

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 044890

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2023.10.10

(21) Номер заявки  
202091842

(22) Дата подачи заявки  
2019.02.01

(51) Int. Cl. C07D 403/04 (2006.01)  
A61K 31/435 (2006.01)  
A61P 9/04 (2006.01)

## (54) ПИРАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПОЛУЧЕНИЕ

(31) 201811003855; 201811003859;  
201711042921

(32) 2018.02.01; 2018.02.01; 2018.05.30

(33) IN

(43) 2020.10.26

(86) PCT/IN2019/050076

(87) WO 2019/150392 2019.08.08

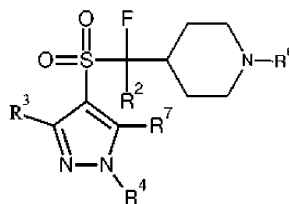
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
МИОКАРДИА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Шарма Сунил, Дженджит Динеш,  
Дхака Приянка, Мадвал Сиддхартх,  
Кумар Бхарат, Кумар Капил, Ананд  
Радждип, Джейн Анураг (IN)

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

(56) WO-A1-2016118774  
US-A1-20100113377

(57) В изобретении предложены способы получения замещенных пиразольных соединений формулы II



Формула II

где R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил, R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, R<sup>6</sup> представляет собой H или трет-бутоксикарбонил и R<sup>7</sup> представляет собой H. Соединения формулы II можно использовать в качестве промежуточных соединений для получения замещенных соединений пиперидинмочевины, используемых для лечения дилатационной кардиомиопатии (ДКМП).

B1

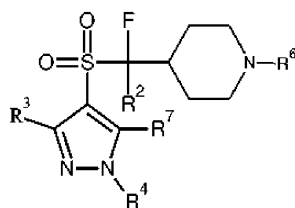
044890

044890

B1

### Область техники, к которой относится изобретение

В настоящем изобретении предложены способы получения замещенных пиразольных соединений формулы II, которые можно использовать в качестве промежуточных соединений для получения замещенных соединений пиперидинмочевины, используемых для лечения дилатационной кардиомиопатии (ДКМП).



Формула II

или его соль,

где R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,

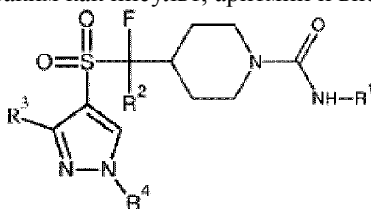
R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,

R<sup>6</sup> представляет собой H или защитную группу, и

R<sup>7</sup> представляет собой H.

### Уровень техники

Соединения 4-метилсульфонилзамещенной пиперидинмочевины формулы I разрабатывают для лечения дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) - заболевания, которое приводит к сердечной недостаточности и тяжелым осложнениям, таким как инсульт, аритмии и внезапная сердечная смерть.



Формула I

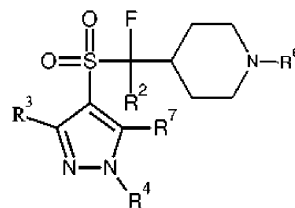
где R<sup>1</sup> представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее по меньшей мере один атом азота, и обязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, гидроксила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси.

В WO 2016/118774 описано получение соединений 4-метилсульфонилзамещенной пиперидинмочевины с использованием таких реагентов, как N-фтордибензолсульфонимид, NFSI, трифторид диэтиламина, литерованные соединения, которые являются сильнодействующими, дорогостоящими реагентами и не пригодны для промышленного масштабирования соединений 4-метилсульфонилзамещенной пиперидинмочевины.

В данной области техники существует необходимость замены этих реагентов для получения соединений 4-метилсульфонилзамещенной пиперидинмочевины формулы I. В данном изобретении предложены способы получения замещенных пиразольных соединений формулы II, которые можно использовать в качестве промежуточных соединений для получения соединения формулы I.

### Объект изобретения

В данном изобретении предложены способы получения замещенных пиразольных соединений формулы II, которые можно использовать в качестве промежуточных соединений для получения замещенных соединений пиперидинмочевины, используемых для лечения дилатационной кардиомиопатии (ДКМП).



Формула II

или его соль,

где R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил,

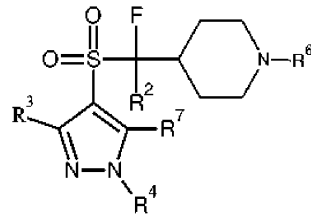
R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,

R<sup>6</sup> представляет собой H или защитную группу, и

$R^7$  представляет собой H.

### Сущность изобретения

В одном аспекте в данном изобретении предложен способ получения соединения формулы II



Формула II

или его соли,

где  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,

$R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,

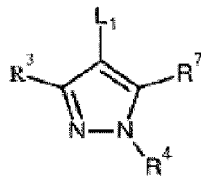
$R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил,

$R^6$  представляет собой H или защитную группу, и

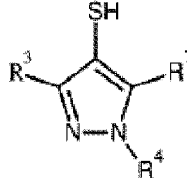
$R^7$  представляет собой H,

включающий стадии

а) введения в реакцию соединения формулы VII с элементарной серой в присутствии основания, катализатора и восстановителя с получением соединения формулы VI:



Формула VII

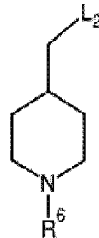


Формула VI

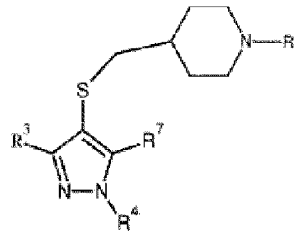
где  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^7$  такие, как определено выше, и

$L_1$  представляет собой уходящую группу;

б) введения в реакцию соединения формулы VI с соединением формулы VIII с получением соединения формулы V:



Формула VIII



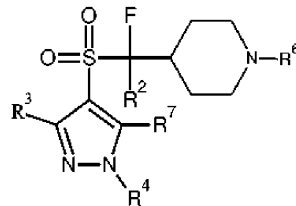
Формула V

где  $L_2$  представляет собой уходящую группу, и

$R^6$  такой как определено выше;

с) превращения соединения формулы V в соединение формулы II.

В другом аспекте в данном изобретении предложен способ получения соединения формулы II



Формула II

$R^2$  независимо выбран из F,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,

$R^3$  независимо выбран из H, F,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,

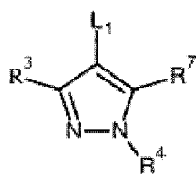
$R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил,

$R^6$  представляет собой H, или защитную группу, или его соль, и

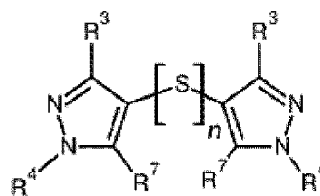
$R^7$  выбран из H, Cl или триалкилсилсила,

включающий стадии

а) введения в реакцию соединения формулы VII с элементарной серой в присутствии основания и катализатора с получением соединения формулы VIB:



Формула VII

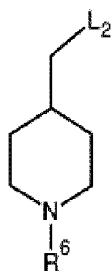


Формула VIB

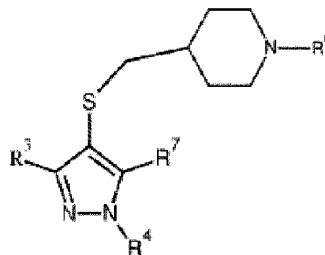
где  $R^3$  и  $R^4$  такие, как определено выше,  
n равно 2-8, и

$L_1$  выбран из уходящей группы;

б) введения в реакцию соединения формулы VIB с соединением формулы VIII с получением соединения формулы V:



Формула VIII

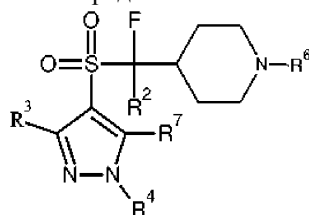


Формула V

где  $L_2$  представляет собой уходящую группу;

с) превращения соединения формулы V в соединении формулы II.

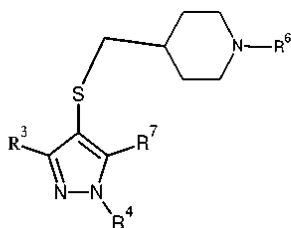
В другом аспекте в данном изобретении предложен способ получения соединения формулы II



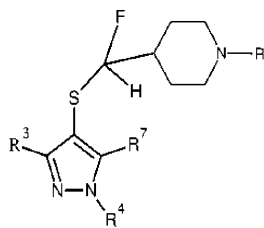
Формула II

где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  и  $R^7$  такие, как определено выше,  
включающий стадии

а) фторирования соединения формулы V с получением соединения формулы IV:

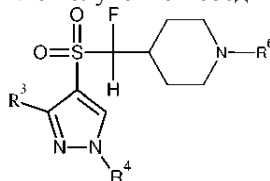


Формула V



Формула IV

б) окисления соединения формулы IV с получением соединения формулы III



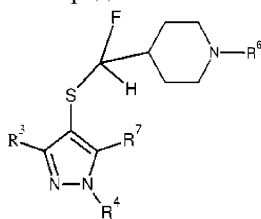
Формула III

с) превращения соединения формулы III в соединении формулы II.

В другом аспекте в данном изобретении предложен способ получения соединения формулы II, в ко-

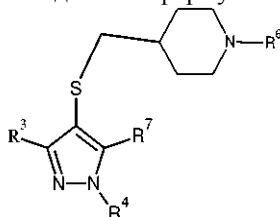
тором стадии фторирования и окисления проводят без выделения соединения формулы IV.

В другом аспекте в данном изобретении предложен способ получения соединения формулы IV



Формула IV

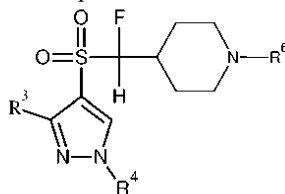
включающий стадию фторирования соединения формулы V



Формула V

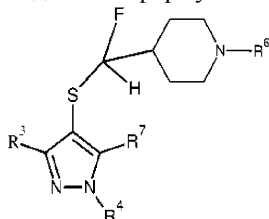
с получением соединения формулы IV, где R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> такие, как определено выше.

В другом аспекте в данном изобретении предложен способ получения соединения формулы III



Формула III

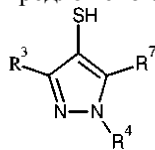
включающий стадии а) окисления соединения формулы IV



Формула IV

с получением соединения формулы III, где R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> такие, как определено выше.

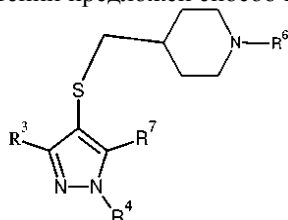
В другом аспекте в данном изобретении предложено соединение формулы VI



Формула VI

где R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup> и L<sub>1</sub> такие, как определено выше.

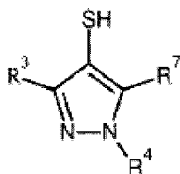
В другом аспекте в данном изобретении предложен способ получения соединения формулы V



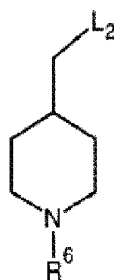
Формула V

где R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> такие, как определено выше,

включающий стадии а) введения в реакцию соединения формулы VI с соединением формулы VIII



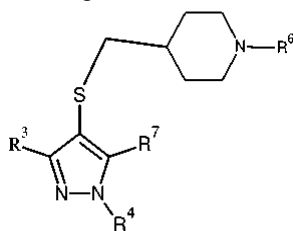
Формула VI



Формула VIII

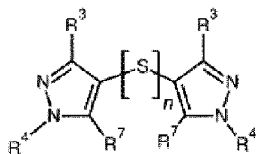
где  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^7$  такие, как определено выше,  
с получением соединения формулы V.

В другом аспекте в данном изобретении предложен способ получения соединения формулы V

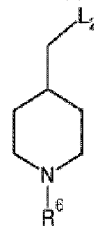


Формула V

где  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  и  $R^7$  такие, как определено выше,  
включая стадию введения в реакцию соединения формулы VI с соединением формулы VIII:



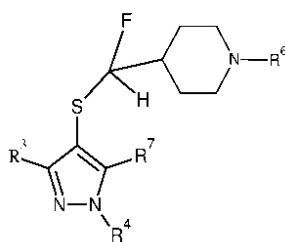
Формула VIb



Формула VIII

где  $n$  равно 2-8, и  
 $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^7$  такие, как определено выше,  
с получением соединения формулы V.

В другом аспекте в данном изобретении предложено пирозольное соединение формулы IV



Формула IV

где  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^6$  являются такими, как определено выше.

#### Подробное описание сущности изобретения

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил" в данном изобретении относится к метилу, этилу, изопропилу, н-бутилу, изо-бутилу, трет-бутилу или т.п.

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил" в данном изобретении относится к алкильной группе, замещенной одним или более галогенами. Примеры C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкила включают, но не ограничиваются ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, фторэтил, дифторэтил, трифторэтил, тетрафторэтил или т.п.

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси" в данном изобретении относится к метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бutoкси или т.п.

Термин "температура окружающей среды" в данном изобретении относится к температуре в диапазоне от 5 до 35°C.

Термин "гетероарил" в данном изобретении относится к 5-6-членному гетероароматическому кольцу, имеющему по меньшей мере один атом азота в качестве члена кольца.

Термин "соль" в данном изобретении относится к гидрохлориду, гидробромиду, мезилату, тозилату

или т.п.

Термин "защитная группа" в данном изобретении относится к группам, используемым в данной области техники, и выполняет функцию блокирования аминокрафта, в то время как реакции проводят на других участках молекулы. Примеры аминокрафтных групп включают, но не ограничиваются ими, ацильную, алкоксикарбонильную, алкенилоксикарбонильную и аракилоксикарбонильную группы, такие как карбобензилокси, трет-бутоксикарбонил, тритил, фталоил и т.п.

Термин "снятие защиты" в данном изобретении относится к процессу удаления защитной группы. Стадия снятия защиты проводится с применением процедуры, известной в данной области техники или как описано в публикации Protective Groups авторами Carey & Sundberg, которая включена в данный документ посредством ссылки. Стадия может быть осуществлена с использованием кислоты, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота, уксусная кислота или трифтороуксусная кислота, или основания, такого как гидроксид натрия или гидроксид калия.

Термин "уходящая группа" в данном изобретении относится к атому или группе атомов, которые могут быть замещены в ходе реакции. Уходящая группа включает, но не ограничивается ими, органо-сульфонильные группы, ацилокси группы, алкокси группы, алкоксикарбонильные группы (например, этоксикарбонил или т.п.); галогены (например, иод, бром, хлор или фтор); амидо; азидо; изоцианато; замещенные или незамещенные тиолаты (например, тиометил или тиофенил). Примеры уходящих групп включают мезил, тозил, бром, иод и т.п.

Катализатор, используемый на стадии образования соединения формулы VI/VIB/VIC, выбирают из солей меди или железа. Катализатор включает хлорид меди (CuCl), бромид меди (CuBr), иодид меди (CuI), хлорид железа (FeCl<sub>3</sub>), бромид железа (FeBr<sub>3</sub>) или т.п.

Термин "восстановитель" в данном изобретении относится к цинку/уксусной кислоте, цинку/спиртовому раствору гидроксида калия, боргидриду натрия, боргидриду калия, литийалюминийгидриду, трифенилфосфину/HCl и трис(2-карбоксиитил)фосфину, борану, трифенилфосфину, трибутилфосфину, трис(2-карбоксиитил)фосфину или т.п.

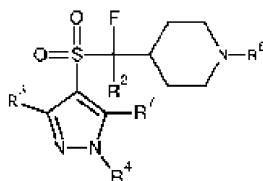
Термин "основание" в данном изобретении относится к неорганическим или органическим основаниям. Примеры неорганических оснований включают карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат натрия, гидрид натрия, гидрид калия или т.п. Примеры органических оснований включают этоксид натрия, метоксид натрия, трет-бутоксид лития, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия, триэтиламин, н-бутиламин, трет-бутиламин, пиридин, метиллитий, н-бутиллитий, диизопропиламид лития, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин лития, бис(триметилсилил)амид натрия, бис(триметилсилил)амид лития, бис(триметилсилил)амид калия, диэтиламин лития или т.п.

Стадия фторирования в данном изобретении проводится в присутствии электрофильных фторирующих агентов. Примеры электрофильных фторирующих агентов включают N-фтор-о-бензолдисульфониимид, N-фторбензолсульфониимид, 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дизониабицикло[2.2.2]октан-бис(тетрафторборат), соли N-фторпиридиния, такие как трифлат 1-фторпиридиния, тетрафторборат 1-фторпиридиния, тетрафторборат 1-фтор-2,4,6-триметилпиридиния, трифлат 1-фтор-2,4,6-дихлорпиридиния, тетрафторборат 2,6-дихлор-1-фторпиридиния, п-толуолсульфонат 2-фтор-1,3-диметилпиридиния, п-толуолсульфонат 2-фтор-1-метилпиридиния, N-фтор-N'-(хлорметил)триэтилендиамин-бис(тетрафторборат).

Предпочтительно фторирующие агенты выбраны из группы, состоящей из трифлата 1-фторпиридиния, тетрафторбората 1-1-фтор-2,4,6-триметилпиридиния, трифлата 1-фтор-2,4,6-триметилпиридиния, трифлата 1-фтор-2,6-дихлорпиридиния, тетрафторбората 2,6-дихлор-1-фторпиридиния, трифлата 1-фтор-4-метилпиридиния, тетрафторбората 1-фтор-4-метилпиридиния. Стадия окисления проводится с использованием окислителя, необязательно в присутствии катализатора для окисления сульфида в сульфон. Примеры окислителя включают пероксид водорода/вольфрамат натрия, перуксусную кислоту, гидропероксид бензила, гидропероксид этилбензола, гидропероксид кумила, гипохлорит натрия, дигидрат щавелевой кислоты/пероксид водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), мета-хлорпероксибензойную кислоту (mCPBA), аддукт мочевины-пероксида водорода, перманганат/диоксид марганца, гидрат хлорида рутения/периодат натрия, оксон и т.п., необязательно в присутствии катализатора, например, молибдата аммония или вольфрамата щелочного металла.

Стадия алкилирования проводится с использованием алкилирующего агента в присутствии основания. Алкилирующий агент включает, но не ограничивается ими, бромалкан, хлоралкан, иодалкан, диазоалкан, диалкилкарбонат, диалкилсульфонат и т.п.

В варианте осуществления в данном изобретении предложен способ получения соединения формулы II



Формула II

или его соли,

где  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил,

$R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,

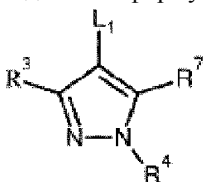
$R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил,

$R^6$  представляет собой H или защитную группу, и

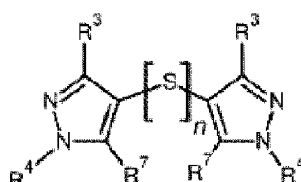
$R^7$  представляет собой H;

включающий стадии

введения в реакцию соединения формулы VII с элементарной серой в присутствии основания и катализатора с получением соединения формулы VIB:



Формула VII



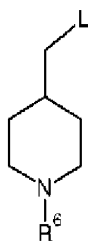
Формула VIB

где  $R^3$  и  $R^4$  такие, как определено выше,

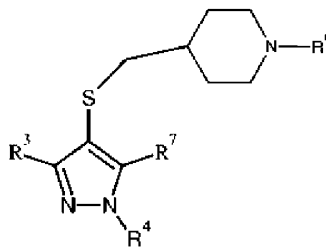
$L_1$  представляет собой уходящую группу, и

$n$  равен 2-8;

введения в реакцию соединения формулы VIB с соединением формулы VIII с получением соединения формулы V:



Формула VIII



Формула V

где  $R^6$  такой, как определено выше, и

$L_2$  представляет собой уходящую группу;

фторирования соединения формулы V с получением соединения формулы IV;

окисления соединения формулы IV с получением соединения формулы III;

алкилирования соединения формулы III с получением соединения формулы II.

В конкретном варианте осуществления в данном изобретении предложен способ получения соединения формулы II, где

$R^2$  и  $R^4$  представляют собой метил, и

$R^3$  представляет собой дифторметил.

В конкретном варианте осуществления в данном изобретении предложен способ получения соединения формулы II, путем

превращения соединения формулы VI или VIB в соединение формулы V;

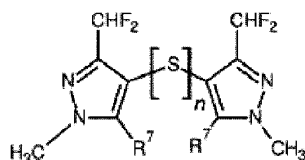
фторирования соединения формулы V до соединения формулы IV с последующим окислением соединения формулы IV до соединения формулы III, где в соединениях формул II, V, IV и III

$R^2$  и  $R^4$  представляют собой метил, и

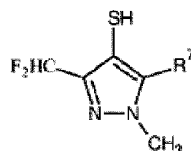
$R^3$  представляет собой дифторметил,

и они представлены как соединения формул IIA, VIA, VIC, VA, IVA и IIIA соответственно.

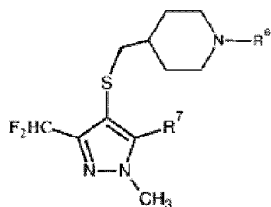




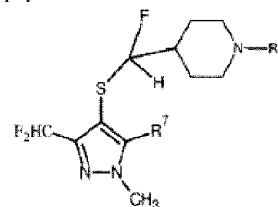
Формула VIC



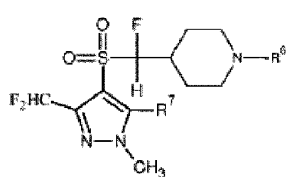
Формула IVA



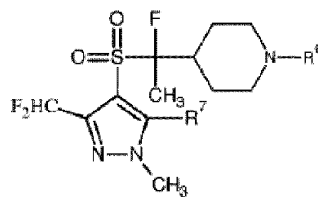
Формула VA



Формула IVA



Формула IIIA



Формула IIA

В другом варианте осуществления в данном изобретении предложены соединения формул IIA, VIA, VIC, VA, IVA и IIIA.

В другом варианте осуществления в данном изобретении предложен способ получения трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-сульфонил]-1-фторэтил}пиперидинкарбоксилата, включающий стадии

а) введения в реакцию 3-(дифторметил)-4-иод-1-метил-1H-пиразола с элементарной серой в присутствии основания, катализатора и восстановителя с получением 3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-тиола;

б) введения в реакцию 3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-тиола с трет-бутил-4-{{(метансульфонил)окси}метил}пиперидин-1-карбоксилатом с получением трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]сульфанил}метил)пиперидин-1-карбоксилата;

с) превращения трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]сульфанил}метил)пиперидин-1-карбоксилата в трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-сульфонил]-1-фторэтил}пиперидинкарбоксилат.

В другом варианте осуществления в данном изобретении предложен способ получения трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-сульфонил]-1-фторэтил}пиперидинкарбоксилата, включающий стадии

введения в реакцию 3-(дифторметил)-4-иод-1-метил-1H-пиразола с элементарной серой в присутствии основания и катализатора с получением 4,4'-дисульфандиилбис[3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразола];

введения в реакцию 4,4'-дисульфандиилбис[3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразола] с трет-бутил-4-{{(метансульфонил)окси}метил}пиперидин-1-карбоксилатом с получением трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]сульфанил}метил)пиперидин-1-карбоксилата;

превращения трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил]сульфанил}метил)пиперидин-1-карбоксилата в трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-сульфонил]-1-фторэтил}пиперидинкарбоксилат.

В другом варианте осуществления данного изобретения стадию а) введения в реакцию соединения формулы VII с серой проводят в присутствии основания, выбранного из группы, состоящей из карбоната калия, карбоната натрия, карбоната цезия или т.п.

В другом варианте осуществления данного изобретения стадию а) введения в реакцию соединения формулы VII с серой необязательно осуществляют в присутствии аддитивного агента, выбранного из группы, которая включает иодид калия, иодид натрия или диметиламинопиридин (DMAP) или т.п.

В другом варианте осуществления данного изобретения стадию а) введения в реакцию соединения формулы VII с серой проводят в растворителе. Примеры растворителей включают диметилформамид, диметилацетамид, этилметилкетон, ацетон, метилизопропилкетон, метилизобутилкетон, метил н-бутилкетон, метил трет-бутил кетон, метилизоамилкетон, диметилсульфоксид, сульфолан, гексаметилфосфорный триамид, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан, диэтиленгликоль, диметиловый простой эфир, диэтиловый простой эфир, дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ, тетрахлорид углерода, толуол, этилацетат, ацетонитрил или их смесь(и).

В другом варианте осуществления данного изобретения стадию а) введения в реакцию соединения формулы VII с серой проводят в присутствии восстановителя, выбранного из группы, состоящей из трифенилфосфина, трибутилфосфина, трис(2-карбоксиил)фосфина или т.п.

В другом варианте осуществления данного изобретения стадию б) введения в реакцию соединения формулы VI/VIA/VIB с соединением формулы VIII проводят в присутствии основания.

В другом варианте осуществления данного изобретения реакция не включает выделение соединения формулы VI или VIA.

В другом варианте осуществления данного изобретения реакция не включает выделение соединения формулы VI или VIA.

В другом варианте осуществления стадию фторирования проводят в присутствии электрофильного фторирующего агента.

В другом варианте осуществления стадию фторирования проводят в присутствии солей N-фторпиридиния.

В другом варианте осуществления данного изобретения соединение формулы IVA может быть не выделено.

В другом варианте осуществления данного изобретения соединение формулы IIIA может быть не выделено.

В другом варианте осуществления данного изобретения стадия окисления может предшествовать стадии фторирования.

В другом варианте осуществления в данном изобретении предложен способ получения трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-сульфонил]-1-фторэтил}пиперидин-1-карбоксилата, включающий стадии

фторирования трет-бутил-4-({3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил}сульфанил)метилпиперидин-1-карбоксилата в присутствии солей N-фторпиридиния с получением трет-бутил-4-({3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил}сульфанил)(фтор)метилпиперидин-1-карбоксилата;

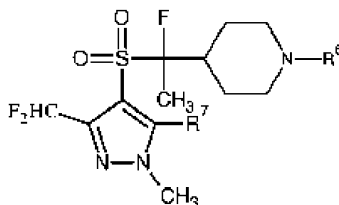
окисления трет-бутил-4-({3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил}сульфанил)(фтор)метилпиперидин-1-карбоксилата до трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-сульфонил]-1-фторметил}пиперидин-1-карбоксилата;

превращение трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-сульфонил]-1-фторметил}пиперидин-1-карбоксилата в трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-сульфонил]-1-фторэтил}пиперидин-1-карбоксилат.

В другом варианте осуществления в данном изобретении предложен способ, который не включает выделение трет-бутил-4-({3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил}сульфанил)(фтор)метилпиперидин-1-карбоксилата или 4-({3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-сульфонил)(фтор)метилпиперидин-1-карбоксилата.

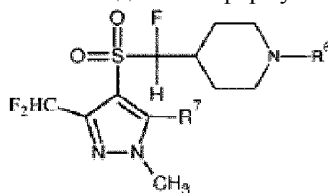
В другом варианте осуществления этого аспекта в данном изобретении предложен способ получения трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-сульфонил]-1-фторэтил}пиперидин-1-карбоксилата, где стадия фторирования и окисления проходит без выделения трет-бутил-4-({3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил}сульфанил)(фтор)метилпиперидин-1-карбоксилата.

В варианте осуществления в данном изобретении предложен способ получения соединения формулы IIIA



Формула II

где  $R^6$  и  $R^7$  такие, как определено выше, включающий стадии а) метилирования соединения формулы IIIA

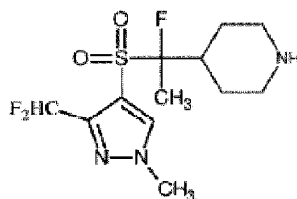


Формула IIIA

В другом варианте осуществления данное изобретение включает стадию гидролиза соединения формулы IIIA, где  $R^7$  представляет собой Cl или алкилсилильную группу, до соединения формулы II, где  $R^7$  представляет собой водород.

В другом варианте осуществления данное изобретение включает стадию снятия защиты соединения формулы IIА, где R<sup>6</sup> представляет собой защитную группу, до соединения формулы IIА, где R<sup>6</sup> представляет собой водород.

В варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение формулы IIВ и его соли с чистотой от 95 до 99%.

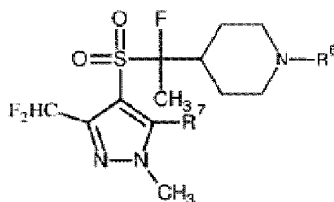


Формула IIВ

В другом варианте осуществления в данном изобретении предложен 4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонил]-1-фторэтил}пиперидин и его соли.

В варианте осуществления в данном изобретении предложен способ применения соединения формулы IIВ или его соли для получения соединения формулы I.

В другом варианте осуществления данное изобретение включает выделение соединения формулы IIС в виде твердого соединения



Формула IIС

где R<sup>6</sup> представляет собой трет-бутилоксикарбонил, и R<sup>7</sup> представляет собой водород.

Соединение формулы IIС выделяют в кристаллической и/или аморфной форме. Выделение соединения формулы IIС проводят с применением кристаллизации в подходящем растворителе или смеси растворителей при температуре от около -20 до 30°C.

Растворители, используемые при кристаллизации, могут быть выбраны из группы, состоящей из метанола, этанола, пропанола, 2-пропанола, тетрагидрофурана, ацетонитрила, циклогексана, гексана, гептана, толуола, воды или т.п. и их смеси.

В другом варианте осуществления в данном изобретении предложен способ применения соединения формулы IIА для получения соединения формулы I.

В аспекте данного изобретения предложено соединение формул II, IIА, IIВ, IIС, III и/или IIIА в качестве примеси в соединении формулы I.

Соединение формул II и III можно превратить в соединение формулы I, используя способы, известные или описанные в WO 2016118774, который включен в данный документ посредством ссылки.

В другом варианте осуществления в данном изобретении предложен способ получения соединения формулы II, причем способ не включает выделение промежуточного соединения формулы VIВ.

Процесс превращения соединения формулы V в соединение формулы II включает стадию фторирования с последующим окислением и последующим алкилированием или перестановку и комбинацию этих стадий с получением соединения формулы II.

В конкретном примере трет-бутил-4-({3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил}сульфонил)метил}пиперидин-1-карбоксилат фторируют с использованием электрофильного фторирующего агента с получением трет-бутил-4-{{3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонил}(фтор)метил}пиперидин-1-карбоксилата, который при окислении и последующем метилировании дает трет-бутил-4-{{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонил]-1-фторэтил}пиперидин-1-карбоксилат. Трет-бутил-4-{{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонил]-1-фторэтил}пиперидин-1-карбоксилат при снятии защиты дает 4-{{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонил]-1-фторэтил}пиперидин.

Соединения формул II, III, IV и V могут быть использованы для получения соединения формулы I.

Соединения формул V и VA можно превратить в соединение формулы II способами, изложенными в WO 2016118774, который включен в данный документ посредством ссылки.

Соединения формулы II можно превратить в соединение формулы I, используя способы, известные или описанные в WO 2016118774, который включен в данный документ посредством ссылки.

Соединение формулы VII и VIII, используемое в качестве исходного материала, может быть либо приобретенным на коммерческой основе, либо получено способом, описанным в публикации РСТ

№ 2009/000442 и публикации США № 2010/29650. Соединение формулы VIВ также может быть приобретенным на коммерческой основе или может быть получено способом, описанным в китайской публикации № 105622469. Пиразолкарбоновая кислота, используемая в качестве сырья, может быть либо приобретена на коммерческой основе, либо получена способом, описанным в патенте США № 9650345. Данные патентные источники были приведены в данном изобретении посредством ссылок.

В конкретном варианте осуществления в данном изобретении предложен способ получения 3-(дифторметил)-4-иод-1-метил-1Н-пиразола, включающий стадию декарбоксилирования 3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты с использованием порошка Cu и Cu<sub>2</sub>O в присутствии алифатического амина в полярном апротонном растворителе с последующей стадией иодирования 3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразола с применением иода и иодата калия в присутствии уксусной кислоты и серной кислоты. Примеры алифатического амина включают метиламин, этиламин, триэтиламин, диэтилметиламин, изопропиламин, диизопропиламин, диизопропилметиламин, диизопропилэтиламин, n-бутиламин, третичный бутиламин, трибутиламин или т.п.

Варианты осуществления изобретения не являются взаимоисключающими, но могут быть осуществлены в различных комбинациях. Описанные варианты осуществления изобретения и раскрытые примеры приведены с целью иллюстрации, а не ограничения изобретения, как изложено в прилагаемой формуле изобретения.

Следующий пример приведен в качестве иллюстрации и, следовательно, не должен рассматриваться как ограничение объема данного изобретения.

### Примеры

Пример 1. Получение 3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразола.

Трибутиламин (90 г, 0,48 моль) добавляли к смеси 3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (170 г, 0,966 моль), порошка Cu (10,8 г, 0,176 моль) и Cu<sub>2</sub>O (9,67 г, 0,067 моль) в сульфолане (252 г, 2,1 моль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 6 ч. После завершения реакции продукт отгоняли из реакции в вакууме. Трибутиламин возвращали в реактор.

Выход: 80%. Чистота: 95%.

Пример 2. Получение 3-(дифторметил)-4-иод-1-метил-1Н-пиразола.

Серную кислоту (98%, 64,37 г) по каплям добавляли к смеси 3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразола (73,5 г, 0,56 моль), иода (67,5 г, 0,27 моль), иодата калия (31 г, 0,14 моль) и уксусной кислоты (816 г) при температуре около 45°C в течение около 20 мин. Температуру реакционной смеси повышали до температуры около 60°C и выдерживали при той же температуре в течение часа. Реакционную смесь гасили водой (500 мл) при температуре от около 25°C до около 30°C, смесь нейтрализовали водным раствором бисульфита натрия (100 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (200 мл). Слои разделяли и дважды промывали водой (500 мл). Органические слои объединяли и упаривали с получением 3-(дифторметил)-4-иод-1-метил-1Н-пиразола.

Выход: 90%. Чистота: 96%.

Пример 3. Получение 3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-тиола.

3-(Дифторметил)-4-иод-1-метил-1Н-пиразол (50 г) добавляли к смеси карбоната калия (52 г), йодида меди (3,56 г), порошка серы (18,2 г) в диметилформамиде (250 мл) при температуре около 50°C в течение 10-20 мин. Реакционную смесь перемешивали при температуре около 110°C в течение 4-5 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до температуры около 20°C. К реакционной смеси добавляли смесь трифенилфосфина (125 г) в воде (125 мл) и диоксане (325 мл). Соляную кислоту (35%, 42 мл) медленно добавляли к реакционной массе, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 30°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при температуре около 40°C. Реакционную смесь упаривали при температуре около 80°C с получением остатка. К остатку добавляли воду (700 мл) и дихлорметан (150 мл) и перемешивали в течение около 15 мин. Значение pH смеси доводили до 4,5-5 и слои разделяли. Водный слой снова экстрагировали дихлорметаном (60 мл). Органические слои объединяли, фильтровали и промывали водой. Раствор гидроксида калия (20%, 80 мл) добавляли к органическому слою. Органический слой промывали водой, пропускали через слой сульфата натрия и упаривали с получением желаемого соединения.

Выход: 65%. Чистота: 93%.

Пример 4. Получение 3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-тиола.

3-(Дифторметил)-4-иод-1-метил-1Н-пиразол (50 г) добавляли к смеси карбоната натрия (52 г), йодида меди (3,56 г), порошка серы (18,2 г) в диметилсульфоксиде (250 мл) при температуре около 50°C в течение 10-20 мин. Выделение продукта реакции осуществляли согласно примеру 3.

Выход: 60%. Чистота: 93%.

Пример 5. Получение 3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-тиола.

3-(Дифторметил)-4-иод-1-метил-1Н-пиразол (50 г) добавляли к смеси метоксида натрия (30 г), йодида меди (3,56 г), порошка серы (18,2 г) в сульфолане (250 мл) при температуре около 50°C в течение 10-20 мин. Реакционную смесь перемешивали при температуре около 110°C в течение 4-5 ч. Выделение

продукта реакции продолжали согласно примеру 3.

Выход: 60%. Чистота: 93%.

Пример 6. Получение 3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-тиола.

3-(Дифторметил)-4-иод-1-метил-1Н-пиразол (50 г) добавляли к смеси карбоната калия (52 г), йодида меди (3,56 г), порошка серы (18,2 г) в сульфолане (250 мл) при температуре около 50°C в течение 10-20 мин. Реакционную смесь перемешивали при температуре около 110°C в течение 4-5 ч. Реакцию продолжали проводить согласно примеру 3.

Выход: 65%. Чистота: 93%.

Пример 7. Получение трет-бутил-4-([3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]сульфанил)метилпиперидин-1-карбоксилата.

3-(Дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-тиол (13 г) добавляли к смеси трет-бутил-4-[[метансульфонил]окси]метилпиперидин-1-карбоксилата (20 г) и карбоната калия (20,6 г) в ацетонитриле (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 1 ч. Протекание реакции контролировали методом газовой хроматографии. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Отфильтрованную массу промывали дихлорметаном (100 мл). Органический слой промывали разбавленным раствором соляной кислоты (1 N, 200 мл). Органический слой упаривали с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 70%. Чистота: 97%.

Пример 8. Получение трет-бутил-4-([3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]сульфанил)метилпиперидин-1-карбоксилата.

3-(Дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-тиол (13 г) добавляли к смеси трет-бутил-4-[[метансульфонил]окси]метилпиперидин-1-карбоксилата (20 г) и метоксида натрия (15 г) в ацетонитриле (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 1 ч. Реакцию продолжали проводить согласно примеру 8.

Выход: 70%. Чистота: 97%.

Пример 9. Получение 4,4'-дисульфандиилбис[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразола].

3-(Дифторметил)-4-иод-1-метил-1Н-пиразол (50 г) добавляли к смеси карбоната калия (52,6 г), йодида меди (3,56 г) и порошка серы (18,25 г) в диметилформамиде (ДМФА, 400 г). Реакционную смесь нагревали до температуры 110°C и перемешивали в течение 3-4 ч при той же температуре. Протекание реакции контролировали методом газовой хроматографии (ГХ). Реакционную смесь упаривали при температуре около 80°C, используя пониженное давление около 50 мбар с получением остатка. К остатку добавляли дихлорметан (150 мл) и фильтровали через hyflo super cell. Фильтрационный осадок промывали дихлорметаном (150 мл). Органический слой промывали водой (500 мл×2). Органический слой упаривали с получением желаемого продукта. ГХМС 326+.

Пример 10. Получение 4,4'-дисульфандиилбис[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразола].

3-(Дифторметил)-4-иод-1-метил-1Н-пиразол (50 г) добавляли к смеси карбоната калия (52,6 г), йодида меди (3,56 г) и порошка серы (18,25 г) в сульфолане (400 г). Реакционную смесь продолжали обрабатывать согласно примеру 9. ГХМС 326+.

Пример 11. Получение трет-бутил 4-([3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]сульфанил)метилпиперидин-1-карбоксилата с использованием 4,4'-дисульфандиилбис[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразола].

Боргидрид натрия (1,78 г) медленно добавляли к смеси 4,4'-дисульфандиилбис[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразола] (7,4 г), трет-бутил-4-[[метансульфонил]окси]метилпиперидин-1-карбоксилата (9,7 г), карбоната калия (12,2 г) в ацетонитриле (100 мл) при температуре 20°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре около 60°C в течение 1 ч. Протекание реакции контролировали методом ГХ. После завершения реакции реакционную массу фильтровали. Остаток промывают дихлорметаном (100 мл). Фильтрат упаривали с получением остатка. К остатку добавляли дихлорметан (100 мл) и воду. Органический слой промывали разбавленным раствором соляной кислоты (1 N, 200 мл). Органический слой упаривали с получением желаемого продукта.

Пример 12. Получение трет-бутил-4-([3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]сульфанил)(фтор)метилпиперидин-1-карбоксилата.

Трифлат 1-фтор-2,4,6-триметилпиридиния (0,8648 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-([3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]сульфанил)метилпиперидин-1-карбоксилата (0,8648 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при температуре около 30-35°C в атмосфере азота. Реакционную массу нагревали с обратным холодильником при 40°C в течение 10-11 ч. Протекание реакции контролировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Раствор гидрата хлорида рутения (0,012 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) добавляли к реакционной смеси при 0°C. Протекание реакции контролировали методом ВЭЖХ. После завершения реакции смесь гасили водой. Слои разделяли, фильтровали и упаривали с выделением трет-бутил-4-([3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]сульфанил)(фтор)метилпиперидин-1-карбоксилата. ГХМС: 402 [M+Na]<sup>+</sup>.

Выход: 85%. Чистота: 95%.

Пример 13. Получение трет-бутил-4-{{3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил}сульфанил}(фтор)метил}пиперидин-1-карбоксилата.

Тетрафторборат 2,6-дихлор-1-фторпиридиния (0,9 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-({3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил}сульфанил)метил}пиперидин-1-карбоксилата (0,8648 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при температуре около 30-35°C в атмосфере азота. Реакционную массу нагревали с обратным холодильником при 40°C в течение 10-11 ч. Протекание реакции контролировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Раствор гидрата хлорида рутения (0,012 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) добавляли к реакционной смеси при 0°C. Протекание реакции контролировали методом ВЭЖХ. После завершения реакции смесь гасили водой. Слои разделяли, фильтровали и упаривали с выделением трет-бутил-4-{{3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил}сульфанил}(фтор)метил}пиперидин-1-карбоксилата. ГХМС: 402 [M+Na]<sup>+</sup>.

Выход: 80%. Чистота: 90%.

Пример 14. Получение трет-бутил-4-{{3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонил}(фтор)метил}пиперидин-1-карбоксилата.

Метапериодат натрия (3,44 ммоль) в воде добавляли к реакционной смеси, содержащей трет-бутил-4-{{3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил}сульфанил}(фтор)метил}пиперидин-1-карбоксилат (1,5 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1-2 ч при 0°C. Реакционную массу гасили водой (15 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Полученную двухфазную смесь разделяли, используя разделительную воронку, а водный слой дважды экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (10 мл). Конечный органический слой упаривали с получением указанного в заголовке соединения. Продукт анализировали методом ВЭЖХ. МС (ES, m/z): 434 [M+Na]<sup>+</sup>.

Выход: 90%. Чистота: 95%.

Пример 15. Получение трет-бутил-4-{{3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонил}(фтор)метил}пиперидин-1-карбоксилата.

Трифлат 1-фтор-2,4,6-триметилпиридиния (0,8648 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-({3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил}сульфанил)метил}пиперидин-1-карбоксилата (0,8648 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при температуре около 30-35°C в атмосфере азота. Реакционную массу нагревали с обратным холодильником при 40°C в течение 10-11 ч. Протекание реакции контролировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Раствор гидрата хлорида рутения (0,012 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) добавляли к реакционной смеси при 0°C. Метапериодат натрия (3,44 ммоль) в воде добавляли к реакционной смеси, поддерживая температуру при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1-2 ч при 0°C. Реакционную массу гасили водой (15 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Полученную двухфазную смесь разделяли, используя разделительную воронку, а водный слой дважды экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (10 мл). Конечный органический слой упаривали с получением указанного в заголовке соединения. Продукт анализировали методом ВЭЖХ. МС (ES, m/z): 434 [M+Na]<sup>+</sup>.

Выход: 80%. Чистота: 90%.

Пример 16. Получение трет-бутил-4-{{3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонил}(фтор)метил}пиперидин-1-карбоксилата.

Трифлат 1-фторпиридиния (0,9 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-({3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил}сульфанил)метил}пиперидин-1-карбоксилата (0,8648 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при температуре от около 30 до 35°C в атмосфере азота. Реакционную массу нагревали с обратным холодильником при 40°C в течение 10-11 ч. Протекание реакции контролировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Реакционную смесь продолжали обрабатывать с окислением согласно примеру 15. МС (ES, m/z): 434 [M+Na]<sup>+</sup>.

Выход: 70%. Чистота: 90%.

Пример 17. Получение трет-бутил-4-{{3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонил}(фтор)метил}пиперидин-1-карбоксилата

Тетрафторборат 1-фторпиридиния (0,8648 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-({3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил}сульфанил)(метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,8648 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при температуре от около 30 до 35°C в атмосфере азота. Реакционную массу нагревали с обратным холодильником при 40°C в течение 10-11 ч. Протекание реакции контролировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Реакционную смесь продолжали обрабатывать с окислением согласно примеру 15. МС (ES, m/z): 434 [M+Na]<sup>+</sup>.

Выход: 70%. Чистота: 90%.

Пример 18. Получение трет-бутил-4-{{3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонил}(фтор)метил}пиперидин-1-карбоксилата.

1-Фтор-2,4,6-триметилпиридиний тетрафторборат (0,8648 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-

4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]сульфанил}(метил)пиперидин)-1-карбоксилата (0,8648 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при температуре от около 30 до 35°C в атмосфере азота. Реакционную массу нагревали с обратным холодильником при 40°C в течение 10-11 ч. Протекание реакции контролировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Реакционную смесь продолжали обрабатывать с окислением согласно примеру 15. МС: 434  $[M+Na]^+$ .

Выход: 70%. Чистота: 85%.

Пример 19. Получение трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонил]-1-фторэтил}пиперидин-1-карбоксилата.

Третичный буюксид калия (1 М; 14,6 мл) по каплям добавляли к раствору трет-бутил-4-{[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонил](фтор)метил}пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 0,0048 моль) в ТГФ (45 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до -30°C, после чего к реакционной смеси добавляли гидрид натрия (0,28 г, 0,0065 моль) и перемешивали в течение 20 мин при -30°C. К реакционной смеси добавляли раствор метилиодида (0,75 г, 0,0053 моль) в ТГФ (5 мл), поддерживая температуру при -30°C в течение 10 мин, а затем перемешивали в течение 30 мин при -30°C. Реакцию контролировали методом ВЭЖХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли ацетонитрил (50 мл), а значение pH реакционной смеси доводили до 6, используя раствор уксусной кислоты (2 мл). Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением остатка. К остатку, отфильтрованному через гель huflo, добавляли дихлорметан (20 мл). Остаток промывали дихлорметаном (4×10 мл). Фильтрат объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением желаемого продукта. Неочищенный продукт повторно кристаллизовывали, используя этанол и циклогексан для получения чистого продукта.

Чистота: 99% (ВЭЖХ). Выход: 65%.

Пример 20. Получение трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонил]-1-фторэтил}пиперидин-1-карбоксилата.

LiHMDS (1 М, 14,6 мл) по каплям добавляли к раствору трет-бутил-4-{[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонил](фтор)метил}пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 0,0048 моль) в ТГФ (45 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и перемешивали в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли раствор метилиодида (0,75 г, 0,0053 моль) в ТГФ (5 мл), поддерживая температуру при -78°C в течение 10 мин, а затем перемешивали в течение 30 мин при -78°C. Реакцию контролировали методом ВЭЖХ. После завершения реакции добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл) и дихлорметан (20 мл). Слои разделяли, органический слой промывали водой и упаривали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток кристаллизовали с использованием изопропилового спирта и циклогексана.

Выход: 75%. Чистота: 99% (ВЭЖХ).

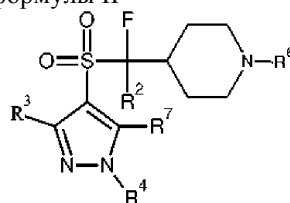
Пример 21. Получение 4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонил]-1-фторэтил}пиперидина.

Водный гидрохлорид (3,5 N, 24 мл) добавляли к раствору трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонил]-1-фторэтил}пиперидин-1-карбоксилата (2,5 г) в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Протекание реакции контролировали методом газовой хроматографии. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли дихлорметан (15 мл), а слои разделяли. Значение pH водного слоя доводили до 12-13, используя 20% NaOH (18 мл), и дважды экстрагировали дихлорметаном (25 мл). Органический слой упаривали с получением указанного соединения.

Чистота: 99%. Выход: 95%.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы II



Формула II

или его соли,

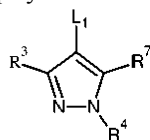
где R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил,

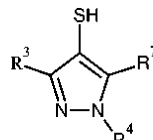
R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,

$R^6$  представляет собой H или трет-бутоксикарбонил, и  $R^7$  представляет собой H, включающий

а) введение в реакцию соединения формулы VII с элементарной серой в присутствии основания, выбранного из группы, состоящей из карбоната калия, карбоната натрия, карбоната цезия, бикарбоната калия, бикарбоната натрия и бикарбоната цезия, катализатора, выбранного из группы, состоящей из медного порошка, хлорида меди, бромида меди и йодида меди, и восстановителя, выбранного из группы, состоящей из цинка/уксусной кислоты, цинка/спиртового раствора гидроксида калия, боргидрида натрия, боргидрида калия, литийалюминийгидрида, трифенилфосфина/HCl, трис(2-карбоксиэтил)фосфина и борана, с получением соединения формулы VI:



Формула VII

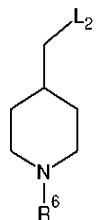


Формула VI

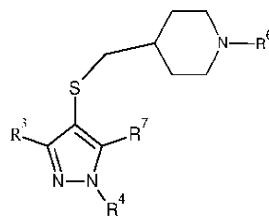
где  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^7$  такие, как определено выше, и

$L_1$  представляет собой уходящую группу, выбранную из группы, состоящей из органосульфонильных групп, ацилокси групп, алкокси групп, алкоксикарбонильных групп, галогенов, амидо, азидо, изоцианато и замещенных или незамещенных тиолатов;

б) введение в реакцию соединения формулы VI с соединением формулы VIII с получением соединения формулы V:



Формула VIII

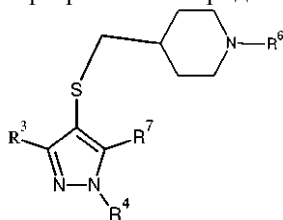


Формула V

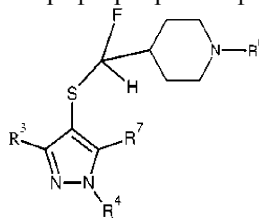
где  $L_2$  представляет собой уходящую группу, выбранную из группы, состоящей из органосульфонильных групп, ацилокси групп, алкокси групп, алкоксикарбонильных групп, галогенов, амидо, азидо, изоцианато и замещенных или незамещенных тиолатов, и

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  и  $R^7$  такие, как определено выше;

с) фторирование соединения формулы V с получением соединения формулы IV в присутствии фторирующего агента, выбранного из группы, состоящей из трифлата 1-фторпиридиния, тетрафторбората 1-фторпиридиния, тетрафторбората 1-фтор-2,4,6-триметилпиридиния, трифлата 1-фтор-2,4,6-триметилпиридиния, трифлата 1-фтор-2,6-дихлорпиридиния, тетрафторбората 2,6-дихлор-1-фторпиридиния, трифлата 1-фтор-4-метилпиридиния и тетрафторбората 1-фтор-4-метилпиридиния:



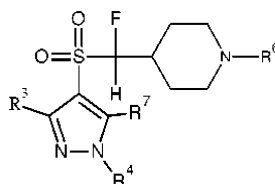
Формула V



Формула IV

д) окисление соединения формулы IV с получением соединения формулы III в присутствии окислителя, выбранного из группы, состоящей из пероксида водорода/вольфрамата натрия, перуксусной кислоты, гидропероксида бензила, гидропероксида этилбензола, гидропероксида кумила, гипохлорита натрия, дигидрата щавелевой кислоты/пероксида водорода, мета-хлорпероксибензойной кислоты, аддукта мочевины - пероксида водорода, перманганата/диоксида марганца, гидрата хлорида рутения/периодата натрия и оксона:

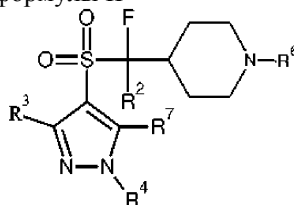




Формула III

е) превращение соединения формулы III в соединении формулы II в присутствии алкилирующего агента, выбранного из бромалкана, хлоралкана, иодалкана, диазоалкана, диалкилкарбоната, диалкилсульфоната в присутствии основания, выбранного из гидрида натрия, гидрида калия, этоксида натрия, метоксида натрия, трет-бутоксид лития, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия, триэтиламина, н-бутиламина, трет-бутиламина, пиридина, метиллития, н-бутиллития, диизопропиламида лития, 2,2,6,6-тетраметилпиперидина лития, бис(триметилсилил)амида натрия, бис(триметилсилил)амида лития, бис(триметилсилил)амида калия и диэтиламида лития.

## 2. Способ получения соединения формулы II



Формула II

или его соли,

где  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил,

$R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,

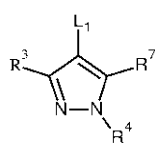
$R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил,

$R^6$  представляет собой H или трет-бутоксикарбонил, и

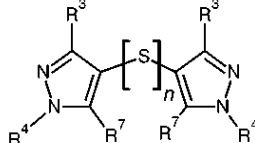
$R^7$  представляет собой H;

включающий

а) введение в реакцию соединения формулы VII с элементарной серой в присутствии основания, выбранного из группы, состоящей из карбоната калия, карбоната натрия, карбоната цезия, бикарбоната калия, бикарбоната натрия и бикарбоната цезия, и катализатора, выбранного из группы, состоящей из медного порошка, хлорида меди, бромида меди и йодида меди, с получением соединения формулы VIB:



Формула VII



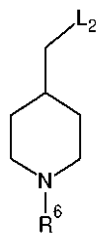
Формула VIB

где  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^7$  такие, как определено выше,

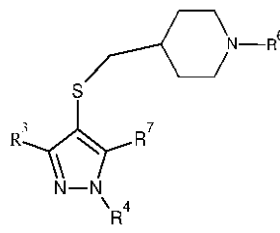
$L_1$  выбран из уходящей группы, выбранной из группы, состоящей из органосульфонильных групп, ацилокси групп, алкокси групп, алкоксикарбонильных групп, галогенов, амидо, азидо, изоцианато и замещенных или незамещенных тиолатов, и

$n$  равно 2-8;

б) введение в реакцию соединения формулы VIB с соединением формулы VIII с получением соединения формулы V:



Формула VIII

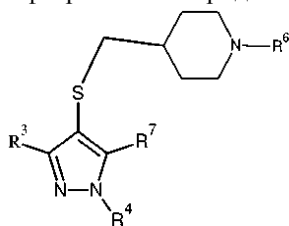


Формула V

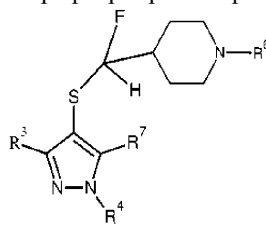
где  $R^6$  такой, как определено выше, и

$L_2$  представляет собой уходящую группу, выбранную из группы, состоящей из органосульфонильных групп, ацилокси групп, алкокси групп, алкоксикарбонильных групп, галогенов, амидо, азидо, изоцианато и замещенных или незамещенных тиолатов;

с) фторирование соединения формулы V с получением соединения формулы IV в присутствии фторирующего агента, выбранного из группы, состоящей из трифлата 1-фторпиридиния, тетрафторбората 1-фторпиридиния, тетрафторбората 1-фтор-2,4,6-триметилпиридиния, трифлата 1-фтор-2,4,6-триметилпиридиния, трифлата 1-фтор-2,6-дихлорпиридиния, тетрафторбората 2,6-дихлор-1-фторпиридиния, трифлата 1-фтор-4-метилпиридиния и тетрафторбората 1-фтор-4-метилпиридиния:

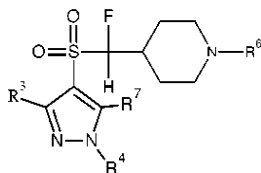


Формула V



Формула IV

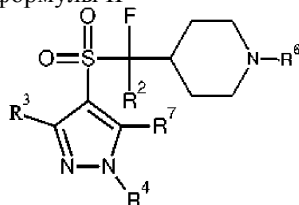
д) окисление соединения формулы IV с получением соединения формулы III в присутствии окислителя, выбранного из группы, состоящей из пероксида водорода/вольфрамата натрия, перуксусной кислоты, гидропероксида бензила, гидропероксида этилбензола, гидропероксида кумила, гипохлорита натрия, дигидрата щавелевой кислоты/пероксида водорода, мета-хлорпероксибензойной кислоты, аддукта мочевины - пероксида водорода, перманганата/диоксида марганца, гидрата хлорида рутения/периодата натрия и оксона:



Формула III

е) превращение соединения формулы III в соединение формулы II в присутствии алкилирующего агента, выбранного из группы, состоящей из бромалкана, хлоралкана, иодалкана, диазоалкана, диалкилкарбоната и диалкилсульфоната в присутствии основания, выбранного из группы, состоящей из гидрида натрия, гидрида калия, этоксида натрия, метоксида натрия, трет-бутоксид лития, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия, триэтиламина, н-бутиламина, трет-бутиламина, пиридина, метиллития, н-бутиллития, диизопропиламида лития, 2,2,6,6-тетраметилпиперидина лития, бис(триметилсилил)амида натрия, бис(триметилсилил)амида лития, бис(триметилсилил)амида калия и диэтиламида лития.

3. Способ получения соединения формулы II



Формула II

или его соли,

где R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил,

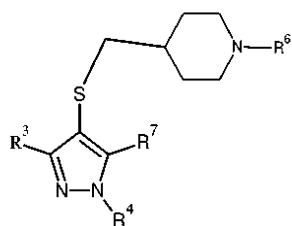
R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,

R<sup>6</sup> представляет собой H или трет-бутоксикарбонил, и

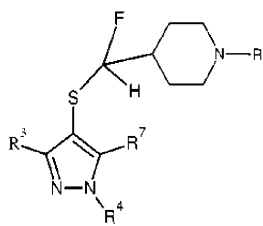
R<sup>7</sup> представляет собой H,

включающий

а) фторирование соединения формулы V с получением соединения формулы IV в присутствии фторирующего агента, выбранного из группы, состоящей из трифлата 1-фторпиридиния, тетрафторбората 1-фторпиридиния, тетрафторбората 1-фтор-2,4,6-триметилпиридиния, трифлата 1-фтор-2,4,6-триметилпиридиния, трифлата 1-фтор-2,6-дихлорпиридиния, тетрафторбората 2,6-дихлор-1-фторпиридиния, трифлата 1-фтор-4-метилпиридиния и тетрафторбората 1-фтор-4-метилпиридиния:

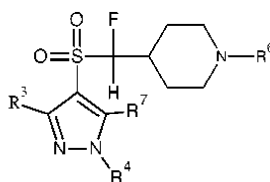


Формула V



Формула IV

b) окисление соединения формулы IV с получением соединения формулы III в присутствии окислителя, выбранного из группы, состоящей из пероксида водорода/вольфрамата натрия, перуксусной кислоты, гидропероксида бензила, гидропероксида этилбензола, гидропероксида кумила, гипохлорита натрия, дигидрата щавелевой кислоты/пероксида водорода, мета-хлорпероксибензойной кислоты, аддукта мочевины - пероксида водорода, перманганата/диоксида марганца, гидрата хлорида рутения/периодата натрия и оксона:

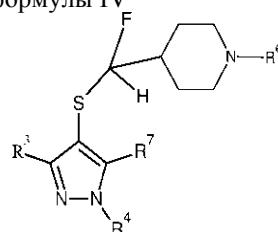


Формула III

с) превращение соединения формулы III в соединение формулы II в присутствии алкилирующего агента, выбранного из группы, состоящей из бромалкана, хлоралкана, иодалкана, диазоалкана, диалкилкарбоната, диалкилсульфоната в присутствии основания, выбранного из группы, состоящей из гидроксида натрия, гидроксида калия, этоксида натрия, метоксида натрия, трет-бутоксид лития, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия, триэтиламина, н-бутиламина, трет-бутиламина, пиридина, метиллития, н-бутиллития, диизопропиламида лития, 2,2,6,6-тетраметилпиперидина лития, бис(триметилсилил)амида натрия, бис(триметилсилил)амида лития, бис(триметилсилил)амида калия и диэтиламида лития.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что фторирование и окисление проводят без выделения соединения формулы IV.

5. Способ получения соединения формулы IV



Формула IV

или его соли,

где R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,

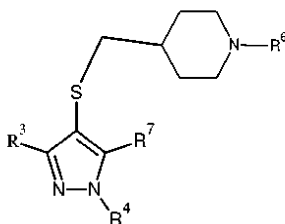
R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил,

R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,

R<sup>6</sup> представляет собой H или трет-бутоксикарбонил, и

R<sup>7</sup> представляет собой H,

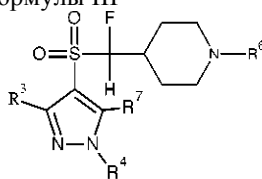
включающий фторирование соединения формулы V в присутствии фторирующего агента, выбранного из группы, состоящей из трифлата 1-фторпиридиния, тетрафторбората 1-фторпиридиния, тетрафторбората 1-фтор-2,4,6-триметилпиридиния, трифлата 1-фтор-2,4,6-триметилпиридиния, трифлата 1-фтор-2,6-дихлорпиридиния, тетрафторбората 2,6-дихлор-1-фторпиридиния, трифлата 1-фтор-4-метилпиридиния и тетрафторбората 1-фтор-4-метилпиридиния:



Формула V

где  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  и  $R^7$  такие, как определено выше.

6. Способ получения соединения формулы III



Формула III

или его соли,

где  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил,

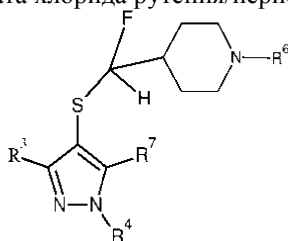
$R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,

$R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил,

$R^6$  представляет собой H или трет-бутоксикарбонил, и

$R^7$  представляет собой H,

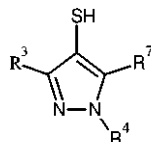
включающий окисление соединения формулы IV в присутствии окислителя, выбранного из группы, состоящей из пероксида водорода/вольфрамата натрия, перуксусной кислоты, гидропероксида бензила, гидропероксида этилбензола, гидропероксида кумила, гипохлорита натрия, дигидрата щавелевой кислоты/пероксида водорода, мета-хлорпероксибензойной кислоты, аддукта мочевины - пероксида водорода, перманганата/диоксида марганца, гидрата хлорида рутения/периодата натрия и оксона:



Формула IV

где  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  и  $R^7$  такие, как определено выше.

7. Соединение формулы VI



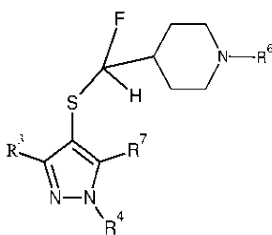
Формула VI

где  $R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,

$R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил, и

$R^7$  представляет собой H.

8. Соединение формулы IV



Формула IV

или его соль,

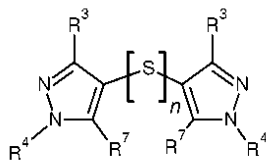
где  $R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,

$R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил,

$R^6$  представляет собой H или трет-бутоксикарбонил, и

$R^7$  представляет собой H.

## 9. Соединение формулы VIВ



Формула VIВ

где R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил,  
R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,  
R<sup>7</sup> представляет собой H, и  
n равно 2-8.