

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393311 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.03.08

(22) Дата подачи заявки  
2022.07.01

(51) Int. Cl. C07D 209/04 (2006.01)  
C07D 209/14 (2006.01)  
C07D 403/04 (2006.01)  
A61K 31/404 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА ДЛЯ СИНТЕЗА  
ИНГИБИТОРА КСАНТИНОКСИДАЗЫ

(31) 10-2021-0087042

(32) 2021.07.02

(33) KR

(86) PCT/KR2022/009544

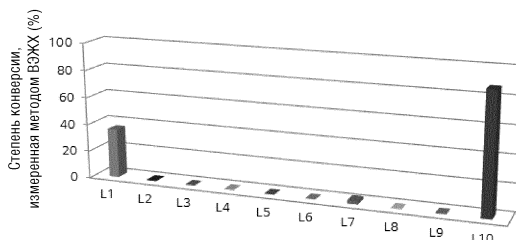
(87) WO 2023/277658 2023.01.05

(71) Заявитель:  
ЭлДжи КЕМ, ЛТД. (KR)

(72) Изобретатель:  
Ли Сок Чу, Парк А Бёл, Ли Чу Йеол,  
Ким Ки Дае, Чон Хой Рак (KR)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способу получения промежуточного продукта для синтеза ингибитора ксантинооксидазы и, более конкретно, к способу получения соединений формул 2 и 4 с использованием недорогих исходных материалов и лигандов, и с применением хелатной экстракции для очистки.



A1

202393311

202393311

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

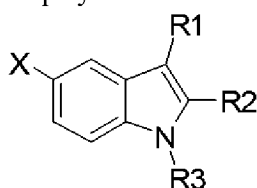
2420-580028EA/071

### СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА ДЛЯ СИНТЕЗА ИНГИБИТОРА КСАНТИНОКСИДАЗЫ

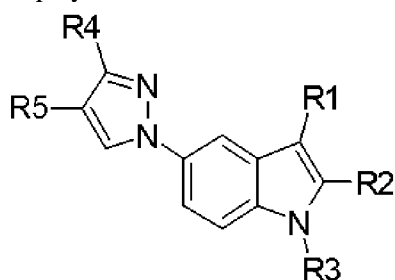
Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способам получения промежуточных продуктов для синтеза ингибитора ксантиноксидазы. Более конкретно, настоящее изобретение относится к способам получения соединений формулы 2 и формулы 4 с использованием недорогих исходных материалов и лигандов, а также к способу очистки с использованием хелатной экстракции.

Формула 2:



Формула 4:



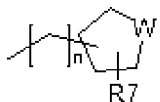
где

X представляет собой F, Cl, Br или I;

R1 представляет собой водород или CN;

R2 представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил или фенил;

R3 представляет собой водород; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила и O-R<sub>6</sub>; C<sub>3</sub>-

C<sub>7</sub> циклоалкил; или , где R<sub>6</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, W представляет собой O или S, R<sub>7</sub> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и n представляет собой целое число от 0 до 3;

R4 представляет собой водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил;

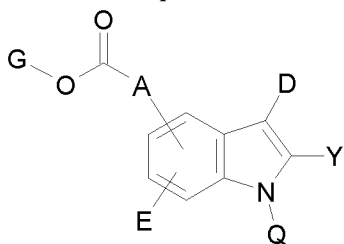
R5 представляет собой -C(O)OR<sub>8</sub>, где R<sub>8</sub> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкил.

**Уровень техники**

Ксантиноксидаза известна как фермент, который превращает гипоксантин в ксантин, и затем превращает образовавшийся таким образом ксантин в мочевую кислоту. Хотя у большинства млекопитающих есть уриказа, у людей и шимпанзе ее нет, поэтому мочевая кислота является у них конечным продуктом пуринового метаболизма (SP Bruce, Ann. Pharm., 2006, 40, 2187-2194). Устойчивое повышение концентрации мочевой кислоты в крови вызывает различные заболевания, в том числе подагру.

Как отмечено выше, подагра вызывается повышенным уровнем мочевой кислоты в организме, что приводит к состоянию, при котором кристаллы мочевой кислоты, накапливающиеся в хрящах, связках и окружающих тканях, и они вызывают сильное воспаление и боль. Подагра представляет собой разновидность воспалительного заболевания суставов, и в течение последних 40 лет уровень заболеваемости ею неуклонно растет (NL Edwards, Arthritis & Rheumatism, 2008, 58, 2587-2590).

В этой связи были проведены различные исследования и разработки новых ингибиторов ксантиноксидазы. В публикации патентной заявки Республики Кореи № 10-2011-0037883 раскрыто новое соединение следующей формулы, которое эффективно в качестве ингибитора ксантиноксидазы:



В публикации патентной заявки Республики Кореи № 10-2011-0037883 раскрыта традиционная стадия получения 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола, который является промежуточным продуктом получения ингибитора ксантиноксидазы, где на этой стадии предусматривается применение  $\text{CsCO}_3$ , который неудобен в использовании из-за его низкой экономической эффективности и высокой плотности. Поэтому возникла необходимость найти ему замену. Кроме того, поскольку не существует эффективного метода очистки, то органический слой, получаемый после проведения реакции и процесса обработки, концентрировали и немедленно проводили следующую реакцию. В этой связи возникла проблема, заключающаяся в том, что неочищенный 5-бром-3-циано-1-изопропилиндол, находясь в реакционной смеси, действует как «затравка» для образования примесей в следующей реакции, отрицательно влияя на качество конечного продукта.

Кроме того, традиционная стадия получения этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты имеет очень длительное время реакции, составляющее от 35 до 48 часов, в ходе которой исходный материал, 5-бром-3-циано-1-изопропилиндол, находящийся в реакционной смеси, способствует образованию различных примесей. В результате такие образующиеся материалы могут повлиять на качество получаемого лекарственного сырья. Поэтому необходимо повышать качество продукта и его выход. Кроме того, в традиционном процессе после завершения реакции

получения этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты в реактор помещают  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и силикагель, а затем проводят процесс адсорбции для удаления медного комплекса и неорганических побочных продуктов, образовавшихся в процессе реакции. Кроме того, в настоящее время существует проблема, связанная с очисткой производственного оборудования. Поскольку фильтрация и промывка от адсорбентов и твердых комплексов удлиняют время технологического процесса, а переработка твердых отходов также является сложной проблемой, то необходима разработка эффективного метода очистки.

Документ уровня техники

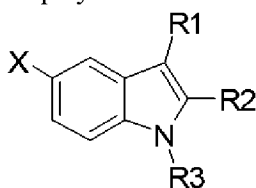
Патентный документ: Публикация патентной заявки Республики Кореи № 10-2011-0037883.

## Раскрытие изобретения

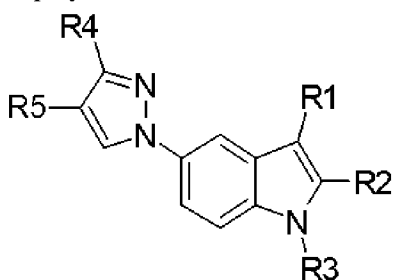
### Техническая проблема

Соответственно, техническая проблема, требующая решения, заключается в разработке новых способов получения соединений формулы 2 и формулы 4, которые являются ключевыми промежуточными соединениями в синтезе ингибиторов ксантинооксидазы, где выполнение таких способов потребует меньших затрат, и эти способы обеспечат значимое снижение остаточной примеси и сокращение времени реакции, повышая в итоге выход продукта и исключая возможность образования твердых отходов.

Формула 2:



Формула 4:



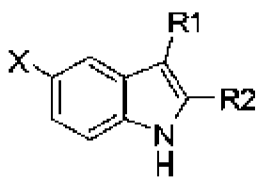
где X, R1, R2, R3, R4 и R5 определены в настоящем документе выше.

### Решение проблемы

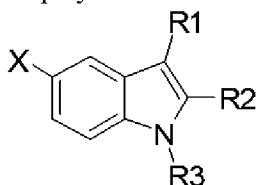
Для решения вышеуказанной технической проблемы предложен способ получения соединения формулы 2, включающий:

- i) стадию взаимодействия соединения формулы 1 и X-R3 с основанием, содержащим  $\text{KOH}$ , в органическом растворителе; и
- ii) стадию кристаллизации продукта, полученного на стадии (i), с использованием спирта и антирастворителя, содержащего углеводород, имеющий от 5 до 8 атомов углерода.

Формула 1:



Формула 2:



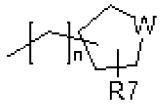
где

X представляет собой F, Cl, Br или I;

R1 представляет собой водород или CN;

R2 представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил или фенил; и

R3 представляет собой водород; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила и O-R<sub>6</sub>; C<sub>3</sub>-

C<sub>7</sub> циклоалкил; или , где R<sub>6</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, W представляет собой O или S, R<sub>7</sub> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и n представляет собой целое число от 0 до 3.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения X-R<sub>3</sub> может представлять собой 2-йодпропан, но не ограничиваясь им.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения органический растворитель может представлять собой ацетон, но не ограничиваясь им.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения спирт представляет собой один или несколько спиртов, выбранными из группы, состоящей из метанола, этанола, пропанола, изопропанола и бутанола, но не ограничиваясь указанными.

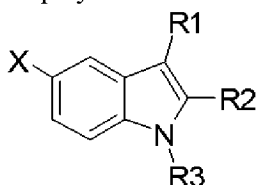
Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, углеводород, имеющий от 5 до 8 атомов углерода, может быть выбран из группы, состоящей из гексана, гептана и их смеси, но не ограничиваясь указанными.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения R<sub>1</sub> может представлять собой CN, R<sub>2</sub> может представлять собой водород и R<sub>3</sub> может представлять собой изопропил, но не ограничиваясь указанными.

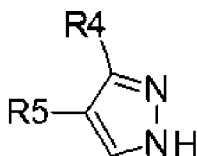
В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы 4, включающий:

стадию проведения реакции C-N сочетания соединения формулы 2 и соединения формулы 3 с медным катализатором, основанием и лигандом, содержащим N,N-диметилендиамин, в органическом растворителе.

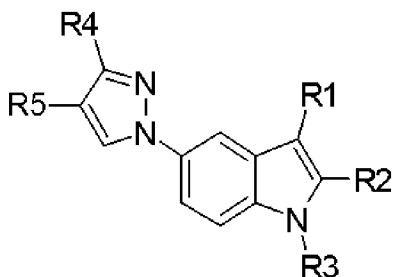
Формула 2:



Формула 3:



Формула 4:



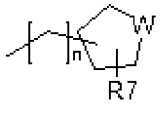
где

X представляет собой F, Cl, Br или I;

R1 представляет собой водород или CN;

R2 представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил или фенил;

R3 представляет собой водород; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила и O-R<sub>6</sub>; C<sub>3</sub>-

C<sub>7</sub> циклоалкил; или , где R<sub>6</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, W представляет собой O или S, R<sub>7</sub> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и n представляет собой целое число от 0 до 3;

R4 представляет собой водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил; и

R5 представляет собой -C(O)OR<sub>8</sub>, где R<sub>8</sub> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкил.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения органический растворитель может быть одним или несколькими, выбранными из группы, состоящей из

ксилола, толуола, диметилформаида (ДМФ) и диметилсульфоксида (ДМСО), но не ограничиваясь указанными.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения медный катализатор может быть одним или несколькими, выбранными из группы, состоящей из  $\text{CuI}$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cu}$ ,  $\text{Cu}_2$  и  $\text{CuO}$ , но не ограничиваясь указанными.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения основание может представлять собой одно или несколько оснований, выбранных из группы, состоящей из карбоната калия, карбоната цезия, трехосновного фосфата калия, триэтиламина и трет-бутоксидна натрия, но не ограничиваясь указанными.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения способ получения соединения формулы 4 может дополнительно включать стадию очистки соединения формулы 4 с использованием:

одного или нескольких хелатирующих агентов, выбранных из группы, состоящей из ЭДТА, лимонной кислоты, цитрата калия и цитрата натрия; и

одного или нескольких реагентов-лигандов, выбранных из группы, состоящей из хлорида аммония и водного раствора аммиака, но не ограничиваясь указанными.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения R1 может представлять собой CN, R2 может представлять собой водород, R3 может представлять собой изопропил, R4 может представлять собой водород и R5 может представлять собой этоксикарбонил ( $-\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ ), но не ограничиваясь указанными.

### **Технические результаты и эффекты настоящего изобретения**

Способ по изобретению может обеспечить экономическую эффективность и эффективно снизить остаточные примеси за счет замены дорогостоящего  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  на чрезвычайно дешевый КОН при получении соединения формулы 2. Кроме того, способ по изобретению значительно сокращает время реакции при получении соединения формулы 4, и в то же время значительно повышает его выход по сравнению с традиционным способом, значительно снижая при этом возможность образования твердых отходов, облегчая тем самым масштабирование процесса.

### **Краткое описание фигур**

На Фиг. 1 представлено сравнение площадей пиков, полученных методом ВЭЖХ, остаточного 5-бром-3-циано-1Н-индола до и после кристаллизации 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола. (GD40: 5-бром-3-циано-1Н-индол, GD60: 5-бром-3-циано-1-изопропилиндол).

На Фиг. 2 представлены структуры лигандов, использованных в реакции получения этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты.

На Фиг. 3 представлена степень конверсии 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола (в %) в этиловый эфир 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, измеренная методом ВЭЖХ.

На Фиг. 4 представлена степень конверсии 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола (в %) в этиловый эфир 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, измеренная методом ВЭЖХ.

На Фиг. 5 представлена степень конверсии 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола (в %) в этиловый эфир 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, измеренная методом ВЭЖХ.

### Варианты осуществления изобретения

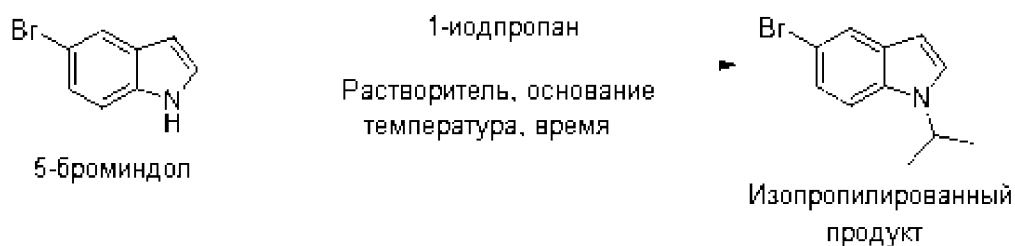
Далее настоящее изобретение поясняется более подробно с помощью примеров. Однако следует понимать, что объем настоящего изобретения не может ограничиваться этими примерами.

### Пример 1: Результаты исследования реакции 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола

#### Пример 1.1: Скрининг оснований, используемых для получения 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , который является исходным материалом, используемым для синтеза 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола в процессе, известном из уровня техники, достаточно дорог. Его количество, добавляемое в реакцию, составляет 1,7 эквивалента по отношению к 5-бром-3-циано-1H-индолу, что составляет приблизительно 1% от стоимости всех исходных материалов. Кроме того, для обеспечения плавного перемешивания во время реакции диапазон рабочих скоростей перемешивания должен быть увеличен из-за высокой плотности  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (плотность:  $4,07 \text{ г/см}^3$ ). Чтобы устранить эти проблемы, в качестве источника индола сначала был выбран 5-броминдол, и был проведен скрининг различных оснований (Таблица 1), используемых в реакции, протекающей по схеме реакции 1.

#### Схема реакции 1



**Таблица 1.** Результаты экспериментов по скринингу изопропилирования 5-броминдола

Пример №	Основание (экв.)	Растворитель (кратность)	Темп. (°C)	Время (час)	Результат (соотношение площадей по ВЭЖХ, %)			
					16 мин. (SM)	18 мин.	20 мин.	23 мин. (Pr)
Прим. 1-1-1	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (1,7)	DMF (10)	25	2,5	52,5	8,6	2,1	36,6
Прим. 1-1-2	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (1,7)				96,2	3,6	0,2	-



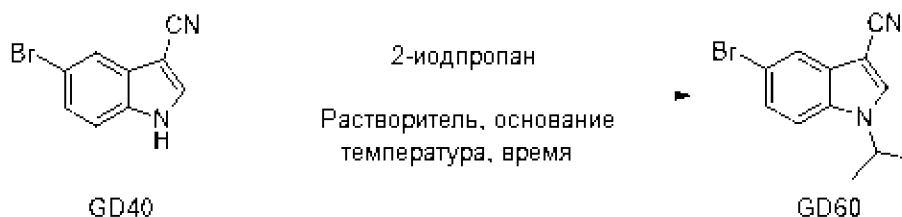
Прим. 1-1-3	STP (1,7)				41,3	-	2,5	56,2
Прим. 1-1-4	NaOMe (1,7)				50,2	-	1,3	48,5
Прим. 1-1-5	KOH (1,7)				15,4	-	2,0	82,6
Прим. 1-1-6	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,7)	DMF (6)		6,0	61,8	-	2,5	-
Прим. 1-1-7	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,7)	DMF (10)	90	5,0	59,2	-	2,3	38,5
Прим. 1-1-8	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,7)				74,0	0,7	1,1	24,1
Прим. 1-1-9	STP (1,7)				37,6	-	2,4	59,9
Прим. 1-1-10	NaOMe (1,7)				16,6	-	1,6	81,8
Прим. 1-1-11	KOH (1,7)				16,0	-	1,9	81,9
Прим. 1-1-12	KOH (2,0)	DMF (10)	35	3,5	13,7	-	1,65	84,1
Прим. 1-1-13	KOH (2,0)				8,3	-	1,7	90,0
Прим. 1-1-14	KOH (2,4)				14,0	0,8	1,1	83,8
Прим. 1-1-15	KOH (2,4)				1,45	1,1	0,6	96,9
Прим. 1-1-16	NaOMe (2,0)				53,1	1,9	2,1	42,9
Прим. 1-1-17	NaOMe (2,0)	90	6,0	63,0	2,7	1,7	32,6	
Прим. 1-1-18	NaOMe (2,4)				54,0	-	2,2	43,8

STP: трет-пентоксид натрия

На основании полученных результатов было выбрано количество 2-йодпропана, равное 1,7 эквивалентов, и в качестве растворителя для реакции выбран DMF, а также подходящее основание с точки зрения степени конверсии в алкилированный продукт при изменении температуры и времени реакции. В Примерах с 1-1-1 по 1-1-5 KOH показал самую высокую степень конверсии. В случае Примеров с 1-1-7 по 1-1-11 реакцию проводили после повышения температуры до 90°C. В результате установили следующую тенденцию в отношении степени конверсии для оснований: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> < Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> < STP < NaOMe ≤ KOH.

Чтобы сравнить KOH и NaOMe в Примерах с 1-1-12 по 1-1-18 изменяли температуру реакции и количество эквивалентов KOH и NaOMe. В результате наиболее желаемые результаты были получены при использовании KOH в качестве основания. На основании эксперимента, результаты которого представлены в Таблице 1, была проведена реакция изопропилирования по схеме реакции 2, с использованием 5-бром-3-циано-1H-индола, в котором группа CN замещена в положении C<sub>3</sub> 5-броминдола (Таблица 2).

### Схема реакции 2



**Таблица 2.** Эксперимент I по скринингу изопротилирования 5-бром-3-циано-1H-индола

Пример №	2-йодопропан (экв.)	Основание (экв.)	Растворитель (кратность)	Темп. (°C)	Время (час)	Результат (соотношение площадей по ВЭЖХ, %)			
						10 мин.	14 мин. (GD40)	16 мин.	18 мин. (GD60)
Прим. 1-2-1	1,7	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,7)	Ацетон (5)	60	3,0	1,11	N/D	2,17	95,06
Прим. 1-2-2	1,7	КОН (1,7)	ДМФ (7)	r.t.	5,0	0,83	18,10	2,55	78,42
Прим. 1-2-3	2,2	КОН (1,7)		r.t.	4,0	0,93	11,68	2,86	84,37
Прим. 1-2-4	1,7	КОН (1,7)		154	7,0	0,43	7,40	1,78	89,75
Прим. 1-2-5	1,7	КОН (1,7)	Ацетон (7)	60	4,6	1,24	N/D	1,89	95,45

r.t. - комнатная температура

N/D - не выполняли

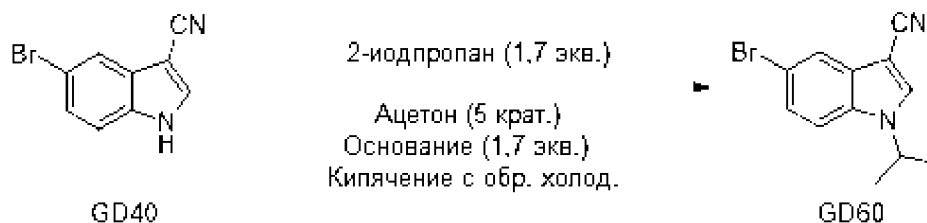
GD40: 5-бром-3-циано-1H-индол

GD60: 5-бром-3-циано-1-изопротилиндол

На основании результатов Примера 1-2-1 подтверждено, что после завершения реакции получения 5-бром-3-циано-1-изопротилиндола, протекающей в указанных условиях, 5-бром-3-циано-1H-индол не остается. В Примерах с 1-2-2 по 1-2-4 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> заменяли на КОН, и реакцию проводили в растворителе ДМФ. В результате изменения температуры реакции и используемых количеств эквивалентов 2-йодопропана и КОН, реакция протекала хорошо, но было установлено, что в реакционной смеси осталось 0,43-0,93% исходного вещества (5-бром-3-циано-1H-индол). В Примере 1-2-5 в качестве основания использовали КОН, растворитель реакции меняли с ДМФ на ацетон, и реакцию проводили в условиях кипячения с обратным холодильником. В результате установлено, что полученные результаты аналогичны результатам, полученным при использовании обычного Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Поэтому было признано, что Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> можно заменить на КОН. Для проверки результатов, приведенных в Таблицах 1 и 2, были проведены дополнительные эксперименты. В этих экспериментах необходимо было проверить изменение содержания деизопротилированной примеси, образующейся в процессе обработки и очистки продукта

после завершения реакции, и определить фактический выход конечного продукта (выход нетто), а также степень конверсии в изопростилированный продукт в реакции получения 5-бром-3-циано-1-изопростилиндол. Реакции проводили по схеме реакции 3 в условиях кипячения с обратным холодильником с использованием 7 типов оснований и ацетона в качестве растворителя реакции. Результаты представлены в Таблице 3.

### Схема реакции 3



**Таблица 3.** Эксперимент II по скринингу изопростилирования 5-бром-3-циано-1H-индола

Пример №	Основание (экв.)	Время (час)	Деизопростилированная примесь (5-бром-3-циано-1H-индол) (по соотношению площадей по ВЭЖХ, %)			Выход брутто (%)	Выход нетто (%)
			До обраб.	После обраб.	После концентр.		
Прим. 1-3-1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2,0	0,03	0,16	0,15	96,89	98,65
Прим. 1-3-2	LiOH	12,0	15,37	12,76	24,80	99,83	88,41
Прим. 1-3-3	Ca(OH) <sub>2</sub>	24,0	99,45	N/D	N/D	N/D	N/D
Прим. 1-3-4	NaOH	5,0	0,83	0,95	0,01	84,54	85,04
Прим. 1-3-5	KOH	3,0	0,12	0,29	0,01	100,97	98,76
Прим. 1-3-6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6,0	65,03	N/D	N/D	N/D	N/D
Прим. 1-3-7	NaOAc	6,0	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D

N/D - не выполняли

Пример 1-3-1 представляет собой эксперимент с использованием Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в реакции изопростилирования, и было подтверждено, что содержание деизопростилированной примеси увеличилось с 0,03% до 0,16% при проведении обработки и концентрирования после завершения реакции. В случае Примера 1-3-2 в качестве основания использовали LiOH, и после обработки отделяли и концентрировали органический слой, и образец анализировали перед его кристаллизацией. В результате подтверждено, что содержание деизопростилированной примеси увеличилось с 12,76% до 24,80%. В экспериментах с использованием NaOH и KOH (Примеры 1-3-4 и 1-3-5) также подтверждена тенденция к увеличению содержания деизопростилированной примеси в процессе обработки получаемого продукта. Принимая во внимание количество образующейся в среднем слое

смолы во время обработки продукта, время реакции, конечный выход продукта (выход нетто) и стоимость используемых оснований, был сделан вывод, что предпочтительнее использовать KOH, а не Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

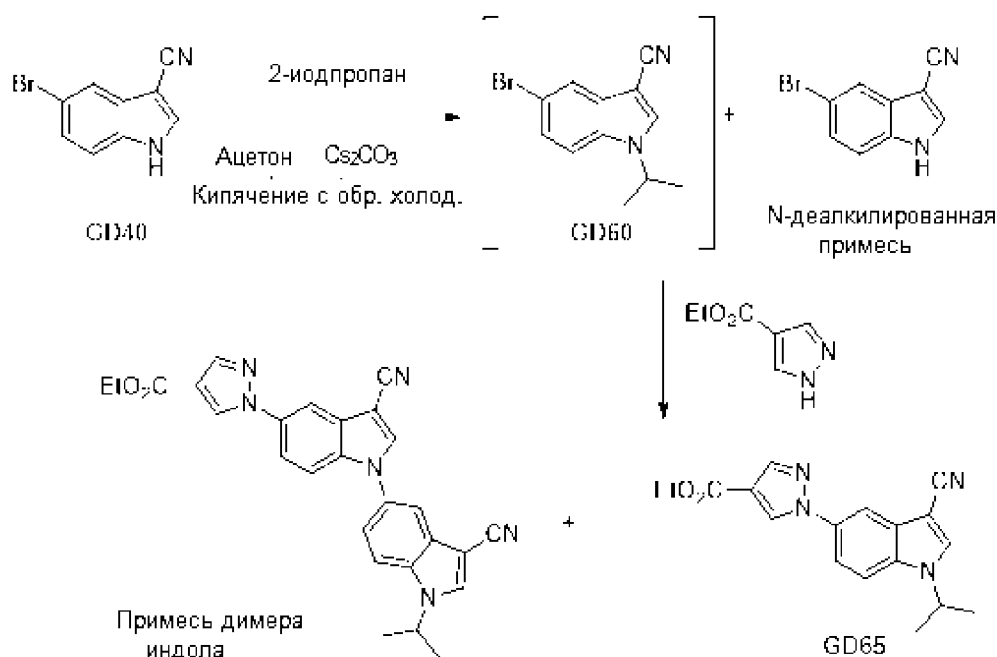
### Пример 2: Результаты исследования кристаллизации 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола

#### Пример 2.1: Исследование процесса кристаллизации 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола

Как описано в Примере 1, приведенном выше, когда деизопропилированная примесь остается в процессе получения 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола, то примесь димера индола, образующаяся в реакции C-N сочетания при получении этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, достаточно сложно удалить на последующих стадиях производственного процесса.

#### Схема реакции 4

Образование примеси димера индола деизопропилированной примесью



GD40: 5-бром-3-циано-1H-индол

GD60: 5-бром-3-циано-1-изопропилиндол

GD65: этиловый эфир 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты.

Несмотря на то, что деизопропилированные примеси практически не образовывались в ходе реакции, была выявлена тенденция к их увеличению во время обработки продукта или в процессе азетропной перегонки с использованием этилацетата и толуола (Таблица 4).

**Таблица 4.** Образование деизопропилированных примесей

Стадия процесса	Результат (соотношение площадей по ВЭЖХ, %)	
	17,6 мин. (5-бром-3-циано-1H-индол, примесь деизопростирирования)	21,4 мин. (5-бром-3-циано-1- изопростилиндол)
IPC (контроль продукта, получаемого в ходе реакции)	N/D	100
После обработки продукта	0,538	99,462
После перегонки	3,178	96,822

N/D - не выполняли

В результате отслеживания деизопростирированной примеси 5-бром-3-циано-1-изопростилиндола с помощью ВЭЖХ-анализа, используемого в качестве IPC реакции (In Process Control - контроль в ходе протекания реакции), она не была обнаружена в процессе реакции, но в ходе обработки продукта и на стадии перегонки наблюдали ее увеличение. Используя 5-бром-3-циано-1-изопростилиндол, полученный, как указано выше, получали этиловый эфир 1-(3-циано-1-изопростилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, 1-(3-циано-1-изопростилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту и 1-(3-циано-1-изопростилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту. Затем анализировали конечный API (Active Pharmaceutical Ingredient - активный фармацевтический ингредиент). В результате была обнаружена примесь, ожидаемая в виде димера индола, и поэтому выполняли иной вариант процесса.

Пример 2.1.1. Кристаллизация 5-бром-3-циано-1-изопростилиндола с использованием i-PrOH

На основании результатов, полученных по кривой растворимости, кристаллизацию 5-бром-3-циано-1-изопростилиндола выполняли с использованием i-PrOH. В процессе синтеза 5-бром-3-циано-1H-индола с использованием  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 5-бром-3-циано-1H-индол регенерируется путем деизопростирирования 5-бром-3-циано-1-изопростилиндола после разделения слоев, и он участвует в реакции получения этилового эфира 1-(3-циано-1-изопростилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты с образованием димера индола. Для поиска условий, способных ингибировать образование димера индола за счет предварительного удаления 5-бром-3-циано-1H-индола, после добавления 0,86%, 1,56% и 3,00% 5-бром-3-циано-1H-индола его растворяли при кипячении с обратным холодильником, затем реакционную смесь медленно охлаждали при комнатной температуре, выдерживали при 0-5°C в течение 1 часа и фильтровали. Обобщенные данные и результаты по оценке чистоты, полученные методом ВЭЖХ, и выход полученных кристаллов приведены в Таблице 5.

**Таблица 5.** Остаточный 5-бром-3-циано-1H-индол до и после кристаллизации 5-бром-3-циано-1-изопростилиндола, выполненной с использованием i-PrOH

Пример №	i-PrOH (крат.)	Температура	Время (час)	Результат (соотношение площадей по ВЭЖХ, %)				Выход продукта (%)
				До кристаллизации		После кристаллизации		
				GD40	GD60	GD40	GD60	
Прим. 2-1-1	1,0	Кипячение с обр. холод.	3	0,86	98,37	0,12	99,68	88
Прим. 2-1-2	1,0	Кипячение с обр. холод.	3	1,56	96,83	0,28	99,31	87
Прим. 2-1-3	1,0	Кипячение с обр. холод.	3	3,00	94,10	0,59	98,63	81

GD40: 5-бром-3-циано-1H-индол.

GD60: 5-бром-3-циано-1-изопропилиндол.

Результаты Примеров с 2-1-1 по 2-1-3 подтверждают, что небольшое количество 5-бром-3-циано-1H-индола, который представляет собой деизопропилированную примесь, оставалось даже после проведения кристаллизации с использованием 1,0-кратного количества i-PrOH. Когда исходный 5-бром-3-циано-1H-индол недостаточно конвертируется в 5-бром-3-циано-1-изопропилиндол или содержание 5-бром-3-циано-1H-индола увеличено за счет увеличения деизопропилированной примеси на стадии обработки, то полностью удалить 5-бром-3-циано-1H-индол не удалось даже в ходе процесса кристаллизации с использованием 1-кратного количества i-PrOH. На Фиг. 1 представлены результаты сравнения площадей пиков ВЭЖХ для остаточного 5-бром-3-циано-1H-индола до и после кристаллизации 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола.

Пример 2.1.2. Кристаллизация 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола с использованием i-PrOH и антирастворителя (лабораторный масштаб)

При проведении кристаллизации с использованием i-PrOH подтверждено, что остаточный 5-бром-3-циано-1H-индол удален, и для увеличения выхода найдены условия кристаллизации с использованием антирастворителей. Когда кристаллизацию проводили с использованием i-PrOH, гексана и гептана, подтверждено, что остаток 5-бром-3-циано-1H-индол эффективно удаляется. При использовании гексана и гептана существенной разницы в выходе очищенного продукта (выход нетто) не выявлено (Таблица 6).

**Таблица 6.** Сравнение остаточного содержания 5-бром-3-циано-1H-индола до и после кристаллизации 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола с использованием антирастворителя

Пример №	i-PrOH (крат.)	Анти-растворитель (крат.)	Темп.	Результат (соотношение площадей по ВЭЖХ, %)				Выход продукта (%)	
				До кристаллизации		После кристаллизации		Брутто	Нетто
				GD40	GD60	GD40	GD60		
Прим. 2-2-1	1,0	Гексан (2,0)	Кипячен. с обр. холод.	0,68	99,32	0,00	99,99	93	90

Прим. 2-1-2	1,0	Гексан (2,0)	Кипячен. с обр. холод.	1,35	98,65	0,03	99,97	93	91
Прим. 2-1-3	1,0	Гексан (2,0)	Кипячен. с обр. холод.	2,59	97,41	0,12	99,88	93	92
Прим. 2-1-4	1,0	Гептан (2,0)	Кипячен. с обр. холод.	0,71	99,29	0,02	99,98	94	92
Прим. 2-1-5	1,0	Гептан (2,0)	Кипячен. с обр. холод.	1,38	98,62	0,06	99,94	94	92
Прим. 2-1-6	1,0	Гептан (2,0)	Кипячен. с обр. холод.	2,54	97,46	0,12	99,88	94	93

GD40: 5-бром-3-циано-1Н-индол.

GD60: 5-бром-3-циано-1-изопропилиндол.

Пример 2.1.3. Поиск условий кристаллизации 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола

Для определения, удален ли 5-бром-3-циано-1Н-индол при повышении выхода в процессе кристаллизации 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола, были проведены дополнительные эксперименты, в которых после добавления 0,78% и 2,59% 5-бром-3-циано-1Н-индола и кристаллизации продукта, количество остаточного 5-бром-3-циано-1Н-индола оценивали с помощью ВЭЖХ.

В результате установили, что когда количество *i*-PrOH было уменьшено, то выход 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола увеличился, но 5-бром-3-циано-1Н-индол оставался. С учетом этих результатов, чтобы полностью удалить остаточный 5-бром-3-циано-1Н-индол, оказалось предпочтительнее продолжить кристаллизацию при использовании 1-кратного количества *i*-PrOH и 2-кратного количества гептана. Однако если кристаллизацию проводить для условий реакции, когда 5-бром-3-циано-1Н-индол присутствует в количестве 0,78% или менее, то количество остаточного 5-бром-3-циано-1Н-индола можно уменьшить, даже если кристаллизацию проводить с использованием 0,5-кратного количества *i*-PrOH (Таблица 7).

**Таблица 7.** Результаты, полученные при различных условиях кристаллизации 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола за счет изменения количества *i*-PrOH

Пример №	<i>i</i> -PrOH (крат.)	Гептан (крат.)	Темп.	Результат(соотношение площадей по ВЭЖХ, %)				Выход брутто (%)
				До кристаллизации		После кристаллизации		
				GD40	GD60	GD40	GD60	
Прим. 2-3-1	1,0	2,0	Кипячен. с обр. холод.	0,71	99,39	0,00	99,99	93
Прим. 2-3-2	-	2,0	Кипячен. с обр. холод.	0,78	99,42	0,68	99,99	95
Прим. 2-3-3	0,25	2,0	Кипячен. с обр. холод.	0,78	99,42	0,11	99,89	95
Прим. 2-3-4	0,25	2,0	Кипячен. с обр. холод.	2,59	99,42	0,17	99,83	94
Прим. 2-3-5	0,50	2,0	Кипячен. с обр. холод.	0,78	97,41	0,04	99,94	94

Прим. 2-3-6	0,50	2,0	Кипячен. с обр. холод.	2,59	97,41	0,14	99,86	94
----------------	------	-----	---------------------------	------	-------	------	-------	----

GD40: 5-бром-3-циано-1Н-индол.

GD60: 5-бром-3-циано-1-изопропилиндол.

### **Пример 3: Способ получения 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола**

В реактор последовательно помещали ацетон (800 л), 5-бром-3-циано-1Н-индол (300 кг), КОН (114 кг) и 2-йодпропан (346 кг), и реакцию проводили при повышенной температуре и при кипячении с обратным холодильником. После подтверждения завершения реакции с помощью ВЭЖХ реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Для экстракции и разделения слоев к реакционной смеси дополнительно добавляли EtOAc (1353 кг) и очищенную воду (1500 кг), затем осуществляли перемешивание в течение 1 часа, выдерживали 1 час и образовавшийся нижний водный слой отбрасывали. Оставшийся органический слой подвергали микрофильтрации и максимально концентрировали путем перегонки, а остаток EtOAc проверяли с помощью ГХ. После добавления к концентрированной реакционной смеси 2-пропанола (150 л) и гептана (816 кг), температуру повышали до 78°C. Когда визуально установили, что реакционная смесь стала прозрачной, то реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 30 минут и затем медленно охлаждали. Охлаждение осуществляли в течение приблизительно 6 часов, и фильтрацию осуществляли после выдерживания при 5-10°C в течение 1 часа. Отфильтрованное твердое вещество промывали гептаном (408 кг) и сушили в токе азота, получая в итоге 5-бром-3-циано-1-изопропилиндол (335,7 кг, брутто выход 94,0%).

### **Пример 4: Результаты исследования реакции получения этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты**

#### Пример 4.1. Исследование процесса получения этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты

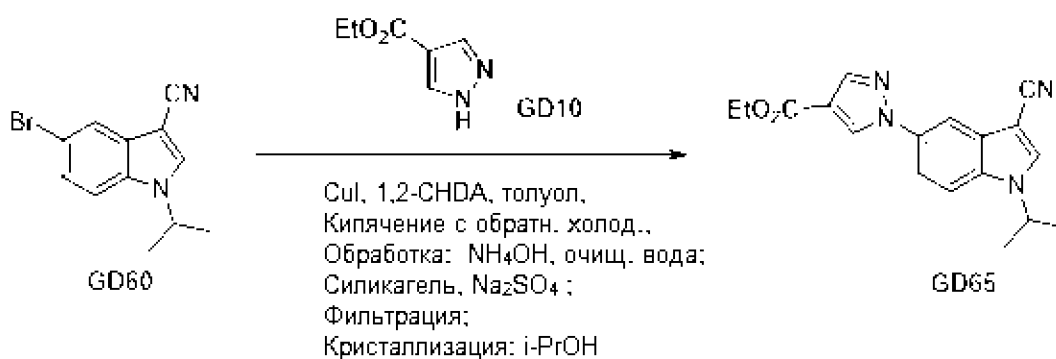
Этиловый эфир 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты получали известным из уровня техники способом, и для этого использовали концентрированный неочищенный 5-бром-3-циано-1-изопропилиндол, этиловый эфир 1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, CuI в качестве катализатора, 1,2-циклогександиамин (1,2-CHDA) в качестве лиганда, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в качестве основания и толуол в качестве растворителя реакции. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 38-45 часов при кипячении с обратным холодильником, охлаждали, а затем приступали к обработке с использованием NH<sub>4</sub>OH и очищенной воды. После этой обработки разделенный органический слой содержал избыток смолы и твердые примеси. Для удаления этих примесей добавляли Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и силикагель, перемешивали, а затем фильтровали. При этом количество Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и силикагеля использовали в том же массовом соотношении, что и 5-бром-3-циано-1-изопропилиндол, так что в процессе фильтрации образовывалось большое количество твердых отходов. Фильтрат переносили в промытый реактор и концентрировали, а после завершения концентрирования добавляли i-PrOH для проведения



процесса кристаллизации путем повышения температуры и охлаждения, получая в итоге этиловый эфир 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты. Средний выход для этого известного из уровня техники процесса составил приблизительно 56%.

### Схема реакции 5

Способ получения этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты



GD10: этиловый эфир 1H-пиразол-4-карбоновой кислоты.

GD60: 5-бром-3-циано-1-изопропилиндол.

GD65: этиловый эфир 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты.

#### Пример 4.1.1. Скрининг лигандов для реакции получения этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты

Как в описанном выше процессе, при получении этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты для реакции C-N сочетания использовали 1,2-CHDA (1,2-циклогександиамин, L1). В этом случае установили и подтвердили, что первичный аминный лиганд связан с 5-бром-3-циано-1-изопропилиндолом, что приводит к образованию избытка примеси 5-бром-3-циано-1-изопропилиндол-лиганд. Важно отметить, что примесь, связанная с лигандом, не только влияет на выход, но и задерживает завершение реакции, или даже реакция не может завершиться. Для решения этих проблем в первую очередь был проведен скрининг лигандов. Лиганды, использованные для скрининга, тестировали путем выбора лигандов NN, лигандов NO и других лигандов, применимых для этого процесса (Фиг. 2).

Условия эксперимента по скринингу лигандов были следующими: 5-бром-3-циано-1-изопропилиндол (1,0 экв.), этиловый эфир 1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (1,0 экв.), толуол (4-кратное количество, кратность=мл/г 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола), CuI (0,2 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 экв.) и лиганд (0,4 экв.) добавляли и перемешивали при внешней заданной температуре 125-130°C в течение 24 часов, и в качестве стандарта для оценки использовали степень конверсии (%) 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола в этиловый эфир 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4- карбоновой кислоты (Фиг. 3).

Как видно из Фиг. 3, при использовании лиганда L1 (1,2-циклогександиамин) степень конверсии составила 38,85%, тогда как при использовании лиганда L10 (N,N-диметилендиамин, ДМЭДА) была достигнута высокая степень конверсии, составившая 87,28%.

Таким образом, если лиганд заменяли на L10, то при одинаковом времени реакции скорость реакции увеличиваются, а образование примеси уменьшается, что приводит к более высокому выходу. В случае использования других лигандов, за исключением L2 (1,2-фенантролина) 0,41% и L7 (JohnPhos) 2,1%, реакция вообще не протекала.

Пример 4.1.2. Скрининг оснований и растворителей для реакции получения этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты

В Примере 4.1.1. подтверждено, что при получении этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты степень конверсии увеличивается в случае использования лиганда L10, а не ранее использовавшегося лиганда L1. В этой связи дополнительно провели скрининговый эксперимент в отношении используемых оснований (Фиг. 4).

**Таблица 8**

Основание \ Растворит.	Степень конверсии, по ВЭЖХ (%)		
	Толуол	ДМФ	ДМСО
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	77,6%	62,2%	64,2%
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	81,4%	0	67,7%
трет-бутоксид натрия	1,0%	37,9%	3,3%
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	3,7%	75,8%	5,6%

Эксперимент, результаты которого показаны на Фиг. 4, проводили при следующих условиях. Реагенты 5-бром-3-циано-1-изопропилиндол (1,0 экв.), этиловый эфир 1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (1,0 экв.), растворитель (4-кратное количество, кратность=мл/г 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола), CuI (0,2 экв.), основания (2,0 экв.) и 1,2-CHDA (0,4 экв.) перемешивали при внешней заданной температуре 125-130°C в течение 24 часов, при этом в качестве стандарта для оценки использовали степень конверсии (%) 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола в этиловый эфир 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты. Во-первых, как показали результаты реакций с использованием в качестве основания K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, трет-бутоксид Na и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в растворителе толуоле, подтверждены степени конверсии 77,6% и 81,4% в случае использования K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. С другой стороны, при использовании трет-бутоксид Na и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> реакция практически не протекала. Когда растворитель реакции заменили на ДМФ, то K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, трет-бутоксид Na и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> показали хорошую степень конверсии по сравнению с полученной при использовании толуола, но K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> вообще не вступал в реакцию. Когда использовали ДМСО, он показал аналогичную тенденцию, как в эксперименте с толуолом, но степень конверсии была относительно низкой. В приведенных выше экспериментах установлено, что предпочтительно использовать K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в качестве основания и толуол в качестве растворителя, а также с учетом закупочной цены на основание и растворитель,

безопасности процесса получения и последней стадии при получении продукта (обработка и перегонка).

Пример 4.1.3. Скрининг катализаторов реакции получения этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты

В Примере 4.1.1. и Примере 4.1.2. установлено, что скорость реакции и степень конверсии являются превосходными, когда в качестве лиганда использовали N,N-диметилендиамин (L10), а не 1,2-циклогександиамин (L1), и когда K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и толуол использовали в качестве предпочтительного основания и предпочтительного растворителя для реакции получения этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты. Поскольку синтез этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты представляет собой реакцию Ульмана, то в качестве катализатора C-N сочетания этилового эфира 1H-пиразол-4-карбоновой кислоты и 5-бром-3-циано-1-изопропилиндол используется источник меди. Поэтому был проведен скрининг различных катализаторов на основе меди. Кроме того, дополнительно проводили реакцию кросс-сочетания типа Бухвальда-Хартвига с использованием палладиевого катализатора. В этой связи были проведены эксперименты по скринингу четырех катализаторов (Фиг. 5).

Эксперимент, результаты которого показаны на Фиг. 4, проводили при следующих условиях. Реагенты 5-бром-3-циано-1-изопропилиндол (1,0 экв.), этиловый эфир 1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (1,0 экв.), растворитель (4-кратное количество, кратность=мл/г 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола), катализатор (0,2 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 экв.) и 1,2-CHDA (0,4 экв.) перемешивали при внешней заданной температуре 125-130°C в течение 24 часов, при этом в качестве стандарта для оценки использовали степень конверсии (%) 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола в этиловый эфир 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты.

**Таблица 9**

Основание \ Растворит.	Степень конверсии, по ВЭЖХ (%)		
	Толуол	ДМФ	ДМСО
CuI	16,1%	0,7%	32,2%
CuBr	14,3%	4,4%	8,1%
CuCl	8,1%	27,9%	62,3%
Pd(OAc) <sub>2</sub>	0,0%	0,0%	0,0%

При проведении экспериментов по скринингу катализаторов использовали карусельный мультиреактор. По результатам эксперимента установили следующее. Хотя CuCl показал наибольшую степень конверсии 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола в этиловый эфир 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты в растворителе ДМСО, однако с помощью ВЭЖХ были обнаружены дебромированные примеси в качестве продукта побочной реакции. Когда в качестве источника палладия использовали Pd(OAc)<sub>2</sub>, то в трех растворителях реакция вообще не протекала. В случае использования CuI и ДМСО в качестве растворителя, были обнаружены дебромированные

примеси. В результате, когда реакцию проводили с использованием  $\text{CuCl}$  и  $\text{CuI}$  в растворителе ДМСО, то степень конверсии 5-бром-3-циано-1-изопропилиндола в этиловый эфир 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты был высоким, но установлено и подтверждено, что существует проблема, связанная с тем, что одновременно увеличивается количество образующихся дебромированных примесей. На этом основании был сделан вывод, что растворитель ДМСО не подходит для реакции. В рамках вышеуказанных экспериментов установлено и подтверждено, что степень конверсии была выше, когда в качестве катализатора использовали  $\text{CuI}$  и в качестве растворителя использовали толуол, по сравнению со случаями, когда использовали  $\text{CuBr}$ ,  $\text{CuCl}$  и  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . На этом в итоге основании в качестве растворителя выбран толуол, а в качестве катализатора выбран  $\text{CuI}$ .

**Пример 5: Результаты исследований по удалению остаточной меди в этиловом эфире 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты**

Для получения чистого продукта требуется новый подход по улучшению процесса обработки этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты. В этой связи был предложен и исследован новый метод, в котором отсутствует процесс адсорбции, и где можно эффективно осуществлять разделение слоев. При этом возникла необходимость увеличить количество очищенной воды, используемой для эффективного удаления комплекса  $\text{Cu}$ ,  $\text{KBr}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , избытка смолы и других побочных продуктов, и потребовалось применить метод эффективного удаления меди путем хелатирования. Для этого была проведена обработка с использованием лимонной кислоты и ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислоты), которые являются хелатирующими агентами.

Пример 5.1. Исследование обработки этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты (II)

Пример 5.1.1. Исследование процесса обработки с использованием лимонной кислоты

При проведении обработки после проведения реакции в толуоле, использованном в качестве растворителя, органический слой и водный слой превращались в мутный комок, и слои плохо разделялись, поэтому обработку проводили после добавления этилацетата. Для первой обработки использовали 10% раствор лимонной кислоты, поскольку среди различных методов обработки, целью которых была замена  $\text{NH}_4\text{OH}$ , при использовании 10% раствора лимонной кислоты водный слой был чистым и слои хорошо разделялись.

Затем, после добавления очищенной воды, снижали pH до 2-3 с помощью 3н.  $\text{HCl}$ , чтобы надежно разрушить комплекс  $\text{Cu}$ . Для удаления оставшейся меди следующей стадией была обработка 5% раствором динатриевой соли ЭДТА, и этот процесс повторяли еще раз. Наконец, добавляли очищенную воду, чтобы смыть оставшиеся соли (схематическая диаграмма 1).

**Схематическая диаграмма 1.** Условия обработки с использованием лимонной кислоты

	Операции, контролируемые показатели процесса (IPC)	<input type="checkbox"/>
1-я обработка	Очищенная вода, EtOAc, 10% лимонная кислота	<input type="checkbox"/>
	Разделение слоев (удаление водного слоя)	<input type="checkbox"/>
2-я обработка	H <sub>2</sub> O, 3н. HCl (pH 2~3)	<input type="checkbox"/>
	Разделение слоев (удаление водного слоя)	<input type="checkbox"/>
3-я обработка	5% динатриевая соль ЭДТА	<input type="checkbox"/>
	Разделение слоев (удаление водного слоя)	<input type="checkbox"/>
4-я обработка	5% динатриевая соль ЭДТА	<input type="checkbox"/>
	Разделение слоев (удаление водного слоя)	<input type="checkbox"/>
5-я обработка	H <sub>2</sub> O	<input type="checkbox"/>
	Разделение слоев (удаление водного слоя)	<input type="checkbox"/>
	Упаривание	

\* Каждый раствор добавляли в 6-кратном количестве.

Пример 5.1.2. Оптимизация процесса обработки (10% лимонная кислота+HCl)

Предприняли попытку найти оптимальное соотношение компонентов, приводящее к хорошему разделению слоев, когда для первой обработки использовали раствор, дополнительно включающий HCl (Таблица 10). На основании полученных результатов установили, что оптимальным условием является одновременное использование 2-кратного 10%-ного водного раствора лимонной кислоты и 2-кратного бн. водного раствора HCl, при этом диапазон pH составляет 2,75-3,5.

**Таблица 10.** Условия и результаты первой обработки <sup>a)</sup>

Пример №	Раствор для обработки	Кратн.	HCl	Кратн.	pH	Внешний вид при разделении слоев
Прим. 5-1-1	10% водный раствор NH <sub>4</sub> Cl	3	3н.	1	8,12	Мутный водный слой

Прим. 5-1-2	10% водный раствор $\text{NH}_4\text{Cl}$	2	3н.	2	6,94	Мутный водный слой
Прим. 5-1-3	10% водный раствор $\text{NH}_4\text{Cl}$	1	3н.	3	6,85	Очень мутный водный слой
Прим. 5-1-4	10% водный раствор лимонной кислоты	3	3н.	1	7,4	Хорошее разделение слоев
Прим. 5-1-5	10% водный раствор $\text{NH}_4\text{Cl}$	3	6н.	1	8,1	Мутный водный слой
Прим. 5-1-6	10% водный раствор лимонной кислоты	3	6н.	1	8,5	Водный слой с пузырьками
Прим. 5-1-7	10% водный раствор $\text{NH}_4\text{Cl}$	4	6н.	2	8,1	Плохое разделение слоев
Прим. 5-1-8	10% водный раствор лимонной кислоты	4	6н.	2	3,5	Хорошее разделение слоев, легко различить цвета
Прим. 5-1-9 <sup>b)</sup>	10% водный раствор $\text{NH}_4\text{Cl}$	8	-	-	-	Водный слой с пузырьками
Прим. 5-1-10	10% водный раствор лимонной кислоты	2	6н.	2	2,75	Хорошее разделение слоев, легко различить цвета
Прим. 5-1-11	10% водный раствор лимонной кислоты	2,5	6н.	1,5	4,70	Хорошее разделение слоев, легко различить цвета, темный органический слой
Прим. 5-1-12	10% водный раствор лимонной кислоты	2.2	6н.	1,8	3,72	Хорошее разделение слоев, легко различить цвета, темный органический слой

a) Реакцию проводили в масштабе 10,0 г

b) Реакцию проводили в масштабе 100,0 г

Затем выполняли масштабный эксперимент (Таблица 11). В масштабе 100,0 г использовали реактор емкостью 2 л с добавлением 4-кратного 10%-ного водного раствора лимонной кислоты и 2,8-кратного количества 6н.  $\text{HCl}$ , а при добавлении 8-кратного 10%-ного водного раствора лимонной кислоты добавляли 2,2-кратное количество 6н.  $\text{HCl}$ . При этом разделение слоев было хорошим, и цвета слоев хорошо различались.

**Таблица 11.** Условия и результаты первой обработки

Пример №	Масштаб	10% лимонная кислота	бн. HCl	Внешний вид разделения слоев
Прим. 5-2-1	100,0 г	2-крат.	2-крат.	Наличие плавающих веществ в водном слое. Цвет водного слоя на зеленый не изменился.
Прим. 5-2-2	100,0 г	2-крат.	3-крат.	Цвет органического слоя становится очень темным. Разделение слоев хорошее, но на следующей стадии в водном слое присутствуют плавающие вещества.
Прим. 5-2-3	20,0 г	4-крат.	2,8-крат.	Хорошее разделение слоев, легко различить цвета.
Прим. 5-2-4	20,0 г	8-крат.	2,2-крат.	Хорошее разделение слоев, легко различить цвета.
Прим. 5-2-5	100,0 г	4-крат.	2,8-крат.	Хорошее разделение слоев, легко различить цвета.
Прим. 5-2-6	100,0 г	4-крат.	2,5-крат.	Хорошее разделение слоев, легко различить цвета.

В традиционном способе Cu удаляли обычно посредством фильтрации после добавления силикагеля и  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , но в этом случае образовывалось большое количество твердых отходов, и для обработки и удаления этих твердых отходов требовалось много времени. Для решения этой проблемы в результате проведения различных экспериментов, показанных в Примере 5, был разработан новый способ обработки, и процесс фильтрации можно заменить на процесс обработки, в котором используется процесс хелатирования.

**Пример 6: Получение этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты**

В реактор вносили толуол (880 л), 5-бром-3-циано-1-изопропилиндол (220 кг), этиловый эфир 1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (129 кг) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (231 кг), и осуществляли продувку азотом в течение приблизительно 30 минут. После добавления CuI (32 кг) и DMEDA (30 кг) внутреннюю температуру повышали до  $45^\circ\text{C}$ , сохраняя при этом продувку азотом. После 9 часов протекания реакции в условиях кипячения с обратным холодильником проводили контроль протекания реакции (IPC) для подтверждения завершения реакции, и реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. В процессе по изобретению время реакции сократилось до 9 часов вместо традиционных 35 часов. Для экстракции и разделения слоев к реакционной смеси последовательно добавляли 10%-ный водный раствор лимонной кислоты (880 л) и EtOAc (794 кг), а затем медленно добавляли бн. HCl (381 кг) для доведения pH=2-3. После перемешивания в течение 30 минут полученному продукту давали отстояться в течение 1 часа, и отделившийся водный слой отбрасывали. После добавления 5% водного раствора ЭДТА (880 л) к оставшемуся органическому слою его перемешивали в течение 30 минут и давали отстояться в течение 1 часа для дальнейшего разделения слоев. Этот процесс повторяли дважды. Наконец, после добавления очищенной воды (880 л) водный слой, отделившийся после перемешивания и выдерживания в течение 30 минут, отбрасывали. В вышеуказанных процессах экстракцию

и разделение слоев проводили в общей сложности 4 раза при температуре приблизительно 35°C. Оставшийся органический слой после микрофльтрации максимально перегоняли и проводили концентрирование при контроле протекания реакции (IPC) для подтверждения удаления EtOAc. После завершения перегонки к реакционной смеси добавляли 2-пропанол (880 л), и затем повышали температуру. Когда реакционная смесь становилась прозрачной, ее медленно охлаждали до 0-10°C в течение 7-8 часов, выдерживали приблизительно 1 часа и фильтровали. Отфильтрованное твердое вещество промывали 2-пропанолом (880 л), сушили в токе азота и затем в вакууме, получая в итоге этиловый эфир 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пирозол-4-карбоновой кислоты (253,5 кг, выход брутто 94,0%). Это приблизительно в 1,7 раза превышает выход, достигаемый при выполнении известного способа уровня техники, в котором выход составляет 56%.

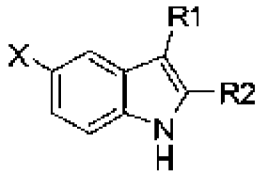


## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

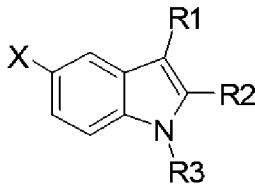
1. Способ получения соединения формулы 2, включающий:

- i) стадию взаимодействия соединения формулы 1 и X-R3 с основанием, содержащим KOH, в органическом растворителе; и
- ii) стадию кристаллизации продукта, полученного на стадии (i), с использованием спирта и антирастворителя, содержащего углеводород, имеющий от 5 до 8 атомов углерода:

Формула 1:



Формула 2:



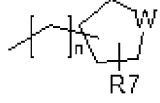
где:

X представляет собой F, Cl, Br или I;

R1 представляет собой водород или CN;

R2 представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил или фенил; и

R3 представляет собой водород; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила и O-

R6; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкил; или , где R6 представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, W представляет собой O или S, R7 представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и n представляет собой целое число от 0 до 3.

2. Способ по п.1, в котором X-R3 представляет собой 2-йодпропан.

3. Способ по п.1, в котором органический растворитель представляет собой ацетон.

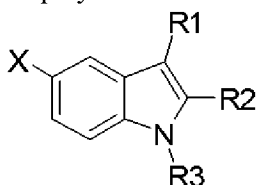
4. Способ по п.1, в котором спирт представляет собой один или несколько спиртов, выбранных из группы, состоящей из метанола, этанола, пропанола, изопропанола и бутанола.

5. Способ по п.1, в котором углеводород, имеющий от 5 до 8 атомов углерода, выбран из группы, состоящей из гексана, гептана и их смеси.

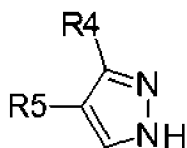
6. Способ получения соединения формулы 4, включающий:

стадию проведения реакции C-N сочетания соединения формулы 2 и соединения формулы 3 с медным катализатором, основанием и лигандом, содержащим N,N-диметилендиамин, в органическом растворителе:

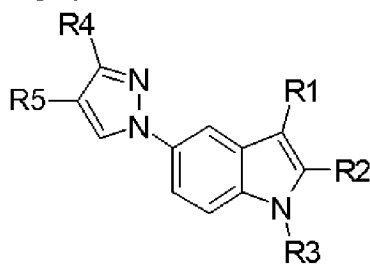
Формула 2:



Формула 3:



Формула 4:



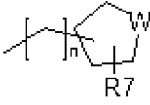
где

X представляет собой F, Cl, Br или I;

R1 представляет собой водород или CN;

R2 представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил или фенил;

R3 представляет собой водород; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила и O-

R6; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкил; или , где R6 представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, W представляет собой O или S, R7 представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, и n представляет собой целое число от 0 до 3;

R4 представляет собой водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил; и

R5 представляет собой -C(O)OR8, где R8 представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкил.

7. Способ по п.6, в котором органический растворитель представляет собой один или несколько растворителей, выбранных из группы, состоящей из ксилола, толуола, диметилформамида (ДМФ) и диметилсульфоксида (ДМСО).

8. Способ по п.6, в котором медный катализатор представляет собой один или несколько катализаторов, выбранных из группы, состоящей из CuI, Cu(OAc)<sub>2</sub>, Cu, Cu<sub>2</sub>O и CuO.

9. Способ по п.6, в котором основание представляет собой одно или несколько оснований, выбранных из группы, состоящей из карбоната калия, карбоната цезия, трехосновного фосфата калия, триэтиламина и трет-бутоксид натрия.

10. Способ по п.6, дополнительно включающий стадию очистки соединения формулы 4 с использованием:

одного или нескольких хелатирующих агентов, выбранных из группы, состоящей из ЭДТА, лимонной кислоты, цитрата калия и цитрата натрия; и

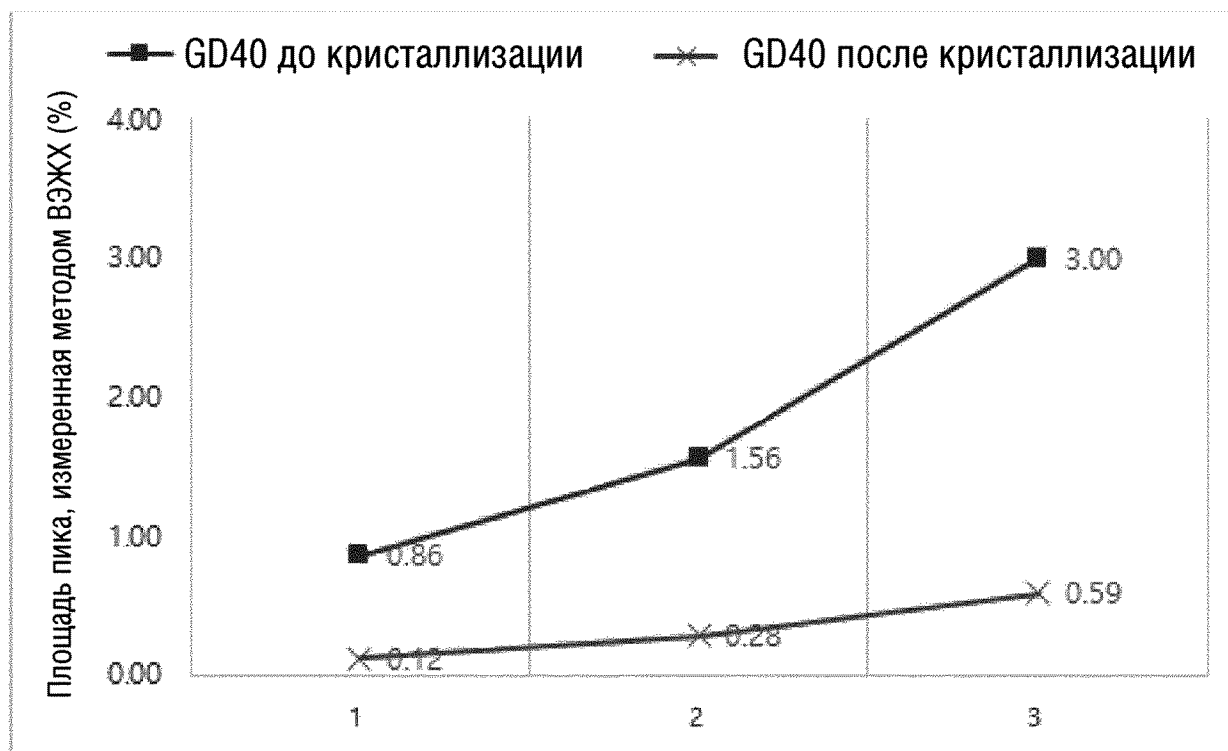
одного или нескольких реагентов-лигандов, выбранных из группы, состоящей из хлорида аммония и водного раствора аммиака.

11. Способ по любому из пп. 1-5, где R1 представляет собой CN, R2 представляет собой водород и R3 представляет собой изопропил.

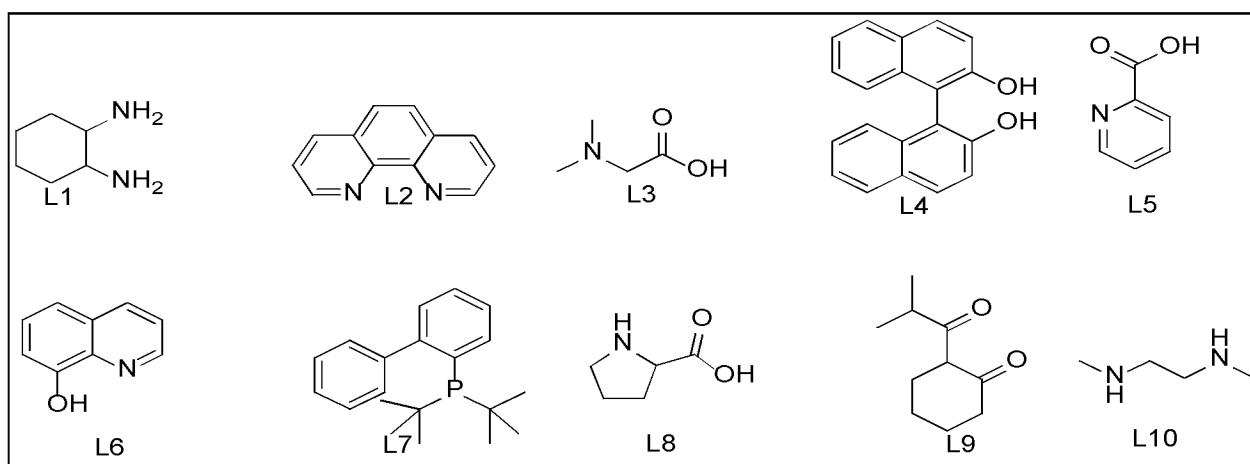
12. Способ по любому из пп. 6-10, где R1 представляет собой CN, R2 представляет собой водород, R3 представляет собой изопропил, R4 представляет собой водород и R5 представляет собой этоксикарбонил (-C(O)OEt).

По доверенности

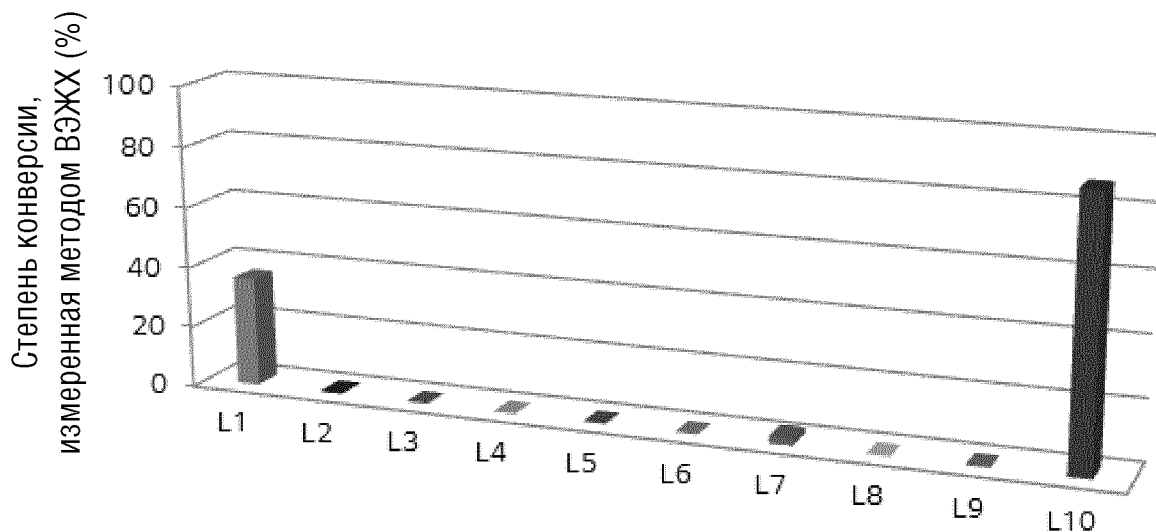
ФИГ.1



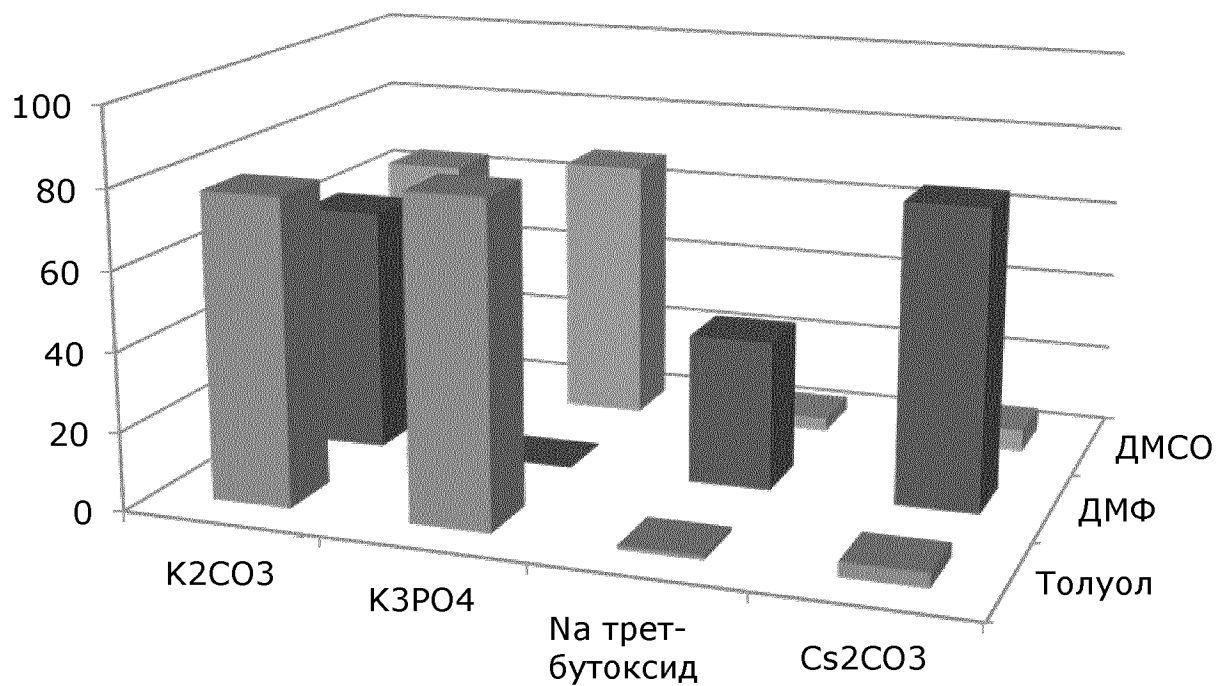
ФИГ.2



ФИГ.3



ФИГ.4



ФИГ.5

