

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **048156**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.10.30**

(51) Int. Cl. **A61K 31/451** (2006.01)

(21) Номер заявки  
**202292125**

(22) Дата подачи заявки  
**2015.06.29**

(54) **АНАЛОГИ ПРИДОПИДИНА, ИХ ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **62/019,337; 62/076,436**

(56) US-B2-7579474  
US-A1-20100105736  
US-B2-7923459  
US-A1-20140088140  
US-A1-20100197712

(32) **2014.06.30; 2014.11.06**

(33) **US**

(43) **2022.10.07**

(62) **201790101; 2015.06.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ПРИЛИНИЯ  
НЬЮРОТЕРАПЬЮТИКС ЛТД. (PL)**

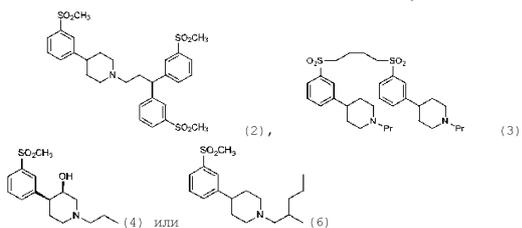
(72) Изобретатель:

**Шмидт Малле, Пэри Малле, Лаос  
Марит, Масалу Антс, Кальйусте  
Калле (EE)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

(57) В данном изобретении представлено выделенное соединение, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль. В данном изобретении также представлены способы получения соединения 2, соединения 3, соединения 4 и соединения 6.

**B1**

**048156**

**048156**

**B1**

В данной заявке заявлен приоритет к предварительной заявке на патент США № 62/076,436, поданной 6 ноября 2014 г., и предварительной заявке на патент США №, поданной 30 июня 2014 г., полное содержание которых включено сюда в качестве ссылки.

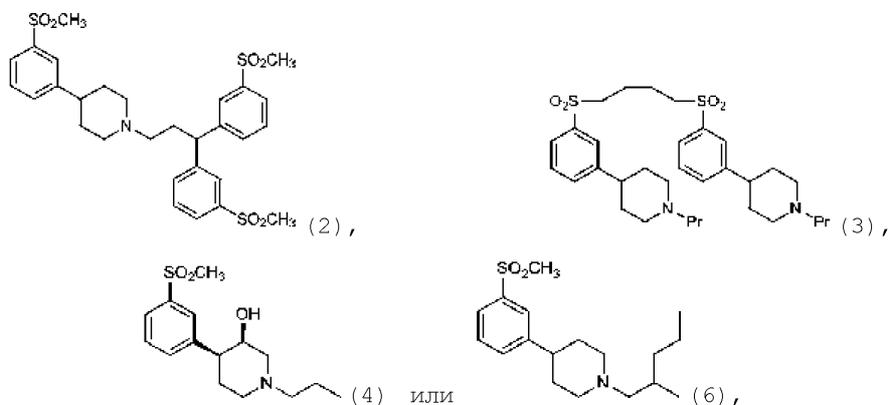
Описания публикаций, цитируемых в этой заявке полностью, включены сюда в качестве ссылок для того, чтобы более полно описать состояние уровня техники на дату изобретения, описанного здесь.

#### Уровень техники

Придопидин (ACR16, TV-7820, Huntexil) представляет собой уникальное соединение, разработанное для лечения пациентов с двигательными симптомами, связанными с болезнью Хантингтона. Его химическое наименование 4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропилпиперидин, и его номер в Химическом реестре 882737-42-0 (публикация заявки на патент США № US-2013-0267552-A1). Способы синтеза придопидина и его фармацевтически приемлемой соли описаны в патенте США № 7,923,459. В патенте США № 6903120 описан придопидин для лечения болезни Паркинсона, дискинезий, дистоний, болезни Туретта, ятрогенного и не ятрогенного психозов и галлюцинозов, расстройств настроения и тревоги, расстройства сна, расстройств аутичного спектра, СДВГ, болезни Хантингтона, возрастного ухудшения познавательной способности и расстройств, связанных с алкогольной зависимостью и наркотической зависимостью.

#### Сущность изобретения

В изобретении представлено выделенное соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

В данном изобретении также представлен способ получения соединения 2, включающий стадии:

- взаимодействия 3-бромтиоанизол с этил 3-(4-оксопиперидин-1-ил)пропаноатом с получением 1-(3-гидрокси-3,3-бис(3-(метилтио)фенил)пропил)-4-(3-(метилтио)фенил)пиперидин-4-ола;
- дегидратирования 1-(3-гидрокси-3,3-бис(3-(метилтио)фенил)пропил)-4-(3-(метилтио)фенил)пиперидин-4-ола, полученного на стадии а), с дегидратирующим агентом с получением 1-(3,3-бис(3-(метилтио)фенил)аллил)-4-(3-(метилтио)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина;
- окисления 1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)аллил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина, полученного на стадии б), окисляющим агентом с получением 1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)аллил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина; и
- гидрирования 1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)аллил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина, полученного на стадии с), гидрирующим агентом с получением соединения 2.

В данном изобретении также представлен способ получения соединения 3, включающий стадии:

- взаимодействия 3-бромтиофенола и 1,4-дибромбутана с получением 1,4-бис((3-бромфенил)тио)бутана;
- окисления 1,4-бис((3-бромфенил)тио)бутана, полученного на стадии а), окисляющим агентом с получением 1,4-бис((3-бромфенил)сульфонил)бутана;
- взаимодействия 4-пиридинилбороновой кислоты с 1,4-бис((3-бромфенил)сульфонил)бутаном, полученным на стадии б), с получением 1,4-бис((3-(пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана;
- взаимодействие 1-йодпропан с 1,4-бис((3-(пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутаном, полученным на стадии с), с получением йодида 4,4'-((бутан-1,4-диилдисульфонил)бис(3,1-фенилен))бис(1-пропилпиперидин-1-ия);
- добавления восстанавливающего агента к йодиду 4,4'-((бутан-1,4-диилдисульфонил)бис(3,1-фенилен))бис(1-пропилпиперидин-1-ия), полученному на стадии d), с получением 1,4-бис((3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана; и
- гидрирования 1,4-бис((3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана, полученного на стадии е), гидрирующим агентом с получением соединения 3.

В данном изобретении также представлен способ получения соединения 4, включающий стадии:

- эпоксилирования 4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин эпоксилирующим агентом с получением (1S,6S)-6-(3-(метилсульфонил)фенил)-3-пропил-7-окса-3-

азабицикло[4.1.0]гептана; и

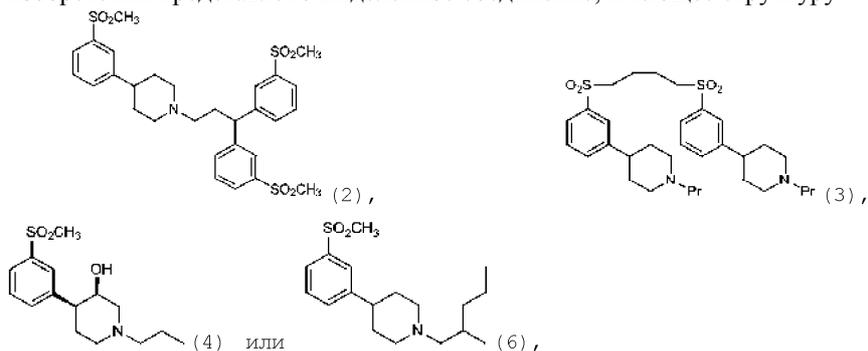
б) нуклеофильное раскрытие эпоксида (1S,6S)-6-(3-(метилсульфонил)фенил)-3-пропил-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептана со стадии а) нуклеофилом с получением соединения 4.

В данном изобретении также представлен способ получения соединения 6, включающий стадию взаимодействия 4-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидина с 1-хлор-2-метилпентаном с получением соединения 6.

В одном варианте, дегидратирующим агентом является сильная кислота, предпочтительно серная кислота. В другом варианте, дегидратирующим агентом является сильная кислота. В другом варианте, дегидратирующим агентом является серная кислота. В другом варианте, окисляющим агентом является перекись, предпочтительно, перекись водорода. В другом варианте, окисляющим агентом является перекись. В другом варианте, окисляющим агентом является перекись водорода.

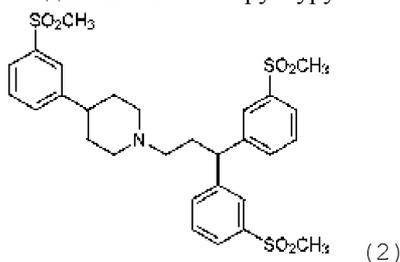
#### Подробное описание изобретения

В данном изобретении представлено выделенное соединение, имеющее структуру



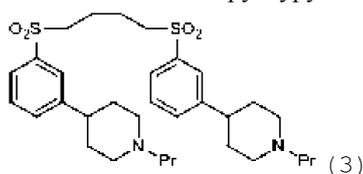
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте, выделенное соединение имеет структуру



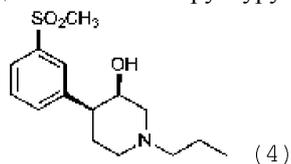
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте, выделенное соединение имеет структуру



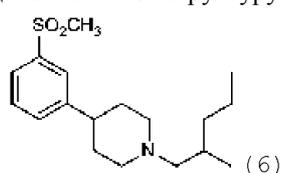
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте, выделенное соединение имеет структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте, выделенное соединение имеет структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

В данном изобретении также представлен способ получения соединения 2 включающий стадии:

а) взаимодействия 3-бромтиоанизола с этил 3-(4-оксопиперидин-1-ил)пропаноатом с получением 1-(3-гидрокси-3,3-бис(3-(метилтио)фенил)пропил)-4-(3-(метилтио)фенил)пиперидин-4-ола;

b) дегидратирования 1-(3-гидрокси-3,3-бис(3-(метилтио)фенил)пропил)-4-(3-(метилтио)фенил)пиперидин-4-ола, полученного на стадии а), дегидратирующим агентом с получением 1-(3,3-бис(3-(метилтио)фенил)аллил)-4-(3-(метилтио)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина;

с) окисления 1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)аллил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина, полученного на стадии b), окисляющим агентом с получением 1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)аллил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина; и

d) гидрирования 1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)аллил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина, полученного на стадии с), гидрирующим агентом с получением соединения 2.

В одном варианте, дегидратирующим агентом является сильная кислота, предпочтительно, серная кислота. В одном варианте, дегидратирующим агентом является сильная кислота. В другом варианте, дегидратирующим агентом является серная кислота. В другом варианте, окисляющим агентом является перекись. В другом варианте, окисляющим агентом является перекись водорода. В другом варианте, гидрирующим агентом является водород.

В данном изобретении также представлен способ получения Соединения 3, включающий стадии:

a) взаимодействия 3-бромтиофенола и 1,4-дибромбутана с получением 1,4-бис((3-бромфенил)тио)бутана;

b) окисления 1,4-бис((3-бромфенил)тио)бутана, полученного на стадии а), окисляющим агентом с получением 1,4-бис((3-бромфенил)сульфонил)бутана;

с) взаимодействия 4-пиридинилбороновой кислоты с 1,4-бис((3-бромфенил)сульфонил)бутаном, полученным на стадии b), с получением 1,4-бис((3-(пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана;

d) взаимодействия 1-йодпропана с 1,4-бис((3-(пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутаном, полученным на стадии с), с получением йодида 4,4'-((бутан-1,4-диилдисульфони)л)бис(3,1-фенилен))бис(1-пропилпиридин-1-ия);

e) добавления восстанавливающего агента к йодиду 4,4'-((бутан-1,4-диилдисульфони)л)бис(3,1-фенилен))бис(1-пропилпиридин-1-ия), полученному на стадии d), с получением 1,4-бис((3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана; и

f) гидрирования 1,4-бис((3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана, полученного на стадии e), гидрирующим агентом с получением соединения 3.

В одном варианте, окисляющим агентом является перекись, предпочтительно, перекись водорода. В другом варианте, окисляющим агентом является перекись. В другом варианте, окисляющим агентом является перекись водорода. В другом варианте, восстанавливающим агентом является боргидрид натрия. В другом варианте, гидрирующим агентом является водород.

В данном изобретении также представлен способ получения соединения 4, включающий стадии:

a) эпоксилирования 4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридина эпоксилирующим агентом с получением (1S,6S)-6-(3-(метилсульфонил)фенил)-3-пропил-7-окса-3-азабицикло[4,1,0]гептан; и

b) нуклеофильного открытия эпоксида (1S,6S)-6-(3-(метилсульфонил)фенил)-3-пропил-7-окса-3-азабицикло[4,1,0]гептана со стадии а) с нуклеофилом с получением соединения 4.

В одном варианте, эпоксилирующим агентом является бромат натрия. В другом варианте, нуклеофилом является водород.

В данном изобретении также представлен способ получения соединения 6, включающий стадию взаимодействия 4-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидина с 1-хлор-2-метилпентана с получением соединения 6.

### Термины

В данном описании и если не указано иначе, каждый из представленных ниже терминов имеет определение, указанное ниже.

В данном описании, "придиопидин" означает основание придопидина или его фармацевтически приемлемую соль, включая гидрохлорид придопидина. Предпочтительно, в любых вариантах данного изобретения, как описано, придопидин имеет форму гидрохлорида.

В данном описании, "выделенным" соединением является соединение, выделенное из неочищенной реакционной смеси после положительного акта выделения. Акт выделения включает отделение соединения от других известных компонентов неочищенной реакционной смеси, с некоторыми примесями, неизвестными побочными продуктами и остаточными количествами других известных компонентов неочищенной реакционной смеси, которые позволительно составлять. Очистка является примером положительного акта выделения.

В данном описании, "около" в контексте численного значения или интервала, означает  $\pm 10\%$  от численного значения или указанного интервала.

В данном описании, "приблизительно" в контексте численного значения или интервала, означает  $\pm 5\%$  от численного значения или указанного интервала.

В данном описании, "фармацевтически приемлемым" компонентом является такой, который подходит для применения у человека и/или животных, не вызывая нежелательных побочных эффектов (таких

как токсичность, раздражение и аллергическая реакция) с разумным соотношением польза/риск.

Данное изобретение также включает все изотопы атомов, имеющих в соединениях, описанных здесь, включая примеси. Изотопы включают атомы, которые имеют одинаковое атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера, и без ограничений, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают C-13 и C-14.

Характеристика соединения относится к любому качеству, которое демонстрирует соединение, например, пики времени удержания, определенные  $^1\text{H}$  ядерной магнитной спектроскопией, масс спектроскопией, инфракрасной, ультрафиолетовой или флуоресцентной спектрофотометрией, газовой хроматографией, тонкослойной хроматографией, высокоэффективной жидкостной хроматографией, элементным анализом, тестом Эймса, растворение, стабильность и любое другое качество, которое может быть определено аналитическим методом. Как только характеристики соединения становятся известны, информация может быть использована, например, для скрининга или тестирования присутствия соединения в образце.

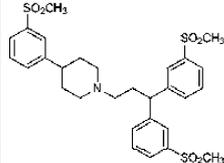
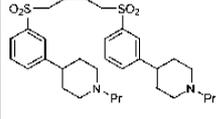
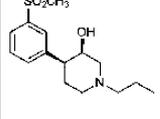
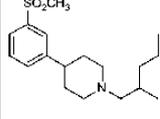
Фармацевтически приемлемые соли.

Активные соединения для применения в соответствии с данным изобретением могут быть представлены в любой форме, подходящей для предполагаемого введения. Подходящие формы включают фармацевтически (т.е. физиологически) приемлемые соли и пре- или пролекарства в соответствии с данным изобретением.

Примеры фармацевтически приемлемых аддитивных солей включают, без ограничений, не токсичные неорганические и органические кислотные аддитивные соли, такие как гидрохлорид, гидробромид, нитрат, перхлорат, фосфат, сульфат, формиат, ацетат, аконат, аскорбат, бензолсульфонат, бензоат, циннамат, цитрат, эмбонат, энантат, фумарат, глутамат, гликолят, лактат, малеат, малонат, миндалят, метансульфонат, нафталин-2-сульфонат, фталат, салицилат, сорбат, стеарат, сукцинат, тартрат, толуол-п-сульфонат и подобные. Такие соли могут быть получены методами, хорошо известными и описанными в данной области техники.

В табл. 1 показаны структуры соединений 1-8.

Таблица 1

Соединение 2	Потенциальная примесь в придопидине.		1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)пропил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидон
Соединение 3	Потенциальная примесь в придопидине.		1,4-бис(1-(3-пропилпиперидин-4-ил)фенил)сульфонилбутан
Соединение 4	Потенциальная примесь в придопидине.		(3R,4S)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропилпиперидин-3-ол
Соединение 6			1-(2-метилпропил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидин

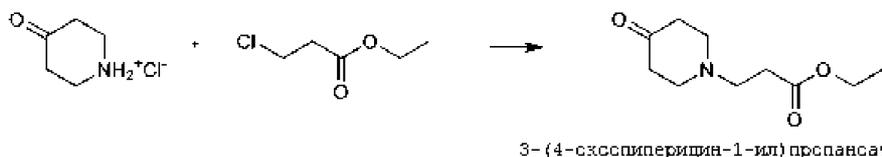
Это изобретение будет более понятно при прочтении подробного описания экспериментов, которое представлено ниже, но специалист в данной области техники легко поймет, что описанные подробно конкретные эксперименты являются только иллюстративными для данного изобретения, которое более полно описано в формуле изобретения, представленной ниже.

Подробное описание экспериментов.

### Примеры

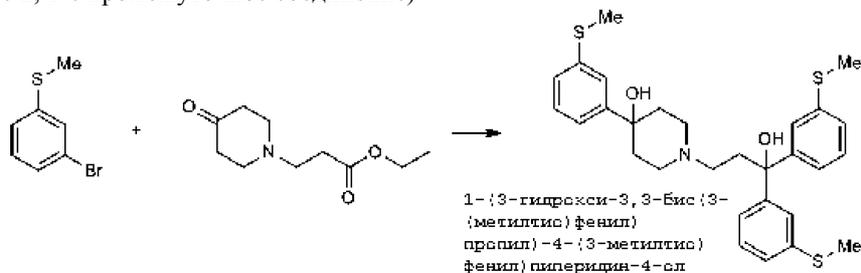
Пример 1. Получение соединения 2 (1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)пропил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидин).

Получение этил 3-(4-оксопиперидин-1-ил)пропаноата (исходный материал для соединения 2)



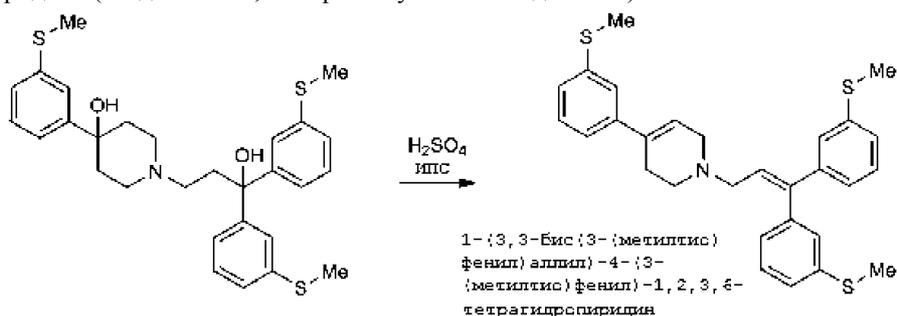
Этанол (1550 мл) выливают в 4-литровую трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную верхней мешалкой, затем добавляют 125 г (814 ммоль, 1 экв.) моногидрата 4-пиперидона и 225 г (1628 ммоль, 2 экв.) карбоната калия. Добавляют этил 3-хлорпропаноат (111 г, 1 экв.) и реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч, после чего ВЭЖХ показывает, что продукт достиг только 10% площади. Добавляют еще 0,5 экв.  $K_2CO_3$  (56,2 г) и перемешивание продолжают при 24°C. После 45 ч суммарно продукт достигает 86% площади (ВЭЖХ). Добавляют еще 0,2 экв.  $K_2CO_3$  и реакционную смесь перемешивают в течение еще 4,5 ч при 35°C после чего ВЭЖХ показывает 96% площади продукта. Смесь фильтруют через фильтр из спеченного стекла, промывают 200 мл этанола и концентрируют в вакууме до 156 г желтого масла, которое дистиллируют в вакууме 2 мм рт. ст. на бане 156°C. Основная фракция дистиллируется при 120°C с получением 97,8 г (60%) 99,3% площади (ВЭЖХ).

Получение 1-(3-гидрокси-3,3-бис(3-(метилтио)фенил)пропил)-4-(3-(метилтио)фенил)пиперидин-4-ола (соединение 2, 1-е промежуточное соединение)



3-Бромтиоанизол (170,3 г; 0,84 моль, 3,2 экв.) и ТГФ (700 мл) загружают в 2-литровую колбу, перемешиваемую под азотом, и охлаждают на сухой бане лед/ацетон до -74°C. Добавляют раствор н-гексиллития в гексане (2,3М; 237,4 г; 0,77 моль, 3,0 экв.), и реакционная смесь становится слегка желтоватой. Перемешивание продолжают в течение еще 30 мин при -74°C. Раствор этил-3-(4-оксопиперидин-1-ил)пропаноата (50,2 г; 0,26 моль, 1 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляют в течение 1 ч 15 мин к реакционной смеси, и перемешивание продолжают в течение еще 30 мин при -74°C с получением прозрачного желтого раствора. Охлаждение останавливают, и реакционную смесь нагревают до -40°C. Раствор HCl (33%; 90 г, 0,82 моль, 3,1 экв.) в воде (100 мл) добавляют по каплям в течение 20 мин с получением светло-желтой эмульсии при +8°C. Светло-желтую органическую фазу отделяют, промывают водой (3×200 мл) и дважды экстрагируют водной HCl (33% HCl 40г/300 мл воды) с получением нижней желтой фазы (234 г). Органическую верхнюю светлую фазу выпаривают вплоть до 159 г раствора, и осадок, полученный во время концентрации, фильтруют с получением 19,1 г желтого липкого осадка. Осадок объединяют с нижней желтой фазой, добавляют метанол (50 мл) и ТГФ (200 мл) и дистиллируют (67°C, 248 г дистиллировано). Добавляют гептан (200 мл), две жидкие фазы перемешивают в течение 20 мин при 40°C и охлаждают до КТ. Верхнюю гептановую фазу отбрасывают и добавляют воду (200 мл) к вязкому желтому остатку. После остановки перемешивания и декантирования бесцветной воды получают 182 г очень вязкого светло-желтого остатка (ВЭЖХ: 82% площади).

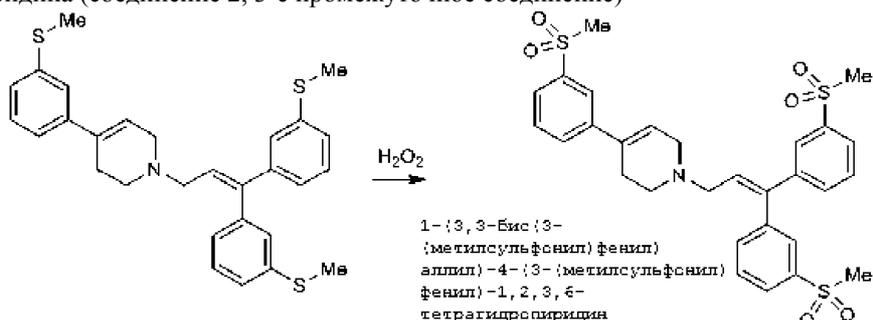
Получение 1-(3,3-бис(3-(метилтио)фенил)аллил)-4-(3-(метилтио)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидина (соединение 2, 2-е промежуточное соединение)



В вязкий светло-желтый остаток добавляют 2-пропанол (200 мл) и реакционную смесь дистилли-

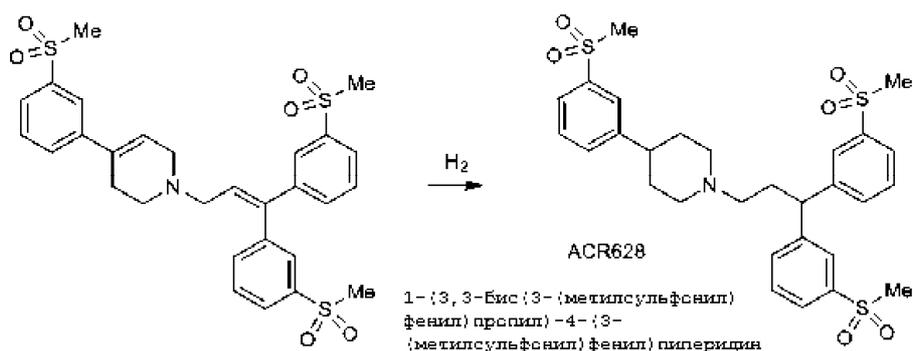
руют при атмосферном давлении с получением 200 мл азеотропного дистиллята, с получением темно-желтого масла, в которое добавляют метанол (50 мл), 2-пропанол (350 мл) и конц. серную кислоту (36,5 г, 0,35 моль, 1,35 экв.). Реакционную смесь нагревают в течение 26 ч (температура смеси 81-84°C, температура пара 79°C) и собирают около 440 мл дистиллята. В конце температура достигает 87°C и реакционная смесь пенится. После охлаждения добавляют толуол (100 мл) и воду (200 мл), и реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником (87°C). Нагревание останавливают, и после охлаждения формируются три фазы. Нижнюю масляную фазу промывают водой (2×200 мл) и концентрируют вакуумной дистилляцией с получением темно-желтого вязкого остатка. Добавляют воду (300 мл), и смесь кипятят с обратным холодильником, затем охлаждают до 40°C и водную фазу декантируют с получением около 200 г оранжевой мутной жидкости (ВЭЖХ: 82% площади), которую применяют на следующей стадии.

Получение 1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)аллил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (соединение 2, 3-е промежуточное соединение)



К 200 г оранжевой мутной жидкости с предыдущей стадии добавляют 500 мл воды, дигидрат вольфрата натрия (2 г, 6 ммоль) и концентрированную серную кислоту (20 мл). Смесь нагревают до 35°C и добавляют 33%  $H_2O_2$  по каплям в течение 1 ч, во время чего желтая вязкая масса на бане колбы медленно растворяется и температура повышается до 55°C, затем медленно снижается до 42°C. Реакционную смесь нагревают до 50°C в течение 2 ч и добавляют еще 32 г 33%  $H_2O_2$ . Реакцию продолжают в течение еще 4 ч при 50°C и добавляют дополнительные 20 г 33%  $H_2O_2$ . Через 2 ч реакционную смесь охлаждают (25°C) и подщелачивают до pH 12 50% раствором NaOH. Добавляют воду (300 мл), и через 20 мин механического перемешивания удаляют. Добавляют еще 200 мл воды, перемешивают механически в течение 20 мин и удаляют с получением 158,2 г очень вязкой желтой массы (ВЭЖХ: 75,4% площади). Эту массу нагревают в течение 30 мин 4 раза с бутанолом (200 мл при 95°C, 200 мл при 100°C, 400 мл при 100°C и 700 мл при 114°C) и дважды уксусной кислотой (8 мл и 250 мл при 95°C) с получением светло-коричневого масла, которое применяют на следующей стадии (114,9 г, ВЭЖХ: 89% площади).

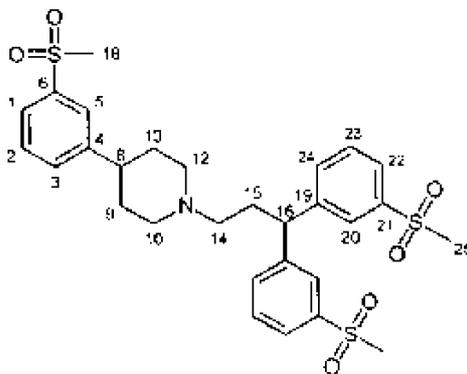
Получение 1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)пропил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидина (соединение 2)



Светло-коричневое масло с предыдущей стадии (114,9 г, ВЭЖХ: 89% площади) добавляют в 2-литровый автоклав с 550 мл уксусной кислоты и катализатором 10% Pd/C (25 г, 23,5 ммоль). Вводят водород (120 ф/д<sup>2</sup>) и реакционную смесь нагревают до 90°C в течение 16 ч. После охлаждения катализатор фильтруют, промывают уксусной кислотой (50 мл) и прозрачный желтоватый фильтрат концентрируют в вакууме с получением 134 г коричневого вязкого остатка (ВЭЖХ: 82% площади). Добавляют воду (300 мл), подщелачивают (40% NaOH, pH>12) и экстрагируют 120 мл дихлорметаном и, после концентрации, получают 77,2 г коричневой липкой массы (ВЭЖХ: 83% площади). Остаток обрабатывают бутанолом (5×100 мл, 95°C), охлаждают, и бутанольную фазу над водной фазой фильтруют. Получают всего 74,9 г твердой фазы, которую растворяют в 200 мл ацетона, и прозрачный желтый раствор выпаривают с получением 70,1 г темно-желтого прозрачного вязкого раствора. Остаток обрабатывают гептаном (2×100 мл, 95°C), охлаждают и декантируют. После выпаривания на роторном испарителе получают бледно-желтое пенное твердое вещество (65,1 г, ВЭЖХ: 84% площади). Твердое вещество растворяют в 200 мл ди-

хлорметана, добавляют 85 г двуоксида кремния, и смесь выпаривают и загружают в 1,32 кг колонку с силикагелем, которую элюируют дихлорметаном с 0,5-3,0% метанола и 0,5% триэтиламина. Соединение 2 выделяют с получением 25,8 г, ВЭЖХ: 93,2% площади,  $^1\text{H}$ -ЯМР анализ: 91,2%.

ЯМР анализ идентичности соединения 2



Соединение 2.

Данные, представленные в табл. 2 и 3, определяют с применением образца 62,03 мг соединения 2, растворителя 0,6 мл  $\text{CDCl}_3$ , 99,8% атом D и инструментом является Bruker Avance III 400 МГц.

Таблица 2  
 $^1\text{H}$  ЯМР а.с

$^1\text{H}$ сдвиг (ц/млн)	Интеграл	Мульти- плетность	Отнесение	КС кросс- пики	ГМК кросс- пики
7,87	2	с	H20	H22 <sup>b</sup> , H24 <sup>b</sup>	C16, C21 <sup>b</sup> , C22, C24
7,72– 7,80	4	м	H1, H5, H22	H2, H23	C1, C3, C5, C8, C20, C24
7,47– 7,56	6	м	H2, H3, H23, H24	H1, H3, H20, H22	C1, C4, C5, C6, C8, C16, C19, C21, C20, C22, C24 <sup>b</sup>
4,33	1	т, J=7,1 Гц	H16	H15	C14 <sup>b</sup> , C15, C19, C20, C24
3,05	9	с	H18, H25	–	–
2,94	4	д, J=11,5 Гц	H10, H12	H10, H12, H9, H13	C8, C9 <sup>b</sup> , C10, C12,

					C13 <sup>b</sup>
2,53- 2,62	1	м	H8	H9, H13	C3 <sup>b</sup> , C4, C5 <sup>b</sup> , C9, C13, C10 <sup>b</sup> , C12 <sup>b</sup>
2,24- 2,34	4	м	H14, H15	H16	C10, C12, C14, C15, C16, C19
2,02	2	т, J=11,5 Гц	H10, H12,	H10, H12, H9, H13	C8, C9 <sup>b</sup> , C10, C12, C13 <sup>b</sup> , C14
1,72- 1,85	4	м	H9, H13	H8, H10, H12	C4 <sup>b</sup> , C8, C9, C10 <sup>b</sup> , C12 <sup>b</sup> , C13

<sup>a</sup> Отнесение основано на шаблоне образования пар сигналов, констант сочетания и химических сдвигов.

<sup>b</sup> Слабый сигнал.

<sup>c</sup> Спектр выверяется остаточным пиком растворителя (7,28 ч/млн).

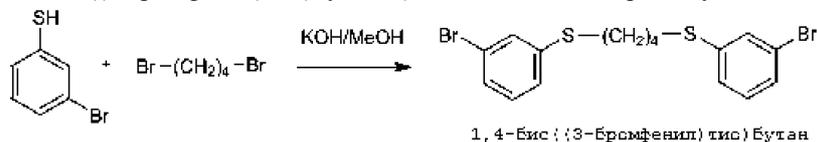
Таблица 3  
Отнесение <sup>13</sup>C ЯМР <sup>a, b</sup>

<sup>13</sup> C сдвиг (ч./млн.)	Отнесение	<sup>13</sup> C сдвиг (ч./млн.)	Отнесение
148,0	C4	125,6	C5
145,5	C19	125,2	C1
141,0	C21	55,9	C14
140,6	C6	54,0	C10, C12
133,2	C24	48,2	C16
132,3	C3	44,51	C18
129,9	C23	44,48	C25
129,5	C2	42,4	C8
126,7	C20	32,3	C9, C13
125,7	C22	31,8	C15

<sup>a</sup> Отнесение основано на химических сдвигах и <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C сочетаниях, полученных в ГСОПГ и ГМК экспериментах.

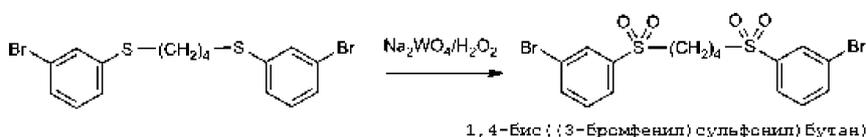
<sup>b</sup> Спектр выверяется пиком растворителя (77,16 ч/млн) Пример 2. Получение соединения 3 (1,4-бис((3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил)сульфонил)бутан).

Получение 1,4-бис((3-бромфенил)тио)бутана (соединение 3, 1-е промежуточное соединение)



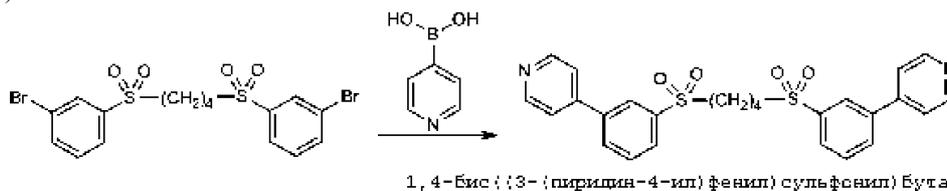
KOH (56,2 г) добавляют в метанол (1200 мл) в течение 15 мин. Прозрачный раствор охлаждают на водяной бане до 0°C. Добавляют раствор 3-бромтиофенола (150,2 г, 0,79 моль) в метаноле (200 мл) в течение 50 мин, сохраняя температуру 1-3°C. Добавляют раствор 1,4-дибромбутана (86,5 г; 0,40 моль) в метаноле (150 мл) в течение 40 мин с получением желтой мутной смеси. После перемешивания в течение дополнительных 4 ч реакционная смесь становится мутной, и ее перемешивают в течение еще 20 ч при 25°C. Суспензию фильтруют и промывают водой (3×100 мл) и метанолом (2×100 мл) с получением 239 г влажного белого твердого вещества, которое сушат до 163,6 г (94,6% выход, ВЭЖХ: 97,9%).

Получение 1,4-бис((3-бромфенил)сульфонил)бутана (соединение 3, 2-е промежуточное соединение)



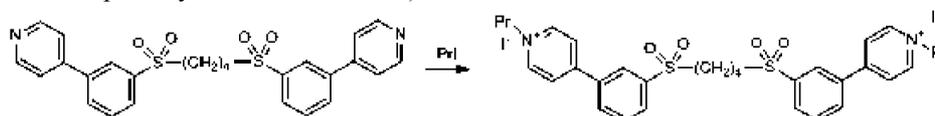
К раствору 1,4-бис-(3-бромфенилтио)бутана (155,0 г, 0,358 моль) в уксусной кислоте (1500 мл) добавляют дигидрат вольфрамата натрия (2,5 г, 0,0075 моль), и суспензию нагревают на водяной бане до 45°C. По каплям добавляют 50% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (300 мл, 5,28 моль) в реакционную смесь в течение 3,5 ч, сохраняя температуру 45-55°C. Реакционную смесь перемешивают в течение еще 3 ч при 45°C и 16 ч при 23°C. Беловатую суспензию фильтруют, промывают водой (3×200 мл) и сушат на воздухе с получением 179,6 г (99% выход неочищенного продукта, ВЭЖХ: 92,2% продукта, 7,1% побочного продукта). Неочищенный продукт (175 г) добавляют в толуол (1400 мл) и нагревают до >85°C для дистилляции. Дистилляцию останавливают, когда вода больше не дистиллируется (180 мл толуола и 10 мл воды). Прозрачную реакционную смесь охлаждают и фильтруют после перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды. Яркие бесцветные кристаллы промывают (150 мл толуола) и сушат с получением 156,1 г продукта (86,7% выход, ВЭЖХ: продукт 96,0%, основной побочный продукт 3,5%).

Получение 1,4-бис((3-(пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана (соединение 3 3-е промежуточное соединение)



К раствору 1,4-бис((3-бромфенил)сульфонил)бутана (92,0 г, 185 ммоль) и бутанола (1,0 л) добавляют 4-пиридинилбороновую кислоту (75,0 г, 610 ммоль), карбонат калия (172 г, 1,24 моль) и катализатор транс-дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (2,0 г, 2,8 ммоль). Фиолетовую суспензию нагревают при перемешивании под азотом до 90-95°C в течение 1 ч. Реакционная смесь становится коричневой, и нагревание продолжают в течение более 4 ч. Добавляют еще 4-пиридинилбороновую кислоту (3,5 г, 28 ммоль), и реакционную смесь нагревают вплоть до 100°C в течение 1 ч. Нагревание останавливают, добавляют воду (600 мл) и температуру резко снижают до 60°C. Полученную темно-серую суспензию перемешивают в течение ночи при температуре окружающей среды и фильтруют (медленно). Фильтровальную лепешку промывают водой (100 мл) с получением 153 г влажного твердого вещества, которое суспендируют в горячем ацетоне (2×1 л, 50°C). Затем твердое вещество суспендируют с 0,5 л воды при 65°C, затем 2×1 и суспензии ацетона. Раствор в ацетоне объединяют и концентрируют на роторном испарителе с получением 90,3 г бледно-желтого твердого вещества (выход: 91%, ВЭЖХ: 91,8% площади).

Получение йодид 4,4'-((бутан-1,4-диилдисульфонил)бис(3,1-фенилен))бис(1-пропилпиридин-1-ия) (соединение 3 4-е промежуточное соединение)



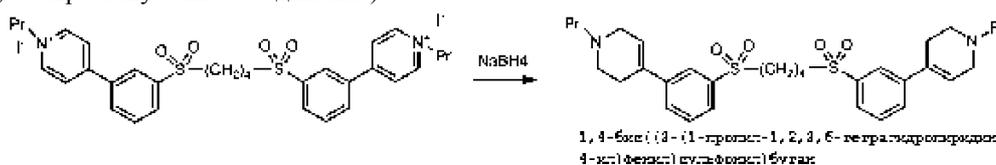
К раствору 1,4-бис((3-(пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана (85,8 г, 160 ммоль) и бутанола (450 мл) добавляют 1-йодпропан (91,7 г, 540 ммоль). Перемешиваемую смесь нагревают вплоть до 90-95°C в атмосфере азота и выдерживают при этой температуре в течение 6 ч. Темно-желтую суспензию затем охлаждают до комнатной температуры и выдерживают при этой температуре в течение 15 ч.

Желтый прозрачный раствор затем декантируют и добавляют бутанол (300 мл). Смесь нагревают до 70°C, при этом она растворяется.

Нагревание продолжают до 95°C и получают светло-коричневую суспензию. Нагревание останавливают, и смесь охлаждают до 40°C.

Желтую мутную жидкость декантируют, и темно-желтую твердую массу фильтруют с получением 173,5 г (ВЭЖХ: 84% площади), которую используют на следующей стадии как есть.

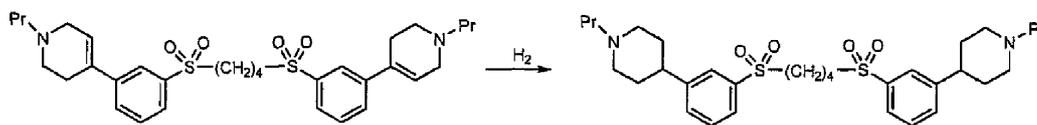
Получение 1,4-бис((3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана (соединение 3, 5-е промежуточное соединение)



К твердому неочищенному исходному материалу (173,5 г с предыдущей стадии) добавляют метанол (450 мл), и смесь нагревают до кипения с обратным холодильником с получением темного желтовато-красного прозрачного раствора, который после охлаждения дает две фазы, нижняя с массой 150 г (ВЭЖХ: 88,4% площади, выход, скорректированный до % площади: 131 г, 157 ммоль). Добавляют метанол (400 мл), и смесь охлаждают (0°C). Добавляют боргидрид натрия (23,75 г, 624 ммоль, 4 экв.), и реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение еще 9 ч. Обработка включает концентриро-

вание фильтратов и осаждение из бутанола и метанола, несколько суспензий в бутаноле, экстрагирование горячим бутанолом из воды и, наконец, обработку активным углеродом продукта, растворенного в горячем бутаноле с получением 63,0 г (ВЭЖХ: 85% площади), который применяют на следующей стадии как есть.

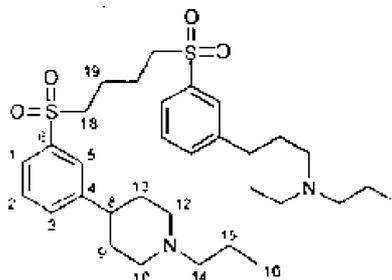
Получение 1,4-бис((3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана (соединение 3)



1, 4-бис ( (3- (1-пропилпиперидин-4-ил) фенил) сульфонил) бутан

Продукт с предыдущей стадии (60,0 г, 51 г по ВЭЖХ составляет 85% площади, 87 ммоль) добавляют в автоклав с 350 мл уксусной кислоты. Добавляют суспензию 10% Pd/C катализатора (10 г, 9,4 ммоль) в воде (80 мл). Воздух меняют на азот и затем вводят водород (150 ф/д<sup>2</sup>) и реакционную смесь нагревают до 85°C в течение 6 ч. После охлаждения катализатор фильтруют, промывают уксусной кислотой (2×30 мл) и водой (2×30 мл) и концентрируют в вакууме с получением 98 г слегка коричневатого вязкого остатка. Остаток растворяют с водой (200 мл), фильтруют (для удаления следов угля) и промывают 50 мл воды. К слегка коричневатому раствору добавляют концентрированный NaOH вплоть до pH 13, и смесь перемешивают в течение 30 мин. Значительный осадок фильтруют с получением 78,1 г слегка бежевого влажного твердого вещества. Влажное твердое вещество смешивают с водой (100 мл) и толуолом (300 мл), нагревают вплоть до 87°C в течение 30 мин, и темно-желтую водную фазу отделяют. Органическую фазу фильтруют и охлаждают до 30°C. Через 4 ч суспензию фильтруют, промывают 20 мл толуола и сушат с получением 40,8 г беловатого твердого вещества (ВЭЖХ: 74,4% площади). Затем твердое вещество суспендируют в толуоле (260 мл) и воде (40 мл) и нагревают до 85°C. Бесцветную водную фазу отделяют, и толуольную фазу фильтруют, охлаждают до 5°C в течение 2 ч и фильтруют с получением, после сушки, 38,0 г беловатого твердого вещества (ВЭЖХ: 81,5% площади). Твердое вещество затем дважды кристаллизуют из толуола (300 мл, нагревают до 90°C, охлаждают до 3°C, фильтруют, промывают 30 мл толуола, сушат) с получением 31,2 г, ВЭЖХ: 96,9% площади, <sup>1</sup>H-ЯМР анализ: 93,9%.

ЯМР Анализ идентичности соединения 3



Соединение 3.

Данные, представленные в табл. 4 и 5, определяют с применением образца 47,82 мг соединения 3, растворителя 1,0 мл ДМСО-D<sub>6</sub>, 99,9% атом D и инструментом является Bruker Avance III 400 МГц.

Таблица 4  
Отнесение  $^1\text{H}$  ЯМР<sup>а,с</sup>

$^1\text{H}$ сдвиг (ц/млн)	Интеграл	Мульти- плетность	Отнесение	КС кросс- пики	ГМК кросс- пики
7,68- 7,70	2	м	H5	H1 <sup>b</sup> , H3 <sup>b</sup>	C1, C3, C8
7,66	2	дт, J=7,5 и 1,2 Гц	H1	H5 <sup>b</sup> , H2	C3, C5
7,63	2	д, J=7,7 Гц	H3	H2, H5 <sup>b</sup>	C1, C5, C8
7,55	2	т, J=7,5 Гц	H2	H1, H3	C1 <sup>b</sup> , C3 <sup>b</sup> , C4, C6
3,30- 3,37	4	м	H18	H19	C19
2,95	4	д, J=11,5 Гц	H10, H12	H10, H12, H9, H13	C8 <sup>b</sup>
2,61	2	т, J=11,9 Гц	H8	H9, H13	-
2,25	4	т, J=7,2 Гц	H14	H15	C10, C12, C15, C16
1,96	4	т, J=11,9 Гц	H10, H12	H10, H12, H9, H13	-
1,76	4	д, J=12,6 Гц	H9, H13	H8, H9, H10, H12, H13	-
1,62- 1,71	4	м	H9, H13	H8, H9, H10, H12, H13	C10 <sup>b</sup> , C12 <sup>b</sup> , C9 <sup>b</sup> , C13 <sup>b</sup>
1,59- 1,65	4	м	H19	H18	C19 <sup>b</sup>
1,43	4	секстет, J=7,3 Гц	H15	H14, H16	C14, C16
0,86	3	т, J=7,2 Гц	H16	H15	C14, C15

<sup>a</sup> Отнесение основано на шаблоне образования пар сигналов, констант сочетания и химических сдвигов. Из-за низкой концентрации растворенного материала некоторые ожидаемый ГМК сигналы были скрыты фоновым шумом.

<sup>b</sup> Слабый сигнал.

<sup>c</sup> Спектр выверяется остаточным пиком растворителя (2,5 ч/млн).

Таблица 5  
Отнесение  $^{13}\text{C}$  ЯМР<sup>a,b</sup>

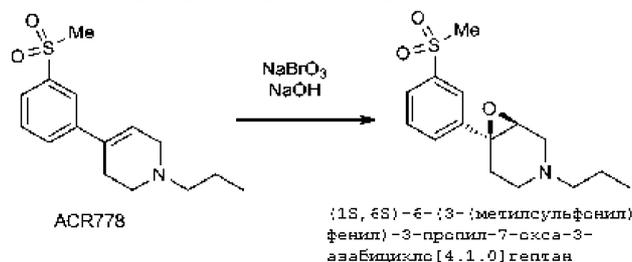
$^{13}\text{C}$ сдвиг (ч./млн.)	Отнесение	$^{13}\text{C}$ Сдвиг (ч./млн.)	Отнесение
147,9	C6	53,7	C10, C12, C18
139,2	C4	41,7	C8
132,2	C3	32,8	C9, C13
129,4	C2	20,7	C19
125,7	C5	19,7	C15
125,2	C1	11,9	C16
60,2	C14		

<sup>a</sup> Отнесение основано на химических сдвигах и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  сочетаниях, полученных в ГСОПГ и ГМК экспериментах.

<sup>b</sup> Спектр выверяется пиком растворителя (39,54 ч/млн).

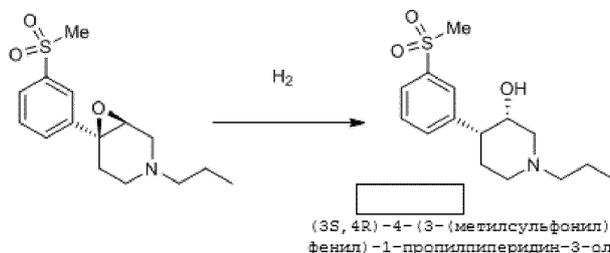
Пример 3. Получение соединения 4 ((3R,4S)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропилпиперидин-3-ол).

Получение (1S,6S)-6-(3-(метилсульфонил)фенил)-3-пропил-7-окса-3-азабицикло[4,1,0]гептана



В 4-литровый реактор добавляют при комнатной температуре соединение 8 (229 г, 820 ммоль, 1 экв.) и 2N серную кислоту (1147 мл, 112 г серной кислоты, 1,147 моль, 1,4 экв.). Светло-желтую реакционную смесь перемешивают и добавляют бромат натрия (126 г, 836 ммоль, 1,02 экв.). Смесь становится желтой, и температура падает (эндотермическое растворение). Через 30 мин реакционная температура достигает 35°C, и смесь далее нагревают до 40°C в течение 6 ч с получением темно-желтого раствора с осадком на дне реактора. Добавляют толуол (2 л) и NaOH (24%, 546 г, 131 г NaOH, 3,28 моль, 4,0 экв.), и реакционную смесь энергично перемешивают в течение 1 ч при 42°C. Реакционную смесь затем выливают в 4 л делительную воронку. Темную водную фазу удаляют, и темно-красную органическую фазу промывают 1,1 л 5% раствора сульфита натрия и 1 л 20% насыщенного раствора соли. Органическую фазу затем концентрируют на роторном испарителе (50°C, 90-65 мбар, наконец, при 45 мбар) с получением 111 г темно-красного масла с кристаллами в колбе. ГХ анализ (5 мг красного масла, растворенного в 0,6 мл толуола) показал продукта 53% площади, неизвестные пики 29% и 5,2% площади и 0,4% соединения 8. Продукт восстанавливают на следующей стадии.

Получение (3S,4R)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропилпиперидин-3-ола (соединение 4)

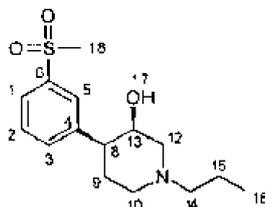


Эпоксид с предыдущей стадии (111 г 53% чистота по ГХ, 62,0 г, 210 ммоль, 1 экв.) растворяют в этаноле (1,2 л) в течение 1 ч. Красную смесь выливают в 2 л реактора Парра и добавляют раствор 10% Pd/C (14,6 г, сухой) в этаноле (50 мл). Смесь подвергают взаимодействию с водородом (4 бар) при 30°C в течение 10 ч. Pd/C фильтруют через Целит, и фильтрат концентрируют на роторном испарителе с получением 108 г красного масла (65% площади продукт по ГХ). Продукт добавляют к 200 г силикагеля, добавляют 0,5% триэтиламина в дихлорметане и смесь концентрируют и загружают на колонку с 620 г силикагеля. Очистку проводят с 0,5% триэтиламина в дихлорметане с получением 28 г твердого остатка (97,0% площади по ГХ). Остаток нагревают до кипения с обратным холодильником в 34 мл дихлорметана до полного растворения с получением прозрачного красного раствора, который медленно охлаждают

при параллельном удалении некоторого количества растворителя в потоке азота над растворителем. Осадок фильтруют и промывают дихлорметаном (5 мл) с получением 20 г белого твердого вещества, ВЭЖХ: 99,0% площади, <sup>1</sup>H-ЯМР анализ: 99,4%.

ЯМР Анализ идентичности соединения 4.

Соединение 4.



Данные, представленные в табл. 6 и 7, определяют с применением образца 54,06 мг соединения 4, растворителя 0,55 мл ДМСО-d<sub>6</sub>, 99,9% атом D и инструментом является Bruker Avance III 400 МГц.

Таблица 6  
Отнесение <sup>1</sup>H ЯМР<sup>a, c</sup>

<sup>1</sup> H сдвиг (ч/млн)	Интеграл	Мульти- плетность	Отнесение	КС кросс- пики	ГМК кросс- пики
7,85	1	с	H5	H1 <sup>b</sup> , H2 <sup>b</sup> , H3 <sup>b</sup>	C1, C3, C8
7,75	1	д, J=7,9 Гц	H1	H2 H3 <sup>b</sup> , H5 <sup>b</sup>	C5, C3, C2 <sup>b</sup>
7,65	1	д, J=7,7 Гц	H3	H2, H1 <sup>b</sup> , H5 <sup>b</sup>	C1, C5, C8
7,55	1	т, J= 7,6 Гц	H2	H1, H3, H5 <sup>b</sup>	C4, C6
4,15	1	д, J=7,5 Гц	H17	H13	C12 <sup>b</sup> , C13
3,78	1	д, J=6,6 Гц	H13	H12 <sup>b</sup> , H17	C9 <sup>b</sup>
3,18	3	с	H18	-	C6
2,92- 2,97	2	м	H10, H12	H9, H10, H12	C8, C10, C13 <sup>b</sup>
2,76	1	дт, J=13,0 и 3,3 Гц	H8	H9	C3 <sup>b</sup> , C4, C5 <sup>b</sup>
2,19- 2,32	3	м	H14, H9	H9, H10, H15	C10, C12, C15, C16
2,16	1	д, J=11,5 Гц	H12	H12	C10, C14
2,00	1	т, J=11,2 Гц	H10	H9, H10	C8 <sup>b</sup> , C12
1,54	1	д, J=12,3 Гц	H9	H9, H10	C13 <sup>b</sup>
1,46	2	секстет, J=7,3 Гц	H15	H14, H16	C14, C16
0,88	3	т, J=7,3 Гц	H16	H15	C14, C15
		Гц			

<sup>a</sup> Отнесение основано на шаблоне образования пар сигналов, констант сочетания и химических сдвигов.

<sup>b</sup> Слабый сигнал.

<sup>c</sup> Спектр выверяется остаточным пиком растворителя (2,5 ч/млн).

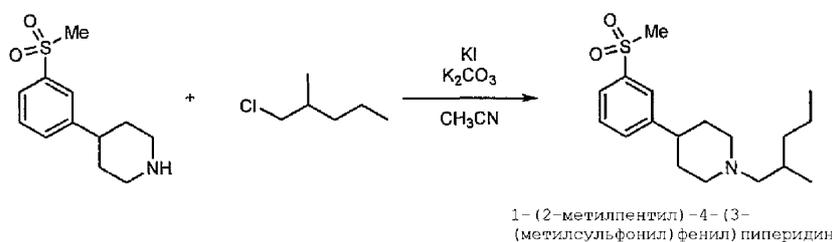
Таблица 7  
Отнесение  $^{13}\text{C}$  ЯМР<sup>a,b</sup>

$^{13}\text{C}$ сдвиг (ч./млн.)	Отнесение	$^{13}\text{C}$ Сдвиг (ч./млн.)	Отнесение
145,6	C4	59,8	C14
140,4	C6	53,3	C10
133,3	C3	45,6	C8
128,8	C2	43,6	C18
126,3	C5	25,2	C9
124,4	C1	19,3	C15
67,8	C13	11,9	C16
60,1	C12		

<sup>a</sup> Отнесение основано на химических сдвигах и 1H-13C сочетаниях, полученных в ГСОПГ и ГМК экспериментах.

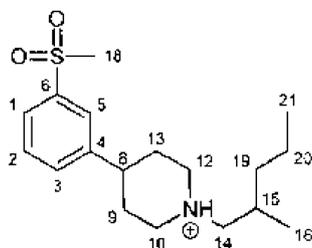
<sup>b</sup> Спектр выверяется пиком растворителя (39,54 ч/млн).

Пример 4. Получение соединения 6 (1-(2-метилпентил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидин)



В 1-литровый автоклав добавляют KI (28,4 г, 171 ммоль, 1 экв.) and карбонат калия (47,4 г, 343 ммоль, 2 экв.). 4-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидин (41 г, 171 ммоль, 1 экв.) растворяют в ацетонитриле (420 мл), и смесь добавляют в автоклав с последующим добавлением 1-хлор-2-метилпентана (25,8 мл, 188 ммоль, 1,1 экв.). Автоклав закрывают, и реакционную смесь нагревают в атмосфере азота до 120°C в течение 30 ч. Реакционную смесь охлаждают и фильтруют. Лепешку промывают ацетонитрилом, и фильтрат концентрируют в вакууме с получением 70 г неочищенного продукта со следующими ВЭЖХ площадями: 60% соединения 6, 1% 4-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидина и 10% побочного продукта. Неочищенный продукт растворяют в толуоле (350 мл) и фильтруют около 20 г твердого продукта. Толуольную фазу промывают водой (200 мл) и концентрируют на роторном испарителе с получением 35,5 г (73% площади продукта по ВЭЖХ). Остаток затем растворяют в этилацетате (180 мл) и охлаждают на ледяной бане. В реакционную смесь затем добавляют 33 мл 18% раствора HCl в этилацетате в течение 1 ч, и смесь перемешивают в течение еще 1 ч. Затем полученный осадок фильтруют, промывают этилацетатом и сушат с получением 36,3 г белого твердого вещества (ВЭЖХ: 94% площади). Продукт перекристаллизовывают растворением в метаноле (290 мл), нагреванием до 70°C, добавлением этилацетата (400 мл) и охлаждением до комнатной температуры. Осадок фильтруют, промывают этилацетатом (60 мл) и сушат в вакууме при 50°C с получением 28,3 г соединения 6.

(ВЭЖХ: 99,5% площади,  $^1\text{H}$ -ЯМР анализ: 99,6%). ЯМР Анализ идентичности соединения 6.



Соединение 6.

Данные, представленные в табл. 8 и 9, определяют с применением образца 33,93 мг Соединения 6, растворителя 8 мл ДМСО- $D_6$ , 99,9% атом D, и инструментом является Bruker Avance III 400 МГц. При комнатной температуре наблюдают два конформера (около 10:1). Из-за наложения протоновых сигналов большего и меньшего конформеров и относительно слабого сигнала меньшего изомера в 2D спектре даны только некоторые пики меньшего изомера на 1H спектре и соответствующих 1H-1H COSY перекрестных пиков. Из-за низкой растворимости продукта в  $D_6$ -ДМСО некоторые из ожидаемых ГМК сигналов скрыты фоновым шумом.

Таблица 8  
Отнесение  $^1\text{H}$  ЯМР <sup>a,c</sup>

$^1\text{H}$ сдвиг (ч/млн)	Интеграл	Мульти- плетность	Отнесение	КС кросс- пики	ГМК кросс- пики
9,88	1	шс	NH	H10, H12, H14	-
7,79- 7,84	2	м	H1, H5	H2, H3	C1, C3, C5, C8
7,62- 7,66	2	м	H2, H3	H1, H5	C1, C4, C5, C6, C8 <sup>b</sup>
3,53- 3,63	2	м	H10, H12	H10, H12	-
3,23	3	с	H18	-	C5 <sup>b</sup> , C6
2,87- 3,11	5	м	H8, H10, H12, H14	H9, H10, H12, H13, H15	C9, C12 <sup>b</sup> , C13, C15, C16, C19 <sup>b</sup>
2,17- 2,34	2	м	H9, H13	H8, H9, H10, H12, H13	-
1,94- 2,02	3	м	H9, H13, H15	H8, H9, H10, H12,	-
1,22- 1,45	3	м	H19, H20	H15, H19, H20, H21	C20
1,10- 1,21	1	м	H19	H15, H20	C16, C20, C21
1,02	3	д, J=6,7 Гц	H16	H15	C14, C15, C19
0,90	3	т, J=6.S Гц	H21	H20	C19, C20
<b>Меньший изомер</b>					
10,14	1	шс	NH	H10, H12	-
7,88	1	с	H5	-	-
7,75	1	д, J=5,5 Гц	H1	H2	-
3,24- 3,31	4	м	H10, H12	H9, H13	-
1,86- 1,84	3	м	H9, H13, H15	H10, H12, H16	-

<sup>a</sup> Отнесение основано на шаблоне образования пар сигналов, констант сочетания и химических сдвигов.

<sup>b</sup> Слабый сигнал.

<sup>c</sup> Спектр выверяется остаточным пиком растворителя (2,5 ч/млн).

Таблица 9  
Отнесение  $^{13}\text{C}$  ЯМР<sup>a,b</sup>

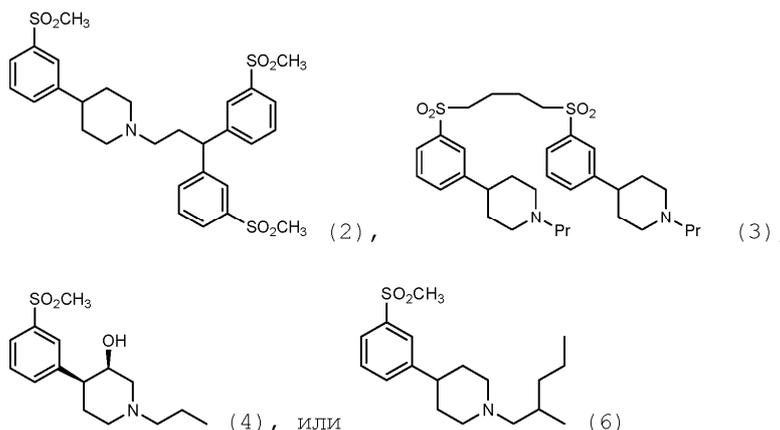
$^{13}\text{C}$ сдвиг (ч./млн.)	Отнесение	$^{13}\text{C}$ сдвиг (ч./млн.)	Отнесение
145,9	C4	43,5	C18
141,1	C6	38,5	C8
131,9	C3	36,4	C19
129,8	C2	29,20 и 29,24	C9, C13
125,3	C1	27,5	C15
124,9	C5	19,1	C20
62,5	C14	18,0	C16
53,1	C10	14,0	C21
51,8	C12		

<sup>a</sup> Отнесение основано на химических сдвигах и  $^{1}\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  сочетаниях, полученных в ГСОПГ и ГМК экспериментах.

<sup>b</sup> Спектр выверяется пиком растворителя (39,54 ч/млн).

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1. Выделенное соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

#### 2. Способ получения соединения 2, включающий стадии:

- взаимодействия 3-бромтиоанизола с этил 3-(4-оксопиперидин-1-ил)пропаноатом с получением 1-(3-гидрокси-3,3-бис(3-(метилтио)фенил)пропил)-4-(3-(метилтио)фенил)пиперидин-4-ола;
- дегидратирования 1-(3-гидрокси-3,3-бис(3-(метилтио)фенил)пропил)-4-(3-(метилтио)фенил)пиперидин-4-ола, полученного на стадии а), дегидратирующим агентом с получением 1-(3,3-бис(3-(метилтио)фенил)аллил)-4-(3-(метилтио)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина;
- окисления 1-(3,3-бис(3-(метилтио)фенил)аллил)-4-(3-(метилтио)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина, полученного на стадии б), окисляющим агентом с получением 1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)аллил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина; и
- гидрирования 1-(3,3-бис(3-(метилсульфонил)фенил)аллил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина, полученного на стадии с), гидрирующим агентом с получением соединения 2.

3. Способ по п.2, где дегидратирующим агентом является сильная кислота, более предпочтительно, серная кислота, окисляющим агентом является перекись, предпочтительно, перекись водорода, гидрирующим агентом является водород.

#### 4. Способ получения соединения 3, включающий стадии:

- взаимодействия 3-бромтиофенола с 1,4-дибромбутаном с получением 1,4-бис((3-бромфенил)тио)бутана;
- окисления 1,4-бис((3-бромфенил)тио)бутана, полученного на стадии а), окисляющим агентом с получением 1,4-бис((3-бромфенил)сульфонил)бутана;
- взаимодействия 4-пиридинилбороновой кислоты с 1,4-бис((3-бромфенил)сульфонил)бутаном, полученным на стадии б), с получением 1,4-бис((3-(пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана;
- взаимодействия 1-йодпропана с 1,4-бис((3-(пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутаном, полученным на стадии с), с получением йодида 4,4'-((бутан-1,4-диилдисульфонил)бис(3,1-фенилен))бис(1-пропилпиперидин-1-ия);

е) добавления восстанавливающего агента к йодиду 4,4'-((бутан-1,4-диилдисульфонил)бис(3,1-фенилен))бис(1-пропилпиридин-1-ия), полученного на стадии d) с получением 1,4-бис((3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана; и

ф) гидрирования 1,4-бис((3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)сульфонил)бутана, полученного на стадии е), гидрирующим агентом с получением соединения 3.

5. Способ по п.4, где окисляющим агентом является перекись, более предпочтительно, перекись водорода, восстанавливающим агентом является боргидрид натрия, гидрирующим агентом является водород.

6. Способ получения соединения 4, включающий стадии:

а) эпоксидирования 4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридина эпоксидирующим агентом с получением (1S,6S)-6-(3-(метилсульфонил)фенил)-3-пропил-7-окса-3-азабицикло[4,1,0]гептана; и

б) нуклеофильного раскрытия эпоксиды (1S,6S)-6-(3-(метилсульфонил)фенил)-3-пропил-7-окса-3-азабицикло[4,1,0]гептана со стадии а) нуклеофилом с получением соединения 4, где эпоксидирующим агентом является бромат натрия, нуклеофилом является водород.

7. Способ получения соединения 6, включающий стадию взаимодействия 4-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидина с 1-хлор-2-метилпентаном с получением соединения 6.

