



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2015126911, 20.12.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.12.2013

Дата регистрации:
07.06.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.12.2012 CN PCT/CN2012/087380

(43) Дата публикации заявки: 31.01.2017 Бюл. № 4

(45) Опубликовано: 07.06.2017 Бюл. № 16

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 27.07.2015

(86) Заявка РСТ:
EP 2013/077563 (20.12.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/102164 (03.07.2014)

Адрес для переписки:
119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,
"Гоулингз Интернэшнл Инк.", Лыу Татьяна
Нгоковна

(72) Автор(ы):

ЧЭНЬ Цзюньли (CN),
Жэнь И (CN),
ШЭ Цзинь (CN),
ВАН Линь (CN)

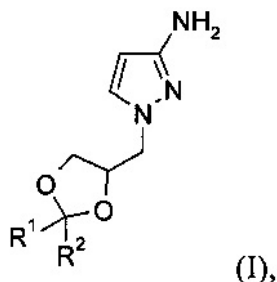
(73) Патентообладатель(и):
ХУА МЕДИСИН (КУ)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: EP 2236498 A1, 06.10.2010. US
20090264445 A1, 22.10.2009. WO 2009127546
A1, 22/10.2009. SU 703020 A3, 05.12.1979.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 1-([1,3]ДИОКСОЛАН-4-ИЛМЕТИЛ)-1Н-ПИРАЗОЛ-3-ИЛАМИНА

(57) Формула изобретения

1. Способ получения соединения формулы (I)



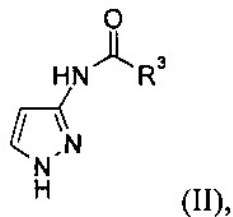
где R¹ и R² независимо выбраны из атома водорода, C₁₋₆алкила, C₃₋₇циклоалкила, C₃₋₆алкенила или фенила, при этом C₁₋₆алкил, циклоалкил, C₃₋₆алкенил или фенил может быть необязательно замещенным и иметь в качестве заместителей атом галогена,

гидроксил, C₁₋₆алкоксикарбонил или фенил, или

R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₇циклоалкил,

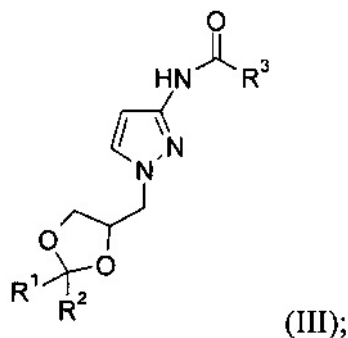
включающий следующие стадии:

а) защиту 3-аминопиразола с образованием соединения формулы (II)

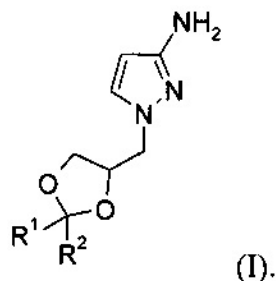


где R³ представляет собой C₁₋₆алкил, циклоалкил или фенил;

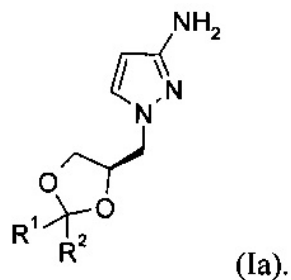
б) 1-замещение защищенного 3-аминопиразола формулы (II) с образованием соединения формулы (III)



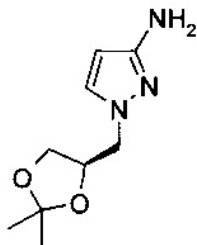
в) гидролиз защищенного 3-аминопиразола формулы (III) в присутствии основания с образованием соединения формулы (I)



2. Способ по п. 1 для получения соединения формулы (Ia)



3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что соединение формулы (I) или (Ia) представляет собой 1-((R)2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-1H-пиразол-3-иламин



4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что стадию а) выполняют с использованием карбоксилирующего агента при температуре реакции от 20 до 100°C.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что реакцию проводят в растворителе, выбранном из тетрагидрофурана, уксусной кислоты, воды, изо-пропилацетата или этилацетата.

6. Способ по п. 4, отличающийся тем, что карбоксилирующий агент представляет собой уксусный ангидрид, ацетилхлорид, бензойный ангидрид, бензоилхлорид или пивалоилхлорид.

7. Способ по п. 4, отличающийся тем, что температура реакции находится в диапазоне от 40 до 80°C.

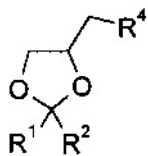
8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что стадию б) выполняют с использованием алкилирующего агента в органическом растворителе с добавлением основания и литиевой соли при температуре от 70 до 150°C.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что растворитель, используемый на стадии б), представляет собой диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидинон или диметилсульфоксид.

10. Способ по п. 8, отличающийся тем, что основание на стадии б) представляет собой натриевую, литиевую или калиевую соль алкоксида.

11. Способ по п. 8, отличающийся тем, что литиевая соль, используемая на стадии б), представляет собой хлорид лития, бромид лития или иодид лития.

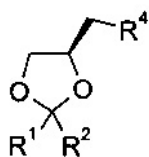
12. Способ по п. 8, отличающийся тем, что алкилирующий агент на стадии б) представляет собой



где R¹ и R² являются такими, как определено в п. 1;

R⁴ представляет собой атом хлора, брома, иода или -O-SO₂-R⁵, где R⁵ представляет собой C₁₋₆алкил, фенил или фенил, содержащий от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из C₁₋₆алкила, атома галогена или нитро.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что алкилирующий агент на стадии б) представляет собой



где R¹, R² и R⁴ являются такими, как определено в п. 12.

14. Способ по п. 8, отличающийся тем, что температура реакции на стадии б) находится в диапазоне от 90 до 110°C.

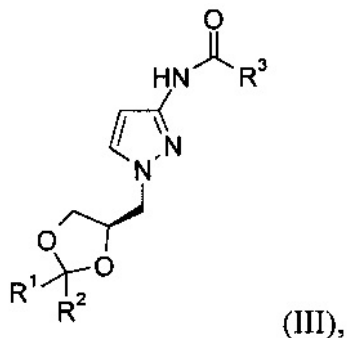
15. Способ по п. 1, отличающийся тем, что стадию в) выполняют в растворителе с использованием основания при температуре от 40 до 100°C.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что растворитель, используемый на стадии в), представляет собой метанол, этанол или воду или их смесь.

17. Способ по п. 15, отличающийся тем, что основание, используемое на стадии в), представляет собой гидроксид натрия, гидроксид лития или гидроксид калия.

18. Способ по п. 15, отличающийся тем, что реакцию на стадии в) выполняют при температуре от 60 до 80°C.

19. Соединение формулы (III)



где R¹ представляет собой метил, R² представляет собой метил и R³ представляет собой метил.