



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 131088

(13) C2

(51) МПК

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

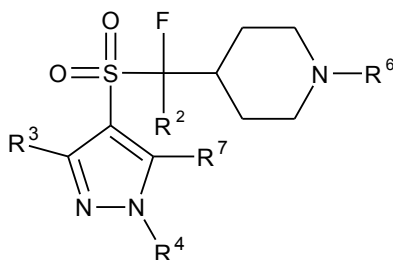
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2020 05588	(72) Винахідник(и):	Шарма Суніл (IN), Дженджит Дінеш (IN), Дгака Пріянка (IN), Мадвал Сіддгартг (IN), Кумар Бгарат (IN), Кумар Капіл (IN), Ананд Радждіп (IN), Джейн Анураг (IN)
(22) Дата подання заявки:	01.02.2019	(73) Володілець (володільці):	МІОКАРДІА, ІНК., 1000 Sierra Point Parkway, Brisbane, CA 94005, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	06.08.2026	(74) Представник:	Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	201811003855, 201811003859, 201711042921	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2016/118774 A1, 28.07.2016 US 2010/0113377 A1, 06.05.2010
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	01.02.2018, 01.02.2018, 30.05.2018		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	IN, IN, IN		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.12.2020, Бюл.№ 23		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	05.08.2026, Бюл.№ 31		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/IN2019/050076, 01.02.2019		

(54) ПІРАЗОЛЬНІ СПОЛУКИ ТА СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ**(57) Реферат:**

Винахід стосується способів одержання заміщених піразольних сполук Формули II або її солей, які можна використовувати як проміжні сполуки для одержання заміщених сполук піперидинсечовини, використовуваних для лікування дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП), де R² являє собою C₁-C₄алкіл, R³ являє собою H, F, C₁-C₄алкіл або C₁-C₄галогеналкіл, R⁴ являє собою C₁-C₄алкіл, R⁶ являє собою H або захисну групу, і R⁷ являє собою H, Cl або триалкілсиліл



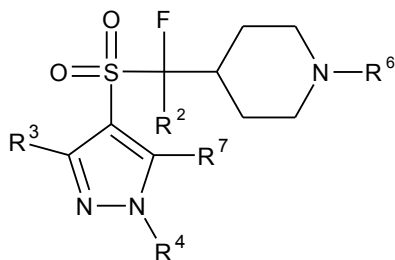
Формула II.

UA 131088 C2

Галузь техніки

У цьому винаході запропоновані способи отримання заміщених піразольних сполук формули II, які можна використовувати як проміжні сполуки для отримання заміщених сполук піперидинсечовини, використовуваних для лікування дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП).

5



Формула II,

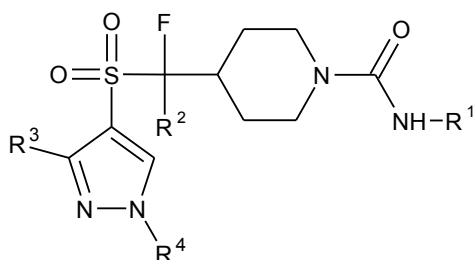
R^2 незалежно вибраний з F, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -галогеналкілу; а R^3 незалежно вибраний з H, F, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -галогеналкілу,

10 R^4 являє собою C_1 - C_4 алкіл, R^6 являє собою H або захисну групу, або його сіль, а R^7 вибраний з H, Cl або триалкілсилілу.

Рівень техніки

Сполуки 4-метилсульфонілзаміщеної піперидинсечовини формули I розробляють для лікування дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП), захворювання, яке призводить до серцевої недостатності та важких ускладнень, як-от інсульт, аритмія та раптова серцева смерть.

15



Формула I

де R^1 являє собою 5–6-членне гетероарильне кільце, що має щонайменше один атом азоту, і необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними з галогену, ціано, гідроксилу, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -галогеналкілу та C_1 - C_4 -алкокси.

20

У WO2016/118774 описано отримання сполук 4-метилсульфонілзаміщеної піперидинсечовини з використанням таких реагентів, як N-фтордибензолсульфонід, (NFSI), трифторид діетиламіносірки, літовані сполуки, які є сильнодіючими, дорогими реагентами та не придатні для промислового масштабування сполук 4-метилсульфонілзаміщеної піперидинсечовини.

25

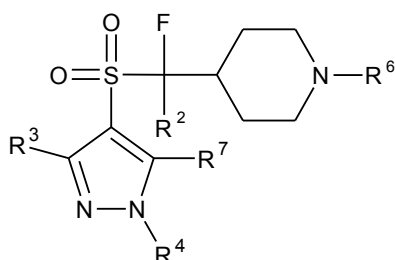
У цій області техніки існує необхідність заміни цих реагентів для отримання сполук 4-метилсульфонілзаміщеної піперидинсечовини формули I. У цьому винаході запропоновані способи отримання заміщених піразольних сполук формули II, які можна використовувати як проміжні сполуки для отримання сполуки формули I.

30

Об'єкт винаходу

У цьому винаході запропоновані способи отримання заміщених піразольних сполук формули II, які можна використовувати як проміжні сполуки для отримання заміщених сполук піперидинсечовини, використовуваних для лікування дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП).

35

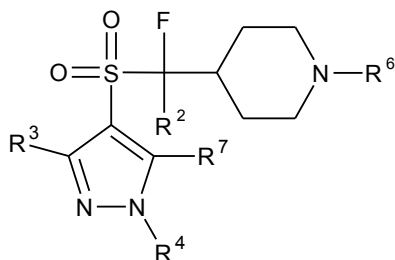


Формула II.

R^2 незалежно вибраний з F, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -галогеналкілу; а R^3 незалежно вибраний з H, F, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -галогеналкілу,
 R^4 являє собою C_1 - C_4 алкіл, R^6 являє собою H або захисну групу, або його сіль, а
 R^7 вибраний з H, Cl або триалкілсилілу.

Суть винаходу

В одному аспекті в цьому винаході запропоновано спосіб отримання сполуки формули II,



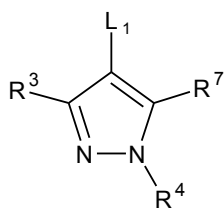
Формула II,

де R^2 незалежно вибраний з F, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -галогеналкілу, R^3 незалежно вибраний з H, F, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -галогеналкілу,

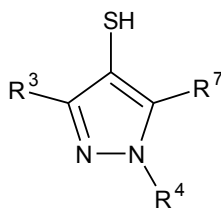
R^4 являє собою C_1 - C_4 алкіл, R^6 являє собою H або захисну групу, або його сіль, а R^7 являє собою групу, вибрану з H, Cl або триалкілсилілу;

що включає стадії:

а) введення в реакцію сполуки формули VII з елементарною сіркою в присутності основи, каталізатора та відновника з отриманням сполуки формули VI;



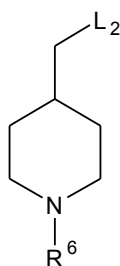
Формула VII



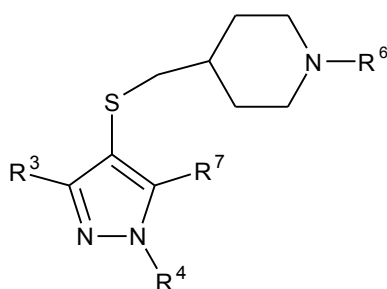
Формула VI,

де R^3 , R^4 і R^7 відповідають визначенням вище, L_1 являє собою відхідну групу;

б) введення в реакцію сполуки формули VI зі сполукою формули VIII з отриманням сполуки формули V;



Формула VIII

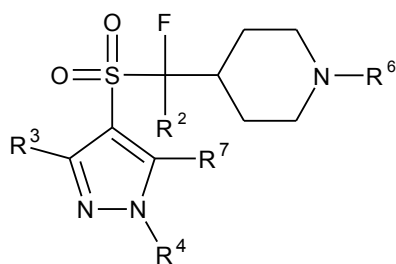


Формула V,

де L_2 являє собою відхідну групу, R^6 відповідає визначенням вище;

с) перетворення сполуки формули V на сполуку формули II.

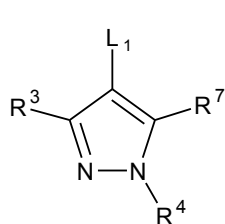
В іншому аспекті в цьому винаході запропоновано спосіб отримання сполуки формули II,



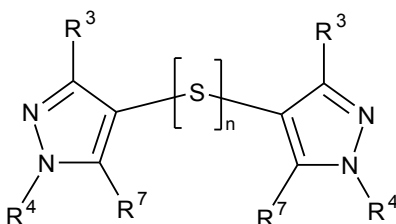
Формула II.

5 R^2 незалежно вибраний з F, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -галогеналкілу; а R^3 незалежно вибраний з H, F, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -галогеналкілу, R^4 являє собою C_1 - C_4 алкіл, R^6 являє собою H або захисну групу, або його сіль, а R^7 вибраний з H, Cl або триалкілсилілу; що включає стадії:

а) введення в реакцію сполуки формули VII з елементарною сіркою в присутності основи та каталізатора з отриманням сполуки формули VIB,



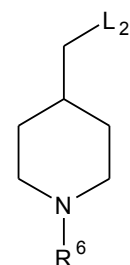
Формула VII



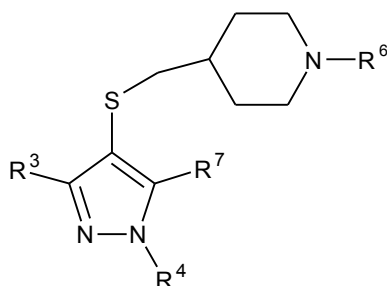
Формула VIB,

де R^3 і R^4 відповідають визначенням вище, n дорівнює 2–8; L_1 вибраний з відповідної групи;

б) введення в реакцію сполуки формули VIB зі сполукою формули VIII з отриманням сполуки формули V.



Формула VIII

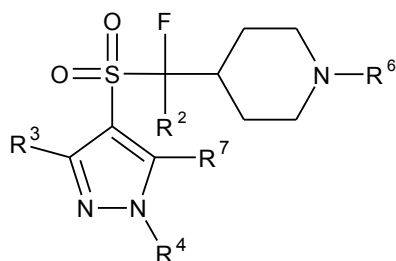


Формула V,

де L_2 являє собою відхідну групу;

с) перетворення сполуки формули V на сполуку формули II.

д) в іншому аспекті в цьому винаході запропоновано спосіб отримання сполуки формули II,

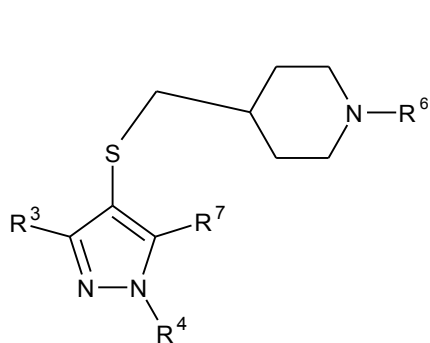


Формула II,

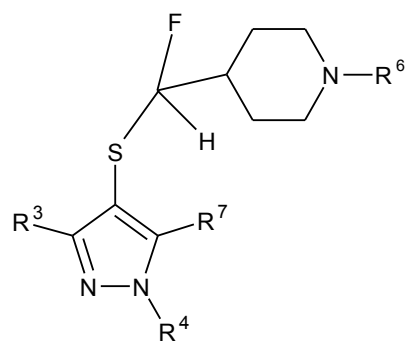
де R^2 , R^3 , R^4 , R^6 і R^7 відповідають визначенням вище.

що включає стадії:

а) фторування сполуки формули V з отриманням сполуки формули IV;

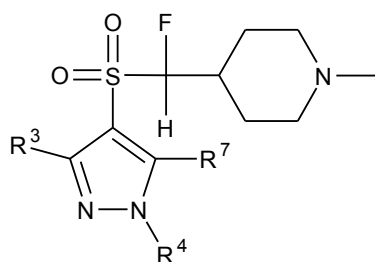


Формула V



Формула IV,

b) окиснення сполуки формули IV з отриманням сполуки формули III



Формула III

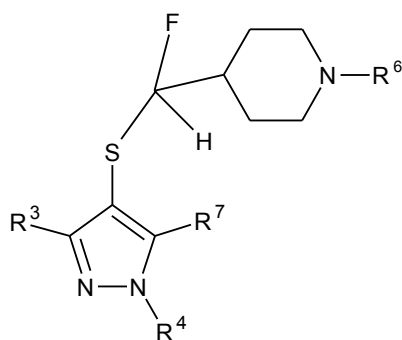
5

с) перетворення сполуки формули III на сполуку формули II.

В іншому аспекті в цьому винаході запропоновано спосіб отримання сполуки формули II, в якому стадії фторування й окиснення здійснюють без виділення сполуки формули IV.

10

В іншому аспекті в цьому винаході запропоновано спосіб отримання сполуки формули IV,

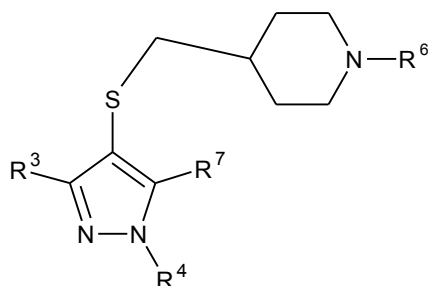


Формула IV,

що включає стадії:

15

а) фторування сполуки формули V,



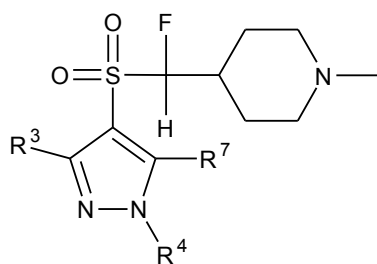
Формула V,

з утворенням сполуки формули IV,

де R³, R⁴, R⁶ і R⁷ відповідають визначенням вище.

20

В іншому аспекті в цьому винаході запропоновано спосіб отримання сполуки формули III,

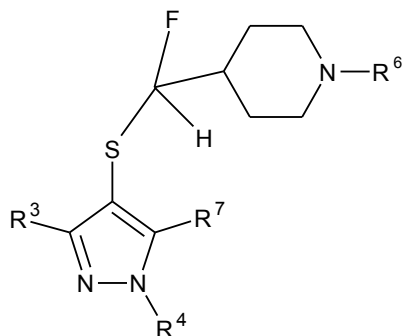


Формула III,

що включає стадії:

а) окиснення сполуки формули IV

5



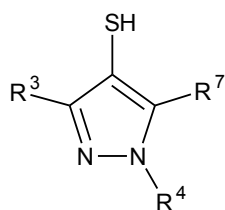
Формула IV,

з отриманням сполуки формули III;

де R³, R⁴, R⁶ і R⁷ відповідають визначенням вище.

В іншому аспекті в цьому винаході запропоновано сполуку формули VI,

10

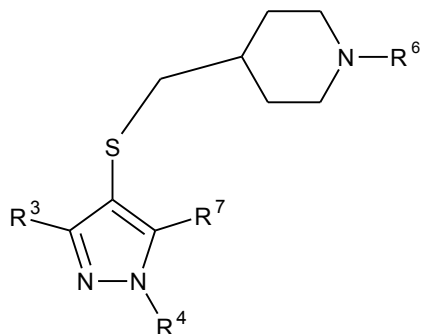


Формула VI,

де R³, R⁴, R⁷ і L₁ відповідають визначенням вище.

В іншому аспекті в цьому винаході запропоновано спосіб отримання сполуки формули V,

15



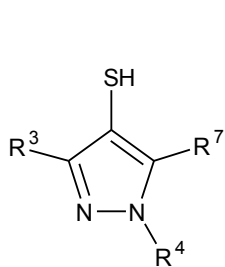
Формула V,

де R³, R⁴, R⁶ і R⁷ відповідають визначенням вище;

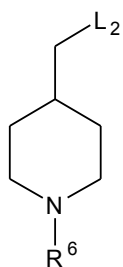
що включає стадії:

а) введення в реакцію сполуки формули VI зі сполукою формули VIII,

20



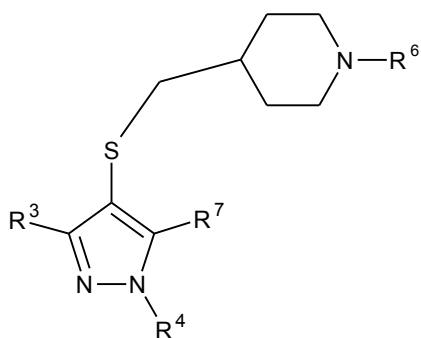
Формула VI



Формула VIII,

де R³, R⁴ і R⁷ відповідають визначенням вище;
з отриманням сполуки формули V.

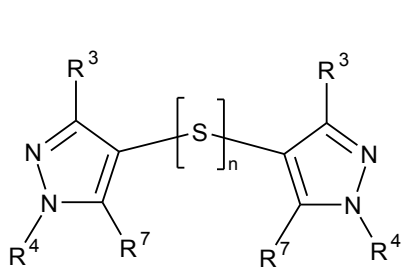
В іншому аспекті в цьому винаході запропоновано спосіб отримання сполуки формули V,



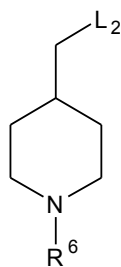
Формула V,

де R³, R⁴, R⁶ і R⁷ відповідають визначенням вище;

включно зі стадією введення в реакцію сполуки формули VIB зі сполукою формули VIII,



Формула VIB

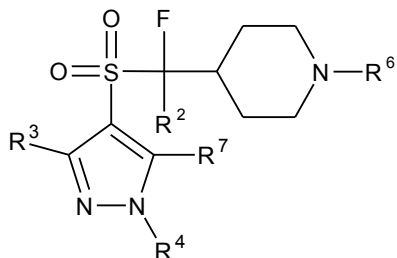


Формула VIII

де n дорівнює 2–8; R³, R⁴ і R⁷ відповідають визначенням вище;

з отриманням сполуки формули V.

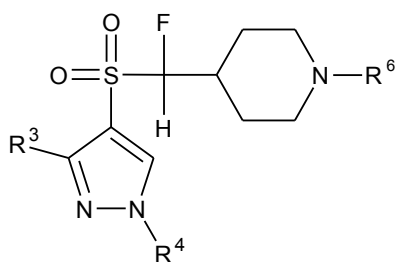
В іншому аспекті в цьому винаході запропоновано сполуку формули II і її солі.



Формула II,

де R⁶ являє собою H або його сіль.

В іншому аспекті в цьому винаході запропоновано піразольну сполуку формули III

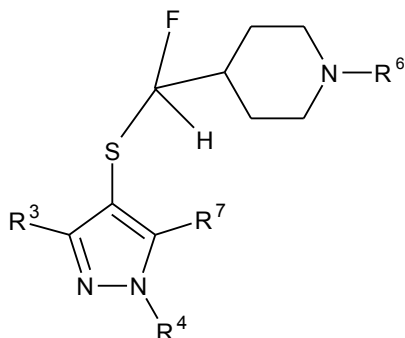


Формула III,

де R^3 , R^4 і R^6 є такими, як визначено вище.

В іншому аспекті в цьому винаході запропоновано піразольну сполуку формули IV,

5



Формула IV,

де R^3 , R^4 і R^6 є такими, як визначено вище.

Детальний опис суті винаходу

10 Термін « C_1 - C_4 -алкіл» в цьому винаході стосується метилу, етилу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, трет-бутилу тощо.

Термін « C_1 - C_4 -галогеналкіл» в цьому винаході стосується алкільної групи, заміщеної одним або більше галогенами. Приклади C_1 - C_4 -галогеналкілу включають, але не обмежуються ними, фторметил, дифторметил, трифторметил, фторетил, дифторетил, трифторетил, тетрафторетил тощо.

15

Термін « C_1 - C_4 -алкокси» в цьому винаході стосується метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси тощо.

Термін «температура навколишнього середовища» в цьому винаході стосується температури в діапазоні від 5 °C до 35 °C.

20

Термін «гетероарил» в цьому винаході стосується 5–6-членного гетероароматичного кільця, що має щонайменше один атом азоту як член кільця.

Термін «сіль» в цьому винаході стосується гідрохлориду, гідроброміду, мезилату, тозилату тощо.

25

Термін «захисна група» в цьому винаході стосується груп, які використовуються в цій галузі техніки, і виконують функцію блокування амінофрагмента, в той час як реакції здійснюються на інших ділянках молекули. Приклади амінозахисних груп включають, але не обмежуються ними, ацилбну, алкоксикарбонільну, алкенілоксикарбонільну й аралкілоксикарбонільну групи, як-от карбобензилокси, трет-бутоксикарбоніл, тритил, фталоїл тощо.

Термін «зняття захисту» в цьому винаході стосується процесу видалення захисної групи.

30

Стадія зняття захисту здійснюється із застосуванням процедури, відомої в цій галузі техніки або як описано в публікації Protective Groups авторами Carey & Sundberg, яка включена в цей документ шляхом посилання. Стадія може бути здійснена з використанням кислоти, як-от хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, оцтова кислота або трифтороцтова кислота, або основи, як-от гідроксид натрію або гідроксид калію.

35

Термін «відхідна група» в цьому винаході стосується атома або групи атомів, які можуть бути заміщені в ході реакції. Відхідна група включає, але не обмежується ними, органосульфонільні групи, ацилоксигрупи, алкоксигрупи, алкоксикарбонільні групи (наприклад, етоксикарбоніл тощо); галогени (наприклад, йод, бром, хлор або фтор); аміді; азидо; ізоціанато; заміщені або незаміщені тіолати (наприклад, тіометил або тіофеніл). Приклади відхідних груп включають мезил, тозил, бром, йод тощо.

40

Каталізатор, який використовується на стадії утворення сполуки формули VI/VIB/VIC, вибирають із солей міді або заліза. Каталізатор включає хлорид міді (CuCl), бромід міді (CuBr),

йодид міді (CuI), хлорид заліза (FeCl₃), бромід заліза (FeBr₃) тощо.

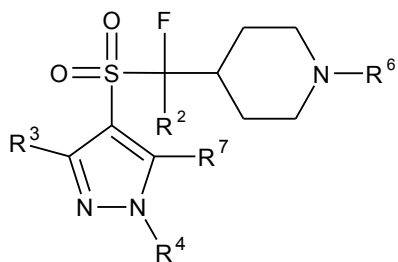
Термін «відновник» в цьому винаході стосується цинку/оцтової кислоти, цинку/спиртового розчину гідроксиду калію, боргідриду натрію, боргідриду калію, літійалюмінійгідриду, трифенілфосфіну/HCl і тріс(2-карбоксietил)фосфіну, борану, трифенілфосфіну, трибутилфосфіну, тріс(2-карбоксietил)фосфіну тощо.

Термін «основа» в цьому винаході стосується неорганічних або органічних основ. Приклади неорганічних основ включають карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію, бікарбонат натрію, гідрид натрію, гідрид калію тощо. Приклади органічних основ включають етоксид натрію, метоксид натрію, трет-бутоксид літію, трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію, триетиламін, н-бутиламін, трет-бутиламін, піридин, метиллітій, н-бутиллітій, діізопропіламід літію, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин літію, біс(триметилсиліл)амід натрію, біс(триметилсиліл)амід літію, біс(триметилсиліл)амід калію, діетиламід літію тощо.

Стадія фторування в цьому винаході здійснюється в присутності електрофільних фторуєчих агентів. Приклади електрофільних фторуєчих агентів включають N-фтор-о-бензолдисульфонімід, N-фторбензолсульфонімід, 1-хлорметил-4-фтор-1,4-діазоніабіцикло[2.2.2]октан-біс(тетрафторборат), солі N-фторпіридинію, як-от трифлат 1-фторпіридинію, тетрафторборат 1-фторпіридинію, тетрафторборат 1-фтор-2,4,6-триметилпіридинію, трифлат 1-фтор-2,4,6-триметилпіридинію, трифлат 1-фтор-2,6-дихлорпіридинію, тетрафторборат 2,6-дихлор-1-фторпіридинію, п-толуолсульфонат 2-фтор-1,3-диметилпіридинію, п-толуолсульфонат 2-фтор-1-метилпіридинію, N-фтор-N'-(хлорметил)триетилендіамін-біс(тетрафторборат). Переважно фторуєчі агенти вибрані з групи, що складається з трифлату 1-фторпіридинію, тетрафторборату 1-фтор-2,4,6-триметилпіридинію, трифлату 1-фтор-2,4,6-триметилпіридинію, трифлату 1-фтор-2,6-дихлорпіридинію, тетрафторборату 2,6-дихлор-1-фторпіридинію, трифлату 1-фтор-4-метилпіридинію, тетрафторборату 1-фтор-4-метилпіридинію. Стадія окиснення здійснюється з використанням окисника, необов'язково в присутності каталізатора для окиснення сульфиду на сульфон. Приклади окисника включають пероксид водню/вольфрадат натрію, пероцтову кислоту, гідропероксид бензилу, гідропероксид етилбензолу, гідропероксид кумілу, гіпохлорит натрію, дигідрат щавлевої кислоти/пероксид водню (H₂O₂), мета-хлорпероксибензойну кислоту (mCPBA), аддукт сечовини-пероксиду водню, перманганат/діоксид марганцю, гідрат хлориду рутенію/періодат натрію, оксон тощо, необов'язково в присутності каталізатора, наприклад, молібдату амонію або вольфрамату лужного металу.

Стадія алкілювання здійснюється з використанням алкілюючого агента в присутності основи. Алкілюючий агент включає, але не обмежується ними, бромалкан, хлоралкан, йодалкан, діазоалкан, діалкілкарбонат, діалкілсульфонат тощо.

У варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано спосіб отримання сполуки формули II,

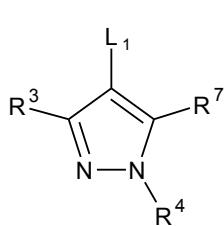


Формула II,

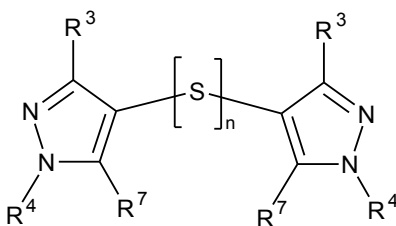
R² незалежно вибраний з F, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу; а R³ вибраний з H, F, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, R⁴ являє собою C₁-C₄алкіл,

R⁶ являє собою H або захисну групу, або його сіль, а R⁷ вибраний з H, Cl або триалкілсилілу; що включає стадії:

а) введення в реакцію сполуки формули VII з елементарною сіркою в присутності основи та каталізатора з отриманням сполуки формули VIB,

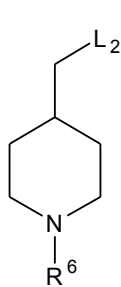


Формула VII

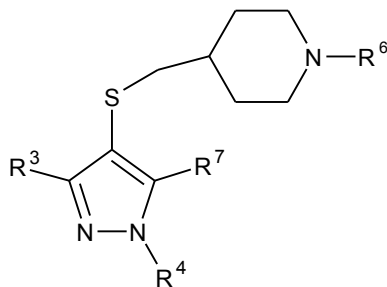


Формула VIB,

- де R³ і R⁴ відповідають визначенням вище, L₁ являє собою відхідну групу, n дорівнює 2–8;
 б) введення в реакцію сполуки формули VIB зі сполукою формули VIII з отриманням сполуки
 5 формули V;

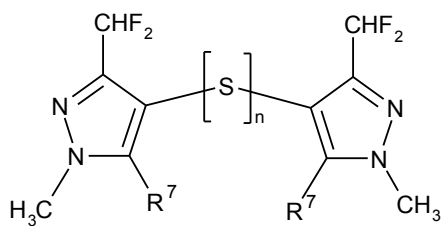


Формула VIII

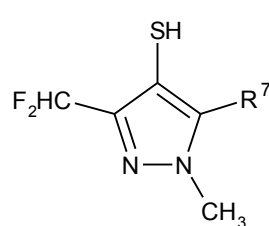


Формула V,

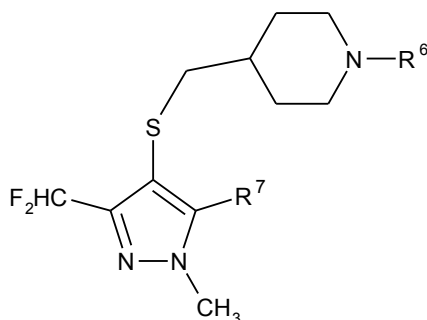
- де R⁶, відповідає визначенню вище, L₂ являє собою відхідну групу,
 10 с) фторування сполуки формули V з отриманням сполуки формули IV;
 d) окиснення сполуки формули IV з отриманням сполуки формули III;
 e) алкілування сполуки формули III з отриманням сполуки формули II.
 У конкретному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано спосіб отримання
 сполуки формули II, де R² і R⁴ являють собою метил, а R³ являє собою дифторметил.
 15 У конкретному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано спосіб отримання
 сполуки формули II шляхом перетворення сполуки формули VI або VIB на сполуку формули V;
 фторування сполуки формули V до сполуки формули IV з подальшим окисненням сполуки
 формули IV до сполуки формули III, де в сполуках формул II, V, IV і III R² і R⁴ являють собою
 метил, а R³ являє собою дифторметил і вони представлені як сполуки формул IIA, VIA, VIC, VA,
 20 IVA і IIIA, відповідно.



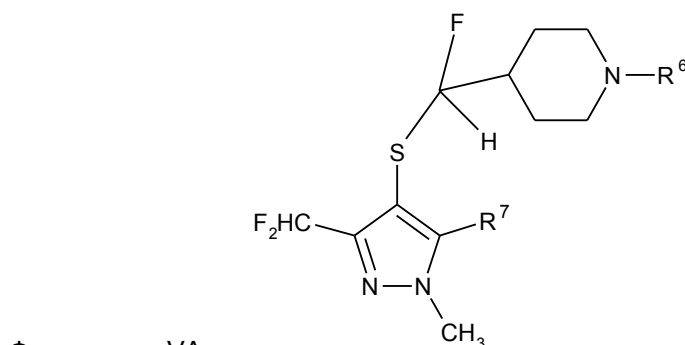
Формула VIC



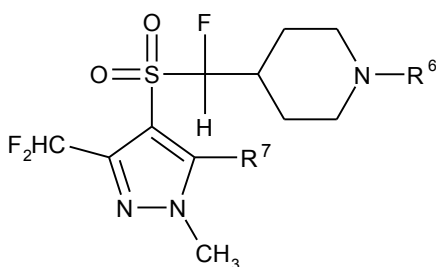
Формула IVA



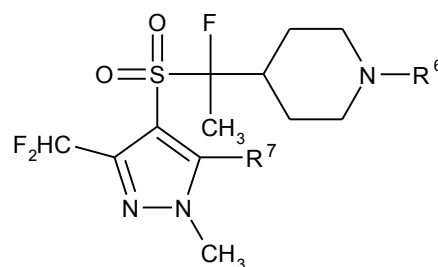
Формула IVA



Формула VA



Формула IIA



Формула IIIA

В іншому варіанті здійснення в цьому винаході запропоновані сполуки формул IIA, VIA, VIC, VA, IVA і IIIA.

В іншому варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано спосіб отримання трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-сульфоніл]-1-фторетил}піперидинкарбоксилату, що включає стадії:

а) введення в реакцію 3-(дифторметил)-4-йод-1-метил-1H-піразолу з елементарною сіркою в присутності основи, каталізатора та відновника з отриманням 3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4 тіолу;

б) введення в реакцію 3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-тіолу з трет-бутил-4-{{(метансульфоніл)окси}метил}піперидин-1-карбоксилатом з отриманням трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-іл]сульфаніл}метил)піперидин-1-карбоксилату;

с) перетворення трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-іл]сульфаніл}метил)піперидин-1-карбоксилату на трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-сульфоніл]-1-фторетил}піперидинкарбоксилат.

В іншому варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано спосіб отримання трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-сульфоніл]-1-фторетил}піперидинкарбоксилату, що включає стадії:

а) введення в реакцію 3-(дифторметил)-4-йод-1-метил-1H-піразолу з елементарною сіркою в присутності основи та каталізатора з отриманням 4,4'-дисульфандіілбіс[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразолу];

б) введення в реакцію 4,4'-дисульфандіілбіс[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразолу] з трет-бутил-4-{{(метансульфоніл)окси}метил}піперидин-1-карбоксилатом з отриманням трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-іл]сульфаніл}метил)піперидин-1-карбоксилату;

с) перетворення трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-іл]сульфаніл}метил)піперидин-1-карбоксилату на трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-сульфоніл]-1-фторетил}піперидинкарбоксилат.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу стадію а) введення в реакцію сполуки формули VII із сіркою здійснюють в присутності основи, вибраної з групи, що складається з карбонату калію, карбонату натрію, карбонату цезію тощо.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу стадію а) введення в реакцію сполуки формули VII із сіркою необов'язково здійснюють в присутності адитивного агента, вибраного з групи, яка включає йодид калію, йодид натрію або диметиламінопіридин (DMAP) тощо.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу стадію а) введення в реакцію сполуки формули VII із сіркою здійснюють в розчиннику. Приклади розчинників включають диметилформамід, диметилацетамід, етилметилкетон, ацетон, метилізопропілкетон, метилізообутилкетон, метил н-бутилкетон, метил трет-бутил кетон, метилізоамілкетон, диметилсульфоксид, сульфолан, гексаметилфосфорний триамід, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксиетан, діетиленгліколь, диметилловий етер, діетиловий етер, дихлорметан, дихлоретан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, толуол, етилацетат, ацетонітрил або їх суміш(i).

В іншому варіанті здійснення цього винаходу стадію а) введення в реакцію сполуки формули VII із сіркою здійснюють в присутності відновника, вибраного з групи, що складається з трифенілфосфіну, трибутилфосфіну, тріс(2-карбоксіетил)фосфіну тощо.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу стадію б) введення в реакцію сполуки формули VI/IVA/VIB зі сполукою формули VIII здійснюють в присутності основи.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу реакція не включає виділення сполуки формули VI або VIA.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу реакція не включає виділення сполуки формули VI або VIA.

В іншому варіанті здійснення стадію фторування здійснюють в присутності електрофільного

фторуєчого агента.

В іншому варіанті здійснення стадію фторування здійснюють в присутності солей N-фторпіридинію.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу сполука формули IVA може бути не виділена.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу сполука формули IIIA може бути не виділена.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу стадія окиснення може передувати стадії фторування.

В іншому варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано спосіб отримання трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-сульфоніл]-1-фторетил}піперидин-1-карбоксилату, що включає стадії:

а) фторування трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-іл]сульфаніл}метил)піперидин-1-карбоксилату в присутності солей N-фторпіридинію з отриманням трет-бутил 4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-іл]сульфаніл}(фтор)метил)піперидин-1-карбоксилату;

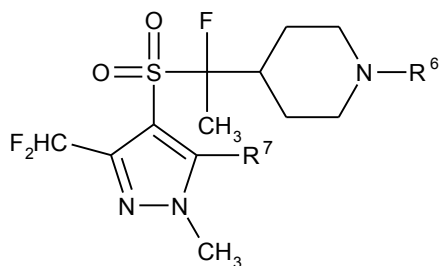
б) окиснення трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-іл]сульфаніл}(фтор)метил)піперидин-1-карбоксилату до трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-сульфоніл]-1-фторметил}піперидин-1-карбоксилату;

с) перетворення трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-сульфоніл]-1-фторметил}піперидин-1-карбоксилату на трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-сульфоніл]-1-фторетил}піперидин-1-карбоксилат.

В іншому варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано спосіб, який не включає виділення трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-іл]сульфаніл}(фтор)метил)піперидин-1-карбоксилату або 4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-сульфоніл](фтор)метил}піперидин-1-карбоксилату.

В іншому варіанті здійснення цього аспекту в цьому винаході запропоновано спосіб отримання трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-сульфоніл]-1-фторетил}піперидин-1-карбоксилату, де стадія фторування й окиснення проходить без виділення трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-іл]сульфаніл}(фтор)метил)піперидин-1-карбоксилату.

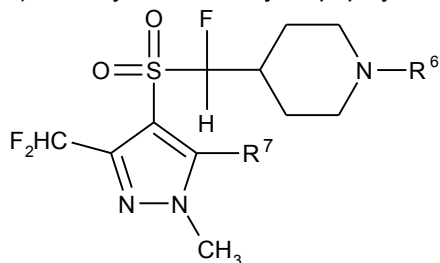
У варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано спосіб отримання сполуки формули IIA,



Формула IIA,

де R⁶ і R⁷ відповідають визначенням вище, що включає стадії:

а) метилювання сполуки формули IIIA,

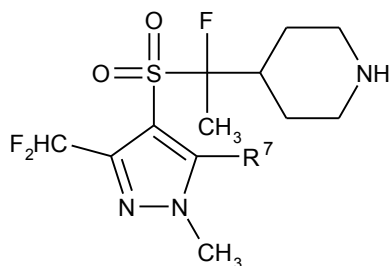


Формула IIIA.

В іншому варіанті здійснення цей винахід включає стадію гідролізу сполуки формули IIA, де R⁷ являє собою Cl або алкілсилільну групу, до сполуки формули IIA, де R⁷ являє собою водень.

В іншому варіанті здійснення цей винахід включає стадію зняття захисту сполуки формули IIA, де R⁶ являє собою захисну групу, до сполуки формули IIA, де R⁶ являє собою водень.

У варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано сполуку формули IIB та її солі з чистотою від 95 % до 99 %.

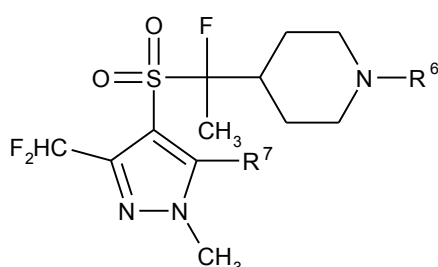


Формула IIB.

В іншому варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано 4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-сульфоніл]-1-фторетил}піперидин та його солі.

У варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано спосіб застосування сполуки формули IIB або її солі для отримання сполуки формули I.

В іншому варіанті здійснення цей винахід включає виділення сполуки формули IIC у вигляді твердої сполуки,



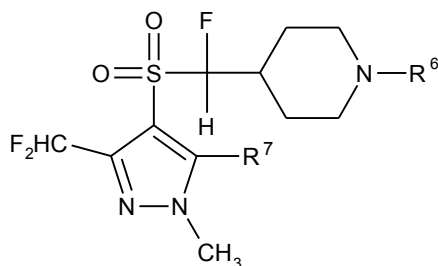
Формула IIC,

де R⁶ являє собою трет-бутилоксикарбоніл, а R⁷ являє собою водень.

Сполуку формули IIC виділяють у кристалічній та/або аморфній формі. Виділення сполуки формули IIC здійснюють із застосуванням кристалізації у відповідному розчиннику або суміші розчинників при температурі від близько -20 °C до 30 °C.

Розчинники, які використовуються при кристалізації, можуть бути вибрані з групи, що складається з метанолу, етанолу, пропанолу, 2-пропанолу, тетрагідрофурану, ацетонітрилу, циклогексану, гексану, гептану, толуолу, води тощо та їхньої суміші.

У варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано піразольну сполуку формули IIIA,



Формула IIIA,

де R⁶ відповідає визначенням вище.

В іншому варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано трет-бутил-4-[[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-сульфоніл](фтор)метил]піперидин-1-карбоксилат.

В іншому варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано спосіб застосування сполуки формули IIIA для отримання сполуки формули I.

В аспекті цього винаходу запропоновано сполуку формул II, IIA, IIB, IIC, III та/або IIIA як домішки в сполуці формули I.

Сполуку формул II і III можна перетворити на сполуку формули I, використовуючи способи, відомі або описані в WO2016118774, який включений у цей документ шляхом посилання.

В іншому варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано спосіб отримання сполуки формули II, причому спосіб не включає виділення проміжної сполуки формули VIB.

Процес перетворення сполуки формули V на сполуку формули II включає стадію фторування з подальшим окисненням і подальшим алкілуванням або перестановку та

комбінацію цих стадій з отриманням сполуки формули II.

У конкретному прикладі трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]сульфаніл}метил)піперидин-1-карбоксилат фторують з використанням електрофільного фторуючого агента з отриманням трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-сульфоніл](фтор)метил}піперидин-1-карбоксилату, який при окисленні та подальшому метилуванні дає трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-сульфоніл]-1-фторетил}піперидин-1-карбоксилат. Трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-сульфоніл]-1-фторетил}піперидин-1-карбоксилат при знятті захисту дає 4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-сульфоніл]-1-фторетил}піперидин.

Сполуки формул II, III, IV і V можуть бути використані для отримання сполуки формули I.

Сполуки формул V і VA можна перетворити на сполуку формули II способами, викладеними в WO 2016118774, включений в цей документ шляхом посилання.

Сполуки формули II можна перетворити на сполуку формули I, використовуючи способи, відомі або описані в WO2016118774, включений в цей документ шляхом посилання.

Сполука формули VII і VIII, що використовується як вихідний матеріал, може бути придбана на комерційній основі або отримана способом, описаним в публікації РСТ №2009/000442 і публікації США №2010/29650. Сполука формули VIB також може бути придбана на комерційній основі або може бути отримана способом, описаним в китайській публікації №105622469. Піразолкарбонова кислота, яка використовується як сировина, може бути придбана на комерційній основі або отримана способом, описаним в патенті США №9650345. Ці патентні джерела були наведені в цьому винаході шляхом посилань.

У конкретному варіанті здійснення в цьому винаході запропоновано спосіб отримання 3-(дифторметил)-4-йод-1-метил-1Н-піразолу, що включає стадію декарбоксилування 3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти з використанням порошку Cu і Cu_2O в присутності аліфатичного аміну в полярному апротонному розчиннику з подальшою стадією йодування 3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразолу із застосуванням йоду та йодату калію в присутності оцтової кислоти та сірчаної кислоти. Приклади аліфатичного аміну включають метиламін, етиламін, триетиламін, діетилметиламін, ізопропіламін, діізопропіламін, діізопропілметиламін, діізопропілетиламін, н-бутиламін, третинний бутиламін, трибутиламін тощо.

Варіанти здійснення винаходу не є взаємовиключними, але можуть бути здійснені в різних комбінаціях. Описані варіанти здійснення винаходу та розкриті приклади наведені з метою ілюстрації, а не обмеження винаходу, як викладено в поданій формулі винаходу.

Наступний приклад наведений як ілюстрація і, отже, він не має розглядатися як обмеження обсягу цього винаходу.

Приклади

Приклад 1: Отримання 3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразолу

Трибутиламін (90 г, 0,48 моль) додавали до суміші 3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (170 г, 0,966 моль), порошку Cu (10,8 г, 0,176 моль) і Cu_2O (9,67 г, 0,067 моль) в сульфолані (252 г, 2,1 моль) при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш перемішували при 150 °C протягом шести годин. Після завершення реакції продукт відганяли з реакції у вакуумі. Трибутиламін повертали в реактор.

Вихід: 80 % Чистота: 95 %

Приклад 2: Отримання 3-(дифторметил)-4-йод-1-метил-1Н-піразолу

Сірчану кислоту (98 %; 64,37 г) по краплях додавали до суміші 3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразолу (73,5 г, 0,56 моль), йоду (67,5 г, 0,27 моль), йодату калію (31 г, 0,14 моль) та оцтової кислоти (816 г) при температурі близько 45 °C протягом близько 20 хвилин. Температуру реакційної суміші підвищували до температури близько 60 °C і витримували при тій самій температурі протягом години. Реакційну суміш гасили водою (500 мл) при температурі від близько 25 °C до близько 30 °C, суміш нейтралізували водним розчином бісульфіту натрію (100 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (200 мл). Шари розділяли та двічі промивали водою (500 мл). Органічні шари об'єднували й упарювали з отриманням 3-(дифторметил)-4-йод-1-метил-1Н-піразолу.

Вихід: 90 %; Чистота: 96 %

Приклад 3: Отримання 3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-тіолу

3-(дифторметил)-4-йод-1-метил-1Н-піразол (50 г) додавали до суміші карбонату калію (52 г), йодиду міді (3,56 г), порошку сірки (18,2 г) в диметилформаміді (250 мл) при температурі близько 50 °C протягом 10–20 хвилин. Реакційну суміш перемішували при температурі близько 110 °C протягом 4–5 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до температури близько 20 °C. До реакційної суміші додавали суміш трифенілфосфіну (125 г) у воді (125 мл) та діоксані

(325 мл). Хлористоводневу кислоту (35 %; 42 мл) повільно додавали до реакційної маси, підтримуючи температуру реакційної суміші нижче 30 °С. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при температурі близько 40 °С. Реакційну суміш упарювали при температурі близько 80 °С з отриманням залишку. До залишку додавали воду (700 мл) та

5 дихлорметан (150 мл) і перемішували протягом близько 15 хвилин. Значення рН суміші доводили до 4,5–5 і шари розділяли. Водний шар знову екстрагували дихлорметаном (60 мл). Органічні шари об'єднували, фільтрували та промивали водою. Розчин гідроксиду калію (20 %; 80 мл) додавали до органічного шару. Органічний шар промивали водою, пропускали через шар сульфату натрію й упарювали з отриманням бажаної сполуки.

10 Вихід: 65 % ; Чистота: 93 %

Приклад 4: Отримання 3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-тіолу

3-(дифторметил)-4-йод-1-метил-1Н-піразол (50 г) додавали до суміші карбонату натрію (52 г), йодиду міді (3,56 г), порошку сірки (18,2 г) в диметилсульфоксиді (250 мл) при температурі близько 50 °С протягом 10–20 хвилин. Виділення продукту реакції здійснювали

15 згідно з прикладом 3.

Вихід: 60 % ; Чистота: 93 %

Приклад 5: Отримання 3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-тіолу

3-(дифторметил)-4-йод-1-метил-1Н-піразол (50 г) додавали до суміші метоксиду натрію (30 г), йодиду міді (3,56 г), порошку сірки (18,2 г) в сульфолані (250 мл) при температурі близько 50 °С протягом 10–20 хвилин. Реакційну суміш перемішували при температурі близько 110 °С

20 протягом 4–5 годин. Виділення продукту реакції продовжували згідно з прикладом 3.

Вихід: 60 % ; Чистота: 93 %

Приклад 6: Отримання 3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-тіолу

3-(дифторметил)-4-йод-1-метил-1Н-піразол (50 г) додавали до суміші карбонату калію (52 г), йодиду міді (3,56 г), порошку сірки (18,2 г) в сульфолані (250 мл) при температурі близько 50 °С

25 протягом 10–20 хвилин. Реакційну суміш перемішували при температурі близько 110 °С протягом 4–5 годин. Реакцію продовжували проводити згідно з прикладом 3.

Вихід: 65 % ; Чистота: 93 %

Приклад 7: Отримання трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]сульфаніл}метил)піперидин-1-карбоксилату

30

3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-тіол (13 г) додавали до суміші трет-бутил-4-({[метансульфоніл]окси}метил)піперидин-1-карбоксилату (20 г) і карбонату калію (20,6 г) в ацетонітрилі (200 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі 60 °С протягом однієї години. Протікання реакції контролювали методом газової хроматографії. Після завершення

35 реакції реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й фільтрували. Відфільтровану масу промивали дихлорметаном (100 мл). Органічний шар промивали розведеним розчином хлористоводневої кислоти (1N; 200 мл). Органічний шар упарювали з отриманням зазначеної в заголовку сполуки.

Вихід: 70 % ; Чистота: 97 %

Приклад 8: Отримання трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]сульфаніл}метил)піперидин-1-карбоксилату

40

3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-тіол (13 г) додавали до суміші трет-бутил-4-({[метансульфоніл]окси}метил)піперидин-1-карбоксилату (20 г) та метоксиду натрію (15 г) в ацетонітрилі (200 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі 60 °С протягом однієї

45 години. Реакцію продовжували проводити згідно з прикладом 8.

Вихід: 70 % ; Чистота: 97 %

Приклад 9: Отримання 4,4'-дисульфандіілбіс[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразолу]

3-(дифторметил)-4-йод-1-метил-1Н-піразол (50 г) додавали до суміші карбонату калію (52,6 г), йодиду міді (3,56 г) та порошку сірки (18,25 г) в диметилформаміді (ДМФА, 400г).

50 Реакційну суміш нагрівали до температури 110 °С і перемішували протягом 3–4 годин при тій самій температурі. Протікання реакції контролювали методом газової хроматографії (ГХ). Реакційну суміш упарювали при температурі близько 80 °С, використовуючи знижений тиск близько 50 мбар з отриманням залишку. До залишку додавали дихлорметан (150 мл) і фільтрували через Huflo super cell. Фільтраційний осад промивали дихлорметаном (150 мл).

55 Органічний шар промивали водою (500 мл × 2). Органічний шар упарювали з отриманням бажаного продукту. ГХМС 326+

Приклад 10: Отримання 4,4'-дисульфандіілбіс[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразолу]

3-(дифторметил)-4-йод-1-метил-1Н-піразол (50 г) додавали до суміші карбонату калію (52,6 г), йодиду міді (3,56 г) та порошку сірки (18,25 г) в сульфолані (400 г). Реакційну суміш

60 продовжували обробляти згідно з прикладом 9. ГХМС 326+

Приклад 11: Отримання трет-бутил 4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]сульфаніл}метил)піперидин-1-карбоксилату з використанням 4,4'-дисульфандіілбіс[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразолу]

Боргідрид натрію (1,78 г) повільно додавали до суміші 4,4'-дисульфандіілбіс[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразолу] (7,4 г), трет-бутил-4-({[3-(метансульфоніл)окси]метил}піперидин-1-карбоксилату (9,7 г), карбонату калію (12,2 г) в ацетонітрилі (100 мл) при температурі 20 °С. Реакційну суміш перемішували при температурі близько 60 °С протягом 1 години. Протікання реакції контролювали методом ГХ. Після завершення реакції реакційну масу фільтрували. Залишок промивають дихлорметаном (100 мл). Фільтрат упарювали з отриманням залишку. До залишку додавали дихлорметан (100 мл) і воду. Органічний шар промивали розведеним розчином хлористоводневої кислоти (1N, 200 мл). Органічний шар упарювали з отриманням бажаного продукту.

Приклад 12: Отримання трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]сульфаніл}(фтор)метил)піперидин-1-карбоксилату

Трифлат 1-фтор-2,4,6-триметилпіридинію (0,8648 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]сульфаніл}метил)піперидин-1-карбоксилату (0,8648 ммоль) в дихлорметані (15 мл) при температурі близько 30–35 °С в атмосфері азоту. Реакційну масу нагрівали зі зворотним холодильником при 40 °С протягом 10–11 годин. Протікання реакції контролювали методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. Розчин гідрату хлориду рутенію (0,012 ммоль) в тетрагідрофурані (6 мл) додавали до реакційної суміші при 0 °С. Протікання реакції контролювали методом ВЕРХ. Після завершення реакції суміш гасили водою. Шари розділяли, фільтрували й упарювали з виділенням трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]сульфаніл}(фтор)метил)піперидин-1-карбоксилату. ГХМС: 402 [M+Na]⁺

Вихід: 85 %; Чистота: 95 %

Приклад 13: Отримання трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]сульфаніл}(фтор)метил)піперидин-1-карбоксилату

Тетрафторборат 2,6-дихлор-1-фторпіридинію (0,9 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]сульфаніл}метил)піперидин-1-карбоксилату (0,8648 ммоль) в дихлорметані (15 мл) при температурі близько 30–35 °С в атмосфері азоту. Реакційну масу нагрівали зі зворотним холодильником при 40 °С протягом 10–11 годин. Протікання реакції контролювали методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. Розчин гідрату хлориду рутенію (0,012 ммоль) в тетрагідрофурані (6 мл) додавали до реакційної суміші при 0 °С. Протікання реакції контролювали методом ВЕРХ. Після завершення реакції суміш гасили водою. Шари розділяли, фільтрували й упарювали з виділенням трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]сульфаніл}(фтор)метил)піперидин-1-карбоксилату. ГХМС: 402 [M+Na]⁺

Вихід: 80 %; Чистота: 90 %

Приклад 14: Отримання трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-сульфоніл}(фтор)метил)піперидин-1-карбоксилату

Метаперіодат натрію (3,44 ммоль) у воді додавали до реакційної суміші, що містить трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]сульфаніл}(фтор)метил)піперидин-1-карбоксилат (1,5 ммоль) в тетрагідрофурані (6 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 1–2 годин при 0 °С. Реакційну масу гасили водою (15 мл) та екстрагували дихлорметаном (10 мл). Отриману двофазну суміш розділяли, використовуючи ділильну лійку, а водний шар двічі екстрагували дихлорметаном (10 мл). Органічні шари об'єднували та промивали водою (10 мл). Кінцевий органічний шар упарювали з отриманням зазначеної в заголовку сполуки. Продукт аналізували методом ВЕРХ. МС (ES, m/z): 434 [M+Na]⁺

Вихід: 90 %; Чистота: 95 %

Приклад 15: Отримання трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-сульфоніл}(фтор)метил)піперидин-1-карбоксилату

Трифлат 1-фтор-2,4,6-триметилпіридинію (0,8648 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-4-({[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]сульфаніл}метил)піперидин-1-карбоксилату (0,8648 ммоль) в дихлорметані (15 мл) при температурі близько 30–35 °С в атмосфері азоту. Реакційну масу нагрівали зі зворотним холодильником при 40 °С протягом 10–11 годин. Протікання реакції контролювали методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. Розчин гідрату хлориду рутенію (0,012 ммоль) в тетрагідрофурані (6 мл) додавали до реакційної суміші при 0 °С. Метаперіодат натрію (3,44 ммоль) у воді додавали до реакційної суміші, підтримуючи температуру при 0 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 1–2 годин при 0 °С. Реакційну масу гасили водою

(15 мл) й екстрагували дихлорметаном (10 мл). Отриману двофазну суміш розділяли, використовуючи ділильну лійку, а водний шар двічі екстрагували дихлорметаном (10 мл). Органічні шари об'єднували та промивали водою (10 мл). Кінцевий органічний шар упарювали з отриманням зазначеної в заголовку сполуки. Продукт аналізували методом ВЕРХ. МС (ES, m/z):

5 434 [M+Na]⁺

Вихід: 80 %; Чистота: 90 %

Приклад 16: Отримання трет-бутил-4-{{[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-сульфоніл](фтор)метил}піперидин-1-карбоксилату

10 Трифлат 1-фторпіридинію (0,9 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-4-{{[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-іл]сульфаніл}метил}піперидин-1-карбоксилату (0,8648 ммоль) в дихлорметані (15 мл) при температурі від близько 30 до 35 °C в атмосфері азоту. Реакційну масу нагрівали зі зворотним холодильником при 40 °C протягом 10–11 годин. Протікання реакції контролювали методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Реакційну суміш продовжували обробляти з окисненням згідно з прикладом 15. МС (ES, m/z):

15 434 [M+Na]⁺

Вихід: 70 %; Чистота: 90 %

Приклад 18: Отримання трет-бутил-4-{{[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-сульфоніл](фтор)метил}піперидин-1-карбоксилату

20 Тетрафторборат 1-фторпіридинію (0,8648 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-4-{{[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-іл]сульфаніл(метил)піперидин-

1-карбоксилату (0,8648 ммоль) в дихлорметані (15 мл) при температурі від близько 30 до 35 °C в атмосфері азоту. Реакційну масу нагрівали зі зворотним холодильником при 40 °C протягом 10–11 годин. Протікання реакції контролювали методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Реакційну суміш охолоджували до 0 °C. Реакційну суміш продовжували обробляти з окисненням згідно з прикладом 15. МС (ES, m/z): 434 [M+Na]⁺

25 Вихід: 70 %; Чистота: 90 %

Приклад 19: Отримання трет-бутил-4-{{[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-сульфоніл](фтор)метил}піперидин-1-карбоксилату

30 1-фтор-2,4,6-триметилпіридиній тетрафторборат (0,8648 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-4-{{[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-іл]сульфаніл(метил)піперидин-1-карбоксилату (0,8648 ммоль) в дихлорметані (15 мл) при температурі від близько 30 до 35 °C в атмосфері азоту. Реакційну масу нагрівали зі зворотним холодильником при 40 °C протягом 10–11 годин. Протікання реакції контролювали методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Реакційну суміш охолоджували до 0 °C. Реакційну суміш продовжували обробляти з окисненням згідно з прикладом 15. МС: 434 [M+Na]⁺

35 Вихід: 70 %; Чистота: 85 %

Приклад 20: Отримання трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-сульфоніл]-1-фторетил}піперидин-1-карбоксилату

40 Третинний бутоксид калію (1М; 14,6 мл) по краплях додавали до розчину трет-бутил-4-{{[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-сульфоніл](фтор)метил}піперидин-1-карбоксилату (2 г, 0,0048 моль) в ТГФ (45 мл) в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до –30 °C, після чого до реакційної суміші додавали гідрид натрію (0,28 г, 0,0065 моль) і перемішували протягом 20 хвилин при –30 °C. До реакційної суміші додавали розчин метилйодиду (0,75 г, 0,0053 моль) в ТГФ (5 мл), підтримуючи температуру при –30 °C протягом 10 хв., а потім перемішували протягом 30 хв. при –30 °C. Реакцію контролювали методом ВЕРХ. Після завершення реакції до реакційної суміші додавали ацетонітрил (50 мл), а значення рН реакційної суміші доводили до 6, використовуючи розчин оцтової кислоти (2 мл). Реакційну суміш упарювали при зниженому тиску з отриманням залишку. До залишку, відфільтрованого через гель hyflo, додавали дихлорметан (20 мл). Залишок промивали дихлорметаном (4 × 10 мл). Фільтрат об'єднували й упарювали при зниженому тиску з отриманням бажаного продукту. Неочищений продукт повторно кристалізували, використовуючи етанол і циклогексан для отримання чистого продукту.

Чистота: 99 % (ВЕРХ); Вихід: 65 %

55 Приклад 20: Отримання трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-сульфоніл]-1-фторетил}піперидин-1-карбоксилату

60 LiHMDS (1М; 14,6 мл) по краплях додавали до розчину трет-бутил-4-{{[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-сульфоніл](фтор)метил}піперидин-1-карбоксилату (2 г, 0,0048 моль) в ТГФ (45 мл) в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до –78 °C та перемішували протягом 20 хвилин. До реакційної суміші додавали розчин метилйодиду (0,75 г, 0,0053 моль) в ТГФ (5 мл), підтримуючи температуру при –78 °C протягом 10 хвилин, а потім перемішували

протягом 30 хвилин при -78°C . Реакцію контролювали методом ВЕРХ. Після завершення реакції додавали насичений розчин хлориду амонію (20 мл) і дихлорметан (20 мл). Шари розділяли, органічний шар промивали водою й упарювали при зниженому тиску з одержанням залишку. Залишок кристалізували з використанням ізопропілового спирту та циклогексану.

5 Вихід: 75 %; Чистота: 99 %; (ВЕРХ)

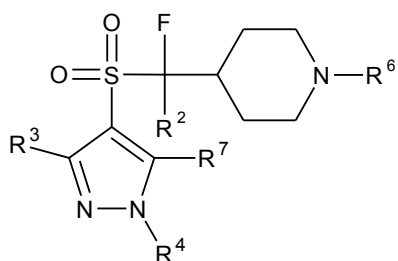
Приклад 21: Отримання 4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-сульфоніл]-1-фторетил}піперидину

10 Водний гідрохлорид (3,5N; 24 мл) додавали до розчину трет-бутил-4-{1-[3-(дифторметил)-1-метил-1Н-піразол-4-сульфоніл]-1-фторетил}піперидин-1 карбоксилату (2,5 г) в ацетонітрилі (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом однієї години. Протікання реакції контролювали методом газової хроматографії. Після завершення реакції до реакційної суміші додавали дихлорметан (15 мл), а шари розділяли. Значення рН водного шару доводили до 12–13, використовуючи 20 % NaOH (18 мл), і двічі екстрагували дихлорметаном (25 мл). Органічний шар упарювали з отриманням зазначеної сполуки.

15 Чистота: 99 %; Вихід: 95 %

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

20 1. Спосіб одержання сполуки Формули II:



Формула II

або її солі, де:

R^2 являє собою C_1 - C_4 алкіл,

25 R^3 являє собою H, F, C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 галогеналкіл,

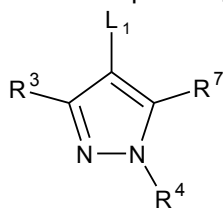
R^4 являє собою C_1 - C_4 алкіл,

R^6 являє собою H або захисну групу, і

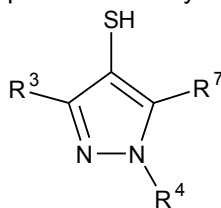
R^7 являє собою H, Cl або триалкілсиліл,

що включає етапи:

30 а) введення в реакцію сполуки Формули VII з елементарною сіркою в присутності основи, каталізатора та відновника з одержанням сполуки Формули VI:



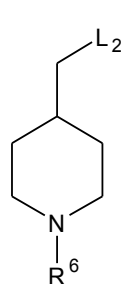
, Формула VII



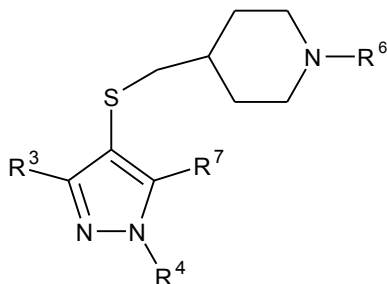
, Формула VI

де R^3 , R^4 і R^7 відповідають визначенням вище, L_1 являє собою відхідну групу;

35 б) введення в реакцію сполуки Формули VI зі сполукою Формули VIII з одержанням сполуки Формули V:

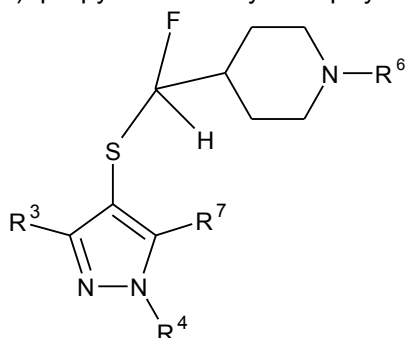


, Формула VIII



, Формула V

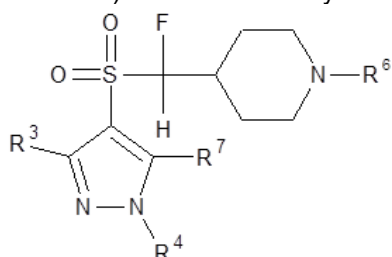
де L_2 являє собою відхідну групу; R^3 , R^4 , R^6 і R^7 відповідають визначенням вище;
с) фторування сполуки Формули V з одержанням сполуки Формули IV:



5 Формула IV

де R^3 , R^4 , R^6 і R^7 відповідають визначенням вище;

d) окиснення сполуки Формули IV з одержанням сполуки Формули III:

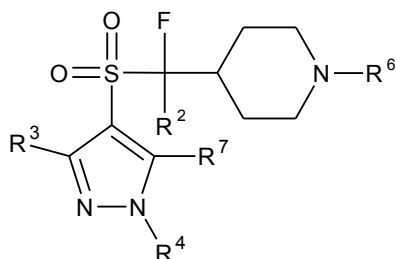


Формула III

10 де R^3 , R^4 , R^6 і R^7 відповідають визначенням вище; і

e) алкілування сполуки Формули III з одержанням сполуки Формули II або її солі.

2. Спосіб одержання сполуки Формули II:



15 Формула II

або її солі, де:

R^2 являє собою C_1 - C_4 алкіл,

R^3 являє собою H, F, C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 галогеналкіл,

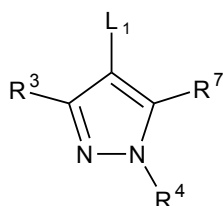
R^4 являє собою C_1 - C_4 алкіл,

20 R^6 являє собою H або захисну групу, і

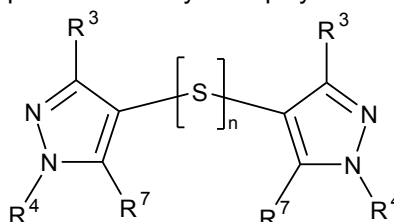
R^7 являє собою H, Cl або триалкілсиліл,

що включає етапи:

а) введення в реакцію сполуки Формули VII з елементарною сіркою в присутності основи, каталізатора та відновника з одержанням сполуки Формули VIB:



, Формула VII

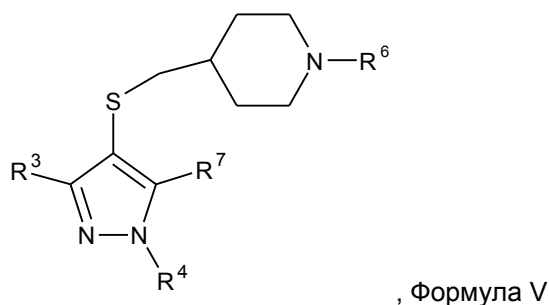
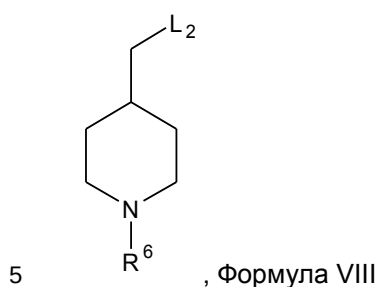


, Формула VIB

25

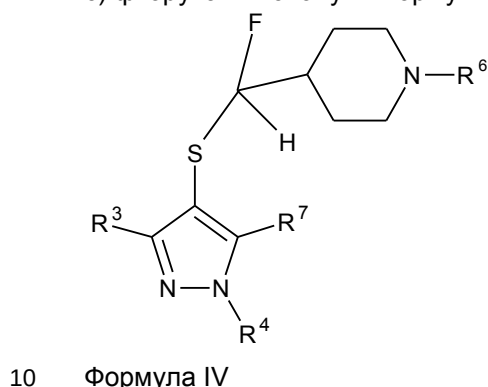
де R^3 , R^4 і R^7 відповідають визначенням вище, і L_1 являє собою відхідну групу, і де n дорівнює 2-8;

b) введення в реакцію сполуки Формули VIB зі сполукою Формули VIII з одержанням сполуки Формули V:



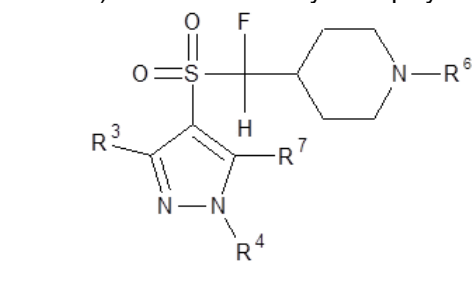
де R^6 відповідає визначенню вище, і L_2 являє собою відхідну групу;

с) фторування сполуки Формули V з одержанням сполуки Формули IV:



де R^3 , R^4 , R^6 і R^7 відповідають визначенням вище;

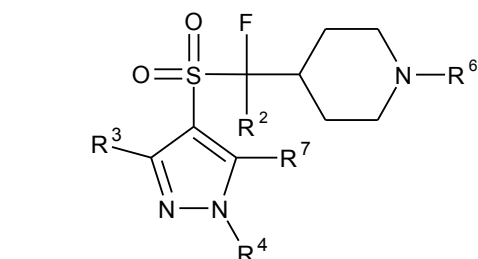
d) окиснення сполуки Формули IV з одержанням сполуки Формули III:



15 де R^3 , R^4 , R^6 і R^7 відповідають визначенням вище; і

e) алкілювання сполуки Формули III з одержанням сполуки Формули II або її солі.

3. Спосіб одержання сполуки Формули II:



20 або її солі, де:

R^2 являє собою C_1 - C_4 алкіл,

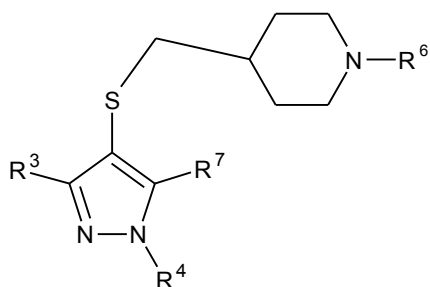
R^3 являє собою H, F, C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 галогеналкіл,

R^4 являє собою C_1 - C_4 алкіл,

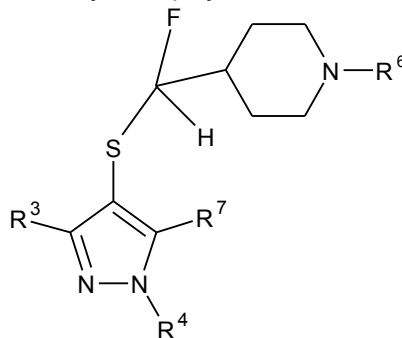
25 R^6 являє собою H або захисну групу, і

R^7 являє собою H, Cl або триалкілсиліл,
що включає етапи:

а) фторування сполуки Формули V з одержанням сполуки Формули IV:



, Формула V

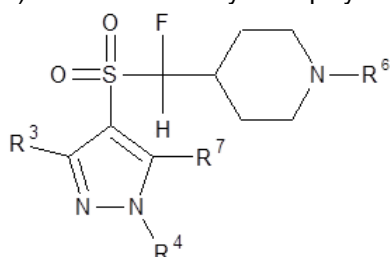


, Формула IV

5

де R^3 , R^4 , R^6 і R^7 відповідають визначенням вище;

д) окиснення сполуки Формули IV з одержанням сполуки Формули III:



Формула III

10

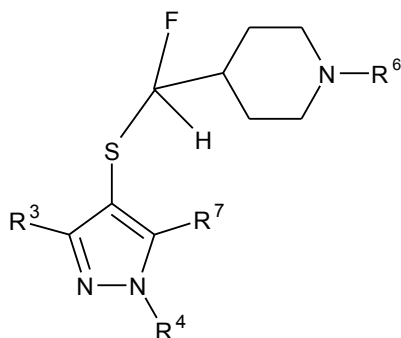
де R^3 , R^4 , R^6 і R^7 відповідають визначенням вище; і

с) алкілювання сполуки Формули III з одержанням сполуки Формули II або її солі.

4. Спосіб за п. 3, де етапи фторування й окиснення здійснюють без виділення сполуки Формули IV.

5. Спосіб одержання сполуки Формули IV:

15



Формула IV

або її солі, де:

R^3 являє собою H, F, C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 галогеналкіл,

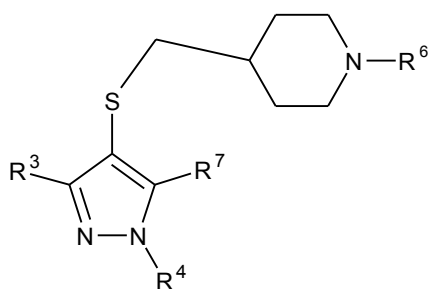
20

R^4 являє собою C_1 - C_4 алкіл,

R^6 являє собою H або захисну групу, і

R^7 являє собою H, Cl або триалкілсиліл,

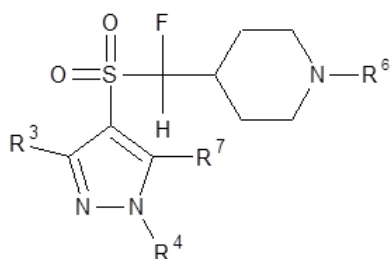
що включає етап фторування сполуки Формули V:



Формула V

де R^3 , R^4 , R^6 і R^7 відповідають визначенням вище,
з утворенням сполуки Формули IV.

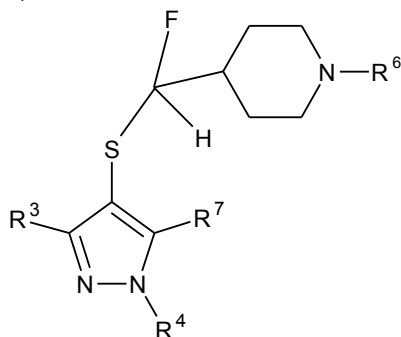
5 6. Спосіб одержання сполуки Формули III:



Формула III

або її солі, де:

10 R^3 являє собою H, F, C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 галогеналкіл,
 R^4 являє собою C_1 - C_4 алкіл,
 R^6 являє собою H або захисну групу, і
 R^7 являє собою групу, вибрану з H, Cl або триалкілсилілу,
що включає етап окиснення сполуки Формули IV:

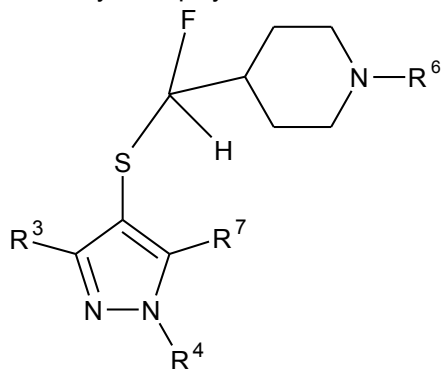


15

Формула IV

де R^3 , R^4 , R^6 і R^7 відповідають визначенням вище,
з утворенням сполуки формули III.

7. Сполука Формули IV:



20

Формула IV

або її сіль, де

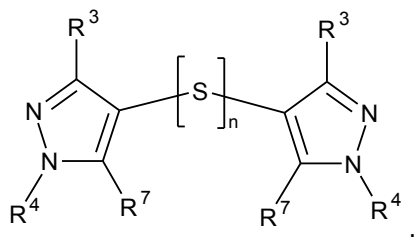
R^3 являє собою H, F, C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 галогеналкіл,

R^4 являє собою C_1 - C_4 алкіл,

R^6 являє собою H або захисну групу, і

5 R^7 являє собою H, Cl або триалкілсиліл.

8. Сполука Формули VIB:



Формула VIB

10 де R^3 являє собою F, C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 галогеналкіл,

R^4 являє собою C_1 - C_4 алкіл,

R^7 являє собою H, Cl або триалкілсиліл, і

n дорівнює 2-8.

15 9. Спосіб за п. 1, де основа вибрана з групи, що складається з карбонату калію, карбонату натрію, карбонату цезію, бікарбонату калію, бікарбонату натрію та бікарбонату цезію.

10. Спосіб за п. 1, де каталізатор вибраний із групи, що складається з порошку міді, хлориду міді, бромиду міді та йодиду міді.

20 11. Спосіб за п. 1, де відновник вибраний із групи, що складається з цинку/оцтової кислоти, цинку/спиртового розчину гідроксиду калію, боргідриду натрію, боргідриду калію, літійалюмінійгідриду, трифенілфосфіну/HCl, трис(2-карбоксіетил)фосфіну та борану.

25 12. Спосіб за п. 3, де етап фторування здійснюють в присутності фторувального агента, вибраного з групи, що складається з трифлату 1-фторпіридинію, тетрафторборату 1-фторпіридинію, тетрафторборату 1-фтор-2,4,6-триметилпіридинію, трифлату 1-фтор-2,4,6-триметилпіридинію, трифлату 1-фтор-2,6-дихлорпіридинію, тетрафторборату 2,6-дихлор-1-фторпіридинію, трифлату 1-фтор-4-метилпіридинію та тетрафторборату 1-фтор-4-метилпіридинію.

30 13. Спосіб за п. 3, де етап окиснення здійснюють в присутності окисника, вибраного з групи, що складається з пероксиду водню/вольфрамату натрію, пероцтової кислоти, гідропероксиду бензилу, гідропероксиду етилбензолу, гідропероксиду кумілу, гіпохлориту натрію, дигідрату щавлевої кислоти/пероксиду водню, мета-хлорпероксибензойної кислоти, аддукту сечовини - пероксиду водню, перманганату/діоксиду марганцю, гідрату хлориду рутенію/періодату натрію й $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$.

35 14. Спосіб за п. 3, який додатково включає застосування алкілувального агента, вибраного з бромалкану, хлоралкану, йодалкану, діазоалкану, діалкілкарбонату, діалкілсульфонату в присутності основи, вибраної з гідриду натрію, гідриду калію, етоксиду натрію, метоксиду натрію, трет-бутоксиду літію, трет-бутоксиду натрію, трет-бутоксиду калію, триетиламіну, н-бутиламіну, трет-бутиламіну, піридину метиллітію, н-бутиллітію, діізопропіламіду літію, 2,2,6,6-тетраметилпіперидину літію, біс(триметилсиліл)аміду натрію, біс(триметилсиліл)аміду літію, біс(триметилсиліл)аміду калію та діетиламіду літію.

40 15. Спосіб за п. 2, де основа вибрана з групи, що складається з карбонату калію, карбонату натрію, карбонату цезію, бікарбонату калію, бікарбонату натрію та бікарбонату цезію.

16. Спосіб за п. 2, де каталізатор вибраний із групи, що складається з порошку міді, хлориду міді, бромиду міді та йодиду міді.

45 17. Спосіб за п. 5, де етап фторування здійснюють в присутності фторувального агента, вибраного з групи, що складається з трифлату 1-фторпіридинію, тетрафторборату 1-фторпіридинію, тетрафторборату 1-фтор-2,4,6-триметилпіридинію, трифлату 1-фтор-2,4,6-триметилпіридинію, трифлату 1-фтор-2,6-дихлорпіридинію, тетрафторборату 2,6-дихлор-1-фторпіридинію, трифлату 1-фтор-4-метилпіридинію та тетрафторборату 1-фтор-4-метилпіридинію.

50 18. Спосіб за п. 6, де етап окиснення здійснюють в присутності окисника, вибраного з групи, що складається з пероксиду водню/вольфрамату натрію, пероцтової кислоти, гідропероксиду бензилу, гідропероксиду етилбензолу, гідропероксиду кумілу, гіпохлориту натрію, дигідрату щавлевої кислоти/пероксиду водню, мета-хлорпероксибензойної кислоти, аддукту сечовини -

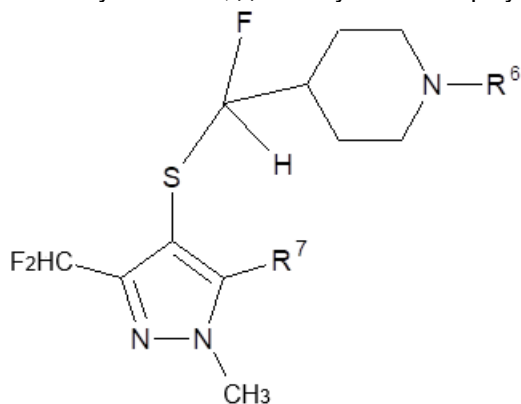
пероксиду водню, перманганату/діоксиду марганцю, гідрату хлориду рутенію/періодату натрію й $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$.

19. Сполука за п. 7, де R^3 являє собою дифторметил.

20. Сполука за п. 7, де R^4 являє собою метил.

5 21. Сполука за п. 7, де R^7 являє собою H або Cl.

22. Сполука за п. 7, де сполука має Формулу IVA:



Формула IVA.

10 23. Сполука за п. 22, де сполука являє собою трет-бутил-4-[[[3-(дифторметил)-1-метил-1H-піразол-4-іл]сульфаніл](фтор)метил]піперидин-1-карбоксилат.