

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392066 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.09.21

(51) Int. Cl. C07D 231/40 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.01.20

(54) СПОСОБЫ, СВЯЗАННЫЕ С ОБРАЗОВАНИЕМ N-(3-ХЛОР-1-(ПИРИДИН-3-ИЛ)-1Н-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)-2-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ПРОПАНАМИДА

(31) 63/139,882

(72) Изобретатель:

(32) 2021.01.21

Деамисис Карл Винсент, Маккаскер
Элизабет О., Шапиро Рафаэль, Ян
Цян (US)

(33) US

(86) PCT/US2022/013039

(87) WO 2022/159532 2022.07.28

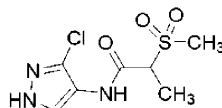
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

КОРТЕВА АГРИСАЙЕНС ЭлЭлСи
(US)

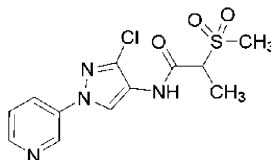
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к молекуле, представляющей собой N-(3-хлор-1Н-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамида (S2b):



S2b

и к способам получения S2b и N-(3-хлор-1-(пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамида (S3b):



S3b

которые применяют в качестве пестицидов против вредителей типов членистоногие, моллюски и нематоды.

202392066

A1

A1

202392066

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578216ЕА/032

СПОСОБЫ, СВЯЗАННЫЕ С ОБРАЗОВАНИЕМ N-(3-ХЛОР-1-(ПИРИДИН-3-ИЛ)-1Н-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)-2-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ПРОПАНАМИДА ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Для настоящей заявки испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США с регистрационным № 63/139882, поданной 21 января 2021 г., которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

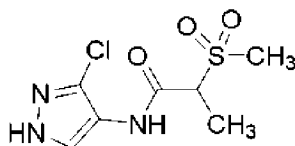
[0002] Настоящее изобретение относится к способам получения N-(3-хлор-1-(пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамида, который применяют в качестве пестицидов против вредителей типов членистоногие, моллюски и нематоды.

[0003] 1-(Пиридин-3-ил)-1Н-пиразолы были раскрыты в заявке WO2019/236274.

[0004] Защита сельскохозяйственных культур от насекомых и нематод, которые угнетают рост сельскохозяйственных культур, представляет собой проблему, постоянно встречающуюся в сельском хозяйстве. Для решения этой проблемы исследователи в области химического синтеза получили большой ассортимент химических веществ и химических составов, эффективных в контроле таких насекомых и нематод. Химические инсектициды и нематоциды различных типов были раскрыты в литературных источниках, и большое их количество имеет промышленное применение. Однако остается потребность в композициях и способах, которые эффективны в контроле нежелательных насекомых и нематод, и в способах их получения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Представлена молекула, представляющая собой N-(3-хлор-1Н-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамид (**S2b**), характеризующаяся



S2b

следующей формулой. Кроме того, представлены способы получения и применения молекулы формулы **S2b**.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0006] Примеры, представленные в данном документе, не являются исчерпывающими и не должны рассматриваться как ограничивающие. Подразумевается, что заместитель должен соответствовать правилам образования химических связей и совместимости по стерическим ограничениям в отношении конкретной молекулы, к которой он присоединен. Эти определения должны использоваться только для целей настоящего изобретения.

[0007] Термин "алкил" означает ациклический, насыщенный, разветвленный или

неразветвленный заместитель, состоящий из углерода и водорода, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, изобутил и *трет*-бутил.

[0008] Термин "галоген", или "гало", или производные термины, такие как "галогенид", относится к одному или нескольким атомам галогена, определенным как F, Cl, Br и I.

[0009] Термин "давление окружающей среды" относится к давлениям от приблизительно 80 килопаскалей (кПа) до приблизительно 105 кПа.

[0010] Термин "температура окружающей среды" или "комнатная температура" относится к температурам, находящимся в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 24°C.

[0011] Термин "катализатор" относится к любому веществу, которое повышает скорость реакции, при этом само не расходуется.

[0012] "Непрерывный поток", "поток", "непрерывное образование", "непрерывный процесс" или другие производные термины, которые используются в данном документе, означают способы, которые обеспечивают минимальное количество реакционного промежуточного соединения в любое заданное время и обеспечивают сниженное время цикла по сравнению со стандартными способами. Например, в патенте США № 9145428 В2 описаны способы и системы, использующие непрерывный поток.

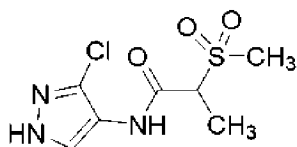
[0013] Все ссылки, включая публикации, патентные заявки и патенты, на которые ссылаются в данном документе, включены посредством ссылки в данный документ в такой же степени, как если бы каждая ссылка была отдельно и конкретно указана как включенная ссылкой, и указаны во всей своей полноте.

[0014] Использование терминов в единственном числе, множественном числе и "по меньшей мере один" и подобные ссылки в контексте описания настоящего изобретения (в частности, в контексте следующей формулы изобретения) следует рассматривать как охватывающие как единственное, так и множественное число, если иное не указано в данном документе или явно не противоречит контексту. Использование выражения "по меньшей мере один" с последующим перечнем из одного или нескольких элементов (например, "по меньшей мере один из А и В") следует понимать как означающий один элемент, выбранный из перечисленных элементов (А или В) или любой комбинации из двух или более из перечисленных элементов (А и В), если иное не указано в данном документе или явно не противоречит контексту. Выражения "предусматривающий", "имеющий", "включающий" и "содержащий" следует рассматривать как открытые термины (т. е. означающие "включающий без ограничения"), если не указано иное. Перечисление диапазонов значений в данном документе предназначено только в качестве сокращенного способа ссылки по отдельности на каждое отдельное значение, попадающее в диапазон, если иное не указано в данном документе, и каждое отдельное значение включено в описание таким образом, как если бы оно было отдельно указано в данном документе. Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или явно не противоречит

контексту. Использование любого или всех примеров или вводного слова перед примером (например, "такой как"), представленного в данном документе, предназначено только для лучшего освещения изобретения и не представляет ограничение объема изобретения, если не заявлено иное. Никакие выражения в описании не должны рассматриваться как указывающие на какой-либо не заявленный элемент как важный для практической реализации настоящего изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

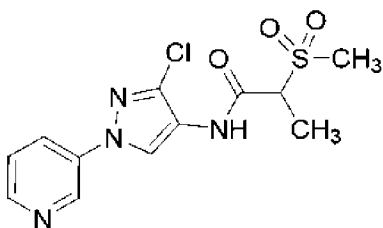
[0015] Представлена молекула, представляющая собой N-(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамид (также называемый в данном документе как "**S2b**"), характеризующаяся



S2b

следующей формулой. Кроме того, представлены способы получения и применения молекулы формулы **S2b**. Молекула **S2b** может быть применима в способе получения

N-(3-хлор-1-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамид (также называемого в данном документе как "**S3b**") и показана ниже:



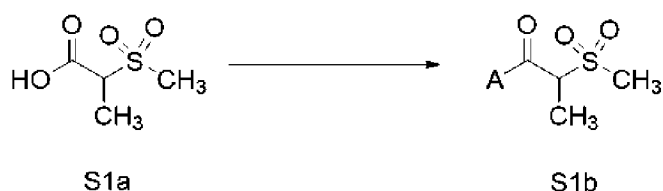
S3b

который применяют в качестве пестицида против вредителей типов членистоногие, моллюски и нематоды.

[0016] Далее представлены способы, связанные с получением **S2b** и **S3b**.

[0017] Способ получения активированной карбоновой кислоты **S1b** показан на схеме один. Активированные карбоновые кислоты **S1b**, где А представляет собой активирующую группу, могут представлять собой галогенангидрид, такой как хлорангидрид **S1b-1**, бромангидрид или фторангидрид; смешанный ангидрид **S1b-2**; ацилкарбонат **S1b-3**; или сложный эфир **S1b-4**, такой как сложный метиловый эфир, сложный этиловый эфир или сложный пропиловый эфир. Превращение карбоновой кислоты **S1a** в активированную карбоновую кислоту **S1b**, показанное на схеме один, осуществляют в присутствии активатора карбоновой кислоты.

[0018] Схема один



где А представляет собой Cl (**S1b-1**), O(C=O)R₁ (**S1b-2**), O(C=O)OR₁ (**S1b-3**) или OR₁ (**S1b-4**), где R₁ представляет собой (C₁-C₄)алкил.

[0019] Хлорангидриды **S1b-1**, где А представляет собой Cl, может быть получен из соответствующих карбоновых кислот, таких как 2-(метилсульфонил)пропановая кислота (**S1a**), путем обработки активатором карбоновой кислоты, таким как дегидратирующий хлорирующий реагент, например оксалилхлорид или тионилхлорид. Необязательно катализатор (например, "катализатор образования хлорангидрида") можно использовать для активации реакции превращения **S1a** в хлорангидрид **S1b-1**. Примеры катализаторов образования хлорангидрида включают без ограничения N, N-диметилформамид ("DMF") и 1-формилпиперидин.

[0020] Смешанные ангидриды **S1b-2**, где А представляет собой O(C=O)R₁, где R₁ представляет собой (C₁-C₄)алкил, можно получать из карбоновых кислот, таких как 2-(метилсульфонил)пропановая кислота (**S1a**), с активатором карбоновой кислоты, таким как хлорангидрид, например пивалоилхлорид, или ангидрид, таким как ангидрид пивалеовой кислоты. Необязательно катализатор (например, "смешанный катализатор образования ангидрида") можно использовать для активации реакции превращения **S1a** в смешанный ангидрид **S1b-2**. Примеры смешанных катализаторов образования ангидрида включают без ограничения N, N-диметиламинопиридин ("DMAP") и N-метилимидазол ("NMI").

[0021] Ацилкарбонаты **S1b-3**, где А представляет собой O(C=O)OR₁, где R₁ представляет собой (C₁-C₄)алкил, можно получать за счет обеспечения реакции соответствующих карбоновых кислот, таких как 2-(метилсульфонил)пропановая кислота (**S1a**), с активатором карбоновых кислот, таким как хлорформиат (R₁O(C=O)Cl, где R₁ представляет собой (C₁-C₄)алкил), такой как метил-, этил-, изобутилформиат или их смеси. Необязательно катализатор (например, "катализатор образования ацилкарбоната") можно использовать для активации реакции превращения **S1a** в ацилкарбонат **S1b-3**. Примеры катализаторы образования ацилкарбоната включают без ограничения N, N-диметиламинопиридин ("DMAP") и N-метилимидазол ("NMI").

[0022] Сложные эфиры **S1b-4**, где А представляет собой OR₁, где R₁ представляет собой (C₁-C₄)алкил, можно получать при помощи реакции соответствующих карбоновых кислот, таких как 2-(метилсульфонил)пропановая кислота (**S1a**), со спиртами, такими как метанол, этанол и пропанол, в кислых условиях, или при помощи других способов, известных в данной области техники, например с использованием реагентов для реакций сочетания.

[0023] В целом, можно использовать от приблизительно 1,0 моль до

приблизительно 5 моль активатора на моль **S1a**, более предпочтительно от приблизительно 1,0 моль до приблизительно 1,5 моль активатора на моль **S1a**.

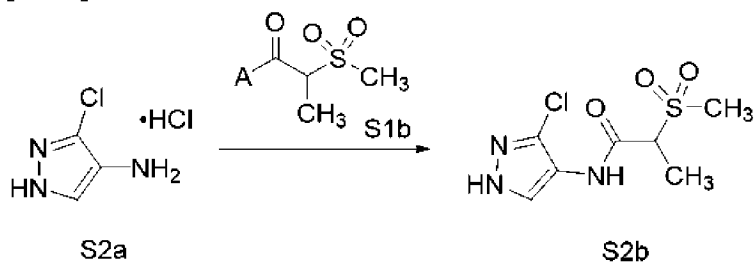
[0024] Реакцию согласно схеме один осуществляли в присутствии апротонного растворителя. Примерами апротонных растворителей являются гептаны, хлороформ ("CHCl₃"), 1,2-дихлорэтан ("DCE"), толуол ("PhCH₃"), этилацетат ("EtOAc"), тетрагидрофуран ("THF"), 2-метилтетрагидрофуран ("2-MeTHF"), простой метил-*трет*-бутиловый эфир ("MTBE"), циклопентилметилловый эфир ("CPME"), дихлорметан ("DCM") и ацетонитрил ("ACN"). Необязательно можно использовать смеси таких растворителей. Альтернативно реакцию согласно схеме один можно осуществлять без растворителей.

[0025] Реакцию согласно схеме один можно осуществлять при температурах окружающей среды и давлении окружающей среды. Однако можно использовать более высокие или более низкие температуры и давление. Для вариантов осуществления, представленных в данном документе, можно использовать температуры от приблизительно -10°C до приблизительно 110°C, предпочтительно можно использовать температуры от приблизительно -10°C до приблизительно 90°C.

[0026] Молекула **S1b** может быть выделена и использоваться или использоваться без выделения из растворителя непрерывным способом в последующей реакции.

[0027] Способ получения N-(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамида (**S2b**) показан на схеме два. Обеспечивают реакцию гидрохлорида 3-хлор-1H-пиразол-4-амина (**S2a**) с активированной карбоновой кислотой **S1b** с получением молекулы **S2b**.

[0028] Схема два



где А представляет собой Cl, O(C=O)R₁, O(C=O)OR₁ или OR₁, где R₁ представляет собой (C₁-C₄)алкил.

[0029] Реакцию согласно схеме два осуществляли в присутствии основания. Примерами оснований являются органические основания и неорганические основания. Примерами органических оснований являются пиридин, лютидин, 2-пиколин, N, N-диизопропилэтиламин ("DIPEA") и триэтиламин ("TEA"). Примерами неорганических оснований являются гидроксид натрия ("NaOH"), гидроксид калия ("KOH"), карбонат калия ("K₂CO₃"), бикарбонат калия ("KHCO₃"), карбонат натрия ("Na₂CO₃") и бикарбонат натрия ("NaHCO₃"). В целом, можно использовать от приблизительно 1 моль до приблизительно 5 моль основания на моль **S2a**; более предпочтительно можно использовать от приблизительно 2,0 моль до приблизительно 3,5 моль основания на моль

S2a. Необязательно катализатор (например, "катализатор образования амидной связи") можно использовать для активации реакции превращения **S2a** в **S2b**. Примеры катализаторов образования амидной связи включают без ограничения N, N-диметиламинопиридин ("DMAPI") и N-метилимидазол ("NMI").

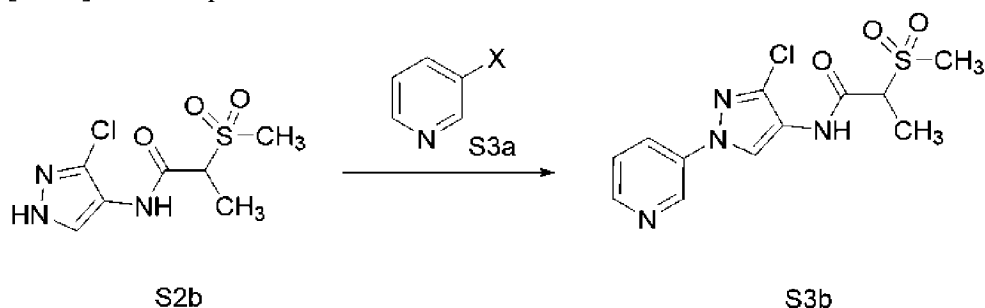
[0030] Реакцию согласно схеме два осуществляли в присутствии апротонного растворителя или протонного растворителя. Примерами апротонных растворителей являются гептаны, хлороформ ("CHCl₃"), дихлорэтан, толуол ("PhCH₃"), дихлорметан ("DCM"), тетрагидрофуран ("THF"), 2-метилтетрагидрофуран ("2-MeTHF"), простой метил-*трет*-бутиловый эфир ("MTBE"), циклопентилметилловый эфир ("CPME"), ацетонитрил ("ACN") и этилацетат ("EtOAc"). Примерами протонных растворителей являются *n*-бутанол ("*n*-BuOH"), изопропанол ("i-PrOH"), *n*-пропанол ("*n*-PrOH"), этанол ("EtOH"), метанол ("MeOH") и вода ("H₂O"). Можно использовать смеси растворителей, таких как толуол и вода или тетрагидрофуран и вода.

[0031] Реакцию согласно схеме два можно осуществлять при температурах и давлении окружающей среды. Однако можно использовать более высокие или более низкие температуры и давление. В настоящее время можно использовать температуры от приблизительно -10°C до приблизительно 110°C; предпочтительно можно использовать температуры от приблизительно -10°C до 90°C. Реакцию согласно схеме два можно осуществлять при давлении окружающей среды.

[0032] Соединение **S2b** может быть выделено и использоваться или использоваться без выделения из растворителя непрерывным способом в последующей реакции.

[0033] Способ получения N-(3-хлор-1-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамида (**S3b**) показан на схеме три. Осуществляют реакцию N-(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамида (**S2b**) с 3-галогенпиридином (**S3a**), где X представляет собой Br, Cl или I, с получением молекулы **S3b**.

[0034] Схема три



где X представляет собой Br, Cl или I.

[0035] Реакцию согласно схеме три осуществляют в присутствии основания. Примерами оснований являются органические основания и неорганические основания. Примерами органических оснований являются пиридин, лютидин, 2-пиколин, N, N-диизопропилэтиламин ("DIPEA") и триэтиламин ("TEA"). Примерами неорганических оснований являются метоксид натрия ("NaOCH₃"), этоксид натрия ("NaOCH₂CH₃"), гидроксид лития ("LiOH"), гидроксид натрия ("NaOH"), гидроксид калия ("KOH"),

гидроксид цезия ("CsOH"), гидроксид кальция ("Ca(OH)₂"), дифосфат натрия ("Na₂HPO₄"), фосфат калия ("K₃PO₄"), фосфат натрия ("Na₃PO₄"), карбонат калия ("K₂CO₃"), бикарбонат калия ("KHCO₃"), карбонат кальция ("CaCO₃"), карбонат цезия ("Cs₂CO₃"), карбонат лития ("Li₂CO₃"), карбонат натрия ("Na₂CO₃") и бикарбонат натрия ("NaHCO₃). В целом, можно использовать от приблизительно 1 моль до приблизительно 5 моль основания на моль **S2b**; более предпочтительно можно использовать от приблизительно 2,0 моль до приблизительно 3,5 моль основания на моль **S2b**.

[0036] Реакцию согласно схеме три осуществляют в присутствии галогенида меди. Примерами галогенидов меди(I) и меди(II) являются хлорид меди(I) ("CuCl"), хлорид меди(II) ("CuCl₂") и йодид меди(I) ("CuI").

[0037] Реакцию согласно схеме три осуществляют в присутствии лиганда. Примерами лигандов являются пиридин, алкилпиридин, N, N'-диметилэтилендиамин ("DMEDA"), триэтилететрамин ("ТЕТА"), бис(2-гидроксиэтил)этилендиамин ("ВНЕЕА"), 1-бутилимидазол, 8-гидроксихинолин, L-пролин, 2,2-бипиридил, 1,10-фенантролин и пипеколиновая кислота.

[0038] Реакцию согласно схеме три осуществляют в присутствии апротонного растворителя. Примерами апротонных растворителей являются этилацетат, диоксан, тетрагидрофуран ("THF"), 2-метилтетрагидрофуран ("2-MeTHF"), 1,2-диметоксиэтан ("DME"), дихлорметан ("DCM"), диметилсульфоксид ("DMSO"), N-метилпирролидон ("NMP"), N, N-диметилформамид ("DMF"), пропионитрил, бензонитрил, ацетонитрил ("ACN"), ксилолы, толуол ("PhCH₃") и вода. Необязательно можно использовать смеси таких растворителей. Барботируемый растворитель предпочтителен.

[0039] Реакцию согласно схеме три можно осуществлять при давлении окружающей среды. Можно использовать температуры от приблизительно 40°C до приблизительно 150°C; предпочтительно можно использовать температуры от приблизительно 60°C до приблизительно 120°C.

[0040] Соединение **S3b** можно выделять посредством стандартных способов, известных в данной области техники.

[0041] Следующие примеры представлены для целей иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие.

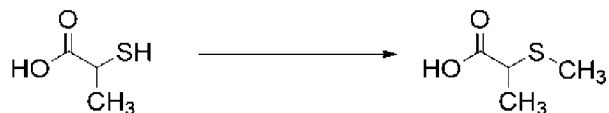
[0042] Исходные материалы, реагенты и растворители, которые получали из коммерческих источников, использовали без дополнительной очистки. Безводные растворители приобретали в упаковке Sure/Seal™ от Aldrich и использовали в том виде, в котором получали. Значения температуры плавления определяли посредством аппарата для определения температуры плавления в капилляре Thomas Hoover Unimelt или автоматизированной системы OptiMelt для определения температуры плавления от Stanford Research Systems и не корректировали. Молекулы приведены согласно их известным названиям, присвоенным согласно программе присвоения названия в ChemDraw (версия 17.1.0.105 (19)). Если в такой программе невозможно назвать молекулу, то такой молекуле присваивают название с использованием общепринятых

правил присвоения названий. Данные ^1H -ЯМР-спектров приведены в ppm (δ) и были записаны при 400 МГц, и данные ^{13}C -ЯМР-спектров приведены в ppm (δ) и были записаны при 101 МГц, если не указано иное.

ПРИМЕР 1

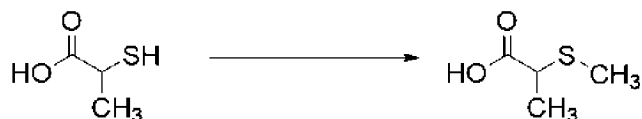
[0043] Получение 2-(метилсульфонил)пропаноилхлорида (**S1b-1**)

[0044] Стадия 1a: получение 2-(метилтио)пропановой кислоты



[0045] В 2-литровую (л) круглодонную колбу, оснащенную верхнеприводной мешалкой, датчиком температуры и обратным конденсатором, загружали последовательно тиомолочную кислоту (139,5 грамма (г), 1,32 моль (моль)), диметилкарбонат (261 г, 2,89 моль), N, N-диметилформамид (DMF; 0,63 л) и карбонат калия (109 г, 0,789 моль). Полученную белую суспензию нагревали при внутренней температуре 100°C в течение 6 часов (ч) и при 50°C в течение ночи. Белую суспензию нагревали до комнатной температуры; добавляли воду (500 миллилитров (мл)) и желтый раствор подкисляли до pH ~ 3 с помощью концентрированной соляной кислоты (конц. HCl). Раствор экстрагировали простым метил-*трет*-бутиловым эфиром (МТБЕ, 4×150 мл), промывали солевым раствором (200 мл), сушили, фильтровали и концентрировали с получением бледно-желтой жидкости (160 г). Анализ с помощью ^1H -ЯМР показал ~15% диметилового побочного продукта. Бледно-желтую жидкость подкисляли с помощью конц. HCl (~130 мл) и экстрагировали этилацетатом (EtOAc, 3×200 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой жидкости (113 г, 72%): ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 3,33 (q, J=6,8 Гц, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,8 Гц, 3H).

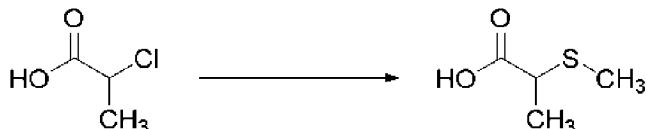
[0046] Стадия 1b: альтернативное получение 2-(метилтио)пропановой кислоты



[0047] В 250 мл трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную верхнеприводной мешалкой, термопарой и обратным конденсатором, загружали диметилкарбонат (90 г, 999 ммоль) и тиомолочную кислоту (11,4 г, 107 ммоль) с получением бесцветного раствора при 19°C. Добавляли карбонат калия (K₂CO₃, 29,9 г, 215 ммоль) с получением густой белой суспензии. Добавляли бромид тетрабутиламмония (3,5 г, 10,7 ммоль) и белую суспензию нагревали при 87°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до 50°C и добавляли воду (100 мл). Темно-желтый раствор охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли конц. HCl (35 мл) до достижения pH ниже 5. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Экстракты объединяли и промывали солевым раствором (50 мл). Растворитель концентрировали в роторном испарителе. Смесь

суспендировали в диэтиловом эфире (50 мл) и взвесь фильтровали с удалением твердых веществ. Эфирный растворитель концентрировали посредством роторного выпаривания с получением желтого масла (7,0 г, 58%). Анализ ^1H -ЯМР показывал смесь 3:1 из 2-(метилтио)пропановой кислоты:метил-2-(метилтио)пропаноата.

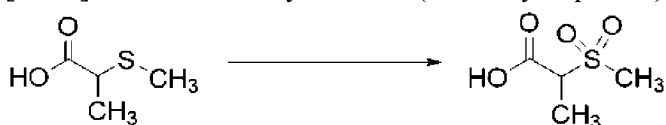
[0048] Стадия 1с: альтернативное получение 2-(метилтио)пропановой кислоты



[0049] 2-Хлорпропановую кислоту (500 г, 4,61 моль) добавляли по каплям в течение периода 20-30 минут в перемешиваемый 9,5% раствор бикарбоната натрия (NaHCO_3 , 4000 мл) при 20-25°C в четырехгорлую 20 л круглодонную колбу. Реакционную смесь перемешивали в течение 25-30 минут. Добавляли DMF (2000 мл) и тиометоксид натрия (458 г, 6,54 моль) добавляли порциями при 25-35°C в течение периода в 30-40 минут. Реакционную смесь нагревали при 80-85°C в течение периода в 8-10 ч. Течение реакции контролировали с помощью ЯМР-спектроскопии. После завершения реакции реакционную смесь промывали с помощью DCM (2500 мл). Водный слой подкисляли до pH ~1 с помощью концентрированной HCl (~2,5 объема) и экстрагировали с помощью МТВЕ (7×2500 мл). Слой МТВЕ концентрировали под пониженным давлением до 3-4 объемов и промывали ледяной водой. Слой МТВЕ сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при 40-45°C под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (~380 г, 68%). Спектральные данные ^1H -ЯМР соответствовали таким на стадии 1а.

[0050] Дополнительную информацию можно найти в Pacey, M. S., et al. *J. Antibiot.* **1998**, 51, 1029-1034; Masya, K., et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1724-1731; Liu, A., et al. *Faming Zhuanli Shenqing*, CN 101928271, 29 December 2010 и Wang, X., et al. *Faming Zhuanli Shenqing*, CN 101928272, 29 December 2010.

[0051] Стадия 2: получение 2-(метилсульфонил)пропановой кислоты (**S1a**)



[0052] В 5 л круглодонную колбу с механической мешалкой и датчиком температуры загружали 2-(метилтио)пропановую кислоту (113 г, 1,308 моль) и MeOH (2,5 л). Суспензию OXONE[®] (пероксимоносульфата калия, 593 г, 2,68 моль) в воде (1,25 л) добавляли порциями, поддерживая постоянно температуру <45°C при добавлении, и белую суспензию перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Растворитель (MeOH) удаляли и водную смесь экстрагировали посредством EtOAc (4×200 мл). Объединенные органические экстракты сушили, фильтровали и концентрировали с получением бесцветного масла (123 г), которое совместно выпаривали посредством дихлорметана (DCM). Указанное в заголовке соединение выделяли в виде белого твердого вещества (123 г, 86%): ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 4,32 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,11 (s, 3H),

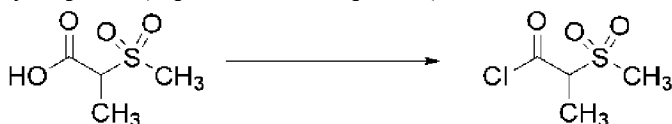
1,43 (d, J=7,2 Гц, 3H).

[0053] Стадия 3a: получение 2-(метилсульфонил)пропаноилхлорида (**S1b-1**)



[0054] В 1 л круглодонную колбу, оборудованную обратным конденсатором, загружали 2-(метилсульфонил)пропановую кислоту (103 г, 0,68 моль) и тионилхлорид (250 мл, 5 молярных эквивалентов (экв.)) и суспензию нагревали до появления конденсата при 80°C. После перемешивания при конденсации в течение 15 минут суспензия становилась бледно-желтым раствором. Раствор нагревали в течение дополнительных 90 минут и охлаждали до комнатной температуры. Тионилхлорид удаляли посредством роторного выпаривания. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде желтого масла (95 г, 86%): ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 4,32 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,10 (s, 3H), 1,31 (d, J=7,2 Гц, 3H).

[0055] Стадия 3b: альтернативное получение 2-(метилсульфонил)пропаноилхлорида (**S1b-1**)



[0056] В 100 мл круглодонную колбу, оборудованную обратным конденсатором, загружали 2-(метилсульфонил)пропановую кислоту (5,0 г, 32,9 ммоль) и толуол (20 мл, 4 объема). Тионилхлорид (7,19 мл, 99 ммоль) добавляли с получением суспензии. Суспензию нагревали при 80°C в течение 3 ч с получением желтого раствора. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали посредством роторного выпаривания. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде желтого масла (4,8 г, 86%): ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,30 (q, J=7,3 Гц, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,81 (d, J=7,2 Гц, 3H); ¹³C-ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 169,42, 72,91, 39,11, 12,43; ГХ-МС масса/заряд 135 (M-Cl).

ПРИМЕР ВОЗМОЖНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ А

[0057] Предложенный синтез 2-(метилсульфонил)пропаноата натрия

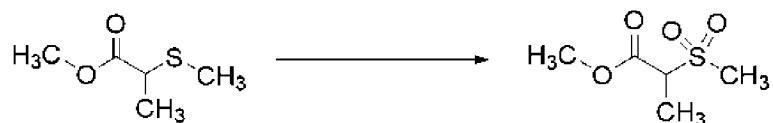
[0058] Стадия 1a: предложенный синтез метил-2-(метилтио)пропаноата



[0059] Метил-2-хлорпропионат (1,0 моль) и катализатор фазового переноса (0,05 моль) растворяли в толуоле (5 объемов). Реакционную смесь охлаждали до ~5°C в атмосфере азота. Добавляли раствор 21% водного тиометоксида натрия (1,0 моль), поддерживая температуру, составляющую приблизительно ~5°C. Реакцию контролировали в отношении образования продукта посредством газовой хроматографии (ГХ). При необходимости реакционную смесь нагревали до полного превращения в

продукт ($\geq 98\%$). Фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой. Тoluоловую фазу оценивали в отношении весового процента (вес. %) указанного в заголовке соединения.

[0060] Стадия 2: предложенный синтез метил-2-(метилсульфонил)пропаноата



[0061] В раствор метил-2-(метилтио)пропаноата в толуоле (стадия 1) добавляли небольшое количество воды, вольфрамат натрия (0,05 моль) и гидросульфат тетрабутиламмония (0,05 моль). Проверляли pH реакционной смеси и при необходимости доводили до pH 1-2 с помощью небольшого количества серной кислоты. Реакционную смесь охлаждали до $\sim 5^\circ\text{C}$ и водный раствор пероксида водорода (30-35%, 1 молярный эквивалент) добавляли с охлаждением для контроля температуры на уровне приблизительно $5-10^\circ\text{C}$. Степень превращения реакции контролировали с помощью ГХ, пока соотношение исходного сульфида, и сульфоксида, и сульфона не достигало плато. Реакционную смесь нагревали до $\sim 60^\circ\text{C}$. Еще добавляли водный пероксид водорода (30-35%, 1-1,2 молярных эквивалентов) с поддержанием температуры на уровне приблизительно $\sim 60-65^\circ\text{C}$. Течение реакции контролировали с помощью ГХ; можно еще добавить пероксид водорода с получением $\geq 98\%$ конверсии в сульфон. Насыщенный водный раствор бисульфита натрия добавляли порциями до получения отрицательного результата теста на пероксид с помощью йодокрахмальной (KI) бумаги. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали толуолом с извлечением какого-либо продукта. Тoluоловую фазу концентрировали до тех пор, пока вес. % указанного в заголовке соединения не составит $\sim 20\%$. Объединенные толуоловые фазы анализировали в отношении вес. % указанного в заголовке соединения.

[0062] Стадия 3: предложенный синтез 2-(метилсульфонил)пропаноата натрия

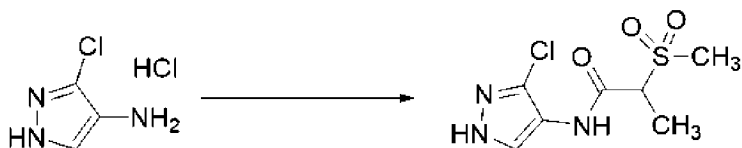


[0063] Тoluоловый раствор метил-2-(метилсульфонил)пропаноата (стадия 2 выше) перемешивали в атмосфере азота. 25% водный раствор гидроксида натрия (NaOH, 1 молярный эквивалент) добавляли в раствор. Реакционную смесь перемешивали и нагревали до $\sim 70^\circ\text{C}$. Степень конверсии реакции контролировали с помощью ГХ-анализа аликвоты, подкисленной водной соляной кислотой, и экстрагировали в этилацетат. Когда реакция завершалась на $\geq 98\%$, растворители (вода, метанол и толуол) концентрировали до $\sim 50\%$ объема. Твердые вещества собирали фильтрацией, промывали толуолом и сушили до минимального содержания влаги с получением указанного в заголовке соединения, которое используется в схеме 2.

ПРИМЕР 2

[0064] Получение N-(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропаноамида

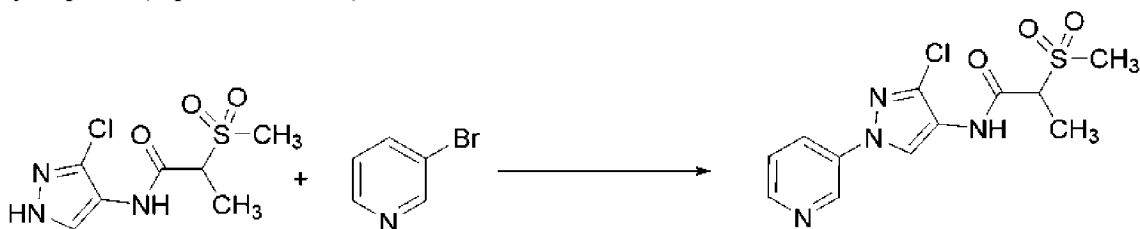
(S2b)



[0065] В 250 мл трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную магнитной мешалкой, азотвпускной трубкой и датчиком температуры, загружали гидрохлорид 3-хлор-1H-пиразол-4-амина (**S2a**, 4,8 г, 31,2 ммоль), тетрагидрофуран (THF; 30 мл) и воду (30 мл). Одной порцией добавляли NaHCO_3 (10,47 г, 125 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут после завершения добавления до прекращения газовой выделения. Реакционную смесь охлаждали до $\sim 5^\circ\text{C}$. 2-(Метилсульфонил)пропаноилхлорид (**S1b-1**, 6,26 г, 31,2 ммоль) в THF (5 мл) добавляли шприцем, поддерживая температуру менее 8°C . Реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным хлоридом аммония и переносили в делительную воронку. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаточный EtOAc удаляли путем добавления гептана и концентрирования *in vacuo*. Указанное в заголовке соединение выделяли в виде практически белого твердого вещества (6,79 г, 82%): $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,34 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,53 (d, $J=7,1$ Гц, 3H); ESIMS *масса/заряд* 252 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

ПРИМЕР 3

[0066] Получение N-(3-хлор-1-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамида (**S3b**)



[0067] В 100 мл трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную магнитной мешалкой, датчиком температуры, обратным конденсатором и азотвпускной трубкой, загружали последовательно N-(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамида (**S2b**, 4,0 г, 15,89 ммоль), ацетонитрил (ACN; 20 мл), карбонат калия (K_2CO_3 , 4,39 г, 31,8 ммоль) и 3-бромпиридин (1,837 мл, 19,07 ммоль). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 30 минут. Добавляли хлорид меди(I) (0,157 г, 1,589 ммоль) и N, N'-диметилендиамин (DMEDA, 0,684 мл, 6,36 ммоль). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 15 минут, нагревали до 75°C и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (20 мл) с растворением твердых веществ. Ацетонитрил удаляли *in vacuo* и pH довели до 5—7 с помощью 2 нормальной (н) HCl. Наблюдали образование желтовато-коричневого твердого вещества. Твердое вещество собирали вакуумной

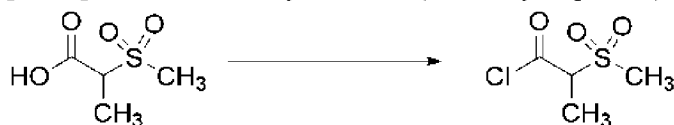
фильтрацией и промывали водой с получением желтовато-коричневого твердого вещества (чистота 92% согласно ВЭЖХ). Твердое вещество суспендировали в воде (32 мл, 8 объемов) в течение ночи. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде светлого желтовато-коричневого твердого вещества (4,15 г, чистота 96% согласно ВЭЖХ, 76%): ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,21 (dd, $J=2,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,53 (dd, $J=4,4, 0,8$ Гц, 1H), 4,45 — 4,39 (m, 1H), 3,07 (s, 3H) 1,57 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

[0068] Реакцию осуществляли аналогично реакции в примере 3 в N-метилпирролидоне (NMP) с теоретическим выходом (выход согласно ВЭЖХ на основе внутреннего стандарта) 93%, а также в N, N-диметилформамиде (DMF) с теоретическим выходом (выход согласно ВЭЖХ на основе внутреннего стандарта) 99%.

ПРИМЕР 4

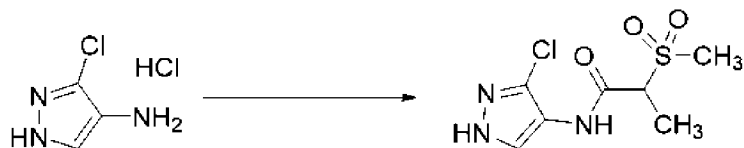
[0069] Получение N-(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамида (**S2b**)

[0070] Стадия 1: получение 2-(метилсульфонил)пропаноилхлорида (**S1b-1**)



[0071] Смесь 2-(метилсульфонил)пропановой кислоты (**S1a**, 200 г, 1,31 моль) и тионилхлорида (477 мл) медленно нагревали до 80°C и полученный раствор поддерживали при 80°C в течение 2 часов. После удаления большей части избытка тионилхлорида при пониженном давлении (роторное выпаривание), добавляли толуол (50 мл) и толуол и следовые количества тионилхлорида удаляли при пониженном давлении (роторное выпаривание) до постоянного веса (223 г). Его использовали как на стадии 5b (получение **S2b**).

[0072] Стадия 2: получение N-(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамида (**S2b**)

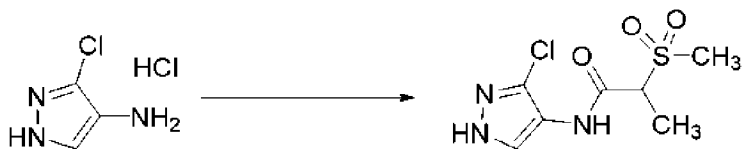


[0073] В смесь толуола (1,48 л) и воды (280 мл) добавляли гидрохлорид 3-хлор-1H-пиразол-4-амина (**S2a**, 208 г (184 г в пересчете на 100% активных ингредиентов, 1,19 моль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C, одновременно добавляли раствор карбоната калия (198 г в 470 мл воды, 1,43 моль) в течение 20 минут (с выделением газа). Реакционную смесь охлаждали и перемешивали при 0-5°C, одновременно постепенно добавляли раствор 2-(метилсульфонил)пропаноилхлорида (**S1b-1**, 223 г в 370 мл толуола). Через приблизительно 2 часа перемешивания реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали последовательно водой (200 мл) и толуолом (200 мл). Влажный

осадок сушили в вакуумной печи при 50°C до постоянного веса с получением указанного в заголовке соединения (**S2b**, 260 г, анализ 98,6 вес. % согласно количественному ЯМР-анализу; выход 85,4%).

ПРИМЕР 5

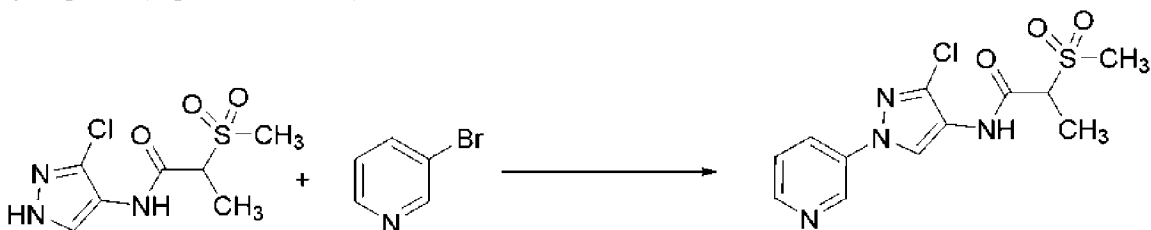
[0074] Получение N-(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамида (**S2b**)



[0075] В перемешиваемый раствор THF (74 мл) и воды (14 мл) в 500 мл круглодонной колбе, оборудованной механической мешалкой и азотвпускной трубкой, добавляли гидрохлорид 3-хлор-1H-пиразол-4-амина (**S2a**, 9,2 г, 60 ммоль) при 25°C. Добавляли триэтиламин (12,5 мл, 89,6 ммоль) в течение 10 минут. Реакционную смесь охлаждали до внутренней температуры 0-5°C. Добавляли 2-(метилсульфонил)пропаноилхлорид (**S1b-1**, 11,2 г, 65,7 ммоль), растворенный в THF (18 мл), в вышеуказанную смесь. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов и контролировали с помощью ВЭЖХ. После завершения конверсии органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного N-(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамида (**S2b**, 12,0 г) в виде полутвердого материала. Неочищенное соединение перемешивали с 4 объемами МТВЕ. Твердое вещество выделяли после фильтрации и сушили под вакуумом при 50°C (8,2 г, выход 55%; чистота 96%).

ПРИМЕР 6

[0076] Получение N-(3-хлор-1-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамида (**S3b**)

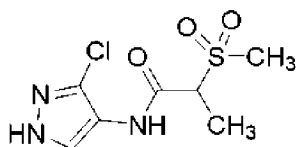


[0077] В 5 л реактор с рубашкой с верхнеприводной мешалкой, барботером азота, датчиком температуры и обратным конденсатором, загружали последовательно при перемешивании в атмосфере азота ацетонитрил (750 мл), N-(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамида (**S2b**, 250 г, 0,993 моль), 3-бромпиридин (204 г, 1,29 моль), порошкообразный (325 меш) безводный карбонат калия (233 г, 1,69 моль), N, N'-диметилендиамин (DMEDA, 35,0 г, 0,397 моль), хлорид меди(I) (19,7 г, 0,199 моль), DMSO (75 мл), о-ксилол (750 мл) и воду (6 г). Реакционную смесь нагревали при 78-83°C

в атмосфере азота в течение 6 часов и затем охлаждали до 60-65°C. Раствор дигидрата этедата динатрия (148 г, 0,397 моль) в воде (2 л) добавляли в течение 45 минут при 60-65°C; о-ксилол (750 мл) добавляли в течение 10 минут и смесь охлаждали до 20-25°C в течение 40 минут. Концентрированную водную HCl (прибл. 37%) добавляли в течение 20 минут при 20-25°C до pH 5,4. Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C в течение 80 минут, перемешивали дополнительный час при 0-5°C и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (2×500 мл), сушили всасыванием и сушили в вакуумной печи при 45°C в течение 12 часов с получением указанного в заголовке соединения **S3b** (270 г), которое определяли титрованием по Карлу-Фишеру как содержащее 5,26 вес. % воды, что показательно для моногидрата. Выход на основе анализа прибл. 91 вес. %=75%.

[0078] Следовательно, принимая во внимание вышеуказанное, представлены следующие дополнительные неисключительные подробности раскрытия настоящего изобретения (d).

[0100] 1d. Молекула, представляющая собой N-(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамид (**S2b**), характеризующаяся следующей формулой:

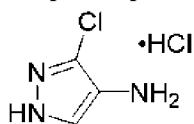


S2b

[0079] 2d. Способ получения молекулы согласно 1d, при этом способ предусматривает:

обеспечение реакции

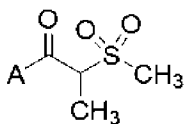
гидрохлорида 3-хлор-1H-пиразол-4-амина (**S2a**):



S2a

и

(B) активированной карбоновой кислоты **S1b**:



S1b

, где указанный А в указанной активированной карбоновой кислоте **S1b** выбран из группы, состоящей из Cl, O(C=O)R₁, O(C=O)OR₁ и OR₁, где R₁ представляет собой (C₁-C₄)алкил;

в присутствии основания и растворителя.

[0080] 3d. Способ согласно 2d, где указанное основание представляет собой органическое основание.

[0081] 4d. Способ согласно 3d, где указанное органическое основание выбрано из пиридина, лютидина, 2-пиколина, N, N-диизопропилэтиламина и триэтиламина.

[0082] 5d. Способ согласно 2d, где указанное основание представляет собой неорганическое основание.

[0083] 6d. Способ согласно 5d, где указанное неорганическое основание выбрано из гидроксида натрия ("NaOH"), гидроксида калия ("KOH"), карбоната калия, бикарбоната калия, карбоната натрия и бикарбоната натрия.

[0084] 7d. Способ по любому из предыдущих пунктов 2d - 6d, где количество основания составляет от приблизительно 1 моль до приблизительно 5 моль основания на моль **S2a**.

[0085] 8d. Способ по любому из предыдущих пунктов 2d - 6d, где количество основания составляет от приблизительно 2,0 моль до приблизительно 3,5 моль основания на моль **S2a**.

[0086] 9d. Способ по любому из предыдущих пунктов 2d - 8d, где указанный растворитель выбран из гептанов, хлороформа, дихлорэтана, толуола, дихлорметана, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, простого метил-*трет*-бутилового эфира ("MTBE"), циклопентилметилового эфира ("CPME"), ацетонитрила, этилацетата, *n*-бутанола, изопропанола, *n*-пропанола, этанола, метанола, воды и их смесей.

[0087] 10d. Способ по любому из предыдущих пунктов 2d - 9d, где указанный способ осуществляют в присутствии необязательного катализатора образования амидной связи.

[0088] 11d. Способ по любому из предыдущих пунктов 2d - 10d, где указанный способ осуществляют при температуре от приблизительно -10°C до приблизительно 110°C.

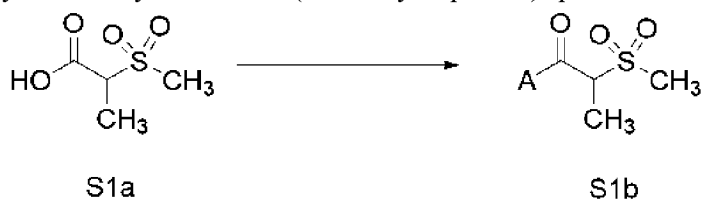
[0089] 12d. Способ по любому из предыдущих пунктов 2d - 10d, где указанный способ осуществляют при температуре от приблизительно -10°C до приблизительно 90°C.

[0090] 13d. Способ по любому из предыдущих пунктов 2d - 12d, где указанный способ осуществляют при давлении окружающей среды.

[0091] 14d. Способ по любому из предыдущих пунктов 2d - 13d, где осуществляют выделение продукта указанного способа.

[0092] 15d. Способ по любому из предыдущих пунктов 2d - 13d, где указанный способ осуществляют в условиях непрерывного режима.

[0093] 16d. Способ согласно 2d, где указанную активированную карбоновую кислоту **S1b** получают из 2-(метилсульфонил)пропановой кислоты (**S1a**),



, где указанный A в указанной активированной карбоновой кислоте **S1b** выбран из

группы, состоящей из Cl, O(C=O)R₁, O(C=O)OR₁ и OR₁, где R₁ представляет собой (C₁-C₄)алкил; в присутствии активатора и растворителя.

[0094] 17d. Способ согласно 16d, где указанный A представляет собой Cl.

[0095] 18d. Способ согласно 16d, где указанный A представляет собой O(C=O)R₁, где R₁ представляет собой (C₁-C₄)алкил.

[0096] 19d. Способ согласно 16d, где указанный A представляет собой O(C=O)OR₁, где R₁ представляет собой (C₁-C₄)алкил.

[0097] 20d. Способ согласно 16d, где указанный A представляет собой OR₁, где R₁ представляет собой (C₁-C₄)алкил.

[0098] 21d. Способ согласно 16d или 17d, где указанный активатор представляет собой оксалилхлорид или тионилхлорид.

[0099] 22d. Способ согласно 21d, где указанный способ осуществляют в присутствии необязательного катализатора образования хлорангидрида.

[00100] 23d. Способ согласно 16 или 18d, где указанный активатор представляет собой пивалоилхлорид или ангидрид пивалево́й кислоты.

[00101] 24d. Способ согласно 23d, где указанный способ осуществляют в присутствии необязательного смешанного катализатора образования ангидрида.

[00102] 25d. Способ согласно 16d или 19d, где указанный активатор представляет собой метилхлорформиат, этилхлорформиат, изобутилхлорформиат или их смеси.

[00103] 26d. Способ согласно 25d, где указанный способ осуществляют в присутствии необязательного катализатора образования ацилкарбоната.

[00104] 27d. Способ по любому из предыдущих пунктов 16d - 26d, где количество указанного используемого активатора составляет от приблизительно 1,0 моль до приблизительно 1,5 моль на моль 2-(метилсульфонил)пропановой кислоты (**S1a**).

[00105] 28d. Способ по любому из предыдущих пунктов 16d - 27d, где указанный растворитель выбирают из гептанов, хлороформа, дихлорэтана, толуола, этилацетата, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, простого метил-*трет*-бутилового эфира, циклопентилметилового эфира, дихлорметана, ацетонитрила и их смесей.

[00106] 29d. Способ по любому из предыдущих пунктов 16d - 27d, где растворитель не используют.

[00107] 30d. Способ по любому из предыдущих пунктов 16d - 29d, где указанный способ осуществляют при температурах от приблизительно -10°C до приблизительно 110°C.

[00108] 31d. Способ по любому из предыдущих пунктов 16d - 29d, где указанный способ осуществляют при температурах от приблизительно -10°C до приблизительно 90°C.

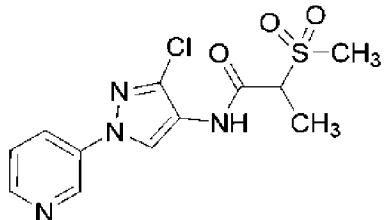
[00109] 32d. Способ по любому из предыдущих пунктов 16d - 31d, где указанный способ осуществляют при давлении окружающей среды.

[00110] 33d. Способ по любому из предыдущих пунктов 16d - 32d, где продукт указанного способа используют без выделения из растворителя в непрерывном режиме в

последующей реакции.

[00111] 34d. Способ по любому из предыдущих пунктов 16d - 32d, где осуществляют выделение продукта указанного способа.

[00112] 35d. Способ получения N-(3-хлор-1-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамида (**S3b**):



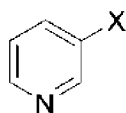
S3b

, при этом указанный способ предусматривает:

обеспечение реакции

молекулы согласно 1d и

3-галогенпиридина **S3a**:



S3a

где X представляет собой Br, Cl или I;

в присутствии основания, галогенида меди, лиганда и растворителя.

[00113] 36d. Способ согласно 35d, где указанное основание представляет собой органическое основание.

[0100] 37d. Способ согласно 36d, где указанное органическое основание выбрано из пиридина, лютидина, 2-пиколина, N, N-диизопропилэтиламина и триэтиламина.

[0101] 38d. Способ согласно 35d, где указанное основание представляет собой неорганическое основание.

[0102] 39d. Способ согласно 38d, где указанное неорганическое основание выбрано из метоксида натрия, этоксида натрия, гидроксида лития, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида цезия, гидроксида кальция, дифосфата натрия, фосфата калия, фосфата натрия, карбоната калия, бикарбоната калия, карбоната кальция, карбоната цезия, карбоната лития, карбоната натрия и бикарбоната натрия.

[0103] 40d. Способ по любому из предыдущих пунктов 35d - 39d, где количество основания составляет от приблизительно 1 моль до приблизительно 5 моль основания на моль молекулы согласно 1d (**S2b**).

[0104] 41d. Способ по любому из предыдущих пунктов 35d - 39d, где количество основания составляет от приблизительно 2,0 моль до приблизительно 3,5 моль основания на моль молекулы согласно 1d (**S2b**).

[0105] 42d. Способ по любому из предыдущих пунктов 35d - 41d, где указанный

галогенид меди выбран из хлорида меди(I), хлорида меди(II) и йодида меди(I).

[0106] 43d. Способ по любому из предыдущих пунктов 35d - 42d, где указанный лиганд выбран из N, N'-диметилендиамин, триэтилентетрамина, бис(2-гидроксиэтил)этилендиамин, 1-бутилимидазола, 8-гидроксихинолина, L-пролина, 2,2-бипиридила, 1,10-фенантролина и пипеколиновой кислоты.

[0107] 44d. Способ по любому из предыдущих пунктов 35d - 43d, где указанный растворитель выбран из этилацетата, диоксана, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, 1,2-диметоксиэтана, дихлорметана, диметилсульфоксида, N-метилпирролидона, N, N'-диметилформамида, пропионитрила, бензонитрила, ацетонитрила, ксилолов, толуола, воды и их смесей.

[0108] 45d. Способ по любому из предыдущих пунктов 35d - 44d, где указанный способ осуществляют при температурах от приблизительно 40°C до приблизительно 150°C.

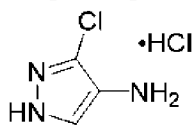
[0109] 46d. Способ по любому из предыдущих пунктов 35d - 44d, где указанный способ осуществляют при температурах от приблизительно 60°C до приблизительно 120°C.

[0110] 47d. Способ по любому из предыдущих пунктов 35d - 46d, где указанный способ осуществляют при давлении окружающей среды.

[0111] 48d. Способ по любому из предыдущих пунктов 35d - 47d, где осуществляют выделение продукта указанного способа.

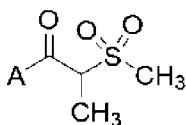
[0112] 49d. Способ по любому из предыдущих пунктов 35d - 47d, где указанный способ осуществляют в условиях непрерывного режима.

[0113] 50d. Способ, предусматривающий стадии:
получения молекулы согласно 1d
путем обеспечения реакции
гидрохлорида 3-хлор-1H-пиразол-4-амина (**S2a**):



S2a и

активированной карбоновой кислоты **S1b**:



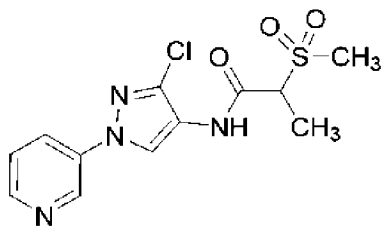
S1b

, где указанный A в указанной активированной карбоновой кислоте **S1b** выбран из группы, состоящей из Cl, O(C=O)R₁, O(C=O)OR₁ и OR₁, где (C₁-C₄)алкил;

в присутствии основания и растворителя и

получения N-(3-хлор-1-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-

(метилсульфонил)пропанамида (**S3b**):

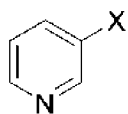


S3b

путем обеспечения реакции

молекулы согласно 1d и

3-галогенпиридина **S3a**:



S3a

где X представляет собой Br, Cl или I;

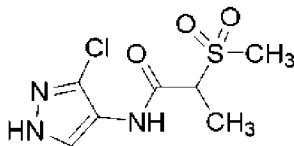
в присутствии основания, галогенида меди, лиганда и растворителя.

[0114] 51d. Способ согласно 50d, где указанный способ можно модифицировать посредством любого из предыдущих пунктов 3d - 15d.

[0115] 52d. Способ согласно 50d, где указанный способ можно модифицировать посредством любого из предыдущих пунктов 36d - 49d.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Молекула, представляющая собой N-(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамид (**S2b**), характеризующаяся следующей формулой:



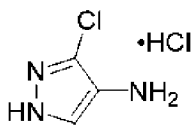
S2b

2. Способ получения молекулы по п. 1,

включающий :

реакцию

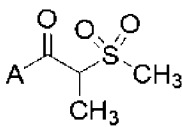
(А) гидрохлорида 3-хлор-1H-пиразол-4-амина (**S2a**):



S2a

и

(В) активированной карбоновой кислоты **S1b**:



S1b

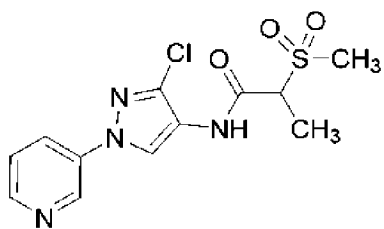
, где указанный А в указанной активированной карбоновой кислоте **S1b** выбран из группы, состоящей из Cl, O(C=O)R₁, O(C=O)OR₁ и OR₁, где R₁ представляет собой (C₁-C₄)алкил;

в присутствии основания и растворителя.

3. Способ по п. 2, где указанное основание выбрано из группы, состоящей из пиридина, лютидина, 2-пиколина, N, N-диизопропилэтиламина, триэтиламина, гидроксида натрия, гидроксида калия, карбоната калия, бикарбоната калия, карбоната натрия и бикарбоната натрия.

4. Способ по п. 2, где указанный растворитель выбран из группы, состоящей из гептанов, хлороформа, дихлорэтана, толуола, дихлорметана, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, простого метил-*трет*-бутилового эфира, простого циклопентилметилового эфира, ацетонитрила, этилацетата, *n*-бутанола, изопропанола, *n*-пропанола, этанола, метанола, воды и их смесей.

5. Способ получения N-(3-хлор-1-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамид (**S3b**):



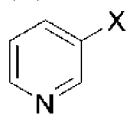
S3b

, включающий :

реакцию

(A) молекулы по п. 1 и

(B) 3-галогенпиридина S3a:



S3a

где X представляет собой Br, Cl или I;

в присутствии основания, галогенида меди, лиганда и растворителя.

6. Способ по п. 5, где указанное основание выбрано из группы, состоящей из пиридина, лютидина, 2-пиколина, N, N-диизопропилэтиламина, триэтиламина, метоксида натрия, этоксида натрия, гидроксида лития, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида цезия, гидроксида кальция, дифосфата натрия, фосфата калия, фосфата натрия, карбоната калия, бикарбоната калия, карбоната кальция, карбоната цезия, карбоната лития, карбоната натрия и бикарбоната натрия.

7. Способ по п. 5, где указанный галогенид меди выбран из группы, состоящей из хлорида меди(I), хлорида меди(II) и йодида меди(I).

8. Способ по п. 5, где указанный лиганд выбран из группы, состоящей из N, N'-диметилэтилендиамина, триэтилентетрамина, бис(2-гидроксиэтил)этилендиамина, 1-бутилимидазола, 8-гидроксихинолина, L-пролина, 2,2-бипиридила, 1,10-фенантролина и пипеколиновой кислоты.

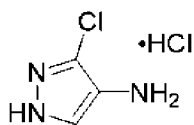
9. Способ по п. 5, где указанный растворитель выбран из группы, состоящей из этилацетата, диоксана, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, 1,2-диметоксиэтана, дихлорметана, диметилсульфоксида, N-метилпирролидона, N,N-диметилформамида, пропионитрила, бензонитрила, ацетонитрила, ксилолов, толуола, воды и их смесей.

10. Способ, включающий стадии:

(A) получения молекулы по п. 1

реакцией

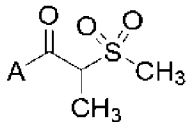
(i) гидрохлорида 3-хлор-1H-пиразол-4-амина (S2a):



S2a

и

(ii) активированной карбоновой кислоты **S1b**:

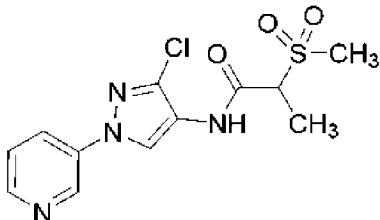


S1b

, где указанный А в указанной активированной карбоновой кислоте **S1b** выбран из группы, состоящей из Cl, O(C=O)R₁, O(C=O)OR₁ и OR₁, где (C₁-C₄)алкил;

в присутствии основания и растворителя и

(B) получения N-(3-хлор-1-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пропанамида (**S3b**):

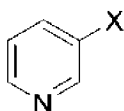


S3b

реакцией

молекулы по п. 1 и

3-галогенпиридина **S3a**:



S3a

где X представляет собой Br, Cl или I;

в присутствии основания, галогенида меди, лиганда и растворителя.

11. Способ по любому из пп. 5-9 и п. 10, часть (B), где указанный растворитель представляет собой смесь ацетонитрила, диметилсульфоксида, ксилолов и воды.

По доверенности