

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 801 800**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

**A61P 27/00** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2017 PCT/EP2017/059748**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.11.2017 WO17186693**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2017 E 17719256 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 3448849**

54 Título: **Síntesis de indazoles**

30 Prioridad:

**29.04.2016 EP 16167650**

**29.04.2016 EP 16167649**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**13.01.2021**

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT  
(100.0%)**

**Müllerstrasse 178  
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**THALER, TOBIAS;  
PLATZEK, JOHANNES y  
GUIMOND, NICOLAS**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

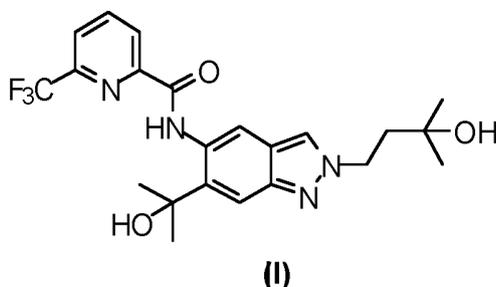
ES 2 801 800 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

## Síntesis de indazoles

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para la preparación de un indazol 2-sustituido con la siguiente estructura:



5

También se describe una forma de aguja cristalina novedosa de dicho indazol 2-sustituido y novedosos compuestos intermedios. La invención también se refiere al uso de los compuestos intermedios para la preparación de dicho indazol 2-sustituido. La presente invención se refiere a la preparación del indazol sustituido de fórmula (I) que inhibe la quinasa 4 asociada al receptor de interleucina 1 (IRAK4).

10 La IRAK4 (quinasa 4 asociada al receptor de interleucina 1) cumple una función fundamental en la activación del sistema inmunitario. Por lo tanto, esta quinasa es una molécula diana terapéutica importante para el desarrollo de sustancias inhibidoras de la inflamación. La IRAK4 se expresa mediante una multitud de células y media la transducción de señal de los receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés), excepto TLR3, y los receptores de la familia de interleucina (IL)-1 $\beta$  que consisten en IL-1R (receptor), IL-18R, IL-33R e IL-36R (Janeway y Medzhitov, Annu. Rev. Immunol., 2002; Dinarello, Annu. Rev. Immunol., 2009; Flannery y Bowie, Biochemical Pharmacology, 2010).

15

Ni los ratones de inactivación génica ni las células humanas de pacientes que carecen de IRAK4 reaccionan a la estimulación producida por TLR (excepto TLR3) y la familia IL-1 $\beta$  (Suzuki, Suzuki, y col., Nature, 2002; Davidson, Currie, y col., The Journal of Immunology, 2006; Ku, von Bernuth, y col., JEM, 2007; Kim, Staschke, y col., JEM, 2007).

20

La unión de los ligandos de TLR o los ligandos de la familia IL-1 $\beta$  al respectivo receptor conduce al reclutamiento y a la unión de MyD88 [gen responsable de la diferenciación primaria mieloide (88)] al receptor. Como resultado, MyD88 interactúa con IRAK4, dando como resultado la formación de un complejo activo que interactúa con y activa las quinasas IRAK1 o IRAK2 (Kollewe, Mackensen, y col., Journal of Biological Chemistry, 2004; Precious y col., J. Biol. Chem., 2009). Como resultado de esto, la vía de señalización del NF (factor nuclear)- $\kappa$ B y la vía de señalización de MAPK (proteína quinasa activada por mitógenos) se activa (Wang, Deng, y col., Nature, 2001). La activación tanto de la vía de señalización de NF- $\kappa$ B como de la vía de señalización de MAPK conduce a procedimientos asociados con diferentes procedimientos inmunitarios. Por ejemplo, existe una expresión aumentada de diversas moléculas de señal inflamatorias y enzimas tales como las citocinas, las quimiocinas y COX-2 (ciclooxigenasa-2), y un aumento en la estabilidad de ARNm de los genes asociados a la inflamación, por ejemplo COX-2, IL-6, IL-8 (Holtmann, Enninga, y col., Journal of Biological Chemistry, 2001; Datta, Novotny, y col., The Journal of Immunology, 2004). Adicionalmente, los procedimientos pueden asociarse a la proliferación y la diferenciación de tipos de células particulares, por ejemplo monocitos, macrófagos, células dendríticas, células T y células B (Wan, Chi, y col., Nat Immunol, 2006; McGettrick y J. O'Neill, British Journal of Haematology, 2007).

25

30

La función central de IRAK4 en la patología de diversos trastornos inflamatorios se ha demostrado ya mediante comparación directa de los ratones tipo silvestre (TS) con animales genéticamente modificados que tienen una forma inactivada por quinasa de IRAK4 (IRAK4 KDKI, por sus siglas en inglés). Los animales IRAK4 KDKI tienen un cuadro clínico mejorado en el modelo animal de esclerosis múltiple, aterosclerosis, infarto de miocardio y enfermedad de Alzheimer (Rekhter, Staschke, y col., Biochemical and Biophysical Research Communication, 2008; Maekawa, Mizue, y col., Circulation, 2009; Staschke, Dong, y col., The Journal of Immunology, 2009; Kim, Febbraio, y col., The Journal of Immunology, 2011; Cameron, Tse, y col., The Journal of Neuroscience, 2012). Adicionalmente, se descubrió que la eliminación de IRAK4 en el modelo animal protege contra la miocarditis inducida por virus, una reacción antivírica mejorada con inflamación sistémica reducida de manera simultánea (Valaperti, Nishii, y col., Circulation, 2013). También se ha demostrado que la expresión de IRAK4 se correlaciona con el grado de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (Sun, Yang, y col., PLoS ONE, 2014).

35

40

Además de la función esencial de IRAK4 en la inmunidad congénita, también hay indicios de que IRAK4 influye en la diferenciación de lo que se llaman las células T Th17, componentes de la inmunidad adaptativa. En ausencia de la actividad de quinasa IRAK4, se generan menos células T productoras de IL-17 (células T Th 17) en comparación con los ratones TS. La inhibición de IRAK4 por lo tanto es apropiada para la profilaxis y/o el tratamiento de aterosclerosis, diabetes tipo 1, artritis reumatoide, espondiloartritis, lupus eritematoso, psoriasis, vitíligo, enfermedad de inflamación intestinal crónica y trastornos víricos, por ejemplo VIH (virus de inmunodeficiencia humana), virus de la hepatitis

45

(Staschke, y col., *The Journal of Immunology*, 2009; Zambrano-Zaragoza, y col., *International Journal of Inflammation*, 2014).

Debido a la función central de IRAK4 en la cascada de señal mediada por MyD88 de los TLR (excepto TLR3) y la familia del receptor de IL-1, la inhibición de IRAK4 puede utilizarse para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos mediados por los receptores mencionados. Los TLR y también los componentes de la familia del receptor de IL-1 están implicados en la patogénesis de artritis reumatoide, síndrome metabólico, diabetes, osteoartritis, síndrome de Sjögren y sepsis (Scanzello, Plaas, y col. *Curr Opin Rheumatol*, 2008; Roger, Froidevaux, y col. *PNAS*, 2009; Gambuzza, Licata, y col., *Journal of Neuroimmunology*, 2011; Fresno, *Archives Of Physiology And Biochemistry*, 2011; Volin y Koch, *J Interferon Cytokine Res*, 2011; Akash, Shen, y col., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012; Goh y Midwood, *Rheumatology*, 2012; Dasu, Ramirez, y col., *Clinical Science*, 2012; Ramirez y Dasu, *Curr Diabetes Rev*, 2012; Li, Wang, y col., *Pharmacology & Therapeutics*, 2013; Sedimbi, Hagglof, y col., *Cell Mol Life Sci*, 2013; Talabot-Aye, y col., *Cytokine*, 2014). Las enfermedades cutáneas tales como psoriasis, dermatitis atópica, síndrome de Kindler, dermatitis alérgica de contacto, acné inverso y acné vulgar se asocian a la vía de señalización de TLR mediada por IRAK4 (Gilliet, Conrad, y col., *Archives of Dermatology*, 2004; Niebuhr, Langnickel, y col., *Allergy*, 2008; Miller, *Adv Dermatol*, 2008; Terhorst, Kalali, y col., *Am J Clin Dermatol*, 2010; Viguier, Guigue, y col., *Annals of Internal Medicine*, 2010; Cevikbas, Steinhoff, *J Invest Dermatol*, 2012; Minkis, Aksentijevich, y col., *Archives of Dermatology*, 2012; Dispenza, Wolpert, y col., *J Invest Dermatol*, 2012; Minkis, Aksentijevich, y col., *Archives of Dermatology*, 2012; Gresnigt y van de Veerdonk, *Seminars in Immunology*, 2013; Selway, Kurczab, y col., *BMC Dermatology*, 2013; Sedimbi, Hagglof, y col., *Cell Mol Life Sci*, 2013; Wollina, Koch, y col. *Indian Dermatol Online*, 2013; Foster, Baliwag, y col., *The Journal of Immunology*, 2014).

Los trastornos pulmonares tales como fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión pulmonar aguda (LPA), enfermedad pulmonar intersticial (EPI), sarcoidosis e hipertensión pulmonar también muestran asociación con diversas rutas de señalización mediadas por TLR. La patogénesis de los trastornos pulmonares puede estar indistintamente mediada o no mediada por procedimientos infecciosos (Ramirez Cruz, Maldonado Bernal, y col., *Rev Alerg Mex*, 2004; Jeyaseelan, Chu, y col., *Infection and Immunity*, 2005; Seki, Tasaka, y col., *Inflammation Research*, 2010; Xiang, Fan, y col., *Mediators of Inflammation*, 2010; Margaritopoulos, Antoniou, y col., *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 2010; Hilberath, Carlo, y col., *The FASEB Journal*, 2011; Nadigel, Prefontaine, y col., *Respiratory Research*, 2011; Kovach and Standiford, *International Immunopharmacology*, 2011; Bauer, Shapiro, y col., *Mol Med*, 2012; Deng, Yang, y col., *PLoS One*, 2013; Freeman, Martinez, y col., *Respiratory Research*, 2013; Dubaniewicz, A., *Human Immunology*, 2013). Los TLR y también los miembros de la familia de IL-1R también están implicados en la patogénesis de otros trastornos inflamatorios tales como enfermedad de Behçet, gota, lupus eritematoso, enfermedad de Still en la adultez y enfermedades inflamatorias crónicas del intestino tales como colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, y el rechazo a los trasplantes, y así la inhibición de IRAK4 aquí es un enfoque terapéutico apropiado (Liu-Bryan, Scott, y col., *Arthritis & Rheumatism*, 2005; Christensen, Shupe, y col., *Immunity*, 2006; Cario, *Inflammatory Bowel Diseases*, 2010; Nickerson, Christensen, y col., *The Journal of Immunology*, 2010; Rakoff-Nahoum, Hao, y col., *Immunity*, 2006; Heimesaat, Fischer, y col., *PLoS ONE*, 2007; Kobori, Yagi, y col., *J Gastroenterol*, 2010; Shi, Mucsi, y col., *Immunological Reviews*, 2010; Leventhal y Schropel, *Kidney Int*, 2012; Chen, Lin, y col., *Arthritis Res Ther*, 2013; Hao, Liu, y col., *Curr Opin Gastroenterol*, 2013; Kreisel y Goldstein, *Transplant International*, 2013; Li, Wang, y col., *Pharmacology & Therapeutics*, 2013; Walsh, Carthy, y col., *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2013; Zhu, Jiang, y col., *Autoimmunity*, 2013; Yap y Lai, *Nephrology*, 2013). Debido al mecanismo de acción del compuesto de fórmula (I), también son apropiados para su uso profiláctico y/o terapéutico de los trastornos mediados por la familia de TLR e IL-1R, endometriosis y aterosclerosis (Akoum, Lawson, y col., *Human Reproduction*, 2007; Allhorn, Boing, y col., *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2008; Lawson, Bourcier, y col., *Journal of Reproductive Immunology*, 2008; Seneviratne, Sivagurunathan, y col., *Clinica Chimica Acta*, 2012; Sikora, Mielczarek-Palacz, y col., *American Journal of Reproductive Immunology*, 2012; Falck-Hansen, Kassiteridi, y col., *International Journal of Molecular Sciences*, 2013; Khan, Kitajima, y col., *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2013; Santulli, Borghese, y col., *Human Reproduction*, 2013; Sedimbi, Hagglof, y col., *Cell Mol Life Sci*, 2013).

Además de los trastornos ya mencionados, los procedimientos de TLR mediados por IRAK4 se han descrito en la patogénesis de los trastornos oftálmicos tales como isquemia retiniana, queratitis, conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis seca, degeneración macular y uveítis (Kaarniranta y Salminen, *J Mol Med (Berl)*, 2009; Sun y Pearlman, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2009; Redfern y McDermott, *Experimental Eye Research*, 2010; Kezic, Taylor, y col., *J Leukoc Biol*, 2011; Chang, McCluskey, y col., *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 2012; Guo, Gao, y col., *Immunol Cell Biol*, 2012; Lee, Hattori, y col., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012; Qi, Zhao, y col., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2014).

Debido a la función central de IRAK4 en los procedimientos mediados por TLR, la inhibición de IRAK4 también permite el tratamiento y/o la prevención de trastornos cardiovasculares y neurológicos, por ejemplo daño por reperfusión de miocardio, infarto de miocardio, hipertensión (Oyama, Blais, y col., *Circulation*, 2004; Timmers, Sluijter, y col., *Circulation Research*, 2008; Fang y Hu, *Med Sci Monit*, 2011; Bijani, *International Reviews of Immunology*, 2012; Bomfim, Dos Santos, y col., *Clin Sci (Lond)*, 2012; Christia y Fintervalogiannis, *European Journal of Clinical Investigation*, 2013; Thompson y Webb, *Clin Sci (Lond)*, 2013;), y también enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, traumatismo craneocerebral y enfermedad de Parkinson (Brough, Tyrrell, y col., *Trends in Pharmacological Sciences*, 2011; Carty y Bowie, *Biochemical Pharmacology*, 2011; Denes, Kitazawa, Cheng, y col.,

The Journal of Immunology, 2011; Lim, Kou, y col., The American Journal of Pathology, 2011; Béraud y Maguire-Zeiss, Parkinsonism & Related Disorders, 2012; Denes, Wilkinson, y col., Disease Models & Mechanisms, 2013; Noelker, Morel, y col., Sci. Rep., 2013; Wang, Wang, y col., Stroke, 2013).

Debido a la implicación de las señales de TLR y las señales mediadas por la familia del receptor de IL-1 por medio de IRAK4 en el caso del prurito o el dolor, por ejemplo dolor producido por cáncer, dolor postoperatorio, dolor inducido por inflamación y crónico, puede suponerse que haya efecto terapéutico en las indicaciones mencionadas a través de la inhibición de IRAK4 (Wolf, Livshits, y col., Brain, Behavior, and Immunity, 2008; Kim, Lee, y col., Toll-like Receptors: Roles in Infection and Neuropathology, 2009; del Rey, Apkarian, y col., Annals of the New York Academy of Sciences, 2012; Guerrero, Cunha, y col., European Journal of Pharmacology, 2012; Kwok, Hutchinson, y col., PLoS ONE, 2012; Nicotra, Loram, y col., Experimental Neurology, 2012; Chopra y Cooper, J Neuroimmune Pharmacol, 2013; David, Ratnayake, y col., Neurobiology of Disease, 2013; Han, Zhao, y col., Neuroscience, 2013; Liu y Ji, Pflugers Arch., 2013; Stokes, Cheung, y col., Journal of Neuroinflammation, 2013; Zhao, Zhang, y col., Neuroscience, 2013; Liu, Y. Zhang, y col., Cell Research, 2014).

Esto también se aplica a algunos trastornos oncológicos. Los linfomas particulares, por ejemplo ABC-DLBCL (linfoma de células B de células grandes difusas de células B activadas), linfoma de células del manto y enfermedad de Waldenström, y también leucemia linfática crónica, melanoma y carcinoma de células hepáticas, se caracterizan por mutaciones en MyD88 o cambios en la actividad de MyD88 que pueden tratarse mediante un inhibidor de IRAK4 (Ngo, Young, y col., Nature, 2011; Puente, Pinyol, y col., Nature, 2011; Srivastava, Geng, y col., Cancer Research, 2012; Treon, Xu, y col., New England Journal of Medicine, 2012; Choi, Kim, y col., Human Pathology, 2013; (Liang, Chen, y col., Clinical Cancer Research, 2013). Además, MyD88 cumple una función importante en los tumores dependientes de ras, y así los inhibidores de IRAK4 también son apropiados para el tratamiento de los mismos (Kfoury, A., K. L. Corf, y col., Journal of the National Cancer Institute, 2013).

Los trastornos inflamatorios tales como CAPS (del inglés, síndromes periódicos asociados a criopirina) que incluyen los síndromes FCAS (del inglés, síndrome autoinflamatorio inducido por el frío), MWS (del inglés, síndrome de Muckle-Wells), NOMID (del inglés, enfermedad inflamatoria crónica multisistema) y CONCA (del inglés infantil crónico, neurológico, cutáneo y articular); FMF (del inglés, fiebre del mediterráneo hereditaria), HIDS (del inglés, síndrome de hiper-IgD), TRAPS (del inglés, síndrome periódico asociado al receptor 1 del factor de necrosis tumoral), artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still de aparición en adultos, enfermedad de Adamantiades-Behçet, artritis reumatoide, osteoartritis, queratoconjuntivitis seca y síndrome de Sjögren, se tratan mediante el bloqueo de la ruta de señalización de IL-1; por lo tanto aquí, también, un inhibidor de IRAK4 es apropiado para el tratamiento de las enfermedades mencionadas (Narayanan, Corrales, y col., Cornea, 2008; Henderson y Goldbach-Mansky, Clinical Immunology, 2010; Dinarello, European Journal of Immunology, 2011; Gul, Tugal-Tutkun, y col., Ann Rheum Dis, 2012; Pettersson, Annals of Medicine, 2012; Ruperto, Brunner, y col., New England Journal of Medicine, 2012; Nordström, Knight, y col., The Journal of Rheumatology, 2012; Vijmasi, Chen, y col., Mol Vis, 2013; Yamada, Arakaki, y col., Opinion on Therapeutic Targets, 2013). El ligando de IL-33, IL-33, está involucrado en particular en la patogénesis de la insuficiencia renal aguda, y de este modo la inhibición de IRAK4 para la profilaxis y/o el tratamiento es un enfoque terapéutico apropiado (Akçay, Nguyen, y col., Journal of the American Society of Nephrology, 2011). Los componentes de la familia del receptor de IL-1 están asociados al infarto de miocardio, diferentes trastornos pulmonares tales como asma, EPOC, neumonía intersticial idiopática, rinitis alérgica, fibrosis pulmonar y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS) y de este modo se espera acción profiláctica y/o terapéutica en las indicaciones mencionadas a través de la inhibición de IRAK4 (Kang, Homer, y col., The Journal of Immunology, 2007; Imaoka, Hoshino, y col., European Respiratory Journal, 2008; Couillin, Vasseur, y col., The Journal of Immunology, 2009; Abbate, Kontos, y col., The American Journal of Cardiology, 2010; Lloyd, Current Opinion in Immunology, 2010; Pauwels, Bracke, y col., European Respiratory Journal, 2011; Haenuki, Matsushita, y col., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012; Yin, Li, y col., Clinical & Experimental Immunology, 2012; Abbate, Van Tassell, y col., The American Journal of Cardiology, 2013; Alexander-Brett, y col., The Journal of Clinical Investigation, 2013; Bunting, Shadie, y col., BioMed Research International, 2013; Byers, Alexander-Brett, y col., The Journal of Clinical Investigation, 2013; Kawayama, Okamoto, y col., J Interferon Cytokine Res, 2013; Martínez-González, Roca, y col., American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2013; Nakanishi, Yamaguchi, y col., PLoS ONE, 2013; Qiu, Li, y col., Immunology, 2013; Li, Guabiraba, y col., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014; Saluja, Ketelaar, y col., Molecular Immunology, 2014).

La técnica anterior desvela una gran cantidad de inhibidores de IRAK4 (véase, por ejemplo, Annual Reports in Medicinal Chemistry (2014), 49, 117 - 133).

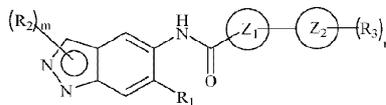
Los documentos US8293923 y US20130274241 desvelan inhibidores de IRAK4 que tienen una estructura de indazol 3-sustituido. No existe descripción de los indazoles 2-sustituidos.

Los documentos WO2013/106254 y WO2011/153588 desvelan derivados de indazol 2,3-disustituidos.

El documento WO2007/091107 describe derivados de indazol 2-sustituidos para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne. Los compuestos desvelados no tienen sustitución de 6-hidroxiálquilo.

El documento WO2015/091426 describe indazoles, el grupo alquilo de los mismos sustituido en la posición 2 por una estructura carboxamida.

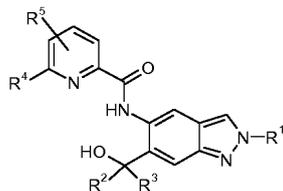
El documento WO2015/104662 desvela compuestos indazol de fórmula (I)



(I)

5 que son terapéuticamente útiles como inhibidor de quinasa, en particular inhibidores de IRAK4, y las sales o los estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos que son útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades o trastornos, en particular su uso en enfermedades o trastornos mediados por la enzima quinasa, en particular la enzima IRAK4.

El documento WO2016/083433, publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, describe novedosos indazoles sustituidos de la siguiente fórmula



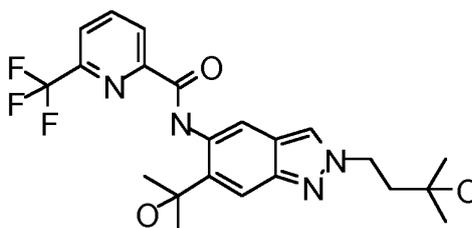
10 los procedimientos para la producción de los mismos, el uso de los mismos solos o en combinaciones para tratar y/o prevenir enfermedades, y el uso de los mismos para producir fármacos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular para tratar y/o prevenir endometriosis y el dolor asociado a la endometriosis y otros síntomas asociados a la endometriosis tales como dismenorrea, dispareunia, disuria y disquecia, linfomas, artritis reumatoide, espondiloartritis (en particular espondiloartritis psoriásica y enfermedad de Bekheterev), lupus eritematoso, esclerosis múltiple, degeneración macular, EPOC, gota, enfermedades de hígado graso, resistencia a la insulina, enfermedades tumorales y psoriasis.

El inhibidor de IRAK4 novedoso será especialmente apropiado para el tratamiento y para la prevención de trastornos proliferativos e inflamatorios caracterizados por un sistema inmunitario que reacciona en exceso. Debe hacerse mención especial aquí a los trastornos inflamatorios de la piel, los trastornos cardiovasculares, los trastornos pulmonares, los trastornos del ojo, los trastornos autoinmunes, los trastornos ginecológicos, especialmente endometriosis y cáncer.

Hubo que desvelar un procedimiento que permitiera la producción de indazol (I) a escala técnica con foco especial sobre los siguientes requisitos:

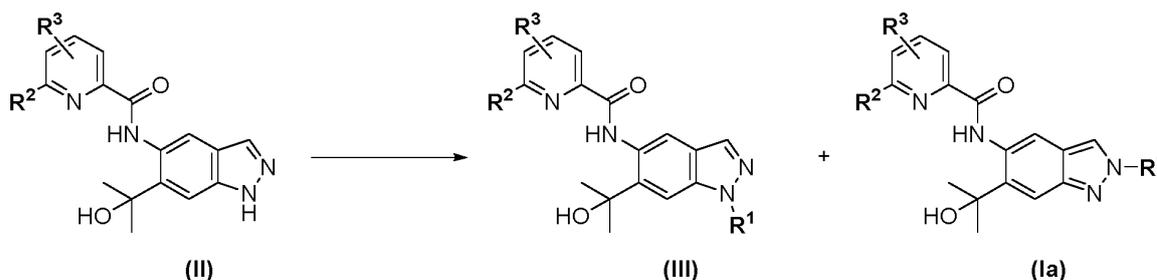
- Escala/capacidad de escala del procedimiento de fabricación
- Alta regioselectividad en la reacción de alquilación de N2
- Seguridad del procedimiento
- Velocidad de producción
- Amplia disponibilidad de los materiales de partida comerciales
- Evitar el uso de las etapas de separación cromatográfica y purificación
- Procesamiento final por medio de cristalización
- Ajuste final de la modificación polimórfica mediante el uso de disolventes de clase 3 (de acuerdo con las directrices de la FDA).

De manera notable, podría establecerse un procedimiento que cumpla con todos los requisitos mencionados anteriormente. La presente invención describe la preparación del compuesto (I) por medio de una alquilación de manera sorprendente altamente selectiva sobre N2 como etapa clave:



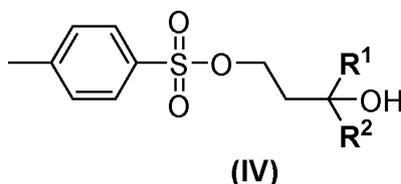
(II)

Las preparaciones de indazoles sustituidos con N2 se han descrito en las referencias bibliográficas, por ejemplo, en M.-H. Lin, H.-J. Liu, W.-C. Lin, C.-K. Kuo, T.-H. Chuang, *Org. Biomol. Chem.* 2015, 13, 11376. Estos procedimientos, sin embargo, tienen desventajas considerables que los hacen inadecuados para la escala técnica. Es posible preparar selectivamente los indazoles sustituidos con N2 por medio de secuencias complejas de las etapas de síntesis, las cuales no implican una etapa de alquilación directa. Estas secuencias, sin embargo, son extensas y tediosas e implican pérdidas considerables que finalmente producen un rendimiento total bajo. Por lo tanto, las vías de síntesis que permiten una preparación directa de indazoles sustituidos con N2 a partir de precursores 1H-indazol por medio de alquilación directa y selectiva en N2 son las más interesantes. En el intento de alquilar directamente el precursor de 1H-indazol de fórmula genérica (II), generalmente se obtiene una mezcla hecha con los regioisómeros alquilados en N1 (III) y N2 (Ia).



El indazol y sus derivados, una clase típica de N-heterociclos aromáticos, han destacado interés significativo en la química sintética y medicinal debido a sus diversas actividades biológicas. Adicionalmente, podría accederse a diversas estructuras heterocíclicas a partir de los carbenos N-heterocíclicos derivados de indazol. Entre los indazoles, los indazoles sustituidos con N1/N2 se usan ampliamente como fármacos contra el cáncer, antiinflamatorios, anti-VIH y antimicrobianos. Generalmente, la síntesis de indazoles sustituidos con N2 implica procedimientos de ciclación a partir de materiales de partida misceláneos. Desafortunadamente, las metodologías generales permanecen escasas en las referencias bibliográficas. En las mismas, solo se obtuvieron rendimientos moderados.

Con respecto al estado actual de la tecnología, se conocen diversas publicaciones y se discutirán en la siguiente sección. Ninguno de los procedimientos publicados caracterizan las condiciones de reacción que conducen a una alquilación selectiva de N2 directa usando un indazol altamente funcionalizado del tipo (II) junto con un tosilato de alquilo o haluro que lleva un grupo alcohólico del tipo (IV) como agente de alquilación.



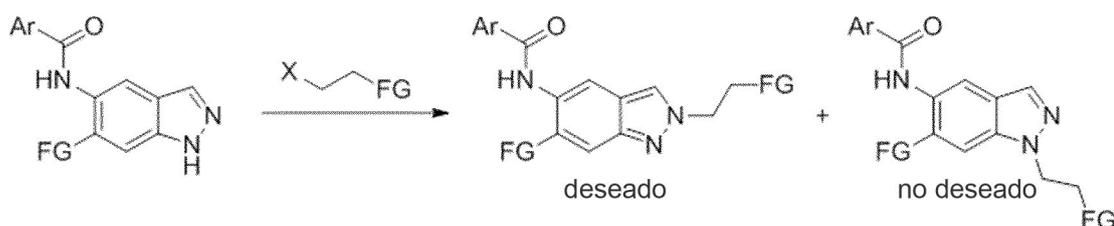
Las selectividades y/o los rendimientos son bajos. El problema de los procedimientos de la técnica anterior consiste en la limitada tolerancia del grupo funcional. De este modo, se usan solamente los agentes de alquilación relativamente sencillos que no llevan grupos funcionales lábiles y/o reactivos además del grupo saliente. Estos agentes están principalmente unidos al respectivo 1H-indazol por medio de sustitución nucleofílica de sus haluros, triflatos, tosilatos o mesilatos. Cuando se usan fracciones más funcionalizadas, el rendimiento y la selectividad aumentan de manera drástica. En la sección que sigue, se presentan los motivos por los cuales los procedimientos del arte previo no son aplicables al desafío que se presenta:

1. Documento WO 2011/043479: Las reacciones se llevan a cabo en THF a reflujo. Esto no funciona en el caso entre manos (agentes de alquilación del tipo (IV)). La preparación del triflato correspondiente a partir de, por ejemplo, el alcohol no es posible, ya que su descomposición se produce de manera instantánea. Además, se usó solamente un sustrato sencillo sin funcionalidad en la cadena lateral.
2. S. R. Baddam, N. U. Kumar, A. P. Reddy, R. Bandichhor, *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 1661: Solamente se usaron en la reacción indazoles sencillos sin grupos funcionales. Solamente se usó tricloroacetamido de metilo como agente de alquilación. Los intentos de transferir las condiciones catalizadas con ácido a la alquilación selectiva usando un agente de alquilación alcohólico funcionalizado como se representa mediante (IV) en la posición 2 de una estructura de núcleo indazol fallaron. Este procedimiento no puede escalarse fácilmente.
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: Se presenta la preparación de un éter de THP con preferencia por el N2 del indazol. Esta reacción avanza a través de un mecanismo diferente y no representa un procedimiento general, ya que el producto de éter de THP no puede convertirse fácilmente de manera adicional. Adicionalmente, se presentan procedimientos selectivos para la protección de indazoles usando derivados de p-metoxibencilo en condiciones ácidas. Los intentos por transferir estas condiciones a la alquilación selectiva usando un agente de

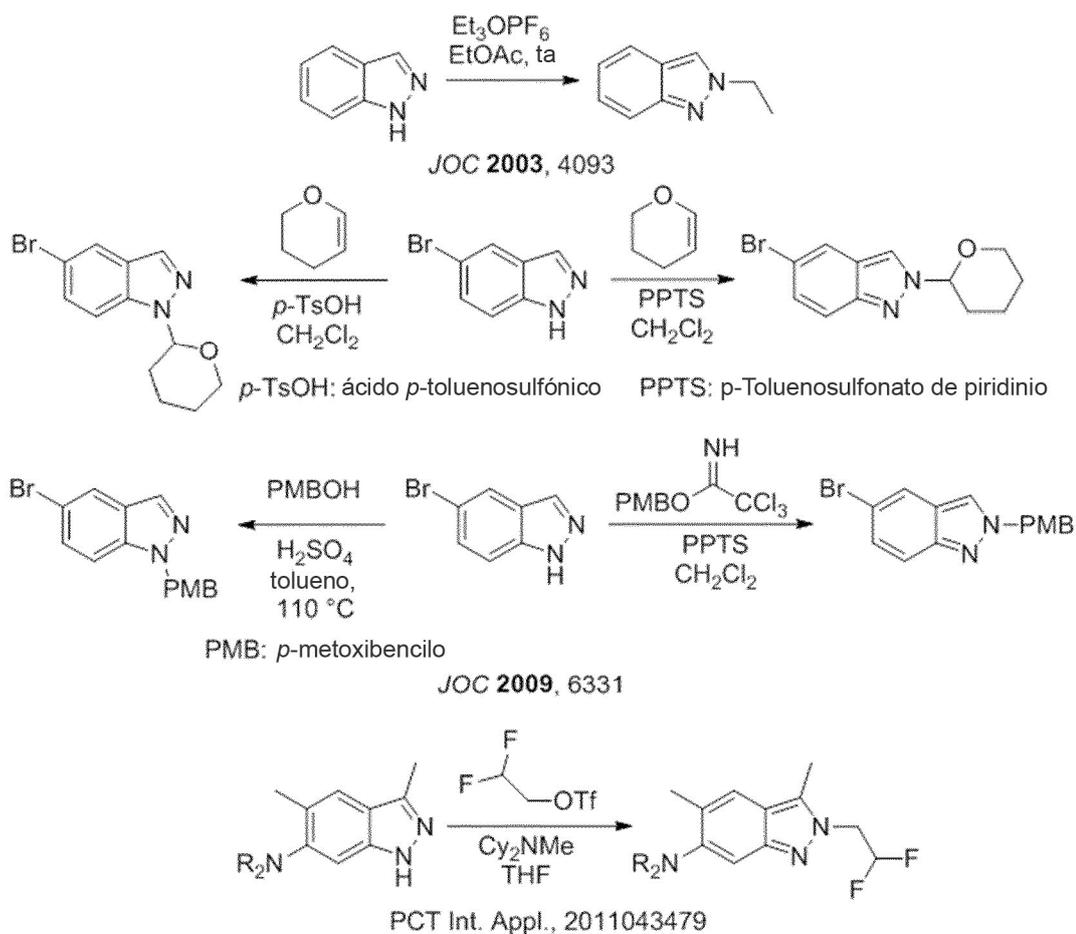
alquilación alcohólico funcionalizado como se representa por (IV) en la posición 2 de una estructura de núcleo indazol fallaron.

4. D. J. Slade, N. F. Pelz, W. Bodnar, J. W. Lampe, P. S. Watson, J. Org. Chem. 2009, 74, 6331: Protección con éter de THP o PMB usando condiciones ácidas (PPTS: para-toluensulfonato de piridinio); los intentos por transferir estas condiciones a la alquilación selectiva usando un agente de alquilación alcohólico funcionalizado como se representa mediante (IV) en la posición 2 de una estructura de núcleo indazol fallaron.

5. M. Cheung, A. Bolor, J. A. Stafford, J. Org. Chem. 2003, 68, 4093: Se usaron sales de Meerwein altamente reactivas y altamente carcinogénicas como agentes de alquilación. Este procedimiento solamente sales de Meerwein de metilo y etilo no funcionalizados sencillas. La reacción avanza en acetato de etilo polar a temperatura ambiente. Estas condiciones no pueden transferirse a la alquilación selectiva usando un agente de alquilación alcohólico funcionalizado como se representa mediante (IV) en la posición 2 de una estructura de núcleo indazol.



Esquema 1: N-alquilación de 1H-indazoles



Esquema 2: Procedimientos de N-alquilación de ndazoles de la técnica anterior

6. M.-H. Lin, H.-J. Liu, W.-C. Lin, C.-K. Kuo, T.-H. Chuang, Org. Biomol. Chem. 2015, 13, 11376: El procedimiento selectivo de N2, sin embargo, no puede escalarse con metal Ga y Al usados en cantidades estequiométricas. En las condiciones de reacción descritas, se forman los ácidos de Broensted, los cuales reaccionan con los

- 5 correspondientes metales para dar hidrógeno gaseoso. Solamente se usan sustratos relativamente sencillos como agentes de alquilación. Cuando se usan sustratos más funcionalizados, se observó una reducción significativa en el rendimiento. Los intentos por transferir estas condiciones a la alquilación selectiva usando un agente de alquilación alcohólico funcionalizado como se representa mediante (IV) en la posición 2 de una estructura de núcleo indazol fallaron.
7. G. Luo, L. Chen, G. Dubowchick, J. Org. Chem. 2006, 71, 5392: Se usó cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM-Cl) en THF para la sustitución de los indazoles sobre N2. Los intentos por transferir estas condiciones a la alquilación selectiva usando un agente de alquilación alcohólico funcionalizado como se representa mediante (IV) en la posición 2 de una estructura de núcleo indazol fallaron. Los productos correspondientes descritos en esta publicación son éteres y no están relacionados con la presente molécula diana. El uso de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM-Cl) además de cloruro de benciloximetilo (BOM-Cl) no representa una opción escalable para obtener el compuesto diana.
- 10 8. A. E. Shumeiko, A. A. Afon'kin, N. G. Pazumova, M. L. Kostrikin, Russ. J. Org. Chem. 2006, 42, 294: Solamente se usaron sustratos muy sencillos en este procedimiento. No se informa selectividad significativa. Se observó una ligera preferencia por la alquilación con N1 en el indazol.
- 15 9. G. A. Jaffari, A. J. Nunn, J. Chem. Soc. Perkin 1 1973, 2371: Se usaron sustratos muy sencillos y solamente agentes de metilación. Un sustrato más complejo como, por ejemplo, una combinación de formaldehído con metanol protonado dio como resultado solamente un producto N1 sustituido (éter).
- 10 10. V. G. Tsylin y col., Russ. J. Org. Chem. 2002, 38, 90: La reacción avanza en ácido sulfúrico y cloroformo. Estas condiciones no pueden transferirse a los indazoles 2-sustituidos. Solamente se describen las conversiones de indazoles sencillos con alcohol de adamantilo como único agente de alquilación.
- 25 11. S. K. Jains y col. RSC Advances 2012, 2, 8929: Esta publicación contiene un ejemplo de N-bencilación de los indazoles con baja selectividad hacia la sustitución con N1. Este procedimiento catalizado con KF/-alúmina no puede aplicarse a indazoles 2-sustituidos. Los intentos por transferir estas condiciones a la alquilación selectiva usando un agente de alquilación alcohólico funcionalizado como se representa por (IV) en la posición 2 de una estructura de núcleo indazol fallaron.
- 30 12. L. Gavara y col. Tetrahedron 2011, 67, 1633: Solamente se usaron sustratos relativamente sencillos. La formación de éter de THP ácido y la bencilación en THF a reflujo descritas no se aplican al presente sustrato. Los intentos por transferir estas condiciones a la alquilación selectiva usando un agente de alquilación alcohólico funcionalizado como se representa por (IV) en la posición 2 de una estructura de núcleo indazol fallaron.
- 35 13. M. Chakrabarty y col. Tetrahedron 2008, 64, 6711: La alquilación con N2 se observó pero el producto N1 alquilado se obtuvo de manera preferencial. Las condiciones descritas de uso de hidróxido de sodio acuoso y catalizador de transferencia de fases en THF no son apropiadas para lograr la alquilación selectiva en la posición 2 de los 1H-indazoles. Los intentos por transferir estas condiciones al presente sistema (IV)/(II) fallaron.
- 40 14. M. T. Reddy y col. Der Pharma Chemica 2014, 6, 411: La reacción avanza en el correspondiente agente de alquilación como disolvente. Solamente se informa el uso de bromoacetato de etilo altamente reactivo como agente de alquilación. No hay datos sobre la selectividad. Estas condiciones no son aplicables a los compuestos como los 2-indazoles. Los intentos por transferir estas condiciones a la alquilación selectiva usando un agente de alquilación alcohólico funcionalizado como se representa mediante (IV) en la posición 2 de una estructura de núcleo indazol fallaron.
- 45 15. S. N. Haydar y col. J. Med. Chem. 2010, 53, 2521: Solamente se describen los grupos alquilo no funcionalizados simples (metilo, isopropilo, isobutilo). Se usó carbonato de cesio como base y la reacción dio como resultado una mezcla de productos N1 y N2 alquilados. Estas condiciones no son apropiadas para lograr la alquilación selectiva en la posición 2 de los 1H-indazoles. Los intentos por transferir estas condiciones a la alquilación selectiva usando un agente de alquilación alcohólico funcionalizado como se representa mediante (IV) en la posición 2 de una estructura de núcleo indazol fallaron.
- 50 16. Zh. V. Chirkova y col. Russ. J. Org. Chem. 2012, 48, 1557: En este procedimiento, los sustratos relativamente sencillos se convierten con carbonato de potasio como base en DMF. Se obtienen mezclas de productos N1 y N2 alquilados. Las condiciones no son apropiadas para lograr la alquilación selectiva en la posición 2 de los 1H-indazoles. Los intentos por transferir estas condiciones a la alquilación selectiva usando un agente de alquilación alcohólico funcionalizado como se representa mediante (IV) en la posición 2 de una estructura de núcleo indazol fallaron.
- 55 17. C. Marminon y col. Tetrahedron 2007, 63, 735: El orto sustituyente R en la posición 7 en el indazol dirige la alquilación hacia N2 por medio de la protección de N1 de los ataques electrófilos. Las condiciones, el hidruro de sodio como base en THF, no son adecuadas para lograr la alquilación selectiva en la posición 2 de los 1H-indazoles y en forma preferencial generan la alquilación en N1 en ausencia de un sustituyente en la posición 7 del indazol. Los intentos por transferir estas condiciones a la alquilación selectiva usando un agente de alquilación alcohólico

funcionalizado como se representa mediante (IV) en la posición 2 de una estructura de núcleo indazol fallaron.

18. D. A. Nicewicz y col. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 6198: Solamente se usaron sustratos sencillos. Este procedimiento describe una reacción fotoquímica que no puede mejorarse fácilmente y no es aplicable a una alquilación general selectiva, directa, de los 1H-indazoles en la posición 2. Se usan derivados de estireno muy específicos en condiciones de reacción de radicales. Los intentos por transferir estas condiciones a la alquilación selectiva usando un agente de alquilación alcohólico funcionalizado como se representa mediante (IV) en la posición 2 de una estructura de núcleo indazol fallaron.

19. Togni y col. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 1059: Esta publicación describe solamente un tipo especial de sustituyente (yodo hipervalente como reactivo de trifluorometilación en combinación con acetonitrilo). Este caso especial no es general y no puede aplicarse a la síntesis de indazoles N2 alquilados del tipo (Ia) o (Va).

20. L. Salerno y col. *European J. Med. Chem.* 2012, 49, 118: Esta publicación describe la conversión de indazoles en una fusión de  $\alpha$ -bromocetona. Las condiciones de reacción no pueden transferirse a la síntesis directa y selectiva de los indazoles N2 alquilados del tipo (I). Los intentos por transferir estas condiciones a la alquilación selectiva usando un agente de alquilación alcohólico funcionalizado como se representa mediante (IV) en la posición 2 de una estructura de núcleo indazol fallaron.

21. K. W. Hunt, D. A. Moreno, N. Suiter, C. T. Clark, G. Kim, *Org. Lett.* 2009, 11, 5054: Esta publicación describe esencialmente un procedimiento de alquilación selectivo con N1 con la adición de bases diferentes. Se usaron sustratos sencillos. Los intentos por transferir estas condiciones a la alquilación selectiva usando un agente de alquilación alcohólico funcionalizado como se representa mediante (IV) en la posición 2 de una estructura de núcleo indazol fallaron.

22. J. Yang y col. *Synthesis* 2016, 48, 1139: Esta publicación describe una reacción de aza-Michael catalizada con base selectiva de N1. No se observó sustitución en N2. Los intentos por transferir estas condiciones a la alquilación selectiva usando un agente de alquilación alcohólico funcionalizado como se representa mediante (IV) en la posición 2 de una estructura de núcleo indazol fallaron.

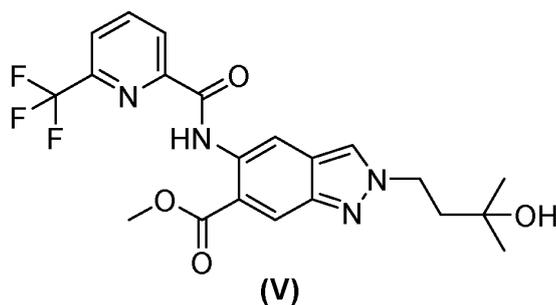
23. P. R. Kym y col. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 2339: Se describen esencialmente alquilaciones de N1. Los intentos por transferir estas condiciones a la alquilación selectiva usando un agente de alquilación alcohólico funcionalizado como se representa mediante (IV) en la posición 2 de una estructura de núcleo indazol fallaron.

24. A. J. Souers y col. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1318: Esta publicación describe el uso de carbonato de potasio como base. Este procedimiento avanza principalmente con preferencia por la sustitución en N1 y por lo tanto no es apropiado para lograr la alquilación selectiva en la posición 2 de los 1H-indazoles. Los intentos por transferir estas condiciones a la alquilación selectiva usando un agente de alquilación alcohólico funcionalizado como se representa mediante (IV) en la posición 2 de una estructura de núcleo indazol fallaron.

25. P. Bethanamudi y col. *E-Journal of Chemistry* 2012, 9, 1676: El uso de líquidos iónicos junto con carbonato de potasio como base produce mezclas de indazoles N1 y N2 alquilados con bajos rendimientos. La selectividad muestra una tendencia hacia la sustitución en N1. El uso de líquido iónico no puede transferirse al presente sistema. Los intentos por transferir estas condiciones a la alquilación selectiva usando un agente de alquilación alcohólico funcionalizado como se representa mediante (IV) en la posición 2 de una estructura de núcleo indazol fallaron.

26. S. Palit y col. *Synthesis* 2015, 3371: La reacción descrita en este documento es esencialmente no selectiva con una leve preferencia de sustitución en N1 del indazol. Solamente se usaron grupos alquilo sencillos, no funcionalizados. Se usaron hidruro de sodio y bases similarmente fuertes. Los intentos por transferir estas condiciones a la alquilación selectiva usando un agente de alquilación alcohólico funcionalizado como se representa mediante (IV) en la posición 2 de una estructura de núcleo indazol fallaron.

Se demostró que el compuesto de fórmula (I) además de su precursor (V) pueden sintetizarse de manera análoga a los procedimientos previamente publicados en las referencias bibliográficas por medio de, por ejemplo, alquilación directa con 4-bromo-2-metilbutan-2-ol usando carbonato de potasio como base junto con yoduro de potasio en DMF.



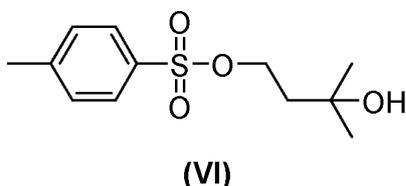
Sin embargo, una mezcla de productos N1 y N2 alquilados se obtuvo con preferencia para el regioisómero N1 (N1:N2 = aprox. 2:1). El indazol N2 alquilado deseado (V) podría obtenerse también en un bajo rendimiento como se describe en el documento WO2016/083433, publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, como se describe en el siguiente procedimiento de reacción:

5 Inicialmente, 930 mg (2,55 mmol) de 5-({6-(trifluorometil)piridin-2-il}carbonil)amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (VIIa), 1,06 g de carbonato de potasio y 212 mg de yoduro de potasio se cargaron en 9 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 15 min. Después se añadieron 0,62 ml de 4-bromo-2-metilbutan-2-ol y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se mezcló con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo, y el extracto se lavó tres veces con solución saturada de cloruro de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dio 424 mg (37 %) del compuesto del título (V).

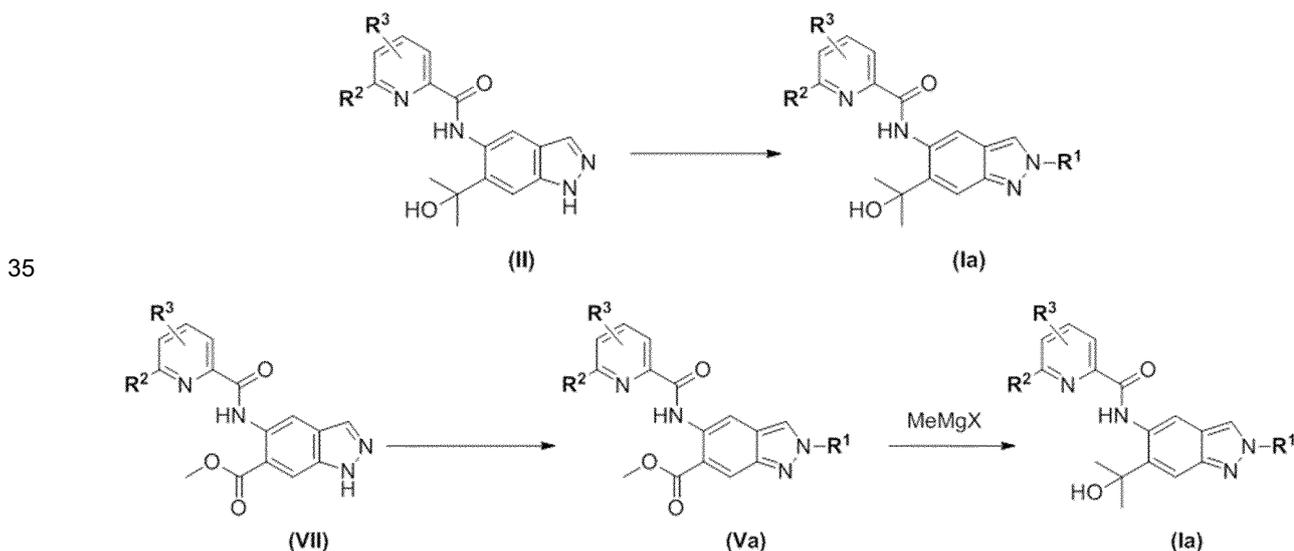
El indazol N2 alquilado deseado de fórmula (I) se obtuvo en un rendimiento incluso más bajo de (IIa), según se describe en el siguiente procedimiento de reacción:

15 Una mezcla de 500 mg (1,37 mmol) de N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (IIa), 569 mg de carbonato de potasio y 114 mg de yoduro de potasio en 5 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadieron 344 mg (1,5 equivalentes) de 4-bromo-2-metilbutan-2-ol y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 2 h. Se añadieron otros 0,5 equiv. de 4-bromo-2-metilbutan-2-ol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se mezcló con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se filtraron a través de un filtro hidrófobo y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Esto dio 100 mg de una fracción de producto que se agitó con éter dietílico. El sólido se filtró y se secó. Se obtuvieron 60 mg del compuesto del título (I). Rendimiento total: 160 mg (26 %).

25 La HPLC preparativa consuntiva demostró ser indispensable para una separación eficiente de los regioisómeros N1/N2. Este nuevo procedimiento de la invención apunta a un aumento en la eficiencia de la síntesis para el escalado y a una facilitación de las purificaciones de (I) y (V) por medio del logro de una mejor selectividad en las reacciones de alquilación en favor de la sustitución en N2, además de establecer un procedimiento seguro para la producción y la manipulación de 4-metilbencensulfonato de 3-hidroxi-3-metilbutilo (VI), el cual es propenso a descomposición a temperaturas más altas y bajo la influencia de ácido y base. Además, deben evitarse los disolventes altamente inflamables, tales como éter dietílico, los cuales no son apropiados para preparaciones a gran escala.

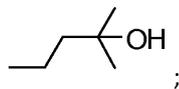


30 La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (Ia) a indistintamente a partir de la alquilación selectiva en N2 de los compuestos de fórmula general (II) o por medio de la alquilación selectiva en N2 de los compuestos de fórmula general (VII) que producen intermedios de fórmula general (Va) que se convierten en la etapa de síntesis final en los compuestos de la fórmula general (Ia) por medio de la adición de haluro de metilmagnesio.



en el que

R<sup>1</sup> es



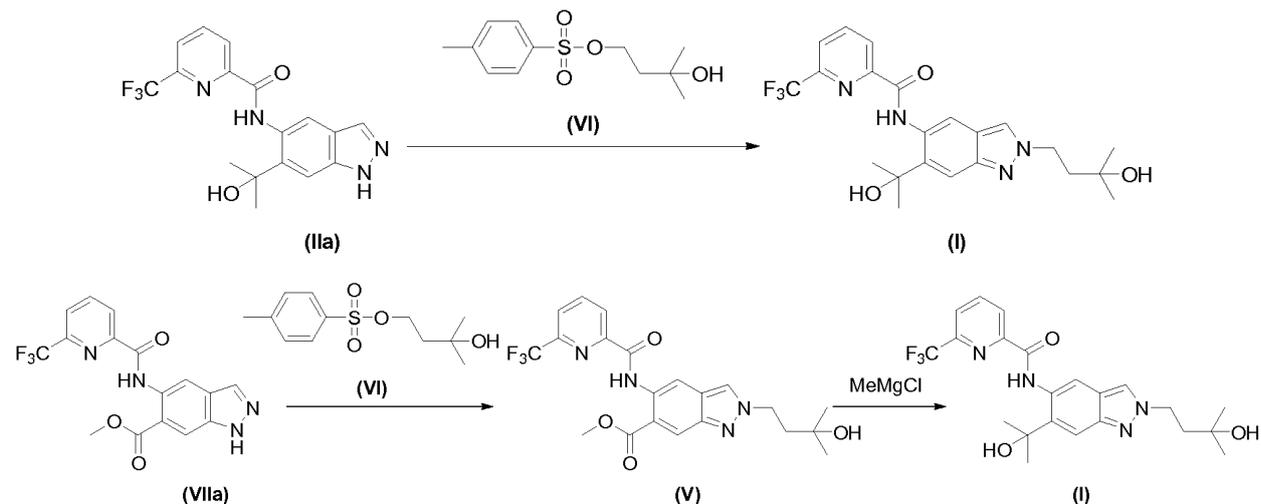
R<sup>2</sup> es difluorometilo, trifluorometilo o metilo; y

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo o flúor;

X es F, Cl, Br o I

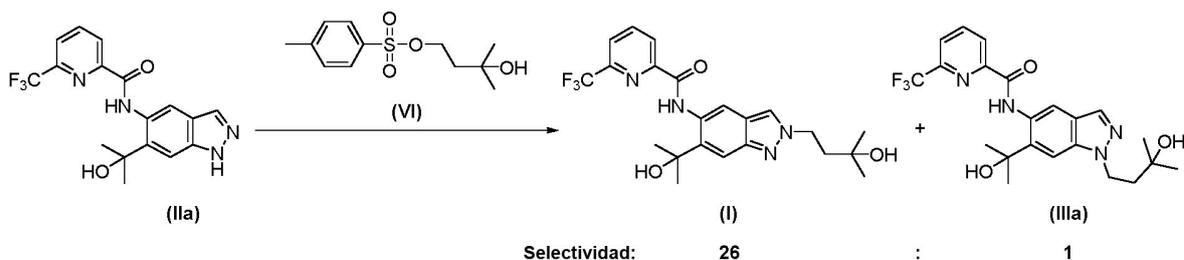
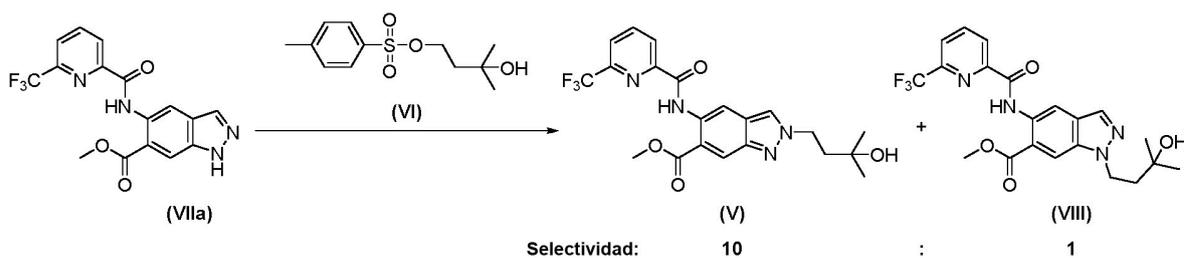
5

preferentemente R<sup>2</sup> = trifluorometilo y R<sup>3</sup> = H y X =Cl:



10 De manera inesperada, los presentes inventores que el uso de 4-metilbencensulfonato de 3-hidroxi-3-metilbutilo (VI) junto con N,N-diisopropiletilamina como base en tolueno produjo reacciones de alquilación altamente selectivas en N2 para los indazoles (V) y (IIa). Las selectividades en N2 en estas reacciones de alquilación de los indazoles funcionalizados en forma compleja con un tosilato de alquilo que lleva un grupo funcional reactivo no tienen precedentes y por lo tanto son altamente de la invención. Tras la reacción de los compuestos de fórmula general (II) o (VII) con 4-metilbencensulfonato de 3-hidroxi-3-metilbutilo (VI) en un disolvente hidrocarbonado, tales como tolueno, xileno o clorobenceno, además de una base orgánica, tales como N,N-diisopropiletilamina o trietilamina, los isómeros N2 deseados (I) y (V) se obtienen con selectividades muy altas. De manera sorprendente, la selectividad en la reacción de alquilación de (IIa) con (VI) fue incluso superior a la observada en la alquilación de (VIIa).

15



20 De manera notable, la conversión del indazol de partida en el producto alquilado N2 deseado fue mucho más alta para (IIa) que (VIIa). De este modo, las proporciones de HPLC del producto alquilado N2 al indazol de partida al final de la reacción fue solamente inferior a 3 : 1 para (V) : (VIIa) y 30 : 1 para (I) : (IIa) (HPLC). De manera interesante, observamos que la reacción podría ser realizada por medio de la adición lenta simultánea de una base orgánica y una

solución de un agente de alquilación en disolvente hidrocarburo no polar, tales como tolueno, xileno o clorobenceno. Demostró que es beneficioso tener un (leve) exceso de base en cada momento de medición durante la reacción. Otro procedimiento funciona por medio de la adición lenta de una solución del agente de alquilación en un disolvente no polar, tal como tolueno, xileno o clorobenceno, a una mezcla del 1H indazol inicial y un exceso de base orgánica (N,N-diciclohexilamina o trietilamina, preferentemente N,N-diisopropil-etil-amina) en el disolvente mencionado con anterioridad (tolueno o xileno) a temperatura elevada ( $> 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). La reacción de (VIIa) a (V) funcionó mucho mejor cuando se usaron 21 equiv. de base (N,N-diciclohexilamina o trietilamina, preferentemente N,N-diisopropiletilamina). Una mezcla de indazol (VIIa) y base en tolueno (6,5 volúmenes) se calentó hasta  $100 - 110\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Con el fin de asegurar un procedimiento seguro, se añaden 5 equiv. de 4-metilbencensulfonato de 3-hidroxi-3-metilbutilo (VI) a la mezcla de la reacción como una solución en 1 volumen de tolueno durante un período de 10 h. Después de completar la adición, la reacción se agita durante un adicional de 12 - 18 horas, (preferentemente 15 horas) a  $100 - 110\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Opcionalmente, el tiempo de agitación puede ser de 14 - 24 h (preferentemente 18 h) a  $100 - 110\text{ }^{\circ}\text{C}$  también. Preferentemente, la mezcla de reacción se agita durante 18 h a  $110^{\circ}\text{C}$ . Para la reacción de (VIIa) a (V), la conversión se encuentra en una proporción promedio de indazol de partida a producto N2 alquilado de 2,8 : 1 (proporción en % del área de HPLC). De este modo, con el fin de volver a obtener también el indazol de partida no convertido (VIIa), se realiza mejor una cromatografía en columna para la purificación de (V). De manera notable, podría encontrarse que un procedimiento de cromatografía en columna permite la purificación eficiente de (V) en un 99,5 % en área de la HPLC y el aislamiento limpio de (VIIa) a escala en kg. (V) se obtiene con un rendimiento general que comprende la alquilación y la etapa de cromatografía que sigue en el intervalo de 45 - 47 %. Este procedimiento se realizó a escala en kg.

En el caso de la transformación de (IIa) en (I), los presentes inventores descubrieron que se logró una alta conversión cuando 4,0 equiv. de una solución al 15-35 % en peso de 4-metilbencensulfonato de 3-hidroxi-3-metilbutilo (VI) en tolueno se administraron durante 5 - 15 h (preferentemente 10 h) a una suspensión de (IIa), 4,8 equiv. de una base orgánica (preferentemente N,N-diisopropiletilamina) y tolueno a la temperatura del reflujo del tolueno ( $\geq 110\text{ }^{\circ}\text{C}$  de temperatura interna) bajo presión ambiental. Después de completar la adición, la reacción se agita durante 15 h hasta 24 h (preferentemente 18 h) con el fin de reducir la cantidad de (VI) remanente en la mezcla.

(V) se convierte en el compuesto diana (I) por medio de la adición de haluro de metil magnesio. El procedimiento usado en la síntesis de investigación de (I) se desvela en el documento WO2016/083433, publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud y se describe aquí:

Se cargaron inicialmente 705 mg (1,57 mmol) de 2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (V) en 10 ml de THF y se enfriaron en un baño de enfriamiento de agua helada. Se añadieron 2,6 ml (5,0 equiv.) de solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico y la mezcla se dejó agitar mientras se enfriaba con un baño de hielo durante 1 h y a temperatura ambiente durante 4,5 h. Se añadió otro equivalente de la solución de bromuro de metilmagnesio y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20,5 h. Otro equivalente nuevamente de solución de bromuro de metilmagnesio se añadió y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla de la reacción se mezcló con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se agitó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio, se filtraron a través de un filtro hidrófobo y se concentraron. Esto dio 790 mg de un residuo que se purificó por medio de HPLC preparativa. Esto dio 234 mg del compuesto del título y 164 mg de una fracción de producto que se agitó con éter dietílico. Después de la filtración con succión seguida de secado, se obtuvieron 146 mg adicionales del compuesto del título. Rendimiento total: 398 mg (56 %).

Este procedimiento no es adecuado para la producción a gran escala debido a los siguientes motivos:

- El uso de éter dietílico debe evitarse debido a su bajo punto de ignición y su alto potencial explosivo.
- El bromuro de metilmagnesio relativamente costoso se usó en lugar del cloruro de metilmagnesio más común que es más fácil de obtener.
- El tiempo total de la reacción es muy prolongado (¡47 horas!).
- La reacción se acompaña de la formación de muchos productos secundarios no deseados, de modo tal que tuvo que usarse HPLC para realizar la purificación.
- Las separaciones cromatográficas deben evitarse a escala técnica, ya que habitualmente requieren un consumo costoso de disolventes orgánicos.
- No se ha descrito procedimiento de cristalización. De acuerdo con la práctica usual en los laboratorios de investigación, el compuesto (I) se evaporó hasta la sequedad. Esta operación no es factible a escala técnica.

De manera sorprendente, los presentes inventores descubrieron que el compuesto (V) pudo prepararse con un rendimiento significativamente más alto cuando se usó en su lugar cloruro de metilmagnesio en THF. La reacción avanza con menos productos secundarios los cuales, usando del procedimiento de investigación desvelado en el documento WO2016/083433, tenían que eliminarse por medio de HPLC. Se descubrió que la reacción avanza mucho mejor con THF como disolvente. Se agitan 6 equiv. de cloruro de metilmagnesio (aprox. 3 M en THF) y se mantienen a  $-10$  hasta  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Dentro de 1-2 h (preferentemente 1,75 h) el compuesto (V) se añade por goteo a la mezcla como solución en THF. La mezcla de la reacción se agita durante 30 min a la temperatura indicada. La mezcla de reacción fría se inactiva posteriormente al aplicarse a una solución acuosa de ácido cítrico. La mezcla resultante se agita vigorosamente. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas

se lavan con agua. Se realiza un intercambio de disolvente a etanol. La solución resultante se entibia hasta 31 - 32 °C y se agita. El producto bruto se cristaliza mediante la adición de agua durante un período de 1 h. La suspensión resultante se enfría entonces hasta 20 °C dentro de 1 h y el producto bruto se aísla por medio de filtración y se lava con una mezcla de etanol y agua. El producto bruto se seca. Para la purificación, el producto se somete a cristalización adicional con el uso de una mezcla de acetona/tolueno 1:9. El material bruto se disuelve en esta mezcla a aproximadamente 80 °C. La solución se enfría hasta 55 °C. Se demuestra que es ventajoso añadir cristales de reserva a esta temperatura. La suspensión resultante se enfría de forma adicional hasta 20 °C dentro de las 2 h, el producto se elimina por filtración, se lava con una mezcla de acetona/tolueno 1:9 y tolueno y se seca.

Con el fin de recibir una forma cristalina definida, el producto se somete a cristalización con etanol y agua de manera análoga al procedimiento descrito con anterioridad. Usando este procedimiento, el compuesto deseado (I) se obtiene con alta pureza (>97 % en área de HPLC; >96 % de contenido) y buenos rendimientos (55 - 77 %). De manera destacable, los rendimientos fueron más altos (72 y 77 %) cuando la reacción se ejecutó a una escala mayor (kg).

De manera notable, los presentes inventores descubrieron que la reacción de alquilación de (IIa) a (I) dio los mejores resultados cuando solamente se usaron 4,5 a 6 equivalentes de base (N,N-diciclohexilamina o trietilamina, preferentemente N,N-diisopropiletilamina). También se encontró que una adición lenta y simultánea de una solución de (VI) en tolueno (15-40 % en peso; preferentemente 25 % en peso) demostró ser beneficiosa. Cuando la adición se realiza de manera simultánea, debe encontrarse presente un leve exceso de base en la mezcla de reacción para que la alquilación proceda mejor. También es posible añadir lentamente la solución de (VI) en un disolvente hidrocarburo no polar, en particular tolueno, a una mezcla de (IIa) y base orgánica en el mismo disolvente hidrocarburo no polar. Para esta reacción, una solución en tolueno de (VI) se ha preparado de acuerdo con un procedimiento optimizado con respecto a la seguridad y la manipulación, ya que (VI) es propenso a descomposición exotérmica. De esta manera, (IIa) se suspende en tolueno (aprox. 6,5 volúmenes) y se calienta hasta 100 - 112 °C (preferentemente la temperatura de reflujo del tolueno como temperatura interna). Después de la adición completa, la mezcla de la reacción se agita durante 18 horas a 100 - ≥112 °C. Después de completar la adición, la reacción se agitó durante 15 hasta 24 h, preferentemente 18 h, con el fin de disminuir la cantidad del exceso remanente del agente de alquilación (VI). La mezcla de la reacción se enfría después hasta una temperatura de 40 °C y se concentra al vacío.

La mezcla de la reacción se enfría después hasta 40 °C y se concentra. Sigue una secuencia de extracción de fases usando acetato de etilo, una mezcla de ácido acético/agua, y agua. La fase orgánica se concentra y se realiza un intercambio de disolvente a isopropanol. El producto deseado (I) se cristaliza a través de la adición lenta de agua. En algunos casos, se demostró que es útil sembrar la mezcla con pequeñas cantidades de cristales para obtener una cristalización reproducible. Después de la agitación prolongada de la suspensión resultante, el producto se aísla por medio de filtración, se lava con una mezcla de isopropanol y agua, y finalmente agua. El producto se seca a 50-60 °C al vacío, lo que normalmente produce un rendimiento del 60 - 90 %. La pureza del producto bruto normalmente es del 76-89 % (% del área de HPLC; procedimiento D) (70 a 90 % en peso de contenido) con menos del 6 % (HPLC) de regioisómero N1. Este procesamiento, sin embargo, demostró ser difícil a gran escala (1,2 kg), ya que el contenido del producto fue menor que el obtenido originalmente a escala de laboratorio (hasta el 61 % en peso, 71 % del área de HPLC; procedimiento C; 76 % del área de HPLC; procedimiento D).

El producto bruto puede purificarse por medio de cristalización repetitiva a partir de una mezcla de tolueno/acetona similar al procedimiento de cristalización aplicado después de la reacción de (V) a (I). Aquí, los presentes inventores descubrieron que es beneficioso añadir carbón activado (0,1 - 0,4 equivalentes) para lograr resultados óptimos. De este modo, (I) se recibe con purezas de 95 a >99 % en área de HPLC.

La preparación del material cGMP que también se usará en ensayos clínicos requiere purificación adicional. Además, dado que el principio activo farmacéutico se usará para la producción de comprimidos, se requiere un procedimiento que proporcione de manera reproducible la forma cristalina idéntica. De manera sorprendente, la forma de cristal definida podría instalarse por medio de recristalización con etanol y agua. Para la filtración según las cGMP, el compuesto se disuelve primero en etanol pasado a través de un filtro de partículas, y posteriormente se cristaliza mediante la adición de agua. El producto puro se obtiene habitualmente en un 35 - 56 % con alta pureza y contenido.

Dado que el procesamiento descrito más arriba generó fluctuaciones del contenido cuando se aplicó a una escala mayor, los presentes inventores buscaron un procesamiento y una purificación más eficientes.

De manera sorprendente, los presentes inventores descubrieron que el acetato de n-butilo demostró ser apropiado como disolvente para una purificación eficiente por medio de la cristalización del producto bruto (I). Por lo tanto, el acetato de n-butilo se usó tanto como disolvente en el procesamiento de extracción como como disolvente para la cristalización. La cristalización se realizó usando un ciclo cálido-frío, el cual dio notablemente un material que pudo manipularse fácilmente para la filtración. El "ciclo cálido-frío" en el sentido mencionado con anterioridad significa que el material bruto se disolvió en acetato de n-butilo a aproximadamente 93 °C, se mantuvo a esta temperatura durante 1 h, después se enfrió hasta 83 °C dentro de un lapso de 30 min. El material comenzó a cristalizarse a esta temperatura, opcionalmente se añadieron cristales de siembra. La suspensión resultante se agitó durante 10 min y después se enfrió hasta 60 °C dentro de las 2 h. A esta temperatura, la suspensión se agitó durante al menos 30 min, antes de enfriar hasta 78 °C dentro de los 30 min. La mezcla se agitó a esta temperatura durante al menos 30 min, antes de enfriar hasta los 22 °C dentro de las 6 h. La suspensión resultante pudo filtrarse fácilmente. El ciclo tibio-frío descrito demostró que es esencial para obtener material fácilmente filtrable. Con la utilización de este procedimiento,

el compuesto (I) se recibió con alta pureza (>97 % del área) y rendimientos >50 %. Este procedimiento se llevó a cabo con éxito a escalas de 1 kg y de 18 kg.

Para lograr la calidad dispuesta en las cGMP (Buenas Prácticas de Manufactura vigentes, por sus siglas en inglés) mediante la reducción de la cantidad de (VI) potencialmente genotóxico en el producto final (I) hasta un nivel aceptable (<20 ppm) y para obtener una forma cristalina definida, (I) se disolvió en etanol a 55 °C y la solución se sometió a filtración por clarificación. La solución después se calentó hasta 65 °C y se añadió agua dentro de un régimen de tiempo, el cual está en analogía con el que se describe mediante la ecuación matemática de una curva de administración cúbica\* (cantidad de agua añadida contra tiempo de adición):

$$m(t) = (m_{total}) \times \left(\frac{t}{t_B}\right)^3 + m_{inicio},$$

10 por lo cual

$m(t)$  = cantidad H<sub>2</sub>O contra tiempo de adición [kg]

$m_{total}$  = cantidad total de H<sub>2</sub>O añadida por medio de la adición cúbica [kg]

$m_{inicio}$  = cantidad de agua presente antes del inicio de la adición cúbica [kg]

$t$  = tiempo [h]

15  $t_B$  = tiempo total de adición [h].

\* El principio de la curva de dosificación cúbica se describe por S. Kim y col. en Org. Process Res. Dev. 2005, 9, 894.

La adición de agua a una solución de compuesto (I) en etanol a 65 °C dentro del régimen de tiempo descrito con anterioridad ("curva de dosificación cúbica") da como resultado las partículas de producto que se caracterizan por tener tamaños significativamente más grandes (véase la figura 2) y una distribución definida del tamaño de partículas en comparación con las partículas de producto obtenidas después de la adición de agua a la misma temperatura (65 °C), pero dentro de un régimen de tiempo descrito por la ecuación de una función lineal ( $y = a \times z + b$ ), es decir, "adición de agua lineal". Después de la adición completa de la cantidad total de agua y el agitado adicional a 65 °C, la suspensión se enfrió hasta 20 °C. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con una mezcla de agua y etanol y se secó. Las partículas cristalinas resultantes tienen una forma definida y las propiedades deseadas requeridas para la formulación de una composición farmacéutica, tales como un comprimido (véase la Sección experimental: Reflejos por XRPD) con alta pureza (>97 % del área) y rendimiento alto (>90 %). El novedoso procedimiento de cristalización proporciona beneficio con respecto a la filtración y la manipulación operativa del material cristalino obtenido de acuerdo con el protocolo descrito con anterioridad ("curva de dosificación curva"). De este modo, los cristales obtenidos por medio del procedimiento de cristalización de la "curva de dosificación cúbica" mostraron propiedades de filtración superiores, tales como una cantidad más baja de humedad residual ( $w_r = 28$  % en peso) después de la filtración, una resistencia más baja de la torta de filtración ( $\alpha = 2,1 \times 10^{12} \text{ m}^{-2}$ ) y un caudal de volumen considerablemente más alto ( $v_F = 12.484 \text{ l/m}^2\text{h}$ ) que los cristales obtenidos por medio del procedimiento de cristalización de "adición de agua lineal" ( $w_r = 37$  % en peso;  $\alpha = 8,6 \times 10^{12} \text{ m}^{-2}$ ;  $v_F = 3.306 \text{ l/m}^2\text{h}$ ). Los valores  $\alpha$  y  $v_F$  se determinaron en un experimento de filtración normalizado análogo a las directrices VDI 2762 Parte 2 de diciembre de 2010. La humedad residual se determinó en un horno de secado (Heraeus vacutherm, 3 kPa, 50 °C, durante la noche) y con un Halogen Moisture Analyzer HG53 (Mettler Toledo) a 120 °C.

Adicionalmente, los cristales obtenidos pueden definirse mediante una distribución específica del tamaño de partículas de x90: 7,7-9,7  $\mu\text{m}$ ; x50: 2,7-3,2  $\mu\text{m}$ ; x10: 0,9-1,0  $\mu\text{m}$ .

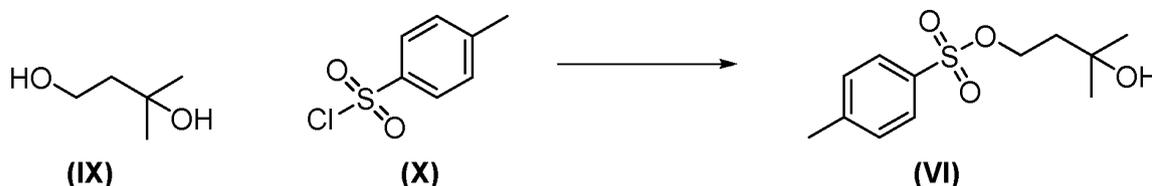
En contraste, los cristales obtenidos con la "adición de agua lineal" se definen mediante la distribución del tamaño de partículas de x90: 7,7-9,7  $\mu\text{m}$ ; x50: 2,7-3,2  $\mu\text{m}$ ; x10: 0,9-1,0  $\mu\text{m}$ .

La métrica más comúnmente usada cuando se describen las distribuciones de los tamaños de partículas son los valores x (x10, x50 y x90), los cuales son interceptos para el 10 %, el 50 % y el 90 % de la masa acumulativa. Los valores x pueden considerarse el diámetro de la esfera que divide la masa de las muestras en un porcentaje especificado cuando las partículas se disponen en una base de masa ascendente. Por ejemplo, el x10 es el diámetro en el cual el 10 % de la masa de la muestra está formada por partículas con un diámetro inferior a este valor. El x50 representa el diámetro de la partícula en el que el 50 % de la masa de una muestra es menor y el 50 % de la masa de una muestra es mayor.

Este procedimiento es compatible con las escalas técnicas. El producto que se obtiene a partir de este procedimiento de cristalización posee las propiedades deseadas requeridas para la preparación de una composición farmacéutica, tales como un comprimido (véase la Sección experimental: Reflejos de XRPD). El material cristalino obtenido por medio del procedimiento de cristalización descrito más arriba muestra buena estabilidad durante el almacenamiento. También puede micronizarse fácilmente sin perder sus propiedades de cristal.

Debe enfatizarse que la alquilación selectiva en N2 de un indazol funcionalizado de manera compleja usando un agente de alquilación que lleva funcionalidades reactivas además del grupo saliente es novedosa, sin precedencia en las referencias bibliográficas y por lo tanto una invención altamente significativa desde el aspecto científico para la preparación de dichos patrones de sustitución.

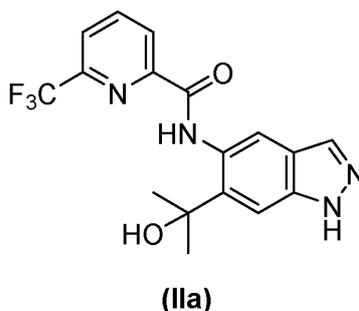
En las reacciones de alquilación no selectivas anteriores, se usó 4-bromo-2-metilbutan-2-ol (N.º de CAS 35979-69-2) como agente de alquilación. Las cantidades más grandes de este material son difíciles de obtener de modo que este compuesto no representa una opción viable a escala. Por lo tanto, los presentes inventores decidieron cambiar al correspondiente tosilato (VI) (N.º de CAS 17689-66-6), el cual puede prepararse a partir de 3-metilbutano-1,3-diol (IX) ampliamente disponible (N.º de CAS 2568-33-4) y cloruro de p-toluensulfonilo (X) (N.º de CAS 98-59-9).



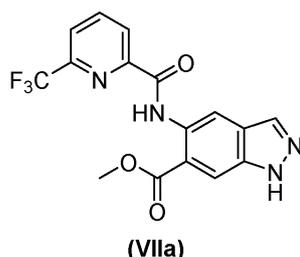
De manera notable, los presentes inventores descubrieron que la reacción puede llevarse a cabo a una concentración muy alta de (IX) en diclorometano (total: 5,8-6 volúmenes). Primero se mezcla (IX) con trietilamina y 4-dimetilaminopiridina (N.º de CAS 1122-58-3) en diclorometano (2 volúmenes) a 20 - 25 °C. Esta mezcla de reacción se enfría hasta 0±5 °C. Una solución de (X) en diclorometano (2 - 2,1 volúmenes) se añade durante un período de 75 - 90 min. La reacción se entibia hasta la temperatura ambiente (20 - 25 °C) y se agita durante 12 - 18 h (preferentemente 15 h). La mezcla de la reacción se desactiva con agua. El pH se ajusta hasta 1,5 - 2. Se separan las fases. Se añade solución acuosa de NaCl medio saturada a la fase orgánica y el pH se ajusta hasta 7 - 7,5 usando solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se separan las fases y la fase orgánica se concentra usando un evaporador giratorio. A escala técnica (1,5 kg de material de partida (IX)) se añaden cantidades definidas reiteradamente de diclorometano al residuo y se evaporan. Para retirar el agua restante. El compuesto se obtuvo como un aceite ligeramente amarillo a incoloro, viscoso, en rendimientos desde el 90 - 98 % y una pureza que normalmente ronda alrededor del 90 % en área de HPLC.

De manera notable, las mediciones por DSC sobre (VI) mostraron que el compuesto es propenso a descomposición exotérmica a alrededor de 100 °C. Se muestra que los ácidos y los aditivos tales como el óxido promueven esta descomposición. Por lo tanto, tuvo que encontrarse un procedimiento más seguro y directo para la preparación de (VI). De manera sorprendente, los presentes inventores descubrieron que (VI) puede prepararse directamente como solución concentrada (15-40 % en peso) en tolueno a baja temperatura. De esta manera, (IX) se emulsiona en 1,5 volúmenes de tolueno. La mezcla se enfría hasta 0 °C y se añade 1,1 equiv. de trietilamina seguido de 0,05 equiv. de 4-dimetilaminopiridina. Una solución altamente concentrada de (X) en tolueno (1,6 volúmenes) se deja caer en la mezcla de reacción a 0 °C durante un período de 2 h. Se continúa con la agitación durante 12 - 18 h (preferentemente 15 h) a 0 °C. El precipitado (cloruro de trietilamonio) se retira por filtración y se obtiene una solución transparente de (IV) en tolueno. De manera notable, esta solución puede usarse directamente en la reacción de alquilación selectiva de N<sub>2</sub> sin ningún procesamiento o ninguna purificación adicionales. Este procedimiento evita la exposición de (VI) al calor, al ácido y a grandes excesos de base. Dado que la solución de tolueno de (VI) se somete a reducción y se usa directamente después de la filtración en la reacción de alquilación selectiva de N<sub>2</sub> de (IIa) a (I), se demuestra que es crucial para la pureza final de (I) cumplir con los requisitos de pureza establecidos por las cGMP de que un leve exceso de 3-metilbutano-1,3-diol (IX) hacia el cloruro de p-toluensulfonilo (X) se usa en la producción de la solución de (VI) y se asegura de que solamente cantidades muy pequeñas de (X) (<0,05 % en área, HPLC) aún se encuentren presentes en la solución. Para tener el mejor control posible sobre las estequiometrías de (IX) frente a (X), es beneficioso someter al compuesto higroscópico relativo (IX) en una primera etapa a una destilación azeotrópica con tolueno para retirar el agua.

Las preparaciones de los compuestos con fórmula general (II) se describen en el documento WO 2015/091426. Este nuevo procedimiento de la invención se enfoca en el compuesto mostrado por la fórmula (IIa):



En la solicitud de patente publicada WO 2015/091426, se describe que el compuesto (IIa) se prepara a través de la reacción del éster metílico (VIIa) con una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico.



Después del procesamiento, el producto bruto se somete a una purificación por cromatografía en columna lo que produce el compuesto (IIa) en un rendimiento del 45 %.

Este procedimiento no es apropiado para una producción de (IIa) a escala técnica debido a las siguientes desventajas:

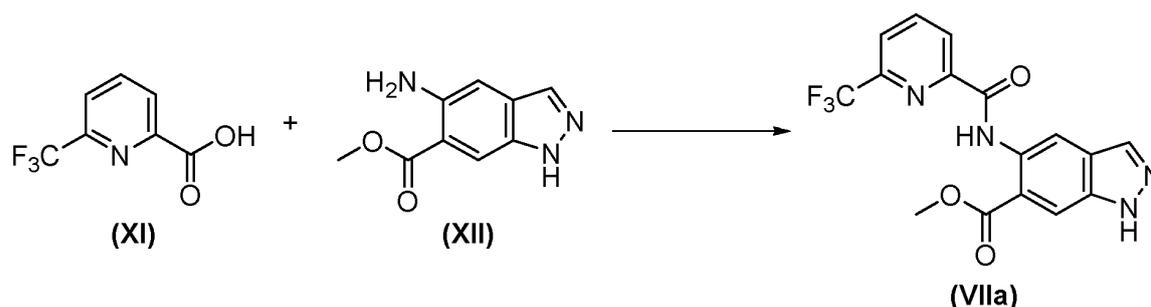
- 5 • El uso de éter dietílico debe evitarse debido a su bajo punto de ignición y su alto potencial explosivo.
- El bromuro de metilmagnesio relativamente costoso se usó en lugar del cloruro de metilmagnesio más común que es más fácil de obtener.
- Las separaciones cromatográficas deben evitarse a escala técnica, ya que habitualmente requieren un consumo masivo y costoso de disolventes orgánicos.
- 10 • No se ha descrito procedimiento de cristalización. De acuerdo con la práctica habitual en los laboratorios de investigación, el compuesto (IIa) se evaporó hasta la sequedad. Esta operación no es factible a escala técnica.

De manera sorprendente, se encontró que el compuesto (IIa) pudo prepararse con un rendimiento significativamente más alto cuando se usó en su lugar cloruro de metilmagnesio en THF. Las reacciones avanzaron con menos productos secundarios los cuales, usando el viejo procedimiento descrito en el documento WO 2015/091426, tenían que retirarse a través de la tediosa cromatografía en columna. Se encontró que la reacción avanza mucho mejor con THF como disolvente. Se agitan 6-10 equiv. de cloruro de metilmagnesio (aprox. 3 M en THF) y 3-5 equiv. de cloruro de litio y se mantienen de -10 a 0 °C. En 1-3 h (preferentemente 2 h) el compuesto (VIIa) se deja caer a la mezcla como solución en THF. La mezcla de la reacción se agita durante 5 a 30 min a la temperatura indicada y posteriormente se desactiva al verterse en agua. La mezcla resultante se agita vigorosamente. El pH de la mezcla a continuación se ajusta hasta aproximadamente 4,0 por medio de la adición de ácido mineral u orgánico (preferentemente ácido cítrico) y se añade acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó varias veces con salmuera (solución acuosa de cloruro de sodio). La solución orgánica resultante se sometió a un intercambio de disolventes con tolueno por medio de destilación. Durante este procedimiento, el compuesto (IIa) comenzó a cristalizarse y podría aislarse a través de filtración. El precipitado se secó a temperatura elevada (50-60 °C) al vacío. Normalmente, los rendimientos en esta fase se encontraban en el intervalo de 80-96 % y las purezas entre el 95-99 % en área de HPLC; procedimiento A, véase la parte experimental).

Para la preparación del material cGMP se demostró que es ventajoso finalmente agitar este producto en una mezcla de isopropanol/agua (1:1; 2 a 10 volúmenes con relación al material de entrada). El material se agita durante 1 - 5 h, preferentemente 3 h. Después se filtra y se lava dos veces con pequeñas cantidades de una mezcla 1:1 de isopropanol/agua. El producto se seca a temperatura elevada (50 - 60 °C) al vacío. Normalmente, se logran rendimientos de >90 % y purezas de >97 % en área (HPLC; procedimiento A).

En los siguientes ejemplos en la sección experimental, también se describe una variante (véase el ejemplo n.º 2, variante n.º 3) en la que, después del tratamiento con carbón activado, se realiza un intercambio de disolventes directamente a isopropanol. El producto se cristaliza mediante la adición lenta de agua. De este modo, el producto se obtiene directamente con pureza muy alta.

La preparación del compuesto (VIIa) también se ha descrito en la solicitud de patente WO 2015/091426. Por lo tanto, el ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico (XI) (N.º de CAS: 21190-87-4) se acopló con la anilina (XII) (metil-5-amino-1H-indazol-6-carboxilato; N.º de CAS: 1000373-79-4) usando hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilén]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (N.º de CAS: 148893-10-1) como reactivo de acoplamiento. La amida (VIIa) se obtuvo con un 84 % de rendimiento.



Debido a motivos de seguridad, no es posible realizar una mejora de los reactivos de acoplamiento con base de uronio debido a su potencial explosivo. Por lo tanto, tuvo que encontrarse un procedimiento de acoplamiento alternativo. El procedimiento seguro y susceptible de mejorarse para la preparación de la amida (VIIa) se basa en el uso de T3P (2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinan-2,4,6-trióxido; N.º de CAS: 68957-94-8) como reactivo de acoplamiento. La reacción avanza suavemente y produce la amida (VIIa) con altos rendimientos. En un procedimiento en un solo recipiente, el ácido carboxílico (XI) (usado mejor con una leve reducción de (XI) con relación a la anilina (XII), aproximadamente 0,90-0,95 equiv.) se coloca junto con 1,5 equiv. de N,N-diisopropiletilamina en 7-16 volúmenes de THF. Posteriormente, 2 equivalentes de T3P (solución al 50 % en peso en acetato de etilo) se añaden lentamente a 0 - 5 °C durante un período de 45 min. La mezcla de la reacción se agita de forma adicional durante 2 - 4 h (preferentemente 2 h) a 0 - 5 °C.

La mezcla fría después se desactivó con agua (fría), su pH se ajustó con solución ac. de carbonato de sodio o alternativamente con solución de hidróxido de amonio hasta 7,5. A continuación la suspensión resultante (cuando solamente se usaron 7 volúmenes de THF para la reacción) se entibió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El producto se lavó con agua y etanol y se secó al vacío a 45 °C. En el caso de 16 volúmenes de THF, la mezcla de THF/acetato de etilo se retiró por destilación en su mayor parte (20 kPa, 45-50 °C de temperatura interna). Posteriormente, se añadieron agua y etanol y el pH se ajustó hasta 7,0 mediante la adición de solución acuosa de carbonato de sodio. La mezcla se agitó 1-5 horas, preferentemente 1-2 h, a 50 °C, después se enfrió hasta 20 - 25 °C y se agitó durante 10 - 30 min. El producto se aisló por filtración y posteriormente se lavó con una mezcla de etanol y agua y finalmente se secó al vacío a 45 °C. Con este procedimiento, normalmente se obtuvieron altos rendimientos de entre el 84-96 %. La pureza, en todos los casos, fue del >98 % en área (HPLC; procedimientos A y B).

En algunos casos, especialmente cuando se usó la anilina (XII) de baja calidad óptica (por ejemplo, color marrón oscuro) como material de partida, se demostró que es útil realizar un tratamiento con carbón activado. Este procedimiento se describe en la siguiente sección:

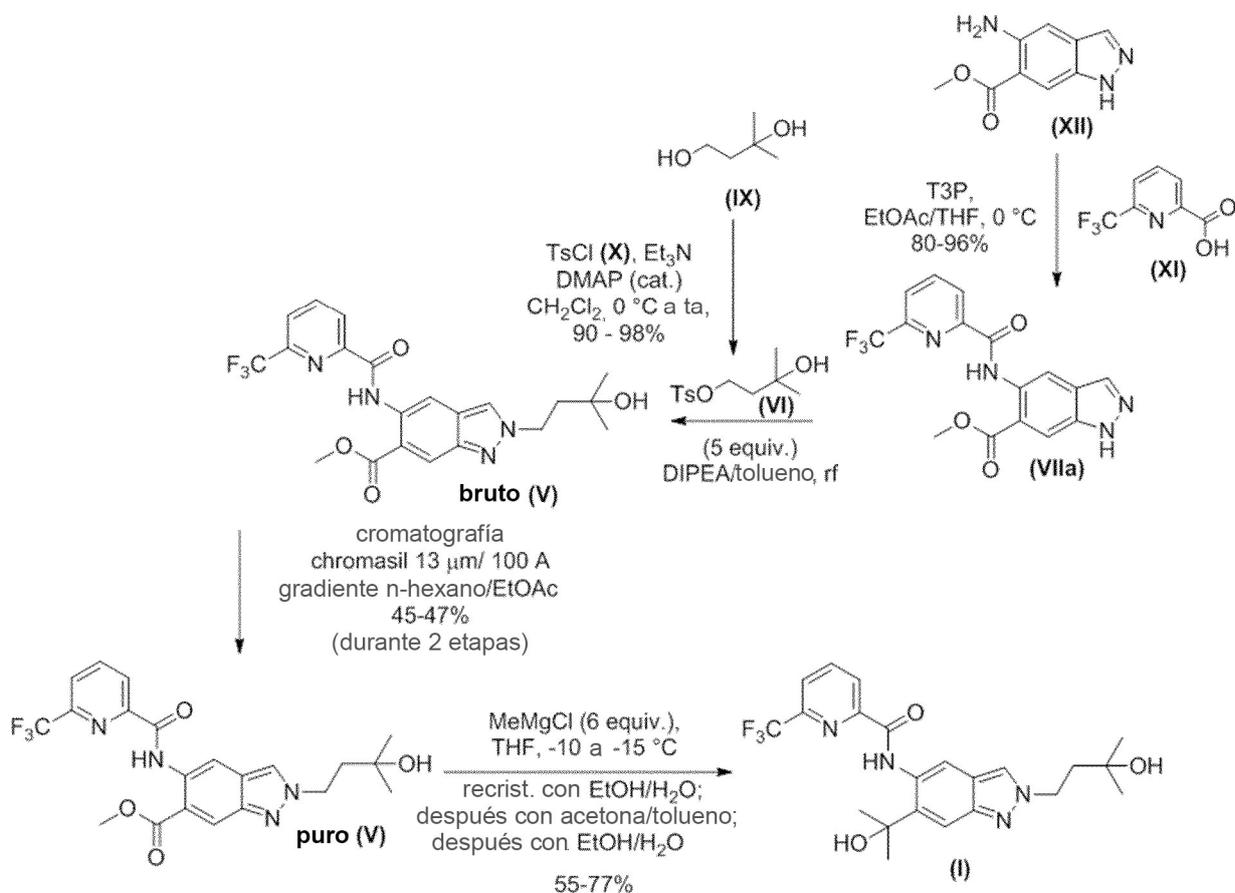
Se disolvió la amida bruta (VIIa) en una mezcla de metanol y THF (2:1) y carbón activado. La mezcla se calentó hasta 60 - 65 °C durante 1 - 1,5 h. El carbón activado se retiró por filtración y el filtrado se concentró (hasta reducir 2 volúmenes con relación al material de entrada). Se añadió agua y el producto se precipitó, se filtró, se lavó y se secó a 55 - 60 °C (al vacío).

Los compuestos (XI) y (XII) se han informado en las referencias bibliográficas y ambos se encuentran disponibles en el mercado en grandes cantidades.

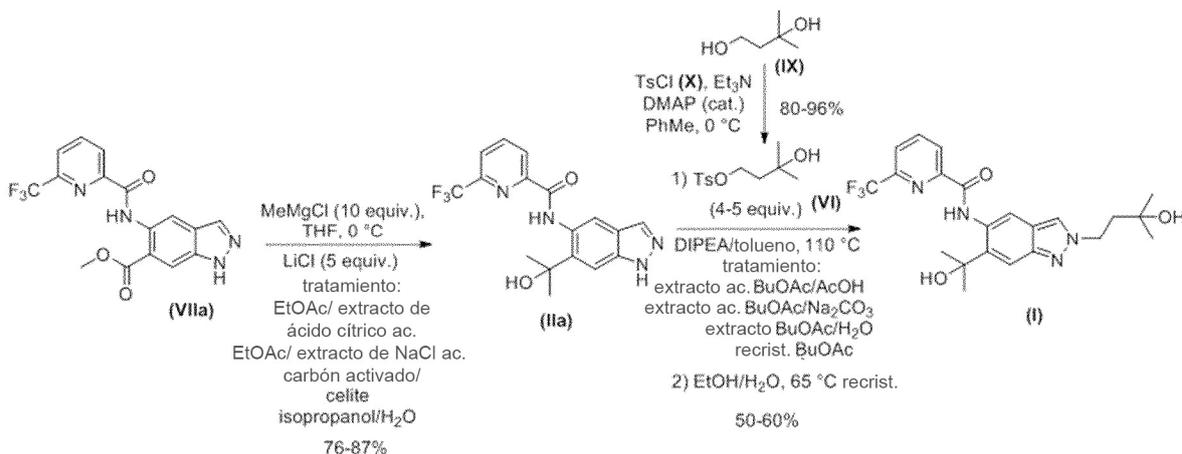
XI: Cottet, Fabrice; Marull, Marc; Lefebvre, Olivier; Schlosser, Manfred, European Journal of Organic Chemistry, 2003, 8 p. 1559 - 1568; Carter, Percy H.; Cherney, Robert J.; Batt, Douglas G.; Duncia, John V.; Gardner, Daniel S.; Ko, Soo S.; Srivastava, Anurag S.; Yang, Michael G. Patente: US2005/54627 A1, 2005 ; Ashimori; Ono; Uchida; Ohtaki; Fukaya; Watanabe; Yokoyama Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1990, vol. 38, 9 p. 2446 - 2458 XII: Nissan Chemical Industries, Ltd.; CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA , EP2045253 A1, 2009.

#### **Evaluación de los procedimientos totales:**

Los siguientes esquemas representan las síntesis totales de producto puro (I) a partir de la anilina (XII). Cuando se calcula con los mejores rendimientos logrados para cada etapa, un rendimiento total promedio de aproximadamente un 35 % se obtiene para la ruta a través de la preparación selectiva de N2 de (V). Esto también incluye la instalación de la forma cristalina final.



La ruta de síntesis a través de (IIa) evita completamente la purificación por cromatografía en columna y produce el compuesto deseado (I) con una pureza muy alta (>98 % en área; procedimiento C) y la forma y el tamaño de la aguja cristalina definida (véase la figura 2). El rendimiento total es más alto que el obtenido con el uso de la vía de síntesis a través de (V): rendimiento total promedio de aproximadamente 42 %.



Cuando se comparan estos rendimientos totales con los datos publicados de la técnica anterior con respecto a

1. acoplamiento amida (preparación de VI): rendimiento del 84 %;
2. reacción de Grignard seguida de purificación cromatográfica: reacción de Grignard en (VIIa): rendimiento del 45 %; en (V): rendimiento del 56 %.
3. alquilación con 4-bromo-2-metilbutan-2-ol de manera análoga a los procedimientos conocidos por la persona experta seguido de purificación cromatográfica: alquilación de (VIIa): rendimiento del 37 %; alquilación de (IIa): rendimiento del 26 %,

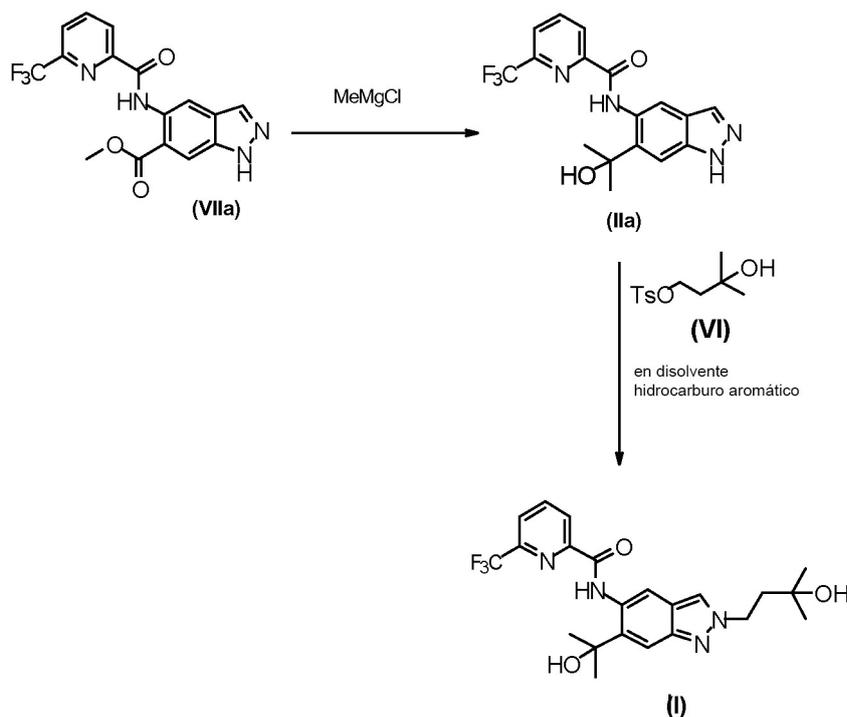
las ventajas de los nuevos procedimientos se volvieron muy claras:  
 Con el procedimiento anterior podía lograrse un rendimiento total de solamente 9,8 - 17,4 % donde no se incluye una

instalación de la forma de aguja cristalina final.

Para concluir, los nuevos procedimientos de la invención producen el compuesto (I) con 2,4 (ruta a través de (V)) a 4,3 veces (ruta a través de (IIa)) rendimientos totales más altos cuando se compara con la técnica anterior. Más aún, incluyen la preparación dirigida y reproducible de la forma y el tamaño de la aguja cristalina definida (véase la figura 2).

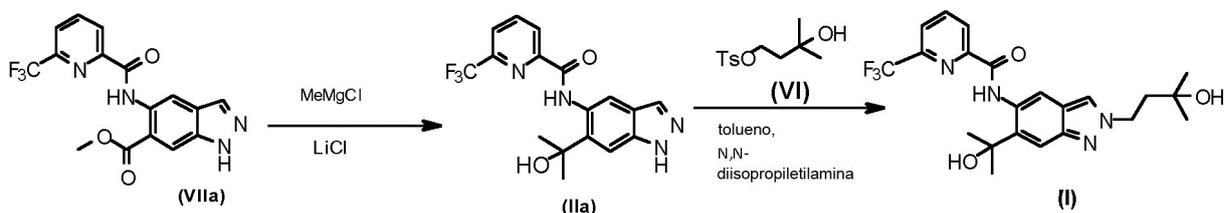
5

Por consiguiente, en primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) por medio de las siguientes etapas que se muestran en el esquema de reacción IA, a continuación:



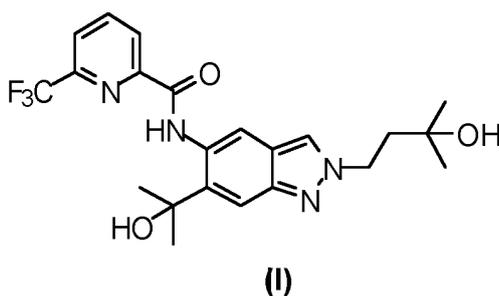
Esquema IA.

10 En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) por medio de las siguientes etapas que se muestran en el esquema de reacción I, a continuación:

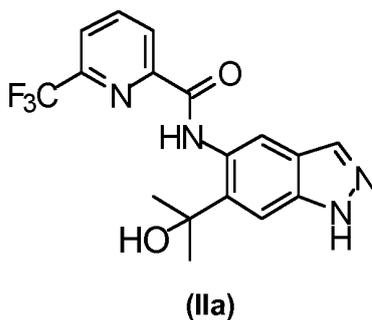


Esquema I.

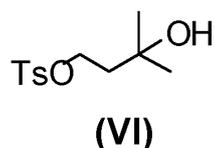
15 En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I):



que comprende la siguiente etapa (A):  
en la que un compuesto de la fórmula (IIa):



5 se deja reaccionar con un compuesto de fórmula (VI):

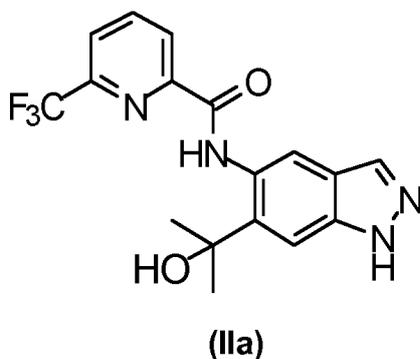


opcionalmente, en presencia de una base orgánica, en particular una base débil, tales como una amina terciaria, tales como N,N-diisopropiletilamina, por ejemplo,  
opcionalmente en un disolvente hidrocarburo aromático, tales como tolueno, xileno y mesitileno, por ejemplo,  
10 por lo cual se proporciona dicho compuesto de fórmula (I).

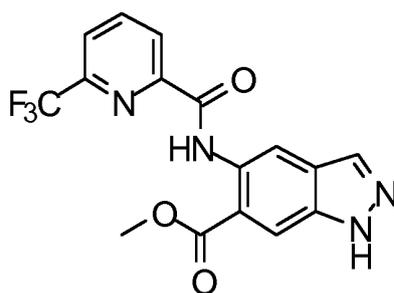
En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) como se describe más arriba, en el que dicho disolvente de hidrocarburo aromático es tolueno.

15 En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) como se describe más arriba, en el que dicha base orgánica es N,N-diisopropiletilamina.

En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) como se describe más arriba, en el que dicho compuesto de fórmula (IIa):



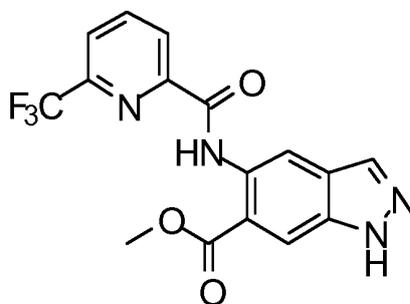
20 se prepara mediante la siguiente etapa (B):  
en la que un compuesto de la fórmula (VIIa):



(VIIa)

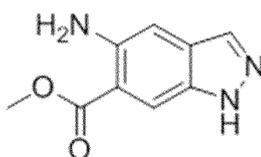
5 se permite reaccionar con un agente de metilación reductor, tal como un agente metilmetálico, tal como un haluro de metilmagnesio, tal como cloruro de metilmagnesio, por ejemplo, opcionalmente en presencia de un haluro de metal alcalino, tal como cloruro de litio, por ejemplo, por lo cual se proporciona dicho compuesto de fórmula (IIa).

En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) como se describe más arriba, en el que dicho compuesto de fórmula (VIIa):



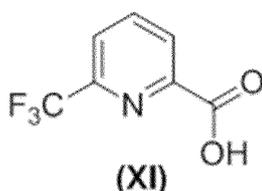
(VIIa)

10 se prepara mediante la siguiente etapa (C): en la que un compuesto de fórmula (XII):



(XII)

se permite reaccionar con un compuesto de fórmula (IX):



(XI)

15 opcionalmente, en presencia de una base orgánica, en particular una base orgánica débil, tal como una amina terciaria, tal como N,N-diisopropiletilamina, por ejemplo,

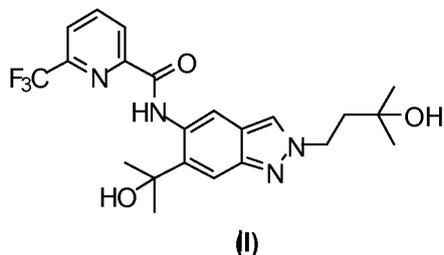
opcionalmente en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano (T3P), por ejemplo, por lo cual se proporciona dicho compuesto de fórmula (VIIa).

20 En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) como se describe más arriba, en el que dicho compuesto de fórmula (I) se purifica por cristalización, en particular a partir de un disolvente o de una mezcla de disolventes tales como una mezcla de acetona y tolueno, opcionalmente en presencia de carbón activado,

opcionalmente seguido de una cristalización adicional a partir de un disolvente tal como etanol, por ejemplo.

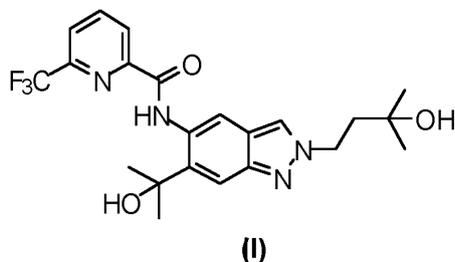
En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) como se describe más arriba, en el que dicho compuesto de fórmula (I) se encuentra en forma de agujas cristalinas (A), lo cual corresponde a una forma de hidrato del compuesto de fórmula (I).

5 También se describen agujas cristalinas (A) del compuesto de fórmula (I) lo cual corresponde a una forma de hidrato del compuesto de fórmula (I):



según se prepara mediante el procedimiento que se describe más arriba.

También se describen agujas cristalinas (A) del compuesto de fórmula (I) lo cual corresponde a una forma de hidrato del compuesto de fórmula (I):



10

La divulgación finalmente se refiere a agujas cristalinas (A) que corresponden a una forma de hidrato del compuesto de fórmula (I) como se describe más arriba, que tienen máximos de picos de XRPD [ $^{\circ}2\theta$ ] (Cobre (Cu)) como sigue:

**Tabla 1:** XRPD de las agujas cristalinas (A) que corresponden a la forma de hidrato del compuesto (I)

Reflejo [Picos máximos 2Theta]
Hidrato
6,2
7,9
9,4
10,8
12,5
13,0
13,8
15,0
15,3
15,5
15,7
16,0
16,3
17,0
18,0
18,2

15

(continuación)

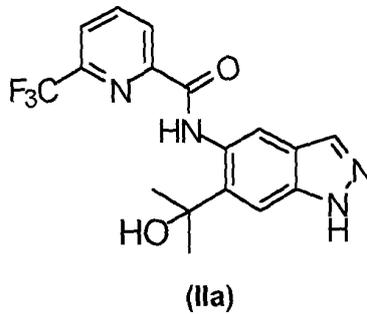
Reflejo [Picos máximos 2Theta]
Hidrato
18,7
19,3
20,1
20,3
20,8
21,0
21,4
21,7
22,9
23,4
24,0
24,3
25,1
25,3
25,7
26,6
27,1
27,6
28,4
28,4
28,7
29,0
29,8
30,1
30,3
31,1
31,4
31,7
32,0
32,4
33,0
33,2
33,4
33,8
34,5
34,8
35,1
35,9
37,0
37,1
37,4
37,5
38,0

(continuación)

Reflejo [Picos máximos 2Theta]	
Hidrato	
	38,3
	38,5
	38,8
	39,1
	39,3

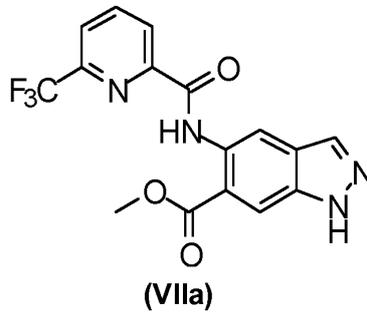
La Figura 1 muestra el difractograma del polvo por rayos X (a 25 °C y con Cu-K alfa 1 como fuente de radiación) del compuesto de fórmula (I) en forma de hidrato.

De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto seleccionado de:

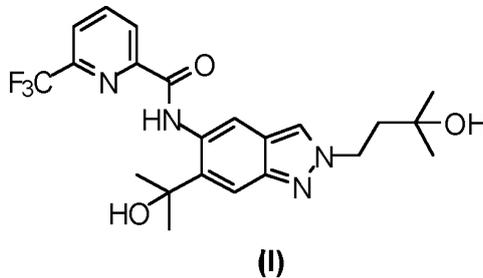


5

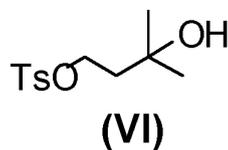
y



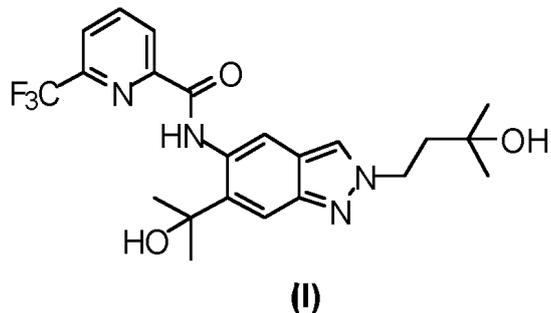
para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



10 o las agujas cristalinas del compuesto de fórmula (I) como se describe más arriba, mediante el procedimiento que se describe más arriba. De acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de estructura:



para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



o las agujas cristalinas del compuesto de fórmula (I) como se describe más arriba.

**Procedimientos**

5 HPLC:

**Procedimiento A**

Instrumentos de HPLC usados:

- a) Agilent Technologies 1260 Infinity
- b) Agilent 1100 Series

- 10 Zorbax SB-AQ, 50\*4,6 mm, 1,5 µm  
Buffer: Dihidrógeno fosfato de amonio pH: 2,4  
Acetonitrilo  
0 min. tampón al 5 %  
8,3 min tampón al 80 %
- 15 11 min. tampón al 80 %  
210 nm / 4 nm  
1,2 ml / min.

**Procedimiento B**

- 20 Instrumento de HPLC usado: Agilent Technologies 1260 Infinity  
A1: Acetonitrilo  
B1: 2,72 g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> + 2,32 g de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> + 2 l de H<sub>2</sub>O  
Agilent Poroshell 120 EC-C18 3\*50mm 2,7µ

- Límite de presión bajo: 0,00 kPa
- Límite de presión alto: 40000,00 kPa
- Flujo: 1,000 ml/min
- Gradiente de flujo máximo: 1,000 ml/min<sup>2</sup>
- Tiempo de detención: 8,00 min
- Tiempo posterior: 5,00 min
- Condiciones de partida: A: 5 % B: 95 %

Tabla de tiempo

Tiempo	A	B	Flujo	Presión
min	%	%	ml/min	kPa
8,00	80,0	20,0	1,000	40000,00

25

- Volumen de inyección: 5,00 µl
- Temperatura (Columna): 45,00 °C
- Longitud de onda de la señal: 210 nm

**Procedimiento C**

Instrumento de HPLC usado:	Agilent Technologies, HPLC 1290 Infinity (con DAD)		
Aparato	1.	Horno de columna controlado termostáticamente de cromatografía líquida de rendimiento ultra alto, detector UV y sistema de evaluación de datos	
	2.	Columna de acero inoxidable	
		Longitud:	5 cm
		Diámetro interno:	2,1 mm
		Llenado:	Acquity UPLC C18 BEH, 1,7 µm
Reactivos	1.	Acetonitrilo, para HPLC	
	2.	Agua, calidad analítica	
	3.	Ácido fosfórico al 85 %, calidad analítica	
Solución de prueba	Disolver la muestra en acetonitrilo en una concentración de 0,25 mg/ml. (por ejemplo, disolver aproximadamente 25 mg de muestra, pesados de forma exacta en 100 ml de acetonitrilo).		
Solución para calibración	Disolver el patrón de referencia* en acetonitrilo en una concentración de 0,25 mg/ml. (por ejemplo, disolver aproximadamente 25 mg del patrón de referencia, pesados de forma exacta en 100 ml de acetonitrilo).		
	* <i>patrón de referencia</i> significa el compuesto, que tiene que analizarse, como compuesto altamente puro, es decir, >97 % en área de HPLC		
Solución de control	Preparar una solución de control que sea idéntica a la solución de calibrado. Adicionalmente, la solución de control contiene pequeñas cantidades de impurezas orgánicas.		
Solución de sensibilidad de detección	Preparar una solución que contiene el componente Solbrol P (n.º CAS: 94-13-3; 4-hidroxibenzoato de propilo) (TR de aproximadamente 2,75 min) diluido a una concentración de 0,35 µg/ml.		
Condiciones de HPLC	Las condiciones especificadas son valores de guía. Para lograr las separaciones óptimas deben, si es necesario, adaptarse a las posibilidades técnicas del cromatógrafo y a las propiedades de la respectiva columna.		
Eluyente	A. 0,1 % ácido fosfórico 85 % en agua B. Acetonitrilo		
Caudal de flujo	1,0 ml/min		
Temperatura en el horno de la columna	40 °C		
Temperatura de la cámara de muestra	temperatura ambiente		
Detección	Longitud de onda de medición:	220 nm	
	Ancho de banda:	6 nm	
Volumen de inyección	2,0 µl		
Velocidad de extracción	200 µl/min		
Lavado de la aguja	Disolvente para el puerto de enjuague: acetonitrilo		
Índice de datos	10 Hz		
Dimensión de celdas	10 mm		
Tiempo de equilibrio	10 min (en las condiciones de partida)		
Gradiente	Tiempo [min]	% A	% B
	0	95	5
	2	70	30
	6	60	40
	8	20	80
	12	20	80
Tiempo de corrida del cromatograma	12 min		
Cálculo del ensayo (contenido)	El ensayo se calcula usando regresión lineal y tomando en cuenta el peso de la muestra y el contenido y el peso del patrón de referencia, con un sistema de datos cromatográficos validados (por ejemplo, Empower).		

**Procedimiento D**

Instrumento de HPLC usado: Agilent Technologies 1260 Infinity

A1: Acetonitrilo

B1: 1,36 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> + 1,74 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> + 2 l H<sub>2</sub>O

Eclipse XDB-C18 3\*150mm 3,5μ

Límite de presión bajo: 0,00 kPa  
 Límite de presión alto: 40000,00 kPa  
 Flujo: 0,500 ml/min  
 Tiempo de detención: 35,00 min  
 Tiempo posterior: 10,00 min  
 Condiciones de partida: A: 95 % B: 5 %

Tabla de tiempo

Tiempo	A	B	Flujo	Presión
min	%	%	ml/min	kPa
30,00	20,0	80,0	0,500	40000,00
35,00	20,0	80,0	0,500	40000,00

Volumen de inyección: 3,00 μl  
 Temperatura (Columna): 35,00 °C  
 Longitud de onda de la señal: 220 nm

5 **GC-HS**

Análisis de disolventes residuales por medio de cromatografía de gases de espacio de cabeza (GC-HS).

Cromatógrafo de gases Agilent 6890 con inyección dividida y FID (columna: Restek Rxi Sil MS; longitud: 20 m; diámetro interno: 0,18 mm; d<sub>f</sub> = 1 μm). Temp. del inyector 160 °C, flujo 1,2 ml/min (H<sub>2</sub>) Proporción de división 18, Temp. del horno 40 °C (4,5 min) - 14 °C/min - 70 °C - 90 °C/min - 220 °C (1,69 min). Detector: temp. 300 °C, 400 ml/min (aire sint.), 40 ml/min (H<sub>2</sub>), 30 ml/min (N<sub>2</sub>), tasa 20 Hz.

10 Muestreador de espacio de cabeza Perkin Elmer Turbomatrix 40: horno 80 °C, aguja 150 °C, línea de transferencia 160 °C, presión del sistema 140 kPa, tiempo de equilibrio 32 min, presurización 4,0 min, tiempo de inyección 0,04 min (Muestreador) 0,05 min (GC).

Concentración de la muestra: 20 mg de sustancia en 2 ml de DMF

15 **Análisis del tamaño de partícula**

El análisis del tamaño de partícula se realiza de acuerdo con la Farmacopea Europea 2.9.31

El equipo se desarrolló y se fabricó por Sympatec GmbH.

Los componentes son los siguientes:

- Sistema de dispersión seca RODOS con plataforma giratoria y pincel giratorio.
- 20 • Sistema de banco óptico láser HELOS con detector y unidades de adquisición de datos
- Software HELOS para el control del sistema, la transformación de datos y la generación de informes N-[2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (I) en su forma cristalina A se aplica a la mesa giratoria. Las partículas se aplican sobre un chorro de aire presurizado y se dispersan. Cuando se pasa el haz de láser el aerosol genera un patrón de difracción, el cual se detecta y se analiza
- 25 de acuerdo con el modelo de Fraunhofer (Farmacopea Europea 8.0, 2.9.31. Particle Size Analysis by Laser Light Diffraction, 01/2010:20931, page 333 - 336). Los resultados se formatean después de la selección del usuario para mostrar e imprimir las tablas y los gráficos. Los datos se informan en μm y en porcentaje en volumen.

Ajustes del sistema

medio de dispersión: aire seco  
 presión del aire: 400,0 kPa

## ES 2 801 800 T3

(continuación)

foco:	100 mm
flujo de aire:	2,6 m <sup>3</sup> / h
densidad óptica:	3 - 12 %
tiempo de detección:	min. (no menos de) 1 s
rotación:	18 %
cantidad de la muestra:	aprox. 200 mg

Con fines de rutina, se informa la media de tres mediciones.

### **Análisis de trazas por HPLC (ppm)**

5 Instrumento usado: cromatógrafo líquido de resolución ultra alta (Agilent 1290) equipado con un horno de columna controlado termostáticamente, espectrómetro de masa (Agilent 6420 Triple Quad-MS), detector UV y sistema de evaluación de datos.

Columna	Zorbax Eclipse Plus C8		
	Longitud:	50 mm	
	Diámetro interno:	2,1 mm	
	Tamaño de partícula:	1,8 µm	
	Temperatura:	40 °C	
Fase móvil	Eluyente A	ácido fórmico acuoso al 0,1 % (capacidad de compresión: 45*10 <sup>-4</sup> /kPa)	
	Eluyente B	El acetonitrilo contiene ácido fórmico al 0,1 % (capacidad de compresión: 120*10 <sup>-4</sup> /bares)	
Flujo	0,8 ml/min		
Solución experimental	Disolver la muestra en metanol en una concentración de 10,0 mg/ml. (por ejemplo, disolver aproximadamente 20 mg de muestra, pesados en forma exacta en 2 ml de metanol).		
Soluciones para calibración	Disolver un estándar caracterizado de (VI) en metanol en concentraciones de 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6 y 0,75 µg/ml.		
Temperatura en el horno de la columna	40 °C		
Temperatura del muestreador automático	10 °C		
Detección (no usado para cuantificación)	Longitud de onda de medición:	220 nm	
	Ancho de banda:	6 nm	
Volumen de inyección	1,5 µl		
Índice de datos	2,5 Hz		
Celda de detección	10 mm		
Tiempo de equilibrio	5 min (en las condiciones de partida)		
Gradiente	Tiempo [min]	% A	% B
	0,0	80	20
	7,5	60	40
	10,0	20	80
	12,0	20	80
Tiempo de corrida del cromatograma	12 min		

**Parámetros de MSD (usados para cuantificación)** Las condiciones descritas aquí son aplicables con Agilent 6420 Triple Quad-MS

Fuente de iones Ionización por electropulverización (ESI)

Filtrado por tiempo Amplitud de pico 0,07 mm

Monitoreo de reacción múltiple usado Ion precursor 281,1, ion producto 194,9 para cuantificación

Fragmentador 85 V

(continuación)

Energía de colisión 5 V

**Parámetros de origen**

Temperatura del gas 350 °C

Gas de secado 13 l/min

Pres. Neb. 344,73 kPa

VCap 3000 V

**Recuperación**

Para determinar la recuperación (W) se adiciona una muestra con una solución de calibrado (VI) y después se somete a medición.

**Ecuación para calcular el porcentaje de recuperación**

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

*W=Recuperación [%]*

*G<sub>AP</sub> = Contenido de (VI) en muestra adicionada*

*G<sub>P</sub> = Contenido de (VI) en la muestra*

*G<sub>A</sub> = Cantidad adicionada de (VI)*

**Cálculo del contenido de (VI) en la muestra**

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

*(G<sub>P</sub>)<sub>i</sub> = contenido de (VI) en la muestra iª*

*(P<sub>P</sub>)<sub>i</sub> = área pico de (VI) en la muestra iª*

*(W<sub>P</sub>)<sub>i</sub> = peso de la muestra iª*

*W<sub>P,soil</sub> = peso ponderado de la muestra iª*

*a = pendiente de la curva de calibrado*

*b = intercepto del eje de la curva de calibrado*

**Cristalografía por rayos X : condiciones de medición:**

Material del ánodo	Cu
K-Alpha1 [Å]	1,54060
Ajustes del generador	40 mA, 40 kV
Monocromador de haz primario	espejo de rayos X de enfoque
Muestra rotada	Sí
Eje de barrido	Gonio
Posición de inicio [°2Th.]	2,0066
Posición final [°2Th.]	37,9906

**Ejemplos de funcionamiento**

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

5 **Ejemplo n.º 1**

**5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (VIIa)**

**Variante n.º 1**

Se suspendieron 30 g de 5-amino-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (XII) junto con 28,5 g de ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico (XI) en 235 ml (210 g) de THF a 20 – 25 °C. Se añadieron 40 ml (30,4 g) de N,N-diisopropiletamina. La mezcla, una solución amarilla, se enfrió después hasta 0 °C. A esta mezcla, se añadieron 187 ml (199,7 g) de una solución al 50 % en peso de anhídrido propilfosfónico (T3P) en acetato de etilo durante 45 min a 0 °C. El embudo de decantación se enjuagó con 17 ml (15 g) de THF. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C. La solución se había vuelto roja. La mezcla de reacción fría después cayó durante 45 min hasta 1,2 l de agua mantenida a 1,5 °C. El embudo de decantación se enjuagó con 17 ml (15 g) de THF. Se determinó que el pH de la mezcla sea de un pH 1,6 (pH 1-2). E pH de la mezcla se ajustó entonces hasta 7,5 por medio de la adición de 45 ml (40 g) de una solución al 28-30 % en peso de hidróxido de amonio a 1,5 °C. Se continuó con la agitación durante 1 h a 1,5 °C. La suspensión resultante después se entibió hasta la temperatura ambiente (20 - 25 °C) dentro de 1 h y s continuó agitando durante 15 min. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con 100 ml de agua y posteriormente con 2 x 76 ml (60 g) de etanol. El producto se secó en un horno de secado al vacío (16 kPa) y flujo de N<sub>2</sub> a 45 °C durante 22 h.

Rendimiento: 52,8 g (92,4 %, pureza: 99,3 % en área HPLC)

HPLC (Procedimiento B): tR = 5,6 min.

EM (ESI pos): m/z = 365 (M+H)<sup>+</sup>

5 RNM <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 (s a, 1H).

RNM <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [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 (s a, 1 H).

Este procedimiento se llevó a cabo a escala técnica usando 2,5 kg de (XII). Se realizaron dos reacciones a esta escala. Cada reacción se dividió en 4 lotes para procesamiento y aislamiento:

10 **Tabla 2:** Lotes y rendimientos después de la fabricación de (VIIa) a partir de (XII)

n.º de reacción	n.º de lote	Rendimiento
1 (escala de 2,5 kg)	1	1,007 kg 84,6 %
	2	1,111 kg 93,3 %
	3	1,051 kg 88,2 %
	4	1,055 kg 88,6 %
2 (escala de 2,5 kg)	5	1,041 kg 87,4 %
	6	1,123 kg 94,3 %
	7	1,056 kg 88,7 %
	8	1,048 kg 88,0 %

### **Variante n.º 2**

15 Se mezclaron 2000 g (10,46 mol) de 5-amino-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (XII), 1899 g (9,94 mol) de ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico (XI) y 2028 g (15,69 mol) de N,N-diisopropiletilamina en 14,2 kg de THF. A 0 - 5 °C, se añadieron 13,3 kg de una solución de T3P en acetato de etilo (50 % en peso) por goteo dentro de un lapso de 30 min. Se continuó con la agitación durante 2 h a la misma temperatura.

Procesamiento:

20 La mezcla de reacción se entibió hasta la temperatura ambiente (20 °C). Se añadieron 3000 g de agua mientras se mantenía la temperatura a 20 - 25 °C. Se continuó con la agitación durante 10 min. El pH se ajustó hasta aproximadamente 7,4 (7-8) usando solución ac. de carbonato de sodio 4 N. Se continuó con la agitación durante 10 min. Si fuera necesario se ajustó nuevamente el pH hasta 7,4 usando solución ac. de carbonato de sodio 4 N.

Los disolventes (THF/acetato de etilo) se evaporaron a presión reducida (~ 20 kPa, 45-50 °C de temperatura interna) hasta alcanzar el límite de agitación. Una mezcla de 4,7 kg de etanol y 14,0 kg de agua se añadió y se ajustó nuevamente el pH hasta un 7,4 (7-8) con el uso de una solución ac. de carbonato de sodio 4 N.

25 La mezcla se agitó durante 1 h a 50 °C, posteriormente se enfrió hasta 20 - 25 °C. Se continuó con la agitación durante 10 min a la misma temperatura. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con una mezcla de etanol y agua (1,3 kg de etanol con 4 kg de agua) y se secaron al vacío en un horno de secado (45 °C, flujo de N<sub>2</sub>, al menos 12 h).

De acuerdo con el procedimiento descrito con anterioridad, se produjeron cuatro lotes usando 2 kg de material de partida (5-amino-1H-imdazol-6-carboxilato de metilo) en el laboratorio técnico:

30 Rendimientos:  
 Lote n.º 1: 3476 g (95 %).  
 Lote n.º 2: 3449 g (95 %).  
 Lote n.º 3: 3476 g (95 %).  
 Lote n.º 4: 3494 g (96 %).

Se determinó que las purezas de todos los lotes eran del 98 % del área (HPLC).  
HPLC (Procedimiento A): tR = 6,5 min.  
EM (ESI pos): m/z = 365 (M+H)<sup>+</sup>

- 5 RNM <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 (s a, 1H).  
RNM <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [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 (s a, 1 H).

### Ejemplo n.º 2

#### N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (IIa)

- 10 En la siguiente sección, se describen diferentes variantes del procedimiento de la reacción y del procesamiento. Estos procedimientos se orientan a las condiciones dadas en las respectivas plantas técnicas. Los siguientes experimentos se realizaron en la exclusión de agua y aire usando gas inerte (N<sub>2</sub> o Ar).

#### Variante n.º 1

- 15 Se disolvieron 50 g (137,26 mmol) de 5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (VIIa) en 800 ml de THF. Bajo presión normal (1 atm) se retiraron por destilación aproximadamente 300 ml de THF a 70 °C. La solución después se enfrió hasta 0 - 3 °C.

- 20 La solución se mantuvo a esta temperatura y se añadió por goteo dentro de un lapso de 120 min a una mezcla enfriada de 457,5 ml (1372,55 mmol) de cloruro de metilmagnesio 3 M en THF y 29,1 g de cloruro de litio (686,27 mmol) a 0 - 3 °C. Después de que la adición estuvo completa, se extrajo la muestra de la mezcla y se sometió a análisis por HPLC, lo que mostró que la conversión estaba completa. La mezcla se vertió cuidadosamente durante 25 min a 0 - 3 °C en 500 ml de solución acuosa medio saturada de cloruro de sodio (atención: ¡exotérmica! ¡Durante los primeros 50 ml, se observó una fuerte elevación en la temperatura hasta 29 °C!). Se recibió una suspensión que se disolvió cuando se añadieron 358 ml de ácido cítrico acuoso al 20 % en peso (el pH cayó de 8,08 a 4,28). Se continuó con la agitación durante 10 min a 20 - 25 °C. Se añadieron 500 ml de acetato de etilo y se continuó con la agitación durante 10 min.  
25 Se separaron las fases. La carcoma se añadió a la fase orgánica. Se añadieron 5 g de carbón activado a la fase orgánica. La mezcla se calentó hasta 78 °C (temperatura interna), se agitó durante 30 min a esta temperatura y posteriormente se enfrió hasta 50 °C (temperatura interna). La solución tibia se filtró sobre Celite y se lavó dos veces con 125 ml de acetato de etilo. La mezcla se concentró hasta aproximadamente 150 ml a presión ambiente (1 atm) y 110 °C. Se añadieron 350 ml de tolueno y 200 ml se retiraron por destilación a presión ambiente (1 atm) y 110 °C. El producto se precipitó. A una temperatura interna de 60 °C, se añadieron 200 ml de n-heptano durante 45 min. La mezcla se enfrió hasta 0 - 3 °C y se agitó durante 2 h a esta temperatura. El producto se filtró y se lavó dos veces con una mezcla de 50 ml de tolueno/n-heptano (1:1). El producto precipitado se secó en un horno de secado a 40 °C y 2 kPa durante >48 h.

- 35 Rendimiento: 39,42 g (78,83 %, pureza 97,84 % del área de HPLC)  
HPLC (Procedimiento A): tR = 5,8 min.  
EM (ESI pos): m/z = 365 (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H RNM (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [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 (s a, 1H).

- 40 Se produjeron 13 lotes siguiendo el procedimiento de la variante n.º 1. La tabla que sigue resume los respectivos rendimientos. Las reacciones se realizaron a escala de 1 kg con respecto al uso de 5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (VIIa) como material de partida. En la mayoría de los casos, dos lotes se unieron después del tratamiento con carbón activado:

**Tabla 3:** Lotes y rendimientos después de la fabricación de (IIa) a partir de (VIIa)

Lote n.º	Rendimiento [kg] [%]
1	1,597 kg
2	79,9 %
3	1,88 kg
4	94 %
5	1,816 kg
6	90,8 %
7	1,66 kg
8	83 %
9	1,752 kg

(continuación)

Lote n.º	Rendimiento [kg] [%]
10	87,6 %
11	1,854 kg
12	92,7 %
13*	0,919 kg 96,4 %
*) lote individual	

**Variante n.º 2**

- 5 Se disolvieron 30 g (82,353 mmol) de 5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (VIIa) en 480 ml de THF. Bajo presión normal (1 atm) se retiraron por destilación aproximadamente 180 ml de THF a 70 °C. La mezcla (suspensión leve) después se enfrió hasta 0 - 3 °C.

La solución se mantuvo a esta temperatura y se añadió por goteo dentro de un lapso de 120 min a una mezcla enfriada de 274,5 ml (823,528 mmol) de cloruro de metilmagnesio 3 M en THF y 17,5 g de cloruro de litio (411,764 mmol) a 0 - 3 °C. 15 min después de que la adición estuvo completa, se extrajo la muestra de la mezcla y se sometió a análisis por HPLC (procedimiento A), lo que mostró que (VI) se convirtió en forma completa. La mezcla se vertió cuidadosamente durante 15 min a 0 - 3 °C en 300 ml de agua (atención: ¡exotérmica! ¡Durante los primeros 50 ml, se observó una fuerte elevación en la temperatura!). Se añadieron 310 ml de ácido cítrico acuoso al 20 % en peso (el pH cayó hasta 4,05). Se continuó con la agitación durante 60 min a 20 hasta 25 °C. Se añadieron 300 ml de acetato de etilo y se continuó con la agitación durante 30 min. Se separaron las fases. La carcoma se añadió a la fase orgánica. La fase orgánica se lavó dos veces con 450 ml de agua. La fase orgánica se concentró hasta 350 ml a 65 °C (temperatura interna) y presión ambiente (1 atm). Se añadieron 250 ml de acetato de etilo. Se añadieron 6 g de carbón activado a la fase orgánica. La mezcla se calentó hasta 65 °C (temperatura interna), se agitó durante 120 min a esta temperatura y posteriormente se enfrió hasta 50 °C (temperatura interna). La solución tibia se filtró sobre Celite y se lavó dos veces con 125 ml de acetato de etilo. La mezcla se concentró hasta aproximadamente 150 ml a presión ambiente (1 atm) y 110 °C. Se añadieron 300 ml de tolueno y 200 ml se retiraron por destilación a presión ambiente (1 atm) y 110 °C. El producto se precipitó. A una temperatura interna de 60 °C, se añadieron 200 ml de n-heptano durante 45 min. La mezcla se enfrió hasta 0 - 3 °C y se agitó durante 2 h a esta temperatura. El producto se filtró y se lavó dos veces con una mezcla de 50 ml de tolueno/n-heptano (1:1). El producto precipitado se secó en un horno de secado a 40 °C y 2 kPa durante >48 h.

Rendimiento: 24,0 g (80 %, pureza: 95,8 % en área HPLC)

HPLC (Procedimiento A): tR = 5,8 min.

EM (ESI pos): m/z = 365 (M+H)<sup>+</sup>

- 30 RNM <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [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 (s a, 1H).

**Variante n.º 3**

Se disolvieron 30 g (82,353 mmol) de 5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (VIIa) en 600 ml de THF. Bajo presión normal (1 atm) se retiraron por destilación aproximadamente 150 ml de THF a 70 °C. La mezcla (suspensión leve) después se enfrió hasta 0 - 3 °C.

- 35 La solución se mantuvo a esta temperatura y se añadió por goteo dentro de los 120 min a una mezcla enfriada de 274,5 ml (823,528 mmol) de cloruro de metilmagnesio 3 M en THF y 17,5 g (411,76 mmol) de cloruro de litio a 0 - 3 °C. EL embudo de decantación se enjuagó dos veces con 10 ml de THF. 15 min después de que la adición estuvo completa, se tomó una muestra de la mezcla y se sometió a análisis por HPLC que muestra que (VIIa) se convirtió completamente. La mezcla se vertió cuidadosamente durante 10 min a 0 - 3 °C en 300 ml de agua (atención: ¡exotérmica! ¡Durante los primeros 50 ml, se observó una fuerte elevación en la temperatura hasta 25 °C!). Se añadieron 250 ml de ácido cítrico acuoso al 20 % en peso (el pH cayó de 8 a 4). Se continuó con la agitación durante 30 min a 20 - 25 °C. Se añadieron 300 ml de acetato de etilo y se continuó con la agitación durante 10 min. Se separaron las fases. La carcoma se añadió a la fase orgánica. La fase orgánica se lavó dos veces con 200 ml de solución acuosa al 1 % de cloruro de sodio. Las fases se separaron. La fase orgánica se concentró hasta 250 ml a 65 °C (temperatura interna) y presión ambiente (1 atm). Se añadieron 150 ml de acetato de etilo y 6 g de carbón activado a la fase orgánica. La mezcla se calentó hasta 65 °C (temperatura interna), se agitó durante 120 min a esta temperatura y posteriormente se enfrió hasta 50 °C (temperatura interna). La solución tibia se filtró sobre Celite y se lavó dos veces con 50 ml de acetato de etilo. La mezcla se concentró hasta aproximadamente 100 ml a presión ambiente (1 atm) y

110 °C. Se añadieron 300 ml de isopropanol. Se retiraron por destilación 300 ml a presión ambiente (1 atm) y 110 °C. Se añadieron 300 ml de isopropanol nuevamente y se retiraron por destilación (aproximadamente 355 ml) a 110 °C. La suspensión resultante se enfrió hasta 20-25 °C. Se añadieron 45 ml de agua durante 45 min. La mezcla se agitó durante 1 h. El producto precipitado se filtró y se lavó con 50 ml de mezcla de agua/isopropanol (1:1). El producto

5 precipitado se secó en un horno de secado a 50 °C y 2 kPa durante >48 h.  
Rendimiento: 24,9 g (83 %, pureza: 97,84 % en área de HPLC)

HPLC (Procedimiento A): tR = 5,8 min.

EM (ESI pos): m/z = 365 (M+H)<sup>+</sup>

10 RNM <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [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 (s a, 1H).

#### **Variante n.º 4**

Esta variante se usó para la producción de lotes técnicos a escala en kg (>10 kg).

15 Se disolvieron 60 g (164,706 mmol) de 5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (VIIa) en 1500 ml de THF. Bajo presión normal (1 atm) se retiraron por destilación aproximadamente 600 ml de THF a 70 °C. La mezcla (solución amarilla) después se enfrió hasta 0 - 3 °C.

La solución se mantuvo a esta temperatura y se añadió por goteo dentro de un lapso de 120 min a una mezcla enfriada de 550 ml (1647,06 mmol) de cloruro de metilmagnesio 3 M en THF y 35 g (823,53 mmol) de cloruro de litio a 0 - 3 °C. Después de que la adición estuvo completa, se extrajo la muestra de la mezcla y se sometió a análisis por HPLC, lo que mostró que la conversión de (VIIa) estaba completa. La mezcla se vertió cuidadosamente durante 15 min a 0 - 3 °C en 600 ml de agua (atención: ¡exotérmica! ¡Durante los primeros 50 ml, se observó una fuerte elevación en la temperatura!). Se añadieron 600 ml de ácido cítrico acuoso al 20 % en peso (el pH cayó hasta 4). Se continuó con la agitación durante 30 min a 20 - 25 °C. Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó dos veces con 400 ml de solución acuosa al 1 % de cloruro de sodio. La carcoma se añadió a la fase orgánica. Las fases se separaron. La fase orgánica se concentró hasta 700 ml a 65 °C (temperatura interna) y presión ambiente (1 atm). Se añadieron 500 ml de acetato de etilo y 12 g de carbón activado a la fase orgánica. La mezcla se calentó hasta 65 °C (temperatura interna), se agitó durante 120 min a esta temperatura y posteriormente se enfrió hasta 50 °C (temperatura interna). La solución tibia se filtró sobre Celite y se lavó dos veces con 200 ml de acetato de etilo. Se continuó la concentración a presión reducida (20 kPa). Se realizó un intercambio de disolventes a tolueno (volumen remanente de aproximadamente 850 ml). La suspensión resultante se enfrió hasta 0 - 3 °C. El producto precipitado se filtró y se lavó con 50 ml de tolueno. El producto precipitado se secó en un horno de secado a 50 °C y 2 kPa durante >48 h.

20 Rendimiento: 51,2 g (85,3 %, pureza: 96,51 % en área de HPLC)

HPLC (Procedimiento A): tR = 5,8 min.

EM (ESI pos): m/z = 365 (M+H)<sup>+</sup>

25 RNM <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [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 (s a, 1H).

#### **Variante n.º 5**

##### **Purificación por medio de agitación en isopropanol/agua**

40 Dependiendo de la pureza del producto bruto, puede realizarse una etapa de purificación adicional por medio de agitación en las mezclas de isopropanol y agua, preferentemente 1:1. Dependiendo de la pureza del producto bruto, se realiza la agitación en un intervalo de 2 - 10 volúmenes con respecto al material de partida bruto. El siguiente ejemplo describe la agitación en 3 volúmenes de isopropanol/agua.

Se agitaron 7,5 g de N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (IIa) con una pureza del 95 % del área (HPLC) en 22,5 ml de una mezcla 1:1 (vol.) de agua e isopropanol durante 2 h a 20 °C. La suspensión después se filtró y el producto se lavó con 4 ml de la misma mezcla de disolventes. El producto se secó en un horno de secado a 50 °C al vacío (<10 kPa).

45 Rendimiento: 6,8 g (90,7 %, pureza 98 % del área de HPLC)

HPLC (Procedimiento A): tR = 5,8 min.

EM (ESI pos): m/z = 365 (M+H)<sup>+</sup>

50 RNM <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [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 (s a, 1H).

#### **Ejemplo n.º 3**

##### **3-Hidroxi-3-metilbutil-4-metilbenvensulfonato (VI)**

#### **Variante n.º 1**

Esta variante se usó para la producción de lotes técnicos a escala en kg.

55 A una solución de 100 g de 3-metilbutan-1,3-diol (IX) en 200 ml (264 g) de diclorometano se añadieron 147 ml (107 g)

de trietilamina junto con 6,0 g de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). La mezcla de la reacción se enfrió después hasta 0 °C y (0±5 °C).

5 En paralelo, se disolvieron 192 g de cloruro de 4-toluensulfonilo (X) en 400 ml (528 g) de diclorometano. La solución ligeramente turbia resultante después se dejó caer durante 1,5 h a la mezcla de reacción a 0 - 5 °C. Cuando la temperatura de la reacción alcanzó los 5 °C, la adición se pausó y se continuó cuando la temperatura interna había caído a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se entibió hasta la temperatura ambiente (20 - 25 °C) durante 1 hora. La mezcla de la reacción se agitó entonces de manera continua durante 12 - 18 (preferentemente 15 h).

10 Posteriormente, se añadieron 500 ml de agua a la mezcla de la reacción. La mezcla se agitó durante un adicional de 2 h a 20 - 25 °C. Las fases se separaron. La carcoma se recolectó en la fase acuosa. Se añadieron 500 ml de agua a la fase orgánica y el pH se ajustó hasta 1,9 usando 5 ml de HCl acuoso 2 N. Después de la separación de las fases, 500 ml de solución acuosa medio saturada de NaCl se añadió a la fase orgánica. El pH se ajustó hasta 7 con el uso de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró por medio de evaporación giratoria al vacío (hasta 1,4 kPa) a 40 °C. El producto se obtuvo como aceite amarillo viscoso.

15 Rendimiento: 222,3 g (89,6 %, pureza: 91,9 % en área HPLC)

HPLC (Procedimiento A): tR = 5,3 min.

EM (ESI pos): m/z = 241 [M-OH]<sup>+</sup>

RNM <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,12 (s, 6H), 1,78 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 4,20 (t, 2H), 4,47 (s a, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,87 (d, 2H).

20 Este procedimiento se llevó a cabo a escala técnica usando 1,5 kg de (IX). Se produjeron nueve lotes. En la tabla que sigue se presenta un resumen.

**Tabla 4:** Lotes y rendimientos después de la fabricación de (VI) a partir de (IX)

Rendimiento n.º (balanza de 1,5 kg)	Rendimiento
1	3,477 kg 93,4 %
2	3,521 kg 94,6 %
3	3,458 kg 92,9 %
4	3,487 kg 93,7 %
5	3,499 kg 94,0 %
6	3,490 kg 93,8 %
7	3,492 kg 93,8 %
8	3,624 kg 97,4 %
9	3,467 kg 93,2 %

**Variante n.º 2**

25 Se emulsionaron 400 g de 3-metilbutano-1,3-diol en 607 ml (528 g) de tolueno a temperatura ambiente (20 - 25 °C). La emulsión se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron 589 ml (427,5 g) de trietilamina durante 15 min (ligeramente exotérmica). Se añadieron 23,5 g de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Dentro de los 10 min la mezcla de reacción se había convertido en una solución.

30 En paralelo, se disolvieron 768,8 g de cloruro de 4-toluensulfonilo (X) en 1214 ml (1056 g) de tolueno (jendotérmico!). La solución ligeramente turbia resultante se filtró y el filtrado se dejó caer dentro de 2 h a la mezcla de reacción a 0 °C. Después de completar la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 12-18 h (preferentemente 15 h). Se había formado un precipitado blanco (cloruro de trietilamonio). El precipitado se retiró por filtración y la solución transparente

resultante (2603 g) se usó como una solución al 30-35 % en peso de 3-hidroxi-3-metilbutil-4-metilbencensulfonato (VI) en la alquilación de la N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (IIa) en transformaciones análogas a ejemplo n.º 5, variante n.º 2.

HPLC (Procedimiento B): tR = 4,68 min.

### 5 **Variante n.º 3**

Esta variante se usó para la producción de lotes técnicos a escala en kg.

Se emulsionaron 1,57 kg de 3-metilbutano-1,3-diol (IX) en 4,0 kg de tolueno a temperatura ambiente (20 - 25 °C). Se retiraron por destilación 2 kg de disolvente a presión ambiente (T ≥110 °C). La emulsión se enfrió hasta 0 °C (temperatura interna). Se añadieron 1,63 kg de trietilamina y 89 g de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) junto con 0,1 kg de tolueno y se agitaron durante 15 min (ligeramente exotérmica).

En paralelo, se disolvieron 2,65 kg de cloruro de 4-toluensulfonilo en 3,7 kg de tolueno (jendotérmico!, por lo tanto se entibió hasta la temperatura ambiente). La solución ligeramente turbia resultante se filtró y el filtro se lavó con 0,11 kg de tolueno. El filtrado resultante se dejó caer dentro de 5 h a la mezcla de reacción a 0 °C. Después de completar la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 12-18 h (preferentemente 15 h). Se había formado un precipitado blanco (cloruro de trietilamonio). El precipitado se retiró por filtración y el precipitado se lavó con 3x 1,88 kg de tolueno. Se determinó que la solución transparente resultante (14,4 kg) tenía un contenido de 25,4 % en peso de 3-hidroxi-3-metilbutil-4-metilbencensulfonato (VI) y se usó sin procesamiento adicional en la reacción de alquilación de N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (IIa). Esta solución se usó en la transformación representada en el ejemplo n.º 5, variante n.º 3.

20 HPLC (Procedimiento C): tR = 2,68 min.

### Ejemplo n.º 4

#### **2-(3-Hidroxi-3-metilbutil)-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazole-6-carboxilato (V)**

Esta variante se usó para la producción de lotes técnicos a escala en kg.

Se mezclaron 1200 g de 5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (VIIa), 12,0 l N,N-diisopropiletilamina y 7,5 l de tolueno a temperatura ambiente (20 - 25 °C). La suspensión amarilla resultante se calentó hasta una temperatura interna de 111 °C (temperatura de la camisa 120 °C). Una solución de 4255 g de 3-hidroxi-3-metilbutil-4-metilbencensulfonato (VI) en 4,25 l de tolueno se dosificó lentamente a la mezcla de la reacción durante 10 h por medio de una bomba de jeringa. Después de completar la adición, se enjuagó el embudo de decantación con 0,25 l de tolueno. La mezcla de reacción después se enfrió hasta una temperatura interna de 104 °C y se agitó a esa temperatura durante 12 - 18 h (preferentemente 15 h). La mezcla de la reacción se enfrió después hasta 45 °C (temperatura de la camisa). El volumen de la mezcla de la reacción se redujo a 45 °C hasta 53 °C (temperatura de la camisa) al vacío (11,3 - 7 kPa) hasta obtener un residuo viscoso, bien agitable (aproximadamente 19,6 l de destilado retirado). A una temperatura interna de 28 - 33 °C (cuidado: evitar la cristalización mediante la rápida adición de acetato de etilo), se añadieron 12 l de acetato de etilo seguido de 12 l de agua. La mezcla se agitó durante 5 min a una temperatura interna de 22 °C. Las fases se separaron. La carcoma se añadió a la fase acuosa. La fase acuosa se extrajo con 3,85 l de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se añadieron 12 l de agua. El pH de la mezcla se ajustó desde 10 hasta 6,9 (6 - 7) con el uso de ácido acético concentrado. La fase orgánica se evaporó hasta la sequedad a 40 °C al vacío (hasta 4,5 kPa). El residuo se disolvió en 1 l de diclorometano y se evaporó hasta la sequedad. Esto se repitió dos veces más. El residuo resultante (1,772 kg) se disolvió en 26,58 l de diclorometano (15 L/kg). La solución resultante se ajustó hasta una concentración de 20 L/kg (3,6 % en peso) y posteriormente se sometió a cromatografía en columna (chromasil 13 m; gradiente: acetato de etilo/ n-hexano 10:90 a 100:0). El producto puro resultante se proporcionó como solución al 10-15 % en peso en THF para la siguiente etapa.

45 Se corrieron cuatro reacciones a escala de 1,2 kg cada una. Estas se formaron en un lote para cromatografía en columna. Tres reacciones adicionales se corrieron a la misma escala y también comprendieron un lote para cromatografía en columna. La siguiente tabla muestra los resultados con respecto a rendimiento y pureza:

**Tabla 5:** Rendimientos y pureza (HPLC) después de la fabricación de (V) a partir de (VIIa)

n.º de lote	n.º de reacción (escala de 1,2 kg (VIIa))	Rendimiento	Pureza (HPLC)
1	1	3,39 kg 47 %	99,8 % en área
	2		
	3		
	4		
2	5	2,40 kg	99,5 % en área

	6	45 %	
	7		

HPLC (Procedimiento B): tR = 5,9 min.

EM (ESI pos): m/z = 451 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RNM (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,16 (s, 6H), 2,00 - 2,13 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,45 - 4,64 (m, 3H), 8,20 (d, 1H), 8,34 - 8,42 (m, 1H), 8,42 - 8,49 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 12,52 (s, 1H).

- 5 Alternativamente, puede realizarse la cristalización con el fin de obtener el producto bruto como sólido puro: Se concentraron 300 g de una solución al 15 % en peso de 2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-6-carboxilato (V) en THF a temperatura de camisa de 43 °C al vacío (30 - 32 kPa). Se continuó con la destilación hasta que se alcanzó el límite de capacidad de agitación (199,6 g de residuo). A presión ambiente y una temperatura de camisa de 43 °C se añadieron 255 g de n-heptano durante 15 min al residuo. Se continuó con la agitación durante 1 h antes de enfriar la mezcla hasta 20 °C dentro de 1 h. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 12 - 18 h (preferentemente 15 h). El producto se filtró, se lavó dos veces con 25 g de n-heptano y se secó en un horno de secado a 40 °C al vacío (< 20 kPa).

### Ejemplo n.º 5

#### N-[2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)-piridin-2-carboxamida (I)

#### 15 Variante n.º 1

El siguiente experimento se realizó en la exclusión de agua y aire usando gas inerte (N<sub>2</sub> o Ar, preferentemente Ar).

Se colocaron 4,0 kg de THF anhidro en un recipiente de reacción a atmósfera inerte y se enfriaron hasta -15 °C (temperatura interna). Se añadieron 4,61 kg de solución 3 M de cloruro de metilmagnesio. El embudo de decantación se enjuagó con 0,433 kg de THF.

- 20 En paralelo, se concentraron 9,901 kg de una solución al 10,1 % en peso de 2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-6-carboxilato (V) a temperatura de camisa de 40 °C al vacío. Aprox. 5 kg se retiraron por destilación y 2,087 kg de residuo permanecieron. Al residuo se añadieron 4,279 kg de THF lo que produjo una solución al 15 % en peso de (V) en THF.

- 25 La solución al 15 % en peso de 2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (V) en THF se dosificó lentamente durante al menos 1 h 45 min a la solución de Grignard a -15 °C. El recipiente y la bomba se enjuagaron con 0,3 kg de THF. Se continuó con la agitación durante 30 - 40 min a la misma temperatura. Mientras tanto, una solución acuosa al 15 % en peso de ácido cítrico (2,8 kg de ácido cítrico monohidrato + 14,267 kg de agua) se colocó en un recipiente de reacción y se enfrió hasta 0 °C (temperatura interna). La mezcla de reacción fría (0 - 10 °C) se dosificó dentro de 30 min a la solución acuosa de ácido cítrico. Se enjuagó con 1 kg de THF. La mezcla de reacción desactivada se dejó entibiar entonces hasta la temperatura ambiente (20 - 25 °C) durante un período de 40 min. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 10 l de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con 6,66 l de agua (las fases se agitaron durante 15 min). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta que se alcanzó el límite de capacidad de agitación (45 °C de temperatura de camisa, vacío de 15 kPa a 7 kPa; ap. 3 - 4 l de volumen residual). Se añadieron 6 kg de etanol al residuo. La solución se concentró al vacío (45 hasta un máximo de 60 °C de temperatura de camisa; 8,5 l de destilado) y nuevamente se añadieron 6 kg de etanol. La solución se concentró nuevamente al vacío (destilado: 7,95 l). Después, se añadieron 6 kg de etanol al residuo.

Cristalización bruta:

- 40 La solución resultante se calentó hasta una temperatura interna de 31 - 32 °C. Se añadieron 18 l de agua dentro de 1 h lo que produjo una suspensión amarillenta. La mezcla se enfrió hasta 20 °C dentro de 1 h y se agitó durante 20 min. El precipitado se filtró y se lavó dos veces con una mezcla de 0,416 kg de etanol + 1,25 kg de agua. La solución madre se filtró nuevamente y el precipitado se lavó con una mezcla de 1,7 kg de etanol/agua (1:3). El producto bruto se secó en un horno de vacío a 40 °C al vacío (< 20 kPa) durante 12 - 18 h (preferentemente 15 h).

Recristalización (3 reacciones (lotes de producto bruto) se combinaron en un lote para su purificación):

- 45 Los productos brutos combinados (2,855 kg) se suspendieron en 18,27 kg de una mezcla 9:1 de tolueno/acetona. Después la mezcla se calentó hasta 80 °C de temperatura interna y 6,67 kg de una mezcla 9:1 de tolueno/acetona se añadieron en porciones de 1,1 L. Tras la disolución del producto, la mezcla se enfrió hasta 55 °C. Después se enfrió lentamente hasta 52 °C y se agitó durante 1 h a esa temperatura. El producto comenzó a cristalizarse a 53 °C. (El sembrado con cristales es opcional). Se continuó con la agitación durante 1 a 52 °C (temperatura interna). La suspensión después se enfrió dentro de las 2 h hasta 20 °C. La suspensión se agitó a 20 °C durante 12 - 18 (preferentemente 15 h). El producto se filtró y se lavó con 1,11 kg de tolueno/acetona 9:1 y posteriormente con 1,11 kg de tolueno. El producto se secó en un horno de vacío a 40 °C al vacío (< 20 kPa) durante 12 - 18 h (preferentemente 15 h).

Para obtener un hábito de cristal definido el producto puro se sometió a cristalización con etanol y agua (como se describió con anterioridad, análogo a la primera cristalización de etanol/agua). De este modo, las agujas del producto se obtienen en alta pureza: Se añaden 8,37 kg de etanol a 2,32 kg del producto purificado. La mezcla se entibió hasta 32 °C. A esa temperatura se añaden 25,1 kg de agua durante un período de 1 h. La suspensión resultante se enfría hasta 20 °C dentro de 1 h y se agita durante 20 min. El producto se filtra y se lava con 7,43 kg de una mezcla de etanol/agua (1:3). El precipitado se lava dos veces más con 7,43 kg de una mezcla de etanol/agua (1:3). El producto se secó en un horno de vacío a 50 °C al vacío (<20 kPa) durante 12 - 18 h (preferentemente 15 h).

**Tabla 6:** Rendimientos y pureza (HPLC) después de la fabricación de (I) a partir de (V)

n.º de lote	n.º de Reacción (escala de 1,0 kg (V))	Rendimiento	Pureza (HPLC) Contenido
1	1	2,314 kg	99,1 % en área
	2	77,1 %	97,92 %
	3		
2	4	2,164 kg	98,25 % en área
	5	72,1 %	97,96 %
	6		

HPLC (Procedimiento C): tR = 3,50 min.  
 MS (ESI pos): m/z = 451 (M+H)<sup>+</sup>  
 RNM <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,15 (s, 6H), 1,62 (s, 6H), 1,99 - 2,08 (m, 2H), 4,45 - 4,50 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,36 - 8,39 (m, 1H), 8,43 - 8,47 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 12,35 (s, 1H).  
 RNM <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d6): [ppm]= 1,15 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 2,00 - 2,09 (m, 2H), 4,43 - 4,55 (m, 3H), 5,94 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,34 - 8,39 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,36 (s, 1H).

#### Variante n.º 2

Una solución de aproximadamente 30 - 35 % en peso de 3-hidroxi-3-metilbutil-4-metilbencensulfonato (VI) en tolueno se preparó nueva de manera análoga al procedimiento dado en el ejemplo n.º 3, variante n.º 2. Se suspendieron 100 g de N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (IIa) en 560,5 g de tolueno. La mezcla se calentó hasta 104 °C (110 °C) dentro de los 30 min. Dentro de las 5 h, se dosificaron 212,8 g de N,N-diisopropiletilamina y 1013 g de una solución al 35 % en peso de (VI) en tolueno, de manera simultánea, a la mezcla de reacción dentro de un período de 5 h. Por lo tanto, es importante que siempre se encuentre presente un exceso de base durante la reacción. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 104 °C (110 °C) durante la noche 18 h). La mezcla de la reacción (se formaron dos fases) después se enfrió hasta 45 °C y se concentró al vacío (hasta aprox. 5 kPa) hasta obtener un volumen residual viscoso, susceptible de agitarse, de aprox. 750 ml (1189,9 g se retiraron por destilación). El residuo se enfrió después hasta 20 °C y 920 g de acetato de etilo se añadieron seguido de una mezcla de 110 g de ácido acético concentrado y 840 g de agua. La mezcla se agitó durante 5 min a 20 °C. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo nuevamente primero con 840 g y después con 420 g de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se añadieron 840 g de agua. Se separaron las fases. Las fases se combinaron nuevamente y la mezcla se calentó hasta 50 °C (temperatura interna) y se agitaron durante 1 a esa temperatura. Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró al vacío a una temperatura de 50 - 60 °C hasta un volumen residual de aprox. 213,4 g.  
 Se añadieron 840 g de isopropanol al residuo. Los disolventes se evaporaron hasta obtener un residuo final de aprox. 380,9 g para extraer todo el acetato de etilo remanente. Este procedimiento puede repetirse si es necesario. Al residuo isopropanólico (380,9 g) se añadieron 187,6 g de isopropanol y 419 g de isopropanol. Esto produjo una solución al 27,3 % en peso de producto bruto (I) en isopropanol (pureza: 78,4 % en área de HPLC)

HPLC (Procedimiento C): tR = 3,58 min.

Se usaron 316,9 g de esta solución en el siguiente procedimiento de precipitación: La solución se mantuvo a 25 °C. Dentro de los 30 min, se añadieron 984,4 g de agua. Se añadieron cristales de sembrado (1 %; 0,33 g). Se continuó con la agitación durante 30 min. Dentro de las 2 h se añadieron 564 g de agua. La suspensión resultante se agitó durante 1 h y se filtró. El precipitado se lavó con una mezcla de 15,4 g de isopropanol y 46,8 g de agua seguido de 62,1 g de agua. El producto se seca en un horno de secado a 50 °C al vacío durante 18 h.  
 Usando este procedimiento, se obtuvo el producto bruto en un 81 % de rendimiento con una pureza del 89,2 % en área (84,4 % en peso).  
 HPLC (Procedimiento C): tR = 3,55 min.

El material obtenido con el procesamiento descrito con anterioridad puede purificarse por medio de la cristalización repetitiva de tolueno/acetona 9:1 en presencia de carbón activado similar a la cristalización descrita en el procedimiento para la variante n.º 1. Puede obtenerse una forma de cristal definida por medio de la recristalización

con etanol y agua (véase también la variante n.º 1 del procedimiento). Aquí se da un ejemplo: Se suspendieron 23,0 g de producto bruto (I) (89 % en área de HPLC; 86 % en peso; procedimiento D) en 70 g de una mezcla de tolueno/acetona (9:1). La mezcla se calienta hasta 80-82 °C de temperatura interna (se observa leve reflujo). Se añaden 87 g de mezcla de tolueno/acetona (9:1). Se produjo una solución transparente. Se añadieron 4,6 g de carbón activado. Se continuó con la agitación durante 30 min a esa temperatura. La solución caliente se filtró sobre 2,5 g de harbolite 900. El filtro se enjuagó con 9,5 g de mezcla de tolueno/acetona (9:1). La cristalización en el filtrado comenzó a 60 °C. La mezcla se agitó a 60-62 °C de temperatura interna durante 1 h. La suspensión después se enfrió hasta 22 °C dentro de 2,5 h y se agitó durante aprox. 16 h (durante la noche). El producto purificado se filtró y se enjuagó con 20 g de mezcla de tolueno/acetona (9:1) y se secó en un horno de secado al vacío a 50 °C durante 24 h.

5 Rendimiento: 14,9 g (64,8 %; pureza: 96,2 % en área HPLC; 94,1 % en peso)  
10 HPLC (Procedimiento C): tR = 3,47 min.

Se obtuvieron 14,9 g de producto purificado de los cuales 13,6 g se sometieron nuevamente a recristalización: Se suspendieron 13,6 g de producto purificado (I) en 85,7 g de una mezcla de tolueno/acetona (9:1). La mezcla se calienta hasta 80 a 82 °C de temperatura interna. Se añaden 32,7 g de mezcla de tolueno/acetona (9:1). Se produjo una solución transparente. Se añadieron 2,8 g de carbón activado. Se continuó con la agitación durante 30 min a esa temperatura. La solución caliente se filtró sobre 2,5 g de harbolite 900. El filtro se enjuagó con 10 g de mezcla de tolueno/acetona (9:1). La cristalización en el filtrado comenzó a 70 °C. La mezcla se agitó a 70 °C de temperatura interna durante 1 h. La suspensión después se enfrió hasta 22 °C dentro de 4 h y se agitó durante aprox. 18 h. El producto purificado se filtró y se enjuagó con 10 g de mezcla de tolueno/acetona (9:1) y se secó en un horno de secado al vacío a 50 °C durante 24 h.

15 Rendimiento: 11,5 g (84,6 %; pureza: 97,7 % en área HPLC; 91,5 % en peso)  
20 HPLC (Procedimiento C): tR = 3,48 min.

Se obtuvieron 11,5 g de un producto purificado de los cuales 9 g se sometieron a cristalización con etanol/agua para obtener la forma de cristal correcta y eliminar las inclusiones de tolueno (7,3 %): A 9,0 g de (I) purificado se añadieron 32,4 g y la mezcla se entibió hasta 32 °C (temperatura interna). Se añadieron a la solución 92,7 g de agua dentro de un lapso de 1 h. La suspensión resultante se agitó durante 30 min a esa temperatura. La suspensión se enfría hasta 22 °C dentro de 1 h. El producto cristalino se filtró y se lavó con una mezcla de 6,6 g de agua y 3,3 g de etanol y se secó en un horno de secado al vacío a 50 °C durante 24 h.

25 Rendimiento: 8,0 g (88,9 %; pureza: 99,3 % en área HPLC; 101 % en peso)  
30 HPLC (Procedimiento C): tR = 3,52 min.  
EM (ESI pos): m/z = 451 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RNM (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,15 (s, 6H), 1,62 (s, 6H), 1,99 - 2,08 (m, 2H), 4,45 - 4,50 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,36 - 8,39 (m, 1H), 8,43 - 8,47 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 12,35 (s, 1H).

35 <sup>1</sup>H RNM (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm]= 1,15 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 2,00 - 2,09 (m, 2H), 4,43 - 4,55 (m, 3H), 5,94 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,34 - 8,39 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,36 (s, 1H).

### **Variante n.º 3**

Una solución de 25,4 % en peso de 3-hidroxi-3-metilbutil-4-metilbencensulfonato (VI) en tolueno (11,27 kg) se preparó nueva de manera análoga al procedimiento dado en el ejemplo n.º 3, variante n.º 3. Se suspendieron 1,01 kg de N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (IIa) en 5,66 kg de tolueno y 1,72 kg de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla se calentó hasta el reflujo (≥110 °C). La solución al 25,4 % en peso de 3-hidroxi-3-metilbutil-4-metilbencensulfonato (VI) en tolueno se dosificó a la mezcla de reacción dentro de 10 h. Después de completar la adición, la bomba y las conexiones se enjuagaron con 0,35 kg de tolueno y la mezcla de la reacción se agitó a reflujo durante 14-24 h (preferentemente 18 h). La mezcla de reacción después se enfrió hasta 60 °C (temperatura interna), se añadieron 1,3 kg de tolueno y la mezcla se concentró al vacío (presión final: 9 kPa) hasta obtener un volumen residual viscoso, susceptible de agitarse, de aprox. 8,3 l (13,8 l se retiraron por destilación). El residuo se enfrió después hasta 50 °C y 9,3 kg de acetato de butilo se añadieron seguido de una mezcla de 1,1 kg de ácido acético concentrado y 8,5 kg de agua. La mezcla se agitó durante 1 h a 50 °C. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 8,5 kg de acetato de butilo. Las fases orgánicas se combinaron y se añadieron 8,49 kg de una solución acuosa medio saturada de NaCO<sub>3</sub>. La mezcla se agitó durante al menos 15 min a 50° C. Las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con 6,1 kg de agua. La fase orgánica después se concentró al vacío a una temperatura de camisa de 50 - 60 °C hasta un volumen residual de aprox. 6,3 l (18,7 l se retiraron por destilación). Se añadieron 6,1 kg de acetato de butilo y la mezcla se concentró nuevamente al vacío a 50-60 °C (volumen residual: 5,9 l (5,9 l se retiraron por destilación). Después la mezcla se entibió hasta 93 °C (temperatura interna) y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Dentro de un lapso de 30 min la solución resultante se enfrió hasta 83 °C y se sembró con 2 g del producto integrado (el sembrado es opcional). La suspensión resultante se agitó durante 10 min. La mezcla después se enfrió hasta 60 °C dentro de las 2 h y se agitó durante 30 min a esta temperatura. La suspensión se entibió después hasta los 78 °C en al menos 30 min y se agitó a esta temperatura durante al menos 30 min. La mezcla después se enfrió hasta 22 °C en al menos 6 h. La suspensión se agitó a esa temperatura durante al menos 10 min y posteriormente se filtró. El precipitado se lavó con 1,1 kg de acetato de butilo, se secó en un horno de secado al vacío a 60 °C durante 21 h.

40  
45  
50  
55  
60

## ES 2 801 800 T3

Rendimiento: 2,11 kg (61,6 %; pureza: 98,6 % en área HPLC)  
HPLC (Procedimiento C): tR = 3,50 min.

EM (ESI pos): m/z = 451 (M+H)<sup>+</sup>

- 5 Para obtener el producto en una forma cristalina definida con calidad según las cGMP, se realiza el siguiente procedimiento de cristalización:  
Se disolvieron 7,5 kg de N-[2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-hidroxopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (I) en 39,9 kg de etanol a 55 °C. La solución resultante se sometió a filtración por clarificación y el filtro se lavó con 5 kg de etanol. La solución se calentó hasta 65 °C y se agitó a esta temperatura. Se dosificaron lentamente  
10 131,6 kg de agua a la mezcla. Se añadieron 15 % (19,7 kg) de la cantidad total (131,6 kg) de agua se añadieron directamente, además 21 % (28,0 kg) dentro de las 2 h, y además se añadieron 13 % (16,7 kg) posteriormente dentro de 1 h, además 21 % (28,0 kg) dentro de 0,5 h y el 30 % restante (39,2 kg) dentro de 0,5 h. Después de completar la adición, la suspensión resultante se agitó durante 1 h a 65 °C y posteriormente se enfrió dentro de los 5h hasta 20 °C. La suspensión se agitó durante 5 h a esta temperatura, se filtró y el precipitado se lavó dos veces con una mezcla de  
15 3,5 kg de etanol y 8,7 kg de agua. El producto se secó en un horno de secado al vacío durante (70 °C, ≤4 kPa).

Rendimiento: 7,2 kg (96,0 %; pureza: 98,7 % en área HPLC)

Contenido (valoración para uso): 96,5 % en peso

Etanol <0,13 % en peso

4-metilbencensulfonato de 3-Hidroxi-3-metilbutilo (VI) <20 ppm

- 20 HPLC (Procedimiento C): tR = 3,50 min.

EM (ESI pos): m/z = 451 (M+H)<sup>+</sup>

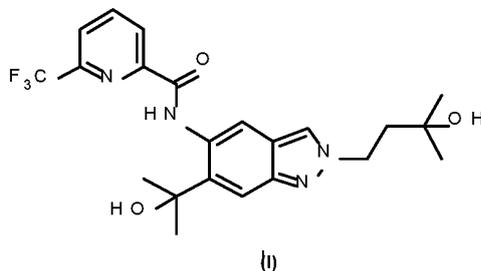
RNM <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,15 (s, 6H), 1,62 (s, 6H), 1,99 - 2,08 (m, 2H), 4,45 - 4,50 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,36 - 8,39 (m, 1H), 8,43 - 8,47 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 12,35 (s, 1H).

- 25 RNM <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,15 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 2,00 - 2,09 (m, 2H), 4,43 - 4,55 (m, 3H), 5,94 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,34 - 8,39 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,36 (s, 1H).

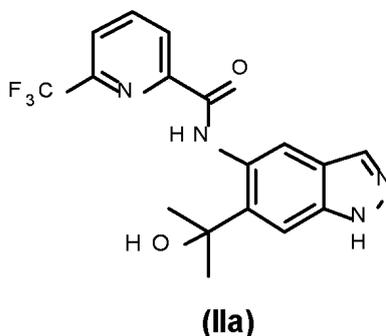
El difractograma de rayos X se da en la Figura 1.

**REIVINDICACIONES**

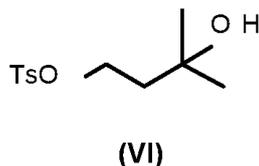
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



5 que comprende la siguiente etapa (A):  
en la que un compuesto de fórmula (IIa):



se deja reaccionar con un compuesto de fórmula (VI):

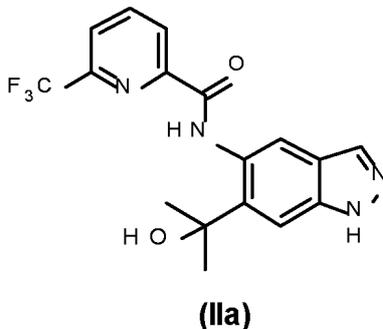


10 opcionalmente, en presencia de una base orgánica, en particular una base débil, tal como una amina terciaria, tal como N,N-diisopropiletilamina, por ejemplo, opcionalmente en un disolvente hidrocarburo aromático, tal como tolueno, xileno y mesitileno, por ejemplo, por lo cual se proporciona dicho compuesto de fórmula (I).

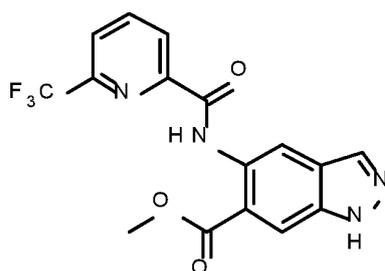
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho disolvente hidrocarburo aromático es tolueno.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicha base orgánica es N,N-diisopropiletilamina.

15 4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 en el que dicho compuesto de fórmula (IIa):



se prepara mediante la siguiente etapa (B):  
en la que un compuesto de fórmula (VIIa):



(VIIa)

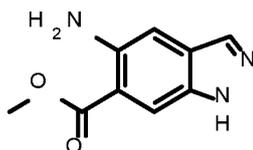
5 se permite reaccionar con un agente de metilación reductivo, tal como un agente metilmetálico, tal como haluro de metilmagnesio, tal como cloruro de metilmagnesio, por ejemplo, opcionalmente en presencia de un haluro de metal alcalino, tal como cloruro de litio, por ejemplo, por lo cual se proporciona dicho compuesto de fórmula (IIa).

5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho compuesto de fórmula (VIIa):



(VIIa)

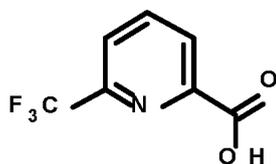
se prepara mediante la siguiente etapa (C):  
en la que un compuesto de fórmula (XII):



(XII)

10

se deja reaccionar con un compuesto de fórmula (IX):

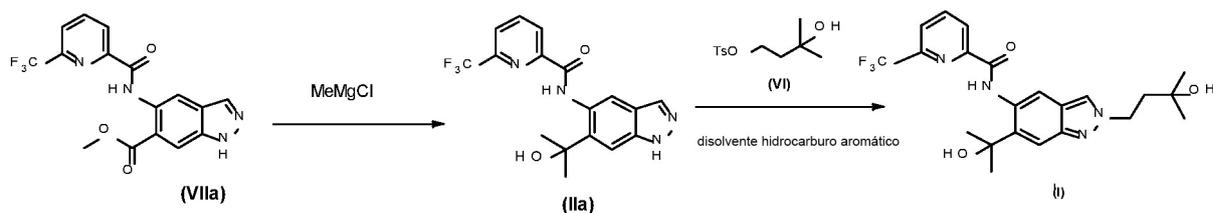


(IX)

15

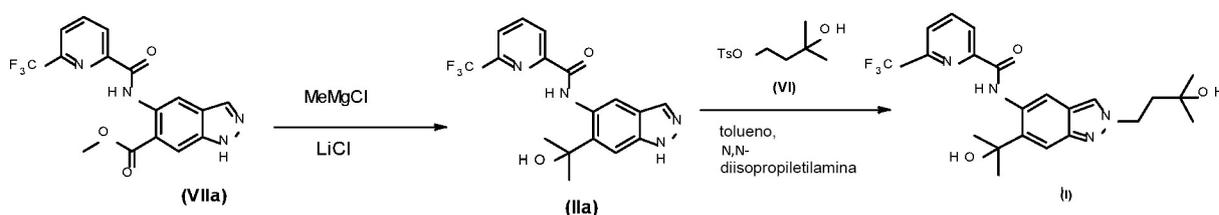
opcionalmente, en presencia de una base orgánica, en particular una base orgánica débil, tal como una amina terciaria, tal como N,N-diisopropiletilamina, por ejemplo, opcionalmente en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano (T3P), por ejemplo, por lo cual se proporciona dicho compuesto de fórmula (VIIa).

6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho compuesto de fórmula (I) se prepara por medio de las siguientes etapas mostradas en el esquema de reacción IA, más abajo:



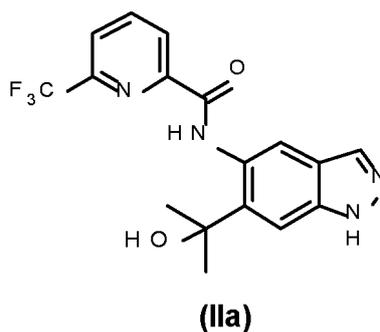
Esquema IA.

7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho compuesto de fórmula (I) se prepara por medio de las siguientes etapas que se muestran en el esquema de reacción I, más abajo:

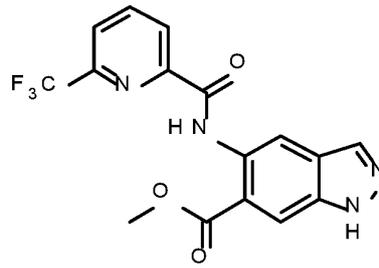


Esquema I.

- 5 8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho compuesto de fórmula (I) se purifica mediante cristalización, en particular a partir de un disolvente o una mezcla de disolventes tales como una mezcla de acetona y tolueno, opcionalmente en presencia de carbón activado, opcionalmente seguido de una cristalización adicional a partir de un disolvente tal como etanol, por ejemplo.
- 10 9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicho compuesto de fórmula (I) está en forma de agujas cristalinas (A).
10. Uso de un compuesto seleccionado de:

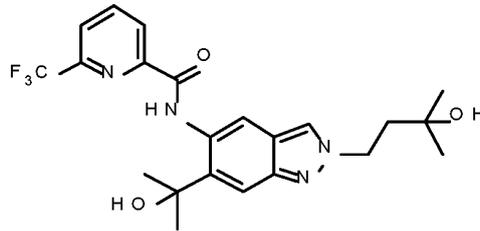


y



(VIIa)

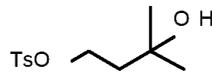
para la preparación de un compuesto fórmula (I):



(I)

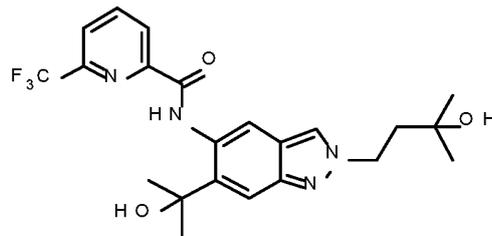
mediante el procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

5 11. Uso de un compuesto de estructura:



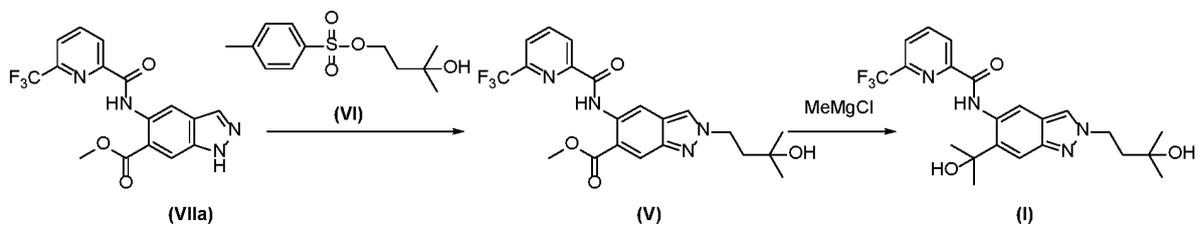
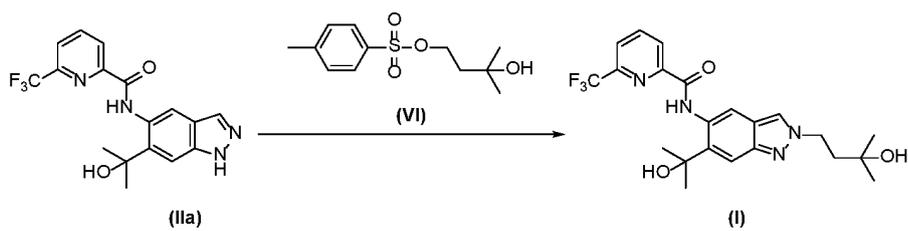
(VI)

para la preparación de un compuesto de fórmula (I):

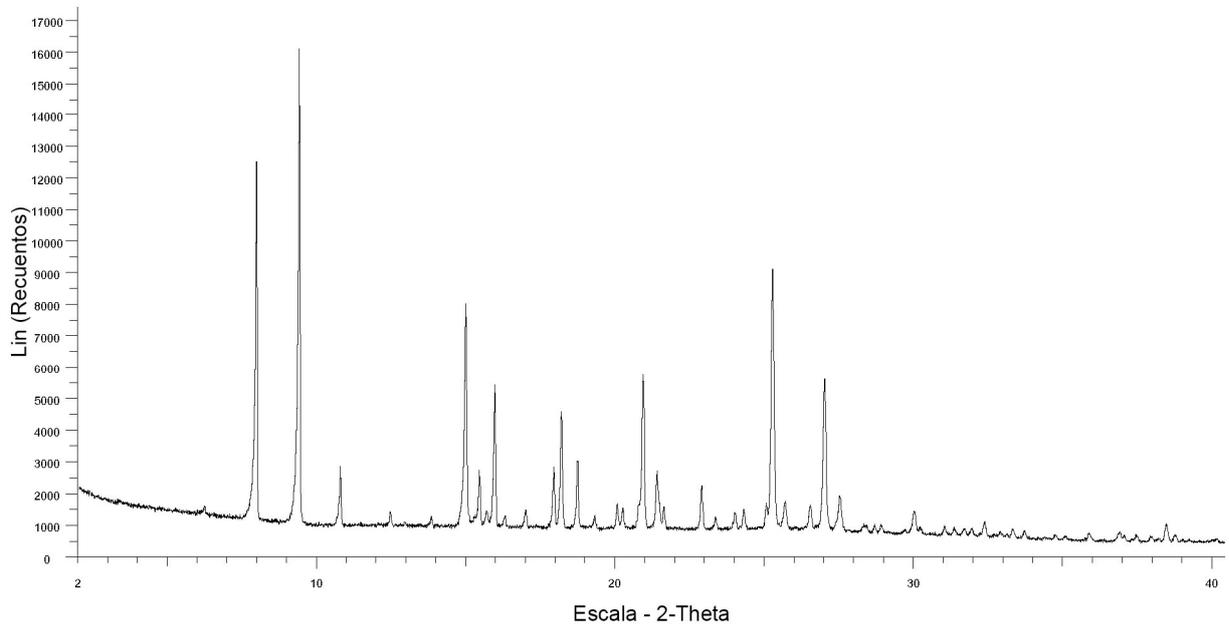


(I)

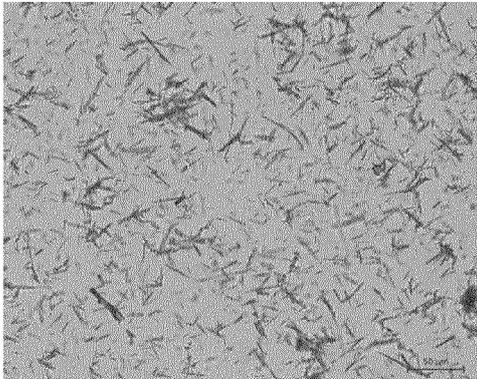
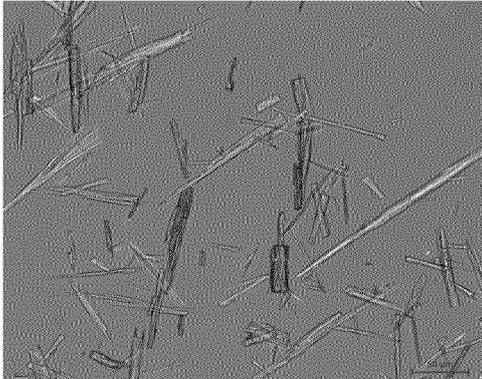
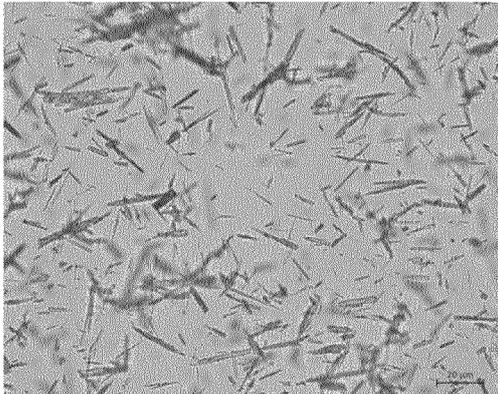
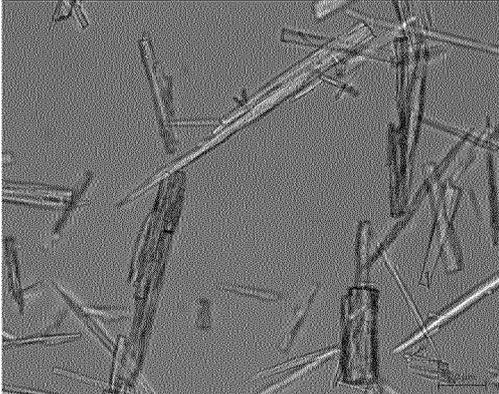
10 en el que dicho compuesto de fórmula (I) se prepara a través de las siguientes etapas mostradas en el esquema de reacción que sigue mediante la reacción con (IIa) o (VIIa):



**Figura 1:** Difractograma de polvo de Rayos X de la forma hidrato del compuesto (I)



**Figura 2:** Imágenes microscópicas de partículas cristalinas de (I) obtenidas a través de recristalización análoga al protocolo de recristalización descrito en el ejemplo n.º 5 variante n.º 1 comparadas con partículas cristalinas de (I) obtenidas análogas a la recristalización descrita en el ejemplo n.º 5 variante n.º 3

Cristales obtenidos a través de “adición lineal de agua”, análogamente al ejemplo n.º 5 variante n.º 1	Cristales obtenidos a través de adición de agua de acuerdo con una “curva de dosificación cúbica”, análogamente al ejemplo n.º 5 variante n.º 1
	
	

Las fotografías se registraron usando un microscopio Zeiss AxioScope 2 equipado con una Zeiss AxioCam ICc 5.