

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038035**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.06.25

(21) Номер заявки
201892430

(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 9/00 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)

(54) СИНТЕЗ ИНДАЗОЛОВ

(31) **16167652.3**

(32) **2016.04.29**

(33) **EP**

(43) **2019.05.31**

(86) **PCT/EP2017/059744**

(87) **WO 2017/186689 2017.11.02**

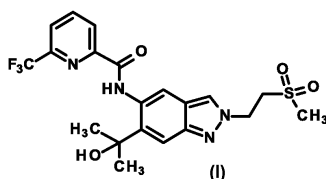
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БАЙЕР ФАРМА
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)**

(56) **WO-A1-2015091426
WO-A1-2016083433
US-A1-2015133422**

(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)**

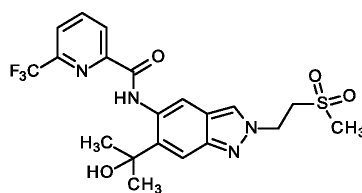
(57) Данное изобретение относится к новому способу получения 2-замещенного индазола структуры:



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

B1**038035****038035****B1**

Данное изобретение относится к новейшему способу получения 2-замещенного индазола со следующей структурой:



(II)

к новейшей полиморфной В форме указанного 2-замещенного индазола, к 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, et al., *Nature*, 2002; Davidson, Currie, et al., *The Journal of Immunology*, 2006; Ku, von Bernuth, et al., *JEM*, 2007; Kim, Staschke, et al., *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, et al., *Journal of Biological Chemistry*, 2004; Precious et al., *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, et al., *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, et al., *Journal of Biological Chemistry*, 2001; Datta, Novotny, et al., *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, et al., *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, et al., *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 2008; Maekawa, Mizue, et al., *Circulation*, 2009; Staschke, Dong, et al., *The Journal of Immunology*, 2009; Kim, Febbraio, et al., *The Journal of Immunology*, 2011; Cameron, Tse, et al., *The Journal of Neuroscience*, 2012). Более того, было найдено, что удаление IRAK4 в животной модели защищает от миокардита, обусловленного вирусами улучшенной антивирусной реакцией с последующим сниженным системным воспалением (Valaperti, Nishii, et al., *Circulation*, 2013). Также было показано, что экспрессия IRAK4 коррелирует со степенью синдрома Фогта-Коянаги-Харада (Sun, Yang, et al., *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), вирус гепатита (Staschke, et al., *The Journal of Immunology*, 2009; Zambrano-Zaragoza, et al., *International Journal of Inflammation*, 2014).

Благодаря ключевой роли IRAK4 в MyD88-опосредованном сигнальном каскаде TLRs (за исключе-

нием TLR3) и семействе рецепторов IL-1, ингибирование IRAK4 может быть применено для профилактики и/или лечения заболеваний, опосредованных упомянутыми рецепторами. TLRs, а также компоненты семейства рецепторов IL-1 вовлекаются в патогенез ревматоидного артрита, метаболического синдрома, диабета, остеоартрита, синдрома Сергена и сепсиса (Scanzello, Plaas, et al. *Curr Opin Rheumatol*, 2008; Roger, Froidevaux, et al. *PNAS*, 2009; Gambuzza, Licata, et al., *Journal of Neuroimmunology*, 2011; Fresno, *Archives Of Physiology And Biochemistry*, 2011; Volin and Koch, *J Interferon Cytokine Res*, 2011; Akash, Shen, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012; Goh and Midwood, *Rheumatology*, 2012; Dasu, Ramirez, et al., *Clinical Science*, 2012; Ramirez and Dasu, *Curr Diabetes Rev*, 2012; Li, Wang, et al., *Pharmacology & Therapeutics*, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., *Cell Mol Life Sci*, 2013; Talabot-Aye, et al., *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, et al., *Archives of Dermatology*, 2004; Niebuhr, Langnickel, et al., *Allergy*, 2008; Miller, *Adv Dermatol*, 2008; Terhorst, Kalali, et al., *Am J Clin Dermatol*, 2010; Viguier, Guigue, et al., *Annals of Internal Medicine*, 2010; Cevikbas, Steinhoff, *J Invest Dermatol*, 2012; Minkis, Aksentijevich, et al., *Archives of Dermatology*, 2012; Dispenza, Wolpert, et al., *J Invest Dermatol*, 2012; Minkis, Aksentijevich, et al., *Archives of Dermatology*, 2012; Gresnigt and van de Veerdonk, *Seminars in Immunology*, 2013; Selway, Kurczab, et al., *BMC Dermatology*, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., *Cell Mol Life Sci*, 2013; Wollina, Koch, et al. *Indian Dermatol Online*, 2013; Foster, Baliwag, et al., *The Journal of Immunology*, 2014).

Заболевания легких, такие как легочный фиброз, обструктивное заболевание лёгких (COPD), острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), острое повреждение лёгких (ALI), интерстициальная легочная болезнь (ILD), саркоидоз и лёгочная 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, et al., *Rev Alerg Mex*, 2004; Jeyaseelan, Chu, et al., *Infection and Immunity*, 2005; Seki, Tasaka, et al., *Inflammation Research*, 2010; Xiang, Fan, et al., *Mediators of Inflammation*, 2010; Margaritopoulos, Antoniou, et al., *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 2010; Hilberath, Carlo, et al., *The FASEB Journal*, 2011; Nadigel, Prefontaine, et al., *Respiratory Research*, 2011; Kovach and Standiford, *International Immunopharmacology*, 2011; Bauer, Shapiro, et al., *Mol Med*, 2012; Deng, Yang, et al., *PLoS One*, 2013; Freeman, Martinez, et al., *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 ulcerative colitis и болезнь Крона, и отторжение трансплантата, и таким образом ингибирование IRAK4 в этом случае является подходящим терапевтическим подходом (Liu-Bryan, Scott, et al., *Arthritis & Rheumatism*, 2005; Christensen, Shupe, et al., *Immunity*, 2006; Cario, *Inflammatory Bowel Diseases*, 2010; Nickerson, Christensen, et al., *The Journal of Immunology*, 2010; Rakoff-Nahoum, Hao, et al., *Immunity*, 2006; Heimesaat, Fischer, et al., *PLoS ONE*, 2007; Kobori, Yagi, et al., *J Gastroenterol*, 2010; Shi, Mucsi, et al., *Immunological Reviews*, 2010; Leventhal and Schroppel, *Kidney Int*, 2012; Chen, Lin, et al., *Arthritis Res Ther*, 2013; Hao, Liu, et al., *Curr Opin Gastroenterol*, 2013; Kreisel and Goldstein, *Transplant International*, 2013; Li, Wang, et al., *Pharmacology & Therapeutics*, 2013; Walsh, Carthy, et al., *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2013; Zhu, Jiang, et al., *Autoimmunity*, 2013; Yap and Lai, *Nephrology*, 2013). Вследствие механизма действия соединения формулы (I), они также подходят для профилактики и/или терапевтического применения при TLR-и семейства IL-1R-опосредованных заболеваниях, эндометриозе и атеросклерозе (Akoum, Lawson, et al., *Human Reproduction*, 2007; Allhorn, Boing, et al., *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2008; Lawson, Bourcier, et al., *Journal of Reproductive Immunology*, 2008; Seneviratne, Sivagurunathan, et al., *Clinica Chimica Acta*, 2012; Sikora, Mielczarek-Palacz, et al., *American Journal of Reproductive Immunology*, 2012; Falck-Hansen, Kassiteridi, et al., *International Journal of Molecular Sciences*, 2013; Khan, Kitajima, et al., *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2013; Santulli, Borghese, et al., *Human Reproduction*, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., *Cell Mol Life Sci*, 2013).

В дополнение к уже упомянутым заболеваниям, IRAK4-опосредованные TLR процессы были описаны в патогенезе заболеваний глаз, таких как ретиальная 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, et al., *J Leukoc Biol*, 2011; Chang, McCluskey, et al., *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 2012; Guo, Gao, et al., *Immunol Cell Biol*, 2012; Lee, Hattori, et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012; Qi, Zhao, et al., *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 реперфузное поражение, инфаркт миокарда, гипертония (Oyama, Blais, et al., *Circulation*, 2004; Timmers, Sluijter, et al., *Circulation Research*, 2008; Fang and Hu, *Med Sci Monit*, 2011; Bijani, *International Reviews of Immunology*, 2012; Bomfim, Dos Santos, et al., *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-мозговая травма и болезнь Паркинсона (Brough, Tyrrell, et al., Trends in Pharmacological Sciences, 2011; Carty and Bowie, Biochemical Pharmacology, 2011; Denes, Kitazawa, Cheng, et al., The Journal of Immunology, 2011; Lim, Kou, et al., The American Journal of Pathology, 2011; Béraud and Maguire-Zeiss, Parkinsonism & Related Disorders, 2012; Denes, Wilkinson, et al., Disease Models & Mechanisms, 2013; Noelker, Morel, et al., Sci. Rep., 2013; Wang, Wang, et al., 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 быть терапевтическим эффектом по упомянутым признакам через ингибирование IRAK4 (Wolf, Livshits, et al., Brain, Behavior, and Immunity, 2008; Kim, Lee, et al., Toll-like Receptors: Roles in Infection and Neuropathology, 2009; del Rey, Apkarian, et al., Annals of the New York Academy of Sciences, 2012; Guerrero, Cunha, et al., European Journal of Pharmacology, 2012; Kwok, Hutchinson, et al., PLoS ONE, 2012; Nicotra, Loram, et al., Experimental Neurology, 2012; Chopra and Cooper, J Neuroimmune Pharmacol, 2013; David, Ratnayake, et al., Neurobiology of Disease, 2013; Han, Zhao, et al., Neuroscience, 2013; Liu and Ji, Pflugers Arch., 2013; Stokes, Cheung, et al., Journal of Neuroinflammation, 2013; Zhao, Zhang, et al., Neuroscience, 2013; Liu, Y. Zhang, et al., Cell Research, 2014).

Это также применяют при некоторых онкологических заболеваниях. Некоторые лимфомы, например, ABC-DLBCL (активированные В-клетки диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы), мантийноклеточная лимфома и макроглобулинемия Вальденстрёма, а также хроническая лимфатическая лейкемия, меланома и гепатокарцинома, характеризуются мутациями в MyD88 или изменениями в активности MyD88, могут лечиться ингибитором IRAK4 (Ngo, Young, et al., Nature, 2011; Puente, Pinyol, et al., Nature, 2011; Srivastava, Geng, et al., Cancer Research, 2012; Treon, Xu, et al., New England Journal of Medicine, 2012; Choi, Kim, et al., Human Pathology, 2013; (Liang, Chen, et al., 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, et al., 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, et al., Cornea, 2008; Henderson and Goldbach-Mansky, Clinical Immunology, 2010; Dinarello, European Journal of Immunology, 2011; Gul, Tugal-Tutkun, et al., Ann Rheum Dis, 2012; Pettersson, Annals of Medicine, 2012; Ruperto, Brunner, et al., New England Journal of Medicine, 2012; Nordström, Knight, et al., The Journal of Rheumatology, 2012; Vijmasi, Chen, et al., Mol Vis, 2013; Yamada, Arakaki, et al., Opinion on Therapeutic Targets, 2013). Лиганд IL-33R, IL-33, включается особенно в патогенез острой почечной недостаточности, и таким образом ингибирование IRAK4 для профилактики и/или лечения является подходящим терапевтическим подходом (Akca, Nguyen, et al., 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 признаках через ингибирование IRAK4 (Kang, Homer, et al., The Journal of Immunology, 2007; Imaoka, Hoshino, et al., European Respiratory Journal, 2008; Couillin, Vasseur, et al., The Journal of Immunology, 2009; Abbate, Kontos, et al., The American Journal of Cardiology, 2010; Lloyd, Current Opinion in Immunology, 2010; Pauwels, Bracke, et al., European Respiratory Journal, 2011; Haenuki, Matsushita, et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012; Yin, Li, et al., Clinical & Experimental Immunology, 2012; Abbate, Van Tassell, et al., The American Journal of Cardiology, 2013; Alexander-Brett, et al., The Journal of Clinical Investigation, 2013; Bunting, Shadie, et al., BioMed Research International, 2013; Byers, Alexander-Brett, et al., The Journal of Clinical Investigation, 2013; Kawayama, Okamoto, et al., J Interferon Cytokine Res, 2013; Martinez-Gonzalez, Roca, et al., American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2013; Nakanishi, Yamaguchi, et al., PLoS ONE, 2013; Qiu, Li, et al., Immunology, 2013; Li, Guabiraba, et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014; Saluja, Ketelaar, et al., Molecular Immunology, 2014).

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

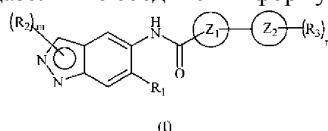
US8293923 и US20130274241 раскрывают ингибиторы IRAK4, имеющие структуру 3-замещенного индазола. Там нет описания 2-замещенных индазолов.

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.

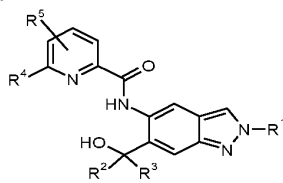
WO2015/091426 описывает индазолы, их алкильная группа замещена в положении 2 карбоксиамидной структурой.

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 новейшие 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, псориатический 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 процесс, 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.

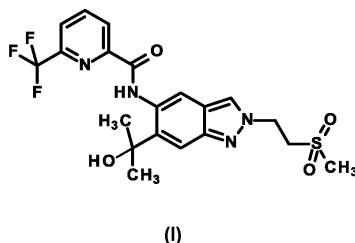
Обход этапов хроматографического разделения и очищения.

Конечная обработка путем кристаллизации.

Конечная корректировка полиморфной формы применением растворителей Класа 3 (в соответствии с рекомендациями FDA).

Примечательно, что может быть раскрыт процесс, который отвечает всем требованиям упомянутым выше.

Это изобретение описывает получение соединения (I) через неожиданно высокоселективное алкилирование на N2:



Получения N2-замещенных индазолов предварительно описывались в литературе. Эти процедуры, тем не менее, имеют множество недостатков, превращая их в нежелательные для технического масштаба. Возможно, чтобы селективно получить N2-замещенные индазолы через комплексные последовательности этапов синтеза, которые не включают никакого этапа 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 непосред-

Схема 1. N-Алкилирование 1H-индазолов

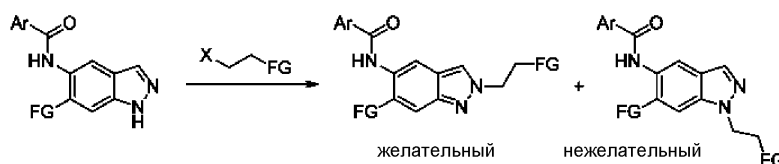
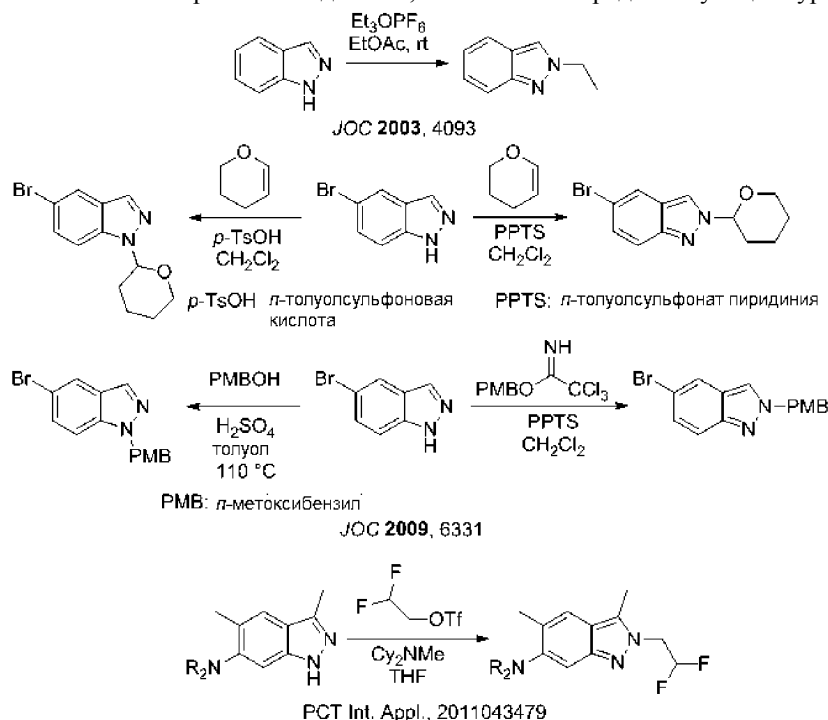


Схема 2. Способы N-алкилирования индазолов, известных из предшествующего уровня техники



6. М.-Н. Lin, Н.-J. Liu, W.-C. Lin, С.-К. Kuo, Т.-Н. Chuang, *Org. Biomol. Chem.* 2015, 73, 11376: Процедура 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 (не сульфоновая группа). Когда применяли более функционализированные вещества, наблюдали значительное уменьшение выхода. Попытки перенести условия для селективного введения метилэтилсульфоновой боковой цепи в N2-положение структуры индазольного ядра через реакцию с метилвинилсульфоном провалились.

7. G. Luo, L. Chen, G. Dubowchick, *J. Org. Chem.* 2006, 71, 5392: применяли 2-(Триметилсилил)этоксиметил хлорид (SEM-Cl) в THF для замещения в N2 индазолов. Попытки перенести условия для селективного введения метилэтилсульфоновой боковой цепи в N2-положение структуры индазольного ядра через реакцию с метилвинилсульфоном провалились. Соответствующими продуктами, описанными в этой публикации, являются простые эфиры и они не относятся к нашей намеченной молекуле. Применение высоко канцерогенного 2-(триметилсилил)этоксиметил хлорида (SEM-Cl) так же как и бензилоксиметил хлорида (BOM-Cl) не представляет собой масштабируемого параметра 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 приводят только к N1-замещенному продукту (простой эфир).

10. V.G. Tsy-pin et al., *Russ. J. Org. Chem.* 2002, 38, 90: Реакция протекает в серной кислоте и хлороформе. Описывают только превращения простых индазолов с адамантиловым спиртом в качестве единственного алкилирующего агента. Эти условия не могут быть перенесены для селективного введения метилэтилсульфоновой боковой цепи в N2-положение структуры индазольного ядра через реакцию с метилвинилсульфоном.

11. S.K. Jains et al. *RSC Advances* 2012, 2, 8929: Эта публикация обрисовывает пример N-бензилирования индазолов с низкой селективностью относительно N1-замещения. Этот способ, катали-

зируемый KF-оксид алюминия, не может быть эффективно применен для синтеза N2-замещенных индазолов. Попытки перенести условия для селективного введения метилэтилсульфоновой боковой цепи в N2-положение структуры индазольного ядра через реакцию с метилвинилсульфоном провалились.

12. L. Gavara et al. *Tetrahedron* 2011, 67, 1633: применяли только относительно простые вещества. Описанное образование кислотного ТНР-простого эфира и бензилирование при дефлегмации в THF не применимо для нашего вещества. Попытки перенести условия для селективного введения метилэтилсульфоновой боковой цепи в N2-положение структуры индазольного ядра через реакцию с метилвинилсульфоном провалились.

13. M. Chakrabarty et al. *Tetrahedron* 2008, 64, 6711: наблюдали N2-алкилирование, но преимущественно получали N1-алкилированный продукт. Описанные условия применения водного раствора гидроксида натрия и катализатора фазового переноса в THF не применимы для 2-замещенных индазолов. Попытки перенести условия для нашей системы (метилвинилсульфон) провалились.

14. M.T. Reddy et al. *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 селективного синтеза N2-замещенных индазолов. Попытки перенести условия для селективного введения метилэтилсульфоновой боковой цепи в N2-положение структуры индазольного ядра через реакцию с метилвинилсульфоном провалились.

15. S.N. Haydar et al. *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-алкилированным продуктам. Эти условия не применимы для соединений в виде 2-индазолов. Попытки перенести условия для селективного введения метилэтилсульфоновой боковой цепи в N2-положение структуры индазольного ядра через реакцию с метилвинилсульфоном провалились.

16. Zh. V. Chirkova et al. *Russ. J. Org. Chem.* 2012, 48, 1557: в этом способе, относительно простые вещества превращаются с карбонатом калия в качестве основания в DMF. Получают смеси N1- и N2-алкилированных продуктов. Условия не применимы для селективного синтеза N2-замещенных индазолов. Попытки перенести условия для селективного введения метилэтилсульфоновой боковой цепи в N2-положение структуры индазольного ядра через реакцию с метилвинилсульфоном провалились.

17. C. Marminon et al. *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 THF, не применимы для селективного синтеза N2-замещенных индазолов, поскольку они преимущественно приводят к алкилированию около N1, при отсутствии заместителя в положении 7 индазола. Попытки перенести условия для селективного введения метилэтилсульфоновой боковой цепи в N2-положение структуры индазольного ядра через реакцию с метилвинилсульфоном провалились.

18. D.A. Nicewicz et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 6198: применяли только простые субстраты. Этот способ описывает фотохимическую реакцию, которая не может быть легко увеличена в масштабе и не применима к общему, селективному синтезу N2-замещенных индазолов. Применяют очень специфические производные стирола в условиях радикальной реакции. Попытки перенести условия для селективного введения метилэтилсульфоновой боковой цепи в N2-положение структуры индазольного ядра через реакцию с метилвинилсульфоном провалились.

19. A. Togni et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 1059: эта публикация описывает исключительно особый тип заместителя (сверхвалентный йод в виде трифторметилирующего реагента в комбинации с ацетонитрилом). Этот особый случай не применим к общему, селективному синтезу N2-замещенных индазолов.

20. L. Salerno et al. *European J. Med. Chem.* 2012, 49, 118: эта публикация описывает превращение индазолов в расплав α-бромкетонов. Условия реакции не могут быть перенесены для селективного синтеза N2-замещенных индазолов. Попытки перенести условия для селективного введения метилэтилсульфоновой боковой цепи в N2-положение структуры индазольного ядра через реакцию с метилвинилсульфоном провалились.

21. K.W. Hunt, D.A. Moreno, N. Suiter, C.T. Clark, G. Kim, *Org. Lett.* 2009, 11, 5054: эта публикация в основном описывает способ N1-селективного алкилирования с добавлением разных оснований. Применяли простые субстраты. Попытки перенести условия для селективного введения метилэтилсульфоновой боковой цепи в N2-положение структуры индазольного ядра через реакцию с метилвинилсульфоном провалились.

22. J. Yang et al. *Synthesis* 2016, 48, 48, 1139: эта публикация описывает N1-селективную, катализируемую основанием, аза-реакцию Михаэля. Не наблюдается никакого замещения в N2. Попытки перенести условия для селективного введения метилэтилсульфоновой боковой цепи в N2-положение структуры индазольного ядра через реакцию с метилвинилсульфоном провалились.

23. P.R. Kym et al. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 2339: в основном описаны N1-алкилирования. Попытки перенести условия для селективного введения метилэтилсульфоновой боковой цепи в N2-положение

структуры индазольного ядра через реакцию с метилвинилсульфоном провалились.

24. A.J. Souers et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 1318: эта публикация также описывает применение карбоната калия в качестве основания. Этот способ проходит, как правило, с преимуществом для замещения в N1 и, поэтому, не применим для селективного синтеза N2-замещенных индазолов. Попытки перенести условия для селективного введения метилэтилсульфоновой боковой цепи в N2-положение структуры индазольного ядра через реакцию с метилвинилсульфоном провалились.

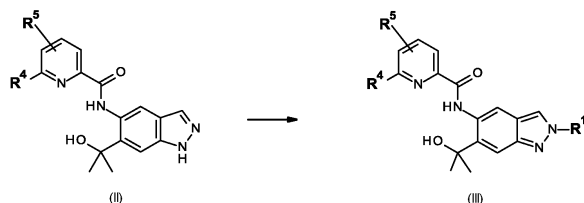
25. P. Bethanamudi et al. E-Journal of Chemistry 2012, 9, 1676: применение ионных жидкостей вместе с карбонатом калия в качестве основания приводит к смесям N1- и N2-алкилированных индазолов с низкими выходами. Селективность показывает тенденцию относительно замещения в N1. Применение ионной жидкости не может быть перенесено для нашей системы. Попытки перенести условия для селективного введения метилэтилсульфоновой боковой цепи в N2-положение структуры индазольного ядра через реакцию с метилвинилсульфоном провалились.

26. S. Palit et al. Synthesis 2015, 3371: реакция, описанная здесь, является в значительной степени не-селективной с легким преимуществом замещения в N1 индазола. Применяли гидрид натрия и подобные сильные основания. Попытки перенести условия для селективного введения метилэтилсульфоновой боковой цепи в N2-положение структуры индазольного ядра через реакцию с метилвинилсульфоном провалились.

Показано, что соединение формулы (I) может быть синтезировано аналогично способам предварительно опубликованным в литературе через, например, непосредственное алкилирование с применением 2-бромэтилметилсульфона. Тем не менее, смесь N1- и N2-алкилированных продуктов получают с предпочтением для N1-региоизомера (N1:N2=прибл. 2: 1). Желаемый N2-алкилированный индазол формулы (I) также может быть получен с очень низким выходом как описано в WO2016/083433, опубликованном после приоритетной даты данной заявки, со следующей процедурой реакции: суспендировали 160 мг (0.44 ммоль) N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (Промежуточное соединение 5-1) вместе с 182 мг карбоната калия и 36 мг йодида калия в 1.0 мл DMF, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Потом, добавляли 123 мг 2-бромэтилметилсульфона и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду, смесь экстрагировали дважды этилацетатом и экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Очистение остатка препаративной ВЭЖХ дало 20 мг (9.7% выход) указанного в заголовке соединения.

Дорогостоящая препаративная ВЭЖХ оказалась необходимой для эффективного отделения N1-N2-региоизомеров. Цель этого нового процесса изобретения включает избегание отделения ВЭЖХ, через достижение лучшей селективности в реакции в пользу замещения при N2, в следствии новой изобретательской процедуры перекристаллизации.

Данное изобретение обеспечивает способ получения соединений общей формулы (III) из соединений общей формулы (II)



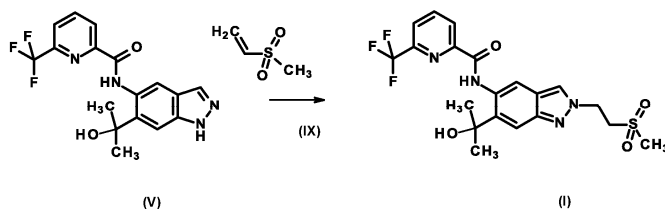
в которой

R¹ - 2-(метилсульфонил)этил;

R⁴ - представляет собой дифторметил, трифторметил или метил; и

R⁵ - представляет собой водород или фтор;

с предпочтительно R⁴=трифторметил и R⁵=H:



Вопреки ожиданиям, мы нашли, что метилвинилсульфон (IX) может замещать соответствующий алкилгалид в реакции. Применение винилсульфонов для алкилирования индазолов в N2 неожиданно является беспрецедентным и поэтому высоко изобретательским. В результате реакции соединений общей формулы (II) с метилвинилсульфоном в толуоле, необязательно с добавлением органического основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин или триэтиламин, получают желательный N2-изомер согласно формулам (III) и (I) с очень высокой селективностью. Селективность в реакционной смеси, как находили, находилась между 8:1-10:1 в пользу N2-алкилированного продукта (III) так же как и (I). Нежелательный

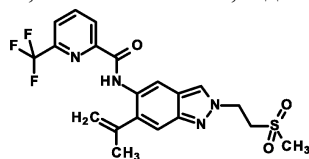
N1-замещенный побочный продукт остается, как правило, в маточной жидкости после выделения продукта реакции из реакционной смеси (наибольшее <2% после кристаллизации).

Реакция работает без применения дополнительного основания. Соединение общей формулы (II) или (V) помещают в реакционный сосуд. Добавляют 1-2 эквивалентов метилвинилсульфона и реакционную смесь нагревают при дефлегмации в толуоле (прибл. 110°C температура внутри). Реакция может быть осуществлена с применением 5-30 объемов толуола относительно количества исходного материала (II) или (V). Предпочтительно, реакция протекает с 8-15 объемами, а лучше с 10 объемами толуола. Время реакции охватывает 12-100 ч. Она протекает предпочтительно между 48-72 ч. В некоторых случаях, оказалось выгодным добавлять метилвинилсульфон частями к реакционной смеси, например, начиная с 1 эквивалента, а потом добавлять 0.3 эквивалента после 24 ч и дополнительных 0.3 эквивалента после 48 ч.

Необязательно, реакция работает с каталитическими количествами органического вспомогательного основания, например, N,N-диизопропилэтиламина. Соединение общей формулы (II) или (V) помещают в реакционный сосуд вместе с растворителем (толуол или ксилол) и каталитическими количествами органического основания.

Вспомогательное органическое основание, например, N,N-диизопропилэтиламин, N,N-дициклогексилламин или триэтиламин может быть добавлено в количествах между 0.01 и 1 эквивалент. Реакция протекает с 0.01-0.1 эквивалентами основания.

Примечательно и конечно неожиданно, что применяя хлор- или этилбензола в качестве растворителя, при той же температуре реакции, или ксилола в качестве растворителя, при более высокой температуре реакции, получают алкен (IV) в более высоких количествах из-за отщепления воды. Поразительно, это отщепление наблюдается только в очень малых количествах, когда толуол применяют в качестве растворителя. Поэтому, толуол следует рассматривать как растворитель изобретения с уникальными и совершенно непредвиденными свойствами, относящимися к этой специфической реакции. Образование (IV) также как нашли зависит от качества (V). Если применяли (V), то имели более высокое, чем обычно, содержание воды (1 мас.% взамен <0.5 мас.%), получали более существенное количество (IV) в реакции. Примечательно, что образование продукта отщепления (VI) может быть эффективно подавлено путем удаления избытка воды из (V) через азеотропную перегонку с толуолом и путем добавления каталитических количеств органического основания, в особенности N,N-диизопропилэтиламина.



(IV)

Процедура выделения: после окончания реакции, толуол может быть частично отогнан из реакционной смеси. Впоследствии, в реакционную смесь может быть добавлен второй растворитель, такой как метил трет-бутиловый простой эфир (МТБЕ) или диизопропиловый простой эфир (предпочтительно метил трет-бутиловый простой эфир). В результате добавления соответствующего растворителя, продукт осаждается, практически количественно, из смеси. В некоторых случаях, оказалось полезным вводить затравку малыми количествами кристаллов для того, чтобы получить воспроизводимую кристаллизацию. После охлаждения и продолжительного перемешивания полученной суспензии, продукт выделяют путем фильтрования, промывают растворителем и высушивают при 50-60°C в вакууме, получая обычно 59-67% выход. Чистота сырого продукта обычно составляет 95-97% (площадь) с меньше, чем 2% (площадь) N1-региоизомера.

Нужно подчеркнуть, что реакция замещенного винилсульфона для направленного высоко селективного получения N2-функционализированных индазолов является новейшей, без прецедента в литературе и поэтому с научной точки зрения высоко значимым изобретением для получения таких схем замещения.

Получение материала GMP, который также будет применяться в клинических испытаниях, требует дополнительного этапа очищения. Кроме того, поскольку активной фармацевтический компонент будут применять для получения фармацевтической композиции, такой как пилюля, процедура должна воспроизводимо давать одинаковые кристаллические структуры. Неожиданно, это можно было выполнить, применяя этанол или изопропанол в качестве растворителя для перекристаллизации. Этанол является предпочтительным растворителем. Соединение поэтому сначала растворяют в ацетоне, а впоследствии пропускают через фильтр тонкой очистки (фильтрование GMP). Потом, осуществляют замену растворителя с ацетона на этанол путем перегонки. Перегонку продолжают до тех пор, пока достигнут конечного объема от 6 до 7 объемов этанола относительно исходного материала. Перегонку прекращают, когда достигают точки кипения этанола (прибл. 77-78°C), что гарантирует, что весь ацетон отогнали. Смесь потом охлаждают, перемешивают и выделяют кристаллизованный продукт путем фильтрования и высушивания в вакууме при повышенной температуре. Выход кристаллизации обычно составляет >90%. Продукт, который получают из этой процедуры кристаллизации обладает желаемыми полиморфными свойствами,

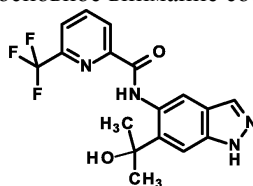
необходимыми для получения фармацевтической композиции, такой как пилюля. Продукт показывает очень высокую чистоту, так же как и очень высокое содержание. Наиболее важные аналитические данные для обычных партий поданы в табл. 1.

Таблица 1. Аналитические данные партий примеров, как показано в табл. 7

Чистота (ВЭЖХ)	≥ 99% (площадь)
Содержание (испытание для применения)	≥ 97.7% (масса)
Этанол	< 0.25% (масса)
Pd	< 1 млн.д.

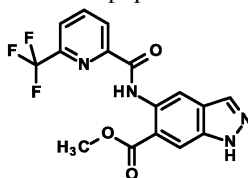
Полиморф, полученный путем вышеописанной процедуры кристаллизации показывает хорошую устойчивость во время хранения. Также может быть легко измельчен без потери его кристаллических свойств.

Получение соединений согласно общей формуле (II) так же как и (V) описано в WO 2015/091426. Этот новый способ изобретения уделяет основное внимание соединению, показанному формулой (V)



(V)

В опубликованной заявке на патент WO 2015/091426, соединение согласно формуле (V) получают путем реакции соединения метилового сложного эфира согласно формуле (VI)



(VI)

применяя раствор бромида метилмагния в диэтиловом простом эфире. После выделения продукта реакции, сырой продукт подвергают очищению колонной хроматографией, что дает соединение согласно формуле (V) с выходом 45%.

WO2016/083433, опубликованная после приоритетной даты данной заявки, описывает путь синтеза для получения соединения согласно формуле (V) также, начиная с соединения согласно формуле (VI) реакцией Гриньяра путем применения подходящих галидов алкилмагния, например, хлорида метилмагния или бромида метилмагния в THF или в диэтиловом простом эфире или же в смесях THF и диэтилового простого эфира.

Эта процедура не подходит для получения соединения формулы (V) в техническом масштабе из-за следующих препятствий.

Применение диэтилового простого эфира следует избегать из-за его низкой точки воспламенения и его высоко взрывоопасного потенциала.

Относительно дорогой бромид метилмагния применяли вместо более простого хлорида метилмагния, который легче получить.

Хроматографических выделений следует избегать в техническом масштабе, поскольку они обычно требуют массового неэкономного потребления органических растворителей.

Никакой процедуры кристаллизации не было описано. Согласно обычной практике в исследовательских лабораториях, соединение формулы (V) подвергали испарению досуха. Эта операция практически не возможна в техническом масштабе.

Выход является неудовлетворительным: для технических целей, следует достигать выхода по меньшей мере 75%.

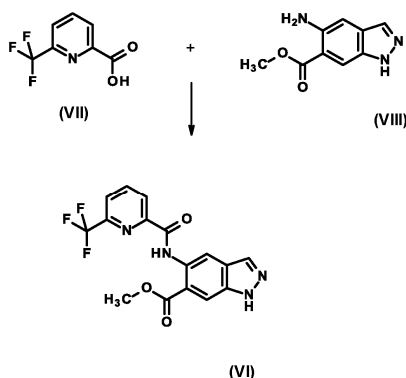
Неожиданно обнаружено, что соединение формулы (V) может быть получено с существенно более высоким выходом, если вместо этого применяли хлорид метилмагния и хлорид лития (2:1) в THF. Реакция протекала с меньшим количеством побочных продуктов, которые, применяя способ, описанный в WO2015/091426 и WO2016/083433, также должны были быть удалены через утомительную колонную хроматографию. Обнаружили, что реакция протекает наилучшим образом с THF в качестве растворителя. Перемешивали 6-10 эквив. хлорида метилмагния (прибл. 3М в THF) и 3-5 эквивалентов хлорида лития и хранили при -10 - 0°C. В пределах 1-3 ч, предпочтительно 2 ч, соединение согласно формуле (VI) добавляли по каплям к смеси в виде раствора в THF. Реакционную смесь перемешивали в течение 5-30 мин при определенном температурном диапазоне (-10°C - 0°C) и впоследствии подавляли путем выливания в воду. Полученную смесь интенсивно перемешивали. pH смеси потом корректировали до прибл. 4

добавлением минеральной или органической кислоты (предпочтительно лимонной кислоты) и добавляли этилацетат. Фазы отделяли и органическую фазу промывали несколько раз насыщенным раствором соли (водный раствор хлорида натрия). Полученный органический раствор подвергали замене растворителя на толуол путем перегонки. Во время этого процесса, соединение согласно формуле (V) начинает кристаллизоваться и может быть выделено путем фильтрования. Осадок высушивали при повышенной температуре (50-60°C) в вакууме. Обычно, выходы на этой стадии находились в диапазоне от 80 до 96%, а чистота между 95-99% (ВЭЖХ).

Для получения материала с текущей надлежащей производственной практикой (current good manufacturing practice (cGMP)) качества, оказалось выгодным наконец перемешать этот продукт в смеси изопропанол/вода (1:1; 2-10 объемов относительно исходного материала). Материал перемешивали в течение 1-5 ч, предпочтительно 3 ч. Его потом фильтровали и промывали дважды малыми количествами смеси изопропанол/вода 1:1. Продукт высушивали при повышенной температуре (50-60°C) в вакууме. Обычно достигают выходов >90% и чистоты >97% (ВЭЖХ).

В следующих примерах в экспериментальном разделе, также описывают вариант (см., пример #2, вариант #3), в котором после обработки активированным углем, осуществляют замену растворителя непосредственно на изопропанол. Продукт кристаллизуют добавлением воды. Таким образом, продукт получают непосредственно, с очень высокой чистотой.

Получение соединения согласно формуле (VI) также описывали в заявке на патент WO 2015/091426. Таким образом, 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (VII) (CAS no.: 21190-87-4) связывали с анилиноподобным соединением формулы (VIII) (метил-5-амино-1H-индазол-6-карбоксилат; CAS no.: 1000373-79-4), применяя 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат (CAS no.: 148893-10-1), в качестве сопрягающего агента. Получали амид (VI) с выходом 84%.



В связи с причинами промышленной безопасности, масштабирование сопрягающих реагентов на основе урона, невозможно, из-за их взрывоопасного потенциала. Поэтому, должен быть найден альтернативный способ связывания.

Безопасный и пригодный к масштабированию способ получения амидоподобного соединения формулы (VI) основан на применении ТЗР (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид; CAS no.: 68957-94-8) в качестве сопрягающего агента.

Реакция протекает гладко и дает амидоподобное соединение формулы (VI) с высокими выходами. В однореакторном процессе, соединение формулы (VII) подобное карбоновой кислоте (наилучше применять с легким дефицитом относительно анилина (VIII), прибл. 0.90-0.95 эквивалентов) помещают вместе с 1.5 эквивалентами N,N-диизопропилэтиламина в 16 объемов THF. Впоследствии, медленно добавляли 2 эквивалента ТЗР (50 мас.% раствор в этилацетате) при 0-5°C. Реакционную смесь дополнительно перемешивают в течение 2-4 ч, предпочтительно 2 ч при 0-5°C.

Смесь потом охлаждали водой, ее pH корректировали водным раствором карбоната натрия до прибл. 7.4, и смесь THF/этилацетат преимущественно отгоняли (200 мбар, 45-50°C внутренняя температура). Впоследствии добавляли воду и этанол, и pH корректировали до прибл. 7.0 путем добавления водного раствора карбоната натрия. Смесь перемешивали 1-5 ч, предпочтительно 1-2 ч, при 50°C, потом охлаждали до 20-25°C, и перемешивали в течение 10-30 мин. Продукт выделяли путем фильтрования, и впоследствии промывали смесью этанола и воды, и, наконец, высушивали в вакууме при 45°C. Этим процессом получали обычно очень высокие выходы между 95-96%. Чистота во всех случаях составляла >98% (ВЭЖХ).

В некоторых случаях, особенно, когда в качестве исходного материала применяли анилиноподобное соединение формулы (VIII) с плохим оптическим качеством (например, темно-коричневого цвета), оказывалось подходящим совершать обработку активированным углем. Эта процедура описана в следующем разделе.

Сырой амид (VI) растворяли в смеси метанола и THF (2:1) и добавляли активированный уголь. Смесь нагревали до 60-65°C в течение 1-1.5 ч. Активированный уголь отфильтровывали и фильтрат кон-

центрировали (вплоть до 2 объемов относительно исходного материала). Добавляли воду и осажженный продукт фильтровали, промывали и высушивали при 55-60°C (в вакууме).

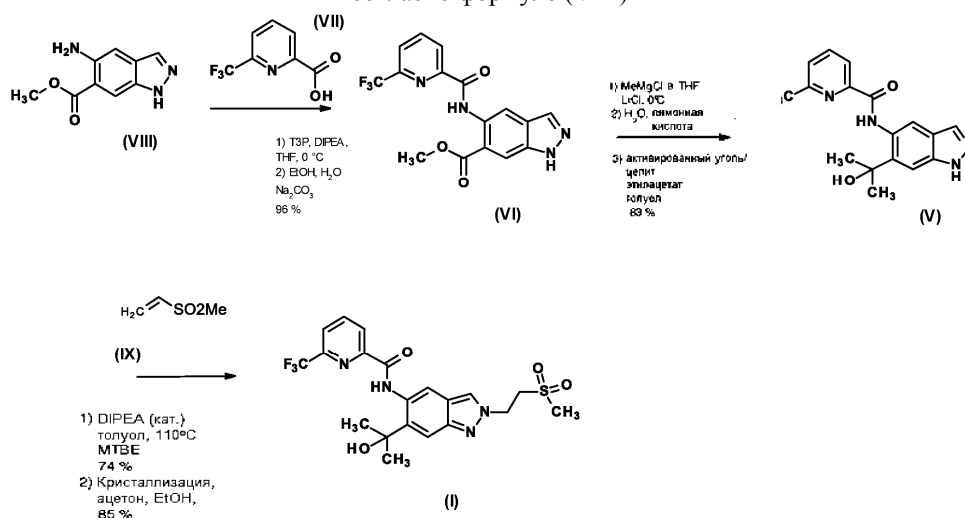
Синтез соединений формул (VII) и (VIII) описан в литературе и оба являются коммерчески доступными в больших количествах.

Для соединения согласно формуле (VII): Cottet, Fabrice; Marull, Marc; Lefebvre, Olivier; Schlosser, Manfred, European Journal of Organic Chemistry, 2003, 8 p. 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. Patent: US2005/54627 A1, 2005; Ashimori; Ono; Uchida; Ohtaki; Fukaya; Watanabe; Yokoyama Chemical и Pharmaceutical Bulletin, 1990, vol. 38, 9 p. 2446-2458. Для соединения согласно формуле (VIII): Nissan Chemical Industries, Ltd.; CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, EP2045253 A1, 2009.

Оценка всего процесса

Схема 2 изображает полный синтез чистого продукта формулы (I) из анилиноподобного соединения формулы (VIII). Продукт формулы (I) получают с чистотой >99 площадь % (ВЭЖХ). При вычислении, когда достигаются лучшие выходы для каждого этапа, получают общий выход 50%. Это также включает установку конечной кристаллической формы.

Схема 2. Полный синтез чистого продукта формулы (I) из анилиноподобного соединения согласно формуле (VIII)



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

- 1) амидное связывание (получение соединения согласно формуле (VI)): 84% выход;
- 2) реакция Гриньяра, за которой следует хроматографическая очистки: 45% выход;
- 3) алкилирование 2-бромэтилметилсульфоном аналогично способам, известным в литературе, за которым следует хроматографическая очистка аналогично способам, известным в литературе, за которым следует хроматографическая очистка: 9.68% выход.

Преимущества нового процесса становятся очень понятными.

Способом, известным из предшествующего уровня техники, и как описано выше, может быть достигнут общий выход только 3.7%, не включая установку конечной кристаллической формы.

В заключение, новый изобретательный способ предоставляет соединение согласно формуле (I) с >13 раз большим общим выходом по сравнению с предшествующим уровнем техники. Он, кроме того, включает непосредственное и воспроизводимое получение целевого полиморфа для получения фармацевтической композиции, такой как таблетка.

Необходимо подчеркнуть, что реакция замещенного винилсульфона для непосредственного высоко селективного получения N2-путем функционализированных индазолов является новой, без прецедента в литературе и поэтому это высокозначимое изобретение для получения таких схем замещения.

Следовательно, в первом объекте, данное изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) путем следующих этапов, показанных в схеме реакции IA, vide infra:

Схема 1А

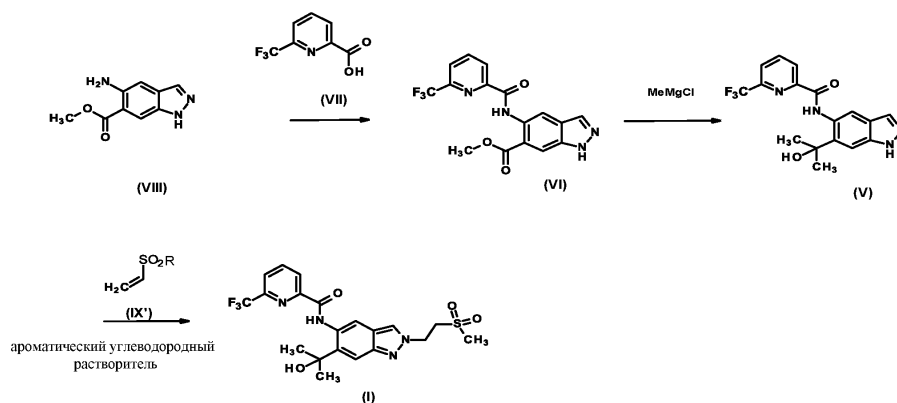
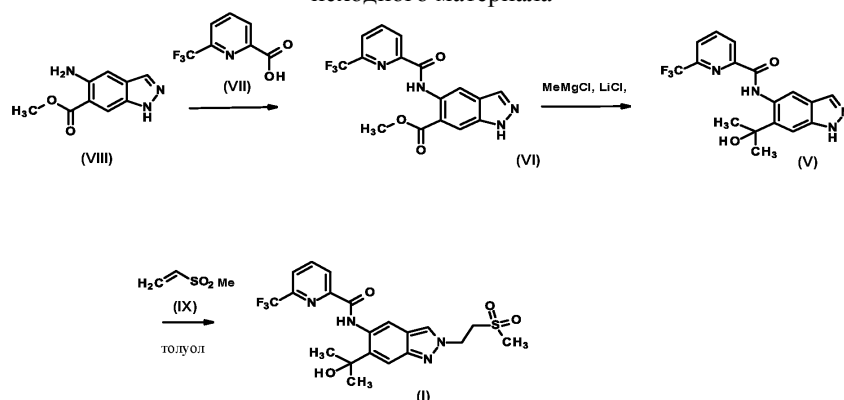


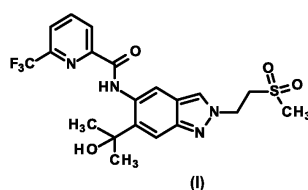
Схема 1А. Получение соединения формулы (I) из соединения формулы (VIII) в качестве исходного материала, где R представляет собой алкильную группу, такую как метильная, этильная или n-пропильная группа, например, или арильную группу, такая как фенильная группа, например, и ароматический углеводородный растворитель представляет собой растворитель, такой как толуол или ксилол, например.

В варианте осуществления первого объекта, данное изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) путем следующих этапов, показанных в схеме I реакции, *vide infra*:

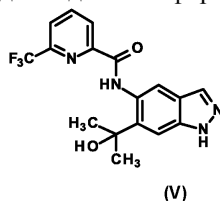
Схема I. Получение соединения формулы (I) из соединения формулы (VIII) в качестве исходного материала



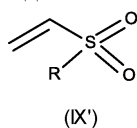
В варианте осуществления первого объекта, данное изобретение относится к способу получения соединения формулы (I)



включающего следующий этап (А): где соединение формулы (V)



вводят в реакцию с винилсульфоновым соединением формулы (IX')

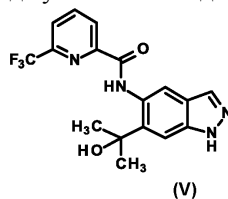


в которой R представляет собой алкильную группу, такую как метильная, этильная или n-пропильная группа, например, или арильную группу, такую как фенильная группа, например, необязательно в ароматическом углеводородном растворителе, таком как толуол или ксилол, например, предпочтительно при температуре дефлегмации указанного растворителя, таким образом предоставляя ука-

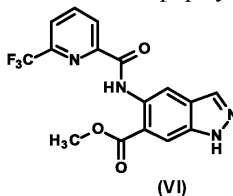
занное соединение формулы (I).

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

В варианте осуществления первого объекта, данное изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), как описано *supra*, где указанное соединение формулы (V)

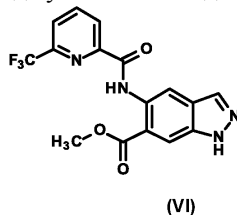


получают следующим этапом (B), где соединение формулы (VI)

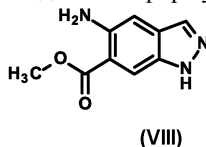


вводят в реакцию с восстанавливающим метилирующим агентом, таким как метилметаллический агент, такой как галид метилмагния, такой как хлорид метилмагния, например, необязательно в присутствии галида щелочного металла, такого как хлорид лития, например, таким образом предоставляя указанное соединение формулы (V).

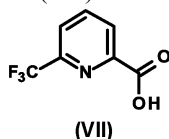
В варианте осуществления первого объекта, данное изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), как описано *supra*, где указанное соединение формулы (VI)



получают следующим этапом (C), где соединение формулы (VIII):



вводят в реакцию с соединением формулы (VII)



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

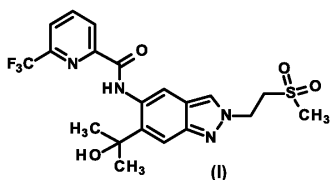
В дополнительном варианте осуществления первого объекта, данное изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), как описано *supra*, где указанное соединение формулы (I) очищают кристаллизацией, особенно из растворителя такого как этанол или изопропанол, например.

В версии указанного дополнительного варианта осуществления первого объекта, указанный растворитель представляет собой этанол.

В версии указанного дополнительного варианта осуществления первого объекта, указанный растворитель представляет собой изопропанол.

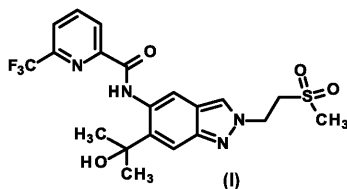
В варианте осуществления первого объекта, данное изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), как описано *supra*, где указанное соединение формулы (I) находится в форме полиморфа (B).

В соответствии со вторым объектом, данное изобретение относится к полиморфу (B) соединения формулы (I)



как получено способом, как описано supra.

В соответствии с третьим объектом, данное изобретение относится к полиморфу (B) соединения формулы (I)



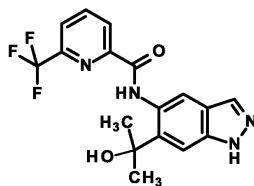
В соответствии с вариантом осуществления третьего объекта, данное изобретение относится к указанному полиморфу (B), как описано supra, имеющему следующий пик максимума ПРСА [$^{\circ}2\theta$ Тета] (Медь (Cu)):

Таблица 2. ПРСА полиморфа В соединения (I)

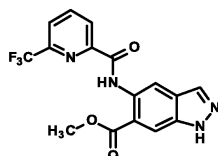
Отражения	Пик максимума $^{\circ}2\theta$ Тета]
Полиморф В	
	4.4
	8.9
	9.3
	9.7
	10.1
	12.4
	12.9
	13.3
	14.1
	14.7
	15.4
	16.1
	16.4
	16.7
	17.3
	17.9
	18.3
	18.4
	18.5
	19.2
	19.4
	19.7
	20.2
	20.6
	21.2
	21.4
	21.9
	22.3
	22.6
	22.8
	23.6
	24.5
	24.9
	25.2
	25.5
	25.8
	27.2
	27.5
	28.8
	29.6
	30.2
	31.2
	31.5
	32.5
	33.5
	33.9
	35.1
	36.2
	37.6

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

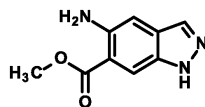
В соответствии с четвертым объектом, данное изобретение относится к применению соединения, выбранного из



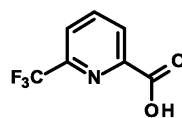
(V)



(VI)

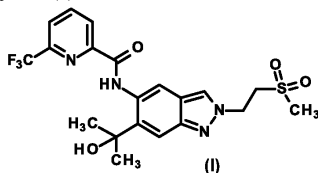


(VIII)



(VII)

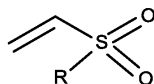
для получения соединения формулы (I)



(I)

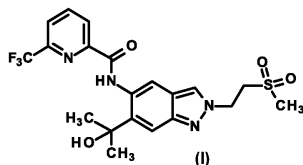
или полиморфа В соединения формулы (I), как описано *supra*, способом, как описано *supra*.

В соответствии с пятым объектом, данное изобретение относится к применению винилсульфонового соединения формулы (IX')



(IX')

в которой R представляет собой алкильную группу, такую как метильная, этильная или n-пропильная группа, например, или арильную группу, такую как фенильная группа, например, для получения соединения формулы (I)



(I)

или полиморфа В соединения формулы (I), как описано *supra*.

В варианте осуществления пятого объекта, данное изобретение относится к применению, в котором указанное винильное соединение формулы (IX') представляет собой метилвинилсульфон.

Способы ВЭЖХ

Способ А.

Прибор: Agilent Technologie 1260 Infinity с 1290 Infinity Sampler & 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.

Аппарат

1. Agilent Technologies, HPLC 1290 Infinity (с DAD):

Ультравысокоэффективный жидкостный хроматограф, термостатически регулируемый термостат колонок, УФ-детектор и система оценки данных

2. Колонка из нержавеющей стали

Длина: 5 см

Внутр.

диаметр: 2.1 мм

Наполнение: SB-Aq Rapid Resolution HD, 1.8 мкм

Реагенты

1. Ацетонитрил, для ВЭЖХ

2. Тетрагидрофуран, для ВЭЖХ

3. Вода, аналитическая степень чистоты

3. Фосфорная кислота 85%, аналитическая степень чистоты

Тестовый раствор

Растворить образец соединения формулы (I) в

тетрагидрофуране с концентрацией 0.5 мг/мл.

(например, растворить прилб. 25 мг образца соединения

формулы (I), точно взвешенного, в ацетонитриле 50 мл)

Калибровочный раствор	Растворить <i>сравнительное стандартное соединение</i>* в ацетонитриле при концентрации 0.5 мг/мл (например, растворить прибл. 25 мг сравнительного стандарта, точно взвешенного, в ацетонитриле 50 мл). * <i>сравнительное стандартное соединение</i> означает соединение, которое должно быть проанализировано как высоко чистое 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; пропилен 4-гидроксibenзоат) (ВУ прибл. 2.80 мин) разбавленный до концентрации 0.76 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. вода: тетрагидрофуран (об. : об.) 9 : 1, потом добавить 0.1% фосфорной кислоты 85% В. Ацетонитрил: тетрагидрофуран 9 : 1
линейная скорость потока	0.8 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 мл	
Скорость вычерчивания кривых	200 мкл/мин	
Промывка иглы	Растворитель для порта для промывания: тетрагидрофуран	
Скорость потока	10 Гц	
Размер ячейки	10 мм	
Время установления равновесия	10 мин (при начальных условиях)	
Градиент	Время	% А
	[мин]	% В
	0	95
	1	85
	4	80
	6	40
	8	20
	12	20
время записи хроматограммы	12 мин	
Расчет (содержание)	оценки	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).

ГХ-ПФ

Остаточный растворитель анализировали путем паровфазной газовой хроматографии (ГХ-ПФ).

Газовый хроматограф Agilent 6890 с вводом пробы с делением потока и ПИД (колонка: Restek Rxi Sil MS; длина: 20 м; внутренний диаметр: 0.18 мм; $d_i = 1$ мкм). темп. ввода 160°C, поток 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.

Паровфазный 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 DMF Рентгеноструктурная кристаллография: условия измерения:

Материал анода	Cu
K-Alpha1 [Å]	1,54060
Настройки генератора	40 мА, 40 кВ
Монохроматор первичного пучка	фокусировка рентгеновского зеркала
Повернутый образец	Есть
Ось сканирования	Гонио
Исходное положение [°2Th.]	2.0066
Конечное положение [°2Th.]	37.9906

Рабочие примеры

Следующие примеры иллюстрируют данное изобретение.

Получение N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2Н-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (I)

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

2000 г (10.46 моль) метил 5-амино-1Н-индазол-6-карбоксилата, 1899 г (9.94 моль) 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты и 2028 г (15.69 моль) N,N-диизопропилэтиламина смешивают в 14.2 кг THF. При 0-5°C, 13.3 кг раствора ТЗР в этилацетате (50 мас.%) добавляют по каплям на протяжении 30 мин. Перемешивание продолжают в течение 2 ч при той же температуре.

Выделение продукта реакции.

Реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды (20°C). Добавляют 3000 г воды в то время как температуру поддерживают при 20-25°C. Перемешивание продолжают в течение 10 мин. pH корректируют до прибл. 7.4 (7-8), применяя 4 н. водный раствор карбоната натрия. Перемешивание продолжают в течение 10 мин. Если необходимо pH снова корректируют до 7.4, применяя 4 н. водный раствор карбоната натрия.

Растворители (THF/этилацетат) испаряют при сниженном давлении (прибл. 200 мбар, 45-50°C внутренняя температура) до тех пор, пока достигнут границы перемешивания. Добавляют смесь 4.7 кг этанола и 14.0 кг воды, и pH снова корректируют до pH 7.4 (7-8), применяя 4 н. водный раствор карбоната натрия.

Смесь перемешивают в течение 1 ч при 50°C, впоследствии охлаждают до 20-25°C. Перемешивание продолжают в течение 10 мин при той же температуре. Осажденные кристаллы фильтруют, промывают смесью этанола и воды (1.3 кг этанола с 4 кг воды) и высушивают в вакууме в сушильном шкафу (45°C, поток N₂, по меньшей мере 12 ч).

Согласно вышеописанной процедуре в технической лаборатории получали четыре партии, применяя 2 кг исходного материала (метил 5-амино-1Н-индазол-6-карбоксилат): Выходы:

Партия #1: 3476 г (95%). Партия #2: 3449 г (95%). Партия #3: 3476 г (95%). Партия #4: 3494 г (96%).

Определяли чистоту партий, она составляла >98 площадь% (ВЭЖХ). ВЭЖХ (Способ А): Rt=6.5 мин. MS (ESI pos): m/z=365 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ [млн.д.]: 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, DMSO-d₆): δ [млн.д.]=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).

Пример #2. N-[6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-1Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (V).

В следующем разделе описаны разные варианты процедуры реакции и выделения продукта реакции. Эти процедуры ориентированы, при данных условиях, на соответствующие заводы.

Следующие эксперименты осуществляли при исключении воды и воздуха, применяя инертный газ (N₂ или Ar).

Вариант #1.

50 г (137.255 ммоль) метил 5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-1Н-индазол-6-карбоксилата (VI) растворяли в 800 мл THF. При нормальном давлении (1 атм) прибл. 300 мл THF отгоняли при 70°C. Раствор потом охлаждали до 0-3°C.

Раствор выдерживали при этой температуре и добавляли по каплям в течении 120 мин в охлажденную смесь 457.5 мл (1372.6 ммоль) хлорида метилмагния 3 М в THF и 29.1 г хлорида лития (686.3 ммоль) при 0-3°C. После того, как добавление было закончено, образец вынимали из смеси и подвергали анализу ВЭЖХ, показывающему, что преобразование было проведено полностью. Смесь аккуратно выливали в

течение 25 мин при 0-3°C в 500 мл 1/2-нас. водного раствора хлорида натрия (внимание: экзотермический процесс! Во время первых 50 мл наблюдается сильное повышение температуры до 29°C!). Получали суспензию, которая растворяется когда добавляли 358 мл 20 мас.% водного раствора лимонной кислоты (рН доводили по каплям от 8.08 до 4.28). Перемешивание продолжали на протяжении 10 мин при 20-25°C. Добавляли 500 мл этилацетата и перемешивание продолжали на протяжении 10 мин. Фазы разделяли. К органической фазе добавляли порошок. Добавляли 5 г активированного угля к органической фазе. Смесь нагревали до 78°C (внутренняя температура), перемешивали на протяжении 30 мин при такой температуре и впоследствии охлаждали до 50°C (внутренняя температура). Теплый раствор отфильтровывали через целит и промывали дважды 125 мл этилацетата. Смесь концентрировали до прибл. 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 внутренней температуре 60°C добавляли 200 мл н-гептана в течение 45 мин. Смесь охлаждали до 0-3°C и перемешивали в течение 2 ч при этой температуре. Продукт отфильтровывали и промывали дважды смесью 50 мл толуол/н-гептан (1:1). Осажденный продукт высушивали в сушильном шкафу при 40°C и 20 мбар в течение >48 ч.

Выход: 39.42 г (78.83%, чистота 97.84 площадь% ВЭЖХ) ВЭЖХ (Способ А): ВУ=5.8 мин. МС (ESIpos): m/z=365 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [млн.д.]=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).

Получали 13 партий, следуя процедуре варианта #1. В табл. 3, ниже, подытожено соответствующие выходы. Реакции осуществляли при масштабе 1 кг относительно применения метил 5-([6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил)амино)-1H-индазол-6-карбоксилата (VI) в качестве исходного материала. В наибольшем количестве случаев, две из партий срастались после обработки активированным углем.

Таблица 3. Выходы, полученные для партий 1-13 синтезом (V) из (VI)

Партия #	Выход [кг] [%]
1	1.60 кг
2	79.9 %
3	1.88 кг
4	94.0 %
5	1.82 кг
6	90.8 %
7	1.66 кг
8	83.0 %
9	1.75 кг
10	87.6 %
11	1.85 кг
12	92.7 %
13*	0.92 кг 96.4 %

*) холостая партия.

Вариант #2.

30 г (82.4 ммоль) метил 5-([6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил)амино)-1H-индазол-6-карбоксилата (VI) растворяли в 480 мл THF. При нормальном давлении (1 атм) прибл. 180 мл THF отгоняли при 70°C. Смесь (легкая суспензия) потом охлаждали до 0-3°C.

Раствор выдерживали при этой температуре и добавляли по каплям в течение 120 мин в охлажденную смесь 274.5 мл (823.5 ммоль) хлорида метилмагния 3 М в THF и 17.5 г хлорида лития (411.8 ммоль) при 0-3°C. Через 15 мин после того, как добавление было закончено, образец вынимали из смеси и подвергали анализу ВЭЖХ, показывающему, что (VI) полностью преобразован. Смесь аккуратно выливали в течение 15 мин при 0-3°C в 300 мл воды (внимание: экзотермический процесс! Во время первых 50 мл наблюдается сильное повышение температуры!). Добавляли 310 мл 20 мас.% водного раствора лимонной кислоты (рН доводили по каплям до 4.05). Перемешивание продолжали в течение 60 мин при 20-25°C. Добавляли 300 мл этилацетата и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Фазы разделяли. К органической фазе добавляли 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 такой температуре и впоследствии охлаждали до 50°C (внутренняя температура). Теплый раствор отфильтровывали через целит и промывали дважды 125 мл этилацетата. Смесь концентрировали до прибл. 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 внутренней температуре 60°C, добавляли 200 мл н-гептана в течение 45 мин. Смесь охлаждали до 0-3°C и перемешивали в течение 2 ч при этой темпера-

туре. Продукт отфильтровывали и промывали дважды смесью 50 мл толуол/н-гептан (1:1). Осажденный продукт высушивали в сушильном шкафу при 40°C и 20 мбар в течение >48 ч.

Выход: 24.0 г (80%, чистота: 95.8 площадь% ВЭЖХ).

ВЭЖХ (Способ А): ВУ=5.8 мин.

МС (ESI pos): $m/z=365$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [млн.д.] = 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 (82.4 ммоль) метил 5-([6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил)амино)-1H-индазол-6-карбоксилата (VI) растворяли в 600 мл THF. При нормальном давлении (1 атм) отгоняли прибл. 150 мл THF при 70°C. Смесью (легкая суспензия) потом охлаждали до 0-3°C.

Раствор выдерживали при этой температуре и добавляли по каплям в течение 120 мин в охлажденную смесь 274.5 мл (823.5 ммоль) хлорида метилмагния 3 М в THF и 17.5 г (411.8 ммоль) хлорида лития при 0-3°C. Капельную воронку промывали дважды 10 мл THF. Через 15 мин после того, как добавление закончили, образец выделили из смеси и подвергли ВЭЖХ, показывающему, что (VI) полностью преобразован. Смесью аккуратно выливали в течение 10 мин при 0-3°C в 300 мл воды (внимание: экзотермический процесс! Во время первых 50 мл наблюдается сильное повышение температуры до 25°C!). Добавляли 250 мл 20 мас.% водного раствора лимонной кислоты (pH доводили по каплям с 8 до 4). Перемешивание продолжали на протяжении 30 мин при 20-25°C. Добавляли 300 мл этилацетата и перемешивание продолжали на протяжении 10 мин. Фазы разделяли. К органической фазе добавляли порошок. Органическую фазу промывали дважды 200 мл 1 мас.% водного раствора 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. Смесью нагревали до 65°C (внутренняя температура), перемешивали в течение 120 мин при такой температуре и впоследствии охлаждали до 50°C (внутренняя температура). Теплый раствор отфильтровывали через целит и промывали дважды 50 мл этилацетата. Смесью концентрировали до прибл. 100 мл при давлении окружающей среды (1 атм) и 110°C. Добавляли 300 мл изопропанола. Отгоняли 300 мл при давлении окружающей среды (1 атм) и 110°C. Снова добавляли 300 мл изопропанола и отгоняли (прибл. 355 мл) при 110°C. Полученную суспензию охлаждали до 20-25°C. Добавляли 45 мл воды в течение 45 мин. Смесью перемешивали в течение 1 ч. Осажденный продукт отфильтровывали и промывали 50 мл смеси вода/изопропанол (1:1). Осажденный продукт высушивали в сушильном шкафу при 50°C и 20 мбар в течение >48 ч.

Выход: 24.9 г (83%, чистота: 97.84 площадь% ВЭЖХ).

ВЭЖХ (Способ А): ВУ=5.8 мин.

МС (ESI pos): $m/z=365$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [млн.д.] = 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) (см. табл. 4).

60 г (164.7 ммоль) метил 5-([6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил)амино)-1H-индазол-6-карбоксилата (VI) растворяли в 1500 мл THF. При нормальном давлении (1 атм) отгоняли прибл. 600 мл THF при 70°C. Смесью (желтый раствор) потом охлаждали до 0-3°C.

Раствор выдерживали при этой температуре и добавляли по каплям в течение 120 мин в охлажденную смесь 550 мл (1647.1 ммоль) хлорида метилмагния 3 М в THF и 35 г (823.5 ммоль) хлорида лития при 0-3°C. Через 15 мин после того, как добавление закончили, образец выделяли из смеси и подвергали ВЭЖХ показывающему, что (VI) полностью преобразован. Смесью аккуратно выливали в течение 15 мин при 0-3°C в 600 мл воды (внимание: экзотермический процесс! Во время первых 50 мл наблюдается сильное повышение температуры!). Добавляли 600 мл 20 мас.% водного раствора лимонной кислоты (pH доводили по каплям до 4). Перемешивание продолжали на протяжении 30 мин при 20-25°C. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали дважды 400 мл 1 мас.% водного раствора хлорида натрия. К органической фазе добавляли 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. Смесью нагревали до 65°C (внутренняя температура), перемешивали в течение 120 мин при такой температуре и впоследствии охлаждали до 50°C (внутренняя температура). Теплый раствор отфильтровывали через целит и промывали дважды 200 мл этилацетата. Продолжали концентрирование при сниженном давлении (200 мбар). Осуществляли замену растворителя на толуол (оставшийся объем прибл. 850 мл). Полученную суспензию охлаждали до 0-3°C. Осажденный продукт отфильтровывали и промывали 50 мл толуола. Осажденный продукт высушивали в сушильном шкафу при 50°C и 20 мбар в течение >48 ч. Выход: 51.2 г (85.3%, чистота 96.51 площадь% ВЭЖХ) ВЭЖХ (Способ А): ВУ=5.8 мин. МС (ESI pos): $m/z=365$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [млн.д.] = 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. Очищение путем перемешивания в изопропанол/вода.

В зависимости от чистоты сырого продукта, может быть осуществлен дополнительный этап очищения путем перемешивания в смесях изопропанола и воды, предпочтительно 1:1. В зависимости от чистоты сырого продукта, перемешивание осуществляют в диапазоне 2-10 объемов относительно сырого исходного материала. Следующий пример описывает перемешивание в 3 объемах изопропанол/вода.

Перемешивали 7,5 г N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (V) с чистотой 95 площадь% (ВЭЖХ) в 22.5 мл смеси воды и изопропанола 1:1 (об.) в течение 2 ч при 20°C. Потом суспензию фильтровали и продукт промывали 4 мл такой же смеси растворителей. Продукт высушивали в сушильном шкафу при 50°C в вакууме (<100 мбар).

Выход: 6.8 г (90.7%, чистота >98 площадь% ВЭЖХ) ВЭЖХ (Способ А): ВУ=5.8 мин. МС (ESIpos): m/z=365 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [млн.д.]=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).

Осуществляли комбинацию варианта #4 и #5 при масштабе 44 кг (см. табл. 4, ниже).

Таблица 4. Изготовление соединения согласно формуле (V) следуя протоколу варианта #4 и #5

Партия #	Выход	Содержание (Проба для применения)
1	38.4 кг 79 %	95.9 %
2	33.6 кг 76 %	96.0 %

Пример #3. N-{6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2H-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (I).

Вариант #1.

Этот вариант применяли для получения технических партий при кг масштабе и следуя протоколу, описанному в WO2016/083433.

Суспендировали 2.5 кг (6.86 моль) N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (V) в 33 л (28.6 кг) толуола. Смесь нагревали до дефлегмации и прибл. 8 л толуола отгоняли из смеси. Смесь охлаждали до 90°C и в смесь дозировали 44 г (0.34 моль) N,N-диизопропилэтиламина. Смесь перемешивали в течение дополнительных 15 мин при 90°C перед тем, как добавляли 1.17 кг (10.98 ммоль) метилвинилсульфона. Реакционную смесь выдерживали при 112°C (дефлегмация толуола) и перемешивали в течение, по меньшей мере, 72 ч. Смесь охлаждали до 20°C. Потом смесь нагревали до дефлегмации и 8 л толуола отгоняли из смеси. Потом смесь охлаждали до 70°C и добавляли 12.6 кг метил трет-бутилового простого эфира (МТБЕ) на протяжении 30 мин. Смесь охлаждали до 20°C в пределах 2 ч и перемешивали при 20°C в течение ночи. Потом ее охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали и промывали дважды 3 л холодным МТБЕ. Кристаллический продукт высушивали в шкафу при 50°C в вакууме. Выход: 2.39 кг (73.9%, чистота: 97.8 площадь% ВЭЖХ).

ВЭЖХ (Способ В): ВУ=3.07 мин. МС (ESI pos): m/z=471 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [млн.д.]=1.63 (s, 6H), 2.90 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 4.86 (t, 2H), 5.97 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.13-8.19 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.41-8.48 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 12.37 (s, 1H).

Таблица 5. Выходы и чистота (в % после ВЭЖХ), полученные для трех партий (I) из (V)

Исходный материал (V) Количество [кг]	Продукт (I) Выход [кг], [%]	Продукт (I) Чистота [площадь%] (ВЭЖХ)*
2.50	2.47, 76.5	97.4
2.50	2.32, 71.4	97.2
2.50	2.39, 73.9 (описанный)	97.8 (описанный)

* Способ В.

Для получения материала с очень высокой чистотой и с определенной кристаллической формой (полиморф В), вводили дополнительный этап очищения.

1.85 кг сырого N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2H-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (I) растворяли в 36.6 кг (46.3 л) ацетона при температуре окружающей среды. Полученный раствор дозировали в дефлегмирующий этанол в течение 2.5 ч. Во время процесса дозирования отгоняли 54 л растворителя и достигали внутренней температуры 63°C. Добавляли дополнительных 20.8 л этанола и отгоняли из смеси 27 л растворителей. Дополнительно, добавляли 10.2 л дополнительного этанола и отгоняли 9.3 л смеси. На конец, добавляли других 10.2 л дополнительного этанола и отгоняли из смеси 10.2 л растворителей. Смесь охлаждали до 20°C в пределах 3 ч и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали до 0-2°C в пределах 1.5 ч и перемешивали при этой температуре в течение дополнительных 3 ч. Суспензию отфильтровывали и осадок промывали дважды 0.93 л холодного этанола. Продукт высушивали в сушильном шкафу при 50°C в вакууме.

Выход: 1.59 кг (85.7%, чистота: 99.0 площадь% ВЭЖХ) ВЭЖХ (Способ В): ВУ=3.07 мин. МС (ESI pos): m/z=471 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [млн.д.] = 1.63 (s, 6H), 2.90 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 4.86 (t, 2H), 5.97 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.41-8.48 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 12.37 (s, 1H).

Таблица 6. Выход и чистота, полученных из синтеза, а так же чистота (%) после ВЭЖХ для (I), синтезированного из (V)

Исходный материал: Сырец (I) Количество [кг], Чистота [площадь%] (ВЭЖХ)	Продукт (I) Выход [кг], [%]	Продукт (I) Чистота [площадь%] (ВЭЖХ)*
1.85, 97.4	1.56, 84.2	98.9
1.85, 97.2	1.59, 86.1	99.1
1.85, 97.8	1.59, 85.7 (описанный)	99.0 (описанный)

Вариант #2. Этот вариант применяли для получения технических партий при кг масштабе.

Суспендировали 10 г (27.448 ммоль) N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (V) в 100 мл толуола. Добавляли 3.496 г (32.937 ммоль) метилвинилсульфона. Реакционную смесь нагревали до 110°C (дефлегмация толуола) и перемешивали в течение, по меньшей мере, 15 ч. Добавляли дополнительную порцию 583 мг (5.49 ммоль) метилвинилсульфона и реакционную смесь перемешивали в течение 7 ч при дефлегмации. Дополнительно добавляли 583 мг (5.49 ммоль) метилвинилсульфона и реакционную смесь перемешивали в течение >15 ч. Согласно ВЭЖХ анализу, 2.5% исходного материала (V) все еще было в реакционной смеси. Селективность N1/N2 составила 1:8. Отгоняли 30 мл толуола. Смесь охлаждали до 70°C. При этой температуре, добавляли по каплям 70 мл МТВЕ в пределах 5 мин к смеси, получая суспензию. Смесь охлаждали до 20°C в течение ночи. Потом ее охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Осадок отфильтровывали и промывали дважды 10 мл холодного МТВЕ. Кристаллический продукт высушивали в сушильном шкафу в течение, по меньшей мере, 48 ч при 50°C и <100 мбар. Выход: 8.6 г (66.6%, чистота: 94.7 площадь% ВЭЖХ) ВЭЖХ (Способ В): ВУ=3.07 мин. МС (ESI pos): m/z=471 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [млн.д.] = 1.63 (s, 6H), 2.90 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 4.86 (t, 2H), 5.97 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.41-8.48 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 12.37 (s, 1H).

Партии при техническом масштабе.

Следуя процедуре, описанной как вариант #2 получали партии при масштабах 3.396 кг и 1.699 кг относительно исходного материала (V).

Таблица 7. Выход для соединения (I), синтезированного из соединения (V)

Исходный материал (V) Количество	Продукт (I) Выход
3.40 кг	2.81 кг, 64.1 %
1.70 кг	1.28 кг, 58.2 %

Для получения материала GMP-качества и для получения определенной кристаллической формы (полиморф В) для получения фармацевтической композиции, такой как пилюля, вводили дополнительный этап очищения.

Растворили 1.5 кг сырого N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2H-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (I), как получено из синтеза, описанного в варианте #2, в 45 кг ацетона и подвергали фильтрованию с целью осветления (фильтровальный картридж: 3.0 мкм → GMP-фильтрование). Фильтрат концентрировали и осуществляли замену растворителя на этанол. Таким образом, этанол добавляли во время одновременной отгонки до тех пор, пока достигли внутренней температуры 77°C. Раствор концентрировали до 6-7 объемов этанола относительно исходного объема. Смесь охлаждали до 20°C и перемешивали в течение 12 ч при этой температуре. Потом ее охлаждали до 0°C и перемешивали в течение дополнительных 3 ч. Продукт отфильтровывали, и промывали дважды 1 кг холодного этанола. Продукт высушивали в сушильном шкафу при 60°C в вакууме (<100 мбар).

Выход: 1370 г (91.33%). Аналогично описанной процедуре, три партии выполняли при техническом масштабе, см. табл. 7.

Таблица 8. Выход чистого соединения (I), полученного очищением, как описано supra, из сырца (I)

Исходный материал (сырец I) [кг]	Продукт (чистый I) Выход [кг], [%]
1.50	1.37 (91.3 %)
2.04	1.78 (87.5 %)
2.03	1.86 (91.4 %)

Таблица 9. Данные анализа объединенных трех партий как показанные в табл. 8

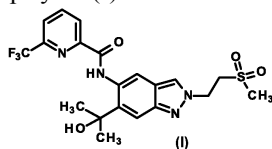
Чистота (ВЭЖХ)*	≥ 99% (площадь)
Содержание (проба для применения)	≥ 97.7% (масса)
Этанол	< 0.25 % (масса)**
Pd	< 1 млн.д.

* Способ В; ** ГХ-ПФ

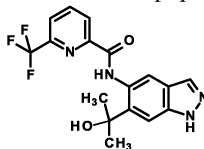
Диаграмма порошкового рентгеноструктурного анализа показана на чертеже.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

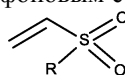
1. Способ получения соединения формулы (I)



включающий следующий этап (A), где соединение формулы (V)



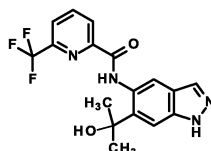
подвергают взаимодействию с винилсульфоновым соединением формулы (IX')



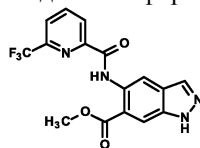
в которой R представляет собой метильную группу.

2. Способ по п.1, в котором этап (A) необязательно осуществляют в ароматическом углеводородном растворителе, представляющем собой толуол, предпочтительно при температуре дефлегмации указанного растворителя.

3. Способ по п.1 или 2, где указанное соединение формулы (V)

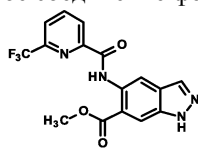


получают следующим этапом (B), где соединение формулы (VI)

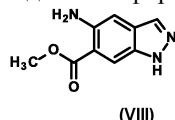


подвергают взаимодействию с восстанавливающим метилирующим агентом, выбранным из галида метилмагния, хлорида метилмагния, необязательно в присутствии галида щелочного металла, представляющего собой хлорид лития.

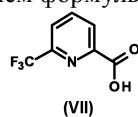
4. Способ по пп.1, 2 или 3, где указанное соединение формулы (VI)



получают следующим этапом (C), где соединение формулы (VIII)



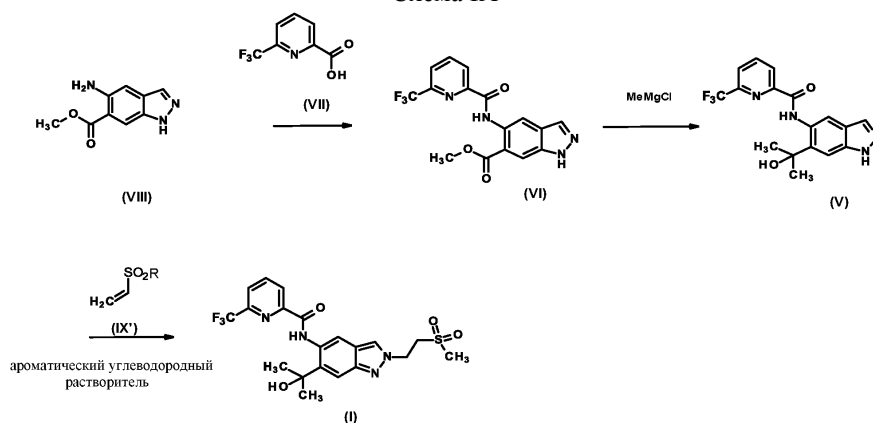
подвергают взаимодействию с соединением формулы (VII)



необязательно в присутствии органического основания, предпочтительно слабого органического основания, представляющего собой N,N-диизопропилэтиламин, необязательно в присутствии сопрягающего агента, представляющего собой 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид (ТЗР).

5. Способ по любому из пп.1-4, где указанное соединение формулы (I) получают путем следующих этапов, показанных в схеме реакции IA, *infra*:

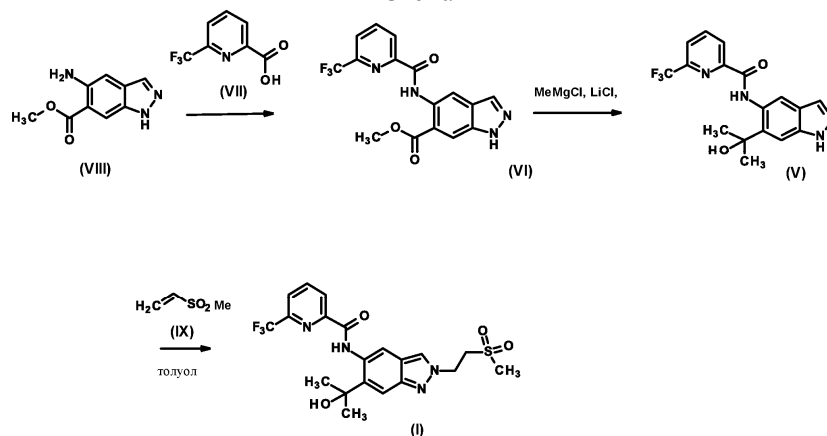
Схема IA



в которой R и ароматический углеводородный растворитель определены в любом из пп.1-2.

6. Способ по любому из пп.1-5, где указанное соединение формулы (I) получают путем следующих этапов, показанных в схеме реакции I, *infra*:

Схема I

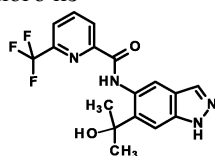


7. Способ по любому из пп.1-6, где указанное соединение формулы (I) очищают кристаллизацией предпочтительно из растворителя, выбранного из этанола или изопропанола.

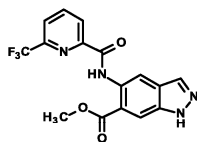
8. Способ по п.7, в котором указанный растворитель представляет собой этанол.

9. Способ по п.7, в котором указанный растворитель представляет собой изопропанол.

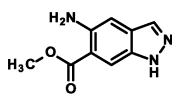
10. Применение соединения, выбранного из



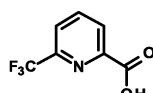
(V)



(VI)



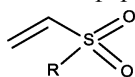
(VIII)



(VII)

для получения соединения формулы (I) по любому из пп.1-9.

11. Применение винилсульфонового соединения формулы (IX')



(IX')

в которой R представляет собой метильную группу для получения соединения формулы (I) по любому из пп.1-9.

Диаграмма порошкового рентгеноструктурного анализа
полиморфной формы В соединения (I)

