



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



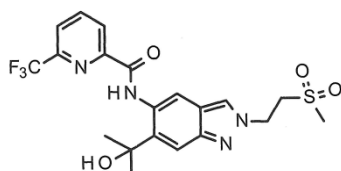
1-0036039

(51)⁸ A61K 31/4439; C07D 401/12; A61P 37/00; A61P 9/00; A61P 27/00; A61P 35/00 (13) B

(21) 1-2018-04332 (22) 25/04/2017
(86) PCT/EP2017/059744 25/04/2017 (87) WO2017/186689 02/11/2017
(30) 16167652.3 29/04/2016 EP
(45) 26/06/2023 423 (43) 25/01/2019 370A
(73) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Mullerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany
(72) THALER, Tobias (DE); PLATZEK, Johannes (DE); GUIMOND, Nicolas (CA).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT INDAZOL

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất indazol được thể ở vị trí 2 có công thức cấu tạo:

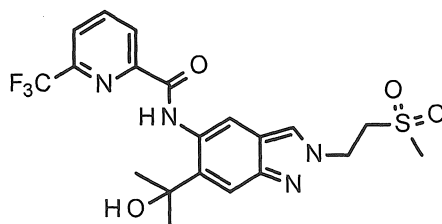


(I)

và đến các hợp chất trung gian.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất indazol được thế ở vị trí 2 có công thức cấu tạo sau:



(I)

đến dạng đa hình B của hợp chất indazol được thế ở vị trí 2, và hợp chất trung gian.

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất indazol được thế có công thức (I) mà có khả năng ức chế kinaza 4 có liên quan đến thụ thể interleukin-1 (IRAK4).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

IRAK4 (kinaza 4 có liên quan đến thụ thể interleukin-1) của người đóng vai trò chính trong sự hoạt hóa hệ miễn dịch. Do đó, kinaza này là phân tử đích điều trị quan trọng để phát triển các chất ức chế viêm. IRAK4 được biểu hiện bởi nhiều tế bào và làm trung gian dẫn truyền tín hiệu của các thụ thể giống Toll (TLR), trừ TLR3, và các thụ thể của họ interleukin (IL)-1 β bao gồm IL-1R (thụ thể), IL-18R, IL-33R và IL-36R (Janeway and Medzhitov, Annu. Rev. Immunol., 2002; Dinarello, Annu. Rev. Immunol., 2009; Flannery and Bowie, Biochemical Pharmacology, 2010).

Tế bào chuột đã bất hoạt gen IRAK4 hoặc tế bào người từ bệnh nhân thiếu IRAK4 không phản ứng với kích thích của các TLR (trừ TLR3) và họ IL-1 β (Suzuki, Suzuki, et al., Nature, 2002; Davidson, Currie, et al., The Journal of Immunology, 2006; Ku, von Bernuth, et al., JEM, 2007; Kim, Staschke, et al., JEM, 2007).

Sự liên kết của các phối tử TLR hoặc các phối tử của họ IL-1 β với thụ thể tương ứng dẫn đến sự thu thập và liên kết của MyD88 [gen đáp ứng sơ cấp biệt hóa tủy (88)] với thụ thể. Kết quả là, MyD88 tương tác với IRAK4, gây ra sự tạo thành phức hoạt động

mà tương tác với và hoạt hóa các kinaza IRAK1 hoặc IRAK2 (Kollewe, Mackensen, et al., *Journal of Biological Chemistry*, 2004; Precious et al., *J. Biol. Chem.*, 2009). Kết quả của việc này là hoạt hóa đường truyền tín hiệu NF (yếu tố nhân)- κ B và đường truyền tín hiệu MAPK (protein kinaza được hoạt hóa bằng mitogen) (Wang, Deng, et al., *Nature*, 2001). Sự hoạt hóa cả đường truyền tín hiệu NF- κ B và đường truyền tín hiệu MAPK dẫn đến các quá trình kết hợp với các quá trình miễn dịch khác nhau. Ví dụ, tăng biểu hiện nhiều phân tử tín hiệu viêm và các enzym khác nhau như các xytokin, các chemokin và COX-2 (xyclooxygenaza-2), và tăng độ ổn định mRNA của các gen có liên quan đến viêm, ví dụ COX-2, IL-6, IL-8 (Holtmann, Enninga, et al., *Journal of Biological Chemistry*, 2001; Datta, Novotny, et al., *The Journal of Immunology*, 2004). Hơn nữa, các quy trình này có thể có liên quan đến sự tăng sinh và biệt hóa của các loại tế bào cụ thể, ví dụ bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, tế bào đuôi gai, tế bào T và tế bào B (Wan, Chi, et al., *Nat Immunol*, 2006; McGettrick and J. O'Neill, *British Journal of Haematology*, 2007).

Vai trò trung tâm của IRAK4 trong bệnh lý học của các rối loạn viêm khác nhau đã được chứng minh bằng cách so sánh trực tiếp giữa chuột kiểu hoang dại (WT) với động vật biến đổi gen có dạng IRAK4 bị bất hoạt bởi kinaza (IRAK4 KDKI). Các động vật IRAK4 KDKI có hình ảnh lâm sàng cải thiện trong mẫu động vật bị bệnh đa xơ cứng, xơ vữa động mạch, nhồi máu cơ tim và bệnh Alzheimer (Rekhter, Staschke, et al., *Biochemical và Biophysical Research Communication*, 2008; Maekawa, Mizue, et al., *Circulation*, 2009; Staschke, Dong, et al., *The Journal of Immunology*, 2009; Kim, Febbraio, et al., *The Journal of Immunology*, 2011; Cameron, Tse, et al., *The Journal of Neuroscience*, 2012). Ngoài ra, đã phát hiện ra rằng, việc loại bỏ IRAK4 ở mô hình động vật sẽ bảo vệ chống lại bệnh viêm cơ tim do virus nhờ phản ứng kháng virus được cải thiện cùng với quá trình viêm hệ thống giảm xuống đồng thời (Valaperti, Nishii, et al., *Circulation*, 2013). Cũng đã chứng tỏ được rằng sự biểu hiện IRAK4 tương ứng với mức độ của hội chứng Vogt-Koyanagi-Harada (Sun, Yang, et al., *PLoS ONE*, 2014).

Cũng như vai trò chính của IRAK4 trong miễn dịch bẩm sinh, cũng có dấu hiệu cho thấy rằng IRAK4 ảnh hưởng đến sự biệt hóa của cái được gọi là các tế bào Th17 T, các thành phần miễn dịch thích ứng. Khi không có hoạt tính IRAK4 kinaza, ít tế bào T

sản sinh IL-17 (tế bào T Th17) được tập thành hơn so với chuột WT. Sự ức chế IRAK4 có khả năng phòng ngừa và/hoặc điều trị xơ vữa động mạch, đái tháo đường typ 1, viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, lupus ban đỏ, bệnh vẩy nến, bạch biến, viêm động mạch tế bào khổng lồ, rối loạn viêm ruột mạn tính và các rối loạn do virus, ví dụ HIV (virus suy giảm miễn dịch ở người), virus viêm gan (Staschke, et al., *The Journal of Immunology*, 2009; Zambrano-Zaragoza, et al., *International Journal of Inflammation*, 2014).

Do vai trò trung tâm của IRAK4 trong tăng tín hiệu qua trung gian MyD88 của các TLR (ngoại trừ TLR3) và họ thụ thể IL-1, việc ức chế IRAK4 có thể được sử dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn được trung gian bởi các thụ thể nêu trên. TLR và cả các thành phần của họ thụ thể IL-1 có liên quan đến sinh bệnh học của bệnh viêm khớp dạng thấp, hội chứng chuyển hóa, bệnh tiểu đường, bệnh viêm xương khớp, hội chứng Sjögren và nhiễm trùng huyết (Scanzello, Plaas, et al. *Curr Opin Rheumatol*, 2008; Roger, Froidevaux, et al, *PNAS*, 2009; Gambuzza, Licata, et al., *Journal of Neuroimmunology*, 2011; Fresno, *Archives Of Physiology And Biochemistry*, 2011; Volin and Koch, *J Interferon Cytokine Res*, 2011; Akash, Shen, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012; Goh and Midwood, *Rheumatology*, 2012; Dasu, Ramirez, et al., *Clinical Science*, 2012; Ramirez and Dasu, *Curr Diabetes Rev*, 2012; Li, Wang, et al., *Pharmacology & Therapeutics*, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., *Cell Mol Life Sci*, 2013; Talabot-Aye, et al., *Cytokine*, 2014). Các bệnh về da như bệnh vẩy nến, viêm da cơ địa, hội chứng Kindler, viêm da tiếp xúc dị ứng, trứng cá đầu đen và trứng cá thông thường có liên quan đến đường truyền tín hiệu TLR qua trung gian IRAK4 (Gilliet, Conrad, et al., *Archives of Dermatology*, 2004; Niebuhr, Langnickel, et al., *Allergy*, 2008; Miller, *Adv Dermatol*, 2008; Terhorst, Kalali, et al., *Am J Clin Dermatol*, 2010; Viguiet, Guigue, et al., *Annals of Internal Medicine*, 2010; Cevikbas, Steinhoff, *J Invest Dermatol*, 2012; Minkis, Aksentijevich, et al., *Archives of Dermatology*, 2012; Dispenza, Wolpert, et al., *J Invest Dermatol*, 2012; Minkis, Aksentijevich, et al., *Archives of Dermatology*, 2012; Gresnigt and van de Veerdonk, *Seminars in Immunology*, 2013; Selway, Kurczab, et al., *BMC Dermatology*, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., *Cell Mol Life Sci*, 2013; Wollina, Koch, et al. *Indian Dermatol Online*, 2013; Foster, Baliwag, et al., *The Journal of Immunology*, 2014).

Các rối loạn về phổi như bệnh xơ hóa phổi, bệnh phổi tắc nghẽn (COPD), hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS), tổn thương phổi cấp (ALI), bệnh phổi mô kẽ (ILD), bệnh sacoit và tăng áp phổi cũng thể hiện mối liên quan đến các đường tín hiệu qua trung gian TLR khác nhau. Sinh bệnh học của các rối loạn về phổi có thể do các quá trình trung gian theo kiểu nhiễm trùng hoặc trung gian theo kiểu không nhiễm trùng (Ramirez Cruz, Maldonado Bernal, et al., *Rev Alerg Mex*, 2004; Jeyaseelan, Chu, et al., *Infection and Immunity*, 2005; Seki, Tasaka, et al., *Inflammation Research*, 2010; Xiang, Fan, et al., *Mediators of Inflammation*, 2010; Margaritopoulos, Antoniou, et al., *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 2010; Hilberath, Carlo, et al., *The FASEB Journal*, 2011; Nadigel, Prefontaine, et al., *Respiratory Research*, 2011; Kovach and Standiford, *International Immunopharmacology*, 2011; Bauer, Shapiro, et al., *Mol Med*, 2012; Deng, Yang, et al., *PLoS One*, 2013; Freeman, Martinez, et al., *Respiratory Research*, 2013; Dubaniewicz, A., *Human Immunology*, 2013). Các TLR và các thành viên thuộc họ IL-1R cũng có liên quan đến sinh bệnh học của các rối loạn viêm khác như bệnh Behçet, gút, lupus ban đỏ, bệnh Still khởi phát ở người lớn, và bệnh viêm ruột mạn tính như viêm loét đại tràng và bệnh Crohn, và thải loại mảnh ghép, và do đó sự ức chế IRAK4 ở đây là cách tiếp cận thích hợp để điều trị (Liu-Bryan, Scott, et al., *Arthritis & Rheumatism*, 2005; Christensen, Shupe, et al., *Immunity*, 2006; Cario, *Inflammatory Bowel Diseases*, 2010; Nickerson, Christensen, et al., *The Journal of Immunology*, 2010; Rakoff-Nahoum, Hao, et al., *Immunity*, 2006; Heimesaat, Fischer, et al., *PLoS ONE*, 2007; Kobori, Yagi, et al., *J Gastroenterol*, 2010; Shi, Mucsi, et al., *Immunological Reviews*, 2010; Leventhal and Schroppel, *Kidney Int*, 2012; Chen, Lin, et al., *Arthritis Res Ther*, 2013; Hao, Liu, et al., *Curr Opin Gastroenterol*, 2013; Kreisel and Goldstein, *Transplant International*, 2013; Li, Wang, et al., *Pharmacology & Therapeutics*, 2013; Walsh, Carthy, et al., *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2013; Zhu, Jiang, et al., *Autoimmunity*, 2013; Yap and Lai, *Nephrology*, 2013). Vì cơ chế tác động của hợp chất có công thức (I), chúng còn thích hợp để dùng nhằm phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn trung gian bởi TLR và họ IL-1R như lạc nội mạc tử cung và chứng xơ vữa động mạch (Akoum, Lawson, et al., *Human Reproduction*, 2007; Allhorn, Boing, et al., *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2008; Lawson, Bourcier, et al., *Journal of Reproductive Immunology*, 2008; Seneviratne, Sivagurunathan, et al., *Clinica Chimica Acta*, 2012; Sikora,

Mielczarek-Palacz, et al., American Journal of Reproductive Immunology, 2012; Falck-Hansen, Kassiteridi, et al., International Journal of Molecular Sciences, 2013; Khan, Kitajima, et al., Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2013; Santulli, Borghese, et al., Human Reproduction, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., Cell Mol Life Sci, 2013).

Ngoài các rối loạn đã nêu, các quá trình TLR trung gian bởi IRAK4 đã được mô tả trong sinh bệnh học của các rối loạn về mắt như thiếu máu võng mạc, bệnh viêm giác mạc, bệnh viêm kết mạc dị ứng, bệnh viêm kết giác mạc khô, thoái hóa điểm vàng và viêm màng mạch nhỏ (Kaarniranta and Salminen, J Mol Med (Berl), 2009; Sun and Pearlman, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2009; Redfern and McDermott, Experimental Eye Research, 2010; Kezic, Taylor, et al., J Leukoc Biol, 2011; Chang, McCluskey, et al., Clinical & Experimental Ophthalmology, 2012; Guo, Gao, et al., Immunol Cell Biol, 2012; Lee, Hattori, et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2012; Qi, Zhao, et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2014).

Nhờ vai trò trung tâm của IRAK4 trong các quá trình qua trung gian TLR, việc ức chế IRAK4 cũng dẫn đến khả năng điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn tim mạch và thần kinh, ví dụ thương tổn tái tưới máu cơ tim, nhồi máu cơ tim, cao huyết áp (Oyama, Blais, et al., Circulation, 2004; Timmers, Sluijter, et al., Circulation Research, 2008; Fang and Hu, Med Sci Monit, 2011; Bijani, International Reviews of Immunology, 2012; Bomfim, Dos Santos, et al., Clin Sci (Lond), 2012; Christia and Frangogiannis, European Journal of Clinical Investigation, 2013; Thompson and Webb, Clin Sci (Lond), 2013, và cả bệnh Alzheimer, đột quỵ, chấn thương sọ não và bệnh Parkinson (Brough, Tyrrell, et al., Trends in Pharmacological Sciences, 2011; Carty and Bowie, Biochemical Pharmacology, 2011; Denes, Kitazawa, Cheng, et al., The Journal of Immunology, 2011; Lim, Kou, et al., The American Journal of Pathology, 2011; Béraud and Maguire-Zeiss, Parkinsonism & Related Disorders, 2012; Denes, Wilkinson, et al., Disease Models & Mechanisms, 2013; Noelker, Morel, et al., Sci. Rep., 2013; Wang, Wang, et al., Stroke, 2013).

Vì có sự liên quan giữa tín hiệu TLR và tín hiệu được trung gian thụ thể IL-1 nhờ IRAK4 trong trường hợp ngứa và đau, ví dụ, đau do ung thư, đau sau phẫu thuật, đau do viêm và đau mãn tính, có thể giả thiết việc ức chế IRAK4 cũng có tác dụng điều trị các bệnh nêu trên (Wolf, Livshits, et al., *Brain, Behavior, và Immunity*, 2008; Kim, Lee, et al., *Toll-like Receptors: Roles in Infection and Neuropathology*, 2009; del Rey, Apkarian, et al., *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2012; Guerrero, Cunha, et al., *European Journal of Pharmacology*, 2012; Kwok, Hutchinson, et al., *PLoS ONE*, 2012; Nicotra, Loram, et al., *Experimental Neurology*, 2012; Chopra and Cooper, *J Neuroimmune Pharmacol*, 2013; David, Ratnayake, et al., *Neurobiology of Disease*, 2013; Han, Zhao, et al., *Neuroscience*, 2013; Liu and Ji, *Pflugers Arch.*, 2013; Stokes, Cheung, et al., *Journal of Neuroinflammation*, 2013; Zhao, Zhang, et al., *Neuroscience*, 2013; Liu, Y. Zhang, et al., *Cell Research*, 2014).

Quan điểm này cũng áp dụng cho một số rối loạn ung thư. Cụ thể là u lympho, ví dụ lympho tế bào B lớn lan toả (ABC-DLBCL - activated B-cell diffuse large-cell B-cell lymphoma), u lymphom tế bào vỏ và bệnh Waldenström, và cả bệnh bạch cầu lympho mạn tính, u hắc tố, và carcinom tế bào gan, đặc trưng bởi các đột biến trong MyD88 hoặc các thay đổi trong hoạt tính MyD88 mà có thể điều trị được bằng chất ức chế IRAK4 (Ngo, Young, et al., *Nature*, 2011; Puente, Pinyol, et al., *Nature*, 2011; Srivastava, Geng, et al., *Cancer Research*, 2012; Treon, Xu, et al., *New England Journal of Medicine*, 2012; Choi, Kim, et al., *Human Pathology*, 2013; (Liang, Chen, et al., *Clinical Cancer Research*, 2013). Ngoài ra, MyD88 đóng vai trò quan trọng trong các khối u phụ thuộc ras, và như vậy các chất ức chế IRAK4 cũng thích hợp để điều trị các khối u này (Kfoury, A., K. L. Corf, et al., *Journal of the National Cancer Institute*, 2013).

Các rối loạn viêm như các hội chứng định kì liên quan đến cryopyrin (CAPS - cryopyrin-associated periodic syndromes) bao gồm cả hội chứng tự viêm do lạnh mang tính gia đình (FCAS - familial cold autoinflammatory syndrome), hội chứng MWS (Muckle-Wells syndrome), bệnh viêm đa hệ thống khởi phát ở trẻ sơ sinh (NOMID - neonatal-onset multisystem inflammatory disease) và hội chứng thần kinh, da và khớp mãn tính ở trẻ em (CONCA - chronic infantile, neurological, cutaneous, and articular); sốt địa trung hải mang tính gia đình (FMF - familial mediterranean fever), hội chứng tăng

IgD (HIDS - hyper-IgD syndrome), hội chứng định kỳ liên quan đến thụ thể yếu tố hoại tử khối u 1 (TRAPS - tumour necrosis factor receptor 1-associated periodic syndrom), viêm khớp tự phát thiếu niên, bệnh Still khởi phát ở người lớn, bệnh Adamantiades-Behçet, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm kết giác mạc khô và hội chứng Sjögren được điều trị bằng cách phong bế đường tín hiệu IL-1; do đó ở đây, chất ức chế IRAK4 cũng thích hợp để điều trị các bệnh đã nêu (Narayanan, Corrales, et al., Cornea, 2008; Henderson and Goldbach-Mansky, Clinical Immunology, 2010; Dinarello, European Journal of Immunology, 2011; Gul, Tugal-Tutkun, et al., Ann Rheum Dis, 2012; Pettersson, Annals of MedicinePettersson, 2012; Ruperto, Brunner, et al., New England Journal of Medicine, 2012; Nordström, Knight, et al., The Journal of Rheumatology, 2012; Vijmasi, Chen, et al., Mol Vis, 2013; Yamada, Arakaki, et al., Opinion on Therapeutic Targets, 2013). Phôi tử của IL-33R, IL-33, đặc biệt có liên quan đến sinh bệnh học của bệnh suy thận cấp, và so đó việc ức chế IRAK4 để phòng ngừa và/hoặc điều trị là cách điều trị thích hợp (Akçay, Nguyen, et al., Journal of the American Society of Nephrology, 2011). Các thành phần của họ thụ thể IL-1 có liên quan đến nhồi máu cơ tim, các rối loạn khác nhau ở phổi như hen, COPD, viêm phổi mô kẽ vô căn, viêm mũi dị ứng, xơ hóa phổi và hội chứng suy hô hấp cấp (acute respiratory distress syndrome - ARDS), và do đó tác dụng phòng ngừa và/hoặc điều trị có thể được mong đợi đối với các bệnh đã nêu nhờ việc ức chế IRAK4 (Kang, Homer, et al., The Journal of Immunology, 2007; Imaoka, Hoshino, et al., European Respiratory Journal, 2008; Couillin, Vasseur, et al., The Journal of Immunology, 2009; Abbate, Kontos, et al., The American Journal of Cardiology, 2010; Lloyd, Current Opinion in Immunology, 2010; Pauwels, Bracke, et al., European Respiratory Journal, 2011; Haenuki, Matsushita, et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012; Yin, Li, et al., Clinical & Experimental Immunology, 2012; Abbate, Van Tassell, et al., The American Journal of Cardiology, 2013; Alexander-Brett, et al., The Journal of Clinical Investigation, 2013; Bunting, Shadie, et al., BioMed Research International, 2013; Byers, Alexander-Brett, et al., The Journal of Clinical Investigation, 2013; Kawayama, Okamoto, et al., J Interferon Cytokine Res, 2013; Martínez-González, Roca, et al., American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2013; Nakanishi, Yamaguchi, et al., PLoS ONE, 2013; Qiu, Li, et al., Immunology, 2013; Li, Guabiraba, et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014; Saluja, Ketelaar, et al., Molecular Immunology, 2014).

Giải pháp kỹ thuật đã biết bộc lộ nhiều loại chất ức chế IRAK4 khác nhau (xem, ví dụ, Annual Reports in Medicinal Chemistry (2014), 49, 117 – 133).

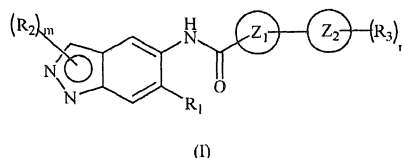
US8293923 và US20130274241 bộc lộ các chất ức chế IRAK4 có cấu trúc indazol được thế ở vị trí số 3. Không có tài liệu nào mô tả về các indazol được thế ở vị trí số 2.

WO2013/106254 và WO2011/153588 bộc lộ các dẫn xuất indazol được thế hai lần ở vị trí 2, 3.

WO2007/091107 mô tả các dẫn xuất indazol được thế ở vị trí số 2 để điều trị bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne. Các hợp chất được bộc lộ không có nhóm thế 6-hydroxyalkyl.

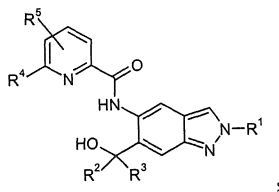
WO2015/091426 mô tả hợp chất indazol, nhóm alkyl của nó được thế ở vị trí 2 bằng cấu trúc carboxamit.

WO2015/104662 bộc lộ hợp chất indazol có công thức (I)



là hữu ích trong điều trị ở dạng chất ức chế kinaza, đặc biệt là chất ức chế IRAK4, và muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó mà hữu ích trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng, đặc biệt sử dụng chúng cho bệnh hoặc tình trạng qua trung gian enzym kinaza, đặc biệt là enzym IRAK4.

WO2016/083433, được công bố sau ngày ưu tiên của đơn này, mô tả hợp chất indazol được thế mới có công thức sau



quy trình điều chế chúng, việc sử dụng chúng riêng rẽ hoặc kết hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh, và việc sử dụng chúng để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh, đặc biệt là để điều trị và/hoặc phòng ngừa lạc nội mạc tử cung và đau liên quan đến lạc nội mạc tử cung và các triệu chứng liên quan đến lạc nội mạc tử cung như đau bụng kinh, đau giao hợp, tiểu buốt và đau khi đại tiện, u lympho, viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp (đặc biệt là viêm cột sống dính khớp vảy nến và bệnh Bekhterev), lupus ban đỏ, đa xơ cứng, thoái hóa điểm vàng, COPD, gút, các rối loạn gan nhiễm mỡ, kháng insulin, các rối loạn khối u và bệnh vảy nến.

Các chất ức chế IRAK4 mới đặc biệt thích hợp để điều trị và ngăn ngừa các rối loạn tăng sinh hóa và rối loạn viêm đặc trưng bởi hệ miễn dịch phản ứng quá mức. Các rối loạn cụ thể có thể được kể ra ở đây là các rối loạn viêm da, các rối loạn tim mạch, các rối loạn về phổi, các rối loạn về mắt, các rối loạn tự miễn, các rối loạn phụ khoa, đặc biệt bệnh lạc nội mạc tử cung, và ung thư.

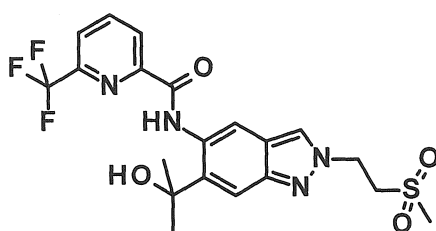
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Quy trình được công bố cho phép sản xuất indazol (I) trên quy mô kỹ thuật với tập trung đặc biệt vào các yêu cầu sau:

- Mở rộng quy mô của quy trình sản xuất
- Độ chọn lọc theo vùng cao trong phản ứng alkyl hoá N2
- Tránh được bước tách và tinh chế bằng sắc ký
- Xử lý cuối cùng bằng kết tinh hoá
- Điều chỉnh cuối cùng dạng đa hình bằng cách sử dụng dung môi Loại 3 (theo hướng dẫn của FDA)

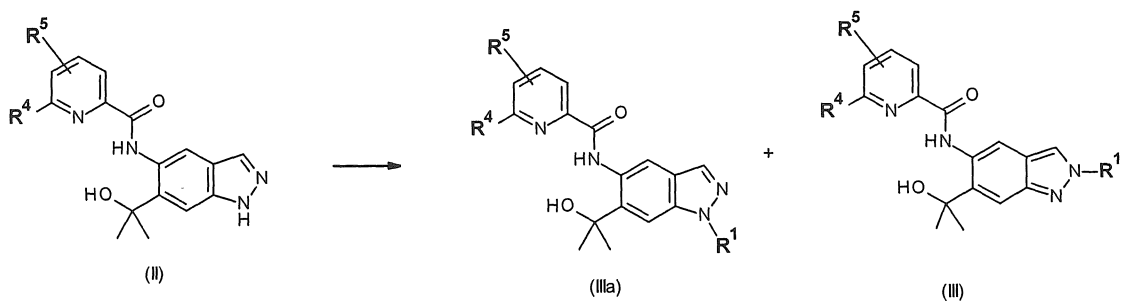
Đáng kể là, quy trình có thể được công bố đáp ứng được tất cả các yêu cầu nêu trên.

Sáng chế mô tả việc điều chế hợp chất (I) bằng cách alkyl hoá với độ chọn lọc cao bắt nguồn trên N2:



(II)

Quy trình điều chế hợp chất indazol được thế ở N2 đã được mô tả trước đây trong các tài liệu chuyên ngành. Tuy nhiên, các quy trình này được cho là bất lợi khiến cho chúng không thích hợp cho quy mô kỹ thuật. Có thể điều chế một cách chọn lọc hợp chất indazol được thế ở N2 bằng một chuỗi các bước tổng hợp phức tạp, mà không liên quan đến bước alkyl hoá trực tiếp. Tuy nhiên, các chuỗi này kéo dài và chán ngắt và kèm theo sự hao hụt đáng kể, cuối cùng dẫn đến tổng hiệu suất thấp. Do đó, các quy trình tổng hợp cho phép điều chế trực tiếp hợp chất indazol được thế ở N2 từ tiền chất 1H-indazol bằng cách alkyl hoá chọn lọc và trực tiếp ở N2 là được quan tâm nhất. Với nỗ lực nhằm alkyl hoá trực tiếp tiền chất 1H-indazol có công thức chung (II), thông thường, thu được hỗn hợp gồm các chất đồng phân vị trí alkyl hoá N1 (IIIa) và N2 (III).



Indazol và các dẫn xuất của nó, loại thông thường của N-dị vòng thơm, được quan tâm đặc biệt trong tổng hợp và hoá dược vì hoạt tính sinh học đa dạng của chúng. Ngoài ra, cấu trúc dị vòng đa dạng có thể truy cập được từ carben dị vòng N có nguồn gốc từ indazol. Trong số indazol, hợp chất indazol được thế ở N1/N2 được sử dụng rộng rãi làm thuốc chống ung thư, chống viêm, chống HIV, và chống vi khuẩn. Thông thường, quy trình tổng hợp hợp chất indazol được thế ở N2 bao gồm quy trình vòng hoá từ các nguyên

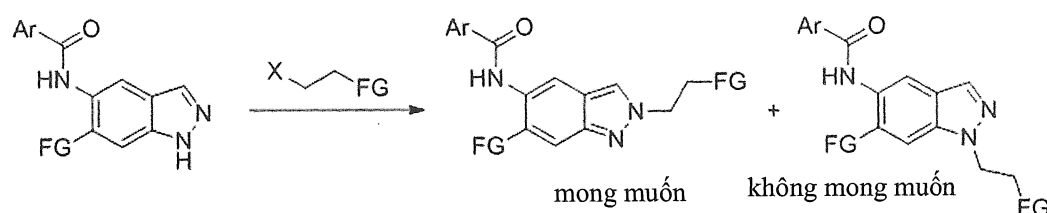
liệu linh tinh ban đầu. Đáng tiếc là, các quy trình chung vẫn khan hiếm trong các tài liệu chuyên ngành. Trong các quy trình đó, chỉ thu được hiệu suất vừa phải.

Về tình trạng kỹ thuật hiện tại của, đã có một vài công bố và chúng sẽ được thảo luận trong phần sau. Không có quy trình nào trong số các quy trình được công bố đề cập đến các điều kiện phản ứng mà dẫn đến việc alkyl hoá chọn lọc N2 trực tiếp bằng cách sử dụng metyl vinyl sulfon làm chất alkyl hoá. Không quan sát thấy việc chuyển hoá hoặc độ chọn lọc và hiệu suất thấp. Vấn đề của quy trình của tình trạng kỹ thuật bao gồm sử dụng chất alkyl hoá tương đối đơn giản không mang các nhóm chức không bền. Các chất này phần lớn được gắn vào 1H-indazol bằng việc thay thế ái nhân các halogenua, tosylat, triflat hoặc mesylat của chúng. Khi nhiều gốc chức được sử dụng, hiệu suất và độ chọn lọc giảm một cách đáng kể. Trong phần sau sẽ trình bày lý do tại sao các quy trình của tình trạng kỹ thuật không thể áp dụng cho thách thức trước mắt:

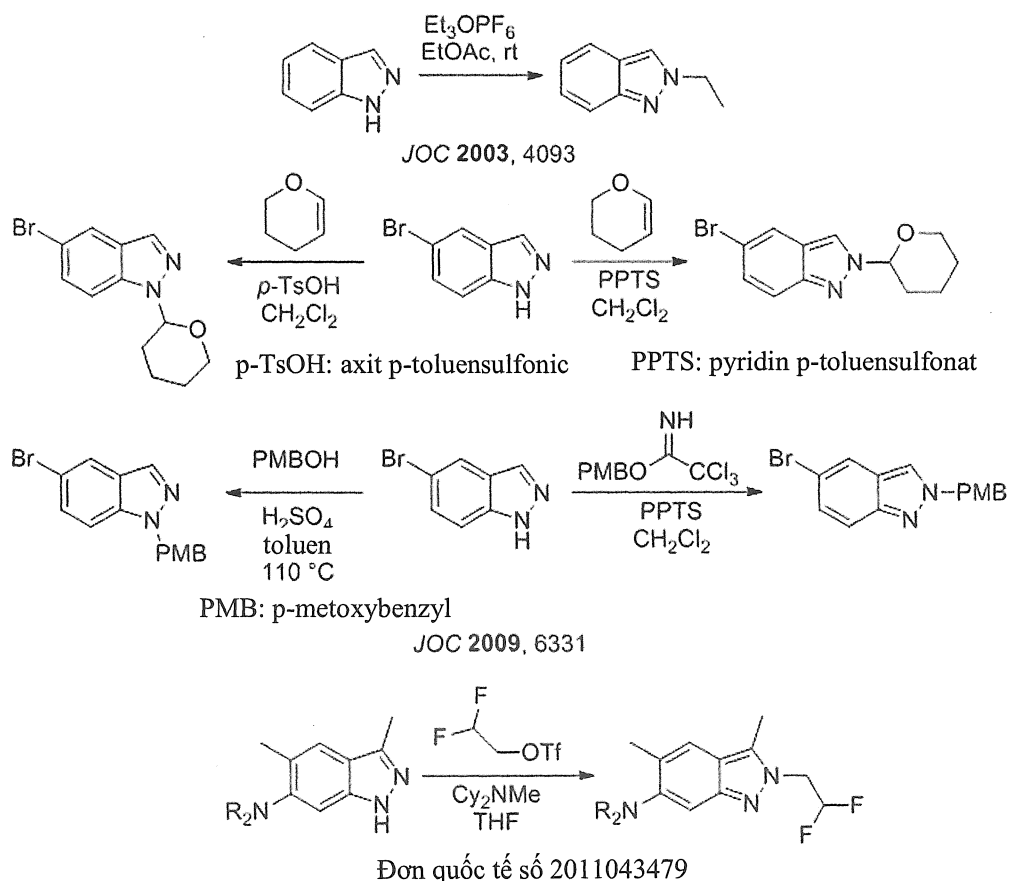
1. WO 2011/043479: Các phản ứng được tiến hành trong THF ở nhiệt độ hồi lưu (xem Sơ đồ 2). Điều này không hoạt động đối với trường hợp trước mắt (metyl vinyl sulfon). Việc điều chế triflat tương ứng từ, ví dụ, rượu là không thể, do việc phân huỷ nó xảy ra ngay lập tức. Ngoài ra, chỉ chất nền đơn giản không chứa nhóm chức trong mạch bên được sử dụng.
2. S. R. Baddam, N. U. Kumar, A. P. Reddy, R. Bandichhor, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1661: Chỉ các indazol đơn giản không chứa các nhóm chức được sử dụng trong phản ứng. Chỉ metyl tricloaxetimidat được sử dụng làm chất alkyl hoá. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện có xúc tác axit thành việc đưa mạch bên metyl etyl sulfon chọn lọc vào vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon là không thành công. Quy trình này không thể dễ dàng tăng quy mô.
3. Q. Tian, Z. Cheng, H. H. Yajima, S. J. Savage, K. L. Green, T. Humphries, M. E. Reynolds, S. Babu, F. Gosselin, D. Askin, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, 17, 97: Việc điều chế THP-ete với ưu tiên đối với N2 của indazol được trình bày. Phản ứng này diễn ra theo cơ chế khác biệt và không là phương pháp chung, do sản phẩm THP-ete không thể dễ dàng được chuyển hoá tiếp. Ngoài ra, phương pháp bảo vệ chọn lọc indazol bằng cách sử dụng các dẫn xuất p-metoxymethyl trong

điều kiện axit được trình bày. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên methyl ethyl sulfon chọn lọc vào vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với methyl vinyl sulfon là không thành công.

4. D. J. Slade, N. F. Pelz, W. Bodnar, J. W. Lampe, P. S. Watson, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6331: THP-ete và bảo vệ PMB bằng cách sử dụng các điều kiện axit (PPTS: pyridin para-toluensulfonat), xem Sơ đồ 2; các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên methyl ethyl sulfon chọn lọc vào vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với methyl vinyl sulfon là không thành công.
5. M. Cheung, A. Bloor, J. A. Stafford, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4093: Muối Meerwein sinh ung thư mạnh và có hoạt tính mạnh được sử dụng làm chất alkyl hoá (xem Sơ đồ 2). Phương pháp này chỉ bao gồm muối Meerwein ethyl và methyl không được tạo nhóm chức đơn giản. Phản ứng này diễn ra trong ethyl axetat phân cực ở nhiệt độ môi trường. Các điều kiện này không thể được chuyển hoá thành việc đưa mạch bên methyl ethyl sulfon chọn lọc vào vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với methyl vinyl sulfon.



Sơ đồ 1: N-alkyl hoá 1H-indazol



Sơ đồ 2: Phương pháp N-alkyl hoá indazol là đã biết đến trong tình trạng kỹ thuật

6. M.-H. Lin, H.-J. Liu, W.-C. Lin, C.-K. Kuo, T.-H. Chuang, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11376: Quy trình này là chọn lọc N2; tuy nhiên, nó không thể được tăng quy mô bằng Ga và Al kim loại được sử dụng với lượng tỷ lệ. Trong các điều kiện phản ứng đã mô tả, axit Brønsted được tạo thành sẽ phản ứng với các kim loại tương ứng để tạo ra khí hydro. Chỉ các cơ chất tương đối đơn giản được sử dụng làm chất alkyl hoá (không chứa nhóm sulfon). Khi nhiều cơ chất đã tạo nhóm chức được sử dụng, quan sát thấy hiệu suất bị giảm đáng kể. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên methyl ethyl sulfon chọn lọc vào vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với methyl vinyl sulfon là không thành công.
7. G. Luo, L. Chen, G. Dubowchick, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5392: 2-(Trimethylsilyl)etoxymethyl clorua (SEM-Cl) trong THF được sử dụng để thay thế trên N2 của indazol. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên methyl ethyl sulfon chọn lọc vào vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol

bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon là không thành công. Các sản phẩm tương ứng được mô tả trong công bố này là ete và không liên quan đến phân tử đích của sáng chế. Việc sử dụng 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (SEM-Cl) sinh ung thư mạnh cũng như benzyloxymetyl clorua (BOM-Cl) không phải là lựa chọn tối ưu để thu được hợp chất đích.

8. A. E. Shumeiko, A. A. Afon'kin, N. G. Pazumova, M. L. Kostrikin, *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 294: Chỉ các cơ chất rất đơn giản được sử dụng trong phương pháp này. Không có độ chọn lọc đáng kể được báo cáo. Quan sát thấy một chút ưu tiên đối với việc alkyl hoá N1 ở indazol.
9. G. A. Jaffari, A. J. Nunn, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1973**, 2371: Các cơ chất rất đơn giản và chỉ chất metyl hoá được sử dụng. Cơ chất phức tạp hơn, ví dụ, tổ hợp gồm formaldehyt với metanol proton hoá chỉ tạo ra sản phẩm được thế N1 (ete).
10. V. G. Tsypin et al., *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 90: Phản ứng này diễn ra trong axit sulfuric và cloroform. Chỉ việc chuyển hoá của indazol đơn giản với rượu adamantylic làm chất alkyl hoá duy nhất được mô tả. Các điều kiện này không thể được chuyển hoá thành việc đưa mạch bên metyl etyl sulfon chọn lọc vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon.
11. S. K. Jains et al. *RSC Advances* **2012**, 2, 8929: Tài liệu công bố này đề xuất ví dụ về benzyl hoá ở N của indazol với độ chọn lọc thấp hướng đến việc thay thế N1. Phương pháp có xúc tác KF/nhôm oxit không thể được sử dụng hiệu quả đối với quy trình tổng hợp hợp chất indazol được thế ở N2. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên metyl etyl sulfon chọn lọc vào vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon là không thành công.
12. L. Gavara et al. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1633: Chỉ các cơ chất tương đối đơn giản được sử dụng. Việc tạo thành THP-ete axit đã mô tả và benzyl hoá ở nhiệt độ hồi lưu THF là không áp dụng được cho cơ chất của chúng ta. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên metyl etyl sulfon chọn lọc vào vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon là không thành công.

13. M. Chakrabarty et al. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6711: Quan sát thấy sản phẩm alkyl hoá N2 nhưng sản phẩm alkyl hoá N1 thu được theo kiểu ưu tiên. Các điều kiện sử dụng dung dịch nước natri hydroxit và chất xúc tác chuyển pha trong THF đã mô tả là không áp dụng được cho hợp chất indazol được thế ở vị trí 2. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành hệ của chúng ta (metyl vinyl sulfon) là không thành công.
14. M. T. Reddy et al. *Der Pharma Chemica* **2014**, *6*, 411: Phản ứng này diễn ra trong chất alkyl hoá tương ứng làm dung môi. Đã có thông báo chỉ sử dụng etyl bromoacetat hoạt tính mạnh làm chất alkyl hoá. Không có dữ liệu về độ chọn lọc. Các điều kiện này là không áp dụng được cho quy trình tổng hợp chọn lọc hợp chất indazol được thế ở N2. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên metyl etyl sulfon chọn lọc vào vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon là không thành công.
15. S. N. Haydar et al. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2521: Chỉ các nhóm alkyl không được tạo nhóm chức đơn giản được mô tả (metyl, isopropyl, isobutyl). Xesi cacbonat được sử dụng làm bazơ và phản ứng này tạo ra hỗn hợp gồm sản phẩm alkyl hoá N1 và N2. Các điều kiện này là không áp dụng được cho hợp chất ở dạng 2-indazol. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên metyl etyl sulfon chọn lọc vào vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon là không thành công.
16. Zh. V. Chirkova et al. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1557: Trong phương pháp này, các cơ chất tương đối đơn giản được chuyển hoá với kali cacbonat làm bazơ trong DMF. Thu được hỗn hợp gồm sản phẩm alkyl hoá N1 và N2. Các điều kiện này là không áp dụng được cho quy trình tổng hợp chọn lọc hợp chất indazol được thế ở N2. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên metyl etyl sulfon chọn lọc vào vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon là không thành công.
17. C. Marminon et al. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 735: Phản tử thế *ortho* R ở vị trí 7 trên indazol hướng vào việc alkyl hoá hướng đến N2 bằng cách che N1 khỏi các tấn công ái điện tử. Các điều kiện, natri hydrua làm bazơ trong THF, là không áp dụng

được cho quy trình tổng hợp chọn lọc hợp chất indazol được thế ở N2 do chúng ưu tiên dẫn đến việc alkyl hoá ở N1 khi không có mặt phần tử thế ở vị trí 7 của indazol. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên metyl etyl sulfon chọn lọc vào vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon là không thành công.

18. D. A. Nicewicz et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6198: Chỉ cơ chất đơn giản được sử dụng. Phương pháp này mô tả phản ứng quang hoá mà không thể dễ dàng tăng quy mô và không áp dụng được cho quy trình tổng hợp chọn lọc chung hợp chất indazol được thế ở N2. Chỉ các dẫn xuất styren rất đặc hiệu được sử dụng trong các điều kiện phản ứng gốc. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên metyl etyl sulfon chọn lọc vào vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon là không thành công.
19. A. Togni et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1059: Tài liệu công bố này chỉ mô tả loại phần tử thế đặc biệt (iot hoá trị cao làm chất phản ứng triflometyl hoá kết hợp với axetonitril). Trường hợp đặc biệt này không áp dụng được cho quy trình tổng hợp chọn lọc chung hợp chất indazol được thế ở N2.
20. L. Salerno et al. *European J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 118: Tài liệu công bố này mô tả việc chuyển hoá indazol trong □□bromoketon nóng chảy. Các điều kiện phản ứng này không thể được chuyển hoá thành quy trình tổng hợp chọn lọc hợp chất indazol được thế ở N2. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên metyl etyl sulfon chọn lọc vào vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon là không thành công.
21. K. W. Hunt, D. A. Moreno, N. Suiter, C. T. Clark, G. Kim, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5054: Tài liệu công bố này chủ yếu mô tả phương pháp alkyl hoá chọn lọc N1 có bổ sung các bazơ khác nhau. Chỉ cơ chất đơn giản được sử dụng. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên metyl etyl sulfon chọn lọc vào vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon là không thành công.
22. J. Yang et al. *Synthesis* **2016**, *48*, 48, 1139: Tài liệu công bố này mô tả phản ứng aza-Michael có xúc tác bazơ chọn lọc N1. Không quan sát thấy việc thay thế ở

N2. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên methyl ethyl sulfon chọn lọc vào vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với methyl vinyl sulfon là không thành công.

23. P. R. Kym et al. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2339: Chỉ quy trình alkyl hoá N1 cơ bản được mô tả. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên methyl ethyl sulfon chọn lọc vào vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với methyl vinyl sulfon là không thành công.

24. A. J. Souers et al. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1318: Tài liệu công bố này còn mô tả việc sử dụng kali cacbonat làm bazơ. Phương pháp này diễn ra chủ yếu với ưu tiên đối với việc thay thế ở N1 và do đó, không áp dụng được cho quy trình tổng hợp chọn lọc hợp chất indazol được thế ở N2. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên methyl ethyl sulfon chọn lọc vào vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với methyl vinyl sulfon là không thành công.

25. P. Bethanamudi et al. *E-Journal of Chemistry* **2012**, 9, 1676: Việc sử dụng dung dịch ion cùng với kali cacbonat làm bazơ tạo ra hỗn hợp gồm indazol alkyl hoá N1 và N2 với hiệu suất thấp. Độ chọn lọc cho thấy xu hướng hướng đến việc thay thế ở N1. Việc sử dụng dung dịch ion không thể được chuyển hoá thành hệ của chúng ta. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên methyl ethyl sulfon chọn lọc vào vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với methyl vinyl sulfon là không thành công.

26. S. Palit et al. *Synthesis* **2015**, 3371: Phản ứng được mô tả trong bản mô tả này hầu như không chọn lọc với một chút ưu tiên đối với việc thay thế ở N1 của indazol. Chỉ các nhóm alkyl không được tạo nhóm chức, đơn giản được sử dụng. Natri hydrua và bazơ mạnh tương tự được sử dụng. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên methyl ethyl sulfon chọn lọc vào vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với methyl vinyl sulfon là không thành công.

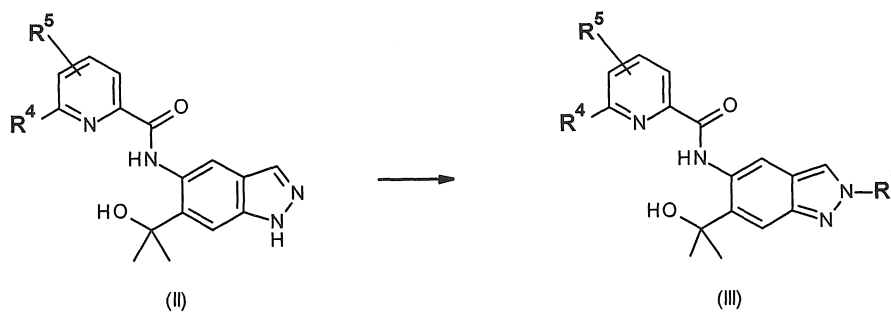
Đã thấy rằng hợp chất có công thức (I) có thể được tổng hợp theo cách tương tự với phương pháp được công bố trước đây trong các tài liệu chuyên ngành, ví dụ, bằng cách alkyl hoá trực tiếp bằng cách sử dụng 2-bromoethyl methyl sulfon. Tuy nhiên, hỗn hợp gồm sản phẩm alkyl hoá N1 và N2 thu được với ưu tiên đối với chất đồng phân vị

trí N1 (N1 : N2 = khoảng 2 : 1). Việc alkyl hoá N2 indazol có công thức (I) mong muốn cũng có thể thu được với hiệu suất rất thấp như được mô tả trong WO2016/083433, được công bố sau ngày ưu tiên của đơn này, theo quy trình phản ứng sau:

160 mg (0,44 mmol) N-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (hợp chất trung gian 5-1) được tạo huyền phù cùng với 182 mg kali cacbonat và 36 mg kali iodua trong 1,0 ml DMF, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau đó, 123 mg 2-bromoethyl methyl sulphon được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào, hỗn hợp này được chiết hai lần bằng etyl axetat và các phần chiết được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, lọc qua màng lọc kỵ nước và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp HPLC điều chế tạo ra 20 mg (9,7 %) hợp chất nêu ở đề mục này.

HPLC điều chế tiêu thụ chứng tỏ không thể thiếu được việc tách hữu hiệu chất đồng phân vị trí N1/N2. Mục đích của quy trình mới sáng chế này bao gồm nhằm tránh việc tách HPLC nhờ đạt được độ chọn lọc tốt hơn trong phản ứng thuận lợi cho việc thay thế ở N2 tiếp theo là quy trình tái kết tinh mới phát minh.

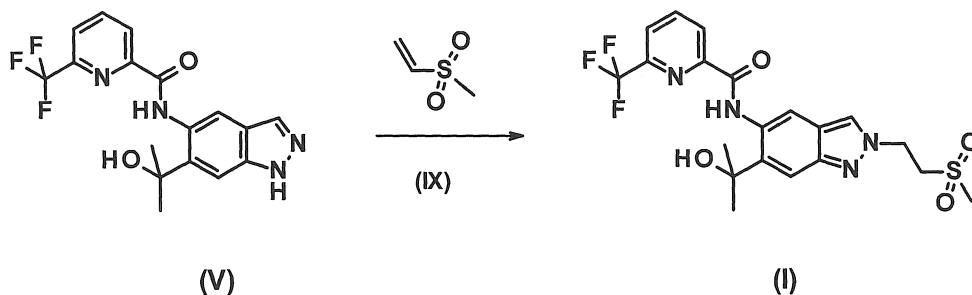
Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế các hợp chất có công thức chung (III) từ các hợp chất có công thức chung (II)



trong đó

- R¹ 2-(metylsulfonyl)ethyl;
 R⁴ là diflometyl, triflometyl hoặc metyl; và
 R⁵ là hydro hoặc flo;

tốt hơn nếu R^4 = triflometyl và R^5 = H:



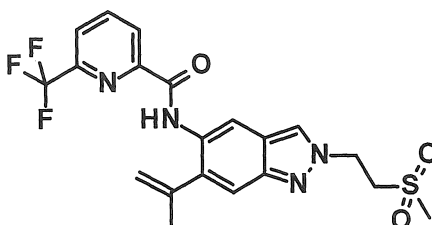
Bất ngờ là, các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng metyl vinyl sulfon (IX) có thể thay thế alkyl halogenua tương ứng trong phản ứng. Việc sử dụng vinyl sulfon để alkyl hoá indazol ở N2 là chưa từng xảy ra trước đó và do đó, vô cùng sáng tạo. Nhờ phản ứng của hợp chất có công thức chung (II) với metyl vinyl sulfon trong toluen, tùy ý có bổ sung bazơ hữu cơ, như N,N-diisopropyletylamin hoặc trietylamin, chất đồng phân N2 theo công thức (III) và (I) mong muốn thu được có độ chọn lọc rất cao. Độ chọn lọc trong hỗn hợp phản ứng xác định được là nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1 để tạo điều kiện cho sản phẩm alkyl hoá N2 (III) cũng như (I). Sản phẩm phụ được thể N1 không mong muốn còn lại chủ yếu trong nước cái sau khi xử lý hỗn hợp phản ứng (phần lớn < 2 % sau khi kết tinh hoá).

Phản ứng này diễn ra mà không cần sử dụng bazơ bổ sung. Hợp chất có công thức chung (II) hoặc (V) được cho vào bình phản ứng. 1 - 2 đương lượng metyl vinyl sulfon được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong toluen (khoảng 110°C nhiệt độ bên trong). Phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách sử dụng từ 5 đến 30 thể tích toluen so với lượng nguyên liệu ban đầu (II) hoặc (V). Tốt hơn là, phản ứng này được tiến hành với 8 đến 15 thể tích và tốt nhất với 10 thể tích toluen. Thời gian của phản ứng nằm trong khoảng từ 12 đến 100 h. Tốt hơn là nó nằm trong khoảng từ 48 đến 72 h. Trong một số trường hợp, đã chứng minh được ưu điểm khi bổ sung metyl vinyl sulfon từng phần vào hỗn hợp phản ứng, ví dụ, bắt đầu với 1 đương lượng và tiếp theo, bổ sung 0,3 đương lượng sau 24 h và 0,3 đương lượng nữa sau 48 h.

Tùy ý, phản ứng này xảy ra với lượng chất xúc tác là bazơ hữu cơ bổ trợ, ví dụ, N,N-diisopropyletylamin. Hợp chất có công thức chung (II) hoặc (V) được cho vào bình phản ứng cùng với dung môi (toluen hoặc xylen) và lượng chất xúc tác là bazơ hữu cơ.

Bazơ hữu cơ bổ trợ, ví dụ, N,N-diisopropyletylamin, N,N-dixyclohexylamin hoặc trietylamin có thể được bổ sung với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1 đương lượng. Phản ứng này được tiến hành với từ 0,01 đến 0,1 đương lượng bazơ.

Điều đáng chú ý và bất ngờ là bằng cách sử dụng clo- hoặc etylbenzen làm dung môi ở cùng nhiệt độ phản ứng hoặc xylene làm dung môi ở nhiệt độ phản ứng cao hơn, alken (IV) thu được với lượng cao hơn nhờ việc loại nước. Đáng chú ý, quan sát thấy chỉ loại bỏ được một lượng rất nhỏ khi toluen được sử dụng làm dung môi. Do đó, toluen phải được xem là dung môi sáng chế có các đặc tính duy nhất và không dự đoán được hoàn toàn về phản ứng cụ thể này. Cũng quan sát thấy việc tạo thành hợp chất (IV) phụ thuộc vào chất lượng của hợp chất (V). Khi hợp chất (V) được sử dụng có hàm lượng nước cao hơn hàm lượng nước thông thường (1 % khối lượng thay vì <0,5 % khối lượng), thu được lượng hợp chất (IV) nhiều hơn đáng kể trong phản ứng này. Điều đáng chú ý, việc tạo thành của sản phẩm (VI) bị loại bỏ có thể được triệt tiêu một cách hiệu quả bằng cách loại bỏ lượng nước dư ra khỏi hợp chất (V) bằng cách chưng cất đồng sôi với toluen và bằng cách bổ sung lượng chất xúc tác bazơ hữu cơ, cụ thể là N,N-diisopropyletylamin.



(IV)

Quy trình tách: Sau khi phản ứng kết thúc, toluen có thể được chưng cất một phần ra khỏi hỗn hợp phản ứng. Tiếp theo, dung môi thứ hai, như methyl *tert*-butyl ete (MTBE) hoặc diisopropylete (tốt hơn là methyl *tert*-butyl ete) có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Khi bổ sung dung môi tương ứng, sản phẩm kết tủa hầu hết khối lượng ra khỏi hỗn hợp. Trong một số trường hợp, đã chứng minh được rằng có lợi nếu tạo mầm tinh thể hỗn hợp này bằng một lượng nhỏ các tinh thể để thu được việc kết tinh hoá hiệu quả. Sau khi làm nguội và khuấy kéo dài huyền phù thu được, sản phẩm được tách bằng cách lọc, rửa bằng dung môi và sấy khô ở 50 đến 60°C trong chân không thu được thông thường với hiệu suất từ 59 đến 67%. Độ tinh khiết của sản phẩm thô thông thường nằm

trong khoảng từ 95 đến 97 % (diện tích) với ít hơn 2 % (diện tích) là chất đồng phân vị trí N1.

Cần phải nhấn mạnh rằng phản ứng của vinyl sulfon được thể để điều chế indazol được tạo nhóm chức tại N2 có độ chọn lọc cao trực tiếp là mới, mà chưa dự đoán được trong các tài liệu chuyên ngành và do đó, sáng chế này có ý nghĩa cao về mặt khoa học để điều chế kiểu thay thế này.

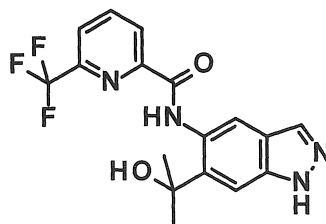
Việc điều chế nguyên liệu GMP, mà cũng sẽ được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng, đòi hỏi bước tinh chế bổ sung. Ngoài ra, do thành phần dược chất sẽ được sử dụng để bào chế dược phẩm, như viên nén, quy trình bào chế cần phải đáp ứng sản lượng đáp ứng hình dạng tinh thể đồng nhất. Bất ngờ là, điều này có thể thực hiện bằng cách sử dụng etanol hoặc isopropanol làm dung môi để tái kết tinh. Etanol là dung môi được ưu tiên. Do đó, đầu tiên hợp chất được hoà tan trong axeton và tiếp theo, được cho qua thiết bị lọc phân tử (lọc GMP). Tiếp theo, tiến hành đổi dung môi từ axeton thành etanol bằng cách lọc. Tiếp tục chưng cất cho đến khi đạt được thể tích cuối cùng là 6 đến 7 thể tích etanol so với nguyên liệu đầu vào. Việc chưng cất được loại bỏ khi đạt đến điểm sôi của etanol (khoảng 77-78 °C) để đảm bảo rằng toàn bộ axeton được chưng cất ra. Tiếp theo, hỗn hợp này được làm mát, khuấy và sản phẩm kết tinh được tách bằng cách lọc và sấy khô trong chân không ở nhiệt độ cao. Hiệu suất của việc kết tinh hoá thông thường > 90%. Sản phẩm thu được từ quy trình kết tinh hoá này có các đặc tính đa hình mong muốn cần để bào chế dược phẩm, như viên nén. Sản phẩm này có độ tinh khiết rất cao cũng như hàm lượng rất cao. Dữ liệu phân tích quan trọng nhất của các mẽ tiêu biểu được nêu trong Bảng 1:

Bảng 1: Dữ liệu phân tích của các mẽ ví dụ được nêu trong Bảng 7

Độ tinh khiết (HPLC)	≥ 99% (diện tích)
Hàm lượng (thử nghiệm về việc sử dụng)	≥ 97,7% (khối lượng)
Etanol	< 0,25% (khối lượng)
Pd	< 1 ppm

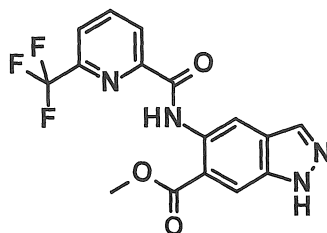
Dạng đa hình thu được bằng quy trình kết tinh hoá nêu trên có độ bền cao trong quá trình bảo quản. Nó cũng có thể dễ dàng được micro hoá mà không làm mất các đặc tính tinh thể của nó.

Việc điều chế hợp chất có công thức chung (II) cũng như (V) được mô tả trong WO 2015/091426. Quy trình sáng chế mới này tập trung vào hợp chất được thể hiện bằng công thức (V):



(V)

Trong công bố đơn quốc tế số WO 2015/091426, hợp chất có công thức (V) được điều chế bằng phản ứng của methyl este hợp chất có công thức (VI):



(VI)

bằng cách sử dụng dung dịch chứa metylmagie bromua trong dietylete. Sau khi xử lý, sản phẩm thô được cho qua tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất có công thức (V) với hiệu suất 45 %.

WO2016/083433, được công bố sau ngày ưu tiên của đơn này, mô tả cả quy trình tổng hợp để điều chế hợp chất có công thức (V), bắt đầu từ hợp chất có công thức (VI) bằng phản ứng Grignard nhờ sử dụng alkylmagie halogenua thích hợp, ví dụ, metylmagie clorua hoặc metylmagie bromua trong THF hoặc trong dietyl ete hoặc trong hỗn hợp gồm THF và dietyl ete.

Quy trình này không thích hợp để điều chế hợp chất có công thức (V) trên quy mô kỹ thuật vì các hạn chế sau:

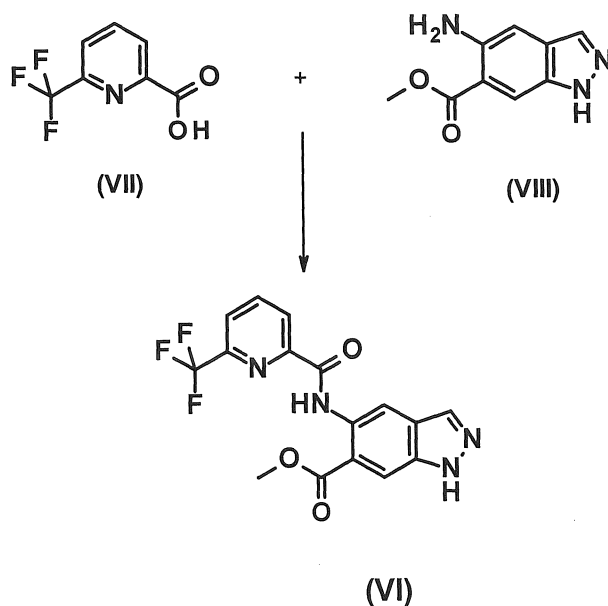
- Việc sử dụng dietylete là cần phải tránh vì điểm cháy của nó thấp và khả năng cháy nổ của nó cao.
- Metyl magie bromua tương đối đắt được sử dụng thay cho metyl magie clorua phổ biến hơn, là chất dễ kiếm được hơn.
- Việc tách bằng sắc ký là nên tránh trên quy mô kỹ thuật do nó thường yêu cầu tiêu thụ một lượng lớn hữu cơ dung môi không kinh tế.
- Không có quy trình kết tinh hoá nào được mô tả. Theo thực tiễn thông thường trong phòng thí nghiệm nghiên cứu, hợp chất có công thức (V) được làm bay hơi cho đến khô. Quy trình này không khả thi trên quy mô kỹ thuật.
- Hiệu suất không thoả mãn: vì mục đích kỹ thuật, cần phải đạt được hiệu suất ít nhất 75 %.

Bất ngờ là, đã phát hiện ra rằng hợp chất có công thức (V) cần được điều chế với hiệu suất cao hơn đáng kể khi metyl magie clorua và lithi clorua (2:1) trong THF được sử dụng thay thế. Các phản ứng được tiến hành với ít sản phẩm phụ, mà bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong WO 2015/091426 và cả WO2016/083433, cần phải được loại bỏ bằng phương pháp sắc ký cột. Thấy rằng phản ứng này được tiến hành tốt nhất với dung môi là THF. 6 đến 10 đương lượng metyl magie clorua (khoảng 3 M trong THF) và 3 đến 5 đương lượng lithi clorua được khuấy và giữ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10 đến 0°C trong vòng từ 1 đến 3 h, tốt hơn là 2 h, hợp chất có công thức (VI) nhỏ giọt xuống hỗn hợp này ở dạng dung dịch trong THF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian từ 5 đến 30 phút ở khoảng nhiệt độ đã định (-10 °C đến 0 °C) và tiếp theo, tôi bằng cách rót vào nước. Khuấy mạnh hỗn hợp thu được. Tiếp theo, điều chỉnh độ pH của hỗn hợp đến khoảng 4 bằng cách bổ sung axit vô cơ hoặc hữu cơ (tốt hơn là axit xitric) và etyl axetat được bổ sung. Tách các pha và pha hữu cơ được rửa vài lần bằng nước muối (dung dịch nước natri clorua). Dung dịch hữu cơ thu được được cho đổi dung môi với toluen bằng cách lọc. Trong quá trình này, hợp chất có công thức (V) bắt đầu kết tinh và có thể tách được bằng cách lọc. Chất kết tủa được sấy khô ở nhiệt độ cao (50 - 60°C) trong chân không. Thông thường, hiệu suất ở giai đoạn này nằm trong khoảng từ 80 đến 96% và độ tinh khiết nằm trong khoảng từ 95 đến 99 % diện tích (HPLC).

Để điều chế nguyên liệu có chất lượng đáp ứng được nguyên tắc thực hành sản xuất tốt hiện hành (current good manufacturing practice-cGMP), đã chứng minh là có lợi nếu cuối cùng khuấy sản phẩm này trong hỗn hợp gồm isopropanol/nước (1 : 1; từ 2 đến 10 thể tích so với nguyên liệu đầu vào). Các chất được khuấy trong thời gian từ 1 đến 5 h, tốt hơn là 3 h. Tiếp theo, lọc và rửa hai lần bằng một lượng nhỏ hỗn hợp isopropanol/nước với tỷ lệ 1 : 1. Sấy khô sản phẩm ở nhiệt độ cao (50 - 60 °C) trong chân không. Thông thường, thu được hiệu suất > 90% và độ tinh khiết > 97 % diện tích (HPLC).

Trong sau các ví dụ trong phần thử nghiệm, biến thể (xem ví dụ #2, biến thể #3) cũng được mô tả trong đó, sau khi xử lý bằng than hoạt tính, tiến hành việc đổi dung môi trực tiếp thành isopropanol. Sản phẩm được kết tinh bằng cách bổ sung nước. Theo cách này, sản phẩm thu được trực tiếp với độ tinh khiết rất cao.

Việc điều chế hợp chất có công thức (VI) cũng đã được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2015/091426. Theo đó, axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic (VII) (CAS số: 21190-87-4) được liên hợp với hợp chất có công thức (VIII) dạng anilin (metyl-5-amino-1H-indazol-6-carboxylat; CAS số: 1000373-79-4) bằng cách sử dụng 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (CAS số: 148893-10-1) làm chất liên hợp. Amit (VI) thu được với hiệu suất 84%.



Vì lý do an toàn của quy trình, việc tăng quy mô của chất phản ứng liên hợp gốc uroni là không thể vì nguy cơ gây nổ của chúng. Do đó, cần phải tìm ra phương pháp liên hợp khác.

Phương pháp an toàn và có thể thay đổi quy mô để điều chế hợp chất có công thức (VI) dạng amit được dựa trên việc sử dụng T3P (2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit; CAS số: 68957-94-8) làm chất liên hợp.

Phản ứng này diễn ra một cách trôi chảy và tạo ra hợp chất có công thức (VI) dạng amit với hiệu suất cao. Trong quy trình một bình, hợp chất có công thức (VII) dạng carboxylic axit (tốt nhất nếu được sử dụng với một lượng hơi thiếu so với anilin (VIII), khoảng 0,90 - 0,95 đương lượng) được cho vào cùng với 1,5 đương lượng N,N-diisopropyletylamin trong 16 thể tích THF. Tiếp theo, 2 đương lượng T3P (50 % khối lượng dung dịch trong etyl axetat) được bổ sung từ từ ở nhiệt độ từ 0 đến 5 °C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy thêm trong thời gian từ 2 đến 4 h, tốt hơn là 2 h ở nhiệt độ từ 0 đến 5 °C.

Tiếp theo, tôi hỗn hợp này bằng nước, điều chỉnh độ pH của nó bằng dung dịch nước natri cacbonat đến khoảng 7,4 và hỗn hợp THF/etyl axetat được chưng cất ra với lượng lớn (200 mbar, nhiệt độ bên trong 45 - 50 °C). Tiếp theo, nước và etanol được bổ sung và độ pH được điều chỉnh đến khoảng 7,0 bằng cách bổ sung natri cacbonat nước dung dịch. Hỗn hợp này được khuấy từ 1 đến 5 h, tốt hơn là từ 1 đến 2 h, ở 50°C, tiếp theo làm mát xuống 20 đến 25°C và khuấy trong thời gian từ 10 đến 30 phút. Sản phẩm được tách bằng cách lọc và tiếp theo, rửa bằng hỗn hợp gồm etanol và nước và cuối cùng, sấy khô trong chân không ở 45°C. Bằng quy trình này, thông thường thu được hiệu suất rất cao trong khoảng từ 95 đến 96%. Độ tinh khiết trong toàn bộ các trường hợp > 98 % diện tích (HPLC).

Trong một số trường hợp, đặc biệt khi hợp chất có công thức (VIII) dạng anilin có chất lượng quang học kém (ví dụ, màu nâu sẫm) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu, đã chứng minh là có ích nếu thực hiện xử lý bằng than hoạt tính. Quy trình này được mô tả trong phần sau:

Amit (VI) thô được hoà tan trong hỗn hợp gồm metanol và THF (2 : 1) và than hoạt tính được bổ sung. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 60 đến 65°C trong thời gian từ 1 đến 1,5 h. Than hoạt tính được lọc ra và cô dịch lọc (xuống 2 thể tích so với

nguyên liệu đầu vào). Bổ sung nước và sản phẩm được kết tủa, lọc, rửa và sấy khô ở nhiệt độ 55 đến 60 °C (trong chân không).

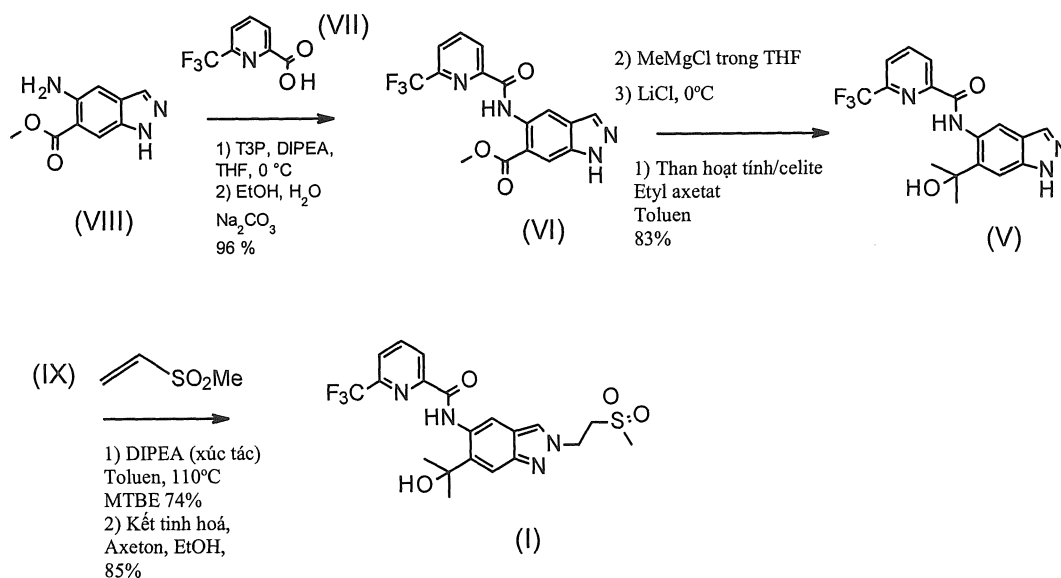
Quy trình tổng hợp của hợp chất có công thức (VII) và (VIII) đã được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành và chúng đều có bán trên thị trường với lượng lớn.

Đối với hợp chất có công thức (VII): Cottet, Fabrice; Marull, Marc; Lefebvre, Olivier; Schlosser, Manfred, *European Journal of Organic Chemistry*, 2003 , 8 p. 1559 – 1568; Carter, Percy H.; Cherney, Robert J.; Batt, Douglas G.; Duncia, John V.; Gardner, Daniel S.; Ko, Soo S.; Srivastava, Anurag S.; Yang, Michael G. Patent: US2005/54627 A1, 2005 ; Ashimori; Ono; Uchida; Ohtaki; Fukaya; Watanabe; Yokoyama Chemical và *Pharmaceutical Bulletin*, 1990 , vol. 38, 9 p. 2446 – 2458.

Đối với hợp chất có công thức (VIII): Nissan Chemical Industries, Ltd.; CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, EP2045253 A1, 2009.

Đánh giá toàn bộ quy trình:

Sơ đồ 2 mô tả toàn bộ quy trình tổng hợp sản phẩm có công thức (I) tinh khiết từ hợp chất có công thức (VIII) dạng anilin. Sản phẩm có công thức (I) thu được với độ tinh khiết > 99 % diện tích (HPLC). Khi tính toán hiệu suất tốt nhất đạt được cho mỗi bước, tổng hiệu suất thu được là 50%. Quy trình này còn bao gồm việc tạo thành dạng tinh thể cuối cùng.



Sơ đồ 2: Toàn bộ quy trình tổng hợp sản phẩm có công thức (I) tinh khiết từ hợp chất có công thức (VIII) dạng anilin.

Khi so sánh tổng hiệu suất với dữ liệu tình trạng kỹ thuật được công bố:

1. Liên hợp amit (điều chế hợp chất có công thức (VI)): hiệu suất 84%;
2. Phản ứng Grignard tiếp theo là tinh chế bằng sắc ký: hiệu suất 45%;
3. alkyl hoá bằng 2-bromoethyl methyl sulfon theo cách tương tự với phương pháp đã biết trong các tài liệu chuyên ngành, tiếp theo là tinh chế bằng sắc ký: hiệu suất 9,68%;

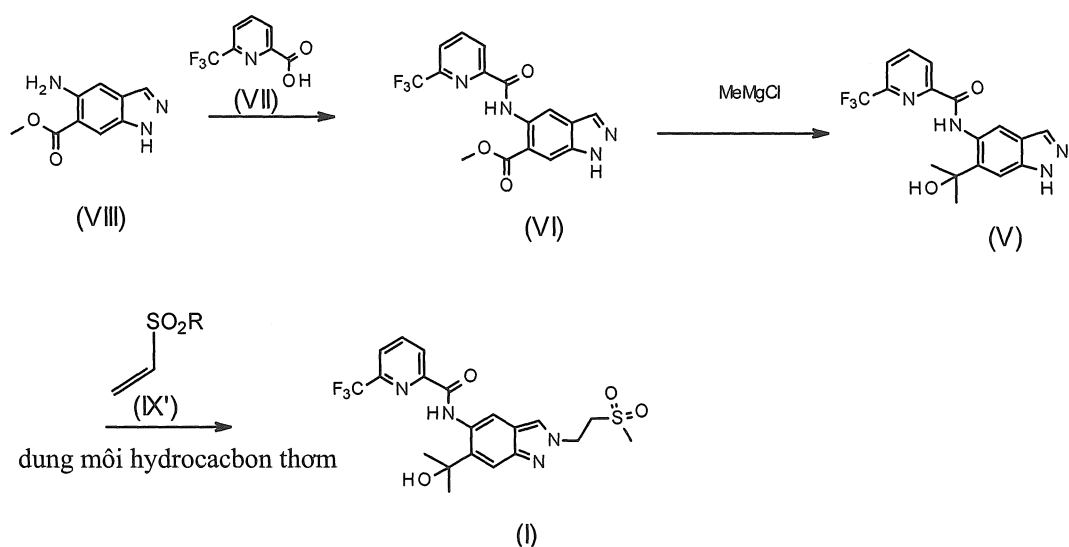
Ưu điểm của quy trình mới là rất rõ ràng:

Theo phương pháp đã biết từ tình trạng kỹ thuật và như được mô tả trên đây, chỉ cần đạt được tổng hiệu suất 3,7% với việc thiết lập dạng tinh thể cuối cùng không được bao gồm.

Tóm lại, quy trình sáng chế mới tạo ra hợp chất có công thức (I) với tổng hiệu suất cao hơn > 13 lần so với tình trạng kỹ thuật. Ngoài ra, nó bao gồm việc điều chế trực tiếp và tái sinh được dạng đa hình để bào chế được phẩm, như viên nén.

Cần phải nhấn mạnh rằng phản ứng của vinyl sulfon được thể để điều chế indazol được tạo nhóm chức tại N2 có độ chọn lọc cao trực tiếp là mới, mà chưa dự đoán được trong các tài liệu chuyên ngành và do đó, sáng chế này có ý nghĩa cao để điều chế kiểu thay thế này.

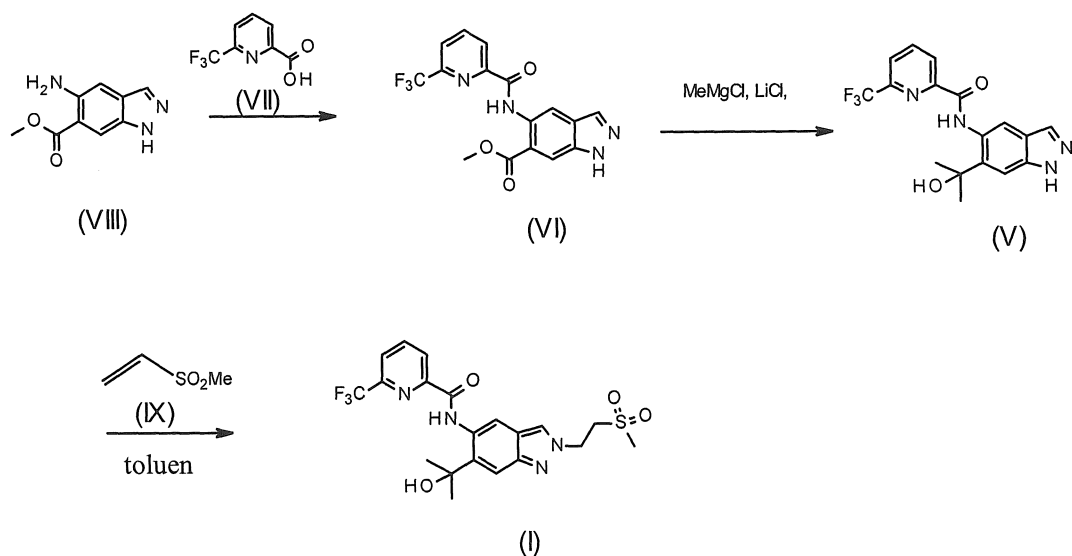
Do đó, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) thông qua các bước sau đây nêu trong Sơ đồ phản ứng IA dưới đây:



Sơ đồ IA: Điều chế hợp chất có công thức (I) từ hợp chất có công thức (VIII) làm nguyên liệu ban đầu

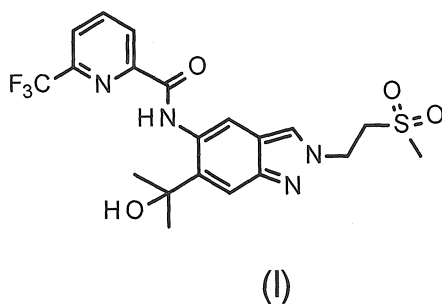
trong đó, R là nhóm alkyl, như nhóm methyl, etyl hoặc n-propyl, hoặc nhóm aryl, như nhóm phenyl, và dung môi hydrocarbon thơm là dung môi như toluen hoặc xylen.

Theo một phương án của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) thông qua các bước sau đây nêu trong Sơ đồ phản ứng I dưới đây:



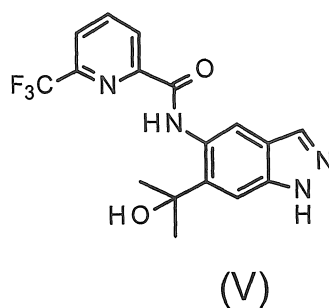
Sơ đồ I: Điều chế hợp chất có công thức (I) từ hợp chất có công thức (VIII) làm nguyên liệu ban đầu

Theo một phương án của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):

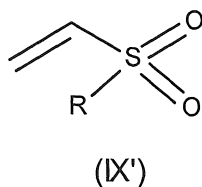


bao gồm bước (A) sau:

trong đó hợp chất có công thức (V):



được cho phản ứng với hợp chất vinyl sulfon có công thức (IX'):



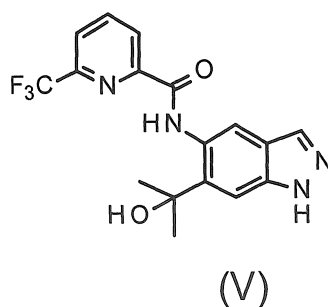
trong đó, R là nhóm alkyl, như nhóm metyl, etyl hoặc n-propyl, hoặc nhóm aryl, như nhóm phenyl,

tùy ý trong dung môi hydrocacbon thơm, như toluen hoặc xylen, tốt hơn là ở nhiệt độ hồi lưu của dung môi này,

nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (I).

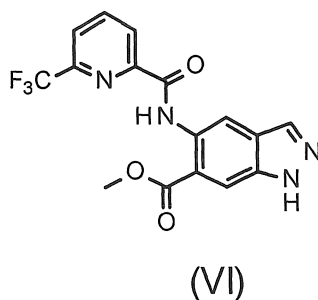
Theo một phương án của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) nêu trên, trong đó dung môi hydrocacbon thơm là toluen.

Theo một phương án của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) nêu trên, trong đó hợp chất có công thức (V):



được điều chế theo bước (B) sau:

trong đó hợp chất có công thức (VI):

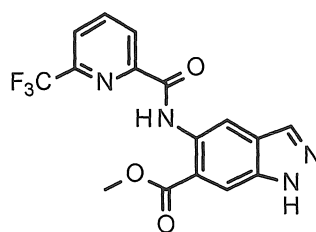


được cho phản ứng với chất methyl hoá khử, như chất methyl kim loại, như metylmagie halogenua, như metylmagie clorua,

tuy ý với sự có mặt của halogenua kim loại kiềm, như lithi clorua,

nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (V).

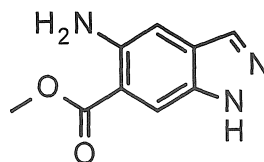
Theo một phương án của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) nêu trên, trong đó hợp chất có công thức (VI):



(VI)

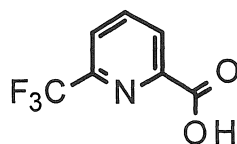
được điều chế theo bước (C) sau:

trong đó hợp chất có công thức (VIII):



(VIII)

được cho phản ứng với hợp chất có công thức (VII):



(VII)

tùy ý với sự có mặt của bazơ hữu cơ, đặc biệt là bazơ hữu cơ yếu, như amin bậc ba, như N,N-diisopropyletylamin,

tùy ý với sự có mặt của chất liên hợp, như 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (T3P),

nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (VI).

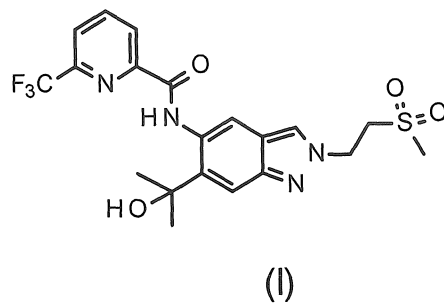
Theo một phương án khác của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) nêu trên, trong đó hợp chất có công thức (I) được tinh chế bằng cách kết tinh hoá, đặc biệt là từ dung môi như etanol hoặc isopropanol.

Theo một biến thể của phương án khác của đầu tiên khía cạnh, dung môi là etanol.

Theo một biến thể của phương án khác của đầu tiên khía cạnh, dung môi là isopropanol.

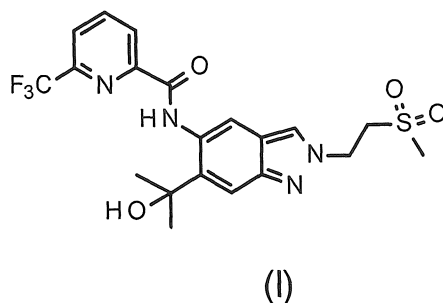
Theo một phương án của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) nêu trên, trong đó hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình (B).

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến dạng đa hình (B) của hợp chất có công thức (I):



được điều chế bằng quy trình nêu trên.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến dạng đa hình (B) của hợp chất có công thức (I):



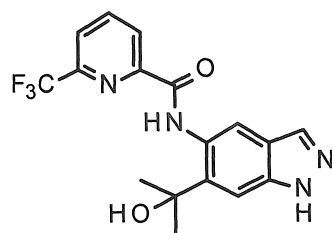
Theo một phương án của khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến dạng đa hình (B) nêu trên, có đỉnh cực đại XRPD [$^{\circ}2\theta$] (đồng (Cu)) như sau:

Bảng 2: XRPD của dạng đa hình B của hợp chất (I)

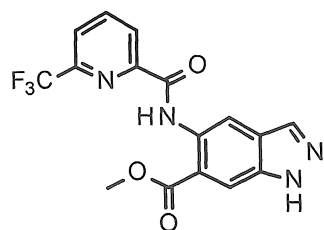
Phản xạ [đỉnh cực đại °2Theta]
Dạng đa hình B
4,4
8,9
9,3
9,7
10,1
12,4
12,9
13,3
14,1
14,7
15,4
16,1
16,4
16,7
17,3
17,9
18,3
18,4
18,5
19,2
19,4
19,7
20,2

20,6
21,2
21,4
21,9
22,3
22,6
22,8
23,6
24,5
24,0 9
25,2
25,5
25,8
27,2
27,5
28,8
29,6
30,2
31,2
31,5
32,5
33,5
33,9
35,1
36,2
37,6

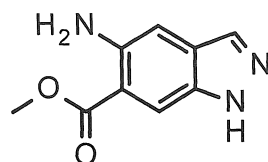
Phân mô tả bộc lộ việc sử dụng hợp chất được chọn từ:



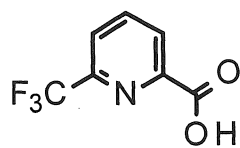
(V)



(VI)

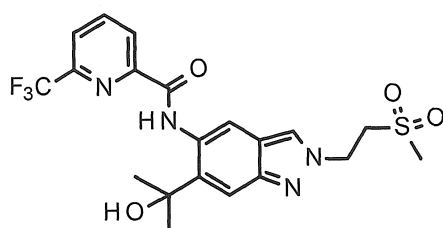


(VIII)



(VII)

để điều chế hợp chất có công thức (I):

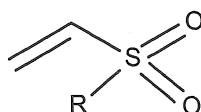


(I)

hoặc dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) nêu trên,

bằng quy trình nêu trên.

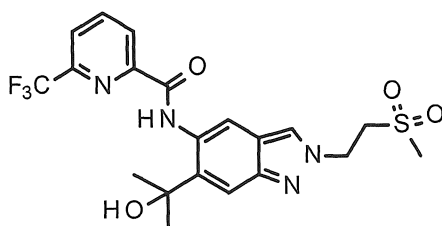
Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất vinyl sulfon có công thức (IX'):



(IX')

trong đó, R là nhóm alkyl, như nhóm methyl, etyl hoặc n-propyl, hoặc nhóm aryl, như nhóm phenyl,

để điều chế hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) nêu trên,

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng trong đó hợp chất vinyl có công thức (IX') là methyl vinyl sulfon.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1 thể hiện phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột (ở 25°C và với Cu-K alpha 1 làm nguồn bức xạ) của hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình B.

Mô tả chi tiết sáng chế**Phương pháp**

HPLC

Phương pháp A

Thiết bị: Agilent Technologie 1260 Infinity với 1290 Infinity Sampler & Agilent 1100 Series

Zorbax SB-AQ, 50*4,6 mm, 1,5 µm

Đệm: Amoni dihydro phosphat pH: 2,4

Axetonitril

0 phút 5% đệm

8,3 phút 80% đệm

11 phút 80% đệm

210 nm / 4 nm

1,2 ml / phút

Phương pháp B

Thiết bị

1. Agilent Technologies, HPLC 1290 Infinity (với DAD): Hệ đánh giá dữ liệu và phát hiện UV, lò cột kiểm soát được về mặt nhiệt tĩnh sắc ký lỏng hiệu năng siêu cao, UV-detector và data evaluation system

2. Cột bằng thép không gỉ

Chiều dài: 5 cm

Đường kính trong: 2,1 mm

Chất độn SB-Aq Rapid
Resolution HD, 1,8
µm

Các chất phản ứng

1. Axetonitril, đối với HPLC
2. Tetrahydrofuran, đối với HPLC
3. Nước, loại phân tích
3. Axit phosphoric 85%, loại phân tích

Dung dịch thử nghiệm

Hoà tan hợp chất có công thức (I) mẫu trong tetrahydrofuran với nồng độ 0,5 mg/ml.
(ví dụ, hoà tan khoảng 25 mg hợp chất có công thức (I) mẫu, cân chính xác vào 50 ml axetonitril)

Hiệu chỉnh dung dịch

Hoà tan *hợp chất chuẩn tham khảo** trong axetonitril với nồng độ 0,5 mg/ml (ví dụ, hoà tan khoảng 25 mg hợp chất chuẩn tham khảo, cân chính xác vào 50 ml axetonitril).

* *hợp chất chuẩn tham khảo* có nghĩa là hợp chất, cần được phân tích, ở dạng hợp chất có độ tinh khiết cao, nghĩa là >97 % diện tích HPLC

Dung dịch đối chứng

Chuẩn bị dung dịch đối chứng giống với dung dịch hiệu chỉnh. Ngoài ra, dung dịch đối chứng này chứa một lượng nhỏ các tạp chất hữu cơ.

Phát hiện độ nhạy của dung dịch	Chuẩn bị dung dịch chứa hợp phần Solbrol P (số CAS: 94-13-3; propyl 4-hydroxybenzoat) (RT khoảng 2,80 phút) pha loãng đến nồng độ 0,76 µg/ml.	
Điều kiện HPLC	Điều kiện được mô tả trên đây nhằm để làm ví dụ. Để đạt được việc tách tối ưu, các điều kiện này, nếu cần, được điều chỉnh cho phù hợp với bề năng kỹ thuật của phép sắc ký và các đặc tính của cột tương ứng.	
Dung môi rửa giải	A. nước: tetrahydrofuran (thể tích/thể tích) 9 : 1, tiếp theo, bổ sung 0,1% axit phosphoric 85% B. Axetonitril: tetrahydrofuran 9 : 1	
Lưu lượng	0,8 mL/phút	
Nhiệt độ của lò cột	40°C	
Nhiệt độ của buồng chứa mẫu	nhiệt độ trong phòng	
Phát hiện	Đo bước sóng:	220 nm
	Băng thông:	6 nm
Thể tích bơm	2,0 µL	

Tốc độ vẽ 200 $\mu\text{L/phút}$

Rửa kim dung môi dùng cho lỗ xốp: tetrahydrofuran

Datenrate 10 Hz

Kích thước ô 10 mm

Thời gian hiệu chỉnh 10 phút (ở điều kiện ban đầu)

Gradien	Thời gian [phút]	% A	% B
	0	95	5
	1	85	15
	4	80	20
	6	40	60
	8	20	80
	12	20	80

Thời gian chạy sắc ký 12 phút

Tính toán thử nghiệm (hàm lượng) Thử nghiệm được tính bằng cách sử dụng phép hồi quy tuyến tính và dựa vào trọng lượng mẫu, thử nghiệm và trọng lượng của mẫu tham khảo, với hệ dữ liệu sắc ký đã được phê chuẩn (ví dụ, Empower).

GC-HS

Phân tích dung môi dư bằng sắc ký khí không gian hơi (GC-HS)

Thiết bị sắc ký khí Agilent 6890 với chức năng tiêm mẫu có chia dòng và FID (cột: Restek Rxi Sil MS; độ dài: 20 m; đường kính trong: 0,18 mm; $d_f = 1 \mu\text{m}$). Nhiệt

độ tiêm 160°C, lưu lượng 1,2 ml/phút (H₂) Tỷ lệ phân chia 18, Nhiệt độ lò 40°C (4,5 phút) – 14°C/phút – 70°C – 90°C/phút – 220°C (1,69 phút). Phát hiện: Nhiệt độ 300°C, 400 ml/phút (không khí tổng hợp), 40 ml/phút (H₂), 30 ml/phút (N₂), đánh giá 20 Hz.

Thiết bị lấy mẫu không gian hơi Perkin Elmer Turbomatrix 40: lò 80°C, kim 150°C, dòng chuyển 160°C, áp suất hệ thống 140 kPa, thời gian hiệu chỉnh 32 phút, điều áp 4,0 phút, thời gian tiêm 0,04 phút (mẫu) 0,05 phút (GC).

Nồng độ mẫu: 20 mg chất trong 2 ml DMF

Tinh thể học tia X: điều kiện đo:

Cực dương	Cu
K-Alpha1 [Å]	1,54060
Thông số máy phát	40 mA, 40 kV
Đơn sắc kể chùm sơ cấp	gương phẳng hội tụ tia X
Mẫu xoay	Có
Trục quét	Gonio
Vị trí bắt đầu [°2Th.]	2,0066
Vị trí kết thúc [°2Th.]	37,9906

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa sáng chế.

Điều chế N-{6-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (I)

Ví dụ 1

Metyl 5-([6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl)amino)-1H-indazol-6-carboxylat (VI)

2000 g (10,46 mol) metyl 5-amino-1H-indazol-6-carboxylat, 1899 g (9,94 mol) axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic và 2028 g (15,69 mol) N,N-diisopropyletylamin được trộn trong 14,2 kg THF. Ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C, 13,3 kg

dung dịch chứa T3P trong etyl axetat (50 % khối lượng) được bổ sung nhỏ giọt trong vòng 30 phút. Tiếp tục khuấy trong 2 h ở cùng nhiệt độ này.

Xử lý:

Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ môi trường (20°C). 3000 g nước được bổ sung vào trong khi nhiệt độ được giữ ở 20 đến 25 °C. Tiếp tục khuấy trong 10 phút. Độ pH được điều chỉnh đến khoảng 7,4 (7 - 8) bằng cách sử dụng dung dịch nước natri cacbonat 4 N. Tiếp tục khuấy trong 10 phút. Nếu cần, độ pH lại được điều chỉnh đến 7,4 bằng cách sử dụng dung dịch nước natri cacbonat 4N.

Dung môi (THF/etyl axetat) được làm bay hơi dưới áp suất giảm (khoảng 200 mbar, nhiệt độ bên trong 45 - 50°C) cho đến khi đạt đến giới hạn khuấy. Hỗn hợp gồm 4,7 kg etanol và 14,0 kg nước được bổ sung và độ pH được điều chỉnh lại đến pH 7,4 (7 - 8) bằng cách sử dụng dung dịch nước natri cacbonat 4N.

Hỗn hợp này được khuấy trong 1 h ở 50 °C, tiếp theo, được làm mát xuống 20 đến 25 °C. Tiếp tục khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ này. Các tinh thể kết tủa được lọc, rửa bằng hỗn hợp gồm etanol và nước (1,3 kg etanol với 4 kg nước) và sấy khô trong chân không trong lò sấy (45°C, xối N₂, ít nhất 12 h).

Theo quy trình nêu trên, bốn mẻ sử dụng 2 kg nguyên liệu ban đầu (metyl 5-amino-1H-indazol-6-carboxylat) được tạo ra trong phòng thí nghiệm kỹ thuật:

Hiệu suất:

Mẻ 1: 3476 g (95%)

Mẻ 2: 3449 g (95%)

Mẻ 3: 3476 g (95%)

Mẻ 4: 3494 g (96%)

Độ tinh khiết của toàn bộ các mẻ được xác định lớn hơn > 98 % diện tích (HPLC).

HPLC (Phương pháp A): Rt = 6,5 phút.

MS (ESI pos): m/z = 365 (M+H)⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]: 3,98 (s, 3 H), 8,21 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,39 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 12,57 (s, 1H), 13,45 (br s, 1H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): □ [ppm] = 3,97 (s, 3 H), 8,13 - 8,27 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,33 - 8,45 (m, 1 H), 8,45 - 8,51 (m, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 12,57 (s, 1 H), 13,44 (br s, 1 H).

Ví dụ 2

N-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (V)

Trong phần sau, các biến thể khác của quy trình phản ứng và xử lý được mô tả. Các quy trình này được định hướng các điều kiện đã nêu trong thiết bị kỹ thuật tương ứng.

Các thử nghiệm sau được tiến hành trong điều kiện không có nước và không khí bằng cách sử dụng khí trơ (N₂ hoặc Ar).

Biến thể #1

50 g (137,255 mmol) of methyl 5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-1H-indazol-6-carboxylat (VI) được hoà tan trong 800 ml THF. Ở áp suất bình thường (1 atm) khoảng 300 ml THF được chưng cất ra ở 70 °C. Tiếp theo, làm mát dung dịch này xuống nhiệt độ từ 0 đến 3°C.

Dung dịch này được giữ ở nhiệt độ này và bổ sung nhỏ giọt trong vòng 120 phút vào hỗn hợp được làm mát gồm 457,5 ml (1372,6 mmol) methylmagie clorua 3 M trong THF và 29,1 g lithi clorua (686,3 mmol) ở nhiệt độ từ 0 đến 3°C. Sau khi bổ sung xong, mẫu được lấy ra khỏi hỗn hợp này và được cho qua phân tích HPLC và thấy rằng việc chuyển hoá đã kết thúc hoàn toàn. Hỗn hợp này được rót cẩn thận trong 25 phút ở nhiệt độ từ 0 đến 3°C vào 500 ml dung dịch nước natri clorua nửa bão hoà (chú ý: toả nhiệt! Trong 50 ml đầu tiên, quan sát thấy sự tăng nhiệt độ mạnh đến 29 °C!). Huyền phù thu được được hoà tan khi bổ sung 358 ml dung dịch nước axit xitric 20 % khối lượng (pH giảm từ 8,08 xuống 4,28). Tiếp tục khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ từ

20 đến 25°C. 500 ml etyl axetat được bổ sung và tiếp tục khuấy trong 10 phút. Tách các pha ra. Vải vụn được bổ sung vào pha hữu cơ. 5 g than hoạt tính được bổ sung vào pha hữu cơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 78°C (nhiệt độ bên trong), khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ đó và tiếp theo, làm mát xuống 50°C (nhiệt độ bên trong). Dung dịch ẩm thu được được lọc qua celite và rửa hai lần bằng 125 ml etyl axetat. Hỗn hợp này được cô đến khoảng khoảng 150 ml ở áp suất môi trường (1 atm) và 110°C. 350 ml toluen được bổ sung và 200 ml được chưng cất ra ở áp suất môi trường (1 atm) và 110°C. Sản phẩm được kết tủa. Ở nhiệt độ bên trong là 60°C, 200 ml n-heptan được bổ sung vào trong 45 phút. Hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ từ 0 đến 3°C và khuấy trong 2 h ở nhiệt độ này. Sản phẩm được lọc và rửa hai lần bằng hỗn hợp gồm 50 ml toluen/n-heptan (1 : 1). Sản phẩm kết tủa được sấy khô trong lò sấy ở 40°C và 20 mbar trong > 48 h.

Hiệu suất: 39,42 g (78,83%, độ tinh khiết 97,84 % diện tích HPLC)

HPLC (Phương pháp A): $R_t = 5,8$ phút.

MS (ESIpos): $m/z = 365$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H),

8,17 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 12,97 (br s, 1H).

13 mẻ được tạo ra theo quy trình của biến thể #1. Bảng 3 dưới đây tổng kết hiệu suất tương ứng. Các phản ứng được tiến hành ở quy mô 1 kg so với việc sử dụng methyl 5-([6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl)amino)-1H-indazol-6-carboxylat (VI) làm nguyên liệu ban đầu. Trong hầu hết các trường hợp, hai trong số các mẻ được hợp nhất sau khi xử lý bằng than hoạt tính:

Bảng 3: Hiệu suất thu được cho các mẻ từ 1 đến 13 của quy trình tổng hợp hợp chất (V) từ (VI)

Mẻ số	Sản lượng [kg] [%]
1	1,60 kg
2	79,9 %

3	1,88 kg
4	94,0 %
5	1,82 kg
6	90,8 %
7	1,66 kg
8	83,0 %
9	1,75 kg
10	87,6 %
11	1,85 kg
12	92,7 %
13*	0,92 kg
	96,4 %

*) mẻ đơn

Biến thể #2

30 g (82,4 mmol) metyl 5-([6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl} amino)-1H-indazol-6-carboxylat (VI) được hoà tan trong 480 ml THF. Ở áp suất bình thường (1 atm) khoảng 180 ml THF được chưng cất ra ở 70°C. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này (hơi vẫn đục) xuống nhiệt độ từ 0 đến 3°C.

Dung dịch này được giữ ở nhiệt độ này và bổ sung nhỏ giọt trong vòng 120 phút vào hỗn hợp được làm mát gồm 274,5 ml (823,5 mmol) metylmagie clorua 3 M trong THF và 17,5 g lithi clorua (411,8 mmol) ở nhiệt độ từ 0 đến 3°C. 15 phút sau khi bổ sung xong, mẫu được lấy ra khỏi hỗn hợp này và được cho qua phân tích HPLC và thấy rằng hợp chất (VI) được chuyển hoá hoàn toàn. Hỗn hợp này được rót cẩn thận trong 15 phút ở nhiệt độ từ 0 đến 3°C vào 300 ml nước (chú ý: toả nhiệt! Trong 50 ml đầu tiên, quan sát thấy sự tăng nhiệt độ mạnh!). 310 ml dung dịch nước axit xitric 20 % khối lượng được bổ sung (độ pH giảm xuống 4,05). Tiếp tục khuấy trong 60 phút ở nhiệt độ từ 20 đến 25°C. 300 ml etyl axetat được bổ sung và tiếp tục khuấy trong 30

phút. Tách các pha ra. Vải vụn được bổ sung vào pha hữu cơ. Pha hữu cơ được rửa hai lần bằng 450 ml nước. Pha hữu cơ được cô đến khoảng 350 ml ở 65 °C (nhiệt độ bên trong) và áp suất môi trường (1 atm). 250 ml etyl axetat được bổ sung. 6 g than hoạt tính được bổ sung vào pha hữu cơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 65 °C (nhiệt độ bên trong), khuấy trong 120 phút ở nhiệt độ đó và tiếp theo, làm mát xuống 50 °C (nhiệt độ bên trong). Dung dịch âm thu được được lọc qua celite và rửa hai lần bằng 125 ml etyl axetat. Hỗn hợp này được cô đến khoảng 150 ml ở áp suất môi trường (1 atm) và 110 °C. 300 ml toluen được bổ sung và 200 ml được chưng cất ra ở áp suất môi trường (1 atm) và 110 °C. Sản phẩm được kết tủa. Ở nhiệt độ bên trong là 60 °C, 200 ml n-heptan được bổ sung vào trong 45 phút. Hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ từ 0 đến 3 °C và khuấy trong 2 h ở nhiệt độ này. Sản phẩm được lọc và rửa hai lần bằng hỗn hợp gồm 50 ml toluen/n-heptan (1:1). Sản phẩm kết tủa được sấy khô trong lò sấy ở 40 °C và 20 mbar for >48 h.

Hiệu suất: 24,0 g (80%, độ tinh khiết: 95,8 % diện tích HPLC)

HPLC (Phương pháp A): $R_t = 5,8$ phút.

MS (ESI pos): $m/z = 365$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H),

8,17 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 12,97 (br s, 1H).

Biến thể #3

30 g (82,4 mmol) methyl 5-({[6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-1H-indazol-6-carboxylat (VI) được hoà tan trong 600 ml THF. Ở áp suất bình thường (1 atm) khoảng 150 ml THF được chưng cất ra ở 70 °C. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này (hơi vẫn đục) xuống nhiệt độ từ 0 đến 3 °C.

Dung dịch này được giữ ở nhiệt độ này và bổ sung nhỏ giọt trong vòng 120 phút vào hỗn hợp được làm mát gồm 274,5 ml (823,5 mmol) methylmagie clorua 3 M trong THF và 17,5 g (411,8 mmol) lithi clorua ở nhiệt độ từ 0 đến 3 °C. Phễu nhỏ giọt được

rửa hai lần bằng 10 ml THF. 15 phút sau khi bổ sung xong, mẫu được lấy ra khỏi hỗn hợp này và được cho qua phân tích HPLC và thấy rằng hợp chất (VI) được chuyển hoá hoàn toàn. Hỗn hợp này được rót cẩn thận trong 10 phút ở nhiệt độ từ 0 đến 3 °C vào 300 ml nước (chú ý: toả nhiệt! Trong 50 ml đầu tiên, quan sát thấy sự tăng nhiệt độ mạnh đến 25 °C!). 250 ml dung dịch nước axit xitric 20 % khối lượng được bổ sung (độ pH giảm từ 8 xuống 4). Tiếp tục khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ từ 20 đến 25 °C. 300 ml etyl axetat được bổ sung và tiếp tục khuấy trong 10 phút. Tách các pha ra. Vải vụn được bổ sung vào pha hữu cơ. Pha hữu cơ được rửa hai lần bằng 200 ml dung dịch nước natri clorua 1 % khối lượng. Các pha được tách. Pha hữu cơ được cô đến khoảng 250 ml ở 65 °C (nhiệt độ bên trong) và áp suất môi trường (1 atm). 150 ml etyl axetat và 6 g than hoạt tính được bổ sung vào pha hữu cơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 65 °C (nhiệt độ bên trong), khuấy trong 120 phút ở nhiệt độ đó và tiếp theo, làm mát xuống 50 °C (nhiệt độ bên trong). Dung dịch ẩm thu được được lọc qua celite và rửa hai lần bằng 50 ml etyl axetat. Hỗn hợp này được cô đến khoảng khoảng 100 ml ở áp suất môi trường (1 atm) và 110 °C. 300 ml isopropanol được bổ sung. 300 ml được chưng cất ra ở áp suất môi trường (1 atm) và 110 °C. 300 ml isopropanol được bổ sung lại và được chưng cất ra (khoảng 355 ml) ở 110 °C. Huyền phù thu được được làm mát xuống 20-25 °C. 45 ml nước được bổ sung vào trong 45 phút. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 h. Sản phẩm kết tủa được lọc và rửa bằng 50 ml hỗn hợp nước/isopropanol (1:1). Sản phẩm kết tủa được sấy khô trong lò sấy ở 50 °C và 20 mbar for >48 h.

Hiệu suất: 24,9 g (83 %, độ tinh khiết: 97,84 % diện tích HPLC)

HPLC (Phương pháp A): $R_t = 5,8$ phút.

MS (ESI pos): $m/z = 365$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H),

8,17 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 12,97 (br s, 1H).

Biến thể #4

Biến thể này được sử dụng để sản xuất mẻ kỹ thuật ở quy mô kg (>10 kg) (xem Bảng 4).

60 g (164,7 mmol) methyl 5-([6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl)amino)-1H-indazol-6-carboxylat (VI) được hoà tan trong 1500 ml THF. Ở áp suất bình thường (1 atm) khoảng 600 ml THF được chưng cất ra ở 70 °C. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này (dung dịch màu vàng) xuống nhiệt độ từ 0 đến 3 °C.

Dung dịch này được giữ ở nhiệt độ này và bổ sung nhỏ giọt trong vòng 120 phút vào hỗn hợp được làm mát gồm 550 ml (1647,1 mmol) metylmagie clorua 3 M trong THF và 35 g (823,5 mmol) lithi clorua at 0 - 3 °C. 15 phút sau khi bổ sung xong, mẫu được lấy ra khỏi hỗn hợp này và được cho qua phân tích HPLC và thấy rằng (VI) được chuyển hoá hoàn toàn. Hỗn hợp này được rót cẩn thận trong 15 phút ở nhiệt độ từ 0 đến 3 °C vào 600 ml nước (chú ý: toả nhiệt! Trong 50 ml đầu tiên, quan sát thấy sự tăng nhiệt độ mạnh!). 600 ml dung dịch nước axit xitric 20 % khối lượng được bổ sung (độ pH giảm xuống 4). Tiếp tục khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ từ 20 - 25 °C. Tách các pha ra. Pha hữu cơ được rửa hai lần bằng 400 ml dung dịch nước natri clorua 1 % khối lượng. Vải vụn được bổ sung vào pha hữu cơ. Các pha được tách. Pha hữu cơ được cô đến khoảng 700 ml ở 65 °C (nhiệt độ bên trong) và áp suất môi trường (1 atm). 500 ml etyl axetat và 12 g than hoạt tính được bổ sung vào pha hữu cơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 65 °C (nhiệt độ bên trong), khuấy trong 120 phút ở nhiệt độ đó và tiếp theo, làm mát xuống 50 °C (nhiệt độ bên trong). Dung dịch ẩm thu được được lọc qua celite và rửa hai lần bằng 200 ml etyl axetat. Tiếp tục cô dưới áp suất giảm (200 mbar). Tiến hành đổi dung môi với toluen (thể tích còn lại khoảng 850 mL). Huyền phù thu được được làm mát xuống 0 - 3 °C. Sản phẩm kết tủa được lọc và rửa bằng 50 ml toluen. Sản phẩm kết tủa được sấy khô trong lò sấy ở 50 °C và 20 mbar trong >48 h.

Hiệu suất: 51,2 g (85,3 %, độ tinh khiết 96,51 % diện tích HPLC)

HPLC (Phương pháp A): Rt = 5,8 phút.

MS (ESI pos): m/z = 365 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H),

8,17 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 12,97 (br s, 1H).

Biên thể #5

Tinh chế bằng cách khuấy trong isopropanol/nước

Tùy thuộc vào độ tinh khiết của sản phẩm thô, có thể tiến hành bước tinh chế bổ sung bằng cách khuấy trong hỗn hợp gồm isopropanol và nước, tốt hơn là với tỷ lệ 1:1. Tùy thuộc vào độ tinh khiết của sản phẩm thô, việc khuấy được tiến hành trong khoảng từ 2 - 10 thể tích so với nguyên liệu thô ban đầu. Ví dụ sau mô tả việc khuấy trong 3 thể tích isopropanol/nước:

7,5 g N-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-6-(triflormetyl)pyridin-2-carboxamit (V) với độ tinh khiết 95 % diện tích (HPLC) được khuấy trong 22,5 ml hỗn hợp gồm nước và isopropanol với tỷ lệ 1:1 (thể tích) trong 2 h ở 20 °C. Tiếp theo, lọc huyền phù này và sản phẩm rửa bằng 4 ml cùng loại hỗn hợp dung môi. Sản phẩm kết tủa được sấy khô trong lò sấy ở 50 °C trong chân không (<100 mbar).

Hiệu suất: 6,8 g (90,7 %, độ tinh khiết > 98 % diện tích HPLC)

HPLC (Phương pháp A): Rt = 5,8 phút.

MS (ESIpos): m/z = 365 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-4): δ [ppm]= 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H),

8,17 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 12,97 (br s, 1H).

Tiến hành kết hợp biên thể #4 và #5 với quy mô 44 kg (xem Bảng 4 dưới đây).

Bảng 4: Sản xuất hợp chất có công thức (V) theo quy trình của biến thể #4 và #5

Mẻ số	Hiệu suất	Hàm lượng (thử nghiệm về việc sử dụng)
1	38,4 kg 79 %	95,9 %
2	33,6 kg 76 %	96,0 %

Ví dụ 3

N-{6-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (I)

Biến thể #1

Biến thể này được sử dụng để sản xuất kỹ thuật mẻ với quy mô kg và theo quy trình được mô tả trong WO2016/083433.

2,5 kg (6,86 mol) N-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (V) được tạo huyền phù trong 33 l (28,6 kg) toluen. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và khoảng 8 l toluen được chưng cất ra khỏi hỗn hợp. Hỗn hợp này được làm mát xuống 90 °C và 44 g (0,34 mol) N,N-diisopropyletylamin được cho vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút nữa ở 90 °C trước khi 1,17 kg (10,98 mmol) metyl vinyl sulfon được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được giữ ở 112 °C (nhiệt độ hồi lưu toluen) và khuấy trong ít nhất 72 h. Hỗn hợp này được làm mát xuống 20 °C. Tiếp theo, gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ hồi lưu và 8 l toluen được chưng cất ra khỏi hỗn hợp. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này xuống 70 °C và 12,6 kg metyl *tert*-butyl ete (MTBE) được bổ sung trong vòng 30 phút. Hỗn hợp này được làm mát xuống 20 °C trong vòng 2 h và khuấy ở 20 °C qua đêm. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này xuống 0 °C và khuấy trong 1 h. Chất kết tủa được lọc ra và rửa hai lần bằng 3 l MTBE lạnh. Sản phẩm dạng tinh thể được sấy khô trong lò ở 50 °C trong chân không.

Hiệu suất: 2,39 kg (73,9 %, độ tinh khiết: 97,8 % diện tích HPLC)

HPLC (Phương pháp B): $R_t = 3,07$ phút,

MS (ESI pos): $m/z = 471$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,63 (s, 6 H), 2,90 (s, 3 H), 3,85 (t, 2 H), 4,86 (t, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,13 - 8,19 (m, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,41 - 8,48 (m, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H).

Bảng 5: Hiệu suất và độ tinh khiết (theo % sau khi HPLC) thu được cho ba mẻ của hợp chất (I) từ hợp chất (V)

Nguyên liệu ban đầu (V) Lượng [kg]	Sản phẩm (I) Hiệu suất [kg], [%]	Sản phẩm (I) Độ tinh khiết [% diện tích] (HPLC)*
2,50	2,47, 76,5	97,4
2,50	2,32, 71,4	97,2
2,50	2,39, 73,9 (đã mô tả)	97,8 (đã mô tả)

*
Phương
pháp B

Để thu được các chất có độ tinh khiết rất cao và với dạng tinh thể đã định (đa hình B), đưa vào bước tinh chế bổ sung.

1,85 kg N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (I) thô được hoà tan trong 36,6 kg (46,3 l) axeton ở nhiệt độ môi trường. Dung dịch thu được được cho vào etanol hồi lưu trong 2,5 h. Trong quá trình bổ sung, 54 l dung môi được chưng cất ra và nhiệt độ bên trong đạt đến 63 °C. Bổ sung một lượng 20,8 l etanol nữa và 27 l dung môi được chưng cất ra khỏi hỗn hợp. Ngoài ra, bổ sung một lượng 10,2 l etanol nữa và 9,3 l được chưng cất ra khỏi hỗn hợp. Cuối cùng, bổ sung một lượng 10,2 l etanol nữa và 10,2 l dung môi được

chưng cất ra khỏi hỗn hợp. Hỗn hợp này được làm mát xuống 20 °C trong vòng 3 h và khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ từ 0-2 °C trong vòng 1,5 h và khuấy ở nhiệt độ này trong 3 h nữa. Huyền phù này được lọc và chất kết tủa được rửa bằng 2x 0,93 l etanol lạnh. Sản phẩm được sấy khô trong lò sấy ở 50 °C trong chân không.

Hiệu suất: 1,59 kg (85,7 %, độ tinh khiết: 99,0 % diện tích HPLC)

HPLC (Phương pháp B): $R_t = 3,07$ phút,

MS (ESI pos): $m/z = 471$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,63 (s, 6 H), 2,90 (s, 3 H), 3,85 (t, 2 H), 4,86 (t, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,37 (t, 1 H), 8,41 - 8,48 (m, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H).

Bảng 6: Hiệu suất và độ tinh khiết thu được từ quy trình tổng hợp cũng như độ tinh khiết (%) sau khi HPLC đối với (I) được tổng hợp từ (V)

Nguyên liệu ban đầu: Chất thô (I) Lượng [kg], Độ tinh khiết [% diện tích] (HPLC)	Sản phẩm (I) Hiệu suất [kg], [%]	Sản phẩm (I) Độ tinh khiết [% diện tích] (HPLC)*
1,85, 97,4	1,56, 84,2	98,9
1,85, 97,2	1,59, 86,1	99,1
1,85, 97,8	1,59, 85,7 (đã mô tả)	99,0 (đã mô tả)

Biến thể #2

Biến thể này được sử dụng để sản xuất mẻ kỹ thuật với quy mô kg.

10 g (27,448 mmol) N-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-6-(triflormetyl)pyridin-2-carboxamid (V) được tạo huyền phù trong 100 ml toluen. 3,496 g (32,937 mmol) methyl vinyl sulfon được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 110 °C (nhiệt độ hồi lưu toluen) và khuấy trong ít nhất 15 h. Bổ sung một phần gồm 583 mg (5,49 mmol) methyl vinyl sulfon nữa và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 7 h ở nhiệt độ hồi lưu. Bổ sung 583 mg (5,49 mmol) methyl vinyl sulfon nữa và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong >15 h. Theo phân tích HPLC, 2,5% nguyên liệu ban đầu (V) vẫn còn trong hỗn hợp phản ứng. Độ chọn lọc N1/N2 lên đến 1:8. 30 ml toluen được chưng cất ra. Hỗn hợp này được làm mát xuống 70 °C. Ở nhiệt độ này, 70 ml MTBE được nhỏ giọt trong vòng 5 phút vào hỗn hợp này để tạo ra huyền phù. Hỗn hợp này được làm mát xuống 20 °C qua đêm. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này xuống 0 °C và khuấy trong 2 h. Chất kết tủa được lọc ra và rửa hai lần bằng 10 ml MTBE lạnh. Sản phẩm tinh thể được sấy khô trong lò sấy trong ít nhất 48 h ở 50 °C và <100 mbar.

Hiệu suất: 8,6 g (66,6 %, độ tinh khiết: 94,7 % diện tích HPLC)

HPLC (Phương pháp B): Rt = 3,07 phút,

MS (ESI pos): m/z = 471 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,63 (s, 6 H), 2,90 (s, 3 H), 3,85 (t, 2 H), 4,86 (t, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,37 (t, 1 H), 8,41 - 8,48 (m, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H).

Các mẻ ở quy mô kỹ thuật:

Theo quy trình đã mô tả trong mẻ biến thể #2 với quy mô 3,396 kg và 1,699 kg so với nguyên liệu ban đầu (V) được tạo ra:

Bảng 7: Hiệu suất của hợp chất (I) được tổng hợp từ hợp chất (V)

Nguyên liệu ban đầu (V)	Sản phẩm (I)
Lượng	Hiệu suất
3,40 kg	2,81 kg, 64,1 %
1,70 kg	1,28 kg, 58,2 %

Để sản xuất nguyên liệu loại GMP và để thu được dạng tinh thể đã định (đa hình B) để bào chế được phẩm, như viên nén, đưa vào bước tinh chế bổ sung.

1,5 kg N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (I) thô như thu được từ quy trình tổng hợp được mô tả theo Biến thể 2 được hoà tan trong 45 kg axeton và được cho qua lọc gạn (ống lọc: 3,0 μm $\rightarrow$ GMP-lọc). Dịch lọc được cô đặc và tiến hành đổi dung môi thành etanol. Do đó, etanol được bổ sung trong khi đồng thời chưng cất cho đến khi đạt được nhiệt độ bên trong là 77 °C. Dung dịch này được cô đến khoảng 6-7 thể tích etanol so với thể tích ban đầu. Hỗn hợp này được làm mát đến 20 °C và khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ này. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này xuống 0 °C và khuấy trong 3 h. Sản phẩm được lọc ra và rửa hai lần bằng 1 kg etanol lạnh. Sản phẩm được sấy khô trong lò sấy ở 60 °C trong chân không (<100 mbar).

Hiệu suất: 1370 g (91,33 %). Tương tự với quy trình đã mô tả, tiến hành ba mẻ ở quy mô kỹ thuật, xem Bảng 7.

Bảng 8: Hiệu suất của hợp chất (I) tinh chế thu được bằng quy trình tinh chế đã mô tả trên đây từ hợp chất (I) thô

Nguyên liệu ban đầu (thô I)	Sản phẩm (I tinh khiết)
[kg]	Hiệu suất [kg], [%]

1,50	1,37 (91,3 %)
2,04	1,78 (87,5 %)
2,03	1,86 (91,4 %)

Bảng 9: Dữ liệu phân tích của ba mẻ kết hợp được nêu trong Bảng 8

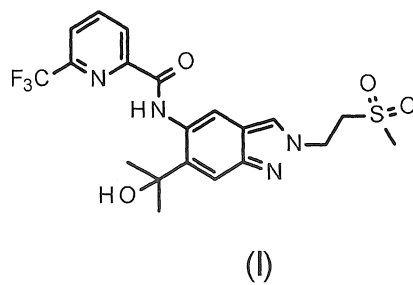
Độ tinh khiết (HPLC)*	≥ 99% (diện tích)
Hàm lượng (thử nghiệm về việc sử dụng)	≥ 97,7% (khối lượng)
Etanol	< 0,25 % (khối lượng)**
Pd	< 1 ppm

* Phương pháp B; ** GC-HS

Phổ nhiễu xạ tia X được thể hiện trên Fig.1.

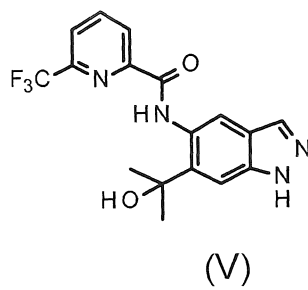
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):

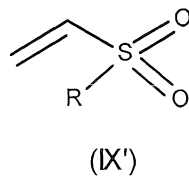


bao gồm bước (A) sau:

trong đó hợp chất có công thức (V):



được cho phản ứng với hợp chất vinyl sulfon có công thức (IX'):



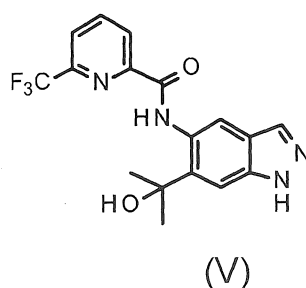
trong đó, R là nhóm methyl,

tùy ý trong dung môi hydrocacbon thơm, như toluen, tốt hơn là ở nhiệt độ hồi lưu của dung môi này,

nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (I).

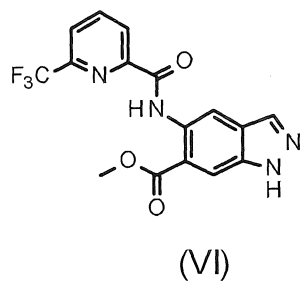
2. Quy trình theo điểm 1, trong đó dung môi hydrocacbon thơm này là toluen.

3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất có công thức (V):



được điều chế theo bước (B) sau:

trong đó hợp chất có công thức (VI):

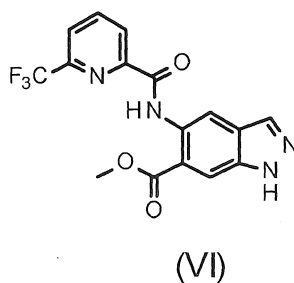


được cho phản ứng với chất metyl hoá khử, như chất metyl kim loại, như metylmagie halogenua, như metylmagie clorua,

tùy ý với sự có mặt của halogenua kim loại kiềm, như lithi clorua,

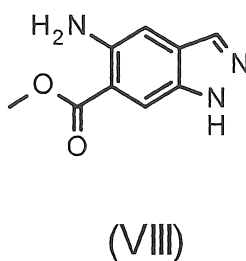
nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (V).

4. Quy trình theo điểm 1, 2 hoặc 3, trong đó hợp chất có công thức (VI):

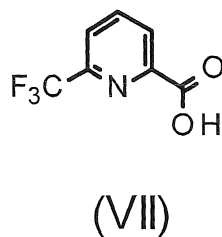


được điều chế theo bước (C) sau:

trong đó hợp chất có công thức (VIII):



được cho phản ứng với hợp chất có công thức (VII):

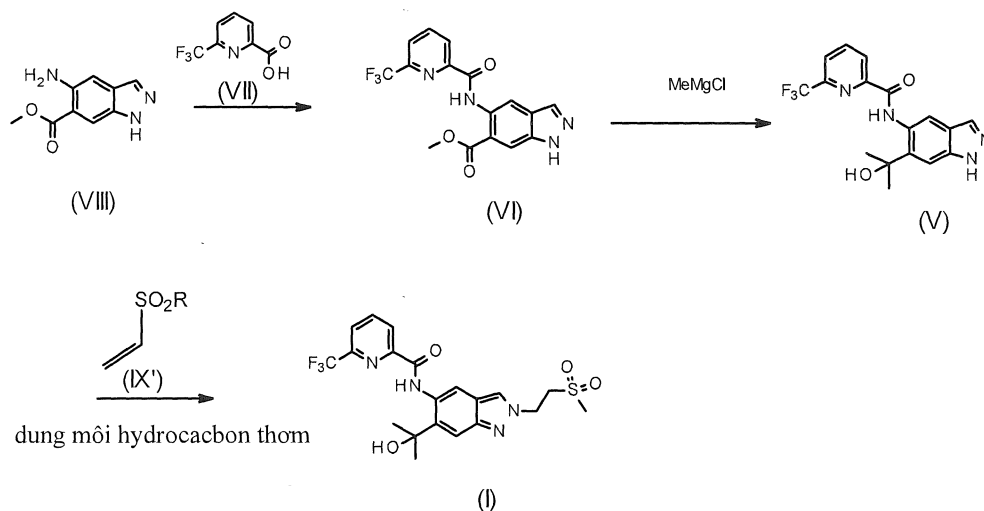


tùy ý với sự có mặt của bazơ hữu cơ, đặc biệt là bazơ hữu cơ yếu, như amin bậc ba, như N,N-diisopropyletylamin,

tùy ý với sự có mặt của chất liên hợp, như 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (T3P),

nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (VI).

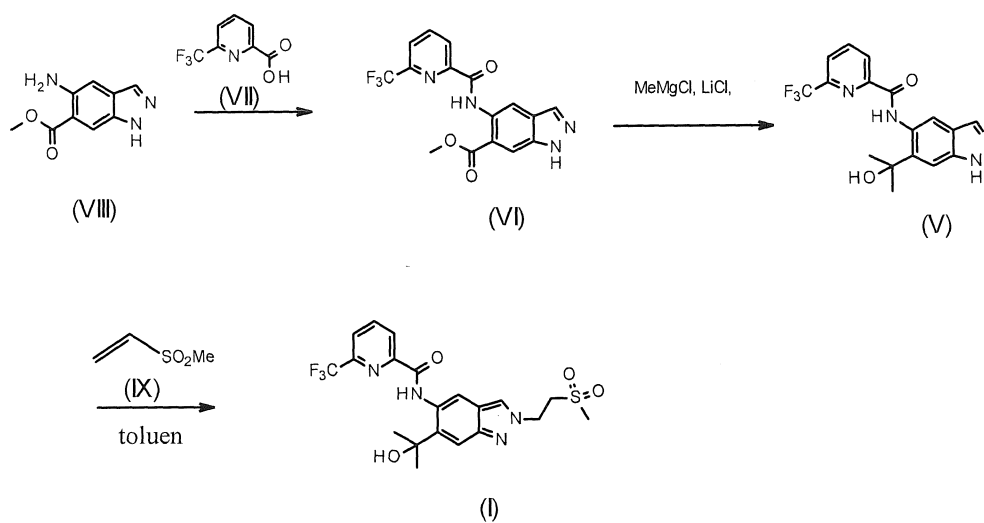
5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hợp chất có công thức (I) được điều chế nhờ các bước sau được chỉ ra trên Sơ đồ IA dưới đây:



Sơ đồ IA,

trong đó, R và dung môi hydrocarbon thơm là như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4.

6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó hợp chất có công thức (I) được điều chế nhờ các bước sau được chỉ ra trên Sơ đồ I dưới đây:



Sơ đồ I.

7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó hợp chất có công thức (I) được tinh chế bằng cách kết tinh hoá, đặc biệt là từ dung môi như etanol hoặc isopropanol.

TGVN – B2195-4515HNPT

8. Quy trình theo điểm 7, trong đó dung môi là etanol.
9. Quy trình theo điểm 7, trong đó dung môi là isopropanol.

FIG. 1 Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột của dạng đa hình B của hợp chất (I)

