

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042116**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента 2023.01.17	(51) Int. Cl. <i>C07D 401/12</i> (2006.01) <i>A61K 31/4439</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>A61P 37/00</i> (2006.01) <i>A61P 9/00</i> (2006.01) <i>A61P 27/00</i> (2006.01)
(21) Номер заявки 201892415	
(22) Дата подачи заявки 2017.04.25	

(54) ПОЛИМОРФНАЯ ФОРМА N-{6-(2-ГИДРОКСИПРОПАН-2-ИЛ)-2-[2-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ЭТИЛ]-2Н-ИНДАЗОЛ-5-ИЛ}-6-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИДА

(31) 16167652.3	(56) WO-A1-2015091426
(32) 2016.04.29	WO-A1-2015104662
(33) EP	WO-A1-2016083433

(43) 2019.05.31
(86) PCT/EP2017/059767
(87) WO 2017/186703 2017.11.02

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

(72) Изобретатель:
**Талер Тобиас, Платцек Йоханнес,
Гимон Никола (DE)**

(74) Представитель:
**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)**

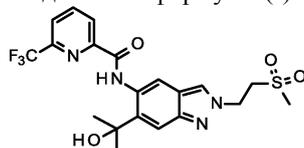
(57) Изобретение относится к кристаллическим формам N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2Н-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида, к способам их получения, к содержащим их фармацевтическим композициям и к их применению в борьбе с заболеваниями.

042116 B1

042116 B1

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

N-{6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2Н-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)-пиридин-2-карбоксамид соответствует соединению формулы (I)



(I)

Соединение формулы (I) или его полиморфная форма В соединения формулы (I) 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 исключением TLR3) и семейства рецепторов IL-1 ингибирование IRAK4 может быть использовано для профи-

лактики 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 Mole 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 Mole 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., *Mole 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 Mole 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. Mole 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, таких как 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 Паркинсо-

на (Brough, Tyrrell, et al., Trends in Pharmacological Sciences, 2011; Carty and Bowie, Biochemical Pharmacology, 2011; Denes, Kitazawa, Cheng, et al., The Journal of Immunology, 2011; Lim, Kou, et al., The American Journal of Pathology, 2011; Béraud and Maguire-Zeiss, Parkinsonism & Related Disorders, 2012; Denes, Wilkinson, et al., Disease Models & Mechanisms, 2013; Noelker, Morel, et al., Sci. Rep., 2013; Wang, Wang, et al., Stroke, 2013).

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 печёчно-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 *ras* 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 CONCA (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 Medicine, 2012; Ruperto, Brunner, et al., New England Journal of Medicine, 2012; Nordstrom, Knight, et al., The Journal of Rheumatology, 2012; Vijmasi, Chen, et al., Mole 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 (Akcau, 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 лёгких 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-Gonzalez, Roca, et al., American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2013; Nakanishi, Yamaguchi, et al., PLoS ONE, 2013; Qiu, Li, et al., Immunology, 2013; Li, Guabiraba, et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014; Saluja, Ketelaar, et al., Molecular Immunology, 2014).

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. Описание 2-замещенных индазолов отсутствует.

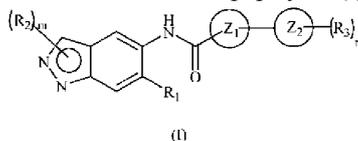
В заявках WO 2013/106254 и WO 2011/153588 раскрыты 2,3-дизамещенные производные индазола.

В WO 2007/091107 описаны 2-замещенные производные индазола для лечения мышечной дистро-

фии Дюшенна. Раскрытые соединения не имеют 6-гидроксиалкильного замещения.

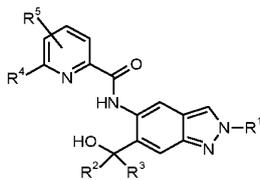
В WO 2015/091426 описаны индазолы, алкильная группа которых замещена в положении 2 карбоксамидной структурой.

В WO 2015/104662 описаны соединения индазола формулы (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 заявки на данное изобретение, 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, 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 хорошими 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;

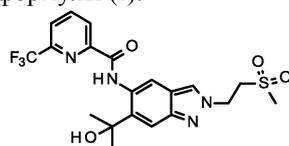
исключение стадий хроматографического разделения и очистки;

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 полиморфную форму А, полиморфную форму В и псевдополиморфную форму, являющуюся кристаллическим 1,7-гидратом. В данном контексте модификации полиморфные формы и полиморфы имеют одинаковое значение. Кроме того, существует аморфная форма. Все вместе, полиморфные формы, псевдополиморфная форма и аморфная форма представляют собой различные твердые формы соединения формулы (I).



(I)

Соединение формулы (I) в его полиморфной форме В было описано в приоритетной заявке EP 16167652.3, поданной 29 апреля 2016 г., данной патентной заявки как полиморфная форма А соеди-

нения формулы (I). Согласно правилам, описанным в Joel Bernstein, Polymorphism in molecular crystals, Clarendon Press 2002, р. 8-9, обозначение и название полиморфов обычно проводят в соответствии с порядком их точек плавления, начиная с имеющих самую высокую точку плавления, называемую полиморфной формой А. В ходе лабораторных испытаний в течение последних нескольких месяцев стало очевидно, что полиморфная форма А соединения формулы (I), которая описана в приоритетной заявке EP 16167652.3, представляет собой форму с более низкой точкой плавления по сравнению с другой полиморфной формой, посредством этого заявитель исправляет название того соединения, которое описано в EP 16167652.3, поданной 29 апреля 2016 г., как формы А в полиморфную форму В соединения формулы (I).

Полиморфная форма В соединения формулы (I) является термодинамически стабильной формой. Неожиданным образом, полиморфная форма В 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, полиморфная форма В является пригодной и предпочтительной по сравнению с другими твердыми формами соединения формулы (I) для применения в фармацевтической области, в частности пригодной для изготовления фармацевтических композиций, например изготовления таблеток, содержащих полиморфную форму В соединения формулы (I).

В частности, полиморфная форма В соединения формулы (I) обеспечивает предотвращение нежелательной конверсии в другую форму соединения формулы (I) и связанное с этим изменение свойств, описанных выше. Это повышает безопасность и качество препаратов, содержащих соединение формулы (I) и для пациента снижается риск.

Соединение формулы (I) в полиморфной форме В может быть выделено кристаллизацией из раствора с использованием ацетонитрила, тетрагидрофурана или ацетона путем выпаривания при комнатной температуре или выпаривания в условиях охлаждения (холодильная или морозильная камера).

Варианты осуществления настоящего изобретения представляют собой не только отдельную кристаллическую форму соединения формулы (I), которая представляет собой полиморфную форму А, полиморфную форму В и 1,7-гидрат соединения формулы (I), а также 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 полиморфную форму А, его полиморфную форму В, его 1,7-гидрат 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 полиморфную форму А, полиморфную форму В и главным образом 1,7-гидрат соединения формулы (I) и не содержит значимых фракций другой формы соединения формулы (I). Более предпочтительно фармацевтическая композиция содержит более 85 мас.%, более предпочтительно более 90 мас.%, наиболее предпочтительно более чем 95 мас.% полиморфной формы В 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 полиморфной форме В 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 80 мас.%, предпочтительно более чем 90 мас.%, наиболее предпочтительно более чем 95 мас.% полиморфной формы В соединения формулы (I) в пересчете на общее количество всех форм соединения формулы (I), присутствующих в композиции.

Кроме того, предпочтение отдают фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) в основном в полиморфной форме А и не содержащей значимых фракций другой твердой формы соединения формулы (I), например другой псевдополиморфной формы соединения формулы (I). Фармацевтическая композиция предпочтительно содержит более чем 80 мас.%, более предпочтительно более чем 90 мас.%, наиболее предпочтительно более чем 95 мас.% соединения формулы (I) в полиморфной форме А в пересчете на общее количество всех форм соединения формулы (I) присутствующих в композиции.

Кроме того, предпочтение отдают фармацевтической композиции, содержащей в основном 1,7-гидрат соединения формулы (I) и не содержащей значимых фракций другой твердой формы соединения формулы (I), например другой псевдополиморфной формы соединения формулы (I). Фармацевтиче-

ская композиция предпочтительно содержит более чем 85 мас.%, более предпочтительно более чем 90 мас.%, более предпочтительно более чем 95 мас.% соединения формулы (I) в виде 1,7-гидрата в пересчете на общее количество всех форм 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 ^{13}C -твердотельной ЯМР-спектроскопии.

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

Фиг. 1: рентгеновская порошковая дифрактограмма полиморфной формы В соединения (I).

Фиг. 2: рентгеновская порошковая дифрактограмма полиморфной формы А соединения (I).

Фиг. 3: рентгеновская порошковая дифрактограмма 1,7-гидрата соединения (I).

Фиг. 4: термограмма ДСК и ТГА полиморфной формы В соединения (I).

Фиг. 5: термограмма ДСК и ТГА полиморфной формы А соединения (I).

Фиг. 6: термограмма ДСК и ТГА 1,7-гидрата соединения (I).

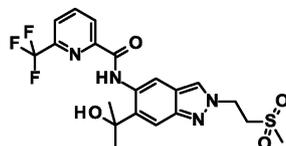
Полиморфная форма В соединения формулы (I) может быть охарактеризована четко посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы (при 25°C и с медью К (Cu-K) альфа 1 в качестве источника излучения), которая отображает по меньшей мере следующие отражения: 9.7, 10.1, 15.4, предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 9.7, 10.1, 15.4, 16.1, 20.2, более предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 9.7, 10.1, 15.4, 16.1, 20.2, 22.3, наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 9.7, 10.1, 15.4, 16.1, 20.2, 22.3, 25.2, каждый из них указан как значение $2\theta \pm 0.2^\circ$. Соединение формулы (I) в полиморфной форме В может быть также охарактеризовано четко посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), как показано на фиг. 1.

Полиморфная форма А соединения формулы (I) может быть охарактеризована четко посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы (при 25°C медью К альфа 1 в качестве источника излучения), которая отображает по меньшей мере следующие отражения: 9.2; 9.8; 19.3; предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 9.2, 9.8, 19.3, 20.4, 20.7, более предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 9.2, 9.8, 19.3, 20.4, 20.7, 21.6, наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 9.2, 9.8, 19.3, 20.4, 20.7, 21.6, 21.7, 23.1, 23.2, каждый из них указан как значение $2\theta \pm 0.2^\circ$. Соединение формулы (I) в полиморфной форме А может быть также охарактеризовано четко посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), как показано на фиг. 2.

1,7-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: 10.6; 11.8; 14.5; предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 10.6, 11.8, 14.5, 14.9, 15.1, более предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 10.6, 11.8, 14.5, 14.9, 15.1, 17.6, 18.7, наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 10.6, 11.8, 14.5, 14.9, 15.1, 17.6, 18.7, 19.8, каждый из них указан как значение $2\theta \pm 0.2^\circ$. 1,7-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. 3.

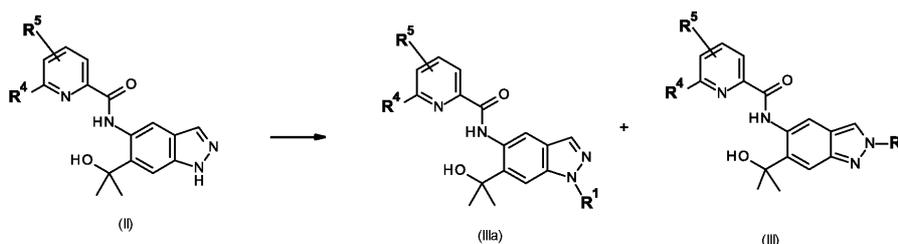
Способ получения

Получение соединения (I) с помощью удивительно высокоселективного алкилирования на N2 описано в дальнейшем:



(I)

Получения N2-замещенных индазолов были ранее описаны в литературных источниках. 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- (IIIa) и N2-алкилированных (III) региоизомеров:



Индазол и его производные, типичный класс ароматических N-гетероциклов, вызвали значительный интерес к 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 обсуждаться в следующем разделе. Ни в одной из опубликованных методик не представлены условия реакции, которые приводят к прямому N2-селективному алкилированию с использованием метил-винил-сульфона в качестве алкилирующего агента. Наблюдается либо отсутствие конверсии, либо селективность, а выход является низким. Проблема методик предшествующего уровня заключается в использовании относительно простых алкилирующих агентов, несущих неустойчивые функциональные группы. Эти агенты в основном присоединены к 1H-индазолу путем нуклеофильного замещения их галогенидов, тозилатов, трифлатов или мезилатов. Когда применяют более функциональные фрагменты, то выход и селективность резко снижаются. В следующем разделе приведены причины того, почему эти методики известного уровня техники не применимы к рассматриваемой проблеме.

1. WO 2011/043479: Реакции осуществляют в ТГФ при кипячении с обратным холодильником (см. схему 2). Это не работает для рассматриваемого случая (метил-винил-сульфон). 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 введение боковой цепи метилэтилсульфона в положении N2 структуры индазольного ядра путем реакции с метилвинилсульфоном не удалась. Эта методика не может быть легко масштабирована.

3. Q. Tian, Z. Cheng, H.N. 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.

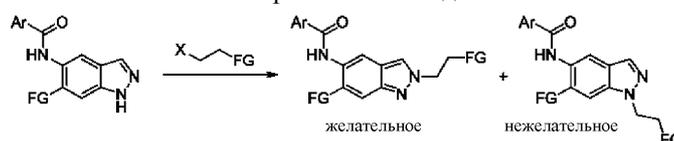
Попытки перенести эти условия на селективное введение метил-этил-сульфоновой боковой цепи в положении N2 структуры индазольного ядра путем реакции с метил-винил-сульфоном оказались неудачными.

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 PMB-защита с применением кислотных условий (PPTS: пара-толуолсульфонат пиридиния), см. схему 2; 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.

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 (см. схему 2). Этот способ включает в себя только простые нефункционализованные соли Меервейна этила и метила. Реакция протекает в полярном этилацетате при температуре окружающей среды. Эти условия не могли быть перенесены на селективное введение боковой цепи метилэтилсульфона в положении N2 структуры индазольного ядра путем реакции с метил-винил-сульфоном.

Схема 1

N-Алкилирование 1H-индазолов



натрия и катализатора фазового переноса в ТГФ не применимы к 2-замещенным индазолам. Попытки перенести эти условия в систему заявителя (метил-винил-сульфон) 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 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.

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 к соединениям, таким как 2-индазолы. 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.

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: Ортозаместитель 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 к селективному синтезу N2-замещенных индазолов, так как преимущественно они приводят к алкилированию в N1 в отсутствие заместителя в положении 7 индазола. 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.

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 синтезу N2-замещенных индазолов. В условиях радикальной реакции применяют очень специфические производные стирола. 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.

19. A. 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 применим к общему селективному синтезу N2-замещенных индазолов.

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-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.

21. K.W. Hunt, D.A. Moreno, N. Suiter, C.T. Clark, G. Kim, *Org. Lett.* 2009, 11, 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 введение метил-этил-сульфоновой боковой цепи в положении N2 структуры индазольного ядра путем реакции с метил-винил-сульфоном оказались неудачными.

22. J. Yang et al. *Synthesis*, 2016, 48, 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 введение метил-этил-сульфоновой боковой цепи в положении N2 структуры индазольного ядра путем реакции с метил-винил-сульфоном 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 введение метил-этил-сульфоновой боковой цепи в положении N2 структуры индазольного ядра путем реакции с метил-винил-сульфоном 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 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.

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

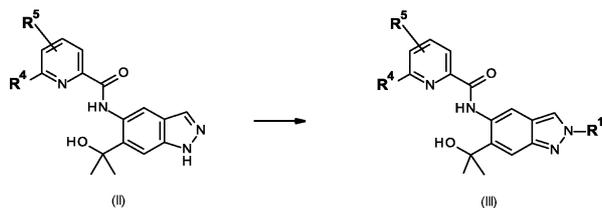
жидкости не может быть перенесено в систему заявителя. Попытки перенести эти условия на селективное введение метил-этил-сульфоновой боковой цепи в положении N2 структуры индазольного ядра путем реакции с метил-винил-сульфоном оказались неудачными.

26. S. Palit et al. *Synthesis*, 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 введение метил-этил-сульфоновой боковой цепи в положении N2 структуры индазольного ядра путем реакции с метил-винил-сульфоном оказались неудачными.

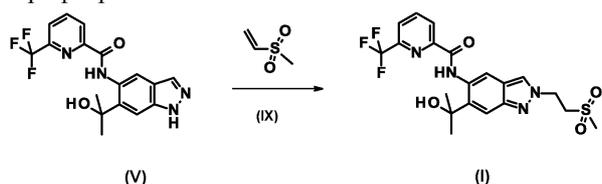
Было доказано, что соединение формулы (I) можно синтезировать аналогично способам, ранее опубликованным в литературных источниках путем, например, прямого алкилирования с применением 2-бромэтил-метил-сульфона. Тем не менее смесь из N1- и N2-алкилированных продуктов была получена предпочтительно для N1-региоизомера (N1:N2 = приблизительно 2:1). Целевой N2-алкилированный индазол формулы (I) может быть также получен с очень низким выходом, как описано в заявке WO 2016/083433, опубликованной после даты приоритета заявки на данное изобретение, со следующей реакционной процедурой: 160 мг (0.44 ммоль) N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксиамида (Промежуточное соединение 5-1) суспендировали вместе с 182 мг карбоната калия и 36 мг йодида калия в 1.0 мл ДМФА и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли 123 мг 2-бромэтил-метил-сульфона и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду, смесь два раза экстрагировали этилацетатом, и экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Очистка остатка при помощи препаративной ВЭЖХ обеспечивала 20 мг (9,7 % выхода) указанного в заголовке соединения.

Дорогостоящая препаративная ВЭЖХ оказалась незаменимой для эффективного разделения N1-/N2-региоизомеров. Задача данного нового способа в соответствии с изобретением состоит в том, чтобы отказаться от разделения ВЭЖХ путем достижения лучшей селективности в реакции в пользу замещения на N2 с последующей новой процедурой рекристаллизации согласно изобретению.

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



в которой R¹ означает 2-(метилсульфонил)этил;
R⁴ означает дифторметил, трифторметил или метил;
R⁵ означает водород или фтор;
предпочтительно R⁴ = трифторметил и R⁵ = H:



Неожиданным образом изобретателями было обнаружено, что метил-винил-сульфон (IX) может заменить соответствующий алкилгалогенид в реакции. Применение винилсульфонов для алкилирования индазолов на N2 является неожиданно беспрецедентным и, следовательно, имеет высокий изобретательский уровень. При взаимодействии соединений общей формулы (II) с метил-винил-сульфоном в толуоле, по выбору, с добавлением органического основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин или триэтиламин, целевой N2-изомер в соответствии с формулами (III) и (I) получают с очень высокой селективностью. Было обнаружено, что селективность в реакционной смеси находится в интервале от 8:1 до 10:1 в пользу N2-алкилированного продукта (III), а также (I). Нежелательный N1-замещенный побочный продукт оставался в основном в маточном растворе после обработки реакционной смеси (главным образом <2% после кристаллизации).

Реакция протекает без применения дополнительного основания. Соединение общей формулы (II) или (V) помещают в реакционный сосуд.

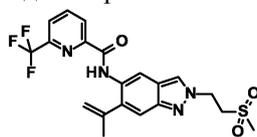
Добавляют 1-2 экв. метил-винил-сульфона и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в толуоле (приблизительно 110°C внутренней температуре). Реакцию можно осуществлять с использованием от 5 до 30 объемов толуола по отношению к количеству исходного материала (II) или (V). Предпочтительно реакция протекает с 8-15 объемами и лучше всего 10 объемами толуола. Время реакции составляет от 12 до 100 ч. Предпочтительно оно составляет от 48 до 72 ч. В некоторых случаях было

бы выгодным добавить метил-винил-сульфон в реакционную смесь по частям, например, начиная с 1 экв., а затем добавляя 0,3 экв. через 24 ч и еще 0,3 экв. через 48 ч.

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

Вспомогательное органическое основание, например N,N-диизопропилэтиламин, N,N-дициклогексиламин или триэтиламин может быть добавлено в количествах от 0,01 до 1 экв. Реакция протекает с от 0,01 до 0,1 экв. основания.

Примечательно и, безусловно, удивительным является то, что при использовании хлор- или этилбензола в качестве растворителя при той же температуре реакции или ксилола в качестве растворителя при более высокой температуре реакции алкен (IV) получали в больших количествах путем удаления воды. Поразительно, но это удаление наблюдалось только в очень небольших количествах, когда в качестве растворителя использовали толуол. Поэтому толуол следует рассматривать как предлагаемый в изобретении растворитель с уникальными и совершенно непредвиденными свойствами в отношении этой конкретной реакции. Также было обнаружено, что образование (IV) зависит от качества (V). При применении (V), который имел более высокое, чем обычно, содержание воды (1 мас.% вместо <0,5 мас.%), в реакции было получено более значительное количество (IV). Следует отметить, что образование элиминирующего продукта (VI) можно эффективно подавить путем удаления избытка воды из (V) при помощи азеотропной перегонки с толуолом и посредством добавления каталитических количеств органического основания, в частности N,N-диизопропилэтиламина:



(IV)

Процедура выделения: После завершения реакции толуол можно частично отгонять из реакционной смеси. Затем к реакционной смеси может быть добавлен второй растворитель, такой как метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ) или диизопропиловый эфир (предпочтительно метил-трет-бутиловый эфир). После добавления соответствующего растворителя продукт выпадает в осадок из смеси почти количественно. В некоторых случаях оказалось целесообразным затравить смесь небольшими количествами кристаллов, чтобы получить воспроизводимую кристаллизацию. После охлаждения и длительного перемешивания полученной суспензии продукт выделяют посредством фильтрации, промывают растворителем и сушат при температуре от 50 до 60°C в вакууме, получая обычно выход от 59 до 67%. Чистота сырого продукта обычно составляет от 95 до 97% (площадь) менее чем с 2% (площадь) N1-региоизомера.

Следует подчеркнуть, что реакция замещенного винилсульфона для направленного высокоселективного получения N2-функционализированных индазолов является новой, не имеет прецедента в литературных источниках и, следовательно, представляет собой научно значимое изобретение для получения таких образцов замещения.

Получение вещества GMP, которое также будет использовано в клинических испытаниях, требует стадии дополнительной очистки. Более того, поскольку активный фармацевтический ингредиент будет использоваться для производства фармацевтической композиции, такой как таблетка, то требуется процедура, которая воспроизводимо обеспечивает идентичный габитус кристаллов. Неожиданным образом это можно реализовать с использованием этанола или изопропанола в качестве растворителя для перекристаллизации. Предпочтительным растворителем является этанол. Поэтому соединение сначала растворяют в ацетоне и затем пропускают через фильтр дисперсных частиц (фильтрация по GMP). Затем заменяют растворителя с ацетона на этанол осуществляют дистилляцией. Дистилляцию продолжают до тех пор, пока не достигнут конечный объем от 6 до 7 объемов этанола по отношению к исходному материалу. Дистилляцию отменяют при достижении точки кипения этанола (приблизительно 77-78°C), обеспечивая отгонку всего ацетона. Затем смесь охлаждают, перемешивают и кристаллизованные продукты выделяют фильтрацией и сушат в вакууме при повышенной температуре. Выход кристаллизации обычно составляет >90%. Продукт, полученный из этой процедуры кристаллизации, обладает требуемыми свойствами полиморфизма, необходимыми для приготовления фармацевтической композиции, такой как таблетка. Продукт демонстрирует очень высокую чистоту, а также очень высокое содержание. Наиболее важные аналитические данные для типичных партий приведены в табл. 1.

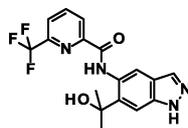
Таблица 1

Аналитические данные примеров партий, как показано в табл. 7

Чистота (ВЭЖХ)	≥ 99% (площадь)
Содержимое (анализ для применения)	≥ 97.7% (мас.)
Этанол	< 0.25% (мас.)
Pd	< 1 част. на млн.

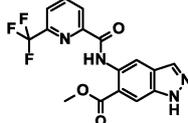
Полиморф, полученный с помощью описанной выше процедуры кристаллизации, демонстрирует хорошую стабильность при хранении. Его также можно легко микронизировать, не теряя его кристаллических свойств.

Получение соединений в соответствии с общей формулой (II), а также (V) описано в заявке WO 2015/091426. Это новый способ в соответствии с изобретением сфокусирован на соединении, представленном формулой (V)



(V)

В опубликованной патентной заявке WO 2015/091426 соединение в соответствии с формулой (V) получают путем реакции сложного метилового эфира соединения в соответствии с формулой (VI)



(VI)

используя раствор бромида метилмагния в диэтиловом эфире.

После обработки сырой продукт подвергают очистке колоночной хроматографией с получением соединения в соответствии с формулой (V) с выходом 45%.

В заявке WO 2016/083433, опубликованной после даты приоритета заявки на данное изобретение, описан путь синтеза для получения соединения в соответствии с формулой (V), а также исходя из соединения в соответствии с формулой (VI) путем реакции Гриньяра с применением пригодных галогенидов алкилмагния, например хлорида метилмагния или бромида метилмагния в ТГФ или в диэтиловом эфире или же в смесях из ТГФ и диэтилового эфира.

Эта процедура не является приемлемой для получения соединения формулы (V) в технических масштабах 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 незаконное потребление органических растворителей.

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

Выход является неудовлетворительным: для технических целей должен быть достигнут выход по меньшей мере в 75%.

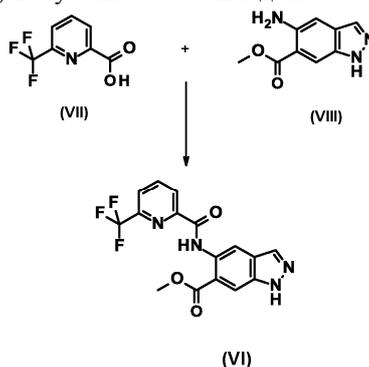
Неожиданно было обнаружено, что соединение формулы (V) может быть получено со значительно более высоким выходом, если вместо этого используют хлорид метилмагния и хлорид лития (2:1) в ТГФ. Реакции протекали с меньшим количеством побочных продуктов, которые, используя способ, описанный в WO 2015/091426 и WO 2016/083433, 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 метилмагния (приблизительно 3 М в ТГФ) и от 3 до 5 экв. хлорида лития и выдерживают при температуре от -10 до 0°C. В течение 1-3 ч, предпочтительно 2 ч, соединение в соответствии с формулой (VI) выпускают по каплям в смесь в виде раствора в ТГФ. Реакционную смесь перемешивают в течение от 5 до 30 мин в указанном интервале температур (от -10 до 0°C) и затем гасят, выливая в воду. Полученную смесь интенсивно перемешивают. Затем pH смеси доводят приблизительно 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 в соответствии с формулой (V) 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 от 80 до 96% и чистота от 95 до 99% (ВЭЖХ).

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 от 1 до 5 ч, предпочтительно 3 ч. Затем его фильтруют и дважды промывают небольшими количе-

ствами 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).

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



Исходя из соображений безопасности процесса масштабирование реагентов сочетания на основе урона невозможно из-за их взрывного потенциала. Поэтому необходимо было найти альтернативный метод сочетания.

Безопасный и масштабируемый способ получения амидоподобного соединения формулы (VI) основан на применении ТЗР (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триокса трифосфоринан-2,4,6-триоксид; CAS No. 68957-94-8) в качестве агента реакции сочетания.

Реакция протекает ровно и дает амидоподобное соединение формулы (VI) с высокими выходами. В способе в одном реакторе соединение карбоновой кислоты формулы (VII) (наилучшим образом применяемое с небольшим дефицитом по отношению к анилину (VIII), приблизительно от 0,90-0,95 экв.) помещают вместе с 1,5 экв. N,N-диизопропилэтиламина в 16 объемов ТГФ. Затем медленно добавляют 2 экв. ТЗР (50 мас.% раствора в этилацетате) при температуре от 0 до 5°C. Реакционную смесь дополнительно перемешивают в течение от 2 до 4 ч, предпочтительно 2 ч при температуре от 0 до 5°C.

Затем смесь гасят водой, ее pH устанавливают при помощи водн. раствора карбоната натрия до приблизительно 7.4 и смесь ТГФ/этилацетат в значительной степени отгоняют (200 мбар, при 45-50°C внутренней температуре). Затем добавляли воду и этанол и значение pH устанавливали до приблизительно 7.0 посредством добавления водн. раствора карбоната натрия. Смесь перемешивали от 1 до 5 ч, предпочтительно от 1 до 2 ч, при 50°C, затем охлаждали до 20-25°C и перемешивали в течение от 10 до 30 мин. Продукт выделяли путем фильтрации и затем промывали смесью из этанола и воды, в конце сушили над вакуумом при 45°C. С помощью этого процесса, как правило, получали очень высокие выходы от 95 до 96%. Во всех случаях чистота составляла >98 площ.% (ВЭЖХ).

В некоторых случаях, в особенности, когда в качестве исходного вещества использовали анилоподобное соединение формулы (VIII) с низким оптическим качеством (например, темно-коричневого цвета), оказалось выгодно провести обработку активированным углем. Эта процедура описана в следующем разделе.

Неочищенный амид (VI) растворяли в смеси из метанола и ТГФ (2:1) и добавляли активированный уголь. Смесь нагревали до 60-65°C в течение от 1 до 1.5 ч. Активированный уголь отфильтровывали и фильтрат концентрировали (до 2 объемов по отношению к исходному веществу).

Добавляли воду и продукт осаждали, фильтровали, промывали и сушили при температуре от 55 до 60°C (в вакууме).

Синтез соединений формул (VII) и (VIII) был описан в литературных источниках, и оба они коммерчески доступны в больших количествах.

Для соединений в соответствии с формулой (VII): Cottet, Fabrice; Marull, Marc; Lefebvre, Olivier; Schlosser, Manfred, European Journal of Organic Chemistry, 2003, 8 сс. 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, vol. 38, 9, p. 2446-2458.

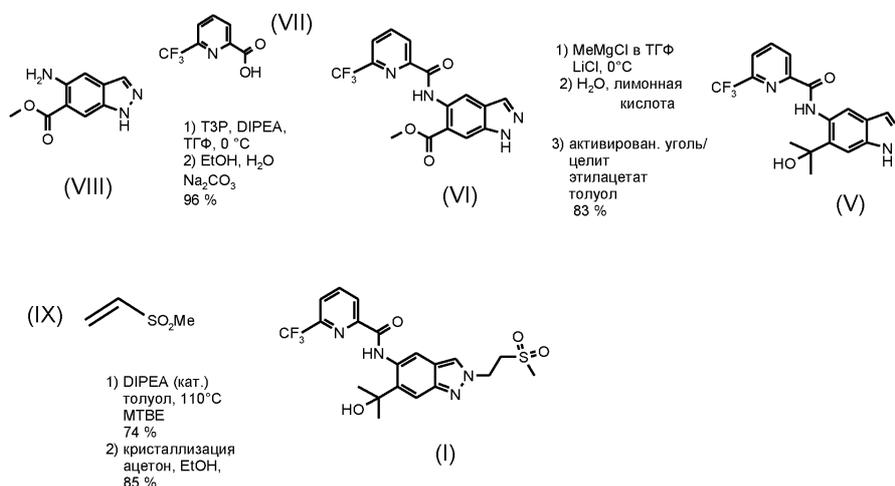
Для соединения в соответствии с формулой (VIII): Nissan Chemical Industries, Ltd.; CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, EP 2045253 A1, 2009.

Оценка всего процесса.

На схеме 3 показан общий синтез чистого продукта формулы (I) из анилиноподобного соединения формулы (VIII). Продукт формулы (I) получают с чистотой >99 площ.% (ВЭЖХ). При расчете с наилучшими выходами, полученными для каждой стадии, получают общий выход 50%. Это также включает в себя установку окончательной кристаллической формы.

Схема 3

Общий синтез чистого продукта формулы (I) из анилиноподобного соединения в соответствии с формулой (VIII)



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

- 1) амидное сочетание (получение соединения в соответствии с формулой (VI)): выход 84%;
 - 2) реакция Гриньяра с последующей хроматографической очисткой: выход 45%;
 - 3) алкилирование с 2-бромэтил-метил-сульфоном аналогично способам, известным из литературных источников с последующей хроматографической очисткой: выход 9.68%;
- становятся весьма очевидными преимущества нового способа.

Благодаря способу, известному из уровня техники и описанному выше, может быть достигнут общий выход всего лишь в 3.7%, не говоря об установке окончательной кристаллической формы.

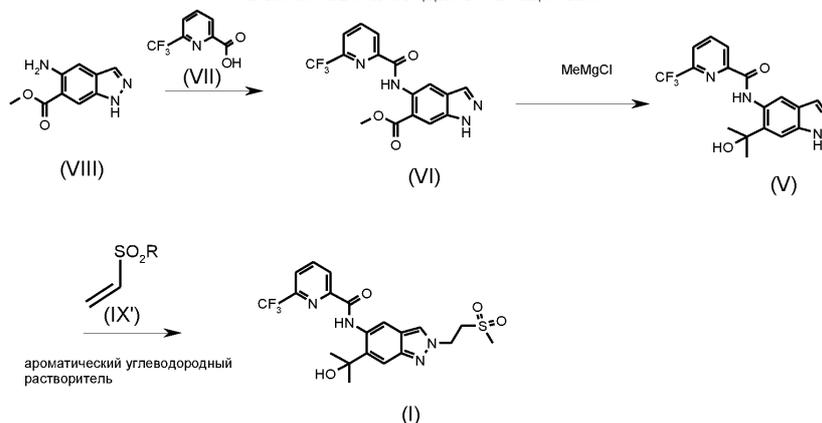
В заключение, новый способ в соответствии с изобретением обеспечивает соединение в соответствии с формулой (I) с общим выходом в 13 раз больше по сравнению с выходом из уровня техники. Кроме того, он включает направленное и воспроизводимое получение целевого полиморфа для приготовления фармацевтической композиции, такой как таблетка.

Следует подчеркнуть, что реакция замещенного винилсульфона для направленного высокоселективного получения N2-функционализированных индазолов является новой, без предшествования в литературных источниках и, следовательно, весьма значительным изобретением для получения таких образцов замещения.

Следовательно, в первом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) с помощью следующих стадий, представленных на схеме реакции IA.

Схема IA

Получение соединения формулы (I) из соединения формулы (VIII) в качестве исходного вещества



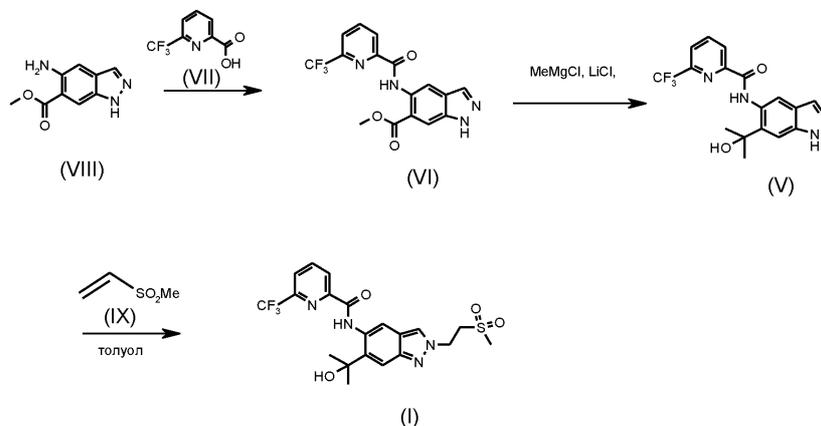
где R представляет собой алкильную группу, такую как группа метила, этила или n-пропила, на-

пример, или группу арила, такую как, например, группа фенила, и ароматический углеводородный растворитель представляет собой растворитель, такой как, например, толуол или ксилол.

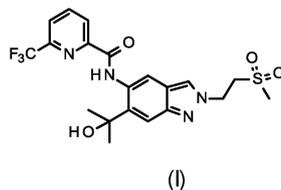
В варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) с помощью следующих стадий, представленных на схеме реакции I.

Схема I

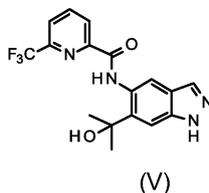
Получение соединения формулы (I) из соединения формулы (VIII)
в качестве исходного вещества



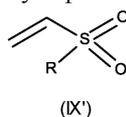
В варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I)



который включает следующую стадию (A),
где соединение формулы (V)



подвергают реакции с соединением винилсульфона формулы (IX')

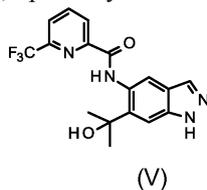


в которой R представляет собой алкильную группу, такую как, например, группа метила, этила или n-пропила, или группу арила, такую как, например, группа фенила,

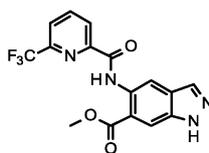
по выбору в ароматическом углеводородном растворителе, таком как толуол или ксилол, например, предпочтительно при температуре кипения с обратным холодильником указанного растворителя, таким образом обеспечивая указанное соединение формулы (I).

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

В варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), как описано выше, причем указанное соединение формулы (V)



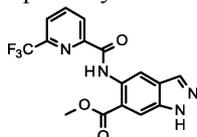
получают посредством следующей стадии (B),
где соединение формулы (VI)



(VI)

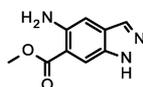
подвергают реакции с восстановительным метилирующим агентом, таким как метилметаллический агент, такой как галогенид метилмагния, таким как, например, хлорид метилмагния, по выбору в присутствии галогенида щелочного металла, такого как, например, хлорид лития, таким образом обеспечивая соединение формулы (V).

В варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), как описано выше, причем указанное соединение формулы (VI)



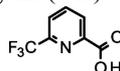
(VI)

получают посредством следующей стадии (C), где соединение формулы (VIII)



(VIII)

подвергают реакции с соединением формулы (VII)



(VII)

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

по выбору в присутствии агента реакции сочетания, такого как, например, 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триокса трифосфинан-2,4,6-триоксид (ТЗР), таким образом обеспечивая соединение формулы (VI).

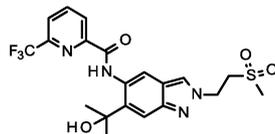
В другом варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), как описано выше, причем указанное соединение формулы (I) очищают кристаллизацией, в частности из, растворителя, такого как, например, этанол или изопропанол.

В разновидности указанного другого варианта осуществления первого аспекта указанный растворитель представляет собой этанол.

В разновидности указанного другого варианта осуществления первого аспекта указанный растворитель представляет собой изопропанол.

В варианте осуществления первого аспекта настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), как описано выше, причем указанное соединение формулы (I) находится в форме полиморфа В.

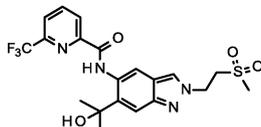
В соответствии со вторым аспектом настоящее изобретение относится к полиморфу В соединения формулы (I)



(I)

получаемому способом, описанным выше.

В соответствии с третьим аспектом настоящее изобретение относится к полиморфу В соединения формулы (I)



(I)

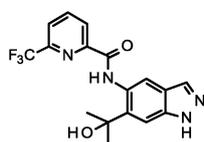
В соответствии с вариантом осуществления третьего аспекта настоящее изобретение относится к приведенному полиморфу В, как описано выше, имеющему максимумы пиков порошковой рентгеновской дифракции [2θ] (медь (Cu)), как следует ниже.

Таблица 2
Порошковая рентгеновская дифракция полиморфа А, В и
1,7-гидрата соединения (I)

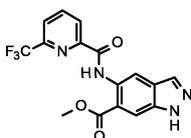
Отражения [максимум пиков $^{\circ}2\theta$]		
Полиморф А	Полиморф В	1,7-гидрат
4.4	4.4	9.2
8.9	8.9	9.9
9.2	9.3	10.6
9.8	9.7	11.8
10.2	10.1	13.0
10.4	12.4	13.5
11.2	12.9	14.5
12.3	13.3	14.9
12.5	14.1	15.1
12.9	14.7	15.3
13.3	15.4	16.2
13.5	16.1	16.7
14.0	16.4	17.2
14.7	16.7	17.5
15.5	17.3	17.6
15.6	17.9	18.0
16.1	18.3	18.3
16.5	18.4	18.4
17.8	18.5	18.7
18.3	19.2	19.4
18.5	19.4	19.8
19.1	19.7	20.3
19.3	20.2	20.9
19.6	20.6	21.2
19.8	21.2	21.5
20.1	21.4	22.1
20.4	21.9	22.5
20.7	22.3	22.7
20.9	22.6	22.9
21.2	22.8	23.1
21.6	23.6	23.3
21.7	24.5	23.8
21.8	24.9	23.9
22.2	25.2	24.6
22.6	25.5	25.1
22.8	25.8	25.2
23.1	27.2	25.9
23.2	27.5	26.0
25.0	28.8	26.3
25.7	29.6	26.4
27.2	30.2	26.6
27.6	31.2	27.2
28.3	31.5	27.6
28.9	32.5	27.8
29.0	33.5	28.1

29.4	33.9	28.4
30.0	35.1	29.0
31.2	36.2	29.3
31.5	37.6	29.6
32.5		30.0
32.8		30.2
33.6		30.5
34.0		30.7
36.2		31.0
37.6		31.3
		31.7
		32.0
		32.3
		32.6
		33.2
		33.8
		35.4
		36.0
		36.6
		37.5

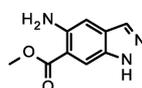
В соответствии с четвертым аспектом настоящее изобретение относится к применению соединения, выбранного из:



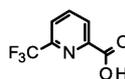
(V)



(VI)

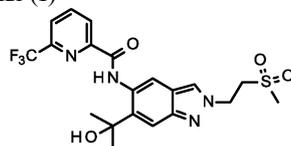


(VIII)



(VII)

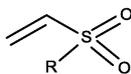
для получения соединения формулы (I)



(I)

или полиморфа В соединения формулы (I), как описано выше, описанным выше способом.

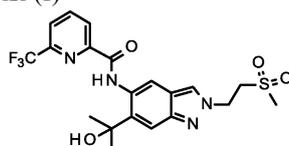
В соответствии с пятым аспектом настоящее изобретение относится к применению винилсульфонового соединения формулы (IX')



(IX')

в которой R представляет собой алкильную группу, такую как, например, группа метила, этила или n-пропила, или арильную группу, такую как, например, группа фенила,

для получения соединения формулы (I)



(I)

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

В одном варианте осуществления пятого аспекта настоящее изобретение относится к применению, где указанное соединение винила формулы (IX') представляет собой метил-винил-сульфон.

В соответствии с шестым аспектом настоящее изобретение относится к применению кристаллических форм соединения формулы (I), предпочтительно полиморфной формы В для изготовления лекарственного средства.

Способ лечения.

Кристаллические формы соединения формулы (I) в соответствии с изобретением, предпочтительно полиморфная форма В, 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, предпочтительно полиморфная форма В, 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), предпочтительно полиморфной формы В, 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, дегенерации 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, предпочтительно полиморфная форма В, 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, помимо этого, настоящее изобретение 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, сердечнососудистых 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), лефлуноמיד, 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, этодоллак, целекоксиб, колхицин).

Для лечения опухолей следует назвать следующие: иммунотерапевтические (например, альдеслейкин, алемтузумаб, базиликсимаб, катумаксомаб, целмолейкин, денилейкин дифтитокс, экулизумаб, эдреколомаб, гемтузумаб, ибритумомаб тиуксетан, имиквимод, интерферон-альфа, интерферон бета, интерферон-гамма, ипилимумаб, леналидомид, ленограстим, мифамуртид, отатумумаб, опрелвекин, пицибабил, 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, обинтузумаб, офатумумаб, тозитумомаб, ингибиторы ароматазы (например, экзестан, фадрозол, формастестан, летрозол, анастрозол, ворозол), антиэстрогены (например, хлормадион, 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, даунорубицин, 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, стрептозотоцин, темозоломид, тиотепа, тресульфан, трофосфамид, вориносат, ромидеписин, панобиносат); вещества, которые влияют на процессы дифференцировки клеток, такие как абареликс, аминоклотимид, 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 гонадотропина (например, абареликс, бусерелин, деслорелин, ганиреликс, гозерелин, гистрелин, трипторелин, дегареликс, лейпрорелин), ингибиторы метионин-аминопептидазы (например, производные бенгамида, TNP-470, PPI-2458), ингибиторы гепаразазы (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-аллиламиногелданамицин, 17-деметоксигелданамицин (17AAG), 17-DMAG, гидрохлорид ретаспимицина, IPI-493, AUY922, BIP028, STA-9090, KW-2478), ингибиторы кинезинового белка веретена (например, SB715992, SB743921, пентамидин/хлорпромазин), ингибиторы MEK (митоген-активированные протеинкиназы) (например, траметиниб, BAY 86-9766 (рефаметиниб), AZD6244), ингибиторы киназ (например: сорафениб, регорафениб, лапатиниб, Sutent®, дазатиниб, цетуксимаб, BMS-908662, GSK2118436, AMG 706, эрлотиниб, gefitinib, иматиниб, нилотиниб, пазопаниб, ронициклиб, сунитиниб, вандетаниб, вемурафениб), сигнальные ингибиторы хеджехов (например, циклопамин, висмодегиб), ингибитор ВТК (тирозинкиназа Брутона) (например, ибрутиниб), ингибитор JAK/ran-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 (тирозинкиназа селезенки) (например, фостаматиниб, Excellair, PRT-062607), генная терапия p53, бис-фосфонаты (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, доксорубицин, доксорубицин в сочетании с эс-

троном, винкристин, хлорамбуцил, флударабин, дексаметазон, кладрибин, преднизон, 1311-chTNT, абиратерон, акларубицин, алитретиноин, бисантрин, фолинат кальция, левофолинат кальция, капецитабин, кармофур, клодроновая кислота, ромиплостим, кризантаспаза, дарбепозин альфа, децитабин, деносу-маб, хлорид диброспидия, элтромбопаг, эндостатин, эпитиостанол, эпоэтин альфа, филграстим, фемемустин, нитрат галлия, гемцитабин, глутоксим, дигидрохлорид гистамина, гидроксикарбамид, импросульф-ан, иксабепилон, ланреотид, лентинан, левамизол, лизурид, лонидамин, мазопрокол, метилтестостерон, метоксзале-н, метил-аминолевулинат, мильтефозин, митогуазон, митомицин, митоган, неларабин, нимо-тузумаб, нитракрин, омепразол, палифермин, панитумумаб, пераспаргаза, ПЭГ эпоэтин бета (метокси-ПЭГ эпоэтин бета), пегфилграстим, пег-интерферон альфа-2b, пентазоцин, пентостатин, перфосфамид, пирарубицин, пликамицин, полиглумам, порфимер натрия, пралатрексат, хиноголид, разоксан, сизофи-ран, собузоксан, глицидидазол натрия, тамибаротен, комбинация тегафура и гимерацил и отерацил, тес-тостерон, тетрофосмин, талидомид, тимальфазин, трабектедин, третиноин, трилостан, триптофан, убе-нимекс, вапреотид, стеклянные микрошарики иттрия-90, циностатин, стималамер циностатина.

Для лечения опухолей также пригодны комбинация немедикаментозной терапии, такой как химио-терапия (например, азациитидин, белотекан, эноцитабин, мелфалан, валрубицин, винфлуинин, зорубицин), лучевая терапия (например, зерна I-125, зерно палладий-103, хлорид радия-223) или фототерапия (на-пример, темопорфин, талапорфин), которая сопровождается лечением лекарственными средствами с ин-гибиторами IRAK4 в соответствии с изобретением или которые, после того как закончилась противоопу-холевая терапия, такая как химиотерапия, лучевая терапия или фототерапия, дополняются лечением ле-карственными средствами с ингибиторами IRAK4 в соответствии с изобретением.

В дополнение к указанным выше, ингибиторы IRAK4 согласно изобретению могут быть также со-единены 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, энтакapon), агонисты допамина (например, ропинирол, прамипексол, бромкриптин), ингибиторы МАО-В (моноаминоксидазы-В) (например, селегилин), анти-холинергические 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, финголимонд и иммуноде-прессанты, такие как митоксантрон, азатиоприн и циклофосфамид для лечения рассеянного склероза;

вещества для лечения заболеваний легких, например, бета-2-симпатомиметики (например, салбу-тамол), антихолинергические средства (например, гликопирроний), метилксантины (например, теофил-лин), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (например, монтелукаст), ингибиторы PDE-4 (фосфодиэ-стеразы типа 4) (например, рофлумиласт), метотрексат, антитела IgE, азатиоприн и циклофосфамид, пре-параты, содержащие кортизол;

вещества для лечения остеоартрита, такие как нестероидные противовоспалительные вещества (НПВВ).

Вдобавок к двум приведенным видам терапии для ревматоидных нарушений, таких как ревматоид-ный 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), инги-биторы МАО (моноаминоксидаза) (например, селегилин), интерфероны и противосудорожные лекарст-венные средства (например, габапентин); активные вещества для лечения сердечно-сосудистых заболе-ваний, такие как бета-блокаторы (например, метопролол), ингибиторы ACE (например, беназеприл), блокаторы рецепторов ангиотензина (например, лосартан, вальсартан), диуретические средства (напри-мер, гидрохлортиазид), блокаторы кальциевых каналов (например, нифедипин), статины (например, сим-вастатин, флувастатин); противодиабетические лекарственные средства, например метформин, глиниды (например, натеглинид), ингибиторы DPP-4 (дипептидилпептидаза-4) (например, линаглиптин, саксаг-липтин, ситаглиптин, вилдаглиптин), ингибиторы SGLT2 (котранспортер 2 натрий/глюкозы), глифлозин (например, дапаглифлозин, эмпаглифлозин), инкретиновые миметики (глюкозо-зависимый инсулино-тропный пептид (GIP) и аналоги/агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1)) (например, экзена-тид, лираглутид, ликсисанатид), ингибиторы α -глюкозидазы (например, акарбоза, миглитол, воглибио-за) и сульфонилмочевины (например, глибенкламид, толбутамид), сенсibilизаторы инсулина (например, пиоглитазон) и инсулинотерапия (например, инсулин NPH, инсулин лизпро), вещества для лечения ги-погликемии, для лечения диабетов и метаболического синдрома. Препараты для снижения уровня липи-дов, например фибраты (например, безафибрат, этофибрат, фенофибрат, гемфиброзил), производные никотиновой кислоты (например, никотиновая кислота/ларопирант), эзетимиб, статины (например, сим-вастатин, флувастатин), аниониты (например, колестирамин, колестипол, колесевелам). Активные веще-ства, такие как мезалазин, сульфасалазин, азатиоприн, 6-меркаптопурин или метотрексат, пробиотиче-ские бактерии (Mutaflor, VSL No. 3®, 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, противодиарейные 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, пеллеты, 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, например, 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 суппозитория (например, полиэтиленгликоли, масло какао, твердый жир);

растворители (например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, жирные масла среднепечочных 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, полоксамеры

(такие как, например, Pluronic®);

буферы, кислоты и основания (например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, хлористоводородная кислота, раствор гидроксида натрия, карбонат аммония, трометамол, 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®), перекрёстно сшитый поливинилпирролидон, кроскармеллоза-натрий (такой как, например, AcDiSol®));

регулятора 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 блоксополимеры);

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 2000 мг в сутки, предпочтительно от 15 до 750 мг в сутки, более предпочтительно от 15 до 200 мг в сутки. Единица дозирования может содержать приблизительно от 15 до 750 мг, предпочтительно от 15 до 120 мг активного вещества и может быть введена один или несколько раз в сутки.

Конечно, конкретный начальный и продолжающийся режим дозировки 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 т.п. Желаемый 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 DSC7, Pyris-1 или Diamond) от Perkin-Elmer. Измерения осуществляли со скоростью нагревания 20 К/мин с применением негерметичных алюминиевых чаш. Поточным газом был азот. Получение образцов не осуществляли.

Термограммы ТГА записывали с использованием термовесов (модель TGA7 и Pyris 1) от Perkin-Elmer. Измерения осуществляли со скоростью нагревания 10 К/мин с применением открытых платиновых чаш. Поточным газом был азот. Получение образцов не осуществляли.

Рентгеновские дифрактограммы записывали при комнатной температуре с использованием рентгеновских дифрактометров X'Pert PRO (PANalytical) и STOE STADI-P (радиационная медь К альфа 1, длина волны 1.5406 Å). 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 FP с преобразованием Фурье (модель RFS 100 и MultiRam) от Bruker. Разрешение составляет 2 см^{-1} . Измерения осуществляли в стеклянных флаконах или алюминиевых дисках. 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.

Устройство: Agilent Technologie 1260 Infinity с 1290 Infinity Sampler & Agilent 1100 Series.

Zorbax SB-AQ, 50×4,6 мм, 1,5 мкм.

Буфер: дигидрофосфат аммония pH: 2.4.

Ацетонитрил:

0 мин 5% буфер,

8.3 мин 80% буфер,

11 мин 80% буфер,

210 нм/4 нм,

1.2 мл/мин.

Метод В.

Прибор	<ol style="list-style-type: none"> 1. Agilent Technologies, ВЭЖХ 1290 Infinity (с DAD): Ультра-высокоэффективный жидкостный хроматограф с термостатически контролируемым колоночным термостатом, УФ-детектор и система оценки данных 2. Колонка из нержавеющей стали Длина: 5 см Внутр. диаметр: 2.1 мм Наполнение: SB-Aq Rapid Resolution HD, 1.8 мкм
Реагенты	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ацетонитрил, для ВЭЖХ 2. Тетрагидрофуран, для ВЭЖХ 3. вода, чистая для анализа 3. Фосфорная кислота 85%, чистая для анализа
Тестовый раствор	Растворить образец соединения формулы (I) в тетрагидрофуране в концентрации 0,5 мг/мл. (например, растворить прил. 25 мг образца соединения формулы (I), точно отвешенного в ацетонитриле 50 мл)
Калибровочный раствор	<p>Растворить <i>эталонное стандартное соединение</i> * в ацетонитриле в концентрации 0.5 мг/мл (например, растворить прил. 25 мг эталонного стандарта, точно отвешенного в ацетонитриле 50 мл).</p> <p>* <i>эталонное стандартное соединение</i> означает соединение, которое должно быть проанализировано как высокочистое соединение, т.е. >97 площ.% ВЭЖХ</p>
Контрольный раствор	Приготовить контрольный раствор, идентичный калибровочному раствору. Кроме того, контрольный раствор содержит

042116

	небольшие количества органических примесей.																					
Раствор обнаружения чувствительности	Приготовить раствор, содержащий компонент Solbrol P (CAS №: 94-13-3; пропил 4-гидроксibenзоат) (Ву при бл. 2,80 мин.), разбавленный до концентрации 0,76 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	А. вода: тетрагидрофуран (об. : об.) 9 : 1, затем добав. 0,1% фосфорной кислоты 85% В. ацетонитрил: тетрагидрофуран 9 : 1																					
Скорость потока	0,8 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: тетрагидрофуран																					
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>Градиент</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>95</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>85</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>80</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>40</td> <td>60</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	Градиент	0	95	5	1	85	15	4	80	20	6	40	60	8	20	80	12	20	80
Время [мин]	% А	Градиент																				
0	95	5																				
1	85	15																				
4	80	20																				
6	40	60																				
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).																					

Парофазная ГХ.

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

Газовый хроматограф Agilent 6890 с разделенным впрыском и FID (колонка: Restek Rxi Sil MC; длина: 20 м; внутренний диаметр: 0.18 мм; d_f: 1 мкм). Температура инжектора 160°C, поток 1.2 мл/мин (H₂), отношение деления потока 18, температурный режим термостата 40°C (4.5 мин) - 14°C/мин - 70°C - 90°C/мин - 220°C (1.69 мин). Детектор: темп. 300°C, 400 мл/мин (синт. воздух), 40 мл/мин (H₂), 30 мл/мин (N₂), скорость 20 Гц.

Пробоотборник для свободного пространства Perkin Elmer Turbomatrix 40: температурный режим термостата 80°C, игла 150°C, переходная линия 160°C, 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.

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

Пример № 1.

Метил 5-({6-(трифторметил)пиридин-2-ил}карбонил)амино)-1H-индазол-6-карбоксилат (VI).

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

Обработка.

Реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды (20°C). 3000 г воды добавляют при сохранении температуры от 20 до 25°C. Перемешивание продолжают в течение 10 мин. Значение pH устанавливают до приблизительно 7.4 (7-8) с применением 4н. водн. раствора карбоната натрия. Перемешивание продолжают в течение 10 мин. При необходимости значение pH снова устанавливают до 7.4 с применением 4н. водн. раствора карбоната натрия.

Растворители (ТГФ/этилацетат) выпаривают при пониженном давлении (приблизительно 200 мбар, при 45-50°C внутренней температуре), пока не достигнут предела перемешивания. Добавляют смесь из 4.7 кг этанола и 14.0 кг воды и значение pH снова устанавливают до pH 7.4 (7-8) с применением 4н. водн. раствора карбоната натрия.

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

В соответствии с описанной выше методикой в технической лаборатории были изготовлены четыре партии с использованием 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%).

Чистоту всех партий определяли как составляющую >98 площ.% (ВЭЖХ).

ВЭЖХ (Метод А): V_y = 6,5 мин.

МС (ЭСИ поз): m/z = 365 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ [част./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 [част./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 (V).

В следующем разделе описаны различные варианты процедуры реакции и обработки. При заданных условиях эти процедуры ориентированы на соответствующее техническое оборудование.

Следующие эксперименты проводили, за исключением воды и воздуха, с использованием инертного газа (N₂ или Ar).

Вариант № 1.

50 г (137,255 ммоль) метил 5-({6-(трифторметил)пиридин-2-ил}карбонил)амино)-1H-индазол-6-карбоксилата (VI) растворяли в 800 мл ТГФ. При нормальном давлении (1 атм) приблизительно 300 мл ТГФ отгоняли при 70°C. Затем раствор охлаждали до 0-3°C.

Раствор удерживали при этой температуре и добавляли по каплям в течение 120 мин к охлажденной смеси из 457.5 мл (1372.6 ммоль) хлорида метилмагния 3 M в ТГФ и 29.1 г хлорид лития (686,3 ммоль) при температуре от 0 до 3°C. После завершения добавления образец вынимали из смеси и подвергали анализу ВЭЖХ, показывающему, что превращение было полностью выполнено. Смесь осторожно выливали в течение 25 мин при температуре от 0 до 3°C в 500 мл ¹/₂-нас. водн. раствора хлорида натрия (осторожно: 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 (pH понижали с 8.08 до 4.28). Перемешивание продолжали в течение 10 мин при 20-25°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 температуры), 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 приблизительно 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) добавляли 200 мл н-гептана в течение 45 мин. Смесь охлаждали до 0-3°C и перемешивали в течение 2 ч при этой температуре. Продукт 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 (ЭСИ поз): $m/z = 365$ (M+N)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [част./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 табл. 3 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 (VI) в качестве исходного вещества. В большинстве случаев две из партий были объединены после обработки активированным углем.

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

Партия №	Выход [кг] [%]
1	1,60 кг
2	79,9 %
3	1,88 кг
4	94,0 %
5	1,82 кг
6	90,8 %
7	1,66 кг
8	83,0 %
9	1,75 кг
10	87,6 %
11	1,85 кг
12	92,7 %
13*	0,92 кг 96,4 %

* Единичная партия.

Вариант № 2.

30 г (82,4 ммоль) метил 5-({6-(трифторметил)пиридин-2-ил}карбонил}амино)-1H-индазол-6-карбоксилата (VI) растворяли в 480 мл ТГФ. При нормальном давлении (1 атм) приблизительно 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 магния 3 М в ТГФ и 17,5 г хлорида лития (411,8 ммоль) при температуре от 0 до 3°C. 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 15 мин при температуре от 0 до 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 температуре 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 (внутренней температуре) и атмосферном давлении (1 атм). Добавляли 250 мл этилацетата. К органической фазе добавляли 6 г активированного угля. Смесь нагревали до 65°C (внутренней температуре), 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 приблизительно 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 н-гептан 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/н-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 (ЭСИ поз): $m/z = 365$ (M+N)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [част./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 (82.4 ммоль) метил 5-({6-(трифторметил)пиридин-2-ил}карбонил)амино)-1H-индазол-6-карбоксилата (VI) растворяли в 600 мл ТГФ. При нормальном давлении (1 атм) приблизительно 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 (823.5 ммоль) хлорида метилмагния 3 М в ТГФ и 17.5 г (411.8 ммоль) хлорида лития при температуре от 0 до 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 температуре от 0 до 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 (внутренней температуре) и давлении внешней среды (1 атм). 150 мл этилацетата и 6 г активированного угля добавляли к органической фазе. Смесь нагревали до 65°C (внутренней температуры), 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 50 мл этилацетата. Смесь концентрировали до приблизительно 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 (приблизительно 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 (ЭСИ поз): $m/z = 365$ (M+N)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [част./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) (см. табл. 4).

60 г (164,7 ммоль) метил 5-({6-(трифторметил)пиридин-2-ил}карбонил)амино)-1H-индазол-6-карбоксилата (VI) растворяли в 1500 мл ТГФ. При нормальном давлении (1 атм) приблизительно 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 (823,5 ммоль) хлорид лития при температуре от 0 до 3°C. 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 15 мин при температуре от 0 до 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 (внутренней температуре), перемешивали в течение 120 мин при этой температуре и затем охлаждали до 50°C (внутренней температуре). 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 приблизительно 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 (ЭСИ поз): $m/z = 365 (M+N)^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [част./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 (V) 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 (ЭСИ поз): $m/z = 365 (M+N)^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-4): δ [част./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).

Комбинацию вариантов № 4 и 5 осуществляли в масштабе 44 кг (см. табл. 4).

Таблица 4

Получение соединения в соответствии с формулой (V),
следуя протоколам вариантов № 4 и 5

Партия №	Выход	Содержание (Анализ для применения)
1	38.4 кг 79 %	95.9 %
2	33.6 кг 76 %	96.0 %

Пример № 3.

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

Вариант № 1.

Этот вариант применяли для изготовления технических партий в килограммовом масштабе и следовали протоколу, описанному в WO 2016/083433.

2,5 кг (6,86 моль) N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (V) суспендировали в 33 л (28,6 кг) толуола. Смесь нагревали до кипячения с обратным холодильником и приблизительно 8 л толуола отгоняли из смеси. Смесь охлаждали до 90°C и были дозированы в смесь 44 г (0.34 моль) N,N-диизопропилэтиламина. Смесь перемешивали в течение еще 15 мин при 90°C прежде, чем добавляли 1.17 кг (10,98 ммоль) метил-винил-сульфона. Реакционную смесь удерживали при 112°C (толуол при кипячении с обратным холодильником) и перемешивали в течение по меньшей мере 72 ч. Смесь охлаждали до 20°C. Затем смесь нагревали до температуры кипячения с обратным холодильником и 8 л толуола отгоняли из смеси. Затем смесь охлаждали до 70°C и добавляли 12.6 кг метил-трет-бутилового эфира (МТБЕ) в течение 30 мин. Смесь охлаждали до 20°C в течение 2 ч и перемешивали при 20°C в течение ночи. Затем ее охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали и два раза промывали посредством 3 л холодного МТБЕ. Кристаллический продукт сушили в печи при 50°C под вакуумом.

Выход: 2.39 кг (73.9%, чистота: 97.8 площ.% ВЭЖХ).

ВЭЖХ (Метод В): $V_u = 3.07$ мин.

МС (ЭСИ поз): $m/z = 471 (M+N)^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [част./млн] = 1.63 (s, 6H), 2.90 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 4.86 (t, 2H), 5.97 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.13-8.19 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.41-8.48 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 12.37 (s, 1H).

Таблица 5

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

Исходное вещество (V) Количество [кг]	Продукт (I) Выход [кг], [%]	Продукт (I) Чистота [площ.%] (ВЭЖХ)*
2.50	2.47, 76.5	97.4
2.50	2.32, 71.4	97.2
2.50	2.39, 73.9 (описано)	97,8 (описано)

* Метод В.

Для получения вещества с очень высокой чистотой и с определенной кристаллической формой (полиморф В) была введена дополнительная стадия очистки.

1.85 кг сырого N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2Н-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (I) растворяли в 36,6 кг (46.3 л) ацетона при температуре окружающей среды. Полученный раствор дозировали в кипящий с обратным холодильником этанол в течение 2.5 ч. Во время процесса дозирования 54 л растворителя отгоняли и достигали внутренней температуры в 63°C. Добавляли еще 20.8 л этанола и 27 л растворителей отгоняли из смеси. К тому же, добавляли еще 10.2 л этанола и 9.3 л отгоняли из смеси. В заключение, добавляли еще 10.2 л этанола и 10.2 л растворителей отгоняли из смеси. Смесь охлаждали до 20°C в течение 3 ч и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали до 0-2°C в течение 1.5 ч и перемешивали при этой температуре в течение еще 3 ч. Суспензию фильтровали и осадок промывали посредством 2×0.93 л холодного этанола. Продукт сушили в сушильном шкафу при 50°C под вакуумом.

Выход: 1.59 кг (85.7%, чистота: 99.0 площ.% ВЭЖХ).

ВЭЖХ (Метод В): $V_u = 3.07$ мин.

МС (ЭСИ поз): $m/z = 471$ (M+N)⁺.

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

Таблица 6

Выход и чистота, полученные после синтеза,
а также чистота (%) после ВЭЖХ для (I),
синтезированного из (V)

Исходное вещество: сырое (I) Количество [кг], Чистота [площ.%] (ВЭЖХ)	Продукт (I) Выход [кг], [%]	Продукт (I) Чистота [площ.%] (ВЭЖХ)*
1.85, 97.4	1.56, 84.2	98.9
1.85, 97.2	1.59, 86.1	99.1
1.85, 97.8	1.59, 85.7 (описано)	99.0 (описано)

Вариант № 2.

Этот вариант применяли для изготовления технических партий в кг масштабе.

10 г (27.448 ммоль) N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (V) суспендировали в 100 мл толуола. Добавляли 3.496 г (32,937 ммоль) метил-винил-сульфона. Реакционную смесь нагревали до 110°C (кипящий с обратным холодильником толуол) и перемешивали в течение по меньшей мере 15 ч. Добавляли еще порцию в 583 мг (5,49 ммоль) метил-винил-сульфона и реакционную смесь перемешивали в течение 7 ч при кипячении с обратным холодильником. Добавляли еще 583 мг (5.49 ммоль) метил-винил-сульфона и реакционную смесь перемешивали в течение >15 ч. В соответствии с анализом ВЭЖХ 2,5% исходного вещества (V) все еще присутствовали в реакционной смеси. Селективность N1/N2 составила до 1:8. Отгоняли 30 мл толуола. Смесь охлаждали до 70°C. При этой температуре добавляли по каплям 70 мл МТВЕ в течение 5 мин к смеси, полученной в суспензии. Смесь охлаждали до 20°C в течение ночи. Затем ее охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Осадок отфильтровывали и два раза промывали посредством 10 мл холодного МТВЕ. Кристаллический продукт сушат в сушильном шкафу в течение по меньшей мере 48 ч при 50°C и <100 мбар.

Выход: 8,6 г (66,6%, чистота: 94,7 площ.% ВЭЖХ).

ВЭЖХ (Метод В): $V_u = 3.07$ мин.

МС (ЭСИ поз): $m/z = 471$ (M+N)⁺.

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

Партии в техническом масштабе.

В соответствии с процедурой, описанной в качестве варианта № 2, были получены партии в масштабах в 3,396 кг и 1,699 кг в отношении исходного вещества (V):

Таблица 7

Выход для соединения (I), синтезированного
из соединения (V)

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

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

Получение полиморфной формы В N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-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 производства вещества в степени cGMP и для регулирования кристаллической формы для производства таблеток была введена дополнительная стадия очистки.

1500 кг сырого N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2H-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (I) растворяли в 45 кг ацетона и подвергали очистке фильтрацией (фильтрующий картридж: 3.0 мкм → фильтрация GMP). Фильтрат концентрировали и осуществляли замену растворителя на этанол. Таким образом, этанол добавляли во время одновременной дистилляции до достижения внутренней температуры 77°C. Раствор концентрировали до 6-7 объемов этанола в отношении начального объема. Смесь охлаждали до 20°C и перемешивали в течение 12 ч при этой температуре. Затем ее охлаждали до 0°C и перемешивали в течение еще 3 ч. Продукт отфильтровывали и два раза промывали при помощи 1 кг холодного этанола. Продукт сушили в сушильном шкафу при 60°C под вакуумом (<100 мбар).

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

Таблица 8

Выход чистого соединения (I), полученного путем очистки, описанной выше из сырого (I)

Исходное вещество (сырое I) [кг]	Продукт (чистый I) Выход [кг], [%]
1.50	1.37 (91.3 %)
2.04	1.78 (87.5 %)
2.03	1.86 (91.4 %)

Таблица 9

Аналитические данные комбинированных трех партий, как показано в табл. 8

Чистота (ВЭЖХ)*	≥ 99% (площ.)
Содержание (анализ для применения)	≥ 97.7% (мас.)
Этанол	< 0.25 % (мас.)*
Pd	< 1 част. на млн.

* Метод В;

** GC-MS.

Пример 1.

Получение полиморфной формы А N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2H-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида.

А) 400 мг N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2H-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида растворяли в 40 мл ТГФ при кипячении с обратным холодильником. Раствор фильтровали. Выпаривание прозрачного раствора досуха проводили путем хранения при комнатной температуре или в холодильнике или в морозильной камере.

В) 400 мг N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2H-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида растворяли в 40 мл ацетона при кипячении с обратным холодильником. Раствор фильтруют. Выпаривание прозрачного раствора досуха проводили при хранении при комнатной температуре или в холодильнике.

С) 400 мг N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2H-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид растворяли в 40 мл ацетона при кипячении с обратным холодильником. К раствору добавляли 20 мл воды. Выпаривание прозрачного раствора досуха проводили при хранении при комнатной температуре.

Пример 2.

Получение полиморфной формы В N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2H-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида.

А) 400 мг N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2H-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида растворяли в 40 мл ацетонитрила при кипячении с обратным холодильником. Раствор фильтровали и прозрачный раствор выпаривали досуха при хранении при комнатной температуре.

В) 400 мг N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2H-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида растворяли в 40 мл ацетона при кипячении с обратным холодильником. Раствор фильтровали и прозрачный раствор выпаривали досуха при хранении в морозильной камере.

С) 400 мг N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2Н-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида растворяли в 40 мл тетрагидрофурана при кипячении с обратным холодильником. Добавляли 20 мл н-гептана к раствору и после этого его выпаривали досуха при хранении при комнатной температуре.

Пример 3.

Получение псевдополиморфной формы (1,7-гидрат) N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2Н-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида.

100 мг N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2Н-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида суспендировали в 1 мл смеси 1:1 этанол/вода и перемешивали в течение двух недель при комнатной температуре. Твердое вещество отфильтровывали и сушили путем хранения при комнатной температуре.

Данные порошковой рентгеновской дифракции полиморфа А, В и 1,7-гидрата соединения (I) приведены в табл. 2 и на фиг. 1-3.

Порошковая рентгеновская дифракция; условия измерения:

Анодный материал	Cu
К-альфа1 [Å]	1,54060
Настройки генератора	40 мА, 40 кВ
Монохроматор первичного луча	фокусирующее рентгеновское зеркало
Вращение образца	да
Ось сканирования	Гонио
Начальная позиция [°2Тета]	2.0066
Конечная позиция [°2Тета]	37.9906

Пример 4.

Фармацевтическая композиция, содержащая одну из полиморфных форм А или В или псевдополиморфную форму (1,7-гидрат) N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2Н-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида.

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 10

Состав таблеток	
Состав	Количество [мг]
Лекарственное вещество	
полиморфная форма В соединения формулы (I)	15.00
Наполнители	
Маннит	25.30
Микрокристаллическая целлюлоза	41.00
Кроскармелоза натрия	4.50
Гипромелоза 3 сР	3.00
Лаурилсульфат натрия	0.50
Стеарат магния	0.70
Масса (непокрытая таблетка)	90.00
Пленочное покрытие	
Гипромелоза 5 сР (син.: Гидроксипропилметилцеллюлоза 2910)	1.75
Макрогол 3350 (син.: Полиэтиленгликоль (3350))	0.35
Тальк	0.35
Диоксид титана ^a	0.98
Оксид железа III ^a	0.07
Масса (пленочного покрытия)	3.50
Масса (покрытая таблетка)	93.50

Изготавливали таблетки, каждая содержала 15 и 120 мг полиморфной формы В N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2Н-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)-пиридин-2-карбоксамида, следуя протоколу, приведенному в примере 4.

Анализ стабильности фармацевтической композиции, содержащей одну из полиморфных форм А или В или псевдополиморфную форму (1,7-гидрат) N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2Н-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида

Таблетки с покрытием, содержащие 15 или 120 мг полиморфной формы В N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-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 15 или 120 мг лекарственного вещества, в течение предлагаемой продолжительности исследования.

Образцы таблеток с покрытием (15 или 120 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 15, или 120 мг полиморфной формы В N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-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)



(I)

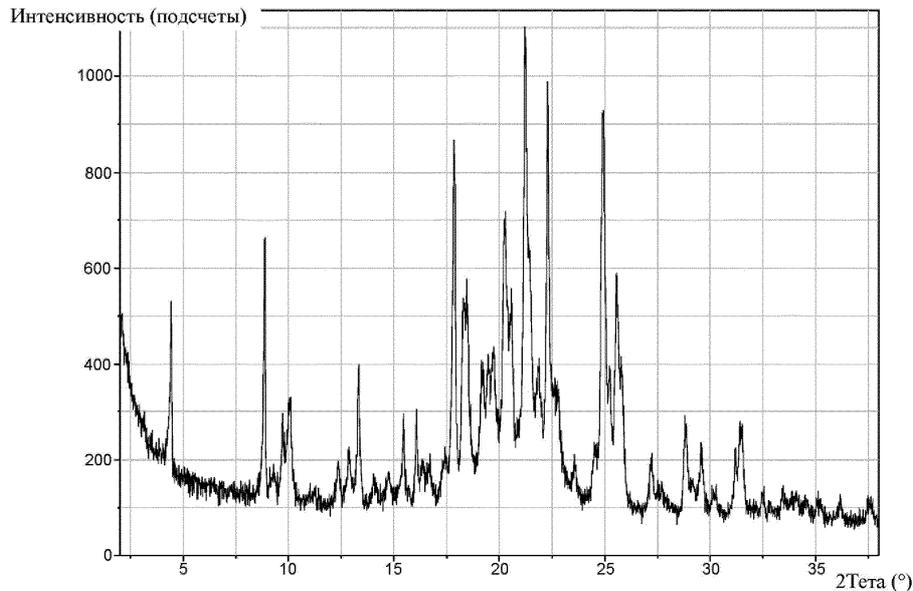
представляющая собой полиморф В, характеризующийся посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы при 25°C и с медью К альфа 1 в качестве источника излучения, которая отображает по меньшей мере следующие отражения, указанные как значение $2\theta \pm 0.2^\circ$:

4.4; 8.9; 9.7; 10.1; 12.4; 12.9; 13.3; 14.1; 14.7; 15.4; 16.1; 16.4; 17.3; 17.9; 18.3; 18.4; 18.5; 19.2; 19.4; 19.7; 20.2; 20.6; 21.2; 21.4; 21.9; 22.3; 22.6; 22.8; 23.6; 24.5; 24.9; 25.2; 25.5; 25.8; 27.2; 27.5; 28.8; 29.6; 30.2; 31.2; 31.5; 32.5; 33.5; 33.9; 35.1; 36.2; 37.6.

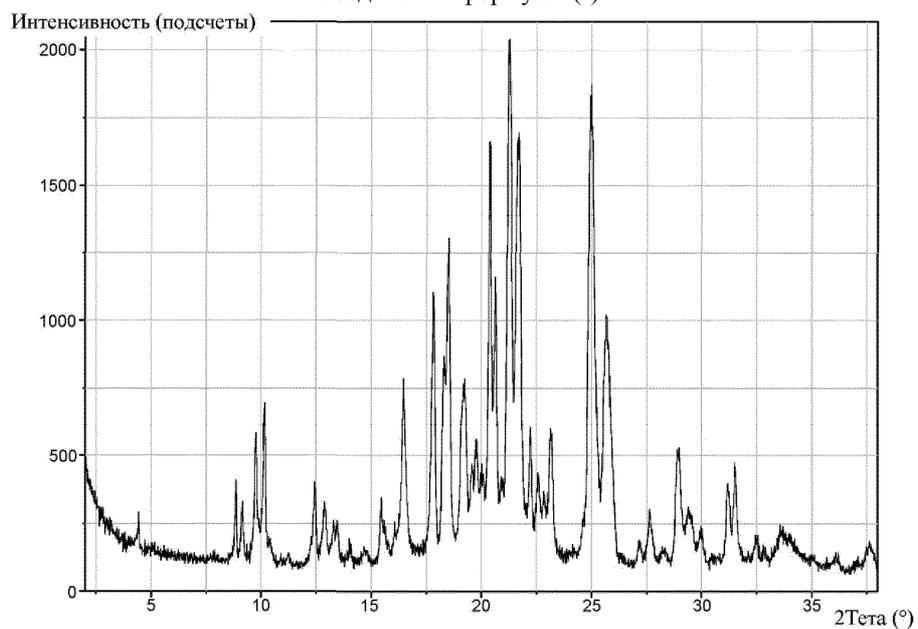
2. Применение кристаллической формы соединения по п.1 для лечения и профилактики пролиферативных и воспалительных заболеваний, которые характеризуются чрезмерно острой реакцией иммунной системы.

3. Применение кристаллической формы соединения по п.1 для лечения и профилактики воспалительных поражений кожи, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней легких, глазных болезней, аутоиммунных нарушений, гинекологических расстройств, в особенности эндометриоза, и рака.

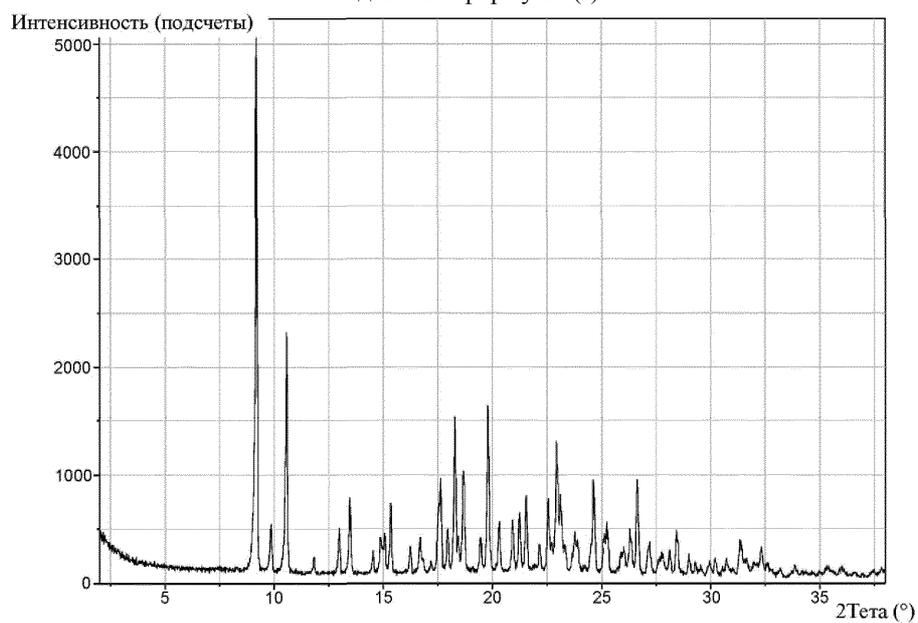
Рентгеновская порошковая дифрактограмма полиморфной формы В соединения формулы (I)



Фиг. 1

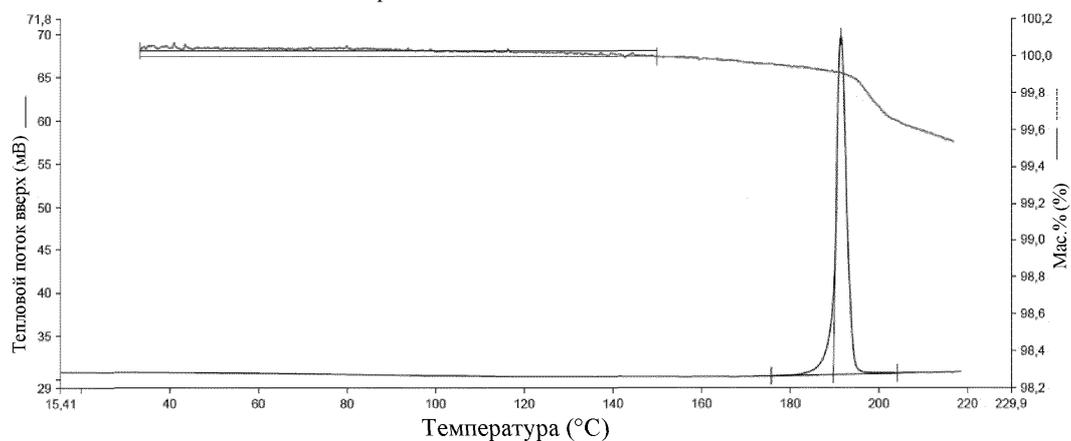
Рентгеновская порошковая дифрактограмма полиморфной формы А
соединения формулы (I)

Фиг. 2

Рентгеновская порошковая дифрактограмма 1,7-гидрата
соединения формулы (I)

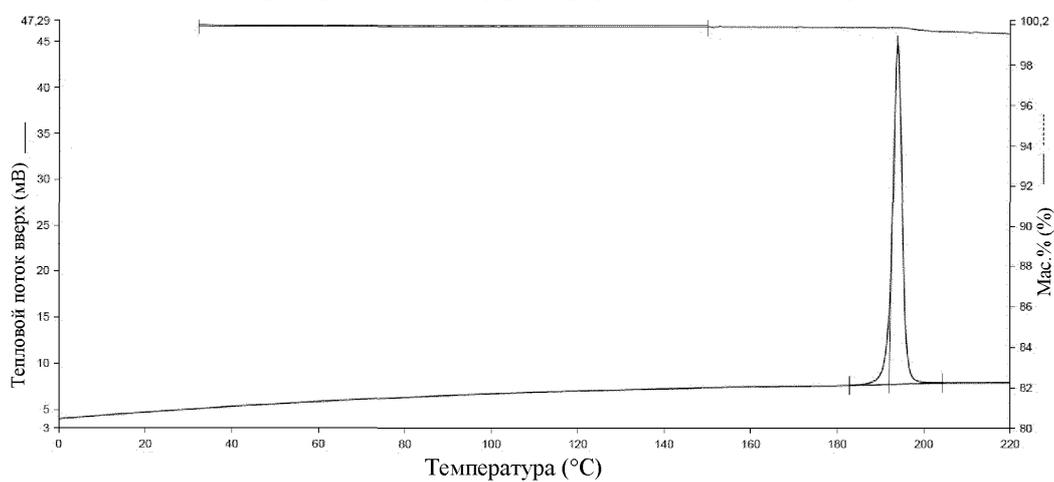
Фиг. 3

ДСК и ТГА термограмма полиморфной формы В
соединения формулы (I)
Термический анализ PerkinElmer



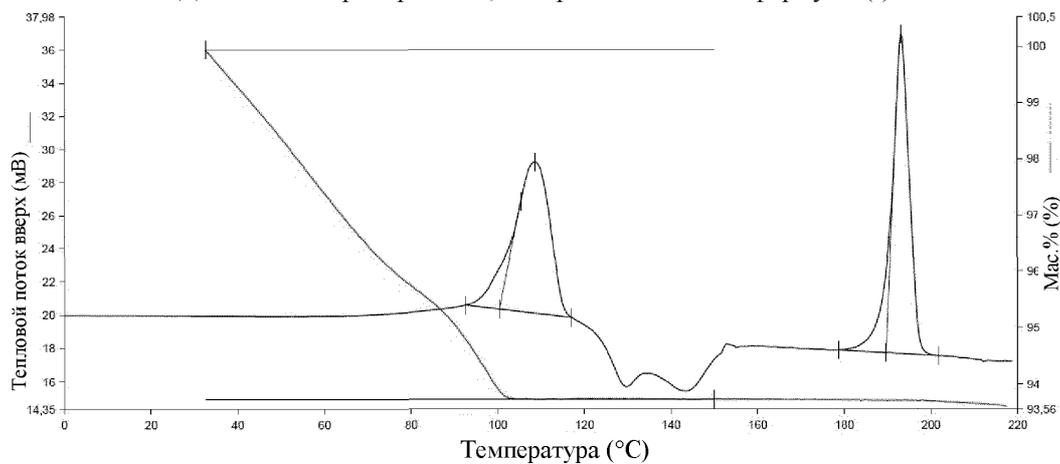
Фиг. 4

ДСК и ТГА термограмма полиморфной формы А соединения формулы (I)



Фиг. 5

ДСК и ТГА термограмма 1,7-гидрата соединения формулы (I)



Фиг. 6

