

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046882**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.04.27

(21) Номер заявки
202291178

(22) Дата подачи заявки
2020.10.16

(51) Int. Cl. **C07D 231/16** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ 5-БРОМ-2-(3-ХЛОРПИРИДИН-2-ИЛ)-2Н-ПИРАЗОЛ-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

(31) 62/916,840; 62/982,248

(32) 2019.10.18; 2020.02.27

(33) US

(43) 2022.08.08

(86) PCT/US2020/055888

(87) WO 2021/076835 2021.04.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ФМК КОРПОРЕЙШН (US); ФМК
АГРО СИНГАПУР ПТЕ. ЛТД. (SG)**

(72) Изобретатель:
**Цао Яньчунь, Лю Синь, Мао
Цзяньхуа, Сюй Чжицзянь (US)**

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

(56) EP-A1-2145885
WO-A1-2006068669
WO-A1-2004067528
CN-A-105669643
EP-A1-2719697
EP-A1-2189455

R. Miethchen R. Randow R. Listemann J. Hildebrandt K. Kohlheim: "Micellaktivierte Iodierung und partielle Dehalogenierung von Pyrazolen und 1,2,4-Triazolen Micelle Activated Reactions I. Micelle Activated Iodination and Partial Dehalogenation of Pyrazoles and 1,2,4-Triazoles", Journal für Praktische Chemie, vol. 331, no. 5, 1 January 1989 (1989-01-01), 1989, pages 799-805, XP055757253, Retrieved from the Internet: URL:https://doi.org/10.1002/prac.19893310514, Trihalogenation of pyrazole to get compound 3d, Selektive partielle dehalogenierungen of 3d to 6d; figure 2

WO-A1-2012030922
US-A1-2015291572
WO-A1-2017059966

(57) В изобретении описаны новые способы синтеза 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты из пиразола или производных пиразола. Также в данном изобретении описаны новые промежуточные соединения реакции.

B1

046882

046882 B1

Перекрестная ссылка на родственную заявку

Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 62/916840, поданный 18 октября 2019 г., и предварительной заявки на патент США № 62/982248, поданной 27 февраля 2020 г.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение направлено на новые способы синтеза 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты. Соединения, полученные с помощью способов, раскрытых в данном документе, применимы для получения определенных антралиламидных соединений, которые представляют интерес как инсектициды, такие как, например, инсектициды хлорантранилипрол и циантранилипрол.

Уровень техники

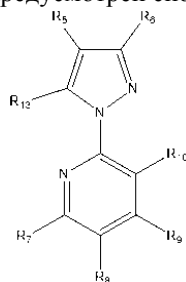
Традиционным способом получения 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты свойственны некоторые производственные проблемные вопросы, такие как технологичность, вредное воздействие на окружающую среду, высокие издержки, реакционная способность реагентов и необходимое специализированное оборудование.

Настоящее изобретение предусматривает новые способы, применимые для получения 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты и ее производных. Способы согласно настоящему изобретению обладают рядом преимуществ по сравнению с предыдущими способами, и они включают повышение общего выхода, снижение затрат, устранение необходимости разделения смешанных растворителей, уменьшение количества отходов, упрощение эксплуатации и снижение технологических рисков.

С помощью раскрытых способов обеспечивается общий выход, составляющий приблизительно 50%, причем с использованием коммерчески доступных и простых в использовании реагентов.

Краткое описание

В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы VI

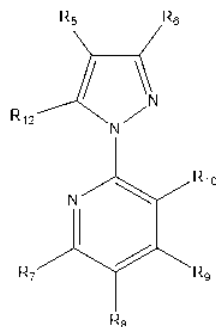


(формула VI),

где каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена и R₁₃ представляет собой органическую кислоту, при этом способ включает:

I) формирование смеси, содержащей:

A) соединение формулы V



(формула V),

где каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена;

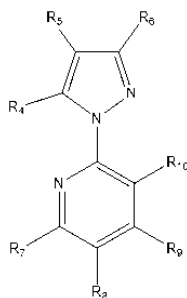
R₁₂ выбран из простого эфира, сложного эфира и нитрила и

где соединение формулы V получают в соответствии со способом, включающим:

i) формирование смеси, содержащей:

a) соединение формулы III

046882

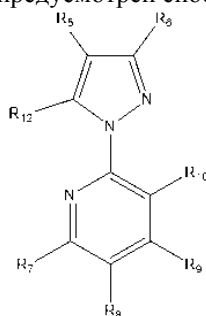


(формула III),

где каждый из R₄-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена и где по меньшей мере один из R₄, R₅ и R₆ представляет собой водород;

- b) первый растворитель;
- c) второй растворитель;
- d) соединение, содержащее металл, и
- e) необязательно добавку; и
- ii) обеспечение реакции в смеси, и
- V) гидроксид металла; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

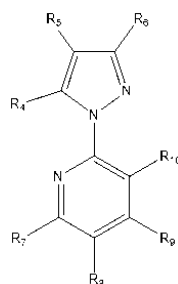
В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы V



(формула V),

где каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена и R₁₂ выбран из простого эфира, сложного эфира и нитрила, при этом способ включает:

- I) формирование смеси, содержащей:
- A) соединение формулы III



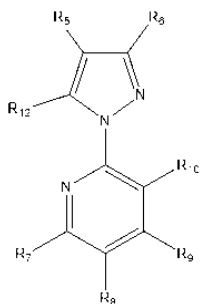
(формула III),

где R₄ представляет собой галоген и каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена;

- V) первый растворитель;
- C) второй растворитель;
- D) соединение, содержащее металл, и
- E) необязательно добавку; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

В одном аспекте в данном документе предусмотрено соединение формулы V

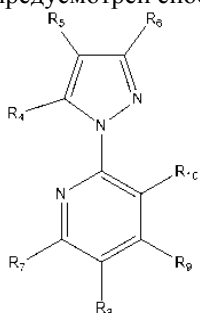
046882



(формула V),

где R₅ представляет собой водород;
каждый из R₆ и R₁₀ независимо представляет собой галоген;
каждый из R₇-R₉ независимо выбран из водорода и галогена и
R₁₂ представляет собой нитрил.

В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы III

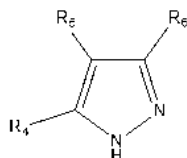


(формула III),

где каждый из R₄-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена; и
где по меньшей мере один из R₄, R₅ и R₆ представляет собой водород, при этом способ включает:

I) формирование смеси, содержащей:

A) соединение формулы II

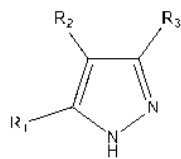


(формула II),

где каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из водорода и галогена;
где по меньшей мере один из R₄, R₅ и R₆ представляет собой водород и
где соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим:

i) формирование смеси, содержащей:

a) соединение формулы I



(формула I),

где каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо представляет собой галоген;

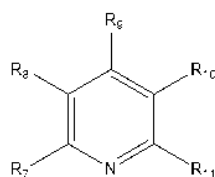
b) необязательно дегалогенирующий реагент;

c) восстановитель и

d) растворитель; и

ii) обеспечение реакции в смеси;

B) соединение формулы IV

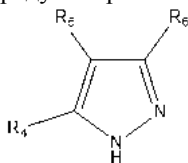


(формула IV),

где каждый из R₇-R₁₁ независимо выбран из водорода и галогена;

- С) растворитель;
 D) неорганическое основание и
 E) необязательно добавку; и
 II) обеспечение реакции в смеси.

В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы II



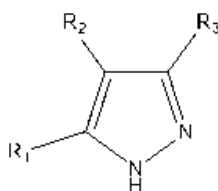
(формула II),

где каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из водорода и галогена и

где по меньшей мере один из R₄, R₅ и R₆ представляет собой водород, при этом способ включает:

I) формирование смеси, содержащей:

A) соединение формулы I



(формула I),

где каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо представляет собой галоген и

где соединение формулы I получают в соответствии со способом, включающим:

i) формирование смеси, содержащей:

a) пиразол или производное пиразола;

b) галогенирующий реагент;

c) воду;

d) необязательно растворитель и

e) необязательно неорганическое основание; и

ii) обеспечение реакции в смеси;

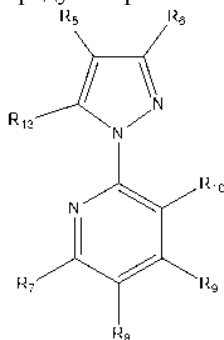
V) необязательно дегалогенирующий реагент;

C) восстановитель и

D) растворитель; и

II) обеспечение реакции в смеси.

В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы VI



(формула VI),

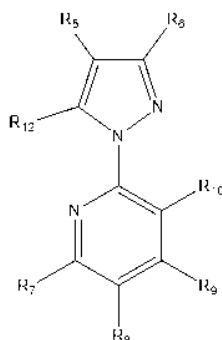
где каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена и

R₁₃ представляет собой органическую кислоту, при этом способ включает:

I) формирование смеси, содержащей:

A) соединение формулы V

046882



(формула V),

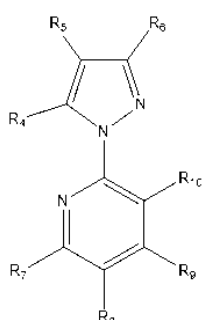
где каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена;

R₁₂ выбран из простого эфира, сложного эфира и нитрила; и

где соединение формулы V получают в соответствии со способом, включающим:

i) формирование смеси, содержащей:

a) соединение формулы III



(формула III),

где каждый из R₄-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена и где по меньшей мере один из R₄, R₅ и R₆ представляет собой водород;

b) цианистый реагент;

c) растворитель;

d) соединение, содержащее металл, и

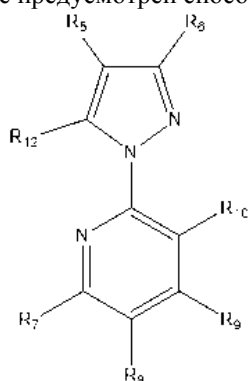
e) необязательно добавку; и

ii) обеспечение реакции в смеси; и

B) кислоту; и

II) обеспечение реакции в смеси.

В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы V



(формула V),

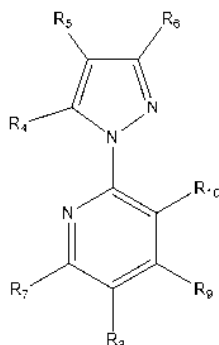
где каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена; и

R₁₂ выбран из простого эфира, сложного эфира и нитрила, при этом способ включает:

I) формирование смеси, содержащей:

A) соединение формулы III,

046882



(формула III),

где R₄ представляет собой галоген и каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена;

B) цианистый реагент;

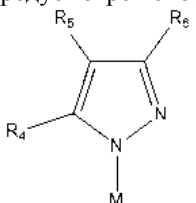
C) растворитель;

D) соединение, содержащее металл, и

E) необязательно добавку; и

II) обеспечение реакции в смеси.

В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы II-A



(формула II-A),

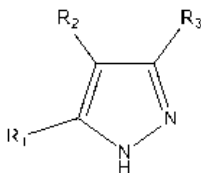
где M выбран из щелочных металлов и щелочно-земельных металлов;

каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из водорода и галогена и

где по меньшей мере один из R₄, R₅ и R₆ представляет собой водород, при этом способ включает:

I) формирование смеси, содержащей:

A) соединение формулы I



(формула I),

где каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо представляет собой галоген и

где соединение формулы I получают в соответствии со способом, включающим:

i) формирование смеси, содержащей:

a) пиразол или производное пиразола;

b) галогенирующий реагент;

c) воду;

d) необязательно растворитель и

e) необязательно неорганическое основание; и

ii) обеспечение реакции в смеси;

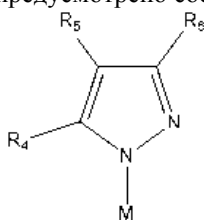
B) необязательно дегалогенирующий реагент;

C) восстановитель и

D) растворитель; и

II) обеспечение реакции в смеси.

В одном аспекте в данном документе предусмотрено соединение формулы II-A



(формула II-A),

где M выбран из щелочных металлов и щелочно-земельных металлов;

каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из водорода и галогена и где по меньшей мере один из R_4 , R_5 и R_6 представляет собой водород.

Подробное описание настоящего изобретения

Используемые в данном документе термины "предусматривает", "предусматривающий", "включает", "включающий", "имеет", "имеющий", "содержит", "содержащий", "характеризующийся" или любые другие их вариации предназначены охватывать неисключительное включение с учетом любого явно указанного ограничения. Например, композиция, смесь, процесс или способ, которые предусматривают перечень элементов, необязательно ограничены только этими элементами, а могут включать другие элементы, явно не перечисленные или не свойственные для таких композиций, смеси, процесса или способа.

Переходная фраза "состоящий из" исключает любые неуказанные элемент, стадию или ингредиент. Если упомянутая фраза присутствует в пункте формулы изобретения, она будет ограничивать включение в пункт формулы изобретения материалов, отличных от тех, которые указаны, за исключением примесей, обычно ассоциированных с ними. Если фраза "состоящий из" появляется в формулировке отличительной части формулы изобретения, а не непосредственно после ограничительной части, она ограничивает только элемент, приведенный в этой формулировке; другие элементы в целом не исключаются из пункта формулы изобретения.

Переходная фраза "по сути состоящий из" применяется для определения композиции или способа, которые включают материалы, стадии, характерные особенности, компоненты или элементы в дополнение к тем, которые в буквальном смысле раскрыты, при условии, что такие дополнительные материалы, стадии, характерные особенности, компоненты или элементы существенно не влияют на основную(основные) и новую(новые) характеристику(характеристики) заявленного изобретения. Термин "по сути состоящий из" является компромиссным вариантом между "содержащий" и "состоящий из".

Если изобретение или его часть определяются с помощью открытого термина, такого как "содержащий", должно быть понятно, что (если не указано иное) описание следует интерпретировать как описание такого изобретения с использованием терминов "по сути состоящий из" или "состоящий из".

Кроме того, если явно не указано иное, "или" относится к включающему "или", а не к исключающему "или". Например, условие А или В удовлетворяется любым из следующего: А является истинным (или присутствует), а В является ложным (или не присутствует), А является ложным (или не присутствует), а В является истинным (или присутствует) и оба из А и В являются истинными (или присутствуют).

Кроме того, элемент или компонент по настоящему изобретению в форме единственного числа рассматривается как не ограничивающий в отношении числа представлений (т.е. повторений) элемента или компонента. Следовательно, форму единственного числа следует считать такой, которая включает один или по меньшей мере один элемент или компонент, причем форма единственного числа элемента или компонента также включает форму множественного числа, если очевидно, что число не должно быть единственным.

Применяемый в данном документе термин "приблизительно" означает плюс или минус 10% от указанного значения.

Термин "галоген", либо сам по себе, либо в составных словах, таких как "галогеналкил", включает атомы фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, при использовании в составных словах, таких как "галогеналкил", указанный алкил может быть частично или полностью замещен атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или разными.

Если группа содержит заместитель, который может представлять собой водород, например R^4 , то в случае, когда данный заместитель является водородом, следует понимать, что он является эквивалентным указанной группе, которая является незамещенной.

Термин "органическое основание" включает без ограничения аминосоединения (например, первичные, вторичные и третичные амины), гетероциклы, в том числе азотсодержащие гетероциклы, и гидроксид аммония.

Термин "неорганическое основание" включает без ограничения неорганические соединения, обладающие способностью вступать в реакцию с кислотами или нейтрализовать их с образованием солей, таких как, например, соли металлов - гидроксид, карбонат, бикарбонат и фосфат.

Термин "галогенирующий реагент" включает без ограничения галогены и неорганические соединения, такие как, например, бром, NBS и 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоин.

Термин "катализатор фазового переноса" включает соединения, которые способствуют переходу реагента из одной фазы в другую фазу, где происходит реакция. Межфазный катализ относится к ускорению реакции при добавлении катализатора фазового переноса.

Термин "сложный эфир" включает без ограничения функциональную группу, содержащую сложноэфирную связь ($C(=O)-O-$). В некоторых аспектах функциональная группа, содержащая сложноэфирную связь, представляет собой алкил (или циклоалкил), содержащий от одного до восьми атомов углерода, например, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 1-метилгептил (метил) и т.д.

Термин "простой эфир" включает без ограничения функциональную группу, содержащую простую эфирную связь ($C-O-C$).

Термин "нитрил" включает без ограничения функциональную группу, содержащую нитрильную

связь (-C≡N).

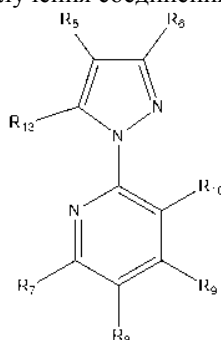
Термин "карбоновая кислота" включает без ограничения функциональную группу, содержащую карбоксильную связь (C(=O)-OH).

Термин "органическая кислота" включает без ограничения функциональную группу, которая придает кислотность и состоит из атомов, выбранных из углерода, азота, кислорода, и водорода.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде одного или нескольких стереоизомеров. Различные стереоизомеры включают энантиомеры, диастереоизомеры, атропоизомеры и геометрические изомеры. Специалист в данной области поймет, что один стереоизомер может быть более активным и/или может проявлять благоприятные эффекты, будучи обогащенным относительно другого(их) стереоизомера(ов) или будучи отделенным от другого(их) стереоизомера(ов). Кроме того, специалисту в данной области известно, как отделять, обогащать и/или селективно получать указанные стереоизомеры.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают следующее.

Вариант осуществления 1. Способ получения соединения формулы VI



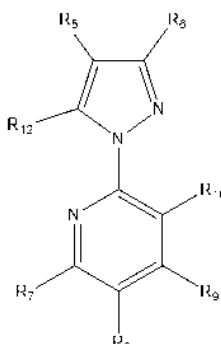
(формула VI),

где каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена и

R₁₃ представляет собой органическую кислоту, при этом способ включает:

I) формирование смеси, содержащей:

A) соединение формулы V



(формула V),

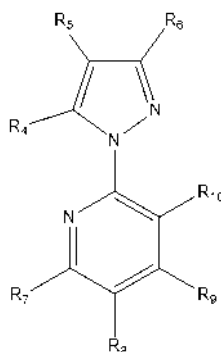
где каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена;

R₁₂ выбран из простого эфира, сложного эфира и нитрила и

где соединение формулы V получают в соответствии со способом, включающим:

i) формирование смеси, содержащей:

a) соединение формулы III



(формула III),

где каждый из R₄-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена и где по меньшей мере один из R₄, R₅ и R₆ представляет собой водород;

- b) первый растворитель;
- c) второй растворитель;
- d) соединение, содержащее металл, и
- e) необязательно добавку; и
- ii) обеспечение реакции в смеси; и
- B) гидроксид металла; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 2. Способ по варианту осуществления 1, где гидроксид металла выбран из гидроксида щелочного металла, гидроксида щелочно-земельного металла и их комбинаций.

Вариант осуществления 3. Способ по варианту осуществления 2, где гидроксид щелочного металла выбран из гидроксида лития, гидроксида натрия и гидроксида калия.

Вариант осуществления 4. Способ по варианту осуществления 2, где гидроксид щелочно-земельного металла выбран из гидроксида кальция и гидроксида бария.

Вариант осуществления 5. Способ по варианту осуществления 1, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 90°C.

Вариант осуществления 6. Способ по варианту осуществления 1, где соединение, содержащее металл, выбрано из реагента Гриньяра и литийсодержащего соединения.

Вариант осуществления 7. Способ по варианту осуществления 6, где реагент Гриньяра выбран из MeMgCl , $i\text{PrMgCl}$, $i\text{PrMgBr}$, EtMgCl и их комбинаций.

Вариант осуществления 8. Способ по варианту осуществления 7, где реагент Гриньяра представляет собой $i\text{PrMgBr}$.

Вариант осуществления 9. Способ по варианту осуществления 6, где литийсодержащее соединение представляет собой $n\text{BuLi}$.

Вариант осуществления 10. Способ по варианту осуществления 1, где первый растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.

Вариант осуществления 11. Способ по варианту осуществления 10, где первый растворитель представляет собой THF.

Вариант осуществления 12. Способ по варианту осуществления 1, где второй растворитель выбран из диметилкарбоната, N,N-диметилацетамида и их комбинаций.

Вариант осуществления 13. Способ по варианту осуществления 12, где второй растворитель представляет собой диметилкарбонат.

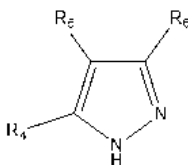
Вариант осуществления 14. Способ по варианту осуществления 1, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 60°C.

Вариант осуществления 15. Способ по варианту осуществления 14, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 30°C.

Вариант осуществления 16. Способ по варианту осуществления 1, где каждый из R_4 , R_5 и R_6 формулы III независимо представляет собой водород.

Вариант осуществления 17. Способ по варианту осуществления 1, где соединение формулы III получают в соответствии со способом, включающим:

- I) формирование смеси, содержащей:
- A) соединение формулы II

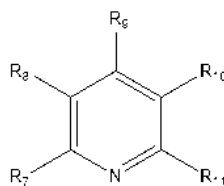


(формула II),

где каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из водорода и галогена и

где по меньшей мере один из R_4 , R_5 и R_6 представляет собой водород;

B) соединение формулы IV



(формула IV),

где каждый из R_7 - R_{11} независимо выбран из водорода и галогена;

- С) растворитель;
- Д) неорганическое основание и
- Е) необязательно добавку; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 18. Способ по варианту осуществления 17, где неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, порошкообразного гидроксида калия, карбоната калия, карбоната натрия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного трет-бутоксида калия и их комбинаций.

Вариант осуществления 19. Способ по варианту осуществления 17, где растворитель выбран из толуола, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, N-метил-2-пирролидона, NMP, сульфолана, триглима, диглима и их комбинаций.

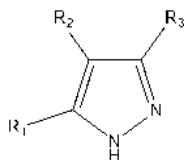
Вариант осуществления 20. Способ по варианту осуществления 17, где добавка выбрана из йодида калия, катализатора фазового переноса и их комбинаций.

Вариант осуществления 21. Способ по варианту осуществления 17, где катализатор фазового переноса выбран из бутиламмония хлорида, тетрабутиламмония бромиды, аликват-336, 18-краун-6 и их комбинаций.

Вариант осуществления 22. Способ по варианту осуществления 17, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 140 до приблизительно 200°C.

Вариант осуществления 23. Способ по варианту осуществления 17, где соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим:

- I) формирование смеси, содержащей:
- А) соединение формулы I



(формула I),

где каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо представляет собой галоген;

- В) необязательно дегалогенирующий реагент;
- С) восстановитель и
- Д) растворитель; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 24. Способ по варианту осуществления 23, где растворитель выбран из уксусной кислоты, воды, толуола, п-дихлорбензола, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, сульфолана, N-метил-2-пирролидона (NMP) и их комбинаций.

Вариант осуществления 25. Способ по варианту осуществления 23, где восстановитель выбран из сульфита натрия, бисульфита натрия, гипосульфита натрия, тиосульфата натрия, гидросульфида натрия, сульфата натрия и их комбинаций.

Вариант осуществления 26. Способ по варианту осуществления 23, где дегалогенирующий реагент выбран из йодида натрия, йода, йодида калия, тетра-н-бутиламмония йодида и их комбинаций.

Вариант осуществления 27. Способ по варианту осуществления 23, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 100 до приблизительно 180°C.

Вариант осуществления 28. Способ по варианту осуществления 23, где соединение формулы I получают в соответствии со способом, включающим:

- I) формирование смеси, содержащей:
- А) пиразол или производное пиразола;
- В) галогенирующий реагент;
- С) воду;
- Д) необязательно растворитель и
- Е) необязательно неорганическое основание; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 29. Способ по варианту осуществления 28, где галогенирующий реагент включает:

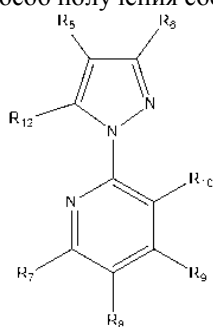
- А) реагент, выбранный из бромоводорода, брома, N-бромсукцинимиды, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, бромиды натрия, бромиды калия и их комбинаций; и
- В) необязательно перекись водорода.

Вариант осуществления 30. Способ по варианту осуществления 28, где неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного аце-

тата натрия и их комбинаций.

Вариант осуществления 31. Способ по варианту осуществления 28, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 70°C.

Вариант осуществления 32. Способ получения соединения формулы V



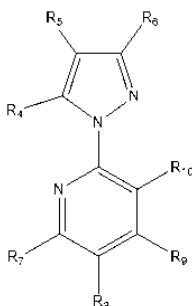
(формула V),

где каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена и

R₁₂ выбран из простого эфира, сложного эфира и нитрила, при этом способ включает:

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы III



(формула III),

где R₄ представляет собой галоген и

каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена;

B) первый растворитель;

C) второй растворитель;

D) соединение, содержащее металл, и

E) необязательно добавку; и

II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 33. Способ по варианту осуществления 32, где соединение, содержащее металл, выбрано из реагента Гриньяра и литийсодержащего соединения.

Вариант осуществления 34. Способ по варианту осуществления 33, где реагент Гриньяра выбран из MeMgCl, iPrMgCl, iPrMgBr, EtMgCl и их комбинаций.

Вариант осуществления 35. Способ по варианту осуществления 34, где реагент Гриньяра представляет собой iPrMgBr.

Вариант осуществления 36. Способ по варианту осуществления 33, где литийсодержащее соединение представляет собой nBuLi.

Вариант осуществления 37. Способ по варианту осуществления 32, где первый растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.

Вариант осуществления 38. Способ по варианту осуществления 37, где первый растворитель представляет собой THF.

Вариант осуществления 39. Способ по варианту осуществления 32, где второй растворитель выбран из диметилкарбоната, N,N-диметилацетамида и их комбинаций.

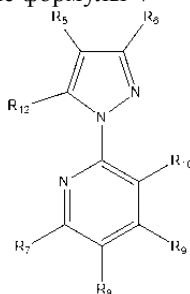
Вариант осуществления 40. Способ по варианту осуществления 39, где второй растворитель представляет собой диметилкарбонат.

Вариант осуществления 41. Способ по варианту осуществления 32, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 60°C.

Вариант осуществления 42. Способ по варианту осуществления 41, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 30°C.

Вариант осуществления 43. Способ по варианту осуществления 32, где каждый из R₄, R₅ и R₆ формулы III независимо представляет собой водород.

Вариант осуществления 44. Соединение формулы V



(формула V),

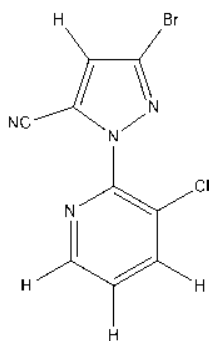
где R₅ представляет собой водород;

каждый из R₆ и R₁₀ независимо представляет собой галоген;

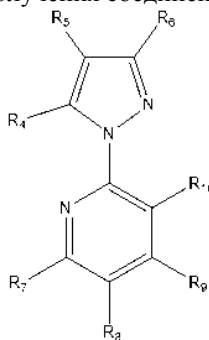
каждый из R₇-R₉ независимо выбран из водорода и галогена и

R₁₂ представляет собой нитрил.

Вариант осуществления 45. Соединение по варианту осуществления 44, где соединение представляет собой



Вариант осуществления 46. Способ получения соединения формулы III



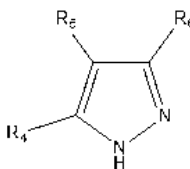
(формула III),

где каждый из R₄-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена и

где по меньшей мере один из R₄, R₅ и R₆ представляет собой водород, при этом способ включает:

I) формирование смеси, содержащей:

A) соединение формулы II



(формула II),

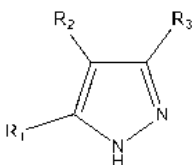
где каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из водорода и галогена;

где по меньшей мере один из R₄, R₅ и R₆ представляет собой водород и

где соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим:

i) формирование смеси, содержащей:

a) соединение формулы I



(формула I),

где каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо представляет собой галоген;

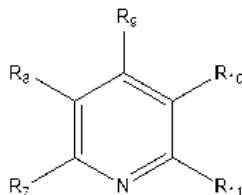
b) необязательно дегалогенирующий реагент;

c) восстановитель и

d) растворитель; и

ii) обеспечение реакции в смеси;

B) соединение формулы IV



(формула IV),

где каждый из R_7 - R_{11} независимо выбран из водорода и галогена;

C) растворитель;

D) неорганическое основание и

E) необязательно добавку; и

II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 47. Способ по варианту осуществления 46, где неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, порошкообразного гидроксида калия, карбоната калия, карбоната натрия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного трет-бутоксид калия и их комбинаций.

Вариант осуществления 48. Способ по варианту осуществления 46, где растворитель C) выбран из толуола, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, N-метил-2-пирролидона, NMP, сульфолана, диглима, триглима и их комбинаций.

Вариант осуществления 49. Способ по варианту осуществления 46, где добавка выбрана из йодида калия, катализатора фазового переноса и их комбинаций.

Вариант осуществления 50. Способ по варианту осуществления 49, где катализатор фазового переноса выбран из бутиламмония хлорида, тетрабутиламмония бромид, аликват-336, 18-краун-6 и их комбинаций.

Вариант осуществления 51. Способ по варианту осуществления 46, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 140°C до приблизительно 200°C.

Вариант осуществления 52. Способ по варианту осуществления 46, где растворитель d) выбран из уксусной кислоты, воды, толуола, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида и их комбинаций.

Вариант осуществления 53. Способ по варианту осуществления 46, где восстановитель выбран из сульфита натрия, бисульфита натрия, гипосульфита натрия, тиосульфата натрия, гидросульфида натрия, сульфата натрия и их комбинаций.

Вариант осуществления 54. Способ по варианту осуществления 46, где дегалогенирующий реагент выбран из йодида натрия, йода, йодида калия, тетра-н-бутиламмония йодида и их комбинаций.

Вариант осуществления 55. Способ по варианту осуществления 46, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 100 до приблизительно 180°C.

Вариант осуществления 56. Способ по варианту осуществления 46, где соединение формулы I получают в соответствии со способом, включающим:

I) формирование смеси, содержащей:

A) пиразол или производное пиразола;

B) галогенирующий реагент;

C) воду и

D) необязательно растворитель и

E) необязательно неорганическое основание; и

II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 57. Способ по варианту осуществления 56, где галогенирующий реагент включает:

A) реагент, выбранный из бромоводорода, брома, N-бромсукцинимид, 1,3-дибром-5,5-

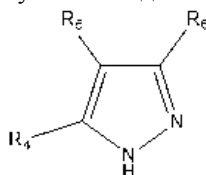
диметилгилгидантоина, бромида натрия, бромида калия и их комбинаций; и

В) необязательно перекись водорода.

Вариант осуществления 58. Способ по варианту осуществления 56, где неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного ацетата натрия и их комбинаций.

Вариант осуществления 59. Способ по варианту осуществления 56, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 70°C.

Вариант осуществления 60. Способ получения соединения формулы II



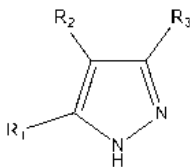
(формула II),

где каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из водорода и галогена и

где по меньшей мере один из R₄, R₅ и R₆ представляет собой водород, при этом способ включает:

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы I



(формула I),

где каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо представляет собой галоген и

где соединение формулы I получают в соответствии со способом, включающим:

i) формирование смеси, содержащей:

a) пиразол или производное пиразола;

b) галогенирующий реагент;

c) воду;

d) необязательно растворитель и

e) необязательно неорганическое основание; и

ii) обеспечение реакции в смеси;

В) необязательно дегалогенирующий реагент;

С) восстановитель и

D) растворитель; и

II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 61-I. Способ по варианту осуществления 60, где растворитель в d) выбран из алканов, простых эфиров, галогенированных растворителей, сложных эфиров, воды и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления галогенированный растворитель выбран из дихлорметана, метилхлорида, трихлорэтилена и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления растворитель класса сложных эфиров выбран из бутилацетата, втор-бутилацетата, трет-бутилацетата и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления растворителем является растворитель класса простых эфиров, выбранный из метил-трет-бутилового эфира (МТБЕ), диэтилового эфира (Et₂O) и их комбинаций.

Вариант осуществления 61-II. Способ по варианту осуществления 60, где растворитель D) выбран из уксусной кислоты, воды, толуола, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида и их комбинаций.

Вариант осуществления 62. Способ по варианту осуществления 60, где восстановитель выбран из сульфита натрия, бисульфита натрия, гипосульфита натрия, тиосульфата натрия, гидросульфида натрия, сульфата натрия и их комбинаций.

Вариант осуществления 63. Способ по варианту осуществления 60, где дегалогенирующий реагент выбран из йодида натрия, йода, йодида калия, тетра-н-бутиламмония йодида и их комбинаций.

Вариант осуществления 64. Способ по варианту осуществления 60, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 100 до приблизительно 180°C.

Вариант осуществления 65. Способ по варианту осуществления 60, где галогенирующий реагент включает

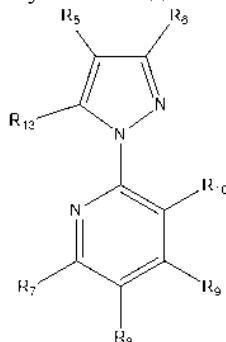
A) реагент, выбранный из бромоводорода, брома, N-бромсукцинимиды, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, бромида натрия, бромида калия и их комбинаций; и

В) необязательно перекись водорода.

Вариант осуществления 66. Способ по варианту осуществления 60, где неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного ацетата натрия и их комбинаций.

Вариант осуществления 67. Способ по варианту осуществления 60, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0С до приблизительно 70°С.

Вариант осуществления 68. Способ получения соединения формулы VI

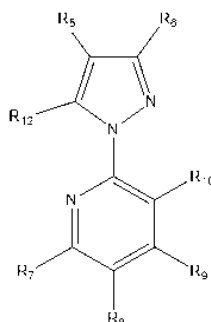


(формула VI),

где каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена и R₁₃ представляет собой органическую кислоту, при этом способ включает:

I) формирование смеси, содержащей:

A) соединение формулы V



(формула V),

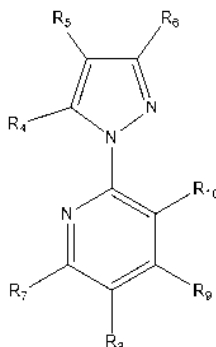
где каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена;

R₁₂ выбран из простого эфира, сложного эфира и нитрила и

где соединение формулы V получают в соответствии со способом, включающим:

i) формирование смеси, содержащей:

a) соединение формулы III



(формула III),

где каждый из R₄-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена и где по меньшей мере один из R₄, R₅ и R₆ представляет собой водород;

b) цианистый реагент;

c) растворитель;

d) соединение, содержащее металл, и

e) необязательно добавку; и

ii) обеспечение реакции в смеси; и

B) кислоту; и

II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 69. Способ по варианту осуществления 68, где кислота выбрана из H₂SO₄,

HCl и их комбинаций.

Вариант осуществления 70. Способ по варианту осуществления 68, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 50 до приблизительно 100°C.

Вариант осуществления 71. Способ по варианту осуществления 68, где соединение, содержащее металл, представляет собой катализатор на основе переходного металла.

Вариант осуществления 72. Способ по варианту осуществления 71, где катализатор на основе переходного металла представляет собой йодид меди.

Вариант осуществления 73. Способ по варианту осуществления 68, где цианистый реагент выбран из цианида натрия, цианида меди(I), цианида цинка и их комбинаций.

Вариант осуществления 74. Способ по варианту осуществления 73, где цианистый реагент представляет собой цианид натрия.

Вариант осуществления 75. Способ по варианту осуществления 68, где растворитель выбран из N-метил-2-пирролидона (NMP), ацетонитрила, диглима, триглима, этиленгликоля, пропиленгликоля, этанола, изобутанола, спиртов и сульфолана, диметилкарбоната, N,N-диметилацетамида и их комбинаций.

Вариант осуществления 76. Способ по варианту осуществления 75, где растворитель представляет собой N,N-диметилацетамид или диглим.

Вариант осуществления 77. Способ по варианту осуществления 68, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 120 до приблизительно 150°C.

Вариант осуществления 78. Способ по варианту осуществления 77, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 130 до приблизительно 140°C.

Вариант осуществления 79. Способ по варианту осуществления 68, где добавка выбрана из йодида калия, катализатора фазового переноса и их комбинаций.

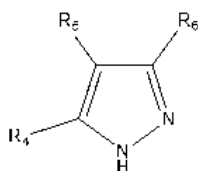
Вариант осуществления 80. Способ по варианту осуществления 79, где добавка представляет собой йодид калия.

Вариант осуществления 81. Способ по варианту осуществления 68, где каждый из R₄, R₅ и R₆ формулы III независимо представляет собой водород.

Вариант осуществления 82. Способ по варианту осуществления 68, где соединение формулы III получают в соответствии со способом, включающим:

I) формирование смеси, содержащей:

A) соединение формулы II

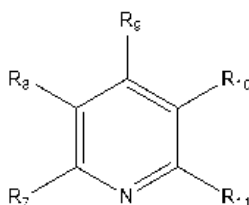


(формула II),

где каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из водорода и галогена и

где по меньшей мере один из R₄, R₅ и R₆ представляет собой водород;

B) соединение формулы IV



(формула IV),

где каждый из R₇-R₁₁ независимо выбран из водорода и галогена;

C) растворитель;

D) неорганическое основание и

E) необязательно добавку; и

II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 83. Способ по варианту осуществления 82, где неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, порошкообразного гидроксида калия, карбоната калия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного трет-бутоксид калия и их комбинаций.

Вариант осуществления 84. Способ по варианту осуществления 82, где растворитель выбран из толуола, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, N-метил-2-пирролидона и их комбинаций.

Вариант осуществления 85. Способ по варианту осуществления 82, где добавка выбрана из йодида калия, катализатора фазового переноса и их комбинаций.

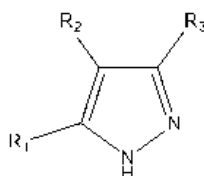
Вариант осуществления 86. Способ по варианту осуществления 85, где катализатор фазового переноса выбран из бутиламмония хлорида, тетрабутиламмония бромиды, аликват-336, 18-краун-6 и их комбинаций.

Вариант осуществления 87. Способ по варианту осуществления 82, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 140 до приблизительно 200°C.

Вариант осуществления 88. Способ по варианту осуществления 82, где соединение формулы II получено в соответствии со способом, включающим:

I) формирование смеси, содержащей:

A) соединение формулы I



(формула I),

где каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо представляет собой галоген;

B) необязательно дегалогенирующий реагент;

C) восстановитель и

D) растворитель; и

II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 89. Способ по варианту осуществления 88, где растворитель выбран из уксусной кислоты, воды, толуола, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида и их комбинаций.

Вариант осуществления 90. Способ по варианту осуществления 88, где восстановитель выбран из сульфата натрия, бисульфата натрия, гипосульфата натрия, тиосульфата натрия, гидросульфиды натрия, сульфата натрия и их комбинаций.

Вариант осуществления 91. Способ по варианту осуществления 88, где дегалогенирующий реагент выбран из йодида натрия, йода, йодида калия, тетра-н-бутиламмония йодида и их комбинаций.

Вариант осуществления 92. Способ по варианту осуществления 88, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 100 до приблизительно 180°C.

Вариант осуществления 93. Способ по варианту осуществления 88, где соединение формулы I получают в соответствии со способом, включающим:

I) формирование смеси, содержащей:

A) пиразол или производное пиразола;

B) галогенирующий реагент;

C) воду;

D) необязательно растворитель и

E) необязательно неорганическое основание; и

II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 94. Способ по варианту осуществления 93, где галогенирующий реагент включает

A) реагент, выбранный из бромоводорода, брома, N-бромсукцинимиды, 1,3-дибром-5,5-диметилгилдигантоина, бромиды натрия, бромиды калия и их комбинаций; и

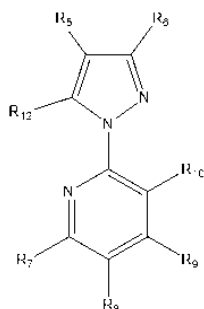
B) необязательно перекись водорода.

Вариант осуществления 95. Способ по варианту осуществления 93, где неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного ацетата натрия и их комбинаций.

Вариант осуществления 95-I. Способ по варианту осуществления 93, где растворитель выбран из алканов, простых эфиров, галогенированных растворителей, сложных эфиров, воды и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления галогенированный растворитель выбран из дихлорметана, метилхлорида, трихлорэтилена и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления растворитель класса сложных эфиров выбран из бутилацетата, втор-бутилацетата, трет-бутилацетата и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления растворителем является растворитель класса простых эфиров, выбранный из метил-трет-бутилового эфира (MTBE), диэтилового эфира (Et₂O) и их комбинаций.

Вариант осуществления 96. Способ по варианту осуществления 93, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 70°C.

Вариант осуществления 97. Способ получения соединения формулы V

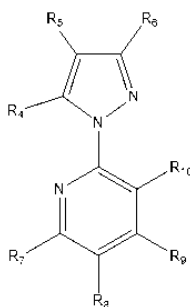


(формула V),

где каждый из R_5 - R_{10} независимо выбран из водорода и галогена и R_{12} выбран из простого эфира, сложного эфира и нитрила, при этом способ включает:

I) формирование смеси, содержащей:

A) соединение формулы III



(формула III),

где R_4 представляет собой галоген и каждый из R_5 - R_{10} независимо выбран из водорода и галогена;

B) цианистый реагент;

C) растворитель;

D) соединение, содержащее металл, и

E) необязательно добавку; и

II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 98. Способ по варианту осуществления 97, где соединение, содержащее металл, представляет собой катализатор на основе переходного металла.

Вариант осуществления 99. Способ по варианту осуществления 98, где катализатор на основе переходного металла выбран из йодида меди, бромид меди, оксида меди и их комбинаций.

Вариант осуществления 100. Способ по варианту осуществления 99, где катализатор на основе переходного металла представляет собой йодид меди.

Вариант осуществления 101. Способ по варианту осуществления 97, где цианистый реагент выбран из цианида натрия, цианида меди(I), цианида цинка и их комбинаций.

Вариант осуществления 102. Способ по варианту осуществления 101, где цианистый реагент представляет собой цианид натрия.

Вариант осуществления 103. Способ по варианту осуществления 97, где растворитель выбран из N-метил-2-пирролидона (NMP), ацетонитрила, диглима, триглима, этиленгликоля, пропиленгликоля, этанола, изобутанола, спиртов и сульфолана, диметилкарбоната, N,N-диметилацетамида и их комбинаций.

Вариант осуществления 104. Способ по варианту осуществления 103, где растворитель представляет собой N,N-диметилацетамид или диглим.

Вариант осуществления 105. Способ по варианту осуществления 97, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 120 до приблизительно 150°C.

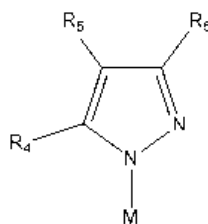
Вариант осуществления 106. Способ по варианту осуществления 105, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 130 до приблизительно 140°C.

Вариант осуществления 107. Способ по варианту осуществления 97, где добавка выбрана из йодида калия, катализатора фазового переноса и их комбинаций.

Вариант осуществления 108. Способ по варианту осуществления 107, где добавка представляет собой йодид калия.

Вариант осуществления 109. Способ по варианту осуществления 97, где каждый из R_4 , R_5 и R_6 формулы III независимо представляет собой водород.

Вариант осуществления 110. Способ получения соединения формулы II-A



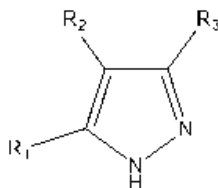
(формула II-A),

где M выбран из щелочных металлов и щелочно-земельных металлов;
каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из водорода и галогена и

где по меньшей мере один из R₄, R₅ и R₆ представляет собой водород, при этом способ включает:

I) формирование смеси, содержащей:

A) соединение формулы I



(формула I),

где каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо представляет собой галоген и

где соединение формулы I получают в соответствии со способом, включающим:

i) формирование смеси, содержащей:

a) пиразол или производное пиразола;

b) галогенирующий реагент;

c) воду и

d) необязательно неорганическое основание; и

ii) обеспечение реакции в смеси;

B) необязательно дегалогенирующий реагент;

C) восстановитель и

D) растворитель; и

II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 111-I. Способ по варианту осуществления 60, где растворитель в d) выбран из алканов, простых эфиров, галогенированных растворителей, сложных эфиров, воды и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления галогенированный растворитель выбран из дихлорметана, метилхлорида, трихлорэтилена и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления растворитель класса сложных эфиров выбран из бутилацетата, втор-бутилацетата, трет-бутилацетата и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления растворителем является растворитель класса простых эфиров, выбранный из метил-трет-бутилового эфира (MTBE), диэтилового эфира (Et₂O) и их комбинаций.

Вариант осуществления 111-II. Способ по варианту осуществления 110, где растворитель D) выбран из уксусной кислоты, воды, толуола, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида и их комбинаций.

Вариант осуществления 112. Способ по варианту осуществления 110, где восстановитель выбран из сульфата натрия, бисульфата натрия, гипосульфата натрия, тиосульфата натрия, гидросульфида натрия, сульфата натрия и их комбинаций.

Вариант осуществления 113. Способ по варианту осуществления 110, где дегалогенирующий реагент выбран из йодида натрия, йода, йодида калия, тетра-н-бутиламмония йодида и их комбинаций.

Вариант осуществления 114. Способ по варианту осуществления 110, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 100 до приблизительно 180°C.

Вариант осуществления 115. Способ по варианту осуществления 110, где галогенирующий реагент включает:

A) реагент, выбранный из бромоводорода, брома, N-бромсукцинимид, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, бромида натрия, бромида калия и их комбинаций; и

B) необязательно перекись водорода.

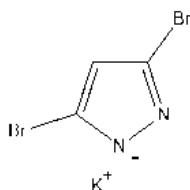
Вариант осуществления 116. Способ по варианту осуществления 110, где неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного ацетата натрия и их комбинаций.

Вариант осуществления 117. Способ по варианту осуществления 110, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 70°C.

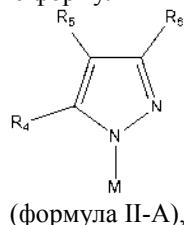
Вариант осуществления 118. Способ по варианту осуществления 110, где M выбран из лития, на-

трия, калия, кальция и магния.

Вариант осуществления 119. Способ по варианту осуществления 110, где соединение формулы II-A представляет собой

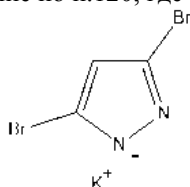


Вариант осуществления 120. Соединение формулы II-A



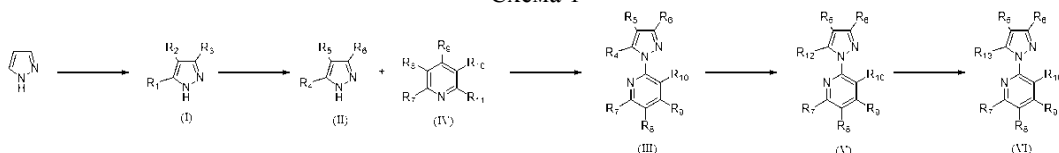
где M выбран из щелочных металлов и щелочно-земельных металлов; каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из водорода и галогена и где по меньшей мере один из R₄, R₅ и R₆ представляет собой водород.

Вариант осуществления 121. Соединение по п.120, где соединение представляет собой



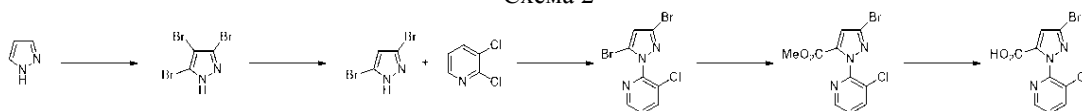
В одном аспекте соединение формулы VI получено в соответствии со способом, представленным на схеме 1. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

Схема 1



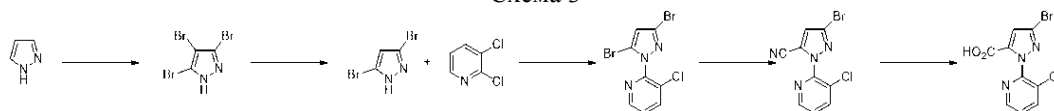
В одном аспекте 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновая кислота получена в соответствии со способом, представленным на схеме 2.

Схема 2



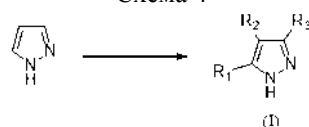
В одном аспекте 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновая кислота получена в соответствии со способом, представленным на схеме 3.

Схема 3



В одном аспекте соединение формулы I получено в соответствии со способом, представленным на схеме 4. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

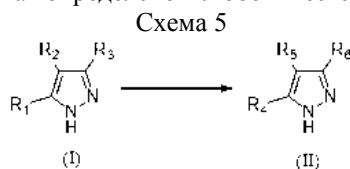
Схема 4



Данный аспект предусматривает обеспечение реакции пиразола с галогенирующим реагентом в воде и необязательно растворителе, а также необязательно в присутствии неорганического основания. В одном варианте осуществления галогенирующий реагент выбран из перекиси водорода/HBr, брома (Br₂), N-бромсукцинимид, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, перекиси водорода/NaBr, перекиси водорода/KBr, перекиси водорода/BBr₂ и их комбинаций. В другом варианте осуществления галогенирующий реагент представляет собой перекись водорода/HBr. В одном варианте осуществления неорганическое

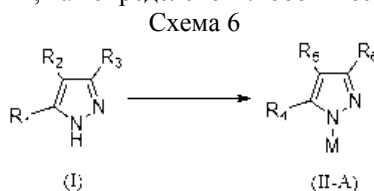
основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного ацетата натрия и их комбинаций. В другом варианте осуществления основание отсутствует. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 70°C. В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 30°C. В еще одном варианте осуществления растворитель выбран из алканов, простых эфиров, галогенированных растворителей, сложных эфиров, воды и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления растворителем является растворитель класса простых эфиров, выбранный из метил-трет-бутилового эфира (МТБЕ), диэтилового эфира (Et₂O) и их комбинаций.

В одном аспекте соединения формулы II получают в соответствии со способом, представленным на схеме 5. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.



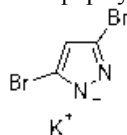
Данный аспект предусматривает обеспечение реакции соединения формулы I с дегалогенирующим реагентом в растворителе в присутствии восстановителя. В одном варианте осуществления растворитель выбран из ароматических растворителей, галогенированных ароматических растворителей и их комбинаций. В одном варианте осуществления растворитель выбран из уксусной кислоты, воды, толуола, N,N-диметилформамида (DMF), N,N-диметилацетамида (DMAc), N-метил-2-пирролидона (NMP), сульфолана и их комбинаций. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой N,N-диметилацетамид (DMAc). В еще одном варианте осуществления растворитель представляет собой сульфолан. В одном варианте осуществления дегалогенирующий реагент выбран из йодида натрия, йода, йодида калия, тетра-н-бутиламмония йодида (ТВАИ) и их комбинаций. В другом варианте осуществления дегалогенирующий реагент представляет собой йодид калия. В одном варианте осуществления восстановитель выбран из сульфита натрия, бисульфита натрия, гипосульфита натрия, тиосульфата натрия, гидросульфида натрия, сульфата натрия и их комбинаций. В другом варианте осуществления восстановитель представляет собой сульфит натрия. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 100 до приблизительно 180°C. В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 160 до приблизительно 180°C.

В одном аспекте соединения формулы II-A получено в соответствии со способом, представленным на схеме 6. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.



В одном варианте осуществления соединения формулы II-A представляет собой соль металла формулы II. В одном варианте осуществления связь между M и N представляет собой ионную связь. В одном варианте осуществления M выбран из щелочных металлов и щелочноземельных металлов. В одном варианте осуществления M выбран из лития, натрия и калия. В другом варианте осуществления M представляет собой калий. В другом варианте осуществления M выбран из кальция и магния.

В одном варианте осуществления соединения формулы II-A представляет собой

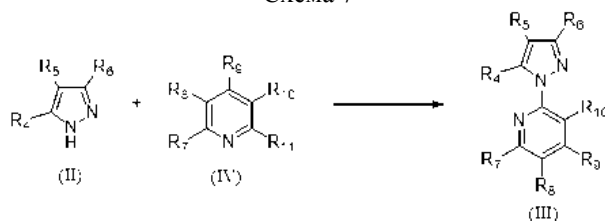


Данный аспект предусматривает обеспечение реакции соединения формулы I с дегалогенирующим реагентом в растворителе в присутствии восстановителя. В одном варианте осуществления растворитель выбран из ароматических растворителей, галогенированных ароматических растворителей и их комбинаций. В одном варианте осуществления растворитель выбран из уксусной кислоты, воды, толуола, N, N-диметилформамида (DMF), N,N-диметилацетамида (DMAc), N-метил-2-пирролидона (NMP), сульфолана и их комбинаций. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой N,N-диметилацетамид (DMAc). В еще одном варианте осуществления растворитель представляет собой сульфолан. В одном варианте осуществления дегалогенирующий реагент выбран из йодида натрия, йода, йодида калия, тетра-н-бутиламмония йодида (ТВАИ) и их комбинаций. В другом варианте осуществления дегалогенирующий реагент представляет собой йодид калия. В одном варианте осуществления восстановитель выбран из сульфита натрия, бисульфита натрия, гипосульфита натрия, тиосульфата натрия, гидросульфида натрия, сульфата натрия и их комбинаций. В другом варианте осуществления восстанови-

тель представляет собой сульфит натрия. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 100 до приблизительно 180°C. В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 160 до приблизительно 180°C.

В одном аспекте соединение формулы III получено в соответствии со способом, представленным на схеме 7. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

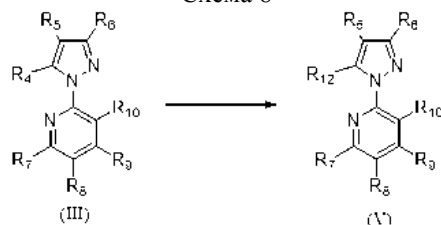
Схема 7



Данный аспект предусматривает стадию смешивания соединения формулы II с соединением формулы IV в растворителе в присутствии неорганического основания и необязательно добавки. В одном варианте осуществления неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, порошкообразного гидроксида калия, карбоната натрия, карбоната калия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного трет-бутоксида калия и их комбинаций. В одном варианте осуществления неорганическое основание представляет собой карбонат натрия. В одном варианте осуществления растворитель выбран из толуола, N,N-диметилформамида (DMF), N,N-диметилацетамида (DMAc), N-метил-2-пирролидона (NMP), сульфолана, диглима, триглима и их комбинаций. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой N,N-диметилацетамид (DMAc). В еще одном варианте осуществления растворитель представляет собой сульфолан. В одном варианте осуществления добавкой является фазовый катализатор, выбранный из хлорида бутиламмония (ТВАС), бромид тетрабутиламмония (ТВАВ), аликват-336, 18-краун-6 и их комбинаций. В другом варианте осуществления фазовый катализатор представляет собой 18-краун-6. В другом варианте осуществления добавка представляет собой йодид калия. В одном варианте осуществления температура реакции варьирует в диапазоне от приблизительно 140 до приблизительно 200°C. В другом варианте осуществления температура находится в диапазоне от приблизительно 155 до приблизительно 175°C.

В одном аспекте соединение формулы V получено в соответствии со способом, представленным на схеме 8. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

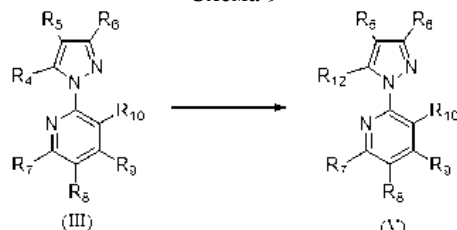
Схема 8



Данный аспект предусматривает смешивание соединения формулы III с диметилкарбонатом (DMC) в растворителе в присутствии основного реагента и необязательно добавки. В одном варианте осуществления основной реагент выбран из MeMgCl, iPrMgCl, iPrMgBr, EtMgCl, nBuLi и их комбинаций. В другом варианте осуществления основной реагент представляет собой iPrMgBr. В одном варианте осуществления растворитель выбран из тетрагидрофурана (THF), толуола, 1,4-диоксана, 2-метилтетрагидрофурана (Me-THF) и их комбинаций. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой THF. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 60°C. В другом варианте осуществления температура находится в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 30°C.

В одном аспекте соединение формулы V получено в соответствии со способом, представленным на схеме 9. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

Схема 9

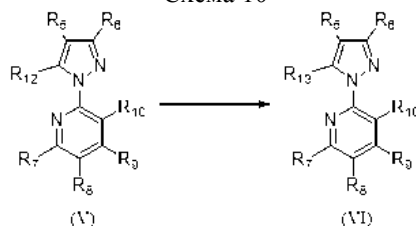


Данный аспект предусматривает смешивание соединения формулы III с цианистым реагентом в апротонном полярном растворителе, таком как N-метил-2-пирролидон (NMP), ацетонитрил, диглим, триглим, этиленгликоль, пропиленгликоль, этанол, изобутанол и спирты, а также сульфолан, диметилкарбо-

нат, N,N-диметилацетамид и их комбинации. В одном аспекте растворитель представляет собой диглим в присутствии медной соли и необязательно добавки. В одном варианте осуществления цианистый реагент выбран из цианида натрия, цианида калия, цианида меди(I), цианида цинка и их комбинаций. В другом варианте осуществления цианистый реагент представляет собой цианид натрия. В одном варианте осуществления соль меди выбрана из йодида меди, бромида меди, оксида меди и их комбинаций. В другом варианте осуществления соль меди представляет собой йодид меди. В одном варианте осуществления добавка представляет собой йодид калия. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 120 до приблизительно 150°C. В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 130 до приблизительно 140°C.

В одном аспекте соединение формулы VI получено в соответствии со способом, представленным на схеме 10. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

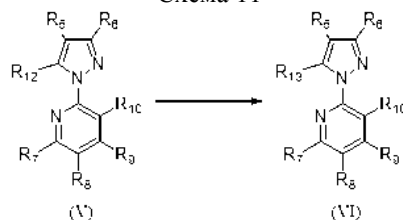
Схема 10



Данный аспект предусматривает обеспечение реакции соединения формулы V с водный раствором гидроксида металла. В одном варианте осуществления гидроксид металла выбран из гидроксида щелочного металла, гидроксида щелочноземельного металла и их комбинаций. В одном варианте осуществления гидроксид щелочного металла выбран из гидроксида лития, гидроксида натрия, гидроксида калия и их комбинаций. В одном варианте осуществления гидроксид щелочноземельного металла выбран из гидроксида кальция, гидроксида бария и их комбинаций. В другом варианте осуществления гидроксид металла представляет собой гидроксид натрия или гидроксид калия. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 90°C. В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 60 до приблизительно 80°C.

В одном аспекте соединение формулы VI получено в соответствии со способом, представленным на схеме 11. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

Схема 11



Данный аспект предусматривает обеспечение реакции 3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-карбонитрила в присутствии водного раствора кислоты. В одном варианте осуществления кислота выбрана из концентрированной H₂SO₄, HCl и их комбинаций. В другом варианте осуществления кислота представляет собой H₂SO₄. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 50°C до приблизительно 100°C. В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 75 до приблизительно 85°C.

Примеры

Без дополнительного уточнения считается, что специалист в данной области с помощью вышеприведенного описания может реализовать настоящее изобретение в его наиболее полном объеме. Поэтому следующие примеры следует рассматривать исключительно как иллюстративные и абсолютно не ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом. Исходный материал для следующих примеров не обязательно должен быть приготовлен посредством определенного подготовительного цикла, процедура которого описана в других примерах. Также следует понимать, что любой численный диапазон, приведенный в данном документе, включает все значения в диапазоне от нижнего значения до верхнего значения. Например, если диапазон указан как 10-50, то предполагается, что такие значения, как 12-30, 20-40 или 30-50 и т.д., в явной форме перечислены в этой спецификации. Это только примеры того, что указано конкретно, и все возможные комбинации числовых значений между перечисленными наименьшим значением и наибольшим значением включительно должны рассматриваться как явно указанные в данной заявке.

Пример 1. Перекись водорода/HVг в качестве галогенирующего реагента

В реактор помещали 34 г пиразола и 505,8 г 48% раствора бромоводорода. Добавляли по каплям 170 г 30% пероксида водорода при 0°C в течение 2 ч. Температуру реакции контролировали на уровне 0-

30°C. После реакции продукт осаждали в виде твердого вещества и затем реакционную смесь гасили с использованием 10% раствора сульфита натрия. После фильтрации и высушивания получали 142 г 3,4,5-трибром-1H-пиразола высокой чистоты (95%, LC Area).

Пример 2. Бром/гидроксид натрия в качестве галогенирующего реагента

34 г пиразола растворяли в воде и затем добавляли гидроксид натрия при 0°C с получением соответствующей натриевой соли пиразола. Затем по каплям добавляли 239,7 г брома при 0°C в течение 2 ч. Температуру реакции контролировали на уровне 20-40°C. После реакции продукт осаждали в виде твердого вещества и затем реакционную смесь гасили с использованием 10% раствора сульфита натрия. После фильтрации и высушивания получали 147 г 3,4,5-трибром-1H-пиразола высокой чистоты (98%, LC Area).

Пример 3. Йодид калия/сульфит натрия в качестве дегалогенирующего реагента

Обеспечивали реакцию 100 г 3,4,5-трибром-1H-пиразола, 1,1 г KI и 62 г Na₂SO₃ в 300 мл DMAc при 160-180°C в течение 5 ч до завершения реакции. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и затем DMAc отгоняли под вакуумом. Затем к неочищенному продукту добавляли воду. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Продукт, 3,5-дибром-1H-пиразол, осаждался в виде твердого вещества. После фильтрации и высушивания получали 68 г 3,5-дибром-1H-пиразола высокой чистоты (98%, LC Area).

Пример 4. Реакция сочетания

Обеспечивали реакцию 22,6 г 3,5-дибром-1H-пиразола и 4,2 г NaOH в присутствии толуола при температуре 150-160°C. Удаляли воду с помощью азеотропной перегонки при температуре образования флегмы с получением соответствующей натриевой соли 3,5-дибром-1H-пиразола. Затем добавляли DMAc и 15,5 г 2,3-дихлорпиридина и обеспечивали реакцию в смеси при 150-170°C в автоклаве с получением 3-хлор-2-(3,5-дибром-1H-пиразол-1-ил)пиридина. После реакции реакционную смесь фильтровали. Раствор DMAc, содержащий 3-хлор-2-(3,5-дибром-1H-пиразол-1-ил)пиридин, может применяться на последующих стадиях.

Пример 5. Реакция в присутствии катализатора на основе переходного металла

0,95 г CuI, 3,32 г KI и 5,4 г NaCN добавляли к раствору 33,8 г 3-хлор-2-(3,5-дибром-1H-пиразол-1-ил)пиридина в DMAc при 10-25°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 130-140°C в течение 6 ч до завершения реакции. DMAc отгоняли под вакуумом. Добавляли толуол и перемешивали в течение 30 мин. Затем раствор фильтровали и толуол удаляли под вакуумом. После фильтрации и высушивания получали 23,2 г 3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-карбонитрила (94%, LC Area).

Пример 6. Подкисление

28,4 г 3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-карбонитрила высокой чистоты (94%, LC Area) растворяли в 50% растворе H₂SO₄ и помещали в колбу. Смесь нагревали до 80-85°C и выдерживали при данной температуре в течение 3-4 ч до завершения реакции. Применяли раствор NaOH для регулирования pH до значения, находящегося в диапазоне от приблизительно 9 до приблизительно 10, с осаждением соответствующей натриевой соли 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты. Затем применяли H₂SO₄ для регулирования pH до значения, находящегося в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 2, с осаждением 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты. После фильтрации и высушивания получали 28,6 г 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (98%, LC Area).

Пример 7. Реакция в присутствии реагента Гриньяра

33,7 г 3-хлор-2-(3,5-дибром-1H-пиразол-1-ил)пиридина растворяли в THF, затем добавляли iPrMgCl при 0°C с получением соответствующей магниевой соли 3-хлор-2-(3,5-дибром-1H-пиразол-1-ил)пиридина. Через 2,5 ч добавляли по каплям 52,0 г DMC при комнатной температуре в течение 6 ч. Температуру реакции контролировали на уровне 20-40°C. После реакции THF и DMC отгоняли при пониженном давлении и затем реакционную смесь гасили водой. После этого добавляли толуол. После разделения и концентрирования получали 33 г метил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилата высокой чистоты (90%, LC Area).

Пример 8. Гидролиз

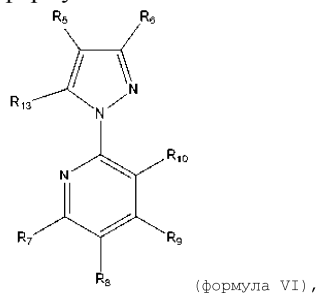
33 г метил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилата высокой чистоты (90%, LC Area), 12 г 33% раствора NaOH и 90 г толуола помещали в колбу и смесь нагревали до 80-85°C и выдерживали при данной температуре в течение 1-2 ч до завершения реакции. Применяли H₂SO₄ для регулирования pH до значения, находящегося в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 2, с осаждением 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты.

В данном письменном описании примеры используются для иллюстрации настоящего изобретения, включая наилучший вариант, а также для того, чтобы предоставить возможность любому специалисту в данной области реализовать настоящее изобретение на практике, включая создание и использование любых устройств или систем и выполнение любых предусмотренных способов. Объем патентоспособности настоящего изобретения определен формулой изобретения и может включать другие примеры, которые представляются возможными специалистам в данной области техники. Предполагается, что такие другие примеры находятся в пределах объема формулы изобретения, если они имеют структурные элементы,

которые не отличаются от буквальной формулировки формулы изобретения, или если они включают эквивалентные структурные элементы с незначительными отличиями от буквальной формулировки формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

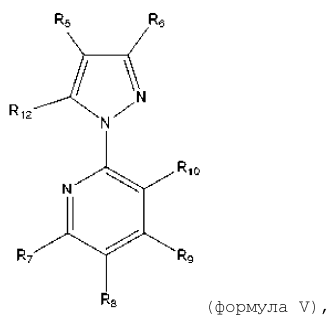
1. Способ получения соединения формулы VI



где каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена и R₁₃ представляет собой органическую кислоту, при этом способ включает:

I) формирование смеси, содержащей:

A) соединение формулы V



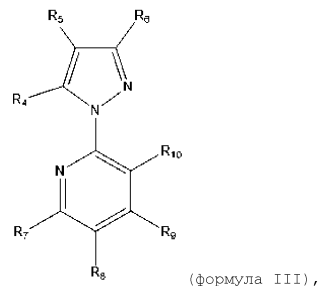
где каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена;

R₁₂ представляет собой сложный эфир и

где соединение формулы V получают в соответствии со способом, включающим:

i) формирование смеси, содержащей:

a) соединение формулы III



где каждый из R₄-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена и где по меньшей мере один из R₄, R₅ и R₆ представляет собой водород;

b) первый растворитель, выбранный из группы, состоящей из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций;

c) второй растворитель, выбранный из группы, состоящей из диметилкарбоната, N,N-диметилацетамида и их комбинаций;

d) соединение, содержащее металл, выбранное из группы, состоящей из Гриньяра и литийсодержащего соединения; и

ii) обеспечение реакции в смеси; и

V) гидроксид металла выбранный из группы состоящей из гидроксида щелочного металла, гидроксида щелочно-земельного металла и их комбинаций; и

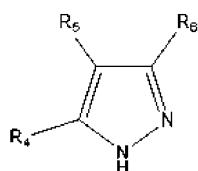
II) обеспечение реакции в смеси при температуре реакции, находящейся в диапазоне от 0 до 60°C.

2. Способ по п.1, где каждый из R₄, R₅ и R₆ формулы III независимо представляет собой водород.

3. Способ по п.1, где соединение формулы III получают в соответствии со способом, включающим:

I) формирование смеси, содержащей:

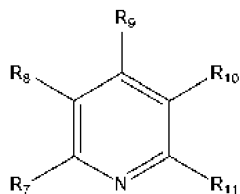
A) соединение формулы II



(формула II),

где каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из водорода и галогена и где по меньшей мере один из R_4 , R_5 и R_6 представляет собой водород;

В) соединение формулы IV



(формула IV),

где каждый из R_7 - R_{11} независимо выбран из водорода и галогена;

С) растворитель, выбранный из группы, состоящей из толуола, N,N-диметилформамида (DMF), N,N-диметилацетамида (DMAc), N-метил-2-пирролидона (NMP), сульфолана, диглима, триглима и их комбинаций;

Д) неорганическое основание, выбранное из группы, состоящей из порошкообразного гидроксида натрия, порошкообразного гидроксида калия, карбоната натрия, карбоната калия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного трет-бутоксид калия и их комбинаций; и

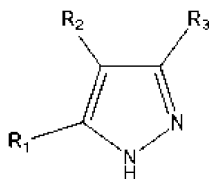
II) обеспечение реакции в смеси.

4. Способ по п.3, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от 140 до 200°C.

5. Способ по п.3, где соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим:

I) формирование смеси, содержащей:

А) соединение формулы I



(формула I),

где каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо представляет собой галоген;

В) необязательно дегалогенирующий реагент;

С) восстановитель и

Д) растворитель, выбранный из группы, состоящей из уксусной кислоты, воды, толуола, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида и их комбинаций; и

II) обеспечение реакции в смеси.

6. Способ по п.5, где соединение формулы I получают в соответствии со способом, включающим:

I) формирование смеси, содержащей:

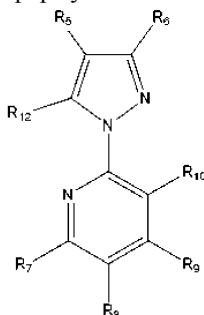
А) пиразол или производное пиразола;

В) галогенирующий реагент, выбранный из группы, состоящей из бромоводорода, брома, N-бромсукцинимид, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, бромида натрия, бромида калия и их комбинаций;

С) воду; и

II) обеспечение реакции в смеси.

7. Способ получения соединения формулы V



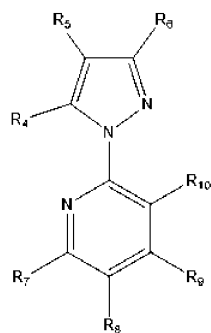
(формула V),

где каждый из R_5 - R_{10} независимо выбран из водорода и галогена и

R₁₂ представляет собой сложный эфир, при этом способ включает:

I) формирование смеси, содержащей:

A) соединение формулы III



(формула III),

где R₄ представляет собой галоген и каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена;

B) первый растворитель, выбранный из группы, состоящей из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций;

C) второй растворитель, выбранный из группы, состоящей из диметилкарбоната, N,N-диметилацетамида и их комбинаций;

D) соединение, содержащее металл, выбранное из группы, состоящей из Гриньяра и литийсодержащего соединения; и

II) обеспечение реакции в смеси.

8. Способ по п.7, где реагент Гриньяра выбран из MeMgCl, iPrMgCl, iPrMgBr, EtMgCl и их комбинаций.

