

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038103**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07D 401/12</i> (2006.01) |
| 2021.07.06 | | <i>A61K 31/4439</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>A61P 35/00</i> (2006.01) |
| 201892407 | | <i>A61P 37/00</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>A61P 27/00</i> (2006.01) |
| 2017.04.25 | | <i>A61P 9/00</i> (2006.01) |

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ N-[2-(3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛБУТИЛ)-6-(2-ГИДРОКСИПРОПАН-2-ИЛ)-2Н-ИНДАЗОЛ-5-ИЛ]-6-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИДА**

- | | |
|---|-----------------------|
| (31) 16167649.9; 16167650.7 | (56) WO-A1-2015091426 |
| (32) 2016.04.29 | WO-A1-2015104662 |
| (33) EP | WO-A1-2016083433 |
| (43) 2019.05.31 | |
| (86) PCT/EP2017/059764 | |
| (87) WO 2017/186700 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) | |

(57) Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида, к способам их получения, к содержащим их фармацевтическим композициям и к их применению в борьбе с заболеваниями.

B1

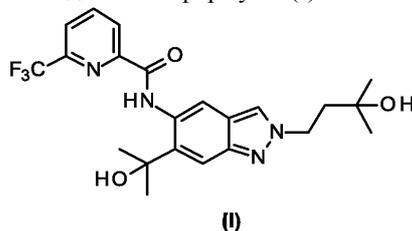
038103

038103

B1

Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида, к способам их получения, к содержащим их фармацевтическим композициям, к промежуточным соединениям и к их применению для борьбы с заболеваниями.

N-[2-(3-Гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид соответствует соединению формулы (I):



Соединение формулы (I) в форме гидрата ингибирует ассоциированную с рецептором интерлейкина-1 киназу 4 (IRAK4).

Человеческая IRAK4 (ассоциированная с рецептором интерлейкина-1 киназа 4) играет ключевую роль в активации иммунной системы. Поэтому эта киназа является важной терапевтической молекулой-мишенью для разработки ингибирующих воспаление веществ. IRAK4 экспрессируется множеством клеток и опосредует сигнальную трансдукцию толл-подобных рецепторов (TLR), за исключением TLR3, и рецепторов семейства интерлейкина (IL)-1 β , состоящего из 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-нокаутные мыши, ни человеческие клетки пациентов с отсутствующей IRAK4 не реагируют на стимуляцию посредством TLR (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 (ген первичного иммунного ответа миелоидной дифференцировки (88)) с рецептором. В результате этого MyD88 взаимодействует с IRAK4, что приводит к образованию активного комплекса, который взаимодействует с и активирует киназы IRAK1 или IRAK2 (Kollewe, Mackensen, et al., *Journal of Biological Chemistry*, 2004; Precious et al., *J. Biol. Chem.*, 2009). Вследствие чего активируется сигнальный путь NF (ядерный фактор)- κ B и сигнальный путь MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) (Wang, Deng, et al., *Nature*, 2001). Активация как сигнального пути NF- κ B, так и сигнального пути MAPK приводит к процессам, связанным с различными иммунными процессами. Например, увеличивается экспрессия различных воспалительных сигнальных молекул и ферментов, таких как цитокины, хемокины и COX-2 (циклооксигеназа-2), и повышается стабильность мРНК связанных с воспалением генов, 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). К тому же, эти процессы могут быть связаны с пролиферацией и дифференциацией конкретных 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).

Главная роль IRAK4 в патологии различных воспалительных нарушений была показана путем непосредственного сравнения мышей дикого типа (WT) с генетически модифицированными животными, имеющими киназа-инактивированную форму IRAK4 (IRAK4 KDKI). Животные IRAK4 KDKI имеют улучшенную клиническую картину в животной модели рассеянного 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). Кроме того, было обнаружено, что делеция IRAK4 в животной модели защищает от вызванного вирусами миокардита улучшенную противовирусную реакцию с одновременно сниженным системным воспалением (Valaperti, Nishii, et al., *Circulation*, 2013). Также было доказано, что экспрессия IRAK4 коррелирует со степенью синдрома Фогта-Коянаги-Харада (Sun, Yang, et al., *PLoS ONE*, 2014).

Помимо основной роли IRAK4 во врожденном иммунитете, также имеются указания на то, что IRAK4 влияет на дифференциацию так называемых Th17 Т-клеток, компонентов приобретенного иммунитета. В отсутствие киназной активности IRAK4 генерируется меньше IL-17-продуцирующих Т-клеток (Т-клеток Th17) по сравнению с мышами WT. Поэтому ингибирование IRAK4 пригодно для профилактики и/или лечения атеросклероза, диабета 1-го типа, ревматоидного артрита, спондилоартрита, красной волчанки, псориаза, витилиго, хронического воспалительного заболевания кишечника и вирусных нарушений, например ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), вируса гепатита (Staschke, et al., *The Journal of Immunology*, 2009; Zambrano-Zaragoza, et al., *International Journal of Inflammation*, 2014).

Вследствие главной роли IRAK4 в опосредованном MyD88 сигнальном каскаде TLR (за исключе-

нием TLR3) и семейства рецепторов IL-1, ингибирование IRAK4 может быть использовано для профилактики и/или лечения нарушений, опосредованных указанными рецепторами. TLR, а также компоненты семейства рецепторов IL-1 участвуют в патогенезе ревматоидного артрита, метаболического синдрома, диабетов, остеоартрита, синдрома Шегрена 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). Заболевания кожи, такие как псориаз, атопический дерматит, синдром Киндлера, аллергический контактный дерматит, инверсные угри и обыкновенные угри связаны с опосредованным IRAK4 сигнальным путем TLR (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).

Легочные заболевания, такие как фиброз легких, обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), острое повреждение легких (ОПЛ), интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), саркоидоз и легочная гипертензия также проявляют связь с различными опосредованными TLR сигнальными путями. Патогенез легочных заболеваний может быть опосредован процессами или инфекционного, или неинфекционного происхождения (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). TLR, а также члены семейства IL-1R также вовлечены в патогенез других воспалительных нарушений, таких как болезнь Бехчета, подагра, красная волчанка, болезнь Стилла взрослых и хронические воспалительные заболевания кишечника, такие как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, и отторжения трансплантата, и поэтому именно ингибирование IRAK4 представляет собой терапевтический подход (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). Из-за механизма действия соединения формулы (I) они также пригодны для профилактического и/или терапевтического применения заболеваний, опосредованных TLR и семейством IL-1R, таких как эндометриоз и атеросклероз (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 приведенным заболеваниям опосредованные IRAK4 процессы TLR были описаны в патогенезе болезней глаз, таких как ишемия сетчатки глаза, кератит, аллергический конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, дегенерация желтого пятна 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 главной роли IRAK4 в опосредованных TLR процессах, ингибирование IRAK4 также обеспечивает лечение и/или предотвращение сердечно-сосудистых и неврологических нарушений, например, реперфузионное повреждение миокарда, инфаркт миокарда, гипертензия (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, инсульт, 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; Beraud 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).

Из-за вовлечения сигналов TLR и опосредованных семейством рецептора IL-1 сигналов через IRAK4 в случае зуда и боли, например боли при раке, послеоперационной боли, вызванной воспалением и хронической боли можно предположить наличие терапевтического эффекта в случае указанных показаний в результате ингибирования 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 относится к некоторым онкологическим заболеваниям. Определенные лимфомы, например ABC-DLBCL (активированная В-клеточная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома), лимфома из клеток мантийной зоны и болезнь Вальденстрема, а также хроническая лимфатическая лейкемия, меланома и печеночно-клеточный рак, характеризуются мутациями в MyD88 или изменениями в активности MyD88, которые можно лечить при помощи ингибитора 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). К тому же, MyD88 играет важную роль в зависимых от gas опухолях, и такие ингибиторы IRAK4 также пригодны для их лечения (Kfoury, A., K.L. Corf, et al., Journal of the National Cancer Institute, 2013).

Лечение воспалительных заболеваний, таких как CAPS (криопирин-ассоциированные периодические синдромы), включая FCAS (семейный холодовой аутовоспалительный синдром), MWS (синдром Макла-Уэльса), NOMID (мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста) и CON-SA (хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный) синдром; FMF (семейная средиземноморская лихорадка), HIDS (гипер-IgD синдром), TRAPS (периодический синдром, связанный с рецептором 1 фактора некроза опухолей), ювенильный идиопатический артрит, болезнь Стилла взрослых, болезнь Адамантиада-Бехчета, ревматоидный артрит, остеоартрит, сухой кератоконъюнктивит и синдром Шегрена осуществляют с помощью блокирования сигнального пути IL-1; соответственно в данном случае ингибитор IRAK4 также пригоден для лечения приведенных заболеваний (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 MedicinePettersson, 2012; Ruperto, Brunner, et al., New England Journal of Medicine, 2012; Nordstrom, 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 в особенности вовлечен в патогенез острой почечной недостаточности, и поэтому ингибирование IRAK4 для профилактики и/или лечения представляет собой приемлемый терапевтический подход (Akca, Nguyen, et al., Journal of the American Society of Nephrology, 2011). Компоненты семейства рецептора IL-1 связаны с инфарктом миокарда, различными заболеваниями легких, такими как астма, ХОЗЛ, идиопатическая интерстициальная пневмония, аллергический ринит, фиброз легких и острый респираторный дистресс синдром (ARDS), и поэтому в случае указанных показаний при ингибировании IRAK4 следует ожидать профилактического и/или терапевтического действия (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-González, 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, Keteelaar, et al., Molecular Immunology, 2014).

В предшествующем уровне техники раскрыто множество ингибиторов IRAK4 (см., например, Annual Reports in Medicinal Chemistry (2014), 49, 117-133).

В US 8293923 и US 20130274241 раскрыты ингибиторы IRAK4 с 3-замещенной структурой индазола.

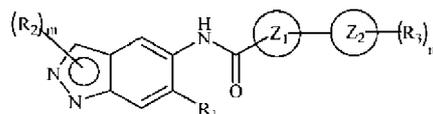
В заявках WO 2013/106254 и WO 2011/153588 раскрыты 2,3-дизамещенные производные индазола.

В WO 2007/091107 описаны 2-замещенные производные индазола для лечения мышечной дистрофии Дюшенна. Раскрытые соединения не имеют 6-гидроксиалкильного замещения.

В WO 2015/091426 описаны индазолы, алкильная группа которых замещена в положении 2 карбок-

самидной структурой.

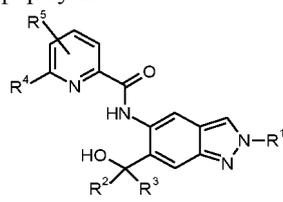
В WO 2015/104662 описаны соединения индазола формулы (I)



(I)

которые являются терапевтически пригодными в качестве киназного ингибитора, в частности ингибиторов IRAK4, и их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры, которые пригодны в лечении и профилактике заболеваний или расстройств, в частности их применение в лечении заболеваний или расстройств, опосредованных киназным ферментом, в особенности ферментом IRAK4.

В заявке WO 2016/083433, опубликованной после даты приоритета настоящей заявки, описаны новые замещенные индазолы следующей формулы



способы их получения, их применение в отдельности или в комбинациях для лечения и/или профилактики заболеваний, и их применение для изготовления лекарственных средств лечения и/или профилактики заболеваний, в частности для лечения и/или профилактики эндометриоза и связанной с эндометриозом боли и других симптомов, связанных с эндометриозом, таких как дисменорея, диспареуния, дизурия и дисхезия, лимфом, лимфом, ревматоидного артрита, спондилоартритов (в частности, псориатического спондилоартрита и болезни Бехтерева), красной волчанки, рассеянного склероза, макулярной дегенерации, ХОЗЛ, подагры, жировых болезней печени, резистентности к инсулину, опухолевых заболеваний и псориаза.

Соответственно существует потребность в получении кристаллических форм соединения формулы (I) с превосходными физико-химическими свойствами, которые могут быть выгодно использованы в фармацевтическом производстве и фармацевтических композициях.

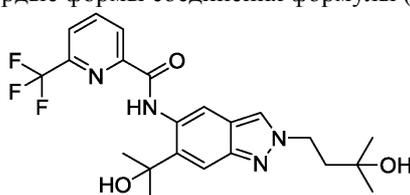
Новый ингибитор IRAK4 должен быть особенно пригодным для лечения и предотвращения пролиферативных и воспалительных заболеваний, которые характеризуются чрезмерно острой реакцией иммунной системы. В данном контексте в особенности следует упомянуть воспалительные поражения кожи, сердечно-сосудистые заболевания, болезни легких, глазные болезни, аутоиммунные нарушения, гинекологические расстройства, в особенности эндометриоз и рак.

Должен быть раскрыт способ, позволяющий производить индазол (I) в технических масштабах с особым упором на следующие требования:

- масштабирование/масштабируемость производственного процесса;
- высокая региоселективность реакции N2-алкилирования;
- безопасность способа;
- скорость производства;
- легкая доступность коммерческих исходных материалов;
- исключение стадий хроматографического разделения и очистки;
- окончательная обработка путем кристаллизации;
- окончательная корректировка полиморфной модификации с использованием растворителей 3 класса (в соответствии с руководящими принципами FDA).

Удивительно, что может быть раскрыт способ, который отвечает всем требованиям, упомянутым выше.

Неожиданно были идентифицированы следующие кристаллические формы соединения формулы (I), которые представляют собой гидрат, ангидрат и формамидный сольват. Кроме того, существует аморфная форма. Все вместе, полиморфные формы, псевдополиморфные формы и аморфная форма представляют собой различные твердые формы соединения формулы (I).



(II)

Неожиданным образом гидрат соединения формулы (I) проявляет выгодные свойства по сравнению с другими твердыми формами соединения формулы (I), которые представляют собой, например, но не ограничиваются ими, стабильность (например, термодинамическую стабильность, механическую стабильность, химическую стабильность и/или стабильность при хранении), совместимость с другими ингредиентами, чистоту, гигроскопичность, растворимость (термодинамическую и/или кинетическую), свойства кристаллизации, внешний вид, биодоступность, побочные эффекты, фармакокинетическое поведение, эффективность, выгодные свойства во время химического синтеза (например, в отношении обработки или выделения, которые могут представлять собой, например, улучшенную фильтрационную способность) и/или полезные свойства во время изготовления фармацевтической композиции.

Таким образом, гидрат является пригодным для применения в фармацевтической области, в частности пригодной для изготовления фармацевтических композиций, например изготовления таблеток, содержащих гидрат соединения формулы (I).

Соединение формулы (I) в форме гидрата может быть выделено выпариванием из раствора соединения формулы (I) в пиридине, ТГФ, пиколине, ацетонитриле, метаноле, этаноле, 1-пропаноле, ацетоне, этилацетате и 2-пиколине.

Помимо гидрата, во время экспериментов по кристаллизации возникают ангидрат и формамидный сольват соединения формулы I.

Соединение формулы (I) в форме ангидрата может быть выделено выпариванием из раствора соединения формулы (I) в изобутаноле, 1-бутаноле, тетрагидрофуран/вода (95/5 мас.%).

Соединение формулы (I) в форме формамидного сольвата может быть выделено путем перемешивания в формамиде.

Варианты осуществления настоящего изобретения представляют собой не только каждую отдельную кристаллическую форму соединения формулы (I), которые представляют собой гидрат, ангидрат и формамидный сольват соединения формулы (I), а также и смеси, содержащие две или три кристаллические формы вышеуказанного.

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит кристаллическую форму соединения формулы (I), выбранную из группы, включающей его гидрат, его ангидрат, его формамидный сольват и их смесь и другие фармацевтически приемлемые наполнители.

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно содержит только одну из кристаллических форм, выбранных из группы, включающей гидрат, ангидрат и главным образом формамидный сольват соединения формулы (I) и не содержит значимых фракций другой твердой формы соединения формулы (I). Более предпочтительно фармацевтическая композиция содержит более 85 мас.%, более предпочтительно более 90 мас.%, наиболее предпочтительно более чем 95 мас.% гидрата соединения формулы (I) в пересчете на общее количество всех форм соединения формулы (I), присутствующих в композиции.

Предпочтение отдают фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) в основном в форме гидрата и не содержащей значимых фракций другой твердой формы соединения формулы (I), например другой полиморфной или псевдополиморфной формы соединения формулы (I). Фармацевтическая композиция предпочтительно содержит более чем 85 мас.%, более предпочтительно более чем 90 мас.%, более предпочтительно более чем 95 мас.% соединения формулы (I) в форме гидрата в пересчете на общее количество во всех формах соединения формулы (I), присутствующих в композиции.

Предпочтение отдают фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) в основном в форме ангидрата и не содержащей значимых фракций другой твердой формы соединения формулы (I), например другой полиморфной или псевдополиморфной формы соединения формулы (I). Фармацевтическая композиция предпочтительно содержит более чем 85 мас.%, более предпочтительно более чем 90 мас.%, более предпочтительно более чем 95 мас.% соединения формулы (I) в форме ангидрата в пересчете на общее количество во всех формах соединения формулы (I), присутствующих в композиции.

Кроме того, предпочтение отдают фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) в основном в форме формамидного сольвата и не содержащей значимых фракций другой твердой формы соединения формулы (I), например другой полиморфной или псевдополиморфной форме соединения формулы (I). Фармацевтическая композиция предпочтительно содержит более чем 85 мас.%, более предпочтительно более чем 90 мас.%, более предпочтительно более чем 95 мас.% соединения формулы (I) в форме формамидного сольвата в пересчете на общее количество во всех формах соединения формулы (I), присутствующих в композиции.

Различные формы соединения формулы (I) можно отличить с помощью рентгеновской порошковой дифракции, дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), ИК, рамановской, БИК, ДИК и ¹³C-твердотельной ЯМР-спектроскопии.

Различные формы соединения формулы (I) были охарактеризованы посредством рентгеновской порошковой дифракции, термограммы ДСК и ТГА.

Фиг. 1: рентгеновская порошковая дифрактограмма гидрата соединения (I).

Фиг. 2: рентгеновская порошковая дифрактограмма ангидрата соединения (I).

Фиг. 3: рентгеновская порошковая дифрактограмма формамидного сольвата соединения (I).

Фиг. 4: термограмма ДСК и ТГА гидрата соединения (I).

Фиг. 5: термограмма ДСК и ТГА ангидрата соединения (I).

Фиг. 6: термограмма ДСК и ТГА формамидного сольвата соединения (I).

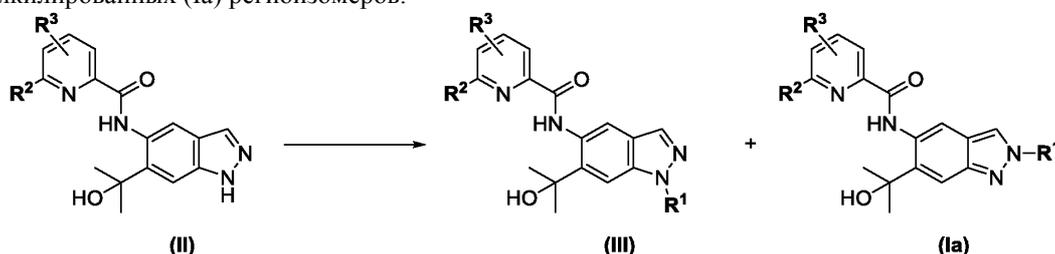
Гидрат соединения формулы (I) может быть охарактеризован четко посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая отображает, по меньшей мере, следующие отражения: 9.4, 10.8, 15.0, предпочтительно, по меньшей мере, следующие отражения: 9.4, 10.8, 15.0, 16.0, 17.0, более предпочтительно, по меньшей мере, следующие отражения: 9.4, 10.8, 15.0, 16.0, 17.0, 20.1, 22.9, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, следующие отражения: 9.4, 10.8, 15.0, 16.0, 17.0, 20.1, 22.9, 24.3, 26.6, 29.8, каждый из них указан как значение $2\theta \pm 0.2^\circ$. Гидрат соединения формулы (I) может быть также охарактеризован четко посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), как показано на фиг. 1.

Ангидрат соединения формулы (I) может быть охарактеризована четко посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая отображает, по меньшей мере, следующие отражения: 8.6, 10.3, 14.6, предпочтительно, по меньшей мере, следующие отражения: 8.6, 10.3, 14.6, 17.3, 19.8, более предпочтительно, по меньшей мере, следующие отражения: 8.6, 10.3, 14.6, 17.3, 19.8, 22.2, 23.7, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, следующие отражения: 8.6, 10.3, 14.6, 17.3, 19.8, 22.2, 23.7, 24.5, 25.9, 29.3, каждый из них указан как значение $2\theta \pm 0.2^\circ$. Ангидрат соединения формулы (I) может быть также охарактеризован четко посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), как показано на фиг. 2.

Формамидный сольват соединения формулы (I) может быть охарактеризована четко посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая отображает, по меньшей мере, следующие отражения: 5.5, 10.0, 11.5, предпочтительно, по меньшей мере, следующие отражения: 5.5, 10.0, 11.5, 11.7, 20.7, 21.3, более предпочтительно, по меньшей мере, следующие отражения: 5.5, 10.0, 11.5, 11.7, 20.7, 21.3, 23.6, 24.6, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, следующие отражения: 5.5, 10.0, 11.5, 11.7, 20.7, 21.3, 23.6, 24.6, 26.6, каждый из них указан как значение $2\theta \pm 0.2^\circ$. Формамидный сольват соединения формулы (I) может быть также охарактеризован четко посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), как показано на фиг. 3.

Способ получения.

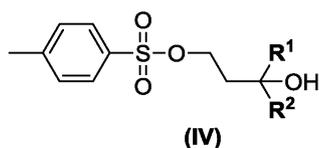
Получение N2-замещенных индазолов было описано в литературных источниках, например М.-Н. Lin, Н.-J. Liu, W.-C. Lin, С.-К. Kuo, Т.-Н. Chuang, *Org. Biomol. Chem.* 2015, 13, 11376. Тем не менее, эти методики обладают значительными недостатками, делая их непригодными для технического масштаба. N2-замещенные индазолы можно получать селективно с помощью сложных последовательностей синтетических стадий, которые не предусматривают стадии прямого алкилирования. Однако эти последовательности являются длительными и трудоемкими и сопряжены со значительными потерями, что в конечном итоге приводит к низкому общему выходу. Поэтому наиболее интересными являются способы синтеза, которые обеспечивают прямое получение N2-замещенных индазолов из предшественников 1H-индазола путем прямого и селективного алкилирования на N2. При попытке прямого алкилирования предшественника 1H-индазола общей формулы (II), как правило, получают смесь, состоящую из N1- (III) и N2-алкилированных (Ia) региоизомеров.



Индазол и его производные, типичный класс ароматических N-гетероциклов, вызвали значительный интерес у синтетической и лекарственной химии из-за их разнообразной биологической активности. Кроме того, различные гетероциклические структуры могут быть доступны из производных индазола N-гетероциклических карбенов. Среди индазолов N1/N2-замещенные индазолы широко применяют в качестве противоопухолевых, противовоспалительных, анти-ВИЧ и противомикробных лекарственных веществ. Как правило, синтез N2-замещенных индазолов включает в себя процедуры циклизации из разных исходных материалов. К сожалению, в литературных источниках отсутствуют общие методологии. В результате были получены только умеренные выходы.

Что касается современного уровня техники, то известно несколько публикаций, которые будут обсуждены в следующем разделе. Ни в одной из опубликованных методик не представлены условия реакции, которые приводят к прямому N2-селективному алкилированию с использованием высокофункцио-

нального индазола типа (II) наряду с алкилтозилатом или галогенидом, несущим спиртовую группу типа (IV) в качестве алкилирующего агента.



Селективность и/или выходы являются низкими. Проблема методик предшествующего уровня заключается в ограниченной устойчивости функциональных групп. Таким образом, используют только относительно простые алкилирующие агенты, несущие лабильные и/или реакционноспособные функциональные группы, кроме уходящей группы. Эти агенты в основном присоединены к соответствующему 1H-индазолу путем нуклеофильного замещения их галогенидов, трифлатов, тозилатов или мезитатов. Когда используют большее функциональных фрагментов, то выход и селективность резко снижаются. В следующем разделе представлены причины того, почему эти методики предшествующего уровня техники не применимы к рассматриваемой проблеме.

1. WO 2011/043479. Реакции осуществляют в ТГФ при кипячении с обратным холодильником. Это не работает для рассматриваемого случая (алкилирующие агенты типа (IV)). Получение соответствующего трифлата, например, из спирта невозможно, так как его разложение происходит мгновенно. Кроме того, использовали только простой субстрат без функциональности в боковой цепи.

2. S.R. Baddam, N.U. Kumar, A.P. Reddy, R. Bandichhor, *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 1661. В реакции использовали только простые индазолы без функциональных групп. В качестве алкилирующего агента использовали только метилтрихлорацетимидат. Попытки переноса катализируемых кислотой условий на селективное алкилирование с применением функционализованного спиртового алкилирующего агента, как изображено посредством (IV) в положении 2 структуры индазольного ядра, оказались неудачными. Эта методика не может быть легко масштабирована.

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. Представлено получение простого ТГП эфира с предпочтением для N2 индазола. Эта реакция протекает по другому механизму и не представляет собой общий метод, поскольку ТГП-эфирный продукт не может быть легко преобразован далее. Помимо этого, представлены селективные способы защиты индазолов с применением производных *p*-метоксibenзила в кислотных условиях. Попытки перенести эти условия на селективное алкилирование с применением функционализованного спиртового алкилирующего агента, как изображено посредством (IV) в положении 2 структуры индазольного ядра, оказались неудачными.

4. D.J. Slade, N.F. Pelz, W. Bodnar, J.W. Lampe, P.S. Watson, *J. Org. Chem.* 2009, 74, 6331. Простой ТГП-эфир и РМВ-защита с применением кислотных условий (PPTS: пара-толуолсульфонат пиридиния). Попытки перенести эти условия на селективное алкилирование с применением функционализованного спиртового алкилирующего агента, как изображено посредством (IV) в положении 2 структуры индазольного ядра, оказались неудачными.

5. M. Cheung, A. Bloor, J. A. Stafford, *J. Org. Chem.* 2003, 68, 4093. В качестве алкилирующих агентов использовали соли с высокой реакционной способностью и сильно канцерогенные соли Меервейна. Этот способ включает в себя только простые нефункционализированные соли Меервейна этила и метила. Реакция протекает в полярном этилацетате при температуре окружающей среды. Эти условия не могли быть перенесены на селективное алкилирование с применением функционализованного спиртового алкилирующего агента, как изображено посредством (IV) в положении 2 структуры индазольного ядра.



Схема 1. N-алкилирование 1H-индазолов.

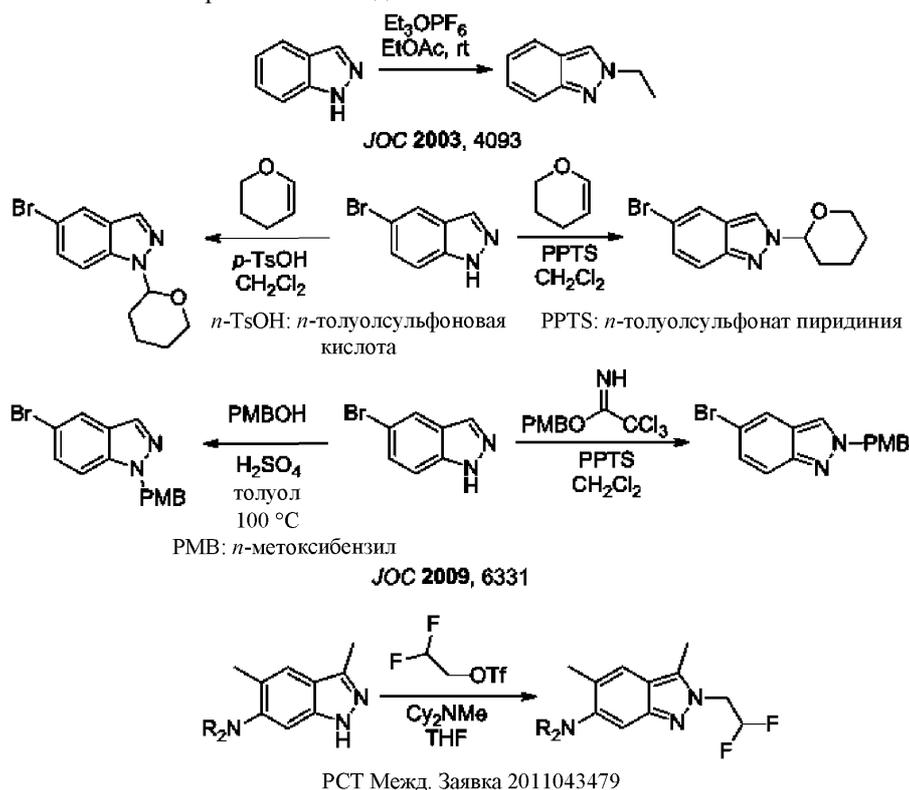


Схема 2: Способы N-алкилирования индазолов, известные из уровня техники.

6. М.-Н. Lin, Н.-J. Liu, W.-C. Lin, С.-К. Kuo, Т.-Н. Chuang, *Org. Biomol. Chem.* 2015, 13, 11376. Методика является N2-селективной; тем не менее, ее невозможно масштабировать с использованием металлов Ga и Al, используемых в стехиометрических количествах. В описанных реакционных условиях образуются кислоты Бренстеда, которые реагируют с соответствующими металлами с выделением газообразного водорода. В качестве алкилирующих агентов используют только относительно простые субстраты. При применении более функционализированных субстратов наблюдали значительное снижение выхода. Попытки перенести эти условия на селективное алкилирование с применением функционализованного спиртового алкилирующего агента, как изображено посредством (IV) в положении 2 структуры индазольного ядра, оказались неудачными.

7. G. Luo, L. Chen, G. Dubowchick, *J. Org. Chem.* 2006, 71, 5392. 2-(Триметилсилил)этоксиметилхлорид (SEM-Cl) в ТГФ применяли для замещения на N2 индазолов. Попытки перенести эти условия на селективное алкилирование с применением функционализованного спиртового алкилирующего агента, как изображено посредством (IV) в положении 2 структуры индазольного ядра, оказались неудачными. Соответствующие продукты, описанные в этой публикации, представляют собой простые эфиры и не связаны с молекулой-мишенью заявителя. Применение высоко канцерогенного 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорида (SEM-Cl), также как и бензилоксиметилхлорида (BOM-Cl) не представляет собой масштабируемый вариант для получения целевого 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 использовали только совсем простые субстраты. Сообщалось о незначительной селективности. Было отмечено небольшое предпочтение N1-алкилированию в индазоле.

9. G.A. Jaffari, A.J. Nunn, *J. Chem. Soc. Perkin 1* 1973, 2371. Применяли очень простые субстраты и только метилирующие агенты. Более сложный субстрат, такой как, например, комбинация формальдегида с протонированным метанолом, дает в результате только N1-замещенный продукт (простой эфир).

10. V.G. Tsyupin et al., *Russ. J. Org. Chem.* 2002, 38, 90. Реакция протекает в серной кислоте и хлороформе. Эти условия не могут быть перенесены на 2-замещенные индазолы. Описаны только конверсии простых индазолов с адамантиловым спиртом в качестве единственного алкилирующего агента.

11. S.K. Jains et al. *RSC Advances* 2012, 2, 8929. В этой публикации представлен пример N-бензилирования индазолов с низкой селективностью по отношению к N1-замещению. Этот способ, катализируемый KF-/оксидом алюминия, не может быть использован эффективно для синтеза N2-замещенных индазолов. Попытки перенести эти условия на селективное алкилирование с применением функционализованного спиртового алкилирующего агента, как изображено посредством (IV) в положении 2 структуры индазольного ядра, оказались неудачными.

12. L. Gavara et al. *Tetrahedron* 2011, 67, 1633. Применяли только относительно простые субстраты. Описанное кислотное образование ТГП-эфира и бензилирование в кипящем с обратным холодильником

ТГП не применимы к субстрату заявителя. Попытки перенести эти условия на селективное алкилирование с применением функционализованного спиртового алкилирующего агента, как изображено посредством (IV) в положении 2 структуры индазольного ядра, оказались неудачными.

13. M. Chakrabarty et al. *Tetrahedron* 2008, 64, 6711. Наблюдали N2-алкилирование, но преимущественно получали N1-алкилированный продукт. Описанные условия использования водного гидроксида натрия и катализатора фазового переноса в ТГФ не применимы к достижению селективного алкилирования в положении 2 1H-индазолов. Попытки перенести эти условия в систему заявителя (IV)/(II) оказались неудачными.

14. M.T. Reddy et al. *Der Pharma Chemica* 2014, 6, 411. Реакцию осуществляли в соответствующем алкилирующем агенте в качестве растворителя. В качестве алкилирующего агента сообщается только о применении этилбромацетата с высокой реакционной способностью. Данные о селективности отсутствуют. Эти условия не применимы к соединениям в качестве 2-индазолов. Попытки перенести эти условия на селективное алкилирование с применением функционализованного спиртового алкилирующего агента, как изображено посредством (IV) в положении 2 структуры индазольного ядра, оказались неудачными.

15. S.N. Haydar et al. *J. Med. Chem.* 2010, 53, 2521. Описаны только простые нефункционализованные алкильные группы (метил, изопропил, изобутил). В качестве основания использовали карбонат цезия и реакцию получали в смеси из N1- и N2-алкилированных продуктов. Эти условия не применимы, чтобы достичь селективного алкилирования в положении 2 1H-индазолов. Попытки перенести эти условия на селективное алкилирование с применением функционализованного спиртового алкилирующего агента как изображено посредством (IV) в положении 2 структуры индазольного ядра оказались неудачными.

16. Zh.V. Chirkova et al. *Russ. J. Org. Chem.* 2012, 48, 1557. В этом способе относительно простые субстраты превращают с карбонатом калия в качестве основания в ДМФА. Получают смеси из N1- и N2-алкилированных продуктов. Условия не применимы к селективному синтезу N2-замещенных индазолов. Попытки перенести эти условия на селективное введение метил-этил-сульфоновой боковой цепи в положении N2 структуры индазольного ядра путем реакции с метил-винил-сульфоном оказались неудачными.

17. C. Marminon et al. *Tetrahedron* 2007, 63, 735. Орто-заместитель R в положении 7 в индазоле направляет алкилирование в сторону N2 посредством экранирования N1 от электрофильных атак. Условия, гидрид натрия в качестве основания в ТГФ, не применимы, чтобы достичь селективного алкилирования в положении 2 1H-индазолов, и преимущественно они приводят к алкилированию в N1 в отсутствие заместителя в положении 7 индазола. Попытки перенести эти условия на селективное алкилирование с применением функционализованного спиртового алкилирующего агента, как изображено посредством (IV) в положении 2 структуры индазольного ядра, оказались неудачными.

18. D.A. Nicewicz et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 6198. Использовали только простые субстраты. Этот способ описывает фотохимическую реакцию, которая не может быть легко масштабирована и не применима к общему селективному, прямому алкилированию 1H-индазолов в положении 2. В условиях радикальной реакции применяют очень специфические производные стирола. Попытки перенести эти условия на селективное алкилирование с применением функционализованного спиртового алкилирующего агента, как изображено посредством (IV) в положении 2 структуры индазольного ядра, оказались неудачными.

19. Togni et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 1059. Эта публикация исключительно описывает особый тип заместителя (гипervalентный йод в качестве трифторметилирующего реагента в комбинации с ацетонитрилом). Этот частный случай не является общим и не может быть применим к синтезу N2-алкилированных индазолов типа (Ia) или (Va).

20. L. Salerno et al. *European J. Med. Chem.* 2012, 49, 118. В этой публикации описано превращение индазолов в расплав α -бромкетона. Реакционные условия не могут быть перенесены на селективный синтез N2-алкилированных индазолов типа (I). Попытки перенести эти условия на селективное алкилирование с применением функционализованного спиртового алкилирующего агента, как изображено посредством (IV) в положении 2 структуры индазольного ядра, оказались неудачными.

21. K.W. Hunt, D.A. Moreno, N. Suiter, C.T. Clark, G. Kim, *Org. Lett.* 2009, 77, 5054. В этой публикации главным образом описан способ N1-селективного алкилирования с добавлением различных оснований. Были применены простые субстраты. Попытки перенести эти условия на селективное алкилирование с применением функционализованного спиртового алкилирующего агента, как изображено посредством (IV) в положении 2 структуры индазольного ядра, оказались неудачными.

22. J. Yang et al. *Синтез* 2016, 48, 1139. В этой публикации описана N1-селективная катализируемая основанием аза-реакция по Михаэлю. Замещения в N2 не наблюдали. Попытки перенести эти условия на селективное алкилирование с применением функционализованного спиртового алкилирующего агента, как изображено посредством (IV) в положении 2 структуры индазольного ядра, оказались неудачными.

23. P.R. Kum et al. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 2339. В основном описаны N1-алкилирования. Попытки перенести эти условия на селективное алкилирование с применением функционализованного спиртового алкилирующего агента как изображено посредством (IV) в положении 2 структуры индазольного ядра, оказались неудачными.

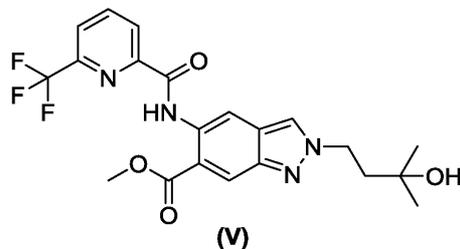
24. A.J. Souers et al. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1318. В этой публикации также описано применение карбоната калия в качестве основания. Этот способ протекает в основном с предпочтением замещения в N1 и поэтому не применим к достижению селективного алкилирования в положении 2 1H-индазолов.

Попытки перенести эти условия на селективное алкилирование с применением функционализованного спиртового алкилирующего агента, как изображено посредством (IV) в положении 2 структуры индазольного ядра, оказались неудачными.

25. P. Bethanamudi et al. *E-Journal of Chemistry* 2012, 9, 1676. Применение ионных жидкостей наряду с карбонатом калия в качестве основания обеспечивает смеси из N1- и N2-алкилированных индазолов с низкими выходами. Селективность показывает тенденцию к замещению в N1. Применение ионной жидкости не может быть перенесено в систему заявителя. Попытки перенести эти условия на селективное алкилирование с применением функционализованного спиртового алкилирующего агента, как изображено посредством (IV) в положении 2 структуры индазольного ядра, оказались неудачными.

26. S. Palit et al. *Синтез* 2015, 3371. Описанная там реакция по существу является неселективной с небольшим предпочтением замещения в N1 индазола. Использовали только простые нефункционализованные алкильные группы. Применяли гидрид натрия и аналогичные сильные основания. Попытки перенести эти условия на селективное алкилирование с применением функционализованного спиртового алкилирующего агента, как изображено посредством (IV) в положении 2 структуры индазольного ядра, оказались неудачными.

Было доказано, что соединение формулы (I), а также его предшественник (V) могут быть синтезированы аналогично способам, ранее опубликованным в литературных источниках, путем, например, прямого алкилирования с 4-бром-2-метилбутан-2-ола с применением карбоната калия в качестве основания наряду с йодидом калия в ДМФА.



Тем не менее, смесь из N1- и N2-алкилированных продуктов получали преимущественно для N1-региоизомера (N1:N2=прибл. 2:1). Целевой N2-алкилированный индазол (V) также можно получить с низким выходом, как описано в заявке WO 2016/083433, опубликованной после даты приоритета настоящей заявки, как описано в следующей методике реакции.

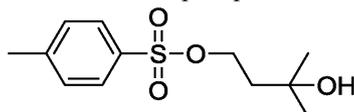
930 мг (2.55 ммоль) метил-5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-1H-индазол-6-карбоксилата (VIIa), 1.06 г карбоната калия и 212 мг йодида калия сначала загружали в 9 мл ДМФА и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли 0,62 мл 4-бром-2-метилбутан-2-ола и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь смешивали с водой и экстрагировали два раза посредством этилацетата, и экстракт промывали три раза насыщенным раствором хлорида натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) обеспечила 424 мг (37%) указанного в заголовке соединения (V).

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

Смесь из 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 ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли 344 мг (1,5 эквивалента) 4-бром-2-метилбутан-2-ола и смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч. Добавляли еще 0,5 экв. 4-бром-2-метилбутан-2-ола, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь смешивали с водой и экстрагировали два раза посредством этилацетата, и объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия и фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Остаток очищали посредством очистки колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат). Это обеспечило 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%).

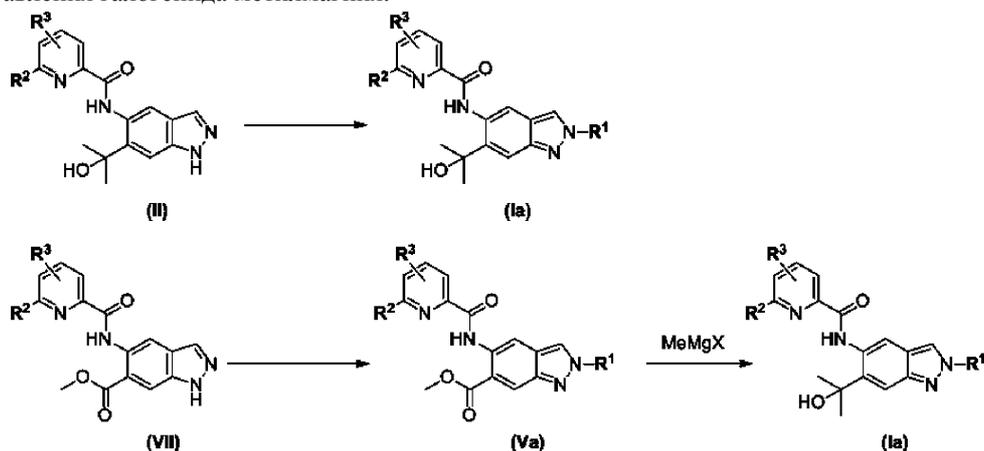
Дорогостоящая препаративная ВЭЖХ оказалась незаменимой для эффективного разделения N1-/N2-региоизомеров. Задача данного нового способа в соответствии с изобретением состоит в том, чтобы увеличить эффективность синтеза для масштабирования и упрощения очистки (I) и (V) путем достижения лучшей селективности в реакциях алкилирования в пользу замещения в N2, а также при создании безопасного способа получения и обработки 3-гидрокси-3-метилбутил 4-метилбензилсульфоната (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.

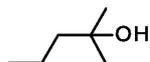


(VI)

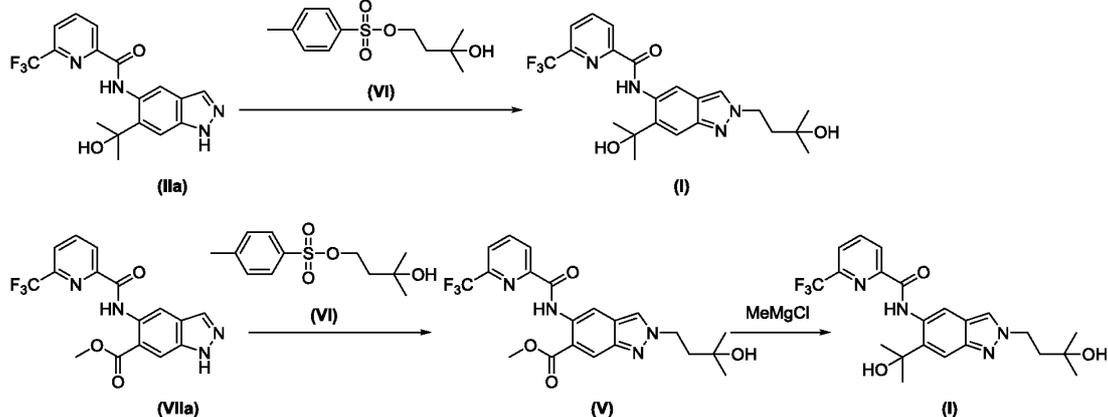
Настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединений общей формулы (Ia) или из прямого N2-селективного алкилирование соединений общей формулы (II) или путем N2-селективного алкилирования соединений общей формулы (VII), приводя к получению промежуточных продуктов общей формулы (Va), которые в конечной стадии синтеза превращаются в соединения общей формулы (Ia) путем добавления галогенида метилмагния.



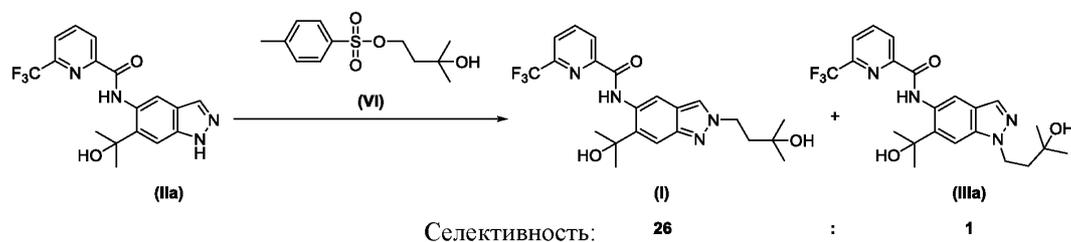
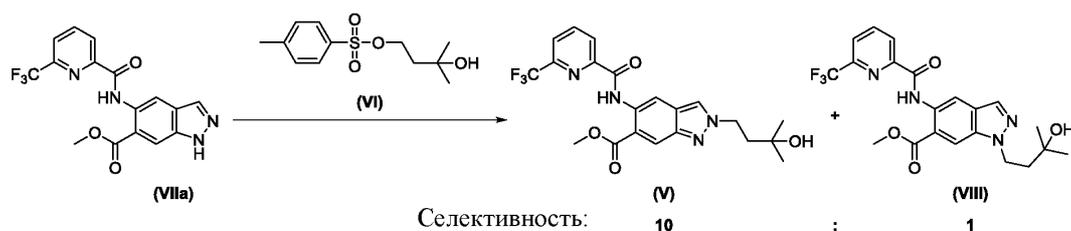
в которой



R¹ означает ;
 R² означает дифторметил, трифторметил или метил; и
 R³ означает водород, алкил или фтор;
 X означает F, Cl, Br или I
 с предпочтительно R²=трифторметил и R³=H и X=Cl



Неожиданным образом изобретателями было обнаружено, что применение 3-гидрокси-3-метилбутил 4-метилбензилсульфоната (VI) наряду с N,N-диизопропилэтиламином в качестве основания в толуоле привело к высоко N2-селективным реакциям алкилирования для индазолов (V) и (IIa). N2-селективности в этих реакциях алкилирования комплексно функционализированных индазолов с алкилтозилатом, несущим реакционноспособную функциональную группу, являются беспрецедентными и поэтому имеют высокий изобретательский уровень. При реакции соединений общей формулы (II) или (VII) с 3-гидрокси-3-метилбутил 4-метилбензилсульфонатом (VI) в углеводородном растворителе, таком как толуол, ксилол или хлорбензол, с добавлением органического растворителя, такого как N,N-диизопропилэтиламин или триэтиламин, целевые N2-изомеры (I) и (V) получают с очень высокой селективностью. Удивительно, что селективность в реакции алкилирования (IIa) с (VI) была даже выше, чем в алкилировании (VIIa).



Удивительно, что превращение исходного индазола в целевой N2-алкилированный продукт было намного выше для (IIa), чем для (VIIa). Таким образом, соотношения ВЭЖХ N2-алкилированного продукта к исходному индазолу в конце реакции было меньше 3:1 для (V):(VIIa) и 30:1 для (I):(IIa) (ВЭЖХ). Интересно отметить, что изобретатели наблюдали, что может быть хорошо осуществлена путем медленного одновременного добавления органического основания и раствора алкилирующего агента в неполярном углеводородном растворителе, таком как толуол, ксилол или хлорбензол. Во время реакции было выгодно иметь (небольшой) избыток основания в каждый момент времени. Другой способ заключается в медленном добавлении раствора алкилирующего агента в неполярном растворителе, таком как толуол, ксилол или хлорбензол, к смеси из исходного 1H-индазола и избытка органического основания (N,N-дициклогексиламин или триэтиламин, предпочтительно N,N-диизопропилэтиламин) в вышеупомянутом растворителе (толуол или ксилол) при повышенной температуре (>100°C). Реакция (VIIa) на (V) лучше всего работала при использовании 21 экв. основания (N,N-дициклогексиламин или триэтиламин, предпочтительно N,N-диизопропилэтиламин). Смесь из индазола (VIIa) и основания в толуоле (6,5 объемов) нагревали до 100-110°C. Чтобы обеспечить безопасный процесс, 5 экв. 3-гидрокси-3-метилбутил 4-метилбензилсульфоната (VI) добавляют к реакционной смеси в виде раствора в 1 объеме толуола 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 также составлять 14-24 ч (предпочтительно 18 ч) при 100-110°C. Предпочтительно реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при 110°C. Для реакции соединения (VIIa) в (V) превращение останавливается при среднем соотношении исходного индазола к N2-алкилированному продукту 2.8:1 (соотношение площ.% ВЭЖХ). Таким образом, для восстановления необработанного исходного индазола (VIIa) колоночную хроматографию лучше всего проводить для очистки (V). Примечательно, что с можно было провести процедуру колоночной хроматографии, которая позволила эффективно очищать (V) до 99,5 площ.% ВЭЖХ и чистое выделение (VIIa) в килограммовом масштабе. Соединение (V) получают с общим выходом, включающим алкилирование и последующую стадию хроматографии в диапазоне 45-47%. Эту процедуру осуществляли в килограммовом масштабе.

В случае преобразования (IIa) в (I) изобретатели обнаружили, что высокое превращение было достигнуто тогда, когда 4.0 экв. 15-35 мас.% раствора 3-гидрокси-3-метилбутил 4-метилбензилсульфоната (VI) в толуоле добавляли в течение 5-15 ч (предпочтительно 10 ч) к суспензии из (IIa), 4.8 экв. органического основания (предпочтительно N,N-диизопропилэтиламин) и толуола при температуре кипения с обратным холодильником толуола (внутренняя температура >110°C) при атмосферном давлении. После полного добавления реакционную смесь перемешивают в течение от 15 до 24 ч (предпочтительно 18 ч), чтобы уменьшить количество оставшегося (VI) в смеси.

(V) превращают в целевое соединение (I) путем добавления галогенида метилмагния. Процедура, используемая в исследовательском синтезе (I), раскрыта в заявке WO 2016/083433, 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) сначала загружали в 10 мл ТГФ и охлаждали в охлаждающей ванне с ледяной водой. Добавляли 2.6 мл (5.0 экв.) 3 М раствора бромид метилмагния в диэтиловом эфире и смесь оставляли перемешиваться при охлаждении на ледяной бане в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 4,5 ч. Добавляли еще 1 экв. раствора бромид метилмагния и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 20,5 ч. Снова добавляли еще 1 экв. раствора бромид метилмагния и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 22 ч. Реакционную смесь смешивали с насыщенным водным раствором хлорида аммония, перемешивали и экстра-

гировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Это обеспечило 790 мг остатка, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ. Это обеспечило 234 мг указанного в заголовке соединения и 164 мг фракции продукта, который перемешивали с диэтиловым эфиром. После фильтрации всасыванием с последующим высушиванием получали дополнительные 146 мг указанного в заголовке соединения.

Общий выход: 398 мг (56%).

Эта процедура не подходит для производства в крупных масштабах по следующим причинам.

Следует избегать использования диэтилового эфира из-за его низкой точки воспламенения и ее высокого взрывного потенциала.

Использовали сравнительно дорогостоящий бромид метилмагния 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.

В технических масштабах хроматографического разделения следует избегать, так как обычно требуется массовое неэкономичное потребление органических растворителей.

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

Неожиданно было обнаружено, что соединение формулы (V) может быть получено со значительно более высоким выходом, если вместо этого используют хлорид метилмагния в ТГФ. Реакция протекает с меньшим количеством побочных продуктов, которые, используя метод исследования, описанный в WO 02016/083433, должны быть удалены с помощью препаративной ВЭЖХ. Было обнаружено, что реакция протекает лучше всего с применением ТГФ в качестве растворителя. 6 экв. хлорида метилмагния (прибл. 3 М в ТГФ) перемешивают и выдерживают при температуре от -10 до -15°C. В течение 1-2 ч (предпочтительно 1,75 ч) соединение (V) добавляют по каплям к смеси в виде раствора в ТГФ. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при указанной температуре. Затем холодную реакционную смесь гасят путем дозирования в водный раствор лимонной кислоты. Полученную смесь интенсивно перемешивают. Фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют посредством этилацетата. Объединенные органические фазы промывают при помощи воды. Осуществляют замену растворителя на этанол. Полученный раствор нагревают до 31-32°C и перемешивают. Неочищенный продукт кристаллизуют путем добавления воды в течение 1 ч. Полученную суспензию затем охлаждают до 20°C в течение 1 ч, сырой продукт выделяют путем фильтрации и промывают смесью из этанола и воды. Сырой продукт сушат.

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

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

Примечательно, что изобретателями был обнаружено, что реакция алкилирования соединения (IIa) в (I) давала наилучшие результаты, когда применяли только 4.5-6 экв. основания (N,N-дициклогексилламин или триэтиламин, предпочтительно N,N-диизопропилэтиламин). Также изобретатели обнаружили, что оказалось выгодным одновременное и медленное добавление раствора соединения (VI) в толуоле (15-40 мас.%; предпочтительно 25 мас.%). Когда добавление осуществляют одновременно, то в реакционной смеси должен присутствовать небольшой избыток основания, чтобы алкилирование продолжалось лучше всего. Также возможно медленно добавлять раствор соединения (VI) в неполярном углеводородном растворителе, в частности толуоле, к смеси из (IIa) и органического основания в том же неполярном углеводородном растворителе. Для этой реакции толуольный раствор соединения (VI) был приготовлен в соответствии с оптимизированной процедурой в отношении безопасности и обработки, поскольку (VI) подвержено экзотермическому разложению. Таким образом, (IIa) суспендируют в толуоле (прибл. 6,5 объемов) и нагревают до 100-≥112°C (предпочтительно температура кипения толуола с обратным холодильником в виде внутренней температуры). После полного добавления реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при 100->112°C.

После полного добавления реакционную смесь перемешивали в течение 15-24 ч, предпочтительно 118 ч, чтобы уменьшить количество оставшегося избытка алкилирующего агента (VI). Затем реакционную смесь охлаждают до температуры 40°C и концентрируют в вакууме.

Затем реакционную смесь охлаждают до 40°C и концентрируют. Последовательность фазной экстракции следует за использованием этилацетата, смеси из уксусной кислоты/воды и воды. Органическую фазу концентрируют и осуществляют замены растворителя на изопропанол. Целевой продукт (I) кристаллизуют путем медленного добавления воды. В некоторых случаях оказалось целесообразным затравливать смесь небольшими количествами кристаллов, чтобы получить воспроизводимую кристаллизацию. После длительного перемешивания полученной суспензии продукт выделяют путем фильтрации, промывают смесью из изопропанола и воды и, наконец, водой. Продукт сушат при 50-60°C в вакууме, получая обычно выход 60-90%. Чистота неочищенного продукта обычно составляет 76-89% (площ.% ВЭЖХ; способ D) (70-90 мас.% содержимое) с менее чем 6% (ВЭЖХ) N1-региоизомера. Тем не менее, эта обработка оказалась сложной в крупном масштабе (1,2 кг), так как содержание продукта было ниже, чем содержание, полученное в лабораторных условиях (вплоть до 61 мас.%; 71 площ.% ВЭЖХ; способ C; 76 площ.% ВЭЖХ; способ D).

Сырой продукт может быть очищен путем повторной кристаллизации из смеси толуол/ацетон, аналогично процедуре кристаллизации, применяемой после реакции соединения (V) в (I). В этот момент изобретатели обнаружили, что для достижения оптимальных результатов выгодно добавлять активированный уголь (0.1-0.4 экв.). Таким образом, соединение (I) получают с чистотой от 95 до >99 площ.% ВЭЖХ.

Получение вещества GMP, которое также будет использовано в клинических испытаниях, требует стадии дополнительной очистки. Более того, поскольку активный фармацевтический ингредиент будет использован для производства таблеток, то требуется процедура, которая воспроизводимо обеспечивает идентичную кристаллическую форму. Неожиданным образом определенная кристаллическая форма может быть установлена путем перекристаллизации с этанолом и водой. Для фильтрации сGMP соединение сначала растворяют в этаноле, пропускаемом через фильтр дисперсных частиц, и после этого кристаллизуют путем добавления воды. Чистый продукт обычно получают в 35-56% с высокой чистотой и содержанием.

Поскольку описанная выше обработка привела к отклонениям содержания при применении в более широких масштабах, изобретатели искали более эффективную обработку и очистку.

Неожиданно было обнаружено, что н-бутилацетат оказался пригодным в качестве растворителя для эффективной очистки путем кристаллизации неочищенного соединения (I). Поэтому н-бутилацетат использовали и как растворитель в экстракционной обработке, так и в качестве растворителя для кристаллизации. Кристаллизацию осуществляли с применением цикла тепло-холод, который, в частности, обеспечивал вещество, которое можно было легко обработать для фильтрации. Понятие "цикл тепло-холод" в вышеупомянутом смысле означает, что неочищенное вещество растворяли в н-бутилацетате при прибл. 93°C, выдерживали при этой температуре в течение 1 ч, затем охлаждали до 83°C в течение 30 мин. При этой температуре вещество начинало кристаллизоваться, необязательно добавляли затравочные кристаллы. 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 цикл тепло-холод оказался существенным для получения легко фильтруемого вещества. Используя эту процедуру, соединение (I) было получено с высокой степенью чистоты (>97 площ.%) и дает >50%. Эта процедура была успешно выполнена в масштабе 1 кг и 18 кг.

Для достижения качества сGMP (современная надлежащая производственная практика) путем снижения количества потенциально генотоксического соединения (VI) в конечном продукте (I) до приемлемого уровня (<20 ч./млн) и для получения определенной кристаллической формы соединение (I) растворяли в этаноле при 55°C и раствор подвергали осветляющей фильтрации. Затем раствор нагревали до 65°C и добавляли воду в течение периода времени, который аналогичен тому, который описывается математическим уравнением кубической кривой дозирования

*(количество воды, добавляемое по сравнению с временем добавления):

$$m(t) = (m_{\text{общее}}) \times \left(\frac{t}{t_B}\right)^3 + m_{\text{начальн.}}$$

где

$m(t)$ = количество H₂O в сравнении со временем добавления (кг),

$m_{\text{общее}}$ = общее количество H₂O, добавленное посредством кубического добавления (кг),

$m_{\text{начальн.}}$ = количество воды, присутствующей до начала кубического добавления (кг),

t = время (ч),

t_B = общее время добавления (ч).

*Принцип кривой кубического дозирования описан у S. Kim et al. в Org. Process Res. Dev. 2005, 9, 894.

Добавление воды к раствору соединения (I) в этаноле при 65°C в течение вышеописанного временного режима ("кубическая кривая дозирования") приводит к частицам продукта, которые характеризуются значительно большими размерами кристаллов (см. фиг. 7), 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, описанного уравнением линейной функции ($y=a \times z+b$), т.е. "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 желаемые свойства, необходимые для приготовления фармацевтической композиции, такой как таблетка (см. "Экспериментальный раздел: Отражения РПД") с высокой степенью чистоты (>97 площ.%) и высоким выходом (>90%).

Новая процедура кристаллизации обеспечивает преимущество в отношении фильтрации и оперативной обработки кристаллического вещества, полученного в соответствии с вышеописанным протоколом ("кубическая кривая дозирования"). Таким образом, кристаллы, полученные посредством процедуры кристаллизации "кубической кривой дозирования", показали превосходные фильтрационные свойства, такие как меньшее количество остаточной влаги ($w_f=28$ мас.%) после фильтрации, более низкую устойчивость фильтровальной лепешки ($\alpha=2.1 \times 10^{-2}$) и значительно более высокую объемную скорость потока ($v_f=12,484$ л/м²ч.), чем кристаллы, полученные по процедуре кристаллизации "линейного добавления воды" ($w_f=37$ мас.%; $\alpha=8.6 \times 10^{12}$ м⁻²; $v_f=3,306$ л/м²ч.). Значения α - и v_f - определяли в стандартизованном эксперименте по фильтрации, аналогичном руководству VDI 2762, часть 2, датированному декабром 2010. Остаточную влажность определяли в сушильном шкафу (Heraeus vacutherm, 30 мбар, 50°C, в течение ночи) и при помощи Галогенного анализатора влажности 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", определяют 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.

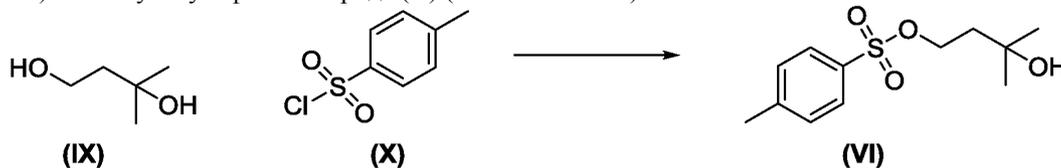
Наиболее часто используемые исходные параметры при описании распределения частиц по размерам представляют собой значения x (x_{10} , x_{50} и x_{90}), которые представляют собой точки пересечения для 10%, 50% и 90% совокупной массы. Значения x можно рассматривать как диаметр сферы, который делит массу образцов на заданный процент, когда частицы расположены на основе возрастающей массы. Например, x_{10} представляет собой диаметр, при котором 10% массы образца состоит из частиц с диаметром, меньшим этого значения. x_{50} представляет собой диаметр частицы, что 50% массы образца меньше, чем 50% массы образца больше.

Эта процедура хорошо совместима с техническими масштабами.

Продукт, полученный из этой процедуры кристаллизации, обладает желаемыми свойствами, необходимыми для приготовления фармацевтической композиции, такой как таблетка (см. "Экспериментальную часть: Отражения РПД"). Кристаллическое вещество, полученное с помощью описанной выше процедуры кристаллизации, демонстрирует хорошую стабильность при хранении. Его также можно легко микронизировать без потери его кристаллических свойств.

Следует подчеркнуть, что N2-селективное алкилирование комплексно функционализированного индазола с применением алкилирующего агента, несущего реакционноспособные функциональные группы, помимо уходящей группы, является новым, без прецедента в литературных источниках и, следовательно, представляет собой научно значимое изобретение для получения таких образцов замещения.

В предыдущих неселективных реакциях алкилирования в качестве алкилирующего агента использовали 4-бром-2-метилбутан-2-ол (CAS № 35979-69-2). Трудно получить большие количества этого вещества, так что это соединение не представляет собой практически осуществимый вариант в промышленном масштабе. Поэтому изобретатели решили перейти на соответствующий тозилат (VI) (CAS № 17689-66-6), который может быть получен из легкодоступного 3-метилбутан-1,3-диола (IX) (CAS № 2568-33-4) и *n*-толуолсульфонилхлорида (X) (CAS № 98-59-9).

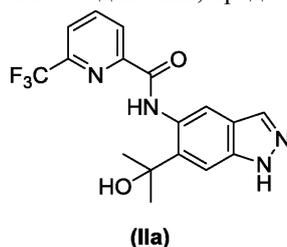


Примечательно, что изобретателями было обнаружено, что реакцию можно проводить при очень высокой концентрации (IX) в дихлорметане (всего 5.8-6 объемов). Соединение (IX) сначала смешивают с триэтиламинем и 4-диметиламинопиридином (CAS № 1122-58-3) в дихлорметане (2 объема) при 20-25°C. Эту реакционную смесь охлаждают до 0±5°C. Раствор (X) в дихлорметане (2-2,1 объема) добавляют в течение 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 доводят до 1.5-2. Фазы разделяют. Полунасыщенный водн. раствор NaCl добавляют к органической фазе и pH доводят до 7-7,5 с применением насыщенного водн. раствора NaHCO₃. Фазы разделяют и органическую фазу концентрируют с применением роторного испарителя. В техническом масштабе (1,5 кг исход-

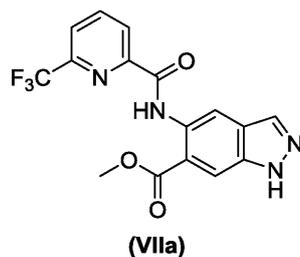
ного материала (IX)) повторно определенные количества дихлорметана добавляют к остатку и выпаривают, чтобы удалить оставшуюся воду. Соединение получали в виде от слегка желтого до бесцветного вязкого масла с выходами от 90-98% и чистотой обычно около 90 площ.% ВЭЖХ.

Примечательно, что измерения ДСК на (VI) показали, что соединение подвержено экзотермическому разложению при температуре около 100°C. Было доказано, 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 соединение (VI) может быть получено непосредственно 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 добавляют 1,1 экв. триэтиламина, затем 0,05 экв. 4-диметиламинопиридина. Высококонцентрированный раствор соединения (X) в толуоле (1,6 объема) добавляют по каплям к реакционной смеси при 0°C в течение 2 ч. Перемешивание продолжают в течение 12-18 ч (предпочтительно 15 ч) при 0°C. Осадок (триэтиламмония хлорид) 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 процедура позволяет избежать воздействия соединения (VI) нагреванию, кислоте и большого избытка основания. Так как раствор толуола соединения (VI) телескопирован и используется непосредственно после фильтрации в реакции N2-селективного алкилирования соединения (IIa) в (I), это оказалось решающим для окончательной чистоты соединения (I), чтобы выполнить требования к чистоте cGMP, что применяют незначительный избыток 3-метилбутан-1,3-диола (IX) к п-толуолсульфонилхлориду (X) для получения раствора соединения (VI) и для обеспечения того, что только очень небольшие количества (X) (<0.05 площ.%, ВЭЖХ) все еще присутствуют в растворе. Чтобы наилучшим образом контролировать стехиометрию соединения (IX) по сравнению с (X), на первой стадии относительное гигроскопическое соединение (IX) выгодно подвергнуть азеотропной перегонке с толуолом для удаления воды.

Получения соединений с общей формулой (II) описаны в WO 2015/091426. Этот новый способ в соответствии с изобретением сфокусирован на соединении, представленном формулой (IIa):



В опубликованной патентной заявке WO 2015/091426 описанное соединение (IIa) получают путем реакции сложного метилового эфира (VIIa) с раствором бромида метилмагния в простом диэтиловом эфире.



После обработки сырой продукт подвергают очистке колоночной хроматографией, обеспечивая соединение (IIa) с 45% выходом.

Эта процедура не подходит для получения (IIa) в техническом масштабе из-за следующих недостатков.

Следует избегать применения диэтилового эфира из-за его низкой точки воспламенения и его взрывоопасного потенциала.

Относительно дорогостоящий бромид метилмагния применяли вместо более общего хлорида метилмагния, который легче получить.

В технических масштабах хроматографического разделения следует избегать, так как обычно требуется массовое неэкономичное потребление органических растворителей.

Процедура кристаллизации не была описана. Согласно обычной практике в исследовательских лабораториях соединение формулы (IIa) выпаривали досуха. Эта операция невозможна в технических масштабах.

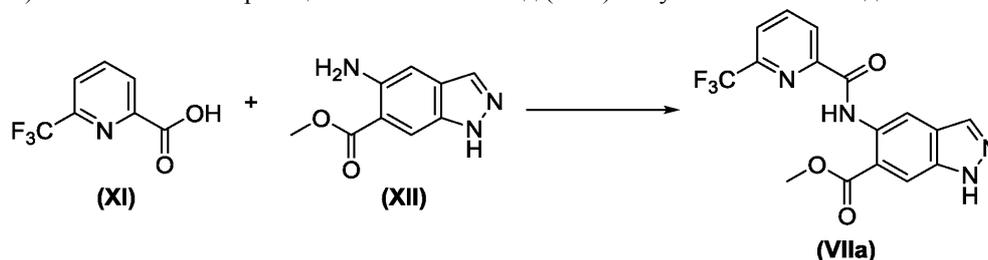
Неожиданно было обнаружено, что соединение формулы (IIa) может быть получено со значительно более высоким выходом, если вместо этого используют хлорид метилмагния и хлорид лития (2:1) в ТГФ.

Реакции протекали с меньшим количеством побочных продуктов, которые используя старый способ, описанный в WO 2015/091426, также должны были быть удалены с помощью трудоемкой колоночной хроматографии. Было обнаружено, что реакция протекает лучше всего с применением именно ТГФ в качестве растворителя. Перемешивают от 6 до 10 экв. хлорида магния (прибл. 3 М в ТГФ) и от 3 до 5 экв. хлорида лития и выдерживают при от -10 до 0°C. В течение 1-3 ч, предпочтительно 2 ч, соединение (VIIa) выпускают по каплям в смесь в виде раствора в ТГФ. Реакционную смесь перемешивают в течение от 5 до 30 мин в указанном интервале температур и после этого гасят, выливая в воду. Полученную смесь интенсивно перемешивают. Затем значение pH смеси доводят прибл. до 4 путем добавления минеральной или органической кислоты (предпочтительно лимонной кислоты) и этилацетата. Фазы разделяли и органическую фазу несколько раз промывали рассолом (водный раствор хлорида натрия). Полученный органический раствор подвергали перегонке растворителя с толуолом путем дистилляции. Во время этого процесса соединение (IIa) начинало кристаллизоваться и его можно было выделить путем фильтрации. Осадок сушили при повышенной температуре (50-60°C) в вакууме. Как правило, выходы на этой стадии находились в диапазоне 80-96% и чистота между 95-99 площ.% ВЭЖХ; способ А, см. экспериментальную часть).

Для получения вещества качеством в соответствии с современной надлежащей производственной практикой (сGMP) оказалось выгодным окончательно перемешать этот продукт в смеси из изопропанол/вода (1:1; от 2 до 10 объемов по отношению к исходному веществу). Вещество перемешивают в течение 1-5 ч, предпочтительно 3 ч. Затем его фильтруют и дважды промывают небольшими количествами смеси 1:1 изопропанол/вода. Продукт сушат при повышенной температуре (50-60°C) под вакуумом. Как правило, достигается выход >90% и чистота >97 площ.% (ВЭЖХ; метод А).

В последующих примерах в экспериментальном разделе также описан вариант (см. пример №2, вариант №3), в котором после обработки активированным углем осуществляют замену растворителя непосредственно на изопропанол. Продукт кристаллизуют путем добавления воды. Таким способом, непосредственно получают продукт с очень высокой чистотой.

Получение соединения формулы (VIIa) было также описано в патентной заявке WO 2015/091426. Таким образом, 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (XI) (CAS №: 21190-87-4) сочетали с анилином (XII) (метил-5-амино-1H-индазол-6-карбоксилат; CAS №: 1000373-79-4) с применением 3-оксид-гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиримидиния (CAS №: 148893-10-1) в качестве агента реакции сочетания. Амид (VIIa) получали с 84% выходом.



Исходя из соображений безопасности процесса, масштабирование реагентов сочетания на основе урония невозможно из-за их взрывного потенциала. Поэтому необходимо было найти альтернативный метод сочетания. Безопасный и масштабируемый способ получения амида (VIIa) основан на применении ТЗР (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксафторфосфоринан-2,4,6-триоксид; CAS №: 68957-94-8) в качестве агента реакции сочетания.

Реакция протекает ровно и дает амид (VIIa) с высокими выходами. В способе в одном реакторе, карбоновая кислота (XI) (наилучшим образом применяемая с небольшим дефицитом соединения (XI) по отношению к анилину (XII), прибл. 0.90-0.95 экв.) помещают вместе с 1,5 экв. N,N-диизопропилэтиламина в 7-16 объемов ТГФ. После этого медленно добавляют 2 экв. ТЗР (50 мас.% раствора 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 устанавливали водн. раствором карбоната натрия или в качестве альтернативы раствором гидроксида аммония до 7,5. Полученную суспензию затем (когда для реакции использовали только 7 объемов ТГФ) нагревали до температуры окружающей среды и фильтровали. Продукт промывали водой и этанолом и сушили в вакууме при 45°C. В случае 16 объемов ТГФ, смесь ТГФ/этилацетат в значительной степени отгоняли (200 мбар, 45-50°C внутренняя температура). После этого добавляли воду и этанол и pH устанавливали 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 при помощи фильтрации и после этого промывали смесью из этанола и воды и в конце сушили в вакууме при 45°C. В ходе этого процесса обычно получали высокие выходы между 84-96%. Во всех случаях чистота составляла >98 площ.% (ВЭЖХ; методы А & В).

В некоторых случаях, в особенности когда применяли анилин (XII) плохого оптического качества (например, темно-коричневого цвета) в качестве исходного вещества, оказалось выгодным проводить обработку активированным углем. Эта процедура описана в следующем разделе.

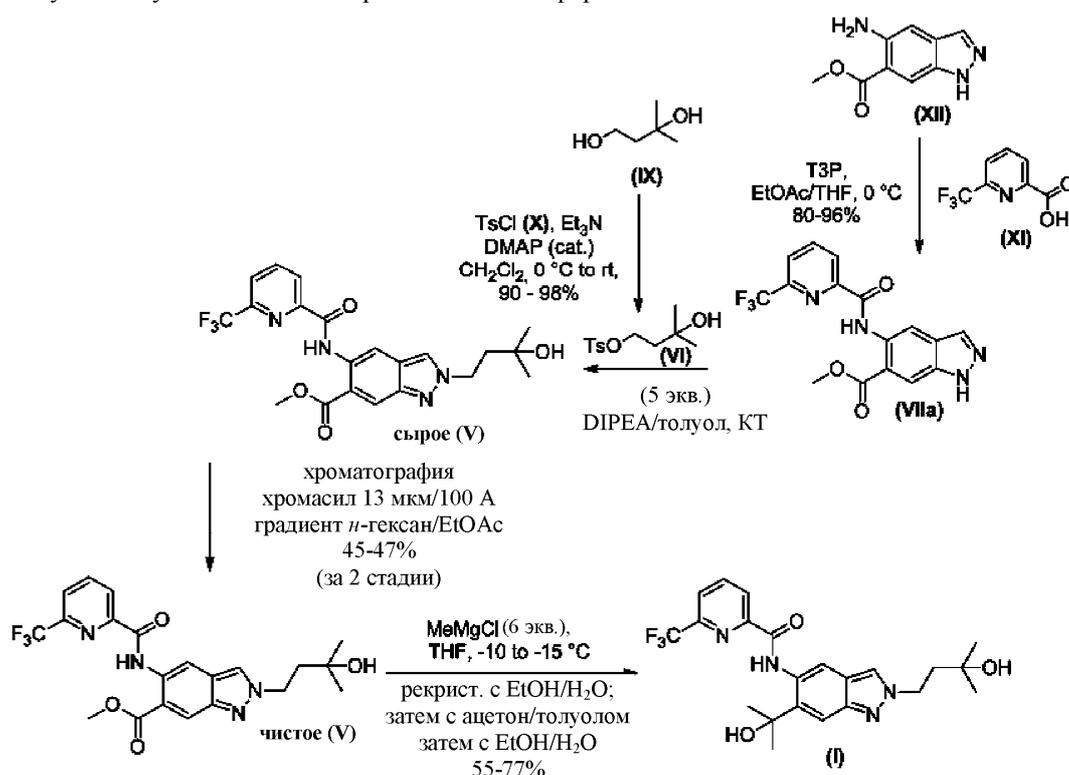
Неочищенный амид (VIIa) растворяли в смеси из метанола и ТГФ (2:1) и добавляли активированный уголь. Смесь нагревали до 60-65°C в течение 1-1.5 ч. Активированный уголь отфильтровывали и фильтрат концентрировали (до 2 объемов относительно исходного материала). Добавляли воду, и продукт выпадал в осадок, его фильтровали, промывали и сушили при 55-60°C (в вакууме).

Соединения (XI) и (XII) описаны в литературных источниках и оба являются коммерчески доступными в больших количествах.

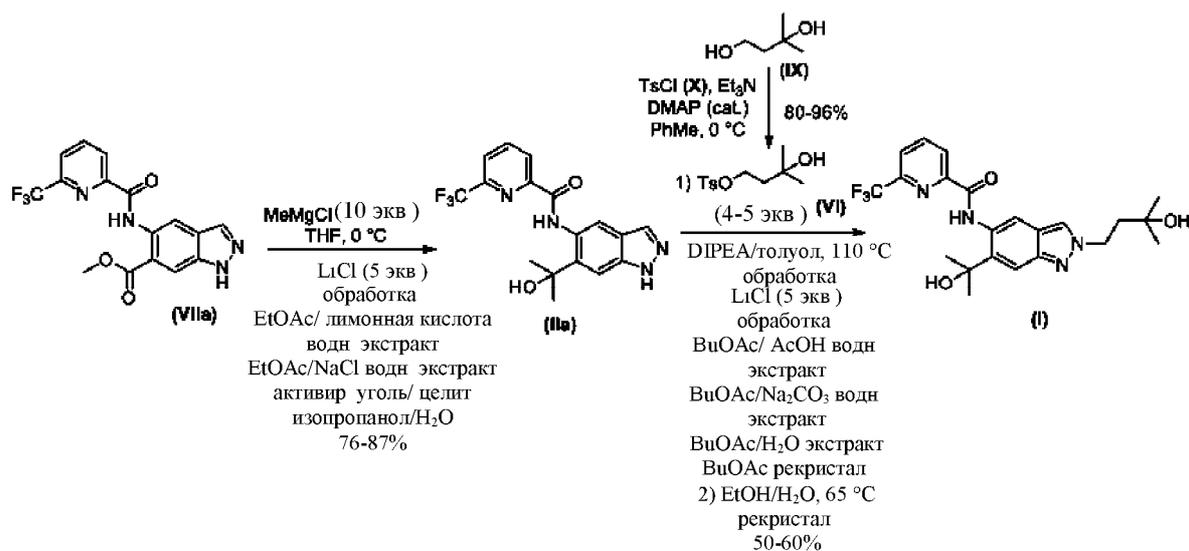
XI: Cottet, Fabrice; Marull, Marc; Lefebvre, Olivier; Schlosser, Manfred, *European Journal of Organic Chemistry*, 2003, 8 стр. 1559-1568; Carter, Percy H.; Cherney, Robert J.; Batt, Douglas G.; Duncia, John V.; Gardner, Daniel S.; Ko, Soo S.; Srivastava, Anurag S.; Yang, Michael G. Patent: US 2005/54627 A1, 2005; Ashimori; Ono; Uchida; Ohtaki; Fukaya; Watanabe; Yokoyama *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1990, т. 38, 9 стр. 2446 - 2458 XII: Nissan Chemical Industries, Ltd.; CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, EP2045253 A1, 2009.

Оценка общих способов.

На представленных ниже схемах изображены общие синтезы чистого продукт (I) из анилина (XII). При расчете с наилучшими выходами, достигнутыми для каждой стадии, общий средний выход приблизительно 35% получается для пути посредством N2-селективного получения соединения (V). Это также включает установку окончательной кристаллической формы.



Синтетический путь посредством (IIa) полного исключения очистки колоночной хроматографией и обеспечивающий целевое соединение (I) с очень высокой чистотой (>98 площ.%; метод C) и определенной формой и размером кристаллических иголок (см. фиг. 7). Общий выход выше полученного после использования синтетического пути через (V): общий средний выход приблизительно в 42%.



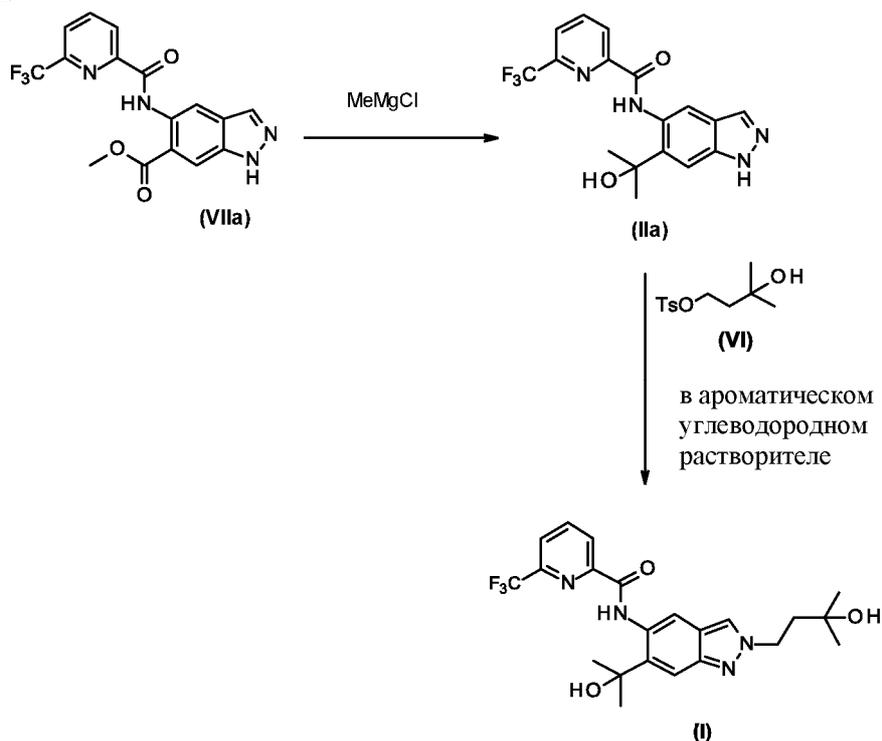
При сравнении этих общих выходов с опубликованными данными из уровня техники принимают во внимание

- 1) амидное сочетание (получение vi): 84 % выход;
- 2) реакцию Гриньяра с последующей хроматографической очисткой:
реакция Гриньяра на (VIIa): 45 % выход; на (V): 56 % выход;
- 3) алкилирование с 4-бром-2-метилбутан-2-олом аналогично способам, известным специалисту в данной области техники, с последующей хроматографической очисткой:
алкилирование (VIIa): 37% выход; алкилирование (IIa): 26 % выход,
преимущества новых способов становятся весьма очевидными:
в способе из известного уровня техники может быть достигнут общий выход только 9.8 - 17.4%, при этом не включается установка окончательной формы кристаллической иглы.

В заключение, новые способы в соответствии с изобретением обеспечивают соединение (I) с 2.4 (путь через (V)) до 4.3 раза (путь через (IIa)) выше общие выходы по сравнению с известным уровнем техники. Кроме того, они включают направленное и воспроизводимое получение определенной формы и размера кристаллической иглы (см. фиг. 7).

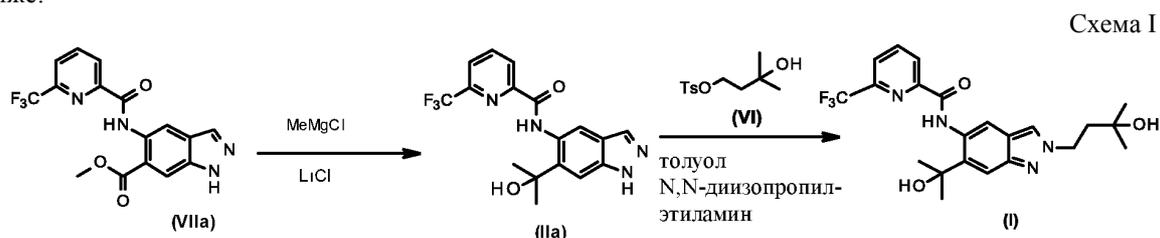
Поэтому, в первом аспекте, настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) при помощи следующих стадий, представленных на схеме реакций IA ниже:

Схема IA.

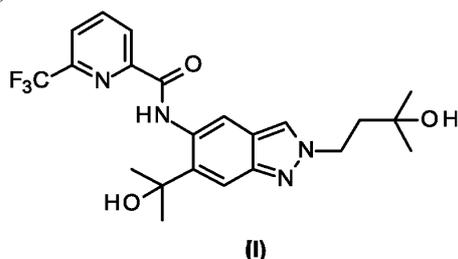


В одном варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к способу по-

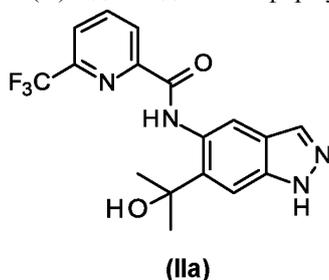
лучения соединения формулы (I) при помощи следующих стадий, представленных на схеме реакций I ниже:



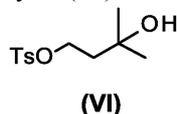
В одном варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I):



включающему следующую стадию (A): где соединение формулы (IIa):



вступает в реакцию с соединением формулы (VI):

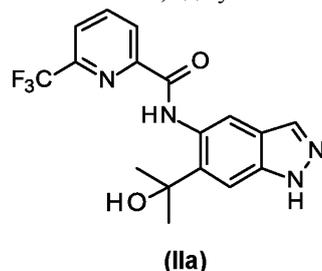


необязательно в присутствии органического основания, в частности слабого основания, такого как третичный амин, такой как, например, N,N-диизопропилэтиламин необязательно в ароматическом углеводородном растворителе, таком как, например, толуол, ксилол и мезитилен, тем самым обеспечивая указанное соединение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

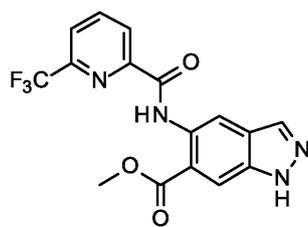
В одном варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), как описано выше, где указанный ароматический углеводородный растворитель толуол.

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

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



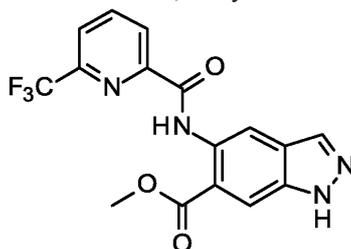
получают при помощи следующей стадии (B), где соединение формулы (VIIa)



(VIIa)

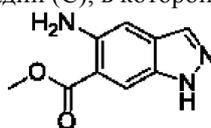
вступает в реакцию с восстановительным метилирующим агентом, таким как, например, метилметаллический агент, такой как галоген метилмагния, такой как хлорид метилмагния необязательно в присутствии галогенида щелочного металла, такого как, например, хлорид лития, тем самым обеспечивая указанное соединение формулы (IIa).

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



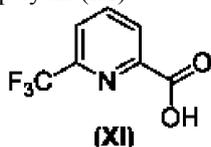
(VIIa)

получают при помощи следующей стадии (C), в которой соединение формулы (XII):



(XII)

вступает в реакцию с соединением формулы (IX):



(XI)

необязательно в присутствии органического основания, в частности слабого органического основания, такого как, например, третичный амин, такой как N,N-диизопропилэтиламин

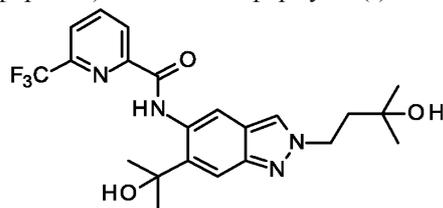
необязательно в присутствии реагента сочетания, такого как 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид (ТЗР), например,

тем самым обеспечивая указанное соединение формулы (VIIa).

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

В одном варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), как описано выше, где указанное соединение формулы (I) находится в форме кристаллических игл, которые соответствуют гидрату (форма A) соединения формулы (I).

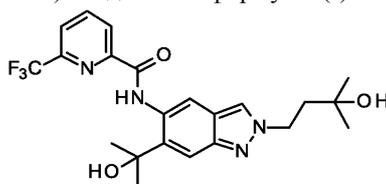
В соответствии со вторым аспектом настоящее изобретение относится к кристаллической форме, которая соответствует гидрату (форма A) соединения формулы (I)



(I)

который получают способом, как описано выше.

В соответствии со вторым аспектом настоящее изобретение относится к кристаллической форме, которая соответствует гидрату (форма А) соединения формулы (I)



(I)

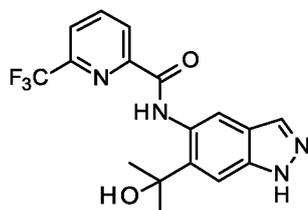
В соответствии со вторым аспектом настоящее изобретение относится к кристаллической форме, которая соответствует гидрату (форма А), как описано выше, имеющему максимумы пиков порошковой рентгеновской дифракции [$^{\circ}2\Theta$] (медь (Cu)), как следует ниже.

Таблица 1. Порошковая рентгеновская дифракция гидрата, ангидрата и формамидного сольвата соединения (I)

Отражения [максимум пиков $^{\circ}2\Theta$]		
Гидрат	Ангидрат	Формаимид-сольват
6.2	8.6	5.5
7.9	10.3	9.7
9.4	12.2	10.0
10.8	12.7	10.4
12.5	13.1	10.5
13.0	13.5	11.5
13.8	14.2	11.7
15.0	14.6	12.0
15.3	15.4	13.9
15.5	15.7	14.7
15.7	16.3	15.3
16.0	17.3	15.5
16.3	18.3	15.8
17.0	18.8	16.2
18.0	19.4	16.6
18.2	19.8	17.2
18.7	19.9	17.7
19.3	20.3	17.9
20.1	21.0	18.0
20.3	21.4	18.5
20.8	21.8	18.5
21.0	22.2	18.7
21.4	23.7	19.2
21.7	24.5	19.3
22.9	25.0	19.4
23.4	25.2	19.5
24.0	25.7	19.7
24.3	25.9	20.0
25.1	26.1	20.1
25.3	27.0	20.3
25.7	27.3	20.5
26.6	27.5	20.7
27.1	28.4	20.9
27.6	28.7	21.1
28.4	28.9	21.3
28.4	29.3	21.7
28.7	29.5	22.0
29.0	30.4	22.2
29.8	30.7	22.4
30.1	31.0	22.8
30.3	31.7	23.0
31.1	32.1	23.6
31.4	32.3	23.9
31.7	33.0	24.1
32.0	33.2	24.4
32.4	33.8	24.6
33.0	34.0	25.0

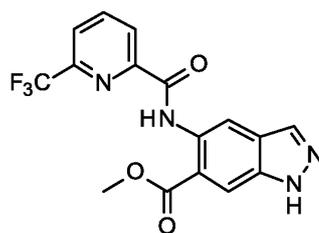
33.2	34.3	25.4
33.4	34.6	25.6
33.8	35.0	26.2
34.5	35.1	26.6
34.8	35.8	27.0
35.1	36.1	27.4
35.9	36.4	27.9
37.0	36.8	28.3
37.1	37.0	28.6
37.4	37.2	28.9
37.5	37.4	29.3
38.0	37.6	29.9
38.3	38.0	30.0
38.5	38.4	30.2
38.8	38.7	30.4
39.1	39.1	30.6
39.3	39.6	30.9
		31.2
		31.6
		32.0
		32.3
		32.5
		32.6
		32.9
		33.1
		33.5
		33.9
		34.9
		35.0
		35.4
		35.8
		36.1
		37.0
		37.6
		37.8
		38.2
		38.5
		38.8
		39.2
		39.4
		39.6
		39.9

В соответствии с четвертым аспектом настоящее изобретение относится к применению соединения, выбранного из



(IIa)

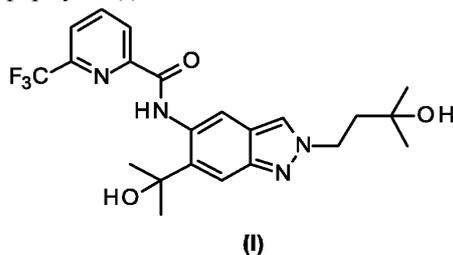
, и



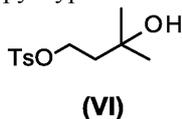
(VIIa)

,

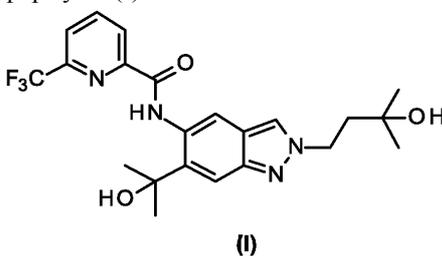
для получения соединения формулы (I)



или кристаллической формы, которая соответствует гидрату (форма А) соединения формулы (I), как описано выше, способом, как описано выше. В соответствии с пятым аспектом настоящее изобретение относится к применению соединения структуры:



для получения соединения формулы (I)



или кристаллические иглы, которые соответствуют гидрату (форма А) соединения формулы (I), как описано выше.

Способ лечения.

Кристаллические формы соединения формулы (I), предпочтительно гидрат в соответствии с изобретением, могут обладать полезными фармакологическими свойствами и их можно применять для профилактики и лечения расстройств у людей и животных. Формы соединения формулы (I) в соответствии с изобретением могут предоставить дополнительную альтернативу лечения и тем самым могут обогатить фармацевтику.

Кристаллические формы соединения формулы (I) в соответствии с изобретением могут быть пригодными для лечения и для профилактики пролиферативных и воспалительных заболеваний, которые характеризуются чрезмерно острой реакцией иммунной системы. В данном случае особенно следует упомянуть о применении кристаллических форм соединения формулы (I) в соответствии с изобретением для лечения и для профилактики неопластических заболеваний, дерматологических заболеваний, гинекологических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний легких, офтальмологических нарушений, неврологических расстройств, нарушений обмена веществ, заболеваний печени, болезней почек, воспалительных заболеваний, аутоиммунных нарушений и боли. В частности, применение кристаллических форм соединения формулы (I) в соответствии с изобретением для лечения и для профилактики лимфом, дегенерация желтого пятна, псориаза, красной волчанки, рассеянного склероза, ХОЗЛ (хронического обструктивного заболевания легких), подагры, НАСГ (неалкогольные стеатогепатиты), фиброза печени, резистентности к инсулину, метаболического синдрома, хронического заболевания почек, нефропатии, спондилоартрита и ревматоидного артрита, эндометриоза и связанной с эндометриозом боли и других связанных с эндометриозом симптомов, в этом контексте должны быть конкретно упомянуты такие как дисменорея, диспареуния, дизурия и дисхезия.

Кристаллические формы соединения формулы (I) в соответствии с изобретением могут быть пригодны для лечения и профилактики боли, в том числе острой, хронической, воспалительной и нейропатической боли, предпочтительно гипералгезии, аллодинии, боли при артрите (таком как остеоартрит, ревматоидный артрит и спондилоартрит), предменструальной боли, боли, связанной с эндометриозом, послеоперационной боли, боли от интерстициального цистита, КРБС (комплексный региональный болевой синдром), невралгии тройничного нерва, боли при воспалении предстательной железы, боли, вызванной травмами спинного мозга, вызванной воспалением боли, боли в пояснице, боли при раке, боли, связанной с химиотерапией, вызванной ВИЧ-инфекцией невропатии, боли, вызванной ожогами и хронической боли.

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики заболеваний, в частности приведенных выше заболеваний, путем применения

эффективного количества по меньшей мере одной из форм соединения формулы (I) в соответствии с изобретением.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение, помимо этого, относится к способу лечения и/или профилактики пролиферативных и воспалительных заболеваний, которые характеризуются чрезмерно острой реакцией иммунной системы, в частности неопластических заболеваний, дерматологических заболеваний, гинекологических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний легких, офтальмологических нарушений, неврологических расстройств, нарушения обмена веществ, заболеваний печени, воспалительных заболеваний, аутоиммунных нарушений и боли путем применения эффективного количества по меньшей мере одной из форм соединения формулы (I) в соответствии с изобретением.

Формы соединения формулы (I), в соответствии с изобретением можно применять отдельно или при необходимости в комбинации с другими активными веществами. Кроме того, настоящее изобретение относится к лекарственным средствам, содержащим по меньшей мере одну из форм соединения формулы (I) в соответствии с изобретением и одно или большее количество других активных веществ, в частности для лечения и/или профилактики указанных выше заболеваний. В качестве пригодных можно упомянуть другие активные вещества.

Можно упомянуть такие активные ингредиенты как антибактериальные (например, пенициллины, ванкомицин, ципрофлоксацин), противовирусные (например, ацикловир, осельтамивир) и противогрибковые (например, нафтифин, нистатин) вещества и гамма-глобулины, иммуномодулирующие и иммунодепрессивные соединения, такие как циклоспорин, Methotrexat®, антагонисты ФНО (например, Humira®, этанерцепт, инфликсимаб), ингибиторы IL-1 (например, анакинра, канакинумаб, рилонацепт), ингибиторы фосфодиэстеразы (например, апремиласт), ингибиторы Jak/STAT (например, тофацитиниб, барицитиниб, GLPG0634), лефлуномид, циклофосфамид, ритуксимаб, белимумаб, такролимус, рапамицин, мофетил микофенолата, интерфероны, кортикостероиды (например, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, бетаметазон), циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; парацетамол, нестероидные противовоспалительные вещества (НПВВ) (аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак, целекоксиб, колхицин).

Для лечения опухолей следует упомянуть следующие: иммунотерапевтические (например, альдеслейкин, алемтузумаб, базиликсимаб, катумаксомаб, целмолейкин, денилейкин дифтитокс, экулизумаб, эдреколомаб, гемтузумаб, ибридумомаб тиуксетан, имиквимод, интерферон-альфа, интерферон бета, интерферон-гамма, ипилимумаб, леналидомид, ленограстим, мифамуртид, отатумумаб, опрелвекин, пицибанил, плериксафор, полисахарид-К, сарграмостим, сипулеуцел-Т, тазонермин, тецелейкин, тоцилизумаб), антипролиферативные вещества, например, но не исключительно амсакрин, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, блеомицин, бусульфан, дактиномицин, доцетаксел, эпирубицин, пепломицин, трастузумаб, ритуксимаб, обинутузумаб, офатумумаб, тозитумомаб, ингибиторы ароматазы (например, экземестан, фадрозол, формастестан, летрозол, анастрозол, ворозол), антиэстрогены (например, хлормадинон, фулвестрант, мепитиостан, тамоксифен, торемифен), эстрогены (например, эстрадиол, полиэстрадиола фосфат, ралоксифен), гестагены (например, медроксипрогестерон, мегестрол), ингибиторы топоизомеразы I (например, иринотекан, топотекан), ингибиторы топоизомеразы II (например, амрубицин, даунорубин, эллиптиния ацетат, этопозид, идарубицин, митоксантрон, тенипозид), активные вещества, содержащие микротрубочки (например, кабазитаксел, эрибулин, паклитаксел, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин), ингибиторы теломеразы (например, иметелстат), алкилирующие вещества и ингибиторы гистондеацетилазы (например, бендамустин, кармустин, хлорметин, дакарбазин, эстрамустин, ифосфамид, ломустин, митобронитол, митолактол, нимустин, преднимустин, прокарбазин, ранимустин, стрептозотозин, темозоломид, тиотепа, треосульфат, трофосфамид, вориностат, ромидепсин, панобиностат); вещества, которые влияют на процессы дифференцировки клеток, такие как абареликс, аминоклотетимид, бексаротин, ингибиторы ММП (пептидные миметики, непептидные миметики и тетрациклины, например, маримастан, BAY 12-9566, BMS-275291, клодронат, приномастан, доксициклин), ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус, зотаролимус), антиметаболиты (например, клофарабин, доксифлуридин, метотрексат, 5-фторурацил, кладрибин, цитарабин, флударабин, меркаптопурин, метотрексат, пеметрексед, ральтитрекс, тегафур, тиогуанин), соединения платины (например, карбоплатин, цисплатин, цисплатин, эптаплатин, лобаплатин, мириплатин, недаплатин, оксалиплатин); антиангиогенные соединения (например, бевацизумаб), антиандрогенные соединения (например, бевацизумаб, энзалутамид, флутамид, нилутамид, бикалутамид, ципротерон, ципротерон ацетат), ингибиторы протеасомы (например, бортезомиб, карфилзомиб, опрозомиб, ONYX0914), агонисты и антагонисты гонадолиберина (например, абареликс, бусерелин, деслорелин, ганиреликс, гозерелин, гистрелин, трипторелин, дегареликс, лейпрорелин), ингибиторы метионин-аминопептидазы (например, производные бенгамида, TNF-470, PPI-2458), ингибиторы гепараназы (например, SST0001, PI-88); ингибиторы против генетически модифицированного белка Ras (например, ингибиторы фарнезилтрансферазы, такие как лонафарниб, типифарниб), ингибиторы HSP90 (например, производные гелдамицина, такие как 17-аллиламиногелдамицин, 17-деметоксигелдамицин (17AAG), 17-DMAG, гидрохлорид ретаспими-

цина, IPI-493, AUY922, ВІВ028, STA-9090, KW-2478), ингибиторы кинезинового белка веретена (например, SB715992, SB743921, пентамидин/хлорпромазин), ингибиторы MEK (митоген-активируемые протеинкиназы) (например, траметиниб, BAY 86-9766 (рефаметиниб), AZD6244), ингибиторы киназ (например: сорафениб, регорафениб, лапатиниб, Sutent®, дазатиниб, цетуксимаб, BMS-908662, GSK2118436, AMG 706, эрлотиниб, гефитиниб, иматиниб, нилотиниб, пазопаниб, ронициклиб, сунитиниб, вандетаниб, вемурафениб), сигнальные ингибиторы хеджего (например, циклопамин, висмодегид), ингибитор ВТК (тирозинкиназа Брутона) (например, ибрутиниб), ингибитор JAK/pan-JAK (Янус-киназа) (например, SB-1578, барицитиниб, тофацитиниб, пакритиниб, момелотиниб, руксилитиниб, VX-509, AZD-1480, TG-101348), ингибитор PI3K (например, BAY 1082439, BAY 80-6946 (копанлисиб), ATU-027, SF-1126, DS-7423, GSK-2126458, бупарлисиб, PF-4691502, BYL-719, XL-147, XL-765, иделалисиб), ингибиторы SYK (тирозин-киназа селезенки) (например, фостаматиниб, Excellair, PRT-062607), генная терапия p53, бисфосфонаты (например, этидронат, клодронат, тилудронат, памидронат, алендроновая кислота, ибандронат, ризедронат, золедронат). Для комбинации, могут быть также перечислены следующие активные вещества в качестве примеров, а не исключительно: ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, доксорубин в сочетании с эстроном, винкристин, хлорамбуцил, флударабин, дексаметазон, кладрибин, преднизон, 131I-chTNT, абиратерон, акларубицин, алитретиноин, фолатин, фолатин кальция, левофолинат кальция, капецитабин, кармофур, клодроновая кислота, ромиплостим, кризантаспаза, дарбепоедин альфа, децитабин, деносуаб, хлорид диброспидия, элтромбопаг, эндостатин, эпитиостанол, эпоэтин альфа, филграстим, фемемустин, нитрат галлия, гемцитабин, глутоксим, дигидрохлорид гистамина, гидроксикарбамид, импросульфамид, иксабепилон, ланреотид, лентинан, левамизол, лизурид, лонидамин, мазопрокол, метилтестостерон, метоксзалаен, метил-аминолевулилат, мильтефозин, митогуазон, митомицин, митотан, неларабин, нимотузумаб, нитракрин, омепразол, палифермин, панитумумаб, пераспаргаза, ПЭГ эпоэтин бета (метокси-ПЭГ эпоэтин бета), пегфилграстим, пег-интерферон альфа-2b, пентазоцин, пентостатин, перфосфамид, пирарубицин, пликамицин, полиглумам, порфирин натрия, пралатрексат, хинаголид, разоксан, сизофиран, собузоксан, глицидидазол натрия, тамибаротен, комбинация тегафура и гимерацил и отерацил, тестостерон, тетрофосмин, талидомид, тимальфазин, трабектедин, третиноин, трилостан, триптофан, убенимекс, вапреотид, стеклянные микрошарики иттрия-90, циностаин, стимуламер циностаина.

Для лечения опухолей также пригодны комбинация немедикаментозной терапии, такой как химиотерапия (например, азацитидин, белотекан, эноцитабин, мелфалан, валрубицин, винфлуин, зорубицин), лучевая терапия (например, зерна I-125, зерно палладий-103, хлорид радия-223) или фототерапия (например, темпорфин, талапорфин), которая сопровождается лечением лекарственными средствами с ингибиторами IRAK4 в соответствии с изобретением или которые, после того как закончилась противоопухолевая терапия, такая как химиотерапия, лучевая терапия или фототерапия, дополняются лечением лекарственными средствами с ингибиторами IRAK4 в соответствии с изобретением.

В дополнение к указанным выше ингибиторы IRAK4 согласно изобретению могут быть также соединены со следующими активными веществами:

активные вещества для терапии болезни Альцгеймера, например ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, донепезил, ривастигмин, галантамин, такрин), антагонисты рецептора NMDA (N-метил-D-аспартат) (например, мемантин); L-DOPA/карбидопа (L-3,4-дигидроксифенилаланин), ингибиторы СОМТ (катехол-О-метилтрансфераза) (например, энтакапон), агонисты дофамина (например, ропинирол, прамипексол, бромкриптин), ингибиторы МАО-В (моноаминоксидазы-В) (например, селегилин), антихолинергические средства (например, тригексифенидил) и антагонисты NMDA (например, амантадин) для лечения болезни Паркинсона; бета-интерферон (IFN-бета) (например, IFN бета-1b, IFN бета-1a Avonex® и Betaferon®), ацетат глатирамера, иммуноглобулины, натализумаб, финголимод и иммунодепрессанты, такие как митоксантрон, азатиоприн и циклофосфамид для лечения рассеянного склероза; вещества для лечения заболеваний легких, например, бета-2-симпатомиметики (например, сальбутамол), антихолинергические средства (например, гликопирроний), метилксантины (например, теофиллин), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (например, монтелукаст), ингибиторы PDE-4 (фосфодиэстеразы типа 4) (например, рофлумиласт), метотрексат, антитела IgE, азатиоприн и циклофосфамид, препараты, содержащие кортизол; вещества для лечения остеоартрита, такие как нестероидные противовоспалительные вещества (НПВВ).

Вдобавок к двум приведенным видам терапии, для ревматоидных нарушений, таких как ревматоидный артрит, спондилоартрит и ювенильный идиопатический артрит, могут быть упомянуты метотрексат и биологические препараты для В-клеточной и Т-клеточной терапии (например, ритуксимаб, абатацепт). Нейротрофические вещества, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, донепезил), ингибиторы МАО (моноаминоксидаза) (например, селегилин), интерфероны и противосудорожные лекарственные средства (например, габапентин); активные вещества для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, такие как бета-блокаторы (например, метопролол), ингибиторы ACE (например, беназеприл), блокаторы рецепторов ангиотензина (например, лосартан, вальсартан), диуретические средства (например, гидрохлортиазид), блокаторы кальциевых каналов (например, нифедипин), статины (например, сим-

вастатин, флувастатин); противодиабетические лекарственные средства, такие как, например, метформин, глиниды (например, натеглинид), ингибиторы DPP-4 (дипептидилпептидаза-4) (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин), ингибиторы SGLT2 (котранспортер 2 натрия/глюкозы), глифлозин (например, дапаглифлозин, эмпаглифлозин), инкретиновые миметики (глюкозо-зависимый инсулинотропный пептид (GIP) и аналоги/агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1)) (например, экзенатид, лираглутид, ликсисанатид), ингибиторы α -глюкозидазы (например, акарбоза, миглитол, воглибиоза) и сульфаниламочевины (например, глибенкламид, толбутамид), сенситизаторы инсулина (например, пиоглитазон) и инсулинотерапия (например, инсулин NPH, инсулин лизпро), вещества для лечения гипогликемии, для лечения диабетов и метаболического синдрома. Препараты для снижения уровня липидов, например фибраты (например, безафибрат, этофибрат, фенофибрат, гемфиброзил), производные никотиновой кислоты (например, никотиновая кислота/ларопирант), эзетимиб, статины (например, симвастатин, флувастатин), аниониты (например, колестирамин, колестипол, колесевелам). Активные вещества, такие как мезалазин, сульфасалазин, азатиоприн, 6-меркаптопурин или метотрексат, пробиотические бактерии (Mutaflo, VSLN³®, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus plantarum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *Bifidobacterium infantis* 35624, *Enterococcus fecium* SF68, *Bifidobacterium longum*, *Escherichia coli* Nissle 1917), антибиотики, например ципрофлоксацин и метронидазол, противодиабетические лекарственные средства, например лоперамид, или слабительные средства (бисакодил) для лечения хронических воспалительных нарушений кишечника. Иммунодепрессанты, такие как глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные вещества (НПВВ), кортизон, хлорохин, циклоспорин, азатиоприн, белимумаб, ритуксимаб, циклофосфамид для лечения красной волчанки. В качестве примера, но не исключительно, ингибиторы кальциневрина (например, такролимус и циклоспорин), ингибиторы деления клеток (например, азатиоприн, мофетила микофенолат, микофеноловая кислота, эверолимус или сиролимус), рапамицин, базиликсимаб, даклизумаб, антитела анти-CD3, анти-T-лимфоцитарный глобулин/антилимфоцитарный глобулин для трансплантации органов. Аналоги витамина D3, например кальцитриол, такальцитол или кальцитриол, салициловая кислота, мочевины, циклоспорин, метотрексат, эфализумаб для дерматологических нарушений.

Фармацевтические композиции.

Кристаллические формы соединения формулы (I) могут обладать системной и/или местной активностью. Для этой цели они могут быть введены пригодным способом, например пероральным, парентеральным, внутривенным, назальным, сублингвальным, лингвальным, буккальным, ректальным, дермальным, трансдермальным, конъюнктивальным или ушным путем, или в виде имплантата или стента.

Кристаллические формы соединения формулы (I) можно вводить в лекарственных формах, пригодных для этих путей введения.

Для перорального введения можно приготовить кристаллические формы соединения формулы (I) в виде лекарственных форм, известных из уровня техники, которые доставляют соединения в соответствии с изобретением быстро и/или измененным образом, такие как, например, таблетки (не покрытые или покрытые оболочкой таблетки, например, имеющие устойчивые к желудочному соку покрытия или покрытия, которые растворяются с задержкой, или нерастворимые покрытия, которые контролируют высвобождение), таблетки, которые быстро распадаются в ротовой полости, пленки/пластинки, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки, покрытые сахарной оболочкой, гранулы, pellets, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы. Соединения в соответствии с изобретением можно включить в указанные лекарственные формы в кристаллической, и/или аморфизированной, и/или растворенной форме.

Парентеральное введение может быть осуществлено, исключая стадию всасывания (например, внутривенным, внутриартериальным, внутрисердечным, интраспинальным или интралюмбарным способом) или с включением стадии всасывания (например, внутримышечным, подкожным, внутрикожным, подкожным или внутрибрюшинным способом). Формами применения, пригодными для парентерального введения, в частности, являются составы для инъекций и инфузий в виде суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Примеры, пригодные для других путей введения представляют собой, например, фармацевтические формы для ингаляции (в числе других порошковые ингаляторы, небулайзеры), назальные капли, назальные растворы, назальные спреи; таблетки/пленки/облатки/капсулы для лингвального, подязычного или трансбуккального введения; суппозитории; капли в глаза, глазные мази, глазные растворы, окулярные вставки, капли в ухо, спреи в ухо, порошки для ушей, ушные проколы, ушные тампоны, жидкости для промывания ушей, ушные тампоны; вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, встряхиваемые смеси), липофильные суспензии, эмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (такие как, например, пластыри), молочко, пасты, пенки, присыпки, имплантаты или стенты.

Кристаллические формы соединения формулы (I) могут быть включены в заявленные формы введения. Это может быть осуществлено известным по себе способом путем смешивания с фармацевтически приемлемыми наполнителями. Фармацевтически приемлемые эксципиенты включают, среди прочих наполнители и носители, например целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (такая как, на-

пример, Avicel®), лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция (такой как, например, Di-Cafos®), основы для мазей, например вазелин, парафины, триглицериды, воски, шерстяной воск, спирты шерстяного воска, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоли, основы для суппозиторий, например полиэтиленгликоли, масло какао, твердый жир, растворители, например вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, жирные масла среднепечечных триглицеридов, жидкие полиэтиленгликоли, парафины, поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, диспергаторы или смачивающие вещества (например, додецилсульфат натрия), лецитин, фосфолипиды, спирты жирного ряда (такие как, например, Lanette®), сложные эфиры сорбита и жирных кислот (такие как, например, Span®), эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот (такие как, например, Tween®), глицериды полиоксиэтиленовых жирных кислот (такие как, например, Cremophor®), сложные эфиры полиоксиэтилена и жирных кислот, простые эфиры полиоксиэтилена и жирных спиртов, сложные эфиры глицерина и жирных кислот, полочкамеры (такие как, например, Pluronic®), буферы, кислоты и основания, например фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, хлористоводородная кислота, раствор гидроксида натрия, карбонат аммония, триметамол, триэтанолламин, агенты изотоничности, например глюкоза, хлорид натрия, адсорбирующие вещества, например высокодисперсные силикаты, средства, повышающие вязкость, гелеобразователи, загустители и/или связующие вещества, например поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза-натрий, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты (такие как, например, Carbopol®); альгинаты, желатин, разрыхлители, например модифицированный крахмал, карбоксиметилцеллюлоза-натрий, натрия крахмала гликолят (такой как, например, Explotab®), перекрестно сшитый поливинилпирролидон, кроскармеллоза-натрий (такой как, например, AcDiSol®), регуляторы потока, смазывающие вещества, вещества, обеспечивающие скольжение, и средства для удаления плесени, например стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высокодисперсные силикаты (такие как, например, Aerosil®), материалы для покрытия (например, сахар, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионные мембраны, которые быстро растворяются или измененным образом, например поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon®), поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза фталат, ацетат целлюлозы, фталат ацетата целлюлозы, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit®, капсульные материалы, например желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза, синтетические полимеры, например полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты (такие как, например, Eudragit®), поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon®), поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры, пластификаторы, например полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутил фталат, усилители проникновения, стабилизаторы, например антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, аскорбат натрия, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат, консерванты, например парабены, сорбиновая кислота, тиомерсал, хлорид бензалкония, ацетат хлоргексидина, бензоат натрия, красители, например неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа, диоксид титана, ароматизирующие вещества, подсластители, маскирующие вкус и/или запах средства.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одну кристаллическую форму соединения формулы (I), обычно вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей, и к их применению в соответствии с настоящим изобретением.

Дозировка фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением.

На основе лабораторных методов, известных для оценки соединений, пригодных для лечения расстройств, путем фармакологических анализов для определения лечения указанных выше состояний у млекопитающих и путем сравнения этих результатов с результатами известных лекарственных средств, которые используют для лечения этих состояний, эффективная доза соединений в соответствии с настоящим изобретением может быть легко определена для лечения каждого необходимого показания. Количество активного вещества, которое необходимо ввести при лечении одного из этих состояний, может варьироваться в широком диапазоне, исходя из таких соображений как применяемое конкретное соединение и дозированная лекарственная форма, способ введения, период лечения, возраст и пол пациента, который подлежит лечению, а также характер и степень состояния, которое необходимо лечить.

Общее количество активного вещества, подлежащего введению, как правило, будет находиться в

пределах приблизительно от 5 до 6000 мг в сутки, предпочтительно от 7 до 2000 мг в сутки. Единица дозирования может содержать приблизительно от 7 до 2000 мг, предпочтительно от 25 до 100 мг активного вещества и может быть введена один или несколько раз в сутки.

Конечно, конкретный начальный и продолжающийся режим дозирования для каждого пациента будет варьироваться в зависимости от характера и тяжести состояния, определяемого лечащим доктором, активности конкретного используемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени введения, способа введения, скорости выделения лекарственного средства, комбинации лекарственных средств и тому подобное. Желательный способ лечения и количество доз соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или композиции могут быть установлены специалистами в данной области с использованием обычных тестов в ходе лечения.

Весовые данные в тестах и примерах, которые приведены ниже, если не указано иное, представляют собой проценты по весу; части - это части по весу. Соотношения растворителей, коэффициенты разбавления и данные концентраций жидкостей/растворов жидкостей в каждом случае основаны на объеме.

Демонстрационные примеры

Нижеследующие примеры демонстрируют настоящее изобретение.

Методы.

Термограммы ДСК записывали с использованием дифференциальных сканирующих калориметров (модель Netzsch Phoenix ДСК 204 F1. Измерения осуществляли со скоростью нагревания 10 K мин^{-1} с применением негерметичных алюминиевых чаш. Поточным газом был азот. Получение образцов не осуществляли.

Термограммы ТГА записывали с использованием термовесов (модель Pyris 6) от Perkin-Elmer. Измерения осуществляли со скоростью нагревания 10 K мин^{-1} с применением открытых керамических чаш. Поточным газом был азот. Получение образцов не осуществляли.

Рентгеновские дифрактограммы записывали при комнатной температуре с использованием рентгеновских дифрактометров D8 Bruker Advance Diffraktometer (радиационная Cu K альфа 1, длина волны 1.5406 \AA). Получение образцов не осуществляли. Все рентгеновские отражения указаны как значения 2θ с разрешением $\pm 0.2^\circ$.

Спектры Рамана записаны при комнатной температуре с применением спектрофотометров КР с преобразованием Фурье, модель Perkin Elmer Station 400F с длиной волны лазера 785 нм . Разрешение составляет 2 см^{-1} . Измерения осуществляют в фиксаторе образца. Получение образцов не осуществляли.

ИК НПВО спектры записывают при комнатной температуре с использованием ИК-Фурье спектрофотометра с универсальным алмазным устройством НПВО от Perkin-Elmer. Разрешение составляет 4 см^{-1} . Получение образцов не осуществляли.

ВЭЖХ

Метод А.

Применяемые устройства ВЭЖХ:

а) Agilent Technologies 1260 Infinity

б) Agilent 1100 Series

Zorbax SB-ВОДН, $50 \times 4.6 \text{ мм}$, 1.5 мкм

Буфер: Дигидрофосфат аммония pH: 2.4

Ацетонитрил

0 мин. 5% буфер

8.3 мин 80% буфер

11 мин. 80% буфер

$210 \text{ нм} / 4 \text{ нм}$

$1.2 \text{ мл} / \text{мин}$.

Метод В.

Применяемые устройства ВЭЖХ: Agilent Technologies 1260 Infinity

A1: Ацетонитрил

B1: 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 мкм

Предел низкого давления: 0.00 бар

Предел высокого давления: 400.00 бар

Поток: 1.000 мл/мин

Максимальный градиент потока: 1.000 мл/мин²

Момент остановки: 8.00 мин

Время перерыва: 5.00 мин

Условия запуска: A: 5% B: 95%

Программа

Время	A	B	Поток	Давление
мин	%	%	мл/мин	бар
8.00	80.0	20.0	1.000	400.00

Объем введенной пробы: 5.00 мкл

Температура (колонка): 45.00 °C

Длина волны сигнала: 210 нм

Метод С.

Применяемые устройства ВЭЖХ: Agilent Technologies, ВЭЖХ 1290 Infinity (с DAD)

Устройство: Ультра-высокоэффективный жидкостный хроматограф с термостатически контролируемым колоночным термостатом, УФ-детектор и система оценки данных
Колонка из нержавеющей стали

Длина: 5 см

Внутр. диаметр: 2.1 мм

Наполнение: Acquity UPLC C18 BEH, 1.7 мкм

038103

Реагенты	Ацетонитрил, для ВЭЖХ Вода, чистая для анализа Фосфорная кислота 85%, чистая для анализа
Тестовый раствор	Растворить образец соединения формулы (I) в тетрагидрофуране в концентрации 0,25 мг/мл. (например, растворить прибл. 25 мг образца соединения формулы (I), точно отвешенного в ацетонитриле 100 мл)
Калибровочный раствор	Растворить эталонное стандартное соединение * в ацетонитриле в концентрации 0.25 мг/мл (например, растворить прибл. 25 мг эталонного стандарта, точно отвешенного в ацетонитриле 100 мл). * <i>эталонное стандартное соединение</i> означает соединение, которое должно быть проанализировано как высокочистое соединение, т.е. >97 площ.% ВЭЖХ
Контрольный раствор	Приготовить контрольный раствор, идентичный калибровочному раствору. Кроме того, контрольный раствор содержит небольшие количества органических примесей.
Раствор обнаружения чувствительности	Приготовить раствор, содержащий компонент Solbrol P (CAS №: 94-13-3; пропил 4-гидроксибензоат) (Ву прибл. 2,75 мин.), разбавленный до концентрации 0,35 мкг/мл.
Условия ВЭЖХ	Указанные условия являются ориентировочными значениями. Для достижения оптимального разделения, при необходимости, они должны быть адаптированы к техническим возможностям хроматографа и к свойствам соответствующей колонки.
Элюент	0,1 % фосфорной кислоты 85% в воде

038103

Ацетонитрил

Скорость потока	1.0 мл/мин																		
Температура термостата колонок	40°C																		
Температура камеры для проб	комнатная температура																		
Обнаружение	Измерение длины волны: 220 нм Диапазон частот: 6 нм																		
Объем введенной пробы	2.0 мкл																		
Скорость вычерчивания кривых	200 мкл/мин																		
Промывка иглы	Растворитель для промывочного канала: ацетонитрил																		
Скорость передачи данных	10 Гц																		
Размер ячейки	10 мм																		
Время установления равновесия	10 мин (при стартовых условиях)																		
Градиент	<table border="1"><thead><tr><th>Время [мин]</th><th>% А</th><th>% В</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>95</td><td>5</td></tr><tr><td>2</td><td>70</td><td>30</td></tr><tr><td>6</td><td>60</td><td>40</td></tr><tr><td>8</td><td>20</td><td>80</td></tr><tr><td>12</td><td>20</td><td>80</td></tr></tbody></table>	Время [мин]	% А	% В	0	95	5	2	70	30	6	60	40	8	20	80	12	20	80
Время [мин]	% А	% В																	
0	95	5																	
2	70	30																	
6	60	40																	
8	20	80																	
12	20	80																	
Время выполнения хроматограммы	12 мин																		
Расчет анализа (содержание)	Анализ рассчитывают с использованием линейной регрессии и с учетом массы образца, анализа и веса эталонного стандарта с помощью проверенной хроматографической системы данных (например, Empower).																		

Метод D.

Применяемое устройство ВЭЖХ: Agilent Technologies 1260 Infinity

A1: Ацетонитрил

B1: 1.36 КН₂РО₄ + 1.74 К₂НРО₄ + 2 L Н₂О

Eclipse XDB-C18 3*150 мм 3,5 мк

Предел низкого давления: 0.00 бар

Предел высокого давления: 400.00 бар

Поток: 0.500 мл/мин

Момент остановки: 35.00 мин

Время перерыва: 10.00 мин

Исходные условия: А: 95% В: 5%

Программа

Время	А	В	Поток	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

Объём введенной пробы: 3.00 мкл

Температура (колонки): 35.00 °С

Длина волны сигнала: 220 нм

Парофазная ГХ.

Анализ остаточного растворителя с помощью парофазной газовой хроматографии (GC-HS).

Газовый хроматограф Agilent 6890 с разделенным впрыском и FID (колонка: Restek Rxi Sil MS; длина: 20 м; внутренний диаметр: 0.18 мм; d_i=1 мкм). Температура инжектора 160°С, поток 1,2 мл/мин (Н₂) отношение деления потока 18, температурный режим термостата 40°С (4.5 мин.) - 14°С/мин. - 70°С - 90°С/мин. - 220°С (1.69 мин). Детектор: темп.300°С, 400 мл/мин (синт. воздух), 40 мл/мин (Н₂), 30 мл/мин (N₂), скорость 20 Гц.

Пробоотборник для свободного пространства Perkin Elmer Turbomatrix 40: температурный режим термостата 80°С, игла 150°С, переходная линия 160°С, давление в системе 140 кПа, время уравнивания 32 мин, нагнетание 4.0 мин, время впрыска 0,04 мин (Sampler) 0.05 мин (GC).

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. Компоненты представляют собой следующие:

сухая дисперсионная система RODOS с вращающейся и крутящейся 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)пиридин-2-карбоксамид (I) в его кристаллической форме А наносят на поворотный стол. Частицы вносят щеткой в поток сжатого воздуха и диспергируют. При прохождении лазерного луча аэрозоль генерирует дифракционную картину, которая детектируется и анализируется в соответствии с моделью Фраунгофера (Европейской фармакопеей 8.0, 2.9.31. Анализ размера частиц методом лазерной дифракции света, 01/2010:20931, сс. 333 - 336). Результаты форматируют после выбора пользователя для отображения и распечатки таблиц и графиков. Данные приведены в мкм и объемных процентах.

Настройки системы:

дисперсионная среда:	сухой воздух
давление воздуха:	4.0 бар
фокус:	100 мм
воздушный поток:	2.6 м ³ /ч
оптическая плотность:	3 - 12 %
время обнаружения:	мин. (не меньше чем) 1 с
вращение:	18 %
количество образца:	прибл. 200 мг

Для обычных целей сообщается среднее из трех измерений.

ВЭЖХ анализ остаточных количеств (ч./млн)

Используемый прибор: ультра-высокоэффективный жидкостный хроматограф (Agilent 1290), оснащенный термостатически контролируемым колоночным термостатом, масс-спектрометр (Agilent 6420 Triple Quad-MS), УФ-детектор и система оценки данных.

Колонка	Zorbax Eclipse Plus C8	
	Длина:	50 мм
	Внутр. диаметр:	2.1 мм
	Размер частиц:	1.8 мкм
	Температура:	40 °C
Подвижная фаза	Элюент А	0,1% водн. муравьиная кислота (сжимаемость: $45 \cdot 10^{-6}$ /бар)
	Элюент В	Ацетонитрил содержит 0.1% муравьиной кислоты (сжимаемость: $120 \cdot 10^{-6}$ /бар)
Поток	0,8 мл/мин	
Тестовый раствор	Растворить образец в метаноле в концентрации 10.0 мг/мл. (например, растворить прибл. 20 мг образца, точно отвешенного в метаноле 2 мл.)	
Калибровочные растворы	Растворить характеризуемый стандарт соединения (VI) в метаноле в концентрациях 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6 и 0.75 мг/мл.	
Температура термостата колонок	40 °C	
Температура автоматического пробоотборника	10 °C	
Обнаружение (не используется для количественной оценки)	Измерение длины волны:	220 нм
	Диапазон частот:	6 нм

Объем введенной пробы	1.5 мкл		
Скорость передачи данных	2.5 Гц		
Ячейка детектора	10 мм		
Время установления равновесия	5 мин (при стартовых 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)	Условия, описанные здесь, применимы с Agilent 6420 Triple Quad-МС		
Ионный источник	Электрораспылительная ионизация (ЭРИ)		
Временная фильтрация	Ширина пика 0.07 мм		
Мониторинг множественной реакции, используемый для количественной оценки	Ион предшественника 281.1, ион продукта 194.9		
Фрагментор	85 V		
Энергия столкновения	5 V		
Параметры источника			
Температура газа	350 °C		
Сушильный газ	13 л/мин		
Давление аэрозоля	50 фунт/дюйм ²		
VСар	3000 В		

Восстановление Для определения восстановления (W) образец разбавляют с калибровочным раствором соединения (VI), а затем проводят измерение

Уравнение для расчета процента восстановления

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

W = Восстановление [%]
 G_{AP} = Содержание (VI) в разбавл. образце
 G_P = Содержание (VI) в образце
 G_A = Разбавл. количество (VI)

Расчет содержания соединения (VI) в образце

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

$(G_P)_i$ = содержание (VI) в i^{th} образце
 $(P_P)_i$ = площадь пика (VI) в i^{th} образце
 $(W_P)_i$ = масса i^{th} образца
 $W_{P, \text{сoll}}$ = целевая масса i^{th} образца
 a = наклон калибровочной кривой
 b = ось перехвата калибровочной кривой

Демонстрационные примеры

Нижеследующие примеры иллюстрируют настоящее 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 (304 г)

N,N-диизопропилэтиламина Смесь, желтый раствор, затем охлаждали до 0°C К этой смеси добавляли 187 мл (199 г) 50 мас.% раствора пропилфосфонового ангидрида (ТЗР) в этилацетате в течение 45 мин при 0°C Капельную воронку промывали посредством 17 мл (15 г) ТГФ После полного добавления реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Раствор оказался красным. Затем холодную реакционную смесь добавляли по каплям в течение 45 мин в 1,2 л воды и выдерживали при 1,5°C. Капельную воронку промывали посредством 17 мл (15 г) ТГФ. Значение pH смеси было определено как составляющее pH 1.6 (pH 1-2) Затем значение pH смеси устанавливали до 7.5 путем добавления 45 мл (40 г) 28-30 мас.% раствора гидроксида 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 течение 1 ч и перемешивание продолжали в течение 15 мин Осадок отфильтровывали и промывали при помощи 100 мл воды и после этого 2x76 мл (60 г) этанола. Продукт сушили в сушильном шкафу в вакууме (160 мбар) и потоке N₂ при 45°C в течение 22 ч.

Выход: 52.8 г (92.4 %, чистота: 99.3 площ.% ВЭЖХ).

ВЭЖХ (Метод В): V_y = 5.6 мин.

МС (ЭРИ поз): m/z = 365 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ (ч./млн): 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 (ч./млн) = 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).

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

Таблица 2. Партии и выходы после получения (VIIa) из (XII)

Реакция №	Партия №	Выход
1 (масштаб 2.5 кг)	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 (масштаб 2.5 кг)	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 смешивали с 14.2 кг ТГФ. При 0-5°C, добавляли по каплям 13.3 кг раствора ТЗР в этилацетате (50 мас.%) в течение 30 мин. Перемешивание продолжали в течение 2 ч при той же температуре.

Обработка.

Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды (20°C). Добавляли 3000 г воды, в то время как температуру поддерживали при 20-25°C. Перемешивание продолжали в течение 10 мин. Значение pH устанавливали до прибл. 7.4 (7-8) с применением 4 N водн. раствора карбоната натрия. Перемешивание продолжали в течение 10 мин. При необходимости значение pH снова устанавливали до 7,4 с применением 4 N водн. раствора карбоната натрия.

Растворители (ТГФ/этилацетат) выпаривали под сниженным давлением (~ 200 мбар, 45-50°C внутренняя температура), пока не был достигнут предел перемешивания. Добавляли смесь из 4.7 кг этанола и 14.0 кг воды и значение pH снова устанавливали до pH 7.4 (7-8) с применением 4 N водн. раствора карбоната натрия.

Смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C, после этого охлаждали до 20-25°C. Перемешивание продолжали в течение 10 мин при той же температуре. Осажденные кристаллы фильтровали, промывали смесью из этанола и воды (1.3 кг этанола с 4 кг воды) и сушили в вакууме в сушильном шкафу (45°C, поток N₂, по меньшей мере 12 ч).

В соответствии с вышеописанной процедурой в технической лаборатории получали четыре партии с применением 2 кг исходного вещества (метил 5-амино-1H-индазол-6-карбоксилат).

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 составляла >98 площ.% (ВЭЖХ).

ВЭЖХ (Метод А): $V_u = 6.5$ мин.

МС (ЭРИ поз): $m/z = 365 (M+H)^+$.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6): δ (ч./млн): 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 (ч./млн) = 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)-1H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (IIa).

В следующем разделе описаны различные варианты процедуры реакции и обработки. Эти процедуры ориентированы при заданных условиях в соответствующих технических установках. Осуществляли следующие эксперименты при исключении воды и воздуха с применением инертного газа (N_2 или Ar).

Вариант №1.

50 г (137.26 ммоль) метил 5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-1H-индазол-6-карбоксилата (VIIa) растворяли в 800 мл ТГФ. При нормальном давлении (1 атм) прибл. 300 мл ТГФ отгоняли при 70°C. Раствор затем охлаждали до 0-3°C.

Раствор удерживали при этой температуре и добавляли по каплям в течение 120 мин к охлажденной смеси 457,5 мл (1372.55 ммоль) хлорида метилмагния 3 М в ТГФ и 29,1 г хлорида лития (686.27 ммоль) при 0-3°C. После полного завершения добавления образец изымали из смеси и подвергали анализу ВЭЖХ, показывающей, что преобразование завершено. Смесь осторожно выливали в течение 25 мин при 0-3°C в 500 мл полунас. водн. раствора хлорида натрия. (Внимание: экзотермическая! Во время первых 50 мл наблюдали сильное повышение температуры до 29°C!). Была получена суспензия, которая растворялась при добавлении 358 мл 20 мас.% водн. лимонной кислоты (рН понижали с 8,08 до 4,28). Перемешивание продолжали в течение 10 мин при от 20 до 25°C. Добавляли 500 мл этилацетата и перемешивание продолжали в течение 10 мин. Фазы разделяли. К органической фазе добавляли межфазный материал. К органической фазе добавляли 5 г активированного угля. Смесь нагревали до 78°C (внутренней температуре), перемешивали в течение 30 мин при этой температуре и затем охлаждали до 50°C (внутренней температуры). Теплый раствор фильтровали через целит и два раза промывали посредством 125 мл этилацетата. Смесь концентрировали до прибл. 150 мл при атмосферном давлении (1 атм) и 110°C. Добавляли 350 мл толуола и 200 мл отгоняли при атмосферном давлении (1 атм) и 110°C. Продукт выпадал в осадок. При 60°C внутренней температуре, 200 мл н-гептана добавляли в течение 45 мин. Смесь охлаждали до от 0 до 3°C и перемешивали в течение 2 ч при этой температуре. Продукт фильтровали и два раза промывали смесью из 50 мл толуол/н-гептан (1:1). Осажденный продукт сушили в сушильном шкафу при 40°C и 20 мбар в течение >48 ч.

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

ВЭЖХ (Метод А): $V_u = 5.8$ мин.

МС (ЭРИ поз): $m/z = 365 (M+H)^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ (ч./млн) = 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).

Изготавливали 13 партий, следуя процедуре варианта №1. В таблице ниже собраны соответствующие выходы. Реакции осуществляли в 1 кг масштабе, принимая во внимание применение метил 5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-1H-индазол-6-карбоксилата (VIIa) в качестве исходного вещества. В большинстве случаев две из партий были объединены после обработки активированным углем.

Таблица 3. Партии и выходы после получения (IIa) из (VIa)

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 %

*) единичная партия

Вариант №2.

30 г (82,353 ммоль) метил 5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-1H-индазол-6-карбоксилата (VIa) растворяли в 480 мл ТГФ. При нормальном давлении (1 атм) прибл. 180 мл ТГФ отгоняли при 70°C. Смесь (легкая суспензия) затем охлаждали до 0-3°C.

Раствор удерживали при этой температуре и добавляли по каплям в течение 120 мин к охлажденной смеси из 274,5 мл (823,5 ммоль) хлорида метилмагния 3 М в ТГФ и 17,5 г хлорида лития (411.8 ммоль) при от 0 до 3°C. Через 15 мин добавление было завершено, образец вынимали из смеси и его подвергали анализу ВЭЖХ (метод А), показывающему, что (VI) было полностью преобразовано. Смесь осторожно выливали в течение 15 мин при 0-3°C в 300 мл воды. (Осторожно: экзотермическая! Во время первых 50 мл наблюдали сильное повышение температуры!). Добавляли 310 мл 20 мас.% водн. лимонной кислоты (рН понижали до 4.05). Перемешивание продолжали в течение 60 мин при от 20 до 25°C. Добавляли 300 мл этилацетата и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Фазы разделяли. К органической фазе добавляли межфазный материал. Органическую фазу промывали два раза при помощи 450 мл воды. Органическую фазу концентрировали до 350 мл при 65°C (внутренняя температура) и атмосферном давлении (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 этой температуре и затем охлаждали до 50°C (внутренней температуре). Теплый раствор фильтровали через целит и два раза промывали посредством 125 мл этилацетата. Смесь концентрировали до прибл. 150 мл при атмосферном давлении (1 атм) и 110°C. Добавляли 300 мл толуола и 200 мл отгоняли при атмосферном давлении (1 атм) и 110°C. Продукт выпадал в осадок. При 60°C внутренней температуре, 200 мл n-гептана добавляли в течение 45 мин. Смесь охлаждали до 0-3°C и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Продукт фильтровали и два раза промывали смесью из 50 мл толуол/n-гептан (1:1). Осажденный продукт сушили в сушильном шкафу при 40°C и 20 мбар в течение >48 ч.

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

ВЭЖХ (Метод А): $V_u = 5.8$ мин.

МС (ЭРИ поз): $m/z = 365$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (ч./млн) = 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)-1H-индазол-6-карбоксилата (VIa) растворяли в 600 мл ТГФ. При нормальном давлении (1 атм) прибл. 150 мл ТГФ отгоняли при 70°C. Смесь (легкая суспензия) затем охлаждали до 0-3°C.

Раствор удерживали при этой температуре и добавляли по каплям в течение 120 мин к охлажденной смеси из 274,5 мл (823,528 ммоль) хлорида метилмагния 3 М в ТГФ и 17,5 г (411.8 ммоль) хлорида лития при 0-3°C. Капельную воронку промывали два раза посредством 10 мл ТГФ. Через 15 мин добавление было завершено, образец вынимали из смеси и его подвергали анализу ВЭЖХ, показывающему, что (VI) было полностью преобразовано. Смесь осторожно выливали в течение 10 мин при 0-3°C в 300 мл воды. (Осторожно: экзотермическая! Во время первых 50 мл наблюдали сильное повышение температуры до 25°C!) Добавляли 250 мл 20 мас.% водн. лимонной кислоты (рН понижали с 8 до 4). Перемешивание продолжали в течение 30 мин при 20-25°C. Добавляли 300 мл этилацетата и перемешивание продолжали в течение 10 мин. Фазы разделяли. К органической фазе добавляли межфазный материал. Органическую

фазу промывали два раза посредством 200 мл 1 мас.% водн. раствора хлорида натрия. Фазы разделяли. Органическую фазу концентрировали до 250 мл при 65°C (внутренняя температура) и давлении внешней среды (1 атм). 150 мл этилацетата и 6 г активированного угля добавляли к органической фазе. Смесь нагревали до 65°C (внутренняя температура), перемешивали в течение 120 мин при этой температуре и затем охлаждали до 50°C (внутренняя температура). Теплый раствор фильтровали через целит и два раза промывали посредством 50 мл этилацетата. Смесь концентрировали до прибл. 100 мл при атмосферном давлении (1 атм) и 110°C. Добавляли 300 мл изопропанола. 300 мл отгоняли при атмосферном давлении (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. Смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший в осадок продукт фильтровали и промывали посредством 50 мл смеси вода/изопропанол (1:1). Осажденный продукт сушили в сушильном шкафу при 50°C и 20 мбар в течение >48 ч.

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

ВЭЖХ (Метод А): $V_u = 5.8$ мин.

МС (ЭРИ поз): $m/z = 365$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (ч./млн) = 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 производства технических партий в килограммовом 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. При нормальном давлении (1 атм) прибл. 600 мл ТГФ отгоняли при 70°C. Смесь (раствор желтого цвета) затем охлаждали до 0-3°C.

Раствор удерживали при этой температуре и добавляли по каплям в течение 120 мин к охлажденной смеси из 550 мл (1647.1 ммоль) хлорида метилмагния 3 М в ТГФ и 35 г (823.53 ммоль) хлорид лития при 0-3°C. Через 15 мин добавление было завершено, образец вынимали из смеси и его подвергали анализу ВЭЖХ, показывающему, что (VIIa) было полностью преобразовано. Смесь осторожно выливали в течение 15 мин при 0-3°C в 600 мл воды. (Внимание: экзотермическая! Во время первых 50 мл наблюдали 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 два раза посредством 400 мл 1 мас.% водн. раствора хлорида натрия. К органической фазе добавляли межфазный материал. Фазы разделяли. Органическую фазу концентрировали до 700 мл при 65°C (внутренней температуре) и атмосферном давлении (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 этой температуре и затем охлаждали до 50°C (внутренняя температура). Теплый раствор фильтровали через целит и промывали два раза при помощи 200 мл этилацетата. Концентрацию продолжали при пониженном давлении (200 мбар). Осуществляли обмен растворителя на толуол (оставшийся объем прибл. 850 мл). Полученную суспензию охлаждали до 0-3°C. Выпавший в осадок продукт фильтровали и промывали посредством 50 мл толуола. Осажденный продукт сушили в сушильном шкафу при 50°C и 20 мбар в течение >48 ч.

Выход: 51.2 г (85.3%, чистота: 96,51 площ.% ВЭЖХ).

ВЭЖХ (Метод А): $V_u = 5.8$ мин.

МС (ЭРИ поз): $m/z = 365$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (ч./млн) = 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 посредством перемешивания в изопропанол/вода.

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

7,5 г N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (IIa) с чистотой в 95 площ.% (ВЭЖХ) перемешивают в 22,5 мл 1:1 (объемн.) смеси из воды и изопропанола в течение 2 ч при 20°C. Затем суспензию фильтровали и продукт промывали посредством 4 мл той же самой смеси растворителей. Продукт сушили в сушильном шкафу при 50°C под вакуумом (<100 мбар).

Выход: 6.8 г (90.7 %, чистота > 98 площ.% ВЭЖХ).

ВЭЖХ (Метод А): $V_u = 5.8$ мин.

МС (ЭРИ поз): $m/z = 365$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (ч./млн) = 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-метилбензилсульфонат (VI).

Вариант №1.

Этот вариант применяли для изготовления технических партий в килограммовом 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-диметиламинопиридин (DMAP). Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C (0±5°C).

Параллельно 192 г 4-толуолсульфонилхлорида (X) растворяли в 400 мл (528 г) дихлорметана. Затем полученный слегка мутный раствор добавляли по каплям к реакционной смеси в течение 1,5 ч при 0-5°C. Когда температура реакции достигла 5°C, добавление было приостановлено и продолжалось, когда внутренняя температура упала до 0°C. После полного добавления реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды (20-25°C) в течение 1 ч. Реакционную смесь затем непрерывно перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12-18 ч (предпочтительно 15 ч).

После этого к реакционной смеси добавляли 500 мл воды. Смесь перемешивали в течение еще 2 ч при 20-25°C. Фазы разделяли. Межфазный материал собирали в водную фазу; 500 мл воды добавляли к органической фазе и pH устанавливали до 1,9 с применением 5 мл 2 N водн. HCl. После разделения фаз 500 мл 1/2-насыщенного водн. раствора NaCl добавляли к органической фазе. Значение pH устанавливали до 7 с применением нас. водн. раствора NaHCO₃. Фазы разделяли и органическую фазу концентрировали при помощи ротационного выпаривания в вакууме (вплоть до 14 мбар) при 40°C. Продукт получали в виде вязкого желтого масла.

Выход: 222.3 г (89,6%, чистота: 91.9 площ.% ВЭЖХ).

ВЭЖХ (Метод А): V_y = 5.3 мин.

МС (ЭРИ поз): m/z = 241 [M-OH]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ (ч./млн) = 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 осуществляли в техническом масштабе с применением 1.5 кг соединения (IX). Было произведено девять партий. Обзор приведет в таблице ниже.

Таблица 4. Партии и выходы после получения (VI) из (IX)

Партия № (масштаб 1.5 кг)	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 15 мин (слегка экзотермический). Добавляли 23,5 г 4-диметиламинопиридина (DMAP). В течение 10 мин реакционная смесь превращалась в раствор.

Параллельно 768.8 г 4-толуолсульфонилхлорида растворяли в 1214 мл (1056 г) толуола (эндотермический!). Полученный слегка мутный раствор фильтровали и фильтрат добавляли к реакционной смеси по каплям в течение 2 ч при 0°C. После полного добавления, перемешивание продолжали при 0°C в течение 12-18 ч (предпочтительно 15 ч). Образовался белый осадок (хлорид триэтиламония). Осадок отфильтровывали и полученный прозрачный раствор (2603 г) применяли в виде 30-35 мас.% раствора 3-гидрокси-3-метилбутил-4-метилбензилсульфоната (VI) в алкилировании N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (IIa) в превращениях аналогично примеру №5 варианта №2.

ВЭЖХ (Метод В): V_y = 4,68 мин.

Вариант №3.

Этот вариант применяли для производства технических партий в 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 внешней среды ($T > 110^\circ\text{C}$). Эмульсию охлаждали до 0°C (внутренняя температура); 1.63 кг триметиламина и 89 г 4-диметиламинопиридина (DMAP) добавляли вместе с 0.1 кг толуола и перемешивали в течение 15 мин (слегка экзотермический).

Параллельно 2,65 кг 4-толуолсульфонилхлорида растворяли в 3,7 кг толуола (эндотермическая!, поэтому нагревали до температуры окружающей среды). Полученный слегка мутный раствор фильтровали и фильтр промывали посредством 0,11 кг толуола. Полученный фильтрат добавляли к реакционной смеси по каплям в течение 5 ч при 0°C . После полного добавления перемешивание продолжали при 0°C в течение 12-18 ч (предпочтительно 15 ч). Образовался белый осадок (хлорид триэтиламония). Осадок отфильтровывали и осадок промывали посредством 3х 1,88 кг толуола. Полученный прозрачный раствор (14.4 кг) определяли как содержащий 25,4 мас.% 3-гидроксил-3-метилбутил-4-метилбензилсульфоната (VI) и применяли без дополнительной обработки в реакции алкилирования N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (IIa). Этот раствор был применен в превращении, изображенном в примере №5 варианта №3.

ВЭЖХ (Метод С): $V_u = 2.68$ 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 в 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 смешивали при температуре окружающей среды (20-25°C). Полученную желтую суспензию нагревали до внутренней температуры 111°C (120°C температура в рубашке). Раствор 4255 г 3-гидрокси-3-метилбутил-4-метилбензилсульфоната (VI) в 4.25 л толуола медленно добавляли к реакционной смеси в течение 10 ч через шприцевой насос. После полного добавления капельную воронку промывали посредством 0.25 л толуола. Реакционную смесь затем охлаждали до внутренней температуры 104°C и перемешивали при этой температуре в течение 12-18 ч (предпочтительно 15 ч). Реакционную смесь затем охлаждали до 45°C (температура в рубашке). Объем реакционной смеси снижали при $45-53^\circ\text{C}$ (температура в рубашке) в вакууме (113-70 мбар) до вязкого, хорошо удаляемого остатка (прибл. 19,6 л дистиллята удаляли). При внутренней температуре $28-33^\circ\text{C}$ (осторожно: кристаллизацию предотвращают быстрым добавлением этилацетата) добавляли 12 л этилацетата, после чего 12 л воды. Смесь перемешивали в течение 5 мин при внутренней температуре 22°C . Фазы разделяли. Межфазный материал добавляли к водной фазе. Водную фазу экстрагировали при помощи 3,85 л этилацетата. Органические фазы объединяли и добавляли 12 л воды. Значение pH смеси устанавливали с 10 до 6.9 (6-7) с применением конц. уксусной кислоты. Органическую фазу выпаривали досуха при 40°C в вакууме (вплоть до 45 мбар). Остаток растворяли в 1 л дихлорметана и выпаривали досуха. Это повторяли еще два раза. Полученный остаток (1.772 кг) растворяли в 26,58 л дихлорметана (15 л/кг). Полученный раствор устанавливали до концентрации 20 л/кг (3.6 мас.%) и после этого подвергали колоночной хроматографии (хромасил 13 мкм; градиент: этилацетат/н-гексан 10:90 - 100:0). Полученный чистый продукт обеспечивали в виде 10-15 мас.% раствора в ТГФ для следующей стадии.

Четыре реакции протекали в масштабе 1,2 кг каждая. Они были включены в одну партию для колоночной хроматографии. Еще три реакции проводили в том же самом масштабе и также включали одну партию для колоночной хроматографии. В нижеследующей таблице представлены результаты с учетом выхода и чистоты.

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

Партия №	Реакция № (масштаб 1,2 кг (VIIa))	Выход	Чистота (ВЭЖХ)
1	1	3,39 кг 47 %	99.8 площ. %
	2		
	3		
	4		
2	5	2,40 кг 45 %	99.5 площ. %
	6		
	7		

ВЭЖХ (Метод В): $V_u = 5.9$ мин.

МС (ЭРИ поз): $m/z = 451$ (M+H)⁺.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (ч./млн) = 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 кристаллизация может быть выполнена для того, 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 температуре в рубашке в вакууме (300-320 мбар). Дистилляцию продолжали до достижения предела способности со-

храняться (199,6 г остатка). При давлении окружающей среды и температуре рубашки в 43°C к остатку добавляли 255 г н-гептана в течение 15 мин. Перемешивание продолжали в течение 1 ч, прежде чем смесь охлаждали до 20°C в течение 1 ч. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 12-18 ч (предпочтительно 15 ч). Продукт фильтровали, промывали два раза посредством 25 г н-гептана и сушили в сушильном шкафу при 40°C в вакууме (<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 при исключении воды и воздуха с применением инертного газа (N₂ или Ar, предпочтительно Ar).

4.0 кг безводного ТГФ помещали в реакционный сосуд под инертной атмосферой и охлаждали до -15°C (внутренняя температура). Добавляли 4.61 кг 3 М раствора хлорида метилмагния в ТГФ. Капельную воронку промывали посредством 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 в вакууме. Отгоняли прибл. 5 кг и оставалось 2.087 кг остатка. К остатку добавляли 4.279 кг ТГФ, что выражается в 15 мас.% раствора соединения (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 добавляли в течение по меньшей мере 1 ч 45 мин к раствору Гриньяра при -15°C. Контейнер и насос промывали посредством 0,3 кг ТГФ. Перемешивание продолжали в течение 30-40 мин при той же температуре. Тем временем 15 мас.% водн. раствор 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) добавляли в течение 30 мин к водному раствору лимонной кислоты. Его промывали посредством 1 кг ТГФ. Погашенная реакционная смесь затем нагревалась до температуры окружающей среды (20-25°C) в течение 40 мин. Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали при помощи 10 л этилацетата. Органические фазы объединяли и промывали посредством 6,66 л воды (фазы перемешивали в течение 15 мин). Объединенные органические фазы концентрировали до достижения предельного уровня способности сохраняться (45°C температура рубашки, вакуум с 150 мбар до 70 мбар; прибл. 3-4 л остаточного объема). К остатку добавляли 6 кг этанола. Раствор концентрировали в вакууме (45 до макс. 60°C температура рубашки; 8,5 л дистиллята) и вновь добавляли 6 кг этанола. Раствор снова концентрировали в вакууме (дистиллят: 7,95 л). Затем к остатку добавляли 6 кг этанола.

Сырая кристаллизация.

Полученный раствор нагревали до внутренней температуры 31-32°C. Добавляли 18 л воды в течение 1 ч, получая желтоватую суспензию. Смесь охлаждали до 20°C в течение 1 ч и перемешивали в течение 20 мин. Осадок фильтровали и промывали два раза посредством смеси из 0.416 кг этанол + 1,25 кг воды. Маточный раствор снова фильтровали и осадок промывали смесью из 1,7 кг этанол/вода (1:3). Сырой продукт сушили в сушильном шкафу при 40°C в вакууме (<200 мбар) в течение 12-18 ч (предпочтительно 15 ч).

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

Объединенные сырые продукты (2.855 кг) суспендировали в 18.27 кг смеси 9:1 из толуол/ацетона. Затем смесь нагревали до 80°C внутренней температуры и 6,67 кг смеси 9:1 толуол/ацетона добавляли порциями в 1,1 л. При растворении продукта смесь охлаждали до 55°C. Затем медленно охлаждали до 52°C и перемешивали в течение 1 ч при этой температуре. Продукт начинал кристаллизоваться при 53°C (затравка кристаллами является необязательной). Перемешивание продолжали в течение 1 ч при 52°C (внутренняя температура). После этого суспензию охлаждали в течение 2 ч до 20°C. Суспензию перемешивали при 20°C в течение 12-18 ч (предпочтительно 15 ч). Продукт фильтровали и промывали посредством 1,11 кг толуол/ацетон 9:1 и после этого с 1,11 кг толуола. Продукт сушили в сушильном шкафу при 40°C в вакууме (<200 мбар) в течение 12-18 ч (предпочтительно 15 ч).

Для получения определенного габитуса кристаллов чистый продукт подвергают кристаллизации с этанолом и водой (как описано выше, аналогично первой кристаллизации из этанола/воды). Таким образом, иглы продукта получают с высокой степенью чистоты: 8,37 кг этанол добавляют к 2.32 кг очищенного продукта. Смесь нагревают до 32°C. При этой температуре добавляют 25.1 кг воды в течение 1 ч. Полученную суспензию охлаждают до 20°C в течение 1 ч и перемешивают в течение 20 мин. Продукт фильтруют и промывают посредством 7,43 кг смеси из этанола/воды (1:3). Осадок промывают еще два раза при помощи 7,43 кг смеси из этанола/воды (1:3). Продукт сушат в сушильном шкафу при 50°C в вакууме (<200 мбар) в течение 12-18 ч (предпочтительно 15 ч).

Таблица 6. Выходы и чистота (ВЭЖХ) после изготовления (I) из (V)

Партия №	Реакция № (масштаб 1.0 кг (V))	Выход	Чистота (ВЭЖХ) содержание
1	1	2.314 кг 77.1 %	98.1 площ. % 97.92 %
	2		
	3		
2	4	2.164 кг 72.1 %	98.25 площ. % 97.96 %
	5		
	6		

ВЭЖХ (Метод С): $V_u = 3.50$ мин.

МС (ЭРИ поз): $m/z = 451$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (ч./млн) = 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 (ч./млн) = 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-метилбензилсульфоната (VI) в толуоле готовили свежим аналогично процедуре, приведенной в примере №3 варианта №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 течение 30 мин. В течение 5 ч к реакционной смеси добавляли одновременно 212,8 г N,N-диизопропилэтиламина и 1013 г 35 мас.% раствора (VI) в толуоле. Таким образом, важно, чтобы во время реакции всегда присутствовал избыток основания. После полного добавления реакционную смесь перемешивали при 104°C (110°C) в течение ночи (18 ч). Реакционную смесь (образовались две фазы) затем охлаждали до 45°C и концентрировали в вакууме (вплоть до прибл. 50 мбар) до вязкого, перемешиваемого остаточного объема прибл. 750 мл (1189,9 г отгоняли). Остаток затем охлаждали до 20°C и добавляли 920 г этилацетат, после чего смесь из 110 г конц. уксусной кислоты и 840 г воды. Смесь перемешивали в течение 5 мин при 20°C. Фазы разделяли. Водную фазу повторно экстрагировали сначала с 840 г, а затем с 420 г этилацетата. Органические фазы объединяли и добавляли 840 г воды. Фазы разделяли. Фазы снова объединяли и смесь нагревали до 50°C (внутренняя температура) и перемешивали в течение 1 ч при этой температуре. Фазы разделяли и органическую фазу концентрировали в вакууме при температуре 50-60°C до остаточного объема прибл. 213.4 г.

К остатку добавляли 840 г изопропанола. Растворители выпаривали до конечного остатка прибл. в 380,9 г, чтобы удалить весь оставшийся этилацетат. При необходимости эту процедуру можно повторить. К изопропанольному остатку (380.9 г) добавляли 187,6 г изопропанола и 419 г изопропанола. Это выражается в 27,3 мас.% раствора сырого соединения (I) в изопропаноле (чистота: 78.4 площ.% ВЭЖХ).

ВЭЖХ (Метод С): $V_u = 3.58$ мин.

316.9 г этого раствора применяли в следующей процедуре осаждения.

Раствор удерживали при 25°C. В течение 30 мин добавляли 984,4 г воды. Добавляли затравочные кристаллы (1%; 0,33 г). Перемешивание продолжали в течение 30 мин. Добавляли 564 г воды в течение 2 ч. Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч и фильтровали. Осадок промывали смесью из 15,4 г изопропанола и 46,8 г воды, после чего еще 62,1 г воды. Продукт сушат в сушильном шкафу при 50°C в вакууме в течение 18 ч.

С применением этой процедуры получали сырой продукт с 81% выходом с чистотой 89,2 площ.% (84,4 мас.%).

ВЭЖХ (Метод С): $V_u = 3.55$ мин.

Вещество, полученное при помощи описанной выше обработки, может быть очищено путем повторной кристаллизации из толуол/ацетона 9:1 в присутствии активированного угля, аналогично кристаллизации, описанной в процедуре для вариант №1. Определенную кристаллическую форму можно получить путем перекристаллизации с этанолом и водой (см. также процедуру варианта №1). Пример приводится здесь.

23.0 г сырого соединения (I) (89 площ.% ВЭЖХ; 86 мас.%; метод D) суспендировали в 70 г смеси из толуола/ацетона (9:1). Смесь нагревали до 80-82°C внутренней температуры (наблюдается незначительный нагрев с обратным холодильником). Добавляли 87 г смеси толуол/ацетон (9:1). Получали светлый раствор. Добавляли 4,6 г активированного угля. Перемешивание продолжали в течение 30 мин при этой температуре. Горячий раствор фильтровали через 2,5 г гарболита 900. Фильтр промывали посредством 9,5 г смеси толуол/ацетон (9:1). Кристаллизация в фильтрате начиналась при 60°C. Смесь перемешивали при 60-62°C внутренней температуре в течение 1 ч. Затем суспензию охлаждали до 22°C в течение 2,5 ч и перемешивали в течение прибл. 16 ч (в течение ночи). Очищенный продукт фильтровали и промывали

посредством 20 г смеси из толуол/ацетона (9:1) и сушили в сушильном шкафу в вакууме при 50°C в течение 24 ч.

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

ВЭЖХ (Метод С): $V_u = 3,47$ мин.

Получали 14,9 г очищенного продукта, 13,6 г из которого снова подвергали рекристаллизации: 13,6 г очищенного соединения (I) суспендировали в 85,7 г смеси толуол/ацетон (9:1). Смесь нагревают до от 80 до 82°C внутренней температуры. Добавляли 32,7 г смеси толуол/ацетон (9:1). Получали светлый раствор. Добавляли 2,8 г активированного угля. Перемешивание продолжали в течение 30 мин при этой температуре. Горячий раствор фильтровали через 2,5 г гарболита 900. Фильтр промывали посредством 10 г смеси толуол/ацетон (9:1). Кристаллизация в фильтрате начиналась при 70°C. Смесь перемешивали при 70°C внутренней температуре в течение 1 ч. Затем суспензию охлаждали до 22°C в течение 4 ч и перемешивали в течение прибл. 18 ч. Очищенный продукт фильтровали и промывали посредством 10 г смеси толуол/ацетон (9:1) и сушили в сушильном шкафу в вакууме при 50°C в течение 24 ч.

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

ВЭЖХ (Метод С): $V_u = 3,48$ мин.

Получали 11,5 г очищенного продукта, 9 г из которого подвергали кристаллизации с этанол/водой для получения прямой кристаллической формы и удаления включений толуола (7,3 мас.%).

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

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

ВЭЖХ (Метод С): $V_u = 3,52$ мин.

МС (ЭРИ поз): $m/z = 451$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (ч./млн) = 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 (ч./млн) = 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-метилбензилсульфоната (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 до кипения с обратным холодильником (>110°C). 25,4 мас.% раствор 3-гидрокси-3-метилбутил-4-метилбензилсульфоната (VI) в толуоле добавляли к реакционной смеси в течение 10 ч. После полного добавления насос и соединительные элементы промывали посредством 0,35 кг толуола, и реакционную смесь перемешивали при нагревании 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 в вакууме (конечное давление: 90 мбар) до получения вязкого, перемешиваемого остаточного объема прибл. 8,3 л (13,8 л отгоняли). Остаток затем охлаждали до 50°C и добавляли 9,3 кг бутилацетата, после чего смесь из 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 посредством 8,5 кг бутилацетата. Органические фазы объединяли и добавляли 8,49 кг полунасыщенного водного раствора NaCO₃. Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 15 мин при 50°C. Фазы разделяли и органическую фазу экстрагировали при помощи 6,1 кг воды. Органическую фазу затем концентрировали в вакууме при температуре рубашки в 50-60°C до остаточного объема прибл. в 6,3 л (18,7 л отгоняли). Добавляли 6,1 кг бутилацетата и смесь снова концентрировали в вакууме при 50-60°C (остаточный объем: 5,9 л; 5,9 л отгоняли). Смесь затем нагревали до 93°C (внутренняя температура) и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. В течение 30 мин полученный раствор охлаждали до 83°C и затравливали при помощи 2 г целевого продукта (затравливание необязательно). Полученную суспензию перемешивали в течение 10 мин. Смесь затем охлаждали до 60°C в течение 2 ч и перемешивали в течение 30 мин при этой температуре. Затем суспензию нагревали до 78°C в течение по меньшей мере 30 мин и перемешивали при этой температуре в течение по меньшей мере 30 мин. После этого смесь охлаждали до 22°C в течение по меньшей мере 6 ч. Суспензию перемешивали при этой температуре в течение по меньшей мере 10 мин и после этого фильтровали. Осадок промывали при помощи 1,1 кг бутилацетата сушили в сушильном шкафу в вакууме при 60°C в течение 21 ч.

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

ВЭЖХ (Метод С): $V_u = 3,50$ мин.

МС (ЭРИ поз): $m/z = 451 (M+H)^+$.

Получение кристаллических форм N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (I).

Получение гидрата N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (I).

Когда применяют термин "комнатная температура" в следующих протоколах синтеза, то подразумевают температуру приблизительно от 20 до 25°C.

Пример 0.

Для получения продукта определенной кристаллической формы с качеством осуществляют следующую процедуру перекристаллизации: 7,5 кг N-[2-(3-Гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (I) растворяли в 39,9 кг этанола при 55°C. Полученный раствор подвергали очищающей фильтрации, а фильтр промывали посредством 5 кг этанола. Раствор нагревали до 65°C и перемешивали при этой температуре. К смеси медленно добавляли 131,6 кг воды; 15% (19,7 кг) от общего количества (131,6 кг) воды добавляли непосредственно, еще 21% (28,0 кг) добавляли в течение 2 ч и другие 13% (16,7 кг) добавляли после этого в течение 1 ч, еще 21% (28,0 кг) в течение 0,5 ч и остальные 30% (39,2 кг) в течение 0,5 ч. После полного добавления полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч при 65°C и после этого охлаждали в течение 5 ч до 20°C. Суспензию перемешивали в течение 5 ч при этой температуре, фильтровали и осадок промывали два раза посредством смеси из 3,5 кг этанола и 8,7 кг воды. Продукт сушили в сушильном шкафу в вакууме (70°C, <40 мбар).

Выход: 7.2 кг (96.0%; чистота: 98.7 площ.% ВЭЖХ).

Содержимое (анализ для применения): 96.5 мас.%.
Этанол <0.13 мас.%.
3-Гидрокси-3-метилбутил 4-метилбензилсульфонат (VI) <20 ч./млн.
ВЭЖХ (Метод С): $V_u = 3.50$ мин.
МС (ЭРИ поз): $m/z = 451 (M+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (ч./млн) = 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).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (ч./млн) = 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).

Пример 1.

Получение гидрата N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (I).

19,9 мг соединения (I), полученного из примера №5, варианта №1 растворяли в 100 мкл метанола при комнатной температуре в 1,5 мл сосуде, который после этого закрывали. Образец перемешивали в течение 5 мин и подвергали воздействию ультразвука при комнатной температуре в течение еще 5 мин. Образец выпаривали при комнатной температуре до полной сухости.

Пример 2.

Получение ангидрата N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (I).

102,10 мг соединения (I), полученного из примера №5, варианта №1 растворяли в 3 мл изобутанола при 50°C в 4 мл сосуде, который после этого закрывали. Образец перемешивали в течение 5 мин и подвергали воздействию ультразвука при 50°C в течение еще 5 мин. Образец выпаривали при 50°C до полной сухости.

Пример 3.

Получение формаминового сольвата из N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (I).

Суспензию из 100,30 мг соединения (I), полученного из примера №5, варианта №1 в 2 мл формаминада перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 7 дней при комнатной температуре. После этого твердое вещество отфильтровывали.

Данные порошковой рентгеновской дифракции гидрата, ангидрата и формаминового сольвата соединения (I) приведены в табл. 1 и на фиг. 1, 2 и 3.

Пример 4.

Фармацевтическая композиция, содержащая одну из кристаллических форм (форма гидрата, ангидрата или формаминового сольвата) N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (I).

Грануляционную жидкость получают путем смешивания микронизированной формы соединения формулы (I), лаурилсульфата натрия, гипромеллозы 3 сР и очищенной воды ангро. Смешивают маннит, микрокристаллическую целлюлозу и кроскармеллозу натрия. Эту смесь гранулируют с грануляционной жидкостью в грануляторе с псевдооживленным слоем. Гранулы сушат и просеивают.

Гранулы смешивают с просеянным стеаратом магния в смесителе, в результате чего получают готовую к прессованию смесь. Готовую к прессованию смесь спрессовывают в таблетки. Таблетки без покрытия испытывают на однородность массы, толщину, устойчивость к раздавливанию, распаду и хрупкость. Гипромеллозу 5 сР, макрогол 3350, тальк, диоксид титана и оксид трехвалентного железа соединяют с очищенной водой ангро и получают гомогенную суспензию для покрытия, которую распыляют на таблетки в пригодном устройстве для нанесения покрытий, например, перфорированном барабане для нанесения покрытий.

Таблица 2. Состав таблеток

Состав	Количество [мг]
Лекарственное вещество	
Гидрат форма А соединения формулы (I), тонкоизмельченная	100.00
Наполнители	
Лактозы моногидрат	116.00
Микрокристаллическая целлюлоза	91.00
Кроскармеллоза натрия	36.00
Гипромеллоза 3 сР	12.50
Лаурилсульфат натрия	1.80
Стеарат магния	2.70
Очищенная вода ангро ^a	---
Масса (непокрытая таблетка)	360.00
Пленочное покрытие	
Гипромеллоза 5 сР (син.: Гидроксипропилметилцеллюлоза 2910)	5.00
Макрогол 3350 (син.: Полиэтиленгликоль (3350))	1.00
Тальк	1.00
Диоксид титана ^b	2.90
Желтый оксид железа ^b	0.10
Очищенная вода ангро ^a	---
Масса (пленочного покрытия)	10.00
Масса (покрытая таблетка)	370.00

Изготавливали таблетки, каждая содержала 25 и 100 мг гидрата N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида, следуя протоколу, приведенному в примере 4.

Анализ стабильности фармацевтической композиции, содержащей одну из кристаллических форм (гидрат, ангидрат или формамидный сольват) N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (I).

Таблетки с покрытием, содержащие 25 мг или 100 мг гидрата форма А N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (лекарственное вещество) запаковывают во флаконы из ПЭВП (полиэтилен высокой плотности) с закручивающимися крышками с защитой от вскрытия детьми из белого полипропилен/полиэтилена. Эта конфигурация упаковки обеспечивает достаточную защиту от света и влажности.

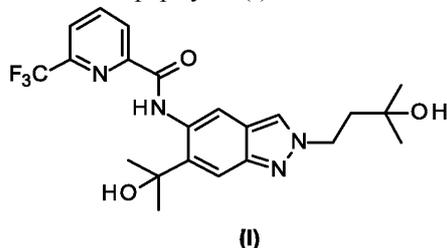
Исследования стабильности проводят с проверкой устойчивости, указывающей на параметры внешнего вида, растворение, продукты разложения и содержание лекарственного вещества через регулярные интервалы для подтверждения стабильности таблетки с покрытием, содержащей 25 мг или 100 мг лекарственного вещества в течение предлагаемой продолжительности исследования.

Образцы таблеток с покрытием (25 или 100 мг), упакованные во флаконы из ПЭВП, хранят при 25°C/60% относительной влажности, 30°C/75% относительной влажности и 40°C/75% относительной влажности, а также при 2-8°C. Эксперименты по исследованию стабильности проводят регулярно.

Таблетки с покрытием, содержащие или 25 или 100 мг гидрата N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (лекарственное вещество) устойчивы при всех исследованных условиях. В течение этого периода хранения не наблюдали увеличения продуктов разложения и снижения содержания лекарственного вещества.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма соединения формулы (I)



выбранная из группы, включающей гидрат, ангидрат и их смесь, где гидрат характеризуется посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения, которая отображает, по меньшей мере, следующие отражения, указанные как значение $2\theta \pm 0.2^\circ$: 9.4, 10.8, 15.0; и

ангидрат характеризуется посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения, которая отображает, по меньшей мере, следующие отражения, указанные как значение $2\theta \pm 0.2^\circ$: 8.6, 10.3, 14.6.

2. Кристаллическая форма по п.1, которая представляет собой гидрат (форма А), характеризующийся посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения, которая отображает, по меньшей мере, следующие отражения, указанные как значение $2\theta \pm 0.2^\circ$: 9.4, 10.8, 15.0.

3. Кристаллическая форма по п.1, которая представляет собой гидрат, характеризующийся посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения, которая отображает, по меньшей мере, следующие отражения, указанные как значение $2\theta \pm 0.2^\circ$: 9.4, 10.8, 15.0, 16.0, 17.0.

4. Кристаллическая форма по п.1, которая представляет собой гидрат, характеризующийся посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения, которая отображает, по меньшей мере, следующие отражения, указанные как значение $2\theta \pm 0.2^\circ$: 9.4, 10.8, 15.0, 16.0, 17.0, 20.1, 22.9.

5. Кристаллическая форма по п.1, которая представляет собой гидрат, характеризующийся посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения, которая отображает, по меньшей мере, следующие отражения, указанные как значение $2\theta \pm 0.2^\circ$: 9.4, 10.8, 15.0, 16.0, 17.0, 20.1, 22.9, 24.3, 26.6, 29.8.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму соединения формулы (I) по любому из пп.1-5 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму соединения формулы (I) по п.1, выбранную из группы, включающей гидрат, ангидрат и их смесь и другие фармацевтически приемлемые наполнители.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, содержащая в основном только гидрат соединения формулы (I) и не содержащая значимых фракций другой твердой формы соединения формулы (I).

9. Фармацевтическая композиция по п.7, содержащая гидрат соединения формулы (I) в более чем 85 мас.% в пересчете на общее количество во всех формах соединения формулы (I), присутствующих в композиции.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, содержащая гидрат соединения формулы (I) в более чем 90 мас.% в пересчете на общее количество во всех формах соединения формулы (I), присутствующих в композиции.

11. Применение кристаллической формы соединения по любому из пп.1-5 для лечения и/или профилактики неопластических заболеваний, дерматологических заболеваний, гинекологических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний легких, офтальмологических нарушений, неврологических расстройств, нарушений обмена веществ, заболеваний печени, воспалительных заболеваний, аутоиммунных нарушений и боли.

12. Применение кристаллической формы соединения по любому из пп.1-5 для лечения и/или профилактики лимфом, дегенерации желтого пятна, псориаза, красной волчанки, рассеянного склероза, ХОЗЛ, подагры, НАСГ, фиброза печени, резистентности к инсулину, метаболического синдрома, спондиллоартрита и ревматоидного артрита, эндометриоза и связанной с эндометриозом боли и других, свя-

занных с эндометриозом симптомов, таких как дисменорея, диспареуния, дизурия и дисхезия.

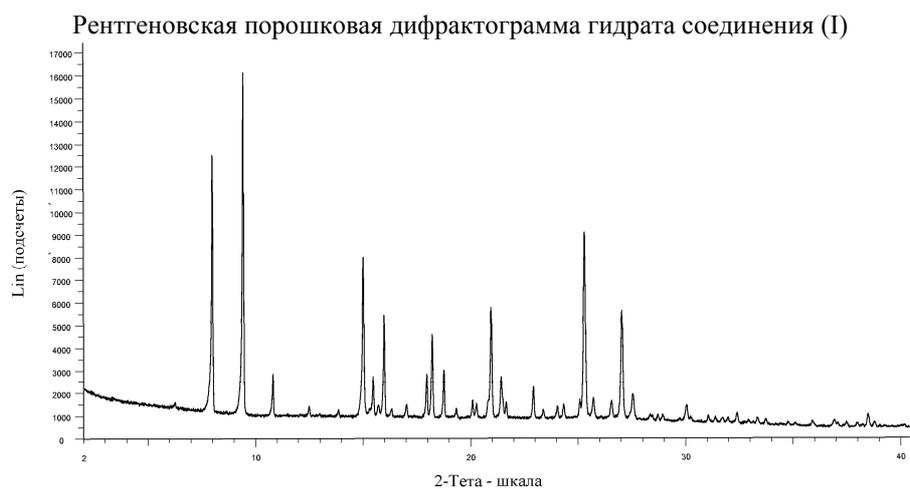
13. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.6-10 для лечения и/или профилактики неопластических заболеваний, дерматологических заболеваний, гинекологических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний легких, офтальмологических нарушений, неврологических расстройств, нарушений обмена веществ, заболеваний печени, воспалительных заболеваний, аутоиммунных нарушений и боли.

14. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.6-10 для лечения и/или профилактики лимфом, дегенерации желтого пятна, псориаза, красной волчанки, рассеянного склероза, ХОЗЛ, подагры, НАСГ, фиброза печени, резистентности к инсулину, метаболического синдрома, спондилоартрита и ревматоидного артрита, эндометриоза и связанной с эндометриозом боли и других связанных с эндометриозом симптомов, таких как дисменорея, диспареуния, дизурия и дисхезия.

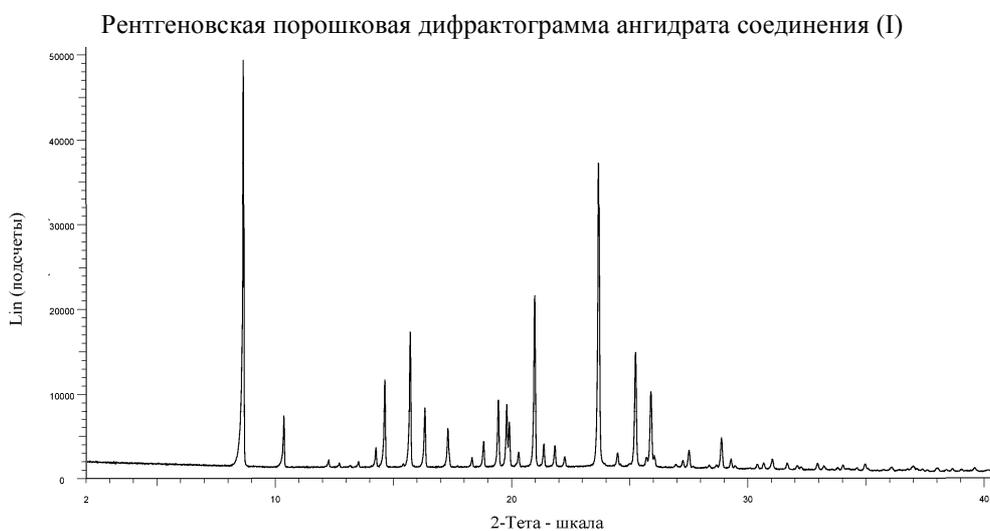
15. Применение соединения по любому из пп.1-5 для изготовления фармацевтической композиции для лечения или профилактики неопластических заболеваний, дерматологических заболеваний, гинекологических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний легких, офтальмологических нарушений, неврологических расстройств, нарушений обмена веществ, заболеваний печени, воспалительных заболеваний, аутоиммунных нарушений и боли.

16. Применение соединения по любому из пп.1-5 для изготовления фармацевтической композиции для лечения или профилактики лимфом, дегенерации желтого пятна, псориаза, красной волчанки, рассеянного склероза, ХОЗЛ, подагры, НАСГ, фиброза печени, резистентности к инсулину, метаболического синдрома, спондилоартрита и ревматоидного артрита, эндометриоза и связанной с эндометриозом боли и других, связанных с эндометриозом симптомов, таких как дисменорея, диспареуния, дизурия и дисхезия.

17. Применение соединения по любому из пп.1-5 для изготовления стабильной фармацевтической композиции.

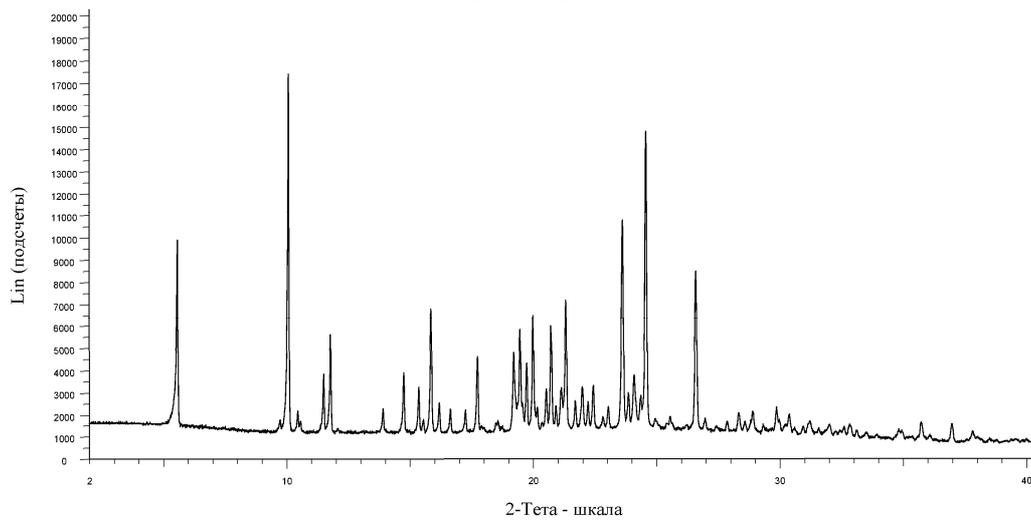


Фиг. 1



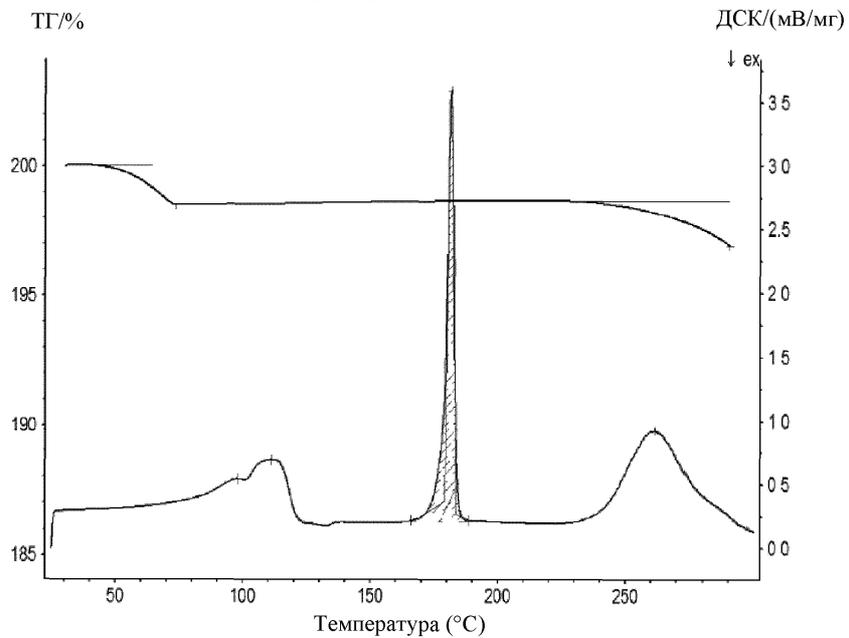
Фиг. 2

Рентгеновская порошковая дифрактограмма формамидного сольвата



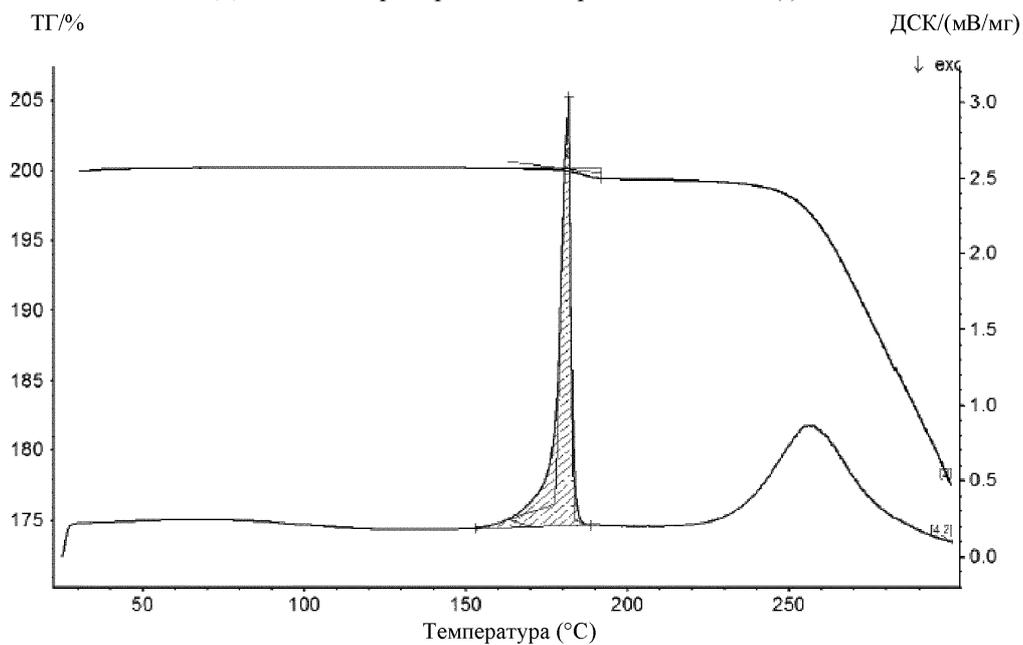
Фиг. 3

ДСК и ТГА термограмма гидрата соединения (I)



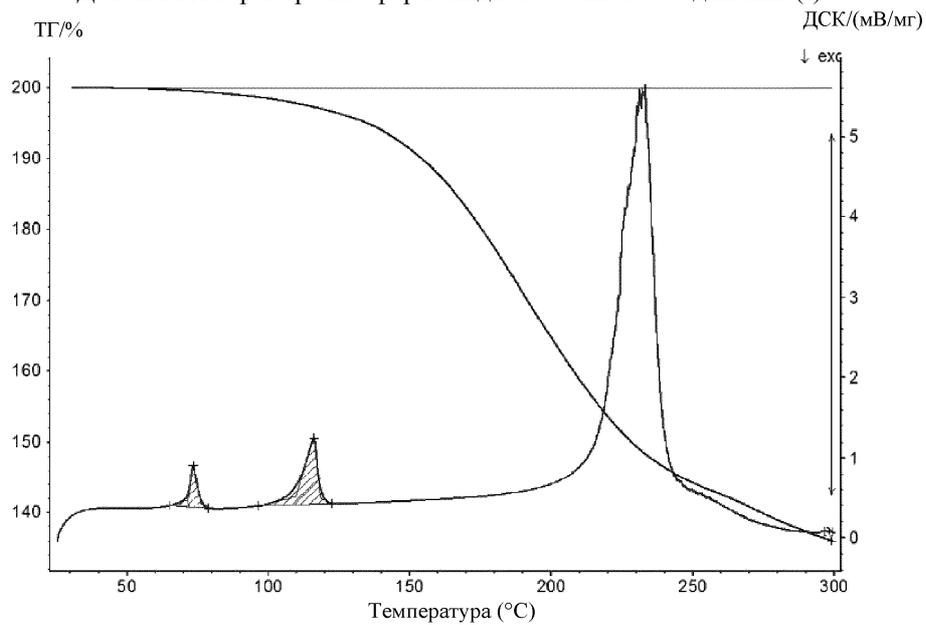
Фиг. 4

ДСК и ТГА термограмма ангидрата соединения (I)



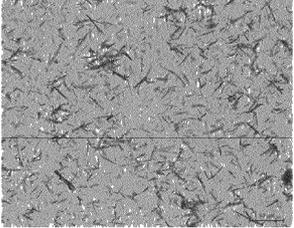
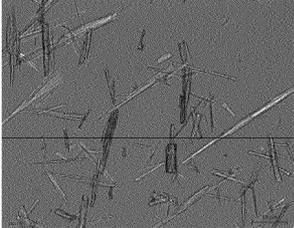
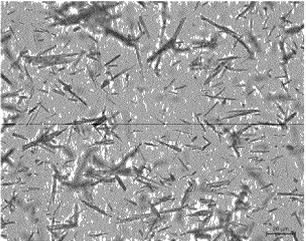
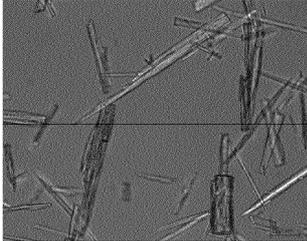
Фиг. 5

ДСК и ТГА термограмма формамидного сольвата соединения (I)



Фиг. 6

Микроскопические изображения кристаллических частиц соединения (I), полученных посредством рекристаллизации, аналогичной протоколу рекристаллизации, описанному в примере №5 варианта №1 по сравнению с кристаллическими частицами соединения (I), полученными аналогично рекристаллизации, описанной в примере №5, варианта №3

Кристаллы, полученные посредством «линейного добавления воды», аналогично Примеру №5 варианта №1	Кристаллы, полученные посредством добавления воды в соответствии с «кубической кривой дозирования», аналогично Примеру №5 варианта №3
	
	

Изображения были записаны с использованием микроскопа Zeiss Axioscope 2, оснащенного посредством Zeiss AxioCam ICc 5
Фиг. 7

