

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393437 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.05

(51) Int. Cl. C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.07.01

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРА КСАНТИНОКСИДАЗЫ

(31) 10-2021-0087049

(72) Изобретатель:

(32) 2021.07.02

Ли Сок Чу, Чон Хой Рак, Хам Дзин

(33) KR

Ок, Шин Доо Суп (KR)

(86) PCT/KR2022/009549

(74) Представитель:

(87) WO 2023/277660 2023.01.05

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ЭлДжи КЕМ, ЛТД. (KR)

(57) Настоящее изобретение относится к способу получения ингибитора ксантинооксидазы и, более конкретно, к способу получения соединения химической формулы 2 путем использования гидролиза сложного эфира и способа рекристаллизации.

202393437

A1

A1

202393437

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

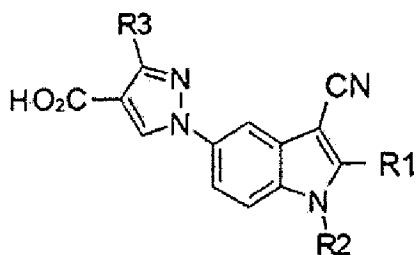
2420-580035EA/030

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРА КСАНТИНОКСИДАЗЫ

Область техники

Настоящее изобретение относится к способу получения ингибитора ксантиноксидазы. Более конкретно, настоящее изобретение относится к способу получения соединения следующей формулы 2 с использованием реакции гидролиза сложного эфира и способа рекристаллизации:

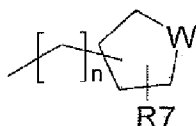
[Формула 2]



где

R1 представляет собой водород, галоген, C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ алкокси-C₁-C₇ алкил или фенил;

R2 представляет собой водород; C₁-C₇ алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, C₃-C₇ циклоалкила и O-R₆; C₃-



C₇ циклоалкил; или , где R₆ представляет собой C₁-C₄ алкил, W представляет собой O или S, R₇ представляет собой водород или C₁-C₄ алкил, и n представляет собой целое число от 0 до 3; и

R3 представляет собой водород, галоген или C₁-C₇ алкил.

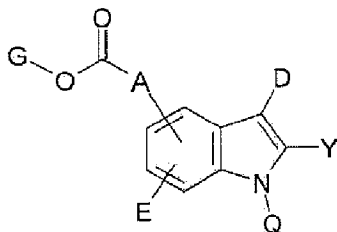
Уровень техники

Ксантиноксидаза известна как фермент, который превращает гипоксантин в ксантин и далее превращает образовавшийся таким образом ксантин в мочевую кислоту. Хотя большинство млекопитающих имеют уриказу, у человека и шимпанзе ее нет, поэтому известно, что мочевая кислота является конечным продуктом пуринового обмена (S. P. Bruce, *Ann. Pharm.*, 2006, 40, 2187-2194). Стойкое повышение концентрации мочевой кислоты в крови вызывает различные заболевания, в том числе подагру.

Как описано выше, подагра вызвана повышенным уровнем мочевой кислоты в организме, что указывает на состояние, при котором кристаллы мочевой кислоты, накапливающиеся в хрящах, связках и окружающих тканях, вызывают сильное воспаление и боль. Подагра представляет собой разновидность воспалительного заболевания суставов, заболеваемость которой неуклонно растет в течение последних 40 лет (N. L. Edwards,

Arthritis & Rheumatism, 2008, 58, 2587-2590).

Соответственно, были проведены различные исследования для разработки новых ингибиторов ксантиноксидазы, и в публикации корейской патентной заявки No. 10-2011-0037883 раскрыто новое соединение нижеследующей формулы, которое эффективно в качестве ингибитора ксантиноксидазы:



На традиционной стадии процесса получения сложноэфирного гидролизата, обладающего ингибирующей ксантиноксидазу активностью, во время реакции использовали избыток NaOH. В результате цианогруппа в положении С3 индола подверглась гидролизу, и возникла проблема в том, что образовывалось избыточное количество примеси амида. В процессе кристаллизации было нелегко удалить образовавшиеся примеси, и из-за использования концентрированной HCl образуется чрезмерный дым, и также существует проблема, связанная с тем, что из-за сильного выделения тепла трудно удовлетворить критерии приемлемости контроля температуры. Кроме того, процесс очистки имеет проблему, заключающуюся в том, что очистка была не очень эффективной при удалении примесей, и было нелегко удалить растворитель THF, оставшийся в процессе сушки, до концентрации 720 частей на миллион, что является допустимым стандартом руководства ICH, и он не подходил для управления характеристиками частиц. Соответственно, необходимо разработать процесс гидролиза сложных эфиров, который значительно снижает количество примесей, и эффективный способ очистки.

[Документ предшествующего уровня]

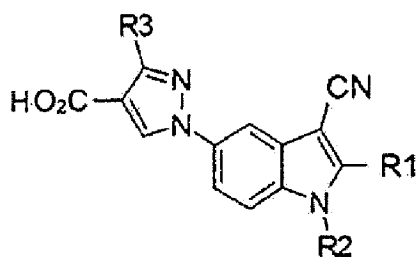
Патентный документ: Публикация корейской патентной заявки No. 10-2011-0037883

Описание изобретения

Техническая задача

Соответственно, техническая задача настоящего изобретения заключается в разработке нового способа получения соединения следующей формулы 2, которое представляет собой превосходный ингибитор ксантиноксидазы, в котором значительно уменьшено количество остаточных примесей, растворитель THF удален ниже допустимого стандарта руководства ICH, и в то же время могут быть обеспечены удобные свойства частиц для композиции:

[Формула 2]



где R1, R2 и R3 имеют значения, как определено в настоящем документе.

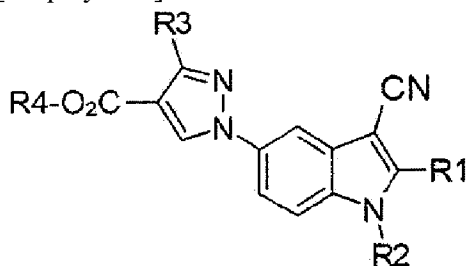
Решение задачи

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

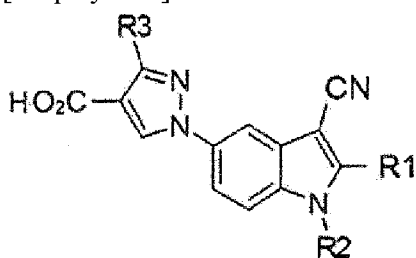
первую стадию гидролиза соединения формулы 1 с использованием NaOH, растворенного в смешанном растворителе из протонного растворителя и тетрагидрофурана (THF), с получением соединения формула 2; и

вторую стадию кристаллизации соединения формулы 2, полученного на первой стадии, с использованием смешанного растворителя из ацетона и этилацетата:

[Формула 1]



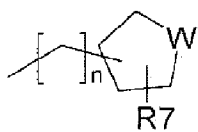
[Формула 2]



где

R1 представляет собой водород, галоген, C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ алкокси-C₁-C₇ алкил или фенил;

R2 представляет собой водород; C₁-C₇ алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, C₃-C₇ циклоалкила и O-R₆; C₃-



C₇ циклоалкил; или , где R₆ представляет собой C₁-C₄ алкил, W представляет собой O или S, R₇ представляет собой водород или C₁-C₄ алкил, и n представляет собой целое число от 0 до 3;

R3 представляет собой водород, галоген или C₁-C₇ алкил; и

R4 представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₇ циклоалкил.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения R2 может представлять собой незамещенный C₁-C₇ алкил, но не ограничивается этим.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения R2 может представлять собой изопропил, но не ограничивается этим.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения протонный растворитель может представлять собой один или несколько, выбранных из группы, состоящей из метанола, этанола, пропанола, бутанола и уксусной кислоты, но не ограничивается этим.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения протонный растворитель может представлять собой метанол, но не ограничивается этим.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения NaOH на первой стадии можно использовать в концентрации от 8 н до 12 н и наиболее предпочтительно примерно 10 н, но не ограничивается этим.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения первая стадия может дополнительно включать стадию кристаллизации с использованием HCl и этилацетата, но не ограничивается этим.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения HCl можно использовать в концентрации от 2 н до 12 н, и более предпочтительно примерно 6 н, но не ограничивается этим.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения вторая стадия может дополнительно включать стадию добавления по каплям NaOH, фильтрация и добавления по каплям HCl к фильтрату, но не ограничивается этим.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения HCl можно добавлять по каплям при температуре от 48°C до 62°C, и более предпочтительно от 48°C до 52°C, но не ограничивается этим.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения HCl можно добавлять по каплям в течение от 3 часов до 5 часов, и более предпочтительно примерно 4 часа, но не ограничивается этим.

ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ получения по настоящему изобретению может значительно снизить остаточные примеси и значительно уменьшить количество остаточного растворителя по сравнению с традиционным способом получения соединения формулы 2.

ВАРИАНТ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Далее настоящее изобретение поясняется более подробно с помощью следующих примеров. Однако следует понимать, что объем правовой охраны настоящего изобретения не ограничивается примерами.

Пример 1: Результаты эксперимента с осуществлением реакции 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты

Пример 1.1 Эксперимент гидролиза в кислых условиях

В случае реакции, в которой эфир гидролизуется в этиловый эфир 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, известно, что гидролиз происходит не только в щелочных условиях, но также и в кислых условиях. Поэтому были проведены следующие эксперименты для подтверждения реакционной способности и селективности реакции в кислых условиях (таблица 1). Для экспериментов использовали 5 г этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, $AlCl_3$, который представляет собой кислоту Льюиса, и HCl , который представляет собой кислоту Бренстеда-Лоури.

[Таблица 1] Условия реакции кислотного гидролиза и результаты ВЭЖХ

Растворитель и реагент				Условия реакции		Площадь пика ВЭЖХ %			
ACN	Вода	NaI	$AlCl_3$	Темп.	Время				
5,5 кратн.	0,5 кратн.	1,5 экв.	1,5 экв.	рефлюкса	2 ч	Нет реакции			
					20 ч				
Растворитель и реагент				Условия реакции		Площадь пика ВЭЖХ %			
4 н HCl в воде		4 н HCl в диоксане		Темп.	Время	GD-IMP-1	GD67	UK	GD65
3 кратн.		3 кратн.		рефлюкса	2 ч	23,8	40,7	10,0	25,5

GD-IMP-1: 1-(3-Карбамоил-1-изопропил-1H-индол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

UK: Неизвестная примесь

GD67: 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота

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

В случае реакции с использованием $AlCl_3$ реакция вообще не протекала даже через 20 часов. В случае HCl после 2 часов реакции поданным ИРС (контроль в ходе процесса) было подтверждено, что оставалось 25,5% этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты. В результате реакционная способность была ниже, чем при существующих условиях реакции. Кроме того, когда количество полученной 1-(3-карбамоил-1-изопропил-1H-индол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты составляло 23,8%, количество 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты составляло 40,7%. Таким образом, было установлено, что селективность реакции также является низкой. Наконец, также была обнаружена проблема образования неизвестной примеси, которая не наблюдалась в существующей реакции. Поэтому было определено, что щелочное условие более предпочтительно, чем кислое условие.

Пример 1.2. Контрольный эксперимент с эквивалентом NaOH

В существующем процессе в реакции 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты использовали 5 эквивалентов. Предполагалось, что чрезмерное

использование NaOH будет способствовать образованию 1-(3-карбамоил-1-изопропил-1H-индол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты. Поэтому был проведен эксперимент с использованием этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты (5 г) для проверки полноты реакции даже при уменьшении количества эквивалентов (таблица 2).

[Таблица 2] Условия и результаты реакции 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты

Эксперимент	THF (кратн.)	MeOH (кратн.)	Основание (экв.)	Время реакции	Площадь пика ВЭЖХ %					THF (%)	Выход (%)
					GD-IMP-1	GD67	GD-IMP-2	GD-IMP-3	GD65		
Пример 1-2-1	1,56	1,56	2	1 ч	0,02	60,96	35,87	0,22	2,94	4,11	96,9
				2 ч	0,40	89,23	8,43	0,21	0,63		
				3 ч	0,47	98,96	ND	0,19	0,08		
				F.C.	0,80	99,02	ND	0,18	ND		
Пример 1-2-2	1,56	1,56	3	1 ч	0,31	67,13	30,18	0,21	2,17	3,63	96,3
				2 ч	0,48	98,65	0,61	0,21	0,06		
				3 ч	0,79	99,01	ND	0,20	ND		
				F.C.	1,14	98,65	ND	0,21	ND		
Пример 1-2-3	1,56	1,56	5	1 ч	0,33	67,94	28,74	0,24	2,76	2,97	93,9
				2 ч	0,68	99,00	0,08	0,23	0,01		
				3 ч	1,17	98,63	ND	0,20	ND		
				F.C.	2,31	97,5	ND	0,21	ND		

GD67: 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота

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

GD-IMP-1: 1-(3-карбамоил-1-изопропил-1H-индол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

GD-IMP-2: метил-1-(3-циано-1-изопропил-1H-индол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

GD-IMP-3: 1-(3,3'-дициано-1'-изопропил-1'H-[1,5'-бииндол]-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

F.C.: осадок на фильтре

Применяли условия, в которых количество эквивалентов NaOH уменьшалось постепенно (Примеры 1-2-1 и 1-2-2), и ИРС проводили с интервалом в 1 час для подтверждения конверсии. При увеличении количества эквивалентов NaOH реакция протекает относительно быстро, но примесь (1-(3-карбамоил-1-изопропил-1H-индол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота) имеет тенденцию к увеличению, и было установлено, что примесь (1-(3,3'-дициано-1'-изопропил-1'H-[1,5'-бииндол]-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота) не имеет отношения к эквивалентности NaOH.

Пример 1.3. Эксперимент по применению со-основания

Для уменьшения образования примеси (1-(3-карбамоил-1-изопропил-1H-индол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота) во время реакции 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты в результате использования сильного основания, такого как NaOH, были проведены эксперименты по проверке изменения селективности реакции, в которых количество NaOH уменьшали и слабое основание обрабатывали совместно, при соблюдении общего количества эквивалентов основания. Были выбраны 2 типа неорганических оснований и 4 типа органических оснований (2 типа алифатических аминов/2 типа гетероциклических аминов) и проведены эксперименты в масштабе 3 г этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты (таблица 3).

[Таблица 3] Условия эксперимента и результаты скрининга со-основания 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты

Эксперимент	THF (кратн.)	MeOH (кратн.)	Base (1:1) (5 экв.)		Время реакции	Площадь пика ВЭЖХ %					Комментарий
						GD-IMP-1	GD67	GD-IMP-2	GD-IMP-3	GD65	
Пример 1-3-1	1,56	1,56	NaOH (5 экв.)		3 ч	1,96	97,85	ND	0,18	0,02	3 г масштаб (карусель)
					6 ч	3,10	96,38	ND	0,17	0,03	
Пример 1-3-2	1,56	1,56	NaOH	K ₃ PO ₄	3 ч	0,55	99,24	ND	0,20	ND	
					6 ч	0,83	98,97	ND	0,20	ND	
Пример 1-3-3	1,56	1,56	NaOH	NaHCO ₃	3 ч	0,48	99,32	ND	0,20	ND	
					6 ч	0,80	98,96	ND	0,20	ND	
Пример 1-3-4	1,56	1,56	NaOH	TEA	3 ч	0,43	99,27	0,10	0,20	0,02	
					6 ч	0,72	99,04	ND	0,20	ND	
Пример 1-3-5	1,56	1,56	NaOH	DIPEA	3 ч	0,43	98,97	0,38	0,20	ND	
					6 ч	0,71	99,04	ND	0,20	ND	
Пример 1-3-6	1,56	1,56	NaOH	пиридин	3 ч	0,47	99,347	ND	0,20	ND	
					6 ч	0,76	99,05	ND	0,20	ND	
Пример 1-3-7	1,56	1,56	NaOH	DMAP	3 ч	0,42	99,31	0,07	0,20	ND	
					6 ч	0,70	99,10	ND	0,20	ND	

GD67: 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота

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

GD-IMP-1: 1-(3-карбамоил-1-изопропил-1H-индол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

GD-IMP-2: метил-1-(3-циано-1-изопропил-1H-индол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

GD-IMP-3: 1-(3,3'-дициано-1'-изопропил-1'H-[1,5'-бииндол]-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

В случае K₃PO₄, имеющего большую молекулярную массу, вводимая масса

составляла 4,94 г в расчете на 3 г этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, что представляет собой большее количество, чем количество реагента. Такое большое количество создавало проблему, так как перемешивать было нелегко (Пример 1-3-2). Кроме того, по мере протекания реакции наблюдалось увеличение вязкости реакционной смеси, что приводило к плохому перемешиванию и несколько замедленному превращению метилового эфира (Примеры 1-3-4 и 1-3-5). В целом, существенного изменения в образовании примеси (1-(3-карбамоил-1-изопропил-1H-индол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота) не произошло, поэтому было установлено, что нет необходимости в обработке сооснованием (Примеры 1-3-2-1-3-7).

Пример 1.4. Эксперименты по скринингу растворителей

[Таблица 4] Условия эксперимента и результаты скрининга растворителя 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты (этиловый эфир 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты в масштабе 5 г)

Эксперимент	Растворитель и реагент				Условия реакции		Площадь пика ВЭЖХ %				THF содержание (%)	ЯМР Анализ (%)	чистый выход (%)
	THF	EtOH	ACN	10 н NaOH	Темп. (°C)	Время	GD-IMP-1	GD67	GD-IMP-2	GD65			
Этал.	THF: 3 кратн. MeOH: 3 кратн.			2 экв	20	3 ч	0,17	92,91	6,62	0,18	2,59	93,8	86,8
						5 ч	0,23	97,52	2,19	0,05			
						23 ч	0,81	97,40	0,20	ND			
						F.C.	0,39	99,35	0,24	0,03			
Пример 1-4-1	6 кратн.	-	-	2 экв	20	Нет реакции							
Пример 1-4-2	3 кратн.	-	3 кратн.	2 экв	20	Нет реакции							
Пример 1-4-3	3 кратн.	3 кратн.	-	2 экв	20	1 ч	0,18	74,85	18,8	3,23	2,57	90,1	79,0
						3 ч	0,66	96,68	1,72	0,49			
						5 ч	1,16	97,93	0,27	0,11			
						23 ч	4,16	95,20	0,18	ND			

GD67: 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота

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

GD-IMP-1: 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота

GD-IMP-2: метил-1-(3-циано-1-изопропил-1H-индол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

Из приведенных выше результатов следует, что при использовании только полярного апротического растворителя реакция вообще не протекала (Примеры 1-4-1 и 1-4-2). При использовании EtOH вместо MeOH образовалась неизвестная примесь, время удерживания которой аналогично времени удерживания примеси (метил-1-(3-циано-1-изопропил-1H-индол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат), и ее оценили как промежуточное

соединение реакции, учитывая тенденцию к быстрому уменьшению после образования на начальной стадии реакции (Пример 1-4-3). По сравнению с результатом этал. в таблице 4 количество образующейся при этом 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты было увеличено по сравнению с использованием растворителя MeOH. Кроме того, было замечено, что фильтруемость ухудшилась по сравнению с существующими условиями в процессе фильтрации, но цвет осадка на фильтре улучшился (бледно-коричневый → почти белый). Было подтверждено, что значения выхода и ЯМР-анализа, измеренные после сушки, были снижены. Из приведенных выше результатов было подтверждено, что протонный растворитель необходим для протекания реакции, и применение системы соразтворителей THF и MeOH показало наилучшие результаты.

Пример 2: Результаты эксперимента по кристаллизации 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты)

Пример 2.1. Выбор соразтворителя для кристаллизации 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты

Для удаления 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты из процесса кристаллизации были проведены эксперименты по выбору соразтворителя для совместного использования в процессе кристаллизации (таблица 5).

[Таблица 5] Эксперимент по скринингу соразтворителя для процесса кристаллизации 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты

Растворитель	Площадь пика ВЭЖХ %			
	GD-IMP-1	GD67	GD-IMP-2	GD-IMP-3
Начальное	0,638	99,053	0,309	N/D
Толуол	0,283	99,198	0,254	N/D
EtOAc	0,105	99,600	0,145	N/D
MTBE	0,155	99,626	0,188	N/D
DCM	0,389	99,276	0,260	N/D
Гептан	0,303	99,382	0,255	N/D

GD67: 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота

GD-IMP-1: 1-(3-карбамоил-1-изопропил-1H-индол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

GD-IMP-2: метил-1-(3-циано-1-изопропил-1H-индол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

GD-IMP-3: 1-(3,3'-дициано-1'-изопропил-1'H-[1,5'-бииндол]-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

Начальное значение содержания образца 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты составляло 0,638%, и было подтверждено, что начальное значение содержания уменьшалось до 0,105% при использовании этилацетата (таблица 5). Кроме того, было подтверждено, что содержание примеси (метил-1-(3-циано-1-изопропил-1H-индол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат) также снизилось с 0,309% до 0,145%. Кроме

того, DCM, гептан и толуол также снижали содержание 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, но показали более низкие степени снижения (%) по сравнению с этилацетатом. В результате в качестве соразтворителя для использования в процессе кристаллизации 3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты был выбран этилацетат.

Пример 2.1.2. Скрининг растворителя для кристаллизации 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты

После реакции 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, использовали конц. HCl. Использование высокой концентрации HCl было признано нежелательным с точки зрения безопасности труда. Кроме того, в экспериментальном аспекте было сложно контролировать pH, а большое количество образующегося дыма затрудняло обеспечение поля зрения. Чтобы улучшить это, его заменили на 3 Н HCl и добавили соответствующее количество органического растворителя для усиления эффекта очистки. Для того чтобы установить разницу в способе кристаллизации, все реакции проводили в одинаковых условиях и масштабе, насколько это возможно. Для того чтобы четко определить разницу до и после кристаллизации, анализ реакционного раствора с помощью ВЭЖХ проводили непосредственно перед кристаллизацией и сравнивали с осадком на фильтре (таблица 6).

[Таблица 6] Условия реакции, способ кристаллизации и типы растворителей 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты

Эксперимент	Растворитель и реагент			Условия реакции		Площадь пика ВЭЖХ %					THF Содержание (%)	Содержание растворителя (%)	общий выход (%)
	THF	MeOH	10 н NaOH экв.	Темп. (°C)	Время (ч)	GD-IMP-1	GD67	GD-IMP-2	GD-IMP-3	GD65			
Пример 2-1-1	3 кратн.	3 кратн.	2,5 экв.	30	3	0,44	99,19	0,13	0,19	0,05	0,64	0,33 (ACN)	93,6
					F.C.	0,15	99,57	0,09	0,20	ND			
Пример 2-1-2	3 кратн.	3 кратн.	2,5 экв.	30	3	0,46	99,27	0,07	0,20	ND	0,61	0,33 (ацетон)	88,1
					F.C.	0,17	99,59	0,06	0,19	ND			
Пример 2-1-3	3 кратн.	3 кратн.	2,5 экв.	30	3	0,50	99,25	0,05	0,20	ND	0,88	0,15 (EtOAc)	87,6
					F.C.	0,17	99,64	ND	0,19	ND			
Пример 2-1-4	3 кратн.	3 кратн.	2,5 экв.	30	3	0,51	99,27	0,03	0,20	ND	0,82	0,10 (EtOAc)	87,2
					F.C.	0,18	99,63	0,02	0,18	ND			
Пример 2-1-5	3 кратн.	3 кратн.	2,5 экв.	30	3	0,49	99,28	0,04	0,19	ND	1,03	0,36 (MeOH)	90,5
					F.C.	0,16	99,64	0,03	0,16	ND			
Пример 2-1-6	3 кратн.	3 кратн.	2,5 экв.	30	3	0,46	99,26	0,09	0,19	ND	0,67	0,37 (ACN)	86,6
					F.C.	0,13	99,65	0,07	0,15	ND			

Пример 2-1-1: ACN (1,5 кратн.), 3 н HCl ввод и затем выдерживание (30°C, pH=1,8, 30 мин) → выдерживание при низкой температуре (5°C, 30 мин)

<p>Пример 2-1-2: Ацетон (1,5 кратн.), 3н HCl ввод и затем выдерживание (30°C, pH=1,6, 30 мин) → выдерживание при низкой температуре (5°C, 30 мин)</p> <p>Пример 2-1-3: H₂O (1 кратн.), EA (1,5 кратн.), 3н HCl ввод и затем выдерживание (30°C, pH=1,6, 30 мин) → выдерживание при комнатной температуре (25°C, 2 ч)</p> <p>Пример 2-1-4: EA (1,5 кратн.), 3н HCl ввод и затем выдерживание (30°C, pH=1,6, 30 мин) → выдерживание при низкой температуре (0°C, 2 ч)</p> <p>Пример 2-1-5: добавление MeOH (1,5 кратн.), 3н HCl смешанного раствора и затем выдерживание (30°C, pH=1,6, 30 мин) → выдерживание при комнатной температуре (23°C, 30 мин)</p> <p>Пример 2-1-6: добавление ACN (1,5 кратн.), 3 н HCl смешанного раствора и выдерживание (30°C, pH=1,6, 30 мин) → выдерживание при комнатной температуре (23°C, 30 мин)</p>
<p>GD67: 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота</p> <p>GD65: этиловый эфир 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты</p> <p>GD-IMP-1: 1-(3-Карбамоил-1-изопропил-1H-индол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота</p> <p>GD-IMP-2: метил-1-(3-циано-1-изопропил-1H-индол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат</p> <p>GD-IMP-3: 1-(3,3'-дициано-1'-изопропил-1'H-[1,5'-бииндол]-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота</p>

Как показали вышеприведенные результаты, было подтверждено изменение выхода в зависимости от температуры и времени старения (Примеры 2-1-1-2-1-6). Растворимость 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты в используемых в настоящее время органических растворителях составляла 0,0001 г/мл или менее для ACN, MeOH и EtOAc, и 0,0001-0,001 г/мл для ацетона. Поэтому сравнительные эксперименты проводились в предположении, что влияние на выход незначительно в зависимости от типа растворителя. При сравнении эффекта очистки в зависимости от типа растворителя при одинаковой температуре реакции и условиях старения наблюдался только эффект очистки 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, и степень очистки была примерно равна 65%, но EtOAc показал лучшие результаты по остаточному растворителю (Примеры 2-1-1, 2-1-2 и 2-1-4). Чтобы минимизировать увеличение количества 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, необходимо как можно быстрее снизить значение pH после подтверждения точки завершения реакции методом ИРС. Таким образом, чтобы ускорить время ввода водного раствора HCl, были проведены эксперименты, в которых смесь органического растворителя и 3 н HCl добавляли по каплям после завершения реакции (Примеры 2-1-5 и 2-1-6). Однако существенной разницы между случаем последовательного добавления ACN и 3 н. HCl и случаем добавления смешанного раствора ACN и 3 н. HCl не было (Примеры 2-1-1 и 2-1-6).

Пример 3: Получение 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты

В реактор добавляли THF (554 кг), этиловый эфир 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты (312 кг) и MeOH (624 л) и к этому медленно добавляли 10 н NaOH (386 кг). Поскольку это экзотермическая реакция, реагенты добавляли в течение примерно 1 часа, следя за тем, чтобы внутренняя температура не превышала 27°C. После завершения прибавления по каплям реакцию проводили в интервале 21-27°C и выполняли ИРС. После завершения реакции добавляли очищенную воду (624 л) и EtOAc (197 кг) и затем медленно по каплям добавляли 3 н HCl (1,048 кг) поддерживая температуру 30-35°C. В описанном выше процессе по каплям добавляли 3 н HCl путем разделения первой и второй фаз, и первое добавление по каплям проводили до достижения pH=5-6 для 1-го зародышеобразования твердого вещества. После перемешивания реакционной смеси, в которой образовалось твердое вещество, в течение 30 минут, осуществляли второе добавление по каплям до достижения pH=2-3, чтобы продолжить рост размера частиц. После завершения добавления по каплям полученный продукт охлаждали до комнатной температуры, выдерживали при этой температуре 30 минут и фильтровали. Отфильтрованное твердое вещество промывали очищенной водой (624 л) и сушили в атмосфере азота и вакууме с получением 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты (273,2 кг, 95,9% общий выход).

Пример 4: Рекристаллизация 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты

Пример 4.1. Скрининг растворителя для 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты

Принимая во внимание результат, что 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота эффективно удалялась при использовании EtOAc в процессе кристаллизации 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, его предполагалось использовать при рекристаллизации 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты. После проведения рекристаллизации с использованием растворителей ацетатного типа, аналогичных EtOAc, были проведены эксперименты по определению оптимального растворителя путем анализа полученного осадка на фильтре (таблица 7).

[Таблица 7] Скрининг растворителя для процесса получения 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты

Эксперимент	Растворитель	фильтруемость	Площадь пика ВЭЖХ %					Содержание ацетата (%)	Содержание ацетона (%)	общий выход (%)
			GD-IMP-1	GD67	GD-IMP-2	GD-IMP-3	GD65			
Пример 4-1-1	н-Бутилацетат	Очень плохо	0,91	98,62	0,02	0,44	0,01	2,01	0,91	78,4%

Пример 4-1-2	изобутилацетат	Очень плохо	1,39	98,06	0,02	0,54	ND	5,59	0,65	92,9%
Пример 4-1-3	Метилацетат	Хорошо	0,42	99,00	0,03	0,54	0,01	3,13	0,07	70,8%
Пример 4-1-4	Этилацетат	средняя	0,65	98,73	0,02	0,59	ND	5,52	0,16	74,6%
Пример 4-1-5	н-пропилацетат	плохо	0,69	98,70	0,02	0,55	0,03	3,74	0,59	75,0%
Пример 4-1-6*	Метилацетат	Хорошо	0,26	99,17	0,04	0,54	ND	2,81	0,43	86,5%
Пример 4-1-7*	Этилацетат	Хорошо	0,26	99,15	0,03	0,57	ND	4,13	0,33	88,0%

* Масштабирование существующего эксперимента в масштабе 9 г до масштаба 22,5 г и повторный эксперимент, использование стеклянного реактора объемом 250 мл

GD67: 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота

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

GD-IMP-1: 1-(3-Карбамоил-1-изопропил-1H-индол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

GD-IMP-2: метил-1-(3-циано-1-изопропил-1H-индол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

GD-IMP-3: 1-(3,3'-дициано-1'-изопропил-1'H-[1,5'-бииндол]-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

В результате экспериментов с 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислотой в масштабе 9 г была подтверждена следующая тенденция: при использовании растворителей, имеющих много атомов углерода, замещенных в сложноэфирном положении, вязкость реакционной смеси увеличивалась, а тенденция к фильтруемости снижалась, тем самым снижая эффект очистки (Примеры 4-1-1-4-1-5). Используя метилацетат и этилацетат, которые показали отличные результаты в предыдущем эксперименте, были проведены повторные эксперименты по увеличению масштаба и проверке (Примеры 4-1-6 и 4-1-7). Возможны отличия от предыдущих результатов, связанные с различиями в типе реактора и масштабе, но при сравнении только двух экспериментов по масштабированию, растворители как метилацетат, так и этилацетат имели хорошие тенденции к фильтрации. Аналогичные результаты были получены по примесям и чистоте, а в случае остаточного содержания после сушки содержание ацетона, использованного в качестве соразтворителя, составило 4,13% в эксперименте с использованием этилацетата и 2,81% в эксперименте с использованием метилацетата. Что касается выхода, то в эксперименте с использованием этилацетата выход составил 88,0%, что на 1,5% выше, чем 86,5% метилацетата. Этилацетат представляет собой растворитель,

используемый при получении этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты и 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, и используется повсеместно. По существу, этилацетат был выбран в качестве соразтворителя ацетона в условиях растворителя для кристаллизации 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты.

Пример 4.2. Поиск условий для эффективного удаления остатков растворителя (I) - Температура и время добавления по каплям.

Во время рекристаллизации 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, как представлено в таблице 8, для полного растворения 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты использовали 1 н раствор NaOH, для удаления 1-(3-карбамоил-1-изопропил-1H-индол-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты использовали EtOAc и ацетон использовали для гомогенной смеси. Рекристаллизацию проводили в системе соразтворителей ацетона, воды и EtOAc.

В результате, THF, который в существующем способе содержался в большом количестве, был эффективно удален, но возникла проблема, заключающаяся в том, что ацетон остался. Таким образом, были найдены условия для эффективного восстановления ацетона. Все эксперименты проводили в реакторе стеклянного типа 500 мл с использованием 40 г этилового эфира 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты (таблица 8). В сушилке использовали стеклянный фильтр, а в способе сушки применяли давление азота. После подтверждения отсутствия дальнейшего изменения массы путем проверки массы фильтрпрессной лепешки сушку прекращали.

[Таблица 8] Условия эксперимента и результаты процесса получения 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты

Эксперимент	Растворитель (мл)				Раствор добавляют по каплям (мл)		Темп. (°C)	Время (мин)	Содержание ацетона (%)
	Ацетон	Вода	EA	1н NaOH	6 н HCl	Ацетон			
Пример 4-2-1	120	0	13,2	133	24	0	25	30	2,03
Пример 4-2-2							30	0,94	
Пример 4-2-3							50	90	0,78
Пример 4-2-4							180	0,52	
Пример 4-2-5							60	30	0,56

Пример 4-2-6								90	0,43	
Пример 4-2-7								25	30	1,39
Пример 4-2-8	60	60	13,2	133	24	0		50	30	0,62
Пример 4-2-9								60	30	0,46

Из приведенных выше результатов экспериментов следует, что при тех же условиях, когда температура добавления 6 н HCl по каплям увеличивалась, удаление ацетона в API (активные фармацевтические ингредиенты, 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота) было эффективным (Примеры 4-2-1, 4-2-2, 4-2-5, 4-2-7, 4-2-8 и 4-2-9). В это время было замечено, что чем выше температура, тем крупнее образующиеся частицы, что улучшает фильтруемость. Кроме того, при той же температуре добавления по каплям, по мере увеличения времени добавления по каплям, удаление ацетона 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты было более эффективным, при этом существенной разницы в фильтруемости в этом процессе не наблюдалось (Примеры 4-2-1, 4-2-2, 4-2-3, 4-2-5 и 4-2-6). С точки зрения остаточного растворителя и фильтруемости было сочтено желательным продолжить кристаллизацию при высокой температуре и увеличить время добавления по каплям водного раствора HCl.

Пример 4.4. Увеличение масштабов получения 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты

В процессе окончательного получения API в существующем способе размер кристаллических частиц был очень мал (менее 50 мкм), форма была неоднородной, и размер частиц не был однородным. В частности, в конечном процессе после добавления 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты в твердом состоянии к этому добавляли очищенную воду и перемешивали в условиях кипения с обратным холодильником. Однако, поскольку перемешивание осуществляли в нерастворенном состоянии, имелся недостаток, заключавшийся в том, что физические свойства кристаллов нельзя было контролировать. Кроме того, учитывая загрязнение посторонними веществами, которое могло произойти на предыдущей стадии процесса, и ROI (остаток от прокаливания), перед окончательной кристаллизацией необходимо было провести стадию микрофильтрации. Поэтому в процессе получения 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты согласно настоящему изобретению к смешанному растворителю из ацетона и этилацетата по каплям добавляли 1 н NaOH для полного растворения 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, после микрофильтрации, и процесс проводили с 6 н HCl при заданной температуре кристаллизации и pH для контроля физических свойств конечного API и минимизации

загрязнения посторонними веществами.

Пример 5: Получение 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты

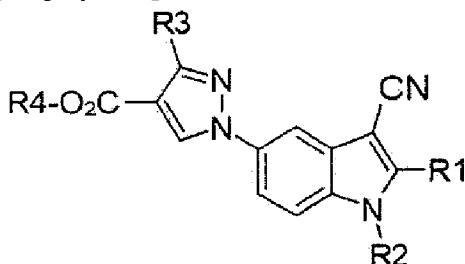
После добавления ацетона (809 кг), 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты (344 кг) и EtOAc (102 кг), медленно по каплям в течение 1 часа добавляли 1 н NaOH (1204 л), поддерживая внутреннюю температуру 10°C или менее и pH 13,6 или менее. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали еще 30 минут для растворения по максимуму, а затем к микрофильтрованной реакционной смеси по каплям добавляли микрофильтрованную 6 н HCl (2 кг) для снижения pH до 7,5-8, и затем повышали температуру. Поддерживая температуру реакционной смеси при 48-52°C, медленно по каплям в течение 4 часов добавляли микрофильтрованную 6 н HCl (197 кг) для доведения pH=4,5-5. После подтверждения pH начинали охлаждение, температуру реакционной смеси снижали до комнатной температуры, а затем проводили фильтрацию. Отфильтрованное твердое вещество дважды промывали очищенной водой (688 л x 2) и сушили под азотом и вакуумом с получением 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты (321,5 кг, 93,5% общий выход).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

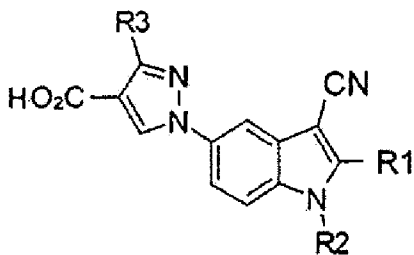
1. Способ получения соединения следующей формулы 2, включающий:
 первую стадию гидролиза соединения формулы 1 с использованием NaOH, растворенного в смешанном растворителе из протонного растворителя и тетрагидрофурана (THF), с получением соединения формула 2; и

вторую стадию кристаллизации соединения формулы 2, полученного на первой стадии, с использованием смешанного растворителя из ацетона и этилацетата:

[Формула 1]



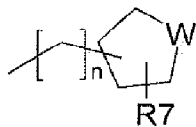
[Формула 2]



где

R1 представляет собой водород, галоген, C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ алкокси-C₁-C₇ алкил или фенил;

R2 представляет собой водород; C₁-C₇ алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, C₃-C₇ циклоалкила и O-R6; C₃-



C₇ циклоалкил; или , где R6 представляет собой C₁-C₄ алкил, W представляет собой O или S, R7 представляет собой водород или C₁-C₄ алкил, и n представляет собой целое число от 0 до 3;

R3 представляет собой водород, галоген или C₁-C₇ алкил; и

R4 представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₇ циклоалкил.

2. Способ по п. 1, где R2 представляет собой незамещенный C₁-C₇ алкил.

3. Способ по п. 2, где R2 представляет собой изопропил.

4. Способ по п. 1, где протонный растворитель представляет собой один или несколько растворителей, выбранных из группы, состоящей из метанола, этанола, пропанола, бутанола и уксусной кислоты.

5. Способ по п. 4, где протонный растворитель представляет собой метанол.

6. Способ по п. 1, где NaOH на первой стадии используется в концентрации от 8 н до 12 н.

7. С п о с о б п о п . 1, где первая стадия дополнительно включает стадию кристаллизации с использованием HCl и этилацетата.

8. Способ по п. 7, где HCl используется в концентрации от 2 н до 12 н.

9. Способ по п. 1, где вторая стадия дополнительно включает стадию добавления по каплям NaOH, фильтрования и добавления по каплям HCl к фильтрату.

10. Способ по п. 9, где HCl добавляют по каплям при температуре от 48°C до 62°C.

11. Способ по п. 9, где HCl добавляют по каплям в течение от 3 часов до 5 часов.