.; Yang, Michael G. Патент: US2005/54627 A1, 2005; Ashimori; Ono; Uchida; Ohtaki; Fukaya; Watanabe; Yokoyama Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1990, т. 38, 9 ст. 2446-2458

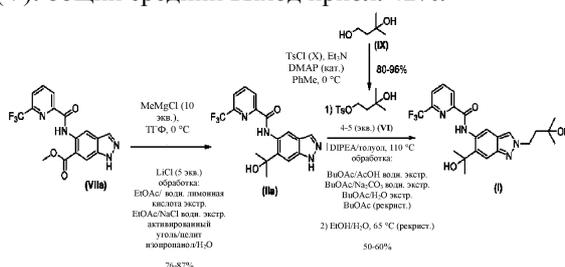
XII: Nissan Chemical Industries, Ltd.; CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, EP2045253 A1, 2009.

Оценка всего способа.

Следующие схемы изображают полный синтез чистого продукта формулы (I) из анилина (XII). При вычислении, когда достигаются лучшие выходы для каждой стадии, получают общий средний выход прилб. 35% для пути посредством N2-селективного получения (V). Это также включает установку конечной кристаллической формы.



Синтетический путь через (IIa) полностью исключает колоночную хроматографическую очистку и обеспечивает требуемое соединение (I) с очень высокой чистотой (>98% площади, способ С) и форму и размер кристаллической иглы (см. фиг. 2). Общий выход выше, чем полученный после использования синтетического пути через (V): общий средний выход прилб. 42%.



При сравнении этого общего выхода с опубликованными данными предшествующего уровня техники:

- 1) амидное сочетание (получение соединения (VI)): выход 84%;
- 2) реакция Гриньяра, за которой следует хроматографическая очистка: реакция Гриньяра на (VIIa): выход 45%; на (V): 56%;
- 3) алкилирование 4-бром-2-метилбутан-2-олом аналогично способам, известным специалисту в данной сфере, за которыми следует хроматографическая очистка: алкилирование (VIIa): выход 37%; алкилирование (IIa): выход 26%, преимущества нового способа становятся очень понятными.

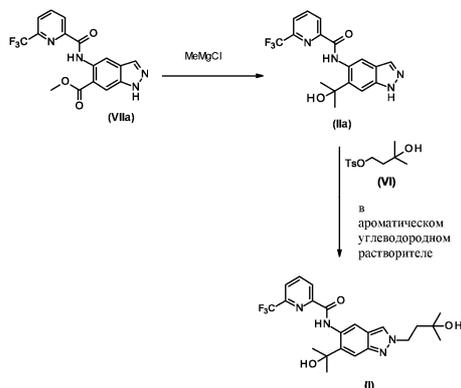
Способом, известным из предшествующего уровня техники, может быть достигнут общий выход только 9,8-17,4%, не включая установку конечной кристаллической формы.

В заключение, новый изобретательный способ предоставляет соединение согласно формуле (I) с 2,4 (путь через (V)) в 4,3 раза (путь через (IIa)) большим общим выходом по сравнению с предшествующим уровнем техники. Они, кроме того, включают непосредственное и воспроизводимое получение опреде-

ленных формы и размера кристаллической иглы (см. фиг. 2).

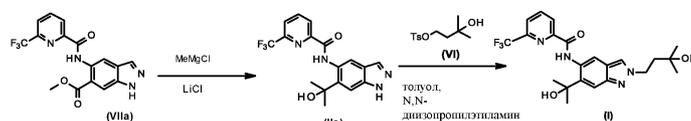
Следовательно, в первом объекте данное изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) путем следующих стадий, показанных в схеме реакции IA, ниже.

Схема IA

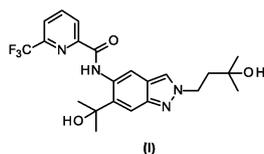


В варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) с помощью следующих стадий, показанных в реакции схеме I, ниже.

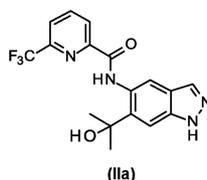
Схема I



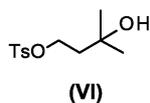
В варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I)



включающему следующую стадию (A), на которой соединение формулы (IIa)



вводят в реакцию с соединением формулы (VI)

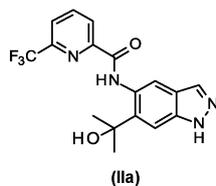


необязательно в присутствии органического основания, особенно слабого основания, такого как, например, третичный амин, такой как N,N-диизопропилэтиламин, необязательно в ароматическом углеводородном растворителе, таком как, например, толуол, ксилол и мезитилен, таким образом обеспечивая указанное соединение формулы (I).

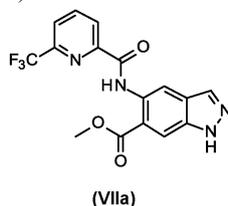
В варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), как описано supra, где указанный ароматический углеводородный растворитель представляет собой толуол.

В варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), как описано supra, где указанное органическое основание представляет собой N,N-диизопропилэтиламин.

В варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), как описано supra, где указанное соединение формулы (IIa)

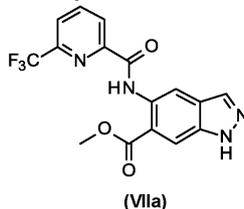


получают с помощью следующей стадии (B),
на которой соединение формулы (VIIa)

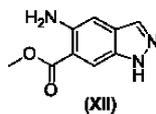


вводят в реакцию с восстановительным метилирующим агентом, таким как метилметаллический агент, такой как, например, галогенид метилмагния, такой как метилмагний хлорид, необязательно в присутствии галогенида щелочного металла, такого как, например, хлорид лития, таким образом обеспечивая указанное соединение формулы (IIa).

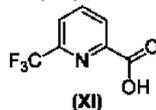
В варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), как описано *supra*, где указанное соединение формулы (VIIa)



получают с помощью следующей стадии (C),
на которой соединение формулы (XII)



вводят в реакцию с соединением формулы (IX)

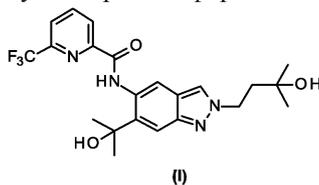


необязательно в присутствии органического основания, особенно слабого основания, такого как, например, третичный амин, такой как N,N-диизопропилэтиламин, необязательно в присутствии сопрягающего агента, такого как, например, 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид (ТЗР), таким образом обеспечивая указанное соединение формулы (VIIa).

В варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), как описано *supra*, где указанное соединение формулы (I) очищают с помощью кристаллизации, в частности, из растворителя или смеси растворителей, такой как смесь ацетона и толуола, необязательно в присутствии активированного угля, необязательно с последующей кристаллизацией из растворителя, такого как этанол, например.

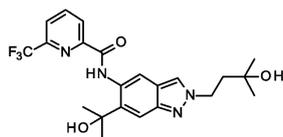
В варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), как описано *supra*, где указанное соединение формулы (I) в форме кристаллической иглы (A), что соответствует гидратной форме соединения формулы (I).

В соответствии со вторым аспектом настоящее изобретение относится к кристаллическим иглам (A) соединения формулы (I), что соответствует гидратной форме соединения формулы (I)



как получено способом, описанным *supra*.

В соответствии с третьим аспектом настоящее изобретение относится к кристаллическим иглам (A) соединения формулы (I), что соответствует гидратной форме соединения формулы (I)



В соответствии с вариантом осуществления третьего аспекта настоящее изобретение относится к указанным кристаллическим иглам (А), что соответствует гидратной форме соединения формулы (I), как описано supra, имеющей следующий пик максимума пРСА [$^{\circ}$ 2Тета]

Таблица 1

пРСА кристаллических игл (А), которые соответствуют гидратной форме соединения (I)

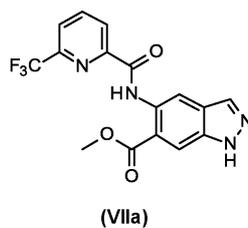
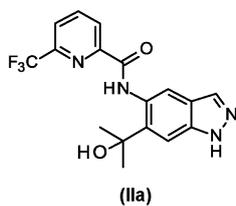
Отражения [Пик максимума $^{\circ}$ 2Тета]
Гидрат
6,2
7,9
9,4
10,8
12,5
13,0
13,8
15,0

15,3
15,5
15,7
16,0
16,3
17,0
18,0
18,2
18,7
19,3
20,1
20,3
20,8
21,0
21,4
21,7
22,9
23,4
24,0
24,3
25,1
25,3
25,7
26,6
27,1
27,6
28,4
28,4
28,7
29,0

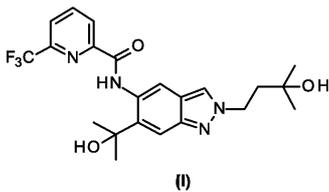
29,8
30,1
30,3
31,1
31,4
31,7
32,0
32,4
33,0
33,2
33,4
33,8
34,5
34,8
35,1
35,9
37,0
37,1
37,4
37,5
38,0
38,3
38,5
38,8
39,1
39,3

Фиг. 1 показывает диаграмму порошкового рентгеноструктурного анализа (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения формулы (I) в гидратной форме.

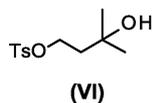
В соответствии с четвертым объектом данное изобретение относится к применению соединения, выбранного из



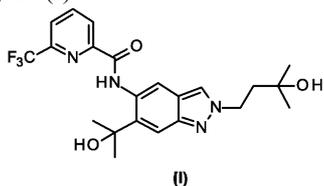
для получения соединения формулы (I)



или кристаллических игл соединения формулы (I), как описано supra, способом, как описано supra. В соответствии с пятым объектом данное изобретение относится к применению соединения структуры



для получения соединения формулы (I)



или кристаллических игл соединения формулы (I), как описано supra.

Способы ВЭЖХ.

Способ А.

Используемые приборы ВЭЖХ:

a) Agilent Technologies 1260 Infinity,

b) Agilent 1100 Series,

Zorbax SB-AQ, 50×4,6 мм, 1,5 мкм,

буфер: дигидрофосфат аммония pH: 2,4,

ацетонитрил,

0 мин 5% буфер,

8,3 мин 80% буфер,

11 мин 80% буфер,

210 нм/4 нм,

1,2 мл/мин.

Способ В.

Используемый прибор ВЭЖХ: Agilent Technologies 1260 Infinity.

A1: ацетонитрил,

V1: 2,72 г KH_2PO_4 +2,32 г H_3PO_4 +2 л H_2O ,

Agilent Poroshell 120 EC-C18 3×50 мм 2,7 мк.

Нижний предел давления: 0,00 бар.

Высший предел давления: 400,00 бар.

Скорость потока: 1,000 мл/мин.

Максимальная скорость потока: 1,000 мл/мин².

Время остановки: 8,00 мин.

Время перерыва: 5,00 мин.

Начальные условия: А: 5%, В: 95%.

Программа.

Время	А	В	Скорость потока	Давление
мин	%	%	мл/мин	бар
8.00	80.0	20.0	1.000	400.00

Объем вводимой пробы: 5,00 мкл.

Температура (колонки): 45,00°C.

Длина волны сигнала: 210 нм.

Способ С.

Используемый прибор ВЭЖХ: Agilent Technologies, ВЭЖХ 1290 Infinity (с DAD).

Прибор.

1. Ультра-высокоэффективный жидкостный хроматограф с термостатическим управлением, УФ-детектором и системой оценки данных.

2. Колонка из нержавеющей стали.

Длина: 5 см.

Внутр. диаметр: 2,1 мм.

Наполнение: Acquity UPLC C18 VEN, 1,7 мкм.

Реагенты.

1. Ацетонитрил, для ВЭЖХ.

2. Вода, аналитическая степень чистоты.

3. Фосфорная кислота 85%, аналитическая степень чистоты.

Тестовый раствор: растворить образец в ацетонитриле в концентрации 0,25 мг/мл (например, растворить прибл. 25 мг образца, точно взвешенного в ацетонитриле 100 мл).

Калибровочный раствор: растворить сравнительное стандартное соединение * в ацетонитриле в концентрации 0,25 мг/мл (например, растворить прибл. 25 мг сравнительного стандарта, точно взвешенного в ацетонитриле 100 мл).

* Сравнительное стандартное соединение означает соединение, которое должно быть проанализировано как высокочистое соединение, то есть >97 площадь % ВЭЖХ.

Контрольный раствор: получить контрольный раствор, который идентичен калибровочному раствору. Дополнительно, контрольный раствор содержит малые количества органических примесей.

Раствор чувствительности обнаружения: получить раствор, включающий компонент Solbrol P (CAS-но.: 94-13-3; пропил 4-гидроксibenзоат) (ВУ прибл. 2,75 мин), разбавленный до концентрации 0,35 мкг/мл.

Условия ВЭЖХ: вышеописанные условия наводятся для примера. Чтобы достичь оптимальных разделений, они должны, если требуется, быть адаптированными к техническим возможностям хроматографа и свойствам соответствующей колонки.

Элюент:

А) 0,1% фосфорной кислоты 85% в воде,

В) ацетонитрил.

Линейная скорость потока: 1,0 мл/мин.

Температура термостата колонок: 40°C.

Температура камеры для проб: комнатная температура.

Детектирование:

измерение на длине волны: 220 нм,

ширина полосы: 6 нм.

Объем вводимой пробы: 2,0 мкл.

Скорость вычерчивания кривых: 200 мкл/мин,

Промывание иглы: растворитель для порта для промывания: ацетонитрил.

Скорость потока: 10 Гц.

Размер ячейки: 10 нм.

Время установления равновесия: 10 мин (при начальных условиях).

Градиент.

Время [мин]	% А	% В
0	95	5
2	70	30
6	60	40
8	20	80
12	20	80

Время записи хроматограммы - 12 мин.

Расчет оценки (содержание): оценку рассчитывают, применяя линейную регрессию и беря во внимание массу образца, оценку и массу сравнительного образца и массу сравнительного стандарта, с утвержденной системой хроматографических данных (например, Empower).

Способ D.

Используемый прибор ВЭЖХ: Agilent Technologies 1260 Infinity.

А1: ацетонитрил,

В1: 1,36 КН₂РО₄+1,74 К₂НРО₄+2 л Н₂О.

Eclipse XDB-C18 3×150 мм 3,5 мкм.

Низший предел давления: 0,00 бар.

Высший предел давления: 400,00 бар.

Скорость потока: 0,500 мл/мин.

Время остановки: 35,00 мин.

Время перерыва: 10,00 мин.

Начальные условия: А: 95%, В: 5%.

Программа.

Время	A	B	Скорость потока	Давление
мин	%	%	мл/мин	бар
30.00	20.0	80.0	0.500	400.00
35.00	20.0	80.0	0.500	400.00

Объем вводимой пробы: 3,00 мкл.

Температура (колонка): 35,00°C.

Длина волны сигнала: 220 нм.

ГХ-ПФ.

Газовый хроматограф Agilent 6890 с вводом пробы с делением потока и ПИД (колонка: Restek Rxi Sil MC; длина: 20 м; внутренний диаметр: 0,18 мм; $d_f=1$ мкм). Темп. ввода 160°C, скорость потока 1,2 мл/мин (H_2), коэффициент деления потока 18, темп. термостата 40°C (4,5 мин) - 14°C/мин - 70°C - 90°C/мин - 220°C (1,69 мин). Детектор: темп. 300°C, 400 мл/мин (синт. воздух), 40 мл/мин (H_2), 30 мл/мин (N_2), скорость 20 Гц.

Парофазный пробоотборник Perkin Elmer Turbomatrix 40: термостат 80°C, ячейка 150°C, переходная линия 160°C, системное давление 140 кПа, равновесное время 32 мин, нагнетание 4,0 мин, время ввода пробы 0,04 мин (прибор для ввода проб) 0,05 мин (ГХ).

Концентрация образца: 20 мг вещества в 2 мл ДМФА.

Анализ размера частиц.

Анализ размера частиц проводят в соответствии с Европейской фармакопеей 2.9.31.

Оборудование было разработано и изготовлено фирмой Sympatec GmbH.

Используются следующие компоненты:

сухая дисперсионная система RODOS с поворачивающейся и вращающейся щеткой,

лазерная оптическая сканирующая система HELOS с блоками детектирования и сбора данных,

программное обеспечение HELOS для системного управления, преобразования данных и формирования отчетов.

N-[2-(3-Гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пирин-2-карбоксамид (I) в его кристаллической форме А наносят на поворотный стол. Частицы подвергаются воздействию потока сжатого воздуха и диспергируют. При прохождении лазерного луча аэрозоль генерирует дифракционную картину, которая детектируется и анализируется в соответствии с моделью Фраунгофера (Европейская фармакопея 8.0, 2.9.31. Анализ размера частиц методом лазерной дифракции света, 01/2010:20931, с. 333-336). Результаты отформатируются после выбора пользователя для отображения и распечатки таблиц и графиков. Данные приведены в процентах от мкм и объема.

Настройки системы:

дисперсионная среда: сухой воздух,

давление воздуха: 4,0 бар,

фокус: 100 мм,

поток воздуха: 2,6 м³/ч,

оптическая плотность: 3-12%,

время обнаружения: мин (не меньше чем) 1 с,

вращение: 18%,

количество образцов: прикл. 200 мг.

Для обычных целей сообщается среднее из трех измерений.

Следовый анализ ВЭЖХ (ч/млн).

Сверхвысокопроизводительный жидкостный хроматограф (Agilent 1290), оснащенный колоночным термостатом с терморегулятором, масс-спектрометром (Agilent 6420 Triple Quad-MS), УФ-детектором и системой оценки данных.

Колонка.

Zorbax Eclipse Plus C8.

Длина: 50 мм.

Внутренний диаметр: 2,1 мм.

Диаметр зерна: 1,8 мкм.

Температура: 40°C.

Мобильная фаза.

Элюент А: 0,1% водн. раствор муравьиной кислоты (сжимаемость: 45×10^{-6} /бар).

Элюент В: ацетонитрил содержит 0,1% муравьиной кислоты (сжимаемость: 120×10^{-6} /бар).

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

Тест-раствор: растворить образец в метаноле в концентрации 10,0 мг/мл (например, растворить прикл. 20 мг образца, точно взвешиваются в метаноле 2 мл).

Калибровочный раствор: растворить охарактеризованный стандарт (VI) в метаноле в концентраци-

ях 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6 и 0,75 мкг/мл.

Температура колоночного термостата: 40°C.

Температура автодозатора 10°C.

Обнаружение (не используется для количественной оценки): измерение длины волны: 220 нм.

Ширина спектра: 6 нм.

Объем впрыска: 1,5 мкл.

Частота передачи данных: 2,5 Гц.

Ячейка детектора: 10 мм.

Время равновесия установления: 5 мин (при начальных условиях).

Градиент.

Время [мин]	% A	% B
0.0	80	20
7.5	60	40
10.0	20	80
12.0	20	80

Время выполнения хроматограммы: 12 мин.

Параметры MSD (используемые для количественной оценки): описанные здесь условия применимы с Agilent 6420 Triple Quad-МС.

Ионный источник: электрораспылительная ионизация (ESI).

Фильтрация времени: ширина пика 0,07 мм.

Мониторинг множественной реакции, используемый для количественной оценки: ион предшественника 281,1, ион продукта 194,9.

Фрагментор: 85 В.

Энергия Коллисона: 5 В.

Параметры источника.

Температура газа: 350°C.

Сушильный газ: 13 л/мин.

Исх. давл.: 50 фунт/кв.дюйм.

V_{cap}: 3000 В.

Восстановление: для определения восстановления (W) образец подбирают калибровочным раствором (VI) и затем подвергают измерению.

Уравнение для расчета процента восстановления

$$W = \frac{G_{AP} - G_P}{G_A} \cdot 100\%$$

где W=восстановление [%];

G_{AP}=содержание (VI) в образце с добавкой определяемого вещества;

G_P=содержание (VI) в образце;

G_A=добавленное количество (VI);

Расчет содержания (VI) в образце

$$(G_P)_i = \frac{(P_P)_i - b}{a} \cdot \frac{W_{P, \text{sol}}}{(W_P)_i}$$

где (G_P)_i=содержание (VI) в i - образце;

(P_P)_i=площадь пика (VI) в i - образце;

(W_P)_i=вес t - образца;

W_{P, sol}=целевой вес - образца;

a=наклон калибровочной кривой;

b=ось перехвата калибровочной кривой.

Рентгеноструктурная кристаллография: условия измерения.

Материал анода: Cu.

K-Alpha [Å]: 1,54060.

Настройки генератора: 40 мА, 40 кВ.

Монохроматор первичного пучка: фокусировка рентгеновского зеркала.

Поворот образца: есть.

Ось сканирования: гонио.

Исходное положение [°2Th.]: 2,0066.

Конечное положение [°2Th.]: 37,9906.

Рабочие примеры.

Следующие примеры иллюстрируют данное изобретение.

Пример 1. Метил 5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-1H-индазол-6-карбоксилат (VIIa).

Вариант 1.

30 г метил 5-амино-1H-индазол-6-карбоксилата (XII) вместе с 28,5 г 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (XI) суспендировали в 235 мл (210 г) ТГФ при 20-25°C. Добавляли 40 мл (30,4 г) N,N-диизопропилэтиламина. Смесь, желтый раствор, затем охлаждали до 0°C. К этой смеси добавляли 187 мл (199,7 г) 50 мас.% раствора пропилфосфонового ангидрида (ТЗР) в этилацетате в течение более 45 мин при 0°C. Капельную воронку промывали 17 мл (15 г) ТГФ. После полного добавления реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Раствор становился красным. Холодную реакцию смесь прикапывали затем в течение более 45 мин до 1,2 л воды, сохраняя при 1,5°C. Капельную воронку промывали 17 мл (15 г) ТГФ. Было установлено, что pH смеси составляет 1,6 (pH 1-2). pH из смеси затем доводили до 7,5 путем добавления 45 мл (40 г) 28-30 мас.%, раствора гидроксид аммония при 1,5°C. Перемешивание продолжали в течение 1 ч при 1,5°C. Полученную суспензию затем нагревали до температуры окружающей среды (20-25°C) в пределах 1 ч и продолжали перемешивание в течение 15 мин. Осадок отфильтровывали и промывали 100 мл воды и в дальнейшем 2x76 мл (60 г) этанола. Продукт сушили в сушильной печи под вакуумом (160 мбар) и током N₂ при 45°C в течение 22 ч.

Выход: 52,8 г (92,4%, чистота: 99,3 площадь % ВЭЖХ).

ВЭЖХ (способ В): R_f=5,6 мин.

МС (ESI pos): m/z=365 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.]: 3,98 (s, 3H), 8,21 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,39 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 12,57 (s, 1H), 13,45 (br s, 1H).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.]: 3,97 (s, 3H), 8,13-8,27 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,33-8,45 (m, 1H), 8,45-8,51 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 12,57 (s, 1H), 13,44 (br s, 1H).

Эту процедуру проводили в техническом масштабе с использованием 2,5 кг (XII). В этом масштабе проводили две реакции. Каждая реакция была разделена на 4 партии для обработки и изоляции.

Таблица 2

Партии и выходы после получения (VIIa) из (XII)

Реакция #	Партия #	Выход
1 (2.5 кг масштаб)	1	1.007 кг 84.6 %
	2	1.111 кг 93.3 %
	3	1.051 кг 88.2 %
	4	1.055 кг 88.6 %
2 (2.5 кг масштаб)	5	1.041 кг 87.4 %
	6	1.123 кг 94.3 %
	7	1.056 кг 88.7 %
	8	1.048 кг 88.0 %

Вариант 2.

2000 г (10,46 моль) метил 5-амино-1H-индазол-6-карбоксилата (XII), 1899 г (9,94 моль) 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (XI) и 2028 г (15,69 моль) N,N-диизопропилэтиламина перемешивали в 14,2 кг ТГФ. При 0-5°C добавляли по каплям 13,3 кг раствора ТЗР в этилацетате (50 мас.%) в пределах 30 мин. Перемешивание продолжали в течение 2 ч при той же температуре.

Обработка с целью выделения продукта реакции.

Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды (20°C). Добавляли 3000 г воды, в то время как температуру поддерживали в пределах 20-25°C. Перемешивание продолжали в течение 10 мин. Уровень pH доводили до приблизительно 7,4 (7-8) с использованием 4н. водн. раствора карбоната натрия. Перемешивание продолжали в течение 10 мин. При необходимости уровень pH снова доводили до 7,4 с использованием 4н. водн. раствора карбоната натрия.

Растворители (ТГФ/этилацетат) выпаривали при пониженном давлении (~200 мбар, 45-50°C внутренняя температура) до тех пор, пока не достигли предела перемешивания. Добавляли смесь 4,7 кг этанола и 14,0 кг воды и уровень pH снова доводили до pH 7,4 (7-8) с использованием 4н. водн. раствора карбоната натрия.

Смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C, затем охлаждали до 20-5°C. Перемешивание продолжали в течение 10 мин при той же температуре. Осажденные кристаллы отфильтровывали, промывали смесью этанола и воды (1,3 кг этанола с 4 кг воды) и сушили под вакуумом в сушильной печи (45°C, ток N₂, по меньшей мере 12 ч).

В соответствии с вышеописанной процедурой четыре партии с использованием 2 кг исходного ве-

щества (метил 5-амино-1Н-индазол-6-карбоксилат) были произведены в технической лаборатории:

Выходы:

партия № 1: 3476 г (95%),

партия № 2: 3449 г (95%),

партия № 3: 3476 г (95%),

партия № 4: 3494 г (96%).

Было определено, что чистота всех партий составляет > 98% площади (ВЭЖХ).

ВЭЖХ (способ А): $R_f=6,5$ мин.

МС (ESI pos): $m/z=365$ (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.]: 3,98 (s, 3H), 8,21 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,39 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 12,57 (s, 1H), 13,45 (br s, 1H).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.]: 3,97 (s, 3H), 8,13-8,27 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,33-8,45 (m, 1H), 8,45-8,51 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 12,57 (s, 1H), 13,44 (brs, 1H).

Пример 2. N-[6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-1Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбокса-мид (IIa).

В следующем разделе описаны различные варианты процедуры реакции и обработки. Эти процедуры ориентированы на данные условия на соответствующих технических предприятиях. Следующие эксперименты проводились с исключением воды и воздуха с использованием инертного газа (N₂ или Ar).

Вариант 1.

50 г (137,26 ммоль) метил 5-({6-(трифторметил)пиридин-2-ил}карбонил)амино)-1Н-индазол-6-карбоксилата(VIIa) растворяли в 800 мл ТГФ. Под нормальным давлением (1 атм) приблизительно 300 мл ТГФ отгоняли при 70°C. Раствор затем охлаждали до 0-3°C.

Раствор хранили при этой температуре и добавляли по каплям в пределах 120 мин к охлажденной смеси 457,5 мл (1372,55 ммоль) хлорида метилмагния 3 М в ТГФ и 29,1 г хлорид лития (686,27 ммоль) при 0-3°C. После завершения добавления образец отбирали из смеси и подвергали анализу ВЭЖХ, показывая, что превращение было завершено. Смесь осторожно выливали в течение более 25 мин при 0-3°C в 500 мл наполовину насыщ. водн. раствора хлорида натрия (внимание: экзотермический процесс! Во время добавления первых 50 мл наблюдали сильный рост температуры до 29°C!). Получали суспензию, которую растворяли при добавлении 358 мл 20 мас.% водн. лимонной кислоты (рН понижали от 8,08 до 4,28). Перемешивание продолжали в течение 10 мин при 20-25°C. Добавляли 500 мл этилацетата и продолжали перемешивание в течение 10 мин. Фазы разделяли. К органической фазе добавляли древесный порошок. К органической фазе добавляли 5 г активированного угля. Смесь нагревали до 78°C (внутренняя температура), перемешивали в течение 30 мин при той же температуре и затем охлаждали до 50°C (внутренняя температура). Теплый раствор фильтровали на целите и промывали дважды 125 мл этилацетата. Смесь концентрировали до приблизительно 150 мл при давлении окружающей среды (1 атм) и 110°C. Добавляли 350 мл толуола и 200 мл отгоняли при давлении окружающей среды (1 атм) и 110°C. Продукт осаждали. При 60°C внутренней температуры добавляли 200 мл n-гептана в течение более 45 мин. Смесь охлаждали до 0-3°C и перемешивали в течение 2 ч при этой температуре. Продукт фильтровали и промывали дважды смесью 50 мл толуола/n-гептана (1:1). Осажденный продукт сушили в сушильной печи при 40°C и 20 мбар в течение >48 ч.

Выход: 39,42 г (78,83%, чистота 97,84 площадь % ВЭЖХ).

ВЭЖХ (способ А): $R_f=5,8$ мин.

МС (ESIpos): $m/z=365$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.]: 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 12,97 (br s, 1H).

По методике варианта 1 было изготовлено 13 партий. В приведенной ниже таблице указаны соответствующие выходы. Реакции проводили в масштабе 1 кг в отношении использования в качестве исходного вещества метил 5-({6-(трифторметил)пиридин-2-ил}карбонил)амино)-1Н-индазол-6-карбоксилата(VIIa). В большинстве случаев после обработки активированным углем были объединены две партии.

Таблица 3
Партии и выходы после получения (IIa) из (VIIa)

Партия #	Выход [кг] [%]
1	1.597 кг
2	79.9 %
3	1.88 кг
4	94 %
5	1.816 кг
6	90.8 %
7	1.66 кг
8	83 %
9	1.752 кг
10	87.6 %
11	1.854 кг
12	92.7 %
13*	0.919 кг 96.4 %

*) Холостая партия.

Вариант 2.

30 г (82,353 ммоль) метил 5-({6-(трифторметил)пиридин-2-ил}карбонил)амино)-1Н-индазол-6-карбоксилата (VIIa) растворяли в 480 мл ТГФ. Под нормальным давлением (1 атм) приблизительно 180 мл ТГФ отгоняли при 70°C. Смесь (тонкую суспензию) затем охлаждали до 0-3°C.

Раствор хранили при этой температуре и добавляли по каплям в пределах 120 мин к охлажденной смеси 274,5 мл (823,528 ммоль) хлорида метилмагния 3 М в ТГФ и 17,5 г хлорид лития (411,764 ммоль) при 0-3°C. Спустя 15 мин добавление завершали, образец отбирали из смеси и подвергали анализу ВЭЖХ (способ А), показывая, что (VI) было полностью превращено. Смесь осторожно выливали в течение более 15 мин при 0-3°C в 300 мл воды (внимание: экзотермический процесс! Во время добавления первых 50 мл наблюдалось сильное повышение температуры!). Добавляли 310 мл 20 мас.% водн. лимонной кислоты (рН понижали до 4,05). Перемешивание продолжали в течение 60 мин при 20-25°C. Добавляли 300 мл этилацетата и продолжали перемешивание в течение 30 мин. Фазы разделяли. К органической фазе добавляли древесный порошок. Органическую фазу промывали дважды 450 мл воды. Органическую фазу концентрировали до 350 мл при 65°C (внутренняя температура) и давлении окружающей среды (1 атм). Добавляли 250 мл этилацетата. К органической фазе добавляли 6 г активированного угля. Смесь нагревали до 65°C (внутренняя температура), перемешивали в течение 120 мин при той же температуре и затем охлаждали до 50°C (внутренняя температура). Теплый раствор фильтровали на целите и промывали дважды 125 мл этилацетата. Смесь концентрировали до приблизительно 150 мл при давлении окружающей среды (1 атм) и 110°C. Добавляли 300 мл толуола и 200 мл отгоняли при давлении окружающей среды (1 атм) и 110°C. Продукт осаждали. При 60°C внутренней температуры добавляли 200 мл н-гептана в течение более 45 мин. Смесь охлаждали до 0-3°C и перемешивали в течение 2 ч при этой температуре. Продукт фильтровали и промывали дважды смесью 50 мл толуол/н-гептан (1:1). Осажденный продукт сушили в сушильной печи при 40°C и 20 мбар в течение >48 ч.

Выход: 24,0 г (80%, чистота: 95,8 площадь % ВЭЖХ).

ВЭЖХ (способ А): $R_f=5,8$ мин.

МС (ESI pos): $m/z=365$ (M+N)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.]: 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 12,97 (br s, 1H).

Вариант 3.

30 г (82,353 ммоль) метил 5-({6-(трифторметил)пиридин-2-ил}карбонил)амино)-1Н-индазол-6-карбоксилата (VIIa) растворяли в 600 мл ТГФ. Под нормальным давлением (1 атм) приблизительно 150 мл ТГФ отгоняли при 70°C. Смесь (тонкую суспензию) затем охлаждали до 0-3°C.

Раствор хранили при этой температуре и добавляли по каплям в пределах 120 мин к охлажденной смеси 274,5 мл (823,528 ммоль) хлорида метилмагния 3 М в ТГФ и 17,5 г (411,76 ммоль) хлорида лития при 0-3°C. Капельную воронку промывали дважды с 10 мл ТГФ. 15 мин спустя добавление завершали, образец отбирали из смеси и подвергали анализу ВЭЖХ, показывая, что (VIIa) полностью превращено. Смесь осторожно выливали в течение более 10 мин при 0-3°C в 300 мл воды (внимание: экзотермический процесс! Во время добавления первых 50 мл наблюдали сильный рост температуры до 25°C!). 250 мл 20 мас.% водн. лимонной кислоты добавляли (рН уменьшали с 8 до 4). Перемешивание продолжали в течение 30 мин при 20-25°C. Добавляли 300 мл этилацетата и продолжали перемешивание в течение 10 мин. Фазы разделяли. К органической фазе добавляли древесный порошок. Органическую фазу промывали дважды 200 мл 1 мас.% водн. раствором хлорида натрия. Фазы разделяли. Органическую фазу концентрировали до 250 мл при 65°C (внутренняя температура) и давлении окружающей среды (1 атм). К органической фазе добавляли 150 мл этилацетата и 6 г активированного угля. Смесь нагревали до 65°C

(внутренняя температура), перемешивали в течение 120 мин при той же температуре и затем охлаждали до 50°C (внутренняя температура). Теплый раствор фильтровали на целите и промывают дважды 50 мл этилацетата. Смесь концентрировали до приблизительно 100 мл при давлении окружающей среды (1 атм) и 110°C. Добавляли 300 мл изопропанола. 300 мл отгоняли при давлении окружающей среды (1 атм) и 110°C. Снова добавляли 300 мл изопропанола и отгоняли (приблизительно 355 мл) при 110°C. Полученную суспензию охлаждали до 20-25°C. Добавляли 45 мл воды в течение более 45 мин. Смесь перемешивали в течение 1 ч. Осажденный продукт фильтровали и промывали 50 мл воды/изопропанола (1:1) смеси. Осажденный продукт сушили в сушильной печи при 50°C и 20 мбар в течение >48 ч.

Выход: 24,9 г (83%, чистота: 97,84 площадь % ВЭЖХ).

ВЭЖХ (способ А): $R_t=5,8$ мин.

МС (ESI pos): $m/z=365$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.]: 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 12,97 (br s, 1H).

Вариант 4.

Этот вариант применяли для получения технических партий при кг масштабе (>10 кг).

60 г (164,706 ммоль) метил 5-({6-(трифторметил)пиридин-2-ил}карбонил)амино-1H-индазол-6-карбоксилата (VIIa) растворяли в 1500 мл ТГФ. Под нормальным давлением (1 атм) приблизительно 600 мл ТГФ отгоняли при 70°C. Смесь (желтый раствор) затем охлаждали до 0-3°C.

Раствор хранили при этой температуре и добавляли по каплям в пределах 120 мин к охлажденной смеси 550 мл (1647,06 ммоль) хлорида метилмагния 3 М в ТГФ и 35 г (823,53 ммоль) хлорида лития при 0-3°C. 15 мин спустя добавление завершали, образец отбирали из смеси и подвергали анализу ВЭЖХ, показывая, что превращение (VIIa) было завершено. Смесь осторожно выливали в течение более 15 мин при 0-3°C в 600 мл воды (внимание: экзотермический процесс! Во время добавления первых 50 мл наблюдалось сильное повышение температуры!). Добавляли 600 мл 20 мас.% водн. лимонной кислоты (рН понижали до 4). Перемешивание продолжали в течение 30 мин при 20-25°C. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали дважды 400 мл 1 мас.% водн. раствором хлорида натрия. К органической фазе добавляли древесный порошок. Фазы разделяли. Органическую фазу концентрировали до 700 мл при 65°C (внутренняя температура) и давлении окружающей среды (1 атм). К органической фазе добавляли 500 мл этилацетата и 12 г активированного угля. Смесь нагревали до 65°C (внутренняя температура), перемешивали в течение 120 мин при той же температуре и затем охлаждали до 50°C (внутренняя температура). Теплый раствор фильтровали на целите и промывают дважды 200 мл этилацетата. Концентрацию продолжали под сниженным давлением (200 мбар). Осуществляли обмен растворителем на толуол (остаточный объем приблизительно 850 мл). Полученную суспензию охлаждали до 0-3°C. Осажденный продукт фильтровали и промывали 50 мл толуола. Осажденный продукт сушили в сушильной печи при 50°C и 20 мбар в течение >48 ч.

Выход: 51,2 г (85,3%, чистота: 96,51 площадь % ВЭЖХ).

ВЭЖХ (способ А): $R_t=5,8$ мин.

МС (ESI pos): $m/z=365$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.]: 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 12,97 (br s, 1H).

Вариант 5. Очистка путем перемешивания в изопропаноле/воде.

В зависимости от чистоты сырого продукта может быть проведена дополнительная стадия очистки путем перемешивания в смесях изопропанола и воды предпочтительно 1:1. В зависимости от чистоты сырого продукта перемешивание проводят в диапазоне от 2 до 10 объемов в отношении сырого исходного вещества. В следующем примере описано перемешивание в 3 объемах смеси изопропанол/вода.

7,5 г N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (IIa) с чистотой 95 площади % (ВЭЖХ) перемешивали в 22,5 мл 1:1 (об.) смеси воды и изопропанола в течение 2 ч при 20°C. Суспензию затем фильтровали и продукт промывали 4 мл той же смеси растворителей. Продукт сушили в сушильной печи при 50°C под вакуумом (<100 мбар).

Выход: 6,8 г (90,7%, чистота > 98 площадь % ВЭЖХ).

ВЭЖХ (способ А): $R_t=5,8$ мин.

МС (ESIpos): $m/z=365$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.]: 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 12,97 (br s, 1H).

Пример 3. 3-Гидрокси-3-метилбутил-4-метилбензолсульфонат (VI).

Вариант 1.

Этот вариант применяли для получения технических партий при кг масштабе.

К раствору 100 г 3-метилбутан-1,3-диола (IX) в 200 мл (264 г) дихлорметана добавляли 147 мл (107 г) триэтиламина вместе с 6,0 г 4-диметиламинопиридина (DMAP). Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C (0±5°C).

Параллельно 192 г 4-толуолсульфонилхлорида (X) растворяли в 400 мл (528 г) дихлорметана. По-

лученный немного мутный раствор затем прикапывали в воду в течение более 1,5 ч к реакционной смеси при 0-5°C. Когда температура реакции достигала 5°C, добавление приостанавливали и продолжали, когда внутренняя температура снизилась до 0°C. После полного добавления реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды (20-25°C) в течение более 1 ч. Реакционную смесь затем непрерывно перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12-18 ч (предпочтительно 15 ч).

В дальнейшем, к реакционной смеси добавляли 500 мл воды. Смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при 20-25°C. Фазы разделяли, древесный порошок собирали в водной фазе. К органической фазе добавляли 500 мл воды и уровень pH доводили до 1,9 с использованием 5 мл 2н. водн. HCl. После разделения фаз 500 мл 1/2-насыщенного водн. раствора NaCl добавляли к органической фазе. Уровень pH доводили до 7 с использованием насыщ. водн. раствора NaHCO₃. Фазы разделяли и органическую фазу концентрировали с помощью ротационного выпаривания в вакууме (менее чем 14 мбар) при 40°C. Продукт получали в виде вязкого желтого масла.

Выход: 222,3 г (89,6%, чистота: 91,9 площадь % ВЭЖХ).

ВЭЖХ (способ А): R_t=5,3 мин.

МС (ESI pos): m/z=241 [M-OH]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.]: 1,12 (s, 6H), 1,78 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 4,20 (t, 2H), 4,47 (br s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,87 (d, 2H).

Эту процедуру проводили в техническом масштабе с использованием 1,5 кг (IX). Было произведено девять партий. Обзор приведен в таблице ниже.

Таблица 4

Партии и выходы после получения (VI) из (IX)

Партия #(1.5 кг масштаб)	Выход
1	3.477 кг 93.4%
2	3.521 кг
	94.6 %
3	3.458 кг 92.9 %
4	3.487 кг 93.7 %
5	3.499 кг 94.0 %
6	3.490 кг 93.8 %
7	3.492 кг 93.8 %
8	3.624 кг 97.4 %
9	3.467 кг 93.2%

Вариант 2.

400 г 3-метилбутан-1,3-диола эмульгировали в 607 мл (528 г) толуола при температуре окружающей среды (20-25°C). Эмульсию охлаждали до 0°C. Добавляли 589 мл (427,5 г) триэтиламина в течение более 15 мин (немного экзотермический процесс). Добавляли 23,5 г 4 диметиламинопиридина (DMAP). В пределах 10 мин реакционная смесь превращалась в раствор.

Параллельно 768,8 г 4-толуолсульфонилхлорида растворяли в 1214 мл (1056 г) толуола (эндотермический процесс!). Полученный немного мутный раствор фильтровали и фильтрат прикапывали в пределах 2 ч в реакционную смесь при 0°C. После полного добавления перемешивание продолжали при 0°C в течение 12-18 ч (предпочтительно 15 ч). Образовался белый осадок (триэтиламмонийхлорид). Осадок отфильтровывали и полученный чистый раствор (2603 г) использовали как 30-35 мас.%, раствор 3-гидрокси-3-метилбутил-4-метилбензолсульфоната (VI) при алкилировании N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (IIa) в превращениях, аналогичных примеру 5 варианту 2.

ВЭЖХ (способ B): R_t=4,68 мин.

Вариант 3.

Этот вариант применяли для получения технических партий при кг масштабе.

1,57 кг 3-метилбутан-1,3-диола (IX) эмульгировали в 4,0 кг толуола при температуре окружающей среды (20-25°C). 2 кг растворителя отгоняли при давлении окружающей среды (T≥110°C). Эмульсию охлаждали до 0°C (внутренняя температура). Добавляли 1,63 кг триметиламина и 89 г 4-диметиламинопиридина (DMAP) вместе с 0,1 кг толуола и перемешивали в течение 15 мин (немного эк-

зотермический процесс).

Параллельно 2,65 кг 4-толуолсульфонилхлорида растворяли в 3,7 кг толуола (эндотермический процесс!), таким образом нагревали до температуры окружающей среды). Полученный немного мутный раствор фильтровали и фильтр промывали 0,11 кг толуола. Полученный фильтрат прикапывали в пределах 5 ч в реакционную смесь при 0°C. После полного добавления перемешивание продолжали при 0°C в течение 12-18 ч (предпочтительно 15 ч). Образовался белый осадок (триэтиламмонийхлорид). Осадок отфильтровывали и промывали его 3×1,88 кг толуола. Полученный чистый раствор (14,4 кг) определяли как такой, что содержит 25,4 мас.%. 3-Гидроксил-3-метилбутил-4-метилбензолсульфоната (VI) и использовали без дальнейшей обработки в реакции алкилирования N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (III). Этот раствор использовали для превращения, изображенного в примере 5 вариант 3.

ВЭЖХ (способ С): $R_t=2,68$ мин.

Пример 4. 2-(3-Гидрокси-3-метилбутил)-5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2Н-индазол-6-карбоксилат (V).

Этот вариант применяли для получения технических партий при кг масштабе.

1200 г метил 5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-1Н-индазол-6-карбоксилата (VIIa), 12,0 л N,N-диизопропилэтиламина и 7,5 л толуола перемешивали при температуре окружающей среды (20-25°C). Полученную желтую суспензию нагревали до внутренней температуры 111°C (120°C температура рубашки). Раствор 4255 г 3-гидрокси-3-метилбутил-4-метилбензолсульфоната (VI) в 4,25 г толуола медленно вводили в реакционную смесь в течение более 10 ч через шприцевой насос. После полного добавления капельную воронку промывали 0,25 л толуола. Реакционную смесь затем охлаждали до внутренней температуры 104°C и перемешивали при той же температуре в течение 12-18 ч (предпочтительно 15 ч). Реакционную смесь затем охлаждали до 45°C (температура рубашки). Объем реакционной смеси сокращали при 45 до 53°C (температура рубашки) под вакуумом (113-70 мбар) до вязкого, перемешиваемого остатка (приблизительно 19,6 л дистиллята удалено). Внутренняя температура 28-33°C (осторожно: предотвращайте кристаллизацию быстрым добавлением этилацетата) 12 л этилацетата добавляли с последующим добавлением 12 л воды. Смесь перемешивали в течение 5 мин при внутренней температуре 22°C. Фазы разделяли. К водной фазе добавляли древесный порошок. Водную фазу экстрагировали 3,85 л этилацетата. Органические фазы комбинировали и добавляли 12 л воды. pH из смеси доводили от 10 до 6,9 (6-7) с использованием конц. уксусной кислоты. Органическую фазу выпаривали досуха при 40°C под вакуумом (вниз до 45 мбар). Остаток растворяли в 1 л дихлорметана и выпаривали досуха. Это повторяли еще дважды. Полученный остаток (1,772 кг) растворяли в 26,58 л дихлорметана (15 л/кг). Полученный раствор регулировали до концентрации 20 л/кг (3,6 мас.%) и в дальнейшем подвергали колоночной хроматографии (хромасил 13 мкм; градиент: этилацетат/н-гексан 10:90-100:0). Полученный чистый продукт получали в виде 10-15 мас.% раствора в ТГФ на следующей стадии.

Четыре реакции проводились по шкале 1,2 кг каждая. Они были включены в одну партию для колоночной хроматографии. Дальнейшие три реакции проводили в одном и том же масштабе и также включали в одну партию для колоночной хроматографии. В следующей таблице приведены результаты, касающиеся выхода и чистоты.

Таблица 5
Выходы и чистота (ВЭЖХ) после получения (V) из (VIIa)

Партия #	Реакция # (1.2 кг масштаб (VIIa))	Выход	Чистота (ВЭЖХ)
1	1	3.39 кг 47 %	99.8 площадь%
	2		
	3		
	4		
2	5	2.40 кг 45 %	99.5 площадь%
	6		
	7		

ВЭЖХ (способ В): $R_t=5,9$ мин. МС (ESI pos): $m/z=451$ (M+H)⁺.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.]: 1,16 (s, 6H), 2,00-2,13 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,45-4,64 (m, 3H), 8,20 (d, 1H), 8,34-8,42 (m, 1H), 8,42-8,49 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 12,52 (s, 1H).

Альтернативно, кристаллизацию можно проводить, чтобы получить очищенный продукт в виде чистого твердого вещества:

300 г 15 мас.% раствора 2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2Н-индазол-6-карбоксилата (V) в ТГФ концентрировали при 43°C температуры рубашки под вакуумом (300-320 мбар). Дистилляцию продолжали до тех пор, пока предел стойкости не был достигнут (199,6 г остатка). При давлении окружающей среды и температуре рубашки 43°C к остатку добавляли 255 г н-гептана в течение более 15 мин. Перемешивание продолжали в течение 1 ч перед тем, как смесь охлаждали до 20°C в пределах 1 ч. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 12-18 ч (предпочтительно 15 ч). Продукт фильтровали, промывали дважды 25 г н-гептана и сушили в

сушильной печи при 40°C под вакуумом (<200 мбар).

Пример 5. N-[2-(3-Гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (I).

Вариант 1.

Следующий эксперимент проводили с исключением воды и воздуха с использованием инертного газа (N₂ или Ar, предпочтительно Ar).

4,0 кг безводного ТГФ помещали в реакционный сосуд в инертной атмосфере и охлаждали до -15°C (внутренняя температура). Добавляли 4,61 кг 3 М раствора хлорида метилмагния в ТГФ. Капельную воронку промывали 0,433 кг ТГФ.

Параллельно 9,901 кг 10,1 мас.% раствора метил 2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2Н-индазол-6-карбоксилата (V) концентрировали при 40°C под вакуумом. Приблизительно 5 кг остатка отгоняли и 2,087 кг остатка оставляли. К остатку 4,279 кг ТГФ добавляли полученный 15 мас.% раствор (V) в ТГФ.

15 мас.% раствор метил 2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2Н-индазол-6-карбоксилата (V) в ТГФ медленно дозировали в течение более по меньшей мере 1 ч 45 мин в раствор Гриньяра при -15°C. Контейнер и насос промывали 0,3 кг ТГФ. Перемешивание продолжали в течение 30-40 мин при той же температуре. Между тем 15 мас.% водн. раствора лимонной кислоты (2,8 кг моногидрата лимонной кислоты+14,267 кг воды) помещали в реакционный сосуд и охлаждали до 0°C (внутренняя температура). Холодную реакционную смесь (0-10°C) дозировали в пределах 30 мин в водный раствор лимонной кислоты. Его промывали 1 кг ТГФ. Погашенной реакционной смеси затем давали нагреться до температуры окружающей среды (20-25°C) в течение более 40 мин. Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали 10 л этилацетата. Органические фазы комбинировали и промывали 6,66 л воды (фазы перемешивали в течение 15 мин). Объединенные органические фазы концентрировали, пока предел стойкости не был достигнут (45°C температура рубашки, вакуум от 150 до 70 мбар; прибл. 3-4 л остаточный объем). 6 кг этанола добавляли к остатку. Раствор концентрировали под вакуумом (от 45 до макс. 60°C температура рубашки; 8,5 л дистиллят) и снова добавляли 6 кг этанола. Раствор снова концентрировали под вакуумом (дистиллят: 7,95 л). Затем 6 кг этанола добавляли к остатку.

Кристаллизация сырого продукта.

Полученный раствор нагревали до внутренней температуры 31-32°C. Добавляли 18 л воды в пределах 1 ч с получением желтоватой суспензии. Смесь охлаждали до 20°C в пределах 1 ч и перемешивали в течение 20 мин. Осадок фильтровали и промывали дважды смесью 0,416 кг этанола+1,25 кг воды. Маточный раствор фильтровали снова и осадок промывали смесью 1,7 кг этанола/воды (1:3). Сырой продукт сушили в сушильной печи при 40°C под вакуумом (< 200 мбар) в течение 12-18 ч (предпочтительно 15 ч).

Перекристаллизация (3 реакции (партии сырого продукта) объединяли в одну партию для очистки).

Комбинированные сырые продукты (2,855 кг) суспендировали в 18,27 кг 9:1 смеси толуол/ацетон. Смесь затем нагревали до 80°C внутренняя температура и 6,67 кг 9:1 смеси толуол/ацетон добавляли в частях 1,1 л. После растворения продукта смесь охлаждали до 55°C. Затем медленно охлаждали до 52°C и перемешивали в течение 1 ч при той же температуре. Продукт начал кристаллизоваться при 53°C (затравка кристаллами является необязательной). Перемешивание продолжали в течение 1 ч при 52°C (внутренняя температура). Суспензию затем охлаждали в пределах 2 ч до 20°C. Суспензию перемешивали при 20°C в течение 12-18 ч (предпочтительно 15 ч). Продукт фильтровали и промывали 1,11 кг толуол/ацетон 9:1 и в дальнейшем 1,11 кг толуола. Продукт сушили в сушильной печи при 40°C под вакуумом (< 200 мбар) в течение 12-18 ч (предпочтительно 15 ч).

Чтобы получить определенное кристаллическое свойство, чистый продукт подвергали кристаллизации из этанола и воды (как описано выше, аналогично первой кристаллизации с этанолом/водой). Таким образом, иглы продукта получают с высокой степенью чистоты: добавляли 8,37 кг этанола к 2,32 кг очищенного продукта. Смесь нагревали до 32°C. При той же температуре 25,1 кг воды добавляли в течение периода более 1 ч. Полученную суспензию охлаждали до 20°C в пределах 1 ч и перемешивали в течение 20 мин. Продукт отфильтровывали и промывали 7,43 кг смеси этанол/вода (1:3). Осадок промывали еще два раза 7,43 кг смеси этанол/вода (1:3). Продукт сушили в сушильной печи при 50°C под вакуумом (< 200 мбар) в течение 12-18 ч (предпочтительно 15 ч).

Таблица 6

Выходы и чистота (ВЭЖХ) после получения (I) из (V)

Партия #	Реакция # (1.0 кг масштаб (V))	Выход	Чистота (ВЭЖХ) Содержание
1	1	2.314 кг	98.1 площадь%
	2	77.1 %	97.92 %
	3		
2	4	2.164 кг	98.25 площадь%
	5	72.1 %	97.96 %
	6		

ВЭЖХ (способ С): $R_t=3,50$ мин.МС (ESI pos): $m/z=451$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.]: 1,15 (s, 6H), 1,62 (s, 6H), 1,99-2,08 (m, 2H), 4,45-4,50 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,36-8,39 (m, 1H), 8,43-8,47 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 12,35 (s, 1H).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.]: 1,15 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 2,00-2,09 (m, 2H), 4,43-4,55 (m, 3H), 5,94 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,34-8,39 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,36 (s, 1H).

Вариант 2.

Приблизительно 30-35 мас.%, раствор 3-гидрокси-3-метилбутил-4-метилбензолсульфоната (VI) в толуоле был свежеприготовлен аналогично процедуре, приведенной в примере 3 вариант 2.

100 г N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (IIa) суспендировали в 560,5 г толуола. Смесь нагревали до 104°C (110°C) в пределах 30 мин. В пределах 5 ч, 212,8 г N,N-диизопропилэтиламина и 1013 г 35 мас.%, раствора (VI) в толуоле вводили одновременно в реакционную смесь в пределах 5 ч. Таким образом, важно, чтобы во время реакции всегда присутствовал избыток основания. После полного добавления реакционную смесь перемешивали при 104°C (110°C) всю ночь (18 ч). Реакционную смесь (сформированы две фазы) затем охлаждали до 45°C и концентрировали под вакуумом (вниз до прибл. 50 мбар) до вязкого, перемешиваемого остатка прибл. 750 мл (отгоняли 1189,9 г). Остаток затем охлаждали до 20°C и добавляли 920 г этилацетата с последующей смесью 110 г конц. уксусной кислоты и 840 г воды. Смесь перемешивали в течение 5 мин при 20°C. Фазы разделяли. Водную фазу рекстрагировали изначально 840 г и затем 420 г этилацетата. Органические фазы комбинировали и добавляли 840 г воды. Фазы разделяли. Фазы рекомбинировали и смесь нагревали до 50°C (внутренняя температура) и перемешивали в течение 1 ч при той же температуре. Фазы разделяли и органическую фазу концентрировали под вакуумом при температуре 50-60°C к остаточному объему прибл. 213,4 г.

К остатку добавляли 840 г изопропанола. Растворители упаривали до конечного остатка прибл. 380,9 г, чтобы удалить весь оставшийся этилацетат. Эту процедуру можно повторить при необходимости. К изопропанольному остатку (380,9 г) добавляли 187,6 г изопропанола и 419 г изопропанола. Это привело к 27,3 мас.% раствора сырого (I) в изопропаноле (чистота: 78,4 площадь % ВЭЖХ).

ВЭЖХ (способ С): $R_t=3,58$ мин.

316,9 г этого раствора были использованы в следующей процедуре осаждения. Раствор хранили при 25°C. В пределах 30 мин добавляли 984,4 г воды. Добавляли затравочные кристаллы (1%; 0,33 г). Перемешивание продолжали в течение 30 мин. В пределах 2 ч добавляли 564 г воды. Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч и фильтровали. Осадок промывали смесью 15,4 г изопропанола и 46,8 г воды с последующими 62,1 г воды. Продукт сушили в сушильной печи при 50°C под вакуумом в течение 18 ч.

С использованием этой процедуры неочищенный продукт получали с выходом 81% и чистотой 89,2 площадь % (84,4 мас.%).

ВЭЖХ (способ С): $R_t=3,55$ мин.

Материал, полученный с вышеописанной обработкой, может быть очищен путем повторной кристаллизации из толуола/ацетона 9:1 в присутствии активированного угля аналогично кристаллизации, описанной в варианте 1. Определенную кристаллическую форму можно получить путем перекристаллизации с этанолом и водой (также смотри процедуру варианта 1).

Пример приводится.

23,0 г сырого (I) (89 площадь % ВЭЖХ; 86 мас.%; способ D) суспендировали в 70 г смеси (9:1) толуол/ацетон. Смесь нагревали до 80-82°C внутренней температуры (наблюдался слабый рефлюкс). Добавляли 87 г смеси (9:1) толуол/ацетон. Получали чистый раствор. Добавляли 4,6 г активированного угля. Перемешивание продолжали в течение 30 мин при той температуре. Горячий раствор фильтровали над 2,5 г Harbolite 900. Фильтр промывали 9,5 г смеси (9:1) толуола/ацетона. Кристаллизация в фильтрате началась при 60°C. Смесь перемешивали при 60-62°C внутренней температуры в течение 1 ч. Суспензию затем охлаждали до 22°C в пределах 2,5 ч и перемешивали в течение прибл. 16 ч (всю ночь). Очищенный продукт фильтровали и промывали 20 г смеси (9:1) толуол/ацетон и сушили в сушильной печи под ва-

куумом при 50°C в течение 24 ч.

Выход: 14,9 г (64,8%; чистота: 96,2 площадь % ВЭЖХ; 94,1 мас.%).

ВЭЖХ (способ С): $R_t=3,47$ мин.

Получали 14,9 г очищенного продукта, из которых 3,6 г снова подвергали перекристаллизации.

13,6 г очищенного (I) суспендировали в 85,7 г смеси (9:1) толуол/ацетон. Смесь нагревали до 80 до 82°C внутренней температуры. Добавляли 32,7 г смеси (9:1) толуола/ацетона. Получали чистый раствор. Добавляли 2,8 г активированного угля. Перемешивание продолжали в течение 30 мин при той же температуре. Горячий раствор фильтровали над 2,5 г harbolite 900. Фильтр промывали 10 г смеси (9:1) толуола/ацетона. Кристаллизация в фильтрате началась при 70°C. Смесь перемешивали при 70°C внутренней температуры в течение 1 ч. Суспензию затем охлаждали до 22°C в пределах 4 ч и перемешивали в течение прибл. 18 ч. Очищенный продукт фильтровали и промывали 10 г смеси (9:1 толуол/ацетон) и сушили в сушильной печи под вакуумом при 50°C в течение 24 ч.

Выход: 11,5 г (84,6%; чистота: 97,7 площадь % ВЭЖХ; 91,5 мас.%).

ВЭЖХ (способ С): $R_t=3,48$ мин.

Получали 11,5 г очищенного продукта, из которых 9 г подвергали кристаллизации с помощью этанола/воды для получения правильного кристалла для и удаления примесей толуола (7,3 мас.%).

К 9,0 г очищенного (I) добавляли 32,4 г этанола и смесь нагревали до 32°C (внутренняя температура). Добавляли 92,7 г воды к раствору в пределах 1 ч. Полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. Суспензию охлаждали до 22°C в пределах 1 ч. Кристаллический продукт фильтровали и промывали смесью 6,6 г воды и 3,3 г этанола и сушили в сушильной печи под вакуумом при 50°C в течение 24 ч.

Выход: 8,0 г (88,9%; чистота: 99,3 площадь % ВЭЖХ; 101 мас.%).

ВЭЖХ (способ С): $R_t=3,52$ мин. МС (ESI pos): $m/z=451$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.]: 1,15 (s, 6H), 1,62 (s, 6H), 1,99-2,08 (m, 2H), 4,45-4,50 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,36-8,39 (m, 1H), 8,43-8,47 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 12,35 (s, 1H).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.]: 1,15 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 2,00-2,09 (m, 2H), 4,43-4,55 (m, 3H), 5,94 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,34-8,39 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,36 (s, 1H).

Вариант 3.

25,4 мас.%, раствор 3-гидрокси-3-метилбутил-4-метилбензолсульфоната (VI) в толуоле (11,27 кг) был свежеприготовлен аналогично процедуре, приведенной в примере 3 варианта 3.

1,01 кг N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (IIa) суспендировали в 5,66 кг толуола и 1,72 кг N,N-диизопропилэтиламина. Смесь нагревали с обратным холодильником ($\geq 110^\circ\text{C}$). 25,4 мас.%, раствора 3-гидрокси-3-метилбутил-4-метилбензолсульфонат (VI) в толуоле вводили в реакционную смесь в пределах 10 ч. После полного добавления насос и соединители промывали 0,35 кг толуола и реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 14-24 ч (предпочтительно 18 ч). Реакционную смесь затем охлаждали до 60°C (внутренняя температура), добавляли 1,3 кг толуола и смесь концентрировали под вакуумом (конечное давление: 90 мбар) до вязкого, перемешиваемого остатка прибл. 8,3 л (13,8 л отгоняли). Остаток затем охлаждали до 50°C и добавляли 9,3 кг бутилацетата с последующей смесью 1,1 кг конц. уксусной кислоты и 8,5 кг воды. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали 8,5 кг бутилацетата. Органические фазы комбинировали и добавляли 8,49 кг полунасыщенного водного раствора NaCO₃. Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 15 мин при 50 С. Фазы разделяли и органическую фазу экстрагировали 6,1 кг воды. Органическую фазу затем концентрировали под вакуумом при температуре рубашки 50-60°C до остаточного объема прибл. 6,3 л (отгоняли 18,7 л). Добавляли 6,1 кг бутилацетата и смесь снова концентрировали под вакуумом при 50-60°C (остаточный объем: 5,9 л; отгоняли 5,9 л). Смесь затем нагревали до 93°C (внутренняя температура) и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. В пределах 30 мин полученный раствор охлаждали до 83°C и затравливали 2 г целевого продукта (затравка необязательна). Полученную суспензию перемешивали в течение 10 мин. Смесь затем охлаждали до 60°C в пределах 2 ч и перемешивали в течение 30 мин при этой температуре. Суспензию затем нагревали до 78°C в течение по меньшей мере 30 мин и перемешивали при этой температуре в течение по меньшей мере 30 мин. Смесь затем охлаждали до 22°C в течение по меньшей мере 6 ч. Суспензию перемешивали при той же температуре в течение по меньшей мере 10 мин и в дальнейшем фильтровали. Осадок промывали 1,1 кг бутилацетатом, сушили в сушильной печи под вакуумом при 60°C в течение 21 ч.

Выход: 2,11 кг (61,6%; чистота: 98,6 площадь % ВЭЖХ).

ВЭЖХ (способ С): $R_t=3,50$ мин.

МС (ESI pos): $m/z=451$ (M+H)⁺.

Для получения продукта в определенной кристаллической форме с качеством цГМФ выполняется следующая процедура рекристаллизации.

7,5 кг N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил]-6-(трифтор-

метил)пиридин-2-карбоксамид (I) растворяли в 39,9 кг этанола при 55°C. Полученный раствор подвергали очищающей фильтрации и фильтр промывали 5 кг этанола. Раствор нагревали до 65°C и перемешивали при этой температуре. 131,6 кг воды медленно вводили в смесь. 15% (19,7 кг) от общего количества (131,6 кг) воды добавляли непосредственно, дальнейшие 21% (28,0 кг) добавляли в пределах 2 ч и дальнейшие 13% (16,7 кг) добавляли в дальнейшем в пределах 1 ч, дальнейшие 21% (28,0 кг) в пределах 0,5 ч и оставшиеся 30% (39,2 кг) в пределах 0,5 ч. После полного добавления полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч при 65°C и в дальнейшем охлаждали в пределах 5 ч до 20°C. Суспензию перемешивали в течение 5 ч при этой температуре, фильтровали и осадок промывали дважды смесью 3,5 кг этанола и 8,7 кг воды. Продукт сушили в сушильной печи под вакуумом (70°C, ≤40 мбар).

Выход: 7,2 кг (96,0%; чистота: 98,7 площадь % ВЭЖХ).

Содержание (анализ для использования): 96,5 мас. %.

Этанола <0,13 мас. %.

3-Гидрокси-3-метилбутил 4-метилбензолсульфонат (VI) <20 м.ч.

ВЭЖХ (способ С): $R_t=3,50$ мин.

МС (ESI pos): $m/z=451$ (M+H)⁺.

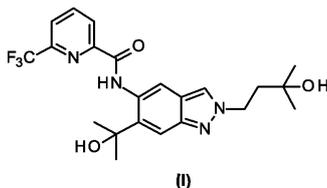
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.]: 1,15 (s, 6H), 1,62 (s, 6H), 1,99-2,08 (m, 2H), 4,45-4,50 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,36-8,39 (m, 1H), 8,43-8,47 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 12,35 (s, 1H).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.]: 1,15 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 2,00-2,09 (m, 2H), 4,43-4,55 (m, 3H), 5,94 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,34-8,39 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,36 (s, 1H).

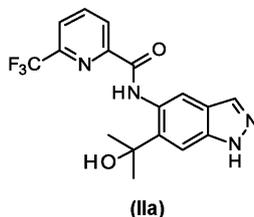
Диаграмма порошкового рентгеноструктурного анализа представлена на фиг. 1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

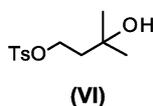
1. Способ получения соединения формулы (I)



включающий следующую стадию (A),
на которой соединение формулы (IIa)



вводят в реакцию с соединением формулы (VI)

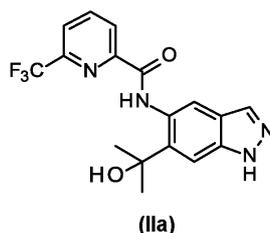


в присутствии слабого органического основания, в ароматическом углеводородном растворителе, тем самым обеспечивая указанное соединение (I).

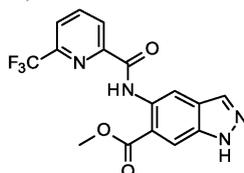
2. Способ по п.1, где указанный ароматический углеводородный растворитель представляет собой толуол, ксилол и мезитилен, предпочтительно толуол.

3. Способ по п.1 или 2, где указанное органическое основание представляет собой третичный амин, такой как N,N-диизопропилэтиламин.

4. Способ по пп.1, 2 или 3, где указанное соединение формулы (IIa)



получают с помощью следующей стадии (B),
на которой соединение формулы (VIIa)

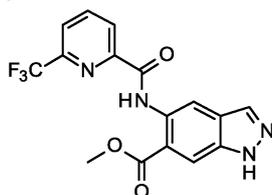


(VIIa)

вводят в реакцию с восстановительным метилирующим реагентом, в присутствии галогенида щелочного металла, тем самым обеспечивая указанное соединение формулы (IIa).

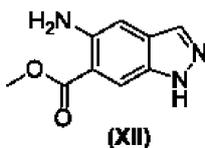
5. Способ по п.4, где указанный метилирующий реагент представляет собой галогенид метилмагния, такой как метилмагниихлорид, а указанный галогенид щелочного металла представляет собой хлорид лития.

6. Способ по любому из пп.1-5, где указанное соединение формулы (VIIa)



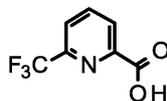
(VIIa)

получают с помощью следующей стадии (C),
на которой соединение формулы (XII)



(XII)

вводят в реакцию с соединением формулы (IX)



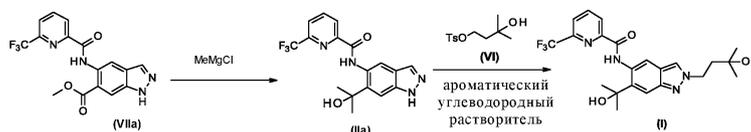
(IX)

в присутствии слабого органического основания, в присутствии реагента сочетания, тем самым обеспечивая указанное соединение формулы (VIIa).

7. Способ по п.6, где указанное органическое основание представляет собой третичный амин, такой как N,N-диизопропилэтиламин, а указанный реагент сочетания представляет собой 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид (ТЗР).

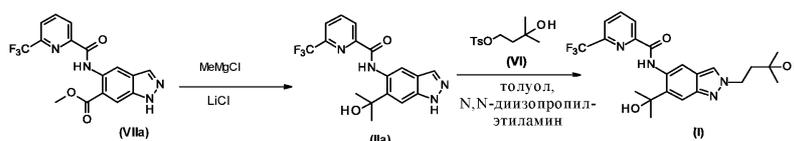
8. Способ по любому из пп.1-7, где указанное соединение формулы (I) получают путем осуществления следующих стадий, показанных на схеме реакции IA, ниже.

Схема IA



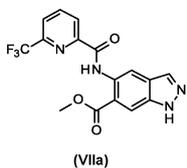
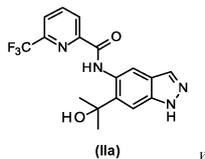
9. Способ по любому из пп.1-8, где указанное соединение формулы (I) получают путем осуществления следующих стадий, показанных на схеме реакции I, ниже.

Схема I

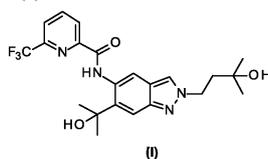


10. Способ по любому из пп.1-9, где указанное соединение формулы (I) очищают с помощью кристаллизации из растворителя или смеси растворителей, такой как смесь ацетона и толуола, в присутствии активированного угля, с последующей кристаллизацией из растворителя, такого как этанол.

11. Способ по п.10, где указанное соединение формулы (I) находится в форме кристаллических игл (А).
 12. Применение соединения, выбранного из

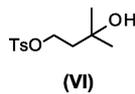


для получения соединения формулы (I)

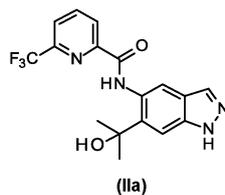


способом по любому из пп.1-11.

13. Применение соединения формулы (VI)



вместе с соединением формулы (IIa)



для получения соединения формулы (I)

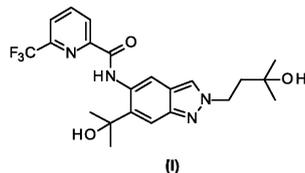
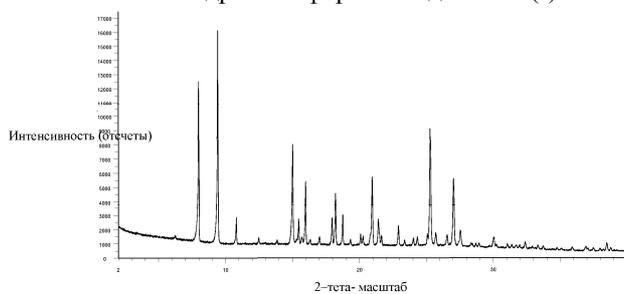
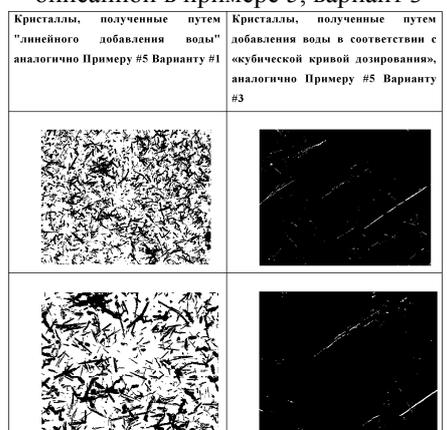


Диаграмма порошкового рентгеноструктурного анализа гидратной формы соединения (I)



Фиг. 1

Микроскопические изображения кристаллических частиц (I), полученные путем перекристаллизации, аналогичные протоколу рекристаллизации, описанному в примере 5 вариант 1, по сравнению с кристаллическими частицами (I), полученными аналогично перекристаллизации, описанной в примере 5, вариант 3



Фотографии записывались с использованием микроскопа Zeiss Axioscope 2, оснащенного Zeiss AxioCam ICe 5.

Фиг. 2

