

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046889

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.05.07

(21) Номер заявки
202291183

(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) 62/916,832; 62/931,310

(32) 2019.10.18; 2019.11.06

(33) US

(43) 2022.08.01

(86) PCT/US2020/055883

(87) WO 2021/076831 2021.04.22

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

(72) Изобретатель:
Цао Яньчунь, Чэнь Лян, Мао
Цзяньхуа, Сюй Чжицзянь (US)

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

(56) WO-A1-2006068669
WO-A1-2013076092
EP-A1-2145885
WO-A2-2009010260

(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 изобретении описаны новые промежуточные соединения реакции.

046889 B1

046889 B1

046889

B1

Перекрестная ссылка на родственную заявку

Данная заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 62/916832, поданной 18 октября 2019 г., и предварительной заявки на патент США № 62/931310, поданной 6 ноября 2019 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

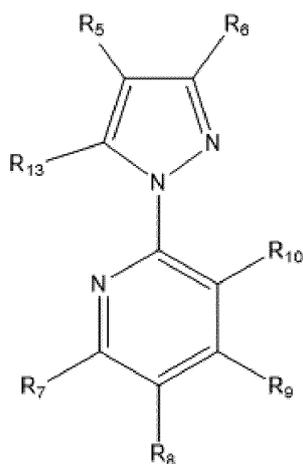
Традиционным способам получения 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты свойственны некоторые производственные проблемные вопросы, такие как технологичность, вредное воздействие на окружающую среду, высокие издержки, реакционная способность реагентов и необходимое специализированное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

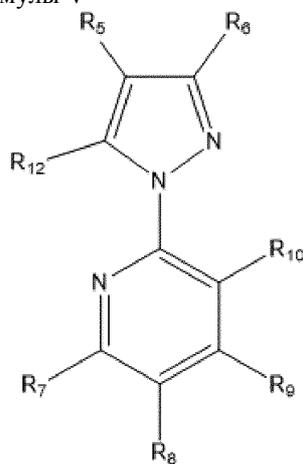
В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы VI



(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),

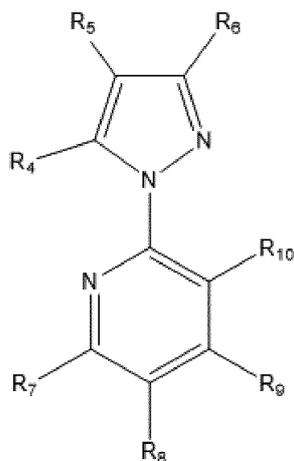
где каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена;

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



(формула III),

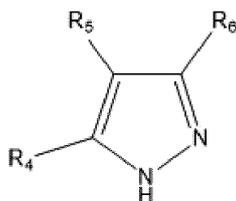
где R₄ представляет собой водород;

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

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

IA) формирование смеси, содержащей:

AA) соединение формулы II,



(формула II),

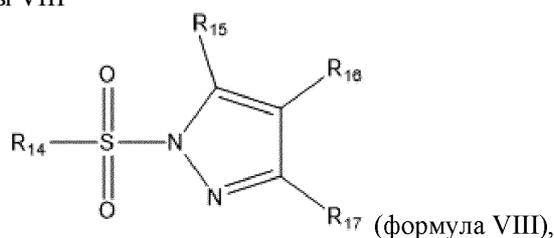
где каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из водорода и галогена;

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

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

ia) формирование смеси, содержащей

aa) соединение формулы VIII



(формула VIII),

где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

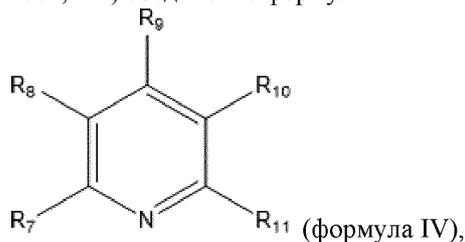
каждый из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ независимо выбран из водорода и галогена и

где по меньшей мере один из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ представляет собой галоген;

bb) растворитель и

cc) неорганическое основание; и

iiia) обеспечение реакции в смеси; BB) соединение формулы IV



(формула IV),

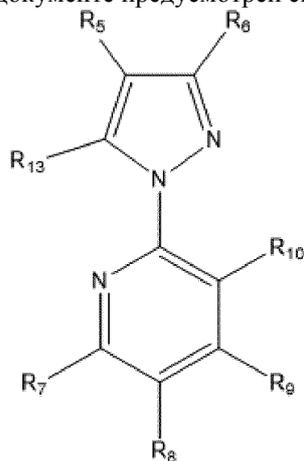
где каждый из R₇-R₁₁ независимо выбран из водорода и галогена;

CC) растворитель;

DD) неорганическое основание и

- ЕЕ) необязательно добавку; и
 ПА) обеспечение реакции в смеси;
 б) растворитель;
 с) органическое соединение;
 d) соединение, содержащее металл; и
 е) необязательно добавку; и
 ii) обеспечение реакции в смеси; и
 В) гидроксид металла; и
 II) обеспечение реакции в смеси.

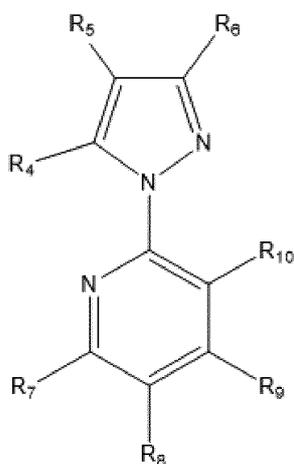
В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы VI



(формула VI),

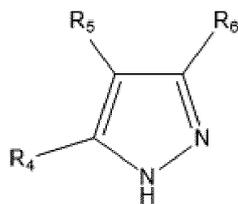
где каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена; и
 R₁₃ представляет собой органическую кислоту, при этом способ включает:

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



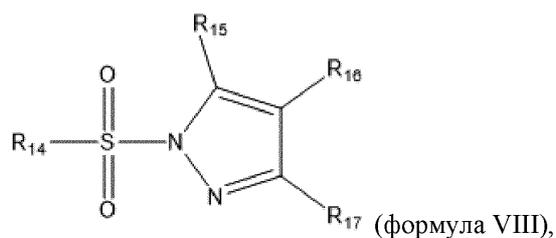
(формула III),

где R₄ представляет собой водород;
 каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена; и
 где соединение формулы III получают в соответствии со способом, включающим:
 i) формирование смеси, содержащей:
 а) 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:
 IA) формирование смеси, содержащей:
 AA) соединение формулы VIII



где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

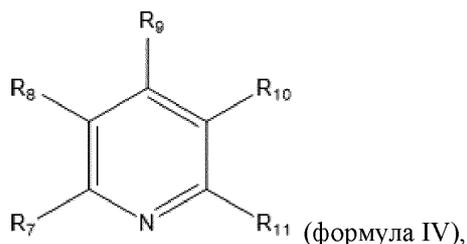
каждый из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ независимо выбран из водорода и галогена; и где по меньшей мере один из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ представляет собой галоген;

BB) растворитель и

CC) неорганическое основание; и

Па) обеспечение реакции в смеси;

b) соединение формулы 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;

B) карбонилсодержащее соединение;

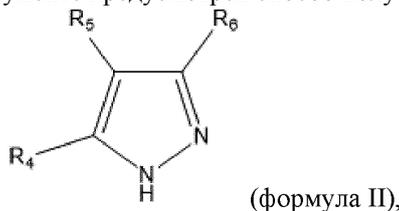
C) растворитель;

D) соединение, содержащее металл, и

E) необязательно добавку; и

II) обеспечение реакции в смеси.

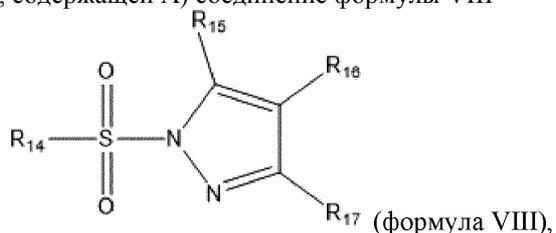
В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы II



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 VIII



где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

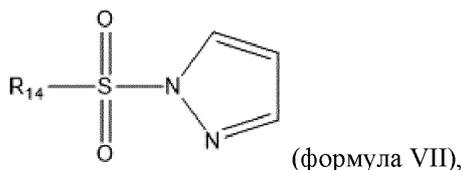
каждый из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ независимо выбран из водорода и галогена; и где по меньшей мере один из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ представляет собой галоген;

B) растворитель и

C) неорганическое основание; и

II) обеспечение реакции в смеси.

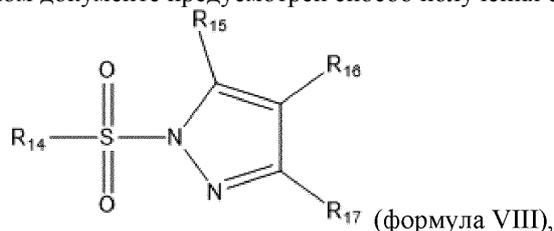
В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы VII



где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла, при этом способ включает:

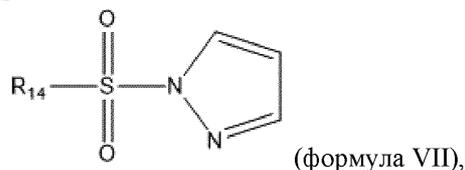
- I) формирование смеси, содержащей:
 - A) пиразол или производное пиразола,
 - B) сероорганическое соединение,
 - C) необязательно растворитель и
 - D) необязательно основание; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

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



где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла; каждый из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ независимо выбран из водорода и галогена; и где по меньшей мере один из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ представляет собой галоген, при этом способ включает

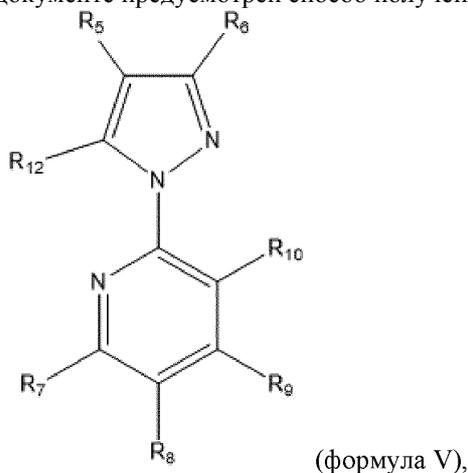
- I) формирование смеси, содержащей:
 - A) соединение формулы VII



где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

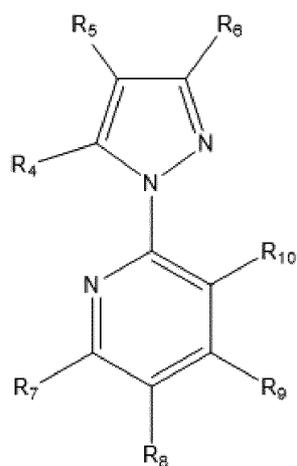
- B) галогенирующий реагент;
- C) растворитель и
- D) соединение, содержащее металл; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

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



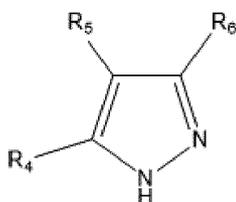
где каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена; и R₁₂ выбран из простого эфира, сложного эфира и нитрила, при этом способ включает:

- i) формирование смеси, содержащей:
 - a) соединение формулы III



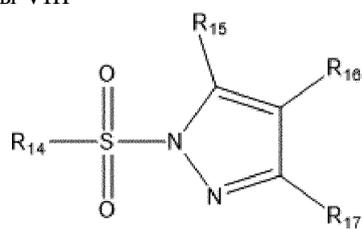
(формула III),

где R₄ представляет собой водород;
 каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена; и
 где соединение формулы III получают в соответствии со способом, включающим:
 IA) формирование смеси, содержащей:
 AA) соединение формулы II



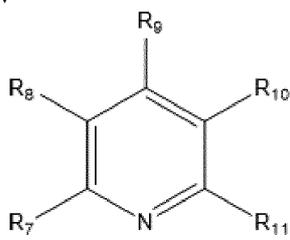
(формула II),

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:
 ia) формирование смеси, содержащей:
 aa) соединение формулы VIII



(формула VIII),

где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;
 каждый из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ независимо выбран из водорода и галогена; и
 где по меньшей мере один из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ представляет собой галоген;
 bb) растворитель и
 cc) неорганическое основание; и
 iia) обеспечение реакции в смеси;
 BB) соединение формулы IV

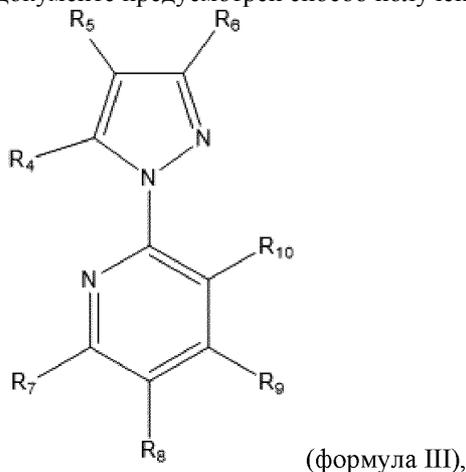


(формула IV),

где каждый из R₇-R₁₁ независимо выбран из водорода и галогена;
 CC) растворитель;
 DD) неорганическое основание и
 EE) необязательно добавку; и
 ПА) обеспечение реакции в смеси;

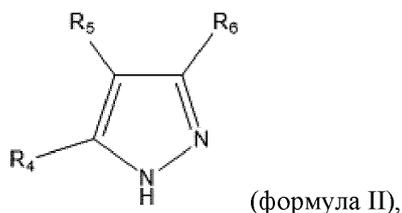
- b) растворитель;
 c) органическое соединение;
 d) соединение, содержащее металл, и
 e) необязательно добавку; и
 ii) обеспечение реакции в смеси.

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



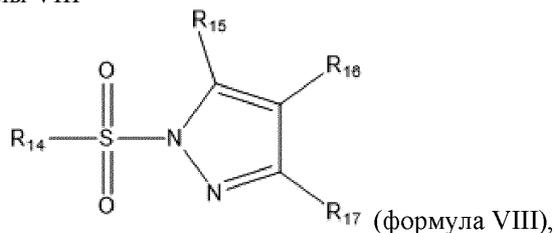
где R₄ представляет собой водород; и каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена, при этом способ включает:

- i) формирование смеси, содержащей:
 a) соединение формулы 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:

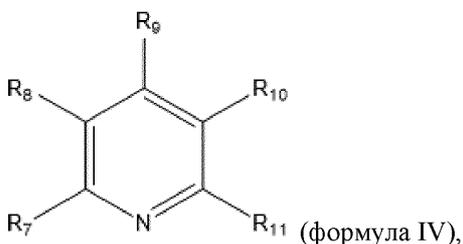
- IA) формирование смеси, содержащей:
 AA) соединение формулы VIII



где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

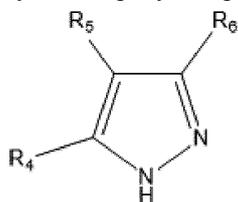
каждый из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ независимо выбран из водорода и галогена; и
 где по меньшей мере один из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ представляет собой галоген;

- BB) растворитель и
 CC) неорганическое основание; и
 Па) обеспечение реакции в смеси;
 b) соединение формулы 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.

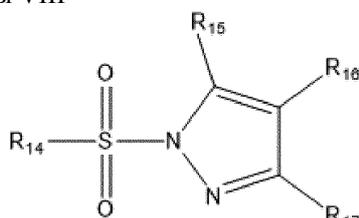
В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы II-A



(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:

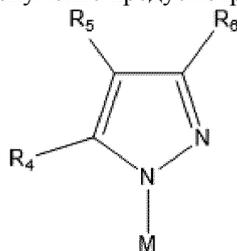
- I) формирование смеси, содержащей:
 A) соединение формулы VIII



(формула VIII),

где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла; каждый из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ независимо выбран из водорода и галогена; и где по меньшей мере один из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ представляет собой галоген;
 B) растворитель и
 C) неорганическое основание; 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 R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из водорода и галогена; и где по меньшей мере один из R₄, R₅ и R₆ представляет собой водород.

Подробное описание 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, не обязательно ограничены только этими элементами, а могут включать другие элементы, явно не перечисленные или не свойственные для таких композиции, 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 дополне-

ние 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 (мептил) и т.д.

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

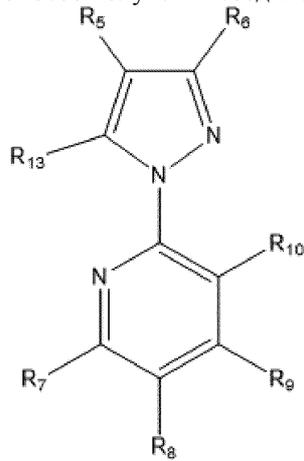
Термин "нитрил" включает без ограничения функциональную группу, содержащую нитрильную связь (-C≡N).

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.

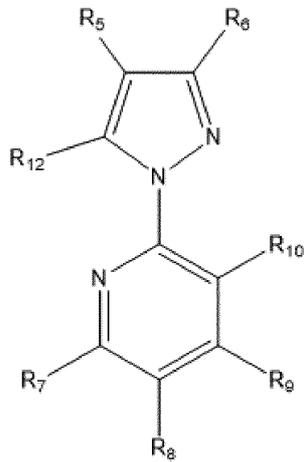
Варианты осуществления настоящего изобретения включают следующее.
 Вариант осуществления 1. Способ получения соединения формулы VI



(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



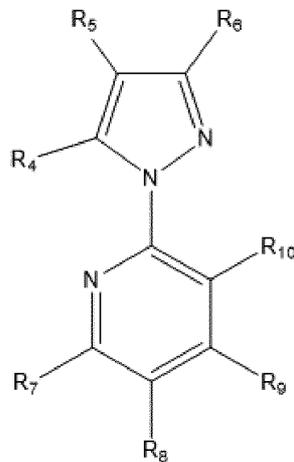
(формула V),

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:
 а) соединение формулы III,



(формула III),

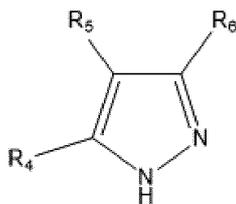
где R₄ представляет собой водород;

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

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

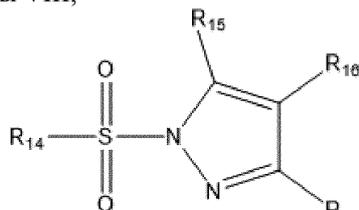
- IA) формирование смеси, содержащей:

AA) соединение формулы II,



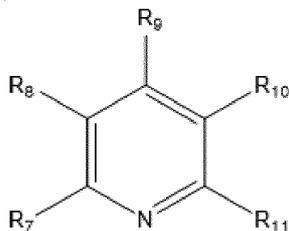
(формула II),

где каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из водорода и галогена;
 где по меньшей мере один из R_4 , R_5 и R_6 представляет собой водород; и
 где соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим:
 ia) формирование смеси, содержащей:
 aa) соединение формулы VIII,



(формула VIII),

где R_{14} выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;
 каждый из R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбран из водорода и галогена; и
 где по меньшей мере один из R_{15} , R_{16} и R_{17} представляет собой галоген;
 bb) растворитель и
 cc) неорганическое основание; и
 iia) обеспечение реакции в смеси;
 BB) соединение формулы IV



(формула IV),

где каждый из R_7 - R_{11} независимо выбран из водорода и галогена;
 CC) растворитель;
 DD) неорганическое основание и
 EE) необязательно добавку; и
 ПА) обеспечение реакции в смеси;
 b) растворитель;
 c) органическое соединение;
 d) соединение, содержащее металл, и
 e) необязательно добавку; и
 ii) обеспечение реакции в смеси; и
 В) 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 щелочноземельного 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 щелочноземельного металла выбран из гидроксид кальция и гидроксид 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°C 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 , iPrMgCl , iPrMgBr , EtMgCl , iPr_2NMgCl , iPr_2NMgBr , Et_2NMgCl , TMPMgCl , TMPMgCl-LiCl ,

$iPr_2NMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgBr \cdot LiCl$ и их комбинаций.

Вариант осуществления 8. Способ по варианту осуществления 7, где реагент Гриньяра представляет собой iPr_2NMgCl .

Вариант осуществления 9. Способ по варианту осуществления 6, где литийсодержащее соединение выбрано из LDA, $nBuLi$ и их комбинаций.

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

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

Вариант осуществления 12. Способ по варианту осуществления 1, где органическое соединение выбрано из диметилкарбоната, N,N-диметилацетамида и их комбинаций.

Вариант осуществления 13. Способ по варианту осуществления 12, где органическое соединение 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 $0^\circ C$ до приблизительно $60^\circ C$.

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 $0^\circ C$ до приблизительно $30^\circ C$.

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

Вариант осуществления 17. Способ по варианту осуществления 1, где неорганическое основание DD) выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, порошкообразного гидроксида калия, карбоната калия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного трет-бутоксид калия и их комбинаций.

Вариант осуществления 18. Способ по варианту осуществления 1, где растворитель CC) выбран из толуола, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, N-метил-2-пирролидона, ацетонитрила и их комбинаций.

Вариант осуществления 19. Способ по варианту осуществления 1, где добавка EE) выбрана из йодида калия, катализатора фазового переноса и их комбинаций.

Вариант осуществления 20. Способ по варианту осуществления 19, где катализатор фазового переноса выбран из бутиламмония хлорида, тетрабутиламмония бромид, аликват-336, 18-краун-6 и их комбинаций.

Вариант осуществления 21. Способ по варианту осуществления 1, где стадию IIa) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно $100^\circ C$ до приблизительно $200^\circ C$.

Вариант осуществления 22. Способ по варианту осуществления 1, где растворитель bb) выбран из THF, толуола, гептанов, Me-THF и их комбинаций.

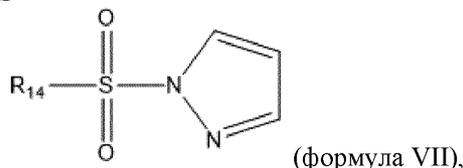
Вариант осуществления 23. Способ по варианту осуществления 1, где неорганическое основание cc) выбрано из гидроксида натрия, гидроксида калия, карбоната натрия, карбоната калия и их комбинаций.

Вариант осуществления 24. Способ по варианту осуществления 1, где стадию iiа) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно $20^\circ C$ до приблизительно $150^\circ C$.

Вариант осуществления 25. Способ по варианту осуществления 1, где соединение формулы VIII получают в соответствии со способом, включающим:

I) формирование смеси, содержащей:

A) соединение формулы VII



где R_{14} выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

B) галогенирующий реагент;

C) растворитель и

D) соединение, содержащее металл; и

II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 26. Способ по варианту осуществления 25, где галогенирующий реагент включает:

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

диметилгилгидантоина, бромида натрия, бромида калия, 1,2-дибромтетрахлорэтана и их комбинаций; и
В) необязательно перекись водорода.

Вариант осуществления 27. Способ по варианту осуществления 25, где растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.

Вариант осуществления 28. Способ по варианту осуществления 25, где соединение, содержащее металл, выбрано из реагента Гриньяра и литийсодержащего соединения.

Вариант осуществления 29. Способ по варианту осуществления 28, где реагент Гриньяра выбран из MeMgCl, iPrMgCl, iPrMgBr, EtMgCl, iPr₂NMgCl, iPr₂NMgBr, Et₂NMgCl, TMPMgCl, TMPMgCl·LiCl, iPr₂NMgCl·LiCl, iPr₂NMgBr·LiCl и их комбинаций.

Вариант осуществления 30. Способ по варианту осуществления 28, где литийсодержащее соединение выбрано из LDA, nBuLi и их комбинаций.

Вариант осуществления 31. Способ по варианту осуществления 30, где литийсодержащее соединение представляет собой nBuLi.

Вариант осуществления 32. Способ по варианту осуществления 25, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно -78°C до приблизительно 0°C.

Вариант осуществления 33. Способ по варианту осуществления 32, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно -65°C до приблизительно -50°C.

Вариант осуществления 34. Способ по варианту осуществления 25, где соединение формулы VII получают в соответствии со способом, включающим

- I) формирование смеси, содержащей А) пиразол или производное пиразола,
- В) сероорганическое соединение,
- С) необязательно растворитель и
- Д) необязательно основание; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

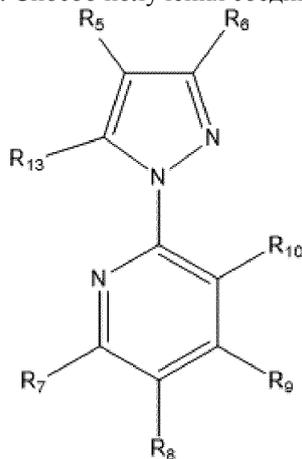
Вариант осуществления 35. Способ по варианту осуществления 34, где сероорганическое соединение выбрано из бензолсульфонилхлорида, 4-метилбензолсульфонилхлорида, 3-метилбензолсульфонилхлорида, 2-метилбензолсульфонилхлорида, 4-этилбензолсульфонилхлорида и их комбинаций.

Вариант осуществления 36. Способ по варианту осуществления 34, где растворитель выбран из толуола, ксилола, гептанов и их комбинаций.

Вариант осуществления 37. Способ по варианту осуществления 34, где основание выбрано из пиридина, триэтиламина, гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного ацетата натрия и их комбинаций.

Вариант осуществления 38. Способ по варианту осуществления 34, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 150°C.

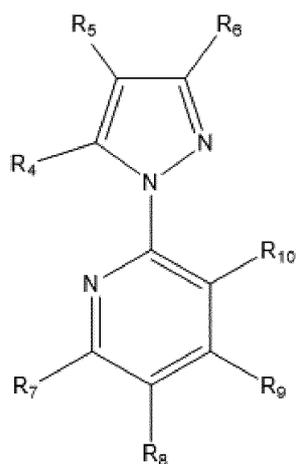
Вариант осуществления 39. Способ получения соединения формулы VI



(формула VI),

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

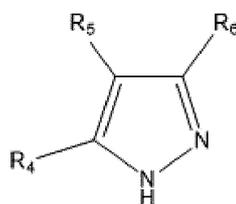
- I) формирование смеси, содержащей:
- А) соединение формулы III



(формула III),

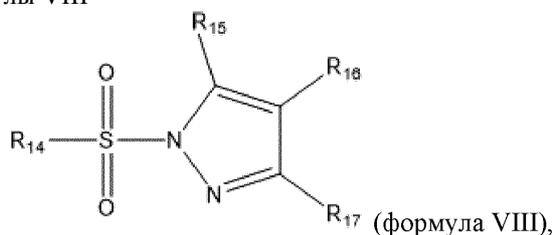
где R_4 представляет собой водород;
 каждый из R_5 - R_{10} независимо выбран из водорода и галогена; и
 где соединение формулы III получают в соответствии со способом, включающим
 i) формирование смеси, содержащей:

a) соединение формулы II



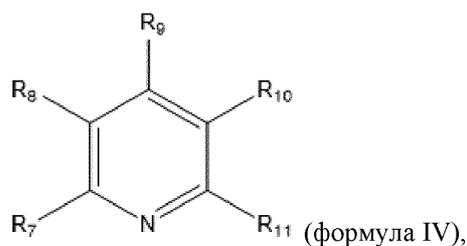
(формула II),

где каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из водорода и галогена;
 где по меньшей мере один из R_4 , R_5 и R_6 представляет собой водород; и
 где соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим:
 IA) формирование смеси, содержащей:
 AA) соединение формулы VIII



(формула VIII),

где R_{14} выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;
 каждый из R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбран из водорода и галогена; и
 где по меньшей мере один из R_{15} , R_{16} и R_{17} представляет собой галоген;
 BB) растворитель и
 CC) неорганическое основание; и
 Па) 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;

- В) карбонилсодержащее соединение;
 С) растворитель;
 D) соединение, содержащее металл, и
 E) необязательно добавку; и
 II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 40. Способ по варианту осуществления 39, где соединение, содержащее металл, выбрано из реагента Гриньяра и литийсодержащего соединения.

Вариант осуществления 41. Способ по варианту осуществления 40, где реагент Гриньяра выбран из MeMgCl , iPrMgCl , iPrMgBr , EtMgCl , iPr_2NMgCl , iPr_2NMgBr , Et_2NMgCl , TMPMgCl , $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, $\text{iPr}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$, $\text{iPr}_2\text{NMgBr}\cdot\text{LiCl}$ и их комбинаций.

Вариант осуществления 42. Способ по варианту осуществления 41, где реагент Гриньяра представляет собой iPr_2NMgCl .

Вариант осуществления 43. Способ по варианту осуществления 40, где литийсодержащее соединение выбрано из LDA , nBuLi и их комбинаций.

Вариант осуществления 44. Способ по варианту осуществления 39, где растворитель С) выбран из THF , толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.

Вариант осуществления 45. Способ по варианту осуществления 44, где растворитель С) представляет собой THF .

Вариант осуществления 46. Способ по варианту осуществления 39, где карбонилсодержащее соединение выбрано из диметилкарбоната, N,N -диметилацетамида, диоксида углерода и их комбинаций.

Вариант осуществления 47. Способ по варианту осуществления 46, где карбонилсодержащее соединение представляет собой диоксид углерода.

Вариант осуществления 48. Способ по варианту осуществления 39, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 60°C .

Вариант осуществления 49. Способ по варианту осуществления 48, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 30°C .

Вариант осуществления 50. Способ по варианту осуществления 39, где неорганическое основание d) выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, порошкообразного гидроксида калия, карбоната калия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного трет-бутоксид калия и их комбинаций.

Вариант осуществления 51. Способ по варианту осуществления 39, где растворитель с) выбран из толуола, N,N -диметилформамида, N,N -диметилацетамида, N -метил-2-пирролидона, ацетонитрила и их комбинаций.

Вариант осуществления 52. Способ по варианту осуществления 39, где добавка e) выбрана из йодида калия, катализатора фазового переноса и их комбинаций.

Вариант осуществления 53. Способ по варианту осуществления 52, где катализатор фазового переноса выбран из бутиламмония хлорида, тетрабутиламмония бромид, аликват-336, 18-краун-6 и их комбинаций.

Вариант осуществления 54. Способ по варианту осуществления 39, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 100°C до приблизительно 200°C .

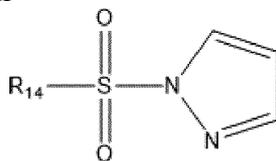
Вариант осуществления 55. Способ по варианту осуществления 39, где растворитель ВВ) выбран из THF , толуола, гептанов, Me-THF и их комбинаций.

Вариант осуществления 56. Способ по варианту осуществления 39, где неорганическое основание СС) выбрано из гидроксида натрия, гидроксида калия, карбоната натрия, карбоната калия и их комбинаций.

Вариант осуществления 57. Способ по варианту осуществления 39, где стадию Па) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 150°C .

Вариант осуществления 58. Способ по варианту осуществления 39, где соединение формулы VII получают в соответствии со способом, включающим:

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



(формула VII),

где R_{14} выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гете-

роарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

- В) галогенирующий реагент;
- С) растворитель и
- Д) соединение, содержащее металл; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 59. Способ по варианту осуществления 58, где галогенирующий реагент включает

А) реагент, выбранный из бромоводорода, брома, N-бромсукцинимида, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, бромида натрия, бромида калия, 1,2-дибромтетрахлорэтана и их комбинаций; и

В) необязательно перекись водорода.

Вариант осуществления 60. Способ по варианту осуществления 58, где растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.

Вариант осуществления 61. Способ по варианту осуществления 58, где соединение, содержащее металл, выбрано из реагента Гриньяра и литийсодержащего соединения.

Вариант осуществления 62. Способ по варианту осуществления 61, где реагент Гриньяра выбран из MeMgCl, iPrMgCl, iPrMgBr, EtMgCl, iPr₂NMgCl, iPr₂NMgBr, Et₂NMgCl, TMPMgCl, TMPMgCl-LiCl, iPr₂NMgCl-LiCl, iPr₂NMgBr-LiCl и их комбинаций.

Вариант осуществления 63. Способ по варианту осуществления 61, где литийсодержащее соединение выбрано из LDA, nBuLi и их комбинаций.

Вариант осуществления 64. Способ по варианту осуществления 63, где литийсодержащее соединение представляет собой nBuLi.

Вариант осуществления 65. Способ по варианту осуществления 58, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно -78°C до приблизительно 0°C.

Вариант осуществления 66. Способ по варианту осуществления 65, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно -65°C до приблизительно -50°C.

Вариант осуществления 67. Способ по варианту осуществления 58, где соединение формулы VII получают в соответствии со способом, включающим:

- I) формирование смеси, содержащей:
 - А) пиразол или производное пиразола,
 - В) сероорганическое соединение,
 - С) необязательно растворитель и
 - Д) необязательно основание; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

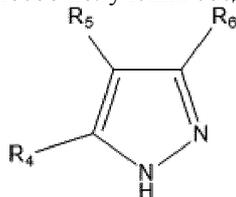
Вариант осуществления 68. Способ по варианту осуществления 67, где сероорганическое соединение выбрано из бензолсульфонилхлорида, 4-метил-бензолсульфонилхлорида, 3-метилбензолсульфонилхлорида, 2-метилбензолсульфонилхлорида, 4-этилбензолсульфонилхлорида и их комбинаций.

Вариант осуществления 69. Способ по варианту осуществления 67, где растворитель выбран из толуола, ксилола, гептанов и их комбинаций.

Вариант осуществления 70. Способ по варианту осуществления 67, где основание выбрано из пиридина, триэтиламина, гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного ацетата натрия и их комбинаций.

Вариант осуществления 71. Способ по варианту осуществления 67, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 150°C.

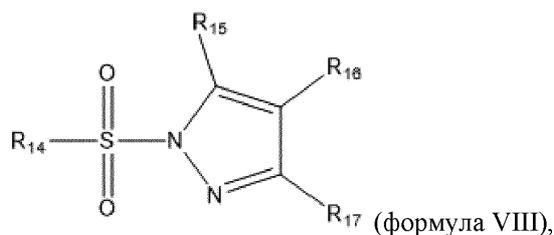
Вариант осуществления 72. Способ получения соединения формулы II



(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:
 - А) соединение формулы VIII



где R_{14} выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла; каждый из R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбран из водорода и галогена; и где по меньшей мере один из R_{15} , R_{16} и R_{17} представляет собой галоген;

- В) растворитель и
- С) неорганическое основание; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

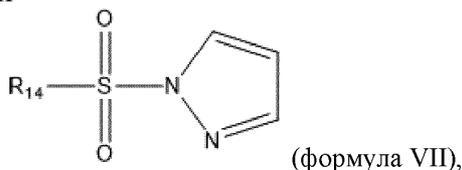
Вариант осуществления 73. Способ по варианту осуществления 72, где растворитель выбран из THF, толуола, гептанов, Me-THF и их комбинаций.

Вариант осуществления 74. Способ по варианту осуществления 72, где неорганическое основание выбрано из гидроксида натрия, гидроксида калия, карбоната натрия, карбоната калия и их комбинаций.

Вариант осуществления 75. Способ по варианту осуществления 72, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 150°C.

Вариант осуществления 76. Способ по варианту осуществления 72, где соединение формулы VIII получают в соответствии со способом, включающим:

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



где R_{14} выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

- В) галогенирующий реагент;
- С) растворитель и
- Д) соединение, содержащее металл; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 77. Способ по варианту осуществления 76, где галогенирующий реагент включает:

- А) реагент, выбранный из бромоводорода, брома, N-бромсукцинимиды, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, бромида натрия, бромида калия, 1,2-дибромтетрахлорэтана и их комбинаций; и
- В) необязательно перекись водорода.

Вариант осуществления 78. Способ по варианту осуществления 76, где растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.

Вариант осуществления 79. Способ по варианту осуществления 76, где соединение, содержащее металл, выбрано из реагента Гриньяра и литийсодержащего соединения.

Вариант осуществления 80. Способ по варианту осуществления 79, где реагент Гриньяра выбран из MeMgCl, iPrMgCl, iPrMgBr, EtMgCl, iPr₂NMgCl, iPr₂NMgBr, Et₂NMgCl, TMPMgCl, TMPMgCl·LiCl, iPr₂NMgCl·LiCl, iPr₂NMgBr·LiCl и их комбинаций.

Вариант осуществления 81. Способ по варианту осуществления 79, где литийсодержащее соединение выбрано из LDA, nBuLi и их комбинаций.

Вариант осуществления 82. Способ по варианту осуществления 81, где литийсодержащее соединение представляет собой nBuLi.

Вариант осуществления 83. Способ по варианту осуществления 76, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно -78°C до приблизительно 0°C.

Вариант осуществления 84. Способ по варианту осуществления 83, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно -65°C до приблизительно -50°C.

Вариант осуществления 85. Способ по варианту осуществления 76, где соединение формулы VII получают в соответствии со способом, включающим:

- I) формирование смеси, содержащей:
 А) пиразол или производное пиразола,
 В) сероорганическое соединение,
 С) необязательно растворитель и
 D) необязательно основание; и
 II) обеспечение реакции в смеси.

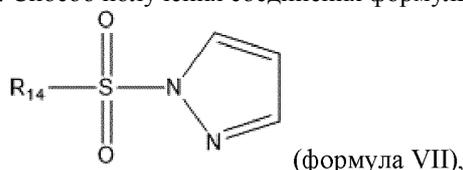
Вариант осуществления 86. Способ по варианту осуществления 85, где сероорганическое соединение выбрано из бензолсульфонилхлорида, 4-метилбензолсульфонилхлорида, 3-метилбензолсульфонилхлорида, 2-метилбензолсульфонилхлорида, 4-этилбензолсульфонилхлорида и их комбинаций.

Вариант осуществления 87. Способ по варианту осуществления 85, где растворитель выбран из толуола, ксилола, гептанов и их комбинаций.

Вариант осуществления 88. Способ по варианту осуществления 85, где основание выбрано из пиридина, триэтиламина, гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного ацетата натрия и их комбинаций.

Вариант осуществления 89. Способ по варианту осуществления 85, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 150°C.

Вариант осуществления 90. Способ получения соединения формулы VII



где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла, при этом способ включает:

- I) формирование смеси, содержащей:
 А) пиразол или производное пиразола,
 В) сероорганическое соединение,
 С) необязательно растворитель и
 D) необязательно основание; и
 II) обеспечение реакции в смеси.

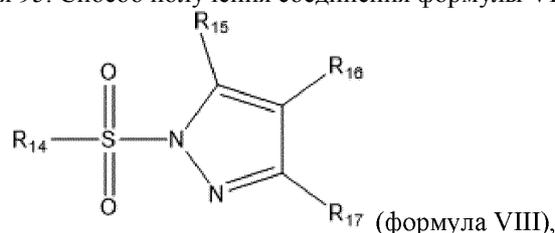
Вариант осуществления 91. Способ по варианту осуществления 90, где сероорганическое соединение выбрано из бензолсульфонилхлорида, 4-метилбензолсульфонилхлорида, 3-метилбензолсульфонилхлорида, 2-метилбензолсульфонилхлорида, 4-этилбензолсульфонилхлорида и их комбинаций.

Вариант осуществления 92. Способ по варианту осуществления 90, где растворитель выбран из толуола, ксилола, гептанов и их комбинаций.

Вариант осуществления 93. Способ по варианту осуществления 90, где основание выбрано из пиридина, триэтиламина, гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного ацетата натрия и их комбинаций.

Вариант осуществления 94. Способ по варианту осуществления 90, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 150°C.

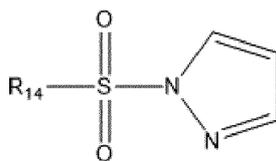
Вариант осуществления 95. Способ получения соединения формулы VIII



где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла; каждый из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ независимо выбран из водорода и галогена; и

где по меньшей мере один из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ представляет собой галоген, при этом способ включает:

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



(формула VII),

где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

- В) галогенирующий реагент;
- С) растворитель и
- Д) соединение, содержащее металл; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 96. Способ по варианту осуществления 95, где галогенирующий реагент включает

- А) реагент, выбранный из бромоводорода, брома, N-бромсукцинимид, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, бромида натрия, бромида калия, 1,2-дибромтетрахлорэтана и их комбинаций; и
- В) необязательно перекись водорода.

Вариант осуществления 97. Способ по варианту осуществления 90, где растворитель выбран из толуола, ксилола, гептанов и их комбинаций.

Вариант осуществления 98. Способ по варианту осуществления 95, где соединение, содержащее металл, выбрано из реагента Гриньяра и литийсодержащего соединения.

Вариант осуществления 99. Способ по варианту осуществления 98, где реагент Гриньяра выбран из MeMgCl, iPrMgCl, iPrMgBr, EtMgCl, iPr₂NMgCl, iPr₂NMgBr, Et₂NMgCl, TMPMgCl, TMPMgCl-LiCl, iPr₂NMgCl-LiCl, iPr₂NMgBr-LiCl и их комбинаций.

Вариант осуществления 100. Способ по варианту осуществления 98, где литийсодержащее соединение выбрано из LDA, nBuLi и их комбинаций.

Вариант осуществления 101. Способ по варианту осуществления 100, где литийсодержащее соединение представляет собой nBuLi.

Вариант осуществления 102. Способ по варианту осуществления 95, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно -78°C до приблизительно 0°C.

Вариант осуществления 103. Способ по варианту осуществления 102, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно -65°C до приблизительно -50°C.

Вариант осуществления 104. Способ по варианту осуществления 95, где соединение формулы VII получают в соответствии со способом, включающим:

- I) формирование смеси, содержащей:
 - А) пиразол или производное пиразола,
 - В) сероорганическое соединение,
 - С) необязательно растворитель и
 - Д) необязательно основание; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

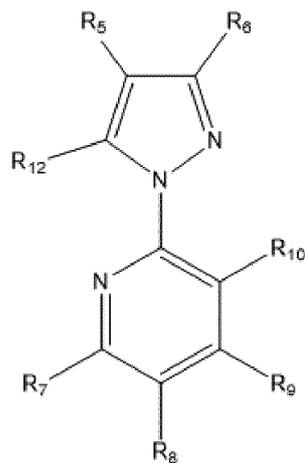
Вариант осуществления 105. Способ по варианту осуществления 104, где сероорганическое соединение выбрано из бензолсульфонилхлорида, 4-метилбензолсульфонилхлорида, 3-метилбензолсульфонилхлорида, 2-метилбензолсульфонилхлорида, 4-этилбензолсульфонилхлорида и их комбинаций.

Вариант осуществления 106. Способ по варианту осуществления 104, где растворитель выбран из толуола, ксилола, гептанов и их комбинаций.

Вариант осуществления 107. Способ по варианту осуществления 104, где основание выбрано из пиридина, триэтиламина, гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного ацетата натрия и их комбинаций.

Вариант осуществления 108. Способ по варианту осуществления 104, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 150°C.

Вариант осуществления 109. Способ получения соединения формулы V

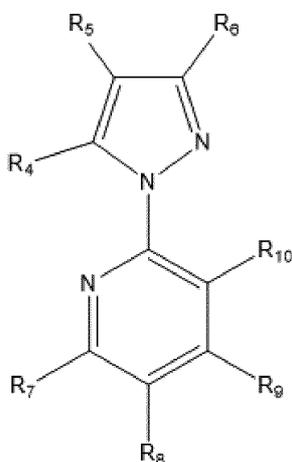


(формула V),

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:

а) соединение формулы III



(формула III),

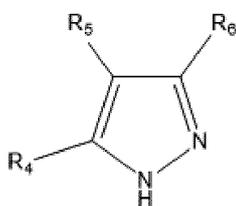
где R₄ представляет собой водород;

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

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

IA) формирование смеси, содержащей:

AA) соединение формулы II



(формула II),

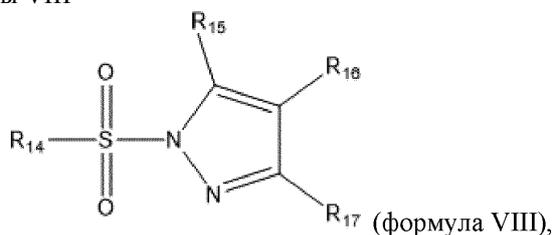
где каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из водорода и галогена;

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

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

ia) формирование смеси, содержащей:

aa) соединение формулы VIII



(формула VIII),

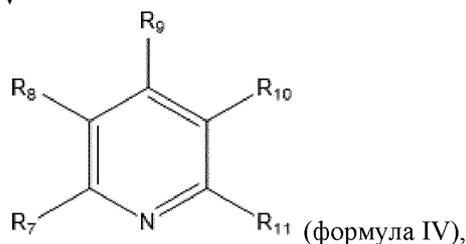
где R_{14} выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла; каждый из R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбран из водорода и галогена; и где по меньшей мере один из R_{15} , R_{16} и R_{17} представляет собой галоген;

bb) растворитель и

cc) неорганическое основание; и

ii) обеспечение реакции в смеси;

BB) соединение формулы IV



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

CC) растворитель;

DD) неорганическое основание и

EE) необязательно добавку; и

IIA) обеспечение реакции в смеси;

b) растворитель;

c) органическое соединение;

d) соединение, содержащее металл, и

e) необязательно добавку; и

ii) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 110. Способ по варианту осуществления 109, где соединение, содержащее металл, выбрано из реагента Гриньяра и литийсодержащего соединения.

Вариант осуществления 111. Способ по варианту осуществления 110, где реагент Гриньяра выбран из MeMgCl , $i\text{PrMgCl}$, $i\text{PrMgBr}$, EtMgCl , $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgBr}$, Et_2NMgCl , TMPMgCl , $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgBr}\cdot\text{LiCl}$ и их комбинаций.

Вариант осуществления 112. Способ по варианту осуществления 111, где реагент Гриньяра представляет собой $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$.

Вариант осуществления 113. Способ по варианту осуществления 110, где литийсодержащее соединение выбрано из LDA , $n\text{BuLi}$ и их комбинаций.

Вариант осуществления 114. Способ по варианту осуществления 109, где растворитель b) выбран из THF , толуола, 1,4-диоксана, $\text{Me}\cdot\text{THF}$ и их комбинаций.

Вариант осуществления 115. Способ по варианту осуществления 114, где растворитель b) представляет собой THF .

Вариант осуществления 116. Способ по варианту осуществления 109, где органическое соединение выбрано из диметилкарбоната, N,N -диметилацетамида и их комбинаций.

Вариант осуществления 117. Способ по варианту осуществления 109, где органическое соединение представляет собой диметилкарбонат.

Вариант осуществления 118. Способ по варианту осуществления 109, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 60°C .

Вариант осуществления 119. Способ по варианту осуществления 118, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 30°C .

Вариант осуществления 120. Способ по варианту осуществления 109, где каждый из R_5 и R_6 формулы III независимо представляет собой водород.

Вариант осуществления 121. Способ по варианту осуществления 109, где неорганическое основание DD) выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, порошкообразного гидроксида калия, карбоната калия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного трет-бутоксид калия и их комбинаций.

Вариант осуществления 122. Способ по варианту осуществления 109, где растворитель CC) выбран из толуола, N,N -диметилформамида, N,N -диметилацетамида, N -метил-2-пирролидона, ацетонитрила и их комбинаций.

Вариант осуществления 123. Способ по варианту осуществления 109, где добавка EE) выбрана из йодида калия, катализатора фазового переноса и их комбинаций.

Вариант осуществления 124. Способ по варианту осуществления 123, где катализатор фазового переноса выбран из бутиламмония хлорида, тетрабутиламмония бромид, аликват-336, 18-краун-6 и их комбинаций.

Вариант осуществления 125. Способ по варианту осуществления 109, где стадию IIa) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 100°C до приблизительно 200°C.

Вариант осуществления 126. Способ по варианту осуществления 109, где растворитель bb) выбран из THF, толуола, гептанов, Me-THF и их комбинаций.

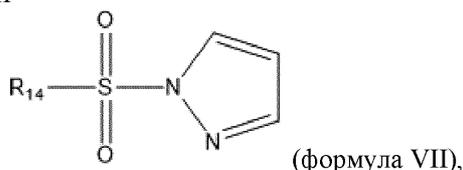
Вариант осуществления 127. Способ по варианту осуществления 109, где неорганическое основание cc) выбрано из гидроксида натрия, гидроксида калия, карбоната натрия, карбоната калия и их комбинаций.

Вариант осуществления 128. Способ по варианту осуществления 109, где стадию iii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 150°C.

Вариант осуществления 129. Способ по варианту осуществления 109, где соединение формулы VIII получают в соответствии со способом, включающим:

I) формирование смеси, содержащей:

A) соединение формулы VII



где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

B) галогенирующий реагент;

C) растворитель и

D) соединение, содержащее металл; и

II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 130. Способ по варианту осуществления 129, где галогенирующий реагент включает:

A) реагент, выбранный из бромоводорода, брома, N-бромсукцинимид, 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина, бромида натрия, бромида калия, 1,2-дибромтетрахлорэтана и их комбинаций; и

B) необязательно перекись водорода.

Вариант осуществления 131. Способ по варианту осуществления 129, где растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.

Вариант осуществления 132. Способ по варианту осуществления 129, где соединение, содержащее металл, выбрано из реагента Гриньяра и литийсодержащего соединения.

Вариант осуществления 133. Способ по варианту осуществления 132, где реагент Гриньяра выбран из MeMgCl, iPrMgCl, iPrMgBr, EtMgCl, iPr₂NMgCl, iPr₂NMgBr, Et₂NMgCl, TMPMgCl, TMPMgCl-LiCl, iPr₂NMgCl-LiCl, iPr₂NMgBr-LiCl и их комбинаций.

Вариант осуществления 134. Способ по варианту осуществления 132, где литийсодержащее соединение выбрано из LDA, nBuLi и их комбинаций.

Вариант осуществления 135. Способ по варианту осуществления 134, где литийсодержащее соединение представляет собой nBuLi.

Вариант осуществления 136. Способ по варианту осуществления 129, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно -78°C до приблизительно 0°C.

Вариант осуществления 137. Способ по варианту осуществления 136, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно -65°C до приблизительно -50°C.

Вариант осуществления 138. Способ по варианту осуществления 129, где соединение формулы VII получают в соответствии со способом, включающим:

I) формирование смеси, содержащей:

A) пиразол или производное пиразола,

B) сероорганическое соединение,

C) необязательно растворитель и

D) необязательно основание; и

II) обеспечение реакции в смеси.

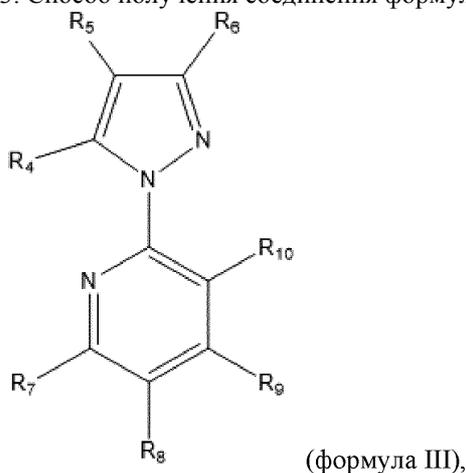
Вариант осуществления 139. Способ по варианту осуществления 138, где сероорганическое соединение выбрано из бензолсульфонилхлорида, 4-метилбензолсульфонилхлорида, 3-метилбензолсульфонилхлорида, 2-метилбензолсульфонилхлорида, 4-этилбензолсульфонилхлорида и их комбинаций.

Вариант осуществления 140. Способ по варианту осуществления 138, где растворитель выбран из толуола, ксилола, гептанов и их комбинаций.

Вариант осуществления 141. Способ по варианту осуществления 138, где основание выбрано из пиридина, триэтиламина, гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного ацетата натрия и их комбинаций.

Вариант осуществления 142. Способ по варианту осуществления 138, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 150°C.

Вариант осуществления 143. Способ получения соединения формулы III

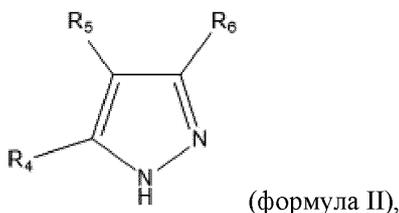


где R₄ представляет собой водород; и

каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена, при этом способ включает:

i) формирование смеси, содержащей:

a) соединение формулы II



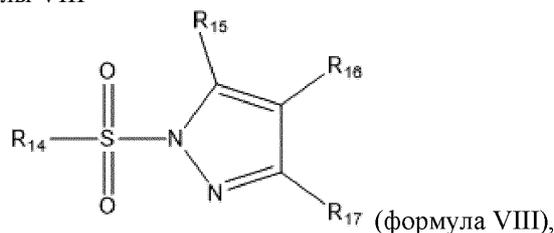
где каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из водорода и галогена;

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

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

IA) формирование смеси, содержащей:

AA) соединение формулы VIII



где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гете-роарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

каждый из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ независимо выбран из водорода и галогена; и

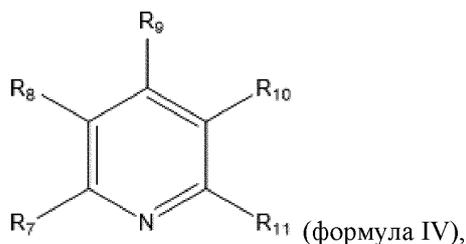
где по меньшей мере один из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ представляет собой галоген;

BB) растворитель и

CC) неорганическое основание; и

Па) обеспечение реакции в смеси;

b) соединение формулы 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 144. Способ по варианту осуществления 143, где каждый из R₅ и R₆ формулы III независимо представляет собой водород.

Вариант осуществления 145. Способ по варианту осуществления 143, где неорганическое основание d) выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, порошкообразного гидроксида калия, карбоната калия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного трет-бутоксид калия и их комбинаций.

Вариант осуществления 146. Способ по варианту осуществления 143, где растворитель c) выбран из толуола, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, N-метил-2-пирролидона, ацетонитрила и их комбинаций.

Вариант осуществления 147. Способ по варианту осуществления 143, где добавка e) выбрана из йодида калия, катализатора фазового переноса и их комбинаций.

Вариант осуществления 148. Способ по варианту осуществления 147, где катализатор фазового переноса выбран из бутиламмония хлорида, тетрабутиламмония бромид, аликват-336, 18-краун-6 и их комбинаций.

Вариант осуществления 149. Способ по варианту осуществления 143, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 100°C до приблизительно 200°C.

Вариант осуществления 150. Способ по варианту осуществления 143, где растворитель BВ) выбран из THF, толуола, гептанов, Me-THF и их комбинаций.

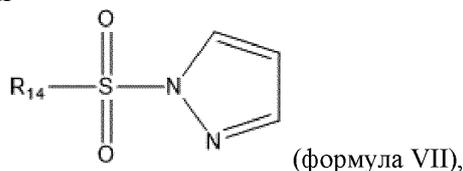
Вариант осуществления 151. Способ по варианту осуществления 143, где неорганическое основание СС) выбрано из гидроксида натрия, гидроксида калия, карбоната натрия, карбоната калия и их комбинаций.

Вариант осуществления 152. Способ по варианту осуществления 143, где стадию Па) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 150°C.

Вариант осуществления 153. Способ по варианту осуществления 143, где соединение формулы VIII получают в соответствии со способом, включающим:

I) формирование смеси, содержащей:

A) соединение формулы VII



где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

B) галогенирующий реагент;

C) растворитель и

D) соединение, содержащее металл; и

II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 154. Способ по варианту осуществления 153, где галогенирующий реагент включает:

A) реагент, выбранный из бромоводорода, брома, N-бромсукцинимид, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, бромида натрия, бромида калия, 1,2-дибромтетрахлорэтана и их комбинаций; и

B) необязательно перекись водорода.

Вариант осуществления 155. Способ по варианту осуществления 153, где растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.

Вариант осуществления 156. Способ по варианту осуществления 153, где соединение, содержащее

металл, выбрано из реагента Гриньяра и литийсодержащего соединения.

Вариант осуществления 157. Способ по варианту осуществления 156, где реагент Гриньяра выбран из MeMgCl , iPrMgCl , iPrMgBr , EtMgCl , iPr_2NMgCl , iPr_2NMgBr , Et_2NMgCl , TMPMgCl , TMPMgCl-LiCl , $\text{iPr}_2\text{NMgCl-LiCl}$, $\text{iPr}_2\text{NMgBr-LiCl}$ и их комбинаций.

Вариант осуществления 158. Способ по варианту осуществления 156, где литийсодержащее соединение выбрано из LDA , nBuLi и их комбинаций.

Вариант осуществления 159. Способ по варианту осуществления 158, где литийсодержащее соединение представляет собой nBuLi .

Вариант осуществления 160. Способ по варианту осуществления 153, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно -78°C до приблизительно 0°C .

Вариант осуществления 161. Способ по варианту осуществления 160, где стадию способа, на которой осуществляют реакцию смеси, наблюдают при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно -65°C до приблизительно -50°C .

Вариант осуществления 162. Способ по варианту осуществления 153, где соединение формулы VII получают в соответствии со способом, включающим:

I) формирование смеси, содержащей:

A) пиразол или производное пиразола,

B) сероорганическое соединение,

C) необязательно растворитель и

D) необязательно основание; и

II) обеспечение реакции в смеси.

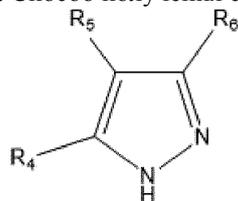
Вариант осуществления 163. Способ по варианту осуществления 162, где сероорганическое соединение выбрано из бензолсульфонилхлорида, 4-метилбензолсульфонилхлорида, 3-метилбензолсульфонилхлорида, 2-метилбензолсульфонилхлорида, 4-этилбензолсульфонилхлорида и их комбинаций.

Вариант осуществления 164. Способ по варианту осуществления 162, где растворитель выбран из толуола, ксилола, гептанов и их комбинаций.

Вариант осуществления 165. Способ по варианту осуществления 162, где основание выбрано из пиридина, триэтиламина, гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного ацетата натрия и их комбинаций.

Вариант осуществления 166. Способ по варианту осуществления 162, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 150°C .

Вариант осуществления 167. Способ получения соединения формулы II-A

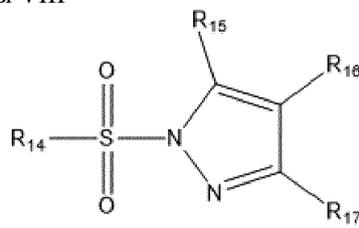


(формула II-A),

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, при этом способ включает:

I) формирование смеси, содержащей:

A) соединение формулы VIII



(формула VIII),

где R_{14} выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

каждый из R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбран из водорода и галогена; и

где по меньшей мере один из R_{15} , R_{16} и R_{17} представляет собой галоген;

B) растворитель и

C) неорганическое основание; и

II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 168. Способ по варианту осуществления 167, где растворитель выбран из

ТНФ, толуола, гептанов, Me-ТНФ и их комбинаций.

Вариант осуществления 169. Способ по варианту осуществления 167, где неорганическое основание выбрано из гидроксида натрия, гидроксида калия, карбоната натрия, карбоната калия и их комбинаций.

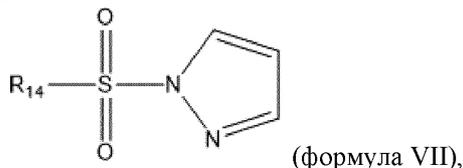
Вариант осуществления 170. Способ по варианту осуществления 167, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 150°C.

Вариант осуществления 171. Способ по п.167, где М выбран из лития, натрия, калия, кальция и магния.

Вариант осуществления 172. Способ по варианту осуществления 167, где соединение формулы VIII получают в соответствии со способом, включающим:

I) формирование смеси, содержащей:

A) соединение формулы VII



где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

B) галогенирующий реагент;

C) растворитель и

D) соединение, содержащее металл; и II) обеспечение реакции в смеси.

Вариант осуществления 173. Способ по варианту осуществления 172, где галогенирующий реагент включает:

A) реагент, выбранный из бромоводорода, брома, N-бромсукцинимиды, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, бромида натрия, бромида калия, 1,2-дибромтетрахлорэтана и их комбинаций; и B) необязательно перекись водорода.

Вариант осуществления 174. Способ по варианту осуществления 172, где растворитель выбран из ТНФ, толуола, 1,4-диоксана, Me-ТНФ и их комбинаций.

Вариант осуществления 175. Способ по варианту осуществления 172, где соединение, содержащее металл, выбрано из реагента Гриньяра и литийсодержащего соединения.

Вариант осуществления 176. Способ по варианту осуществления 172, где реагент Гриньяра выбран из MeMgCl, iPrMgCl, iPrMgBr, EtMgCl, iPr₂NMgCl, iPr₂NMgBr, Et₂NMgCl, TMPMgCl, TMPMgCl·LiCl, iPr₂NMgCl·LiCl, iPr₂NMgBr·LiCl и их комбинаций.

Вариант осуществления 177. Способ по варианту осуществления 172, где литийсодержащее соединение выбрано из LDA, nBuLi и их комбинаций.

Вариант осуществления 178. Способ по варианту осуществления 177, где литийсодержащее соединение представляет собой nBuLi.

Вариант осуществления 179. Способ по варианту осуществления 172, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно -78°C до приблизительно 0°C.

Вариант осуществления 180. Способ по варианту осуществления 179, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно -65°C до приблизительно -50°C.

Вариант осуществления 181. Способ по варианту осуществления 172, где соединение формулы VII получают в соответствии со способом, включающим:

I) формирование смеси, содержащей:

A) пиразол или производное пиразола,

B) сероорганическое соединение,

C) необязательно растворитель и

D) необязательно основание; и

II) обеспечение реакции в смеси.

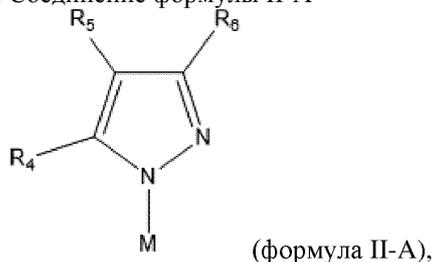
Вариант осуществления 182. Способ по варианту осуществления 181, где сероорганическое соединение выбрано из бензолсульфонилхлорида, 4-метилбензолсульфонилхлорида, 3-метилбензолсульфонилхлорида, 2-метилбензолсульфонилхлорида, 4-этилбензолсульфонилхлорида и их комбинаций.

Вариант осуществления 183. Способ по варианту осуществления 181, где растворитель выбран из толуола, ксилола, гептанов и их комбинаций.

Вариант осуществления 184. Способ по варианту осуществления 181, где основание выбрано из пиридина, триэтиламина, гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного ацетата натрия и их комбинаций.

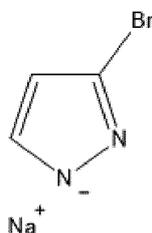
Вариант осуществления 185. Способ по варианту осуществления 181, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 150°C.

Вариант осуществления 186. Соединение формулы II-A



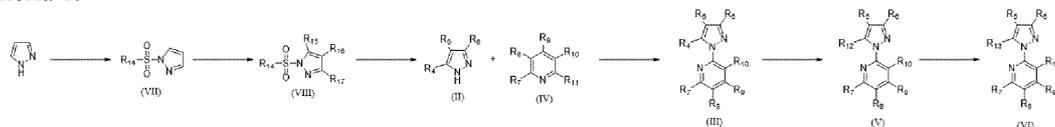
где M выбран из щелочных металлов и щелочно-земельных металлов; каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из водорода и галогена; и где по меньшей мере один из R₄, R₅ и R₆ представляет собой водород.

Вариант осуществления 187. Соединение по варианту осуществления 186, где соединение представляет собой



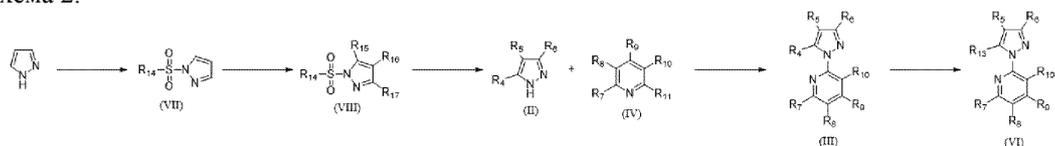
В одном аспекте соединение формулы VI получено в соответствии со способом, представленным на схеме 1. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

Схема 1.



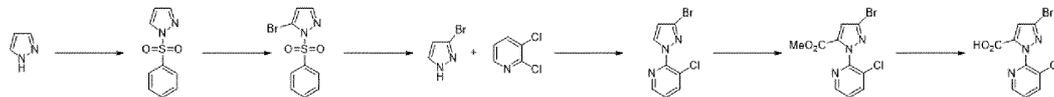
В одном аспекте соединение формулы VI получено в соответствии со способом, представленным на схеме 2. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

Схема 2.



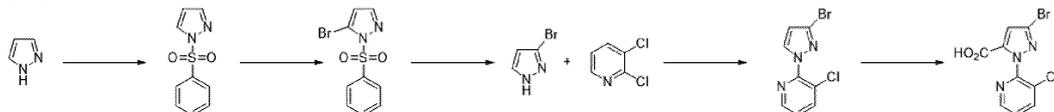
В одном аспекте 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновая кислота получена в соответствии со способом, представленным на схеме 3.

Схема 3.



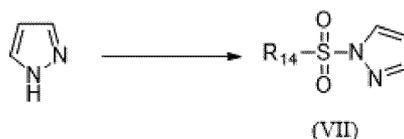
В одном аспекте 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновая кислота получена в соответствии со способом, представленным на схеме 4.

Схема 4.



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

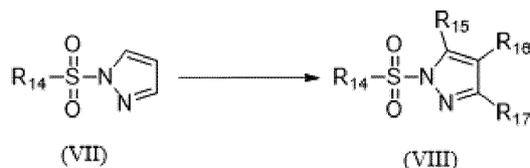
Схема 9.



Данный аспект предусматривает обеспечение реакции пиразола с реагентом для введения защитной группы необязательно в присутствии основания и необязательно в органическом растворителе. В одном варианте осуществления реагент для введения защитной группы выбран из бензолсульфонилхлорида, 4-метилбензолсульфонилхлорида, 3-метилбензолсульфонилхлорида, 2-метилбензолсульфонилхлорида, 4-этилбензолсульфонилхлорида и их комбинаций. В другом варианте осуществления реагент для введения защитной группы представляет собой бензолсульфонилхлорид. В одном варианте осуществления органический растворитель выбран из толуола, ксилола, гептанов или их комбинаций. В другом варианте осуществления органический растворитель представляет собой толуол. В одном варианте осуществления основание выбрано из органического основания и неорганического основания. В другом варианте осуществления основание выбрано из пиридина, триэтиламина, 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 20°C до приблизительно 150°C. В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 50°C до приблизительно 90°C.

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

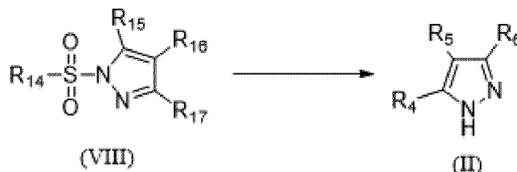
Схема 10.



Данный аспект предусматривает обеспечение реакции соединения формулы VII с галогенирующим реагентом в органическом растворителе в присутствии основного реагента. В одном варианте осуществления галогенирующий реагент выбран из Br₂, N-бромсукцинимид, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, 1,2-дибромтетрахлорэтана (DBTCE) и их комбинаций. В другом варианте осуществления галогенирующий реагент представляет собой Br₂. В одном варианте осуществления органический растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой THF. В одном варианте осуществления основной реагент выбран из LDA, nBuLi, iPr₂NMgCl, iPr₂NMgBr, Et₂NMgCl, TMPMgCl, TMPMgCl-LiCl, iPr₂NMgCl-LiCl, iPr₂NMgBr-LiCl и их комбинаций. В другом варианте осуществления основание представляет собой nBuLi. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно -78°C до приблизительно 0°C. В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно -65°C до приблизительно -50°C.

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

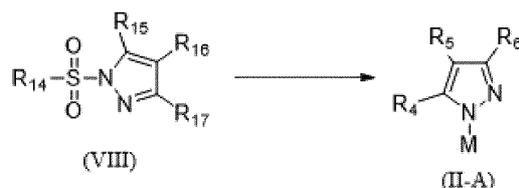
Схема 11.



Данный аспект предусматривает обеспечение реакции соединения формулы VIII с органическим растворителем в присутствии неорганического основания. В одном варианте осуществления растворитель выбран из THF, толуола, гептанов, Me-THF и их комбинаций. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой толуол. В одном варианте осуществления неорганическое основание выбрано из NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃ и их комбинаций. В другом варианте осуществления неорганическое основание представляет собой NaOH. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 150°C. В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 50°C до приблизительно 120°C.

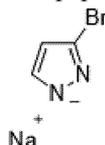
В одном аспекте соединение формулы II-A получено в соответствии со способом, представленным на схеме 12. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

Схема 12.



В одном варианте осуществления соединение 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 щелочно-земельных металлов. В одном варианте осуществления M выбран из лития, натрия и калия. В другом варианте осуществления M представляет собой натрий. В другом варианте осуществления M выбран из кальция и магния.

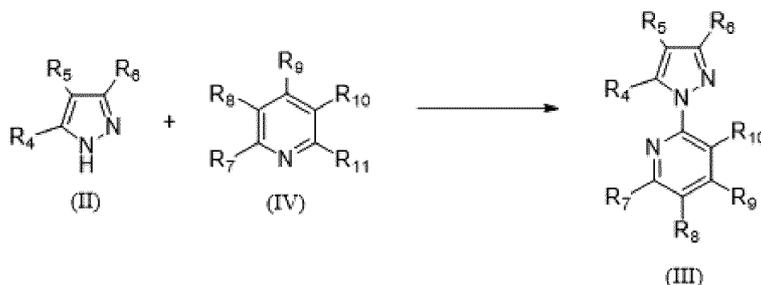
В одном варианте осуществления соединение формулы II-A представляет собой



Данный аспект предусматривает обеспечение реакции соединения формулы VIII с органическим растворителем в присутствии неорганического основания. В одном варианте осуществления растворитель выбран из THF, толуола, гептанов, Me-THF и их комбинаций. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой толуол. В одном варианте осуществления неорганическое основание выбрано из NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃ и их комбинаций. В другом варианте осуществления неорганическое основание представляет собой NaOH. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 150°C. В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 50°C до приблизительно 120°C.

В одном аспекте соединение формулы III получено в соответствии со способом, представленным на схеме 13. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

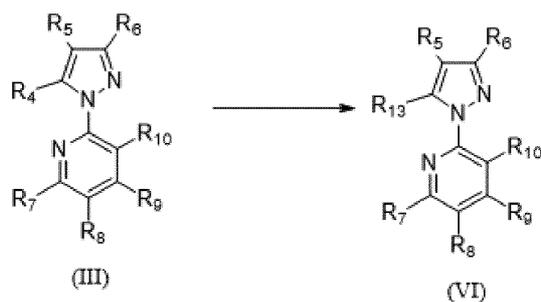
Схема 13.



Данный аспект предусматривает смешивание 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 калия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного трет-бутоксида калия и их комбинаций. В одном варианте осуществления растворитель выбран из толуола, N,N-диметилформамида (DMF), N,N-диметилацетамида (DMAc), N-метил-2-пирролидона (NMP), ацетонитрила и их комбинаций. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой толуол. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 100°C до приблизительно 200°C. В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 130°C до приблизительно 180°C. В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 145°C до приблизительно 160°C.

В одном аспекте соединение формулы VI получено в соответствии со способом, представленным на схеме 14. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

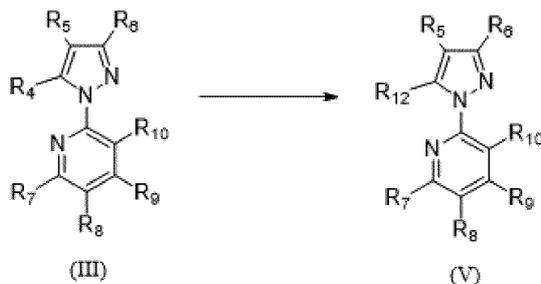
Схема 14.



Данный аспект предусматривает смешивание соединения формулы III с CO₂ в растворителе в присутствии основного реагента и необязательно добавки. В одном варианте осуществления основной реагент выбран из MeMgCl, iPrMgCl, iPrMgBr, EtMgCl, LDA, nBuLi, iPr₂NMgCl, iPr₂NMgBr, Et₂NMgCl, TMPMgCl, TMPMgCl·LiCl, iPr₂NMgCl·LiCl, iPr₂NMgBr·LiCl и их комбинаций. В другом варианте осуществления основной реагент представляет собой iPr₂NMgCl. В одном варианте осуществления растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, 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°C до приблизительно 60°C. В другом варианте осуществления температура находится в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 30°C.

В одном аспекте соединение формулы V получено в соответствии со способом, представленным на схеме 15. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

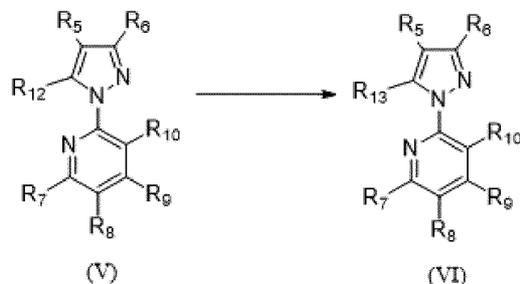
Схема 15.



Данный аспект предусматривает смешивание соединения формулы III с диметилкарбонатом (DMC) в растворителе в присутствии основного реагента и необязательно добавки. В одном варианте осуществления органический основной реагент выбран из MeMgCl, iPrMgCl, iPrMgBr, EtMgCl, LDA, nBuLi, iPr₂NMgCl, iPr₂NMgBr, Et₂NMgCl, TMPMgCl, TMPMgCl·LiCl, iPr₂NMgCl·LiCl, iPr₂NMgBr·LiCl и их комбинаций. В другом варианте осуществления органическое основание представляет собой iPr₂NMgCl. В одном варианте осуществления растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, 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°C до приблизительно 60°C. В другом варианте осуществления температура находится в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 30°C.

В одном аспекте соединение формулы VI получено в соответствии со способом, представленным на схеме 16. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

Схема 16.



Данный аспект предусматривает обеспечение реакции соединения формулы V с водным 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 тем-

температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 90°C. В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 60°C до приблизительно 80°C. В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 40°C до приблизительно 70°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. Реакция для добавления защитной группы.

В 150 г толуола растворяли 50 г пиразола, а затем вносили 29,6 г NaOH и вносили 136 г бензолсульфонилхлорида. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч и затем охлаждали до 25°C. Вносили 100 г 5% NaHCO₃ и перемешивали смесь в течение 1 ч, а затем органический слой отделяли и перегоняли с получением 147 г Vz-защитленного пиразола в качестве продукта.

Пример 2. Галогенирование.

50 г Vz-защитленного пиразола растворяли в 500 г сухого THF и данную смесь охлаждали до -50°C. После этого добавляли по каплям 132 мл BuLi (2,5 М в гексане) при температуре ниже -50°C. После добавления реакцию смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч и затем добавляли по каплям 73,6 г обезвоженного Br₂ при -50°C. После добавления реакцию гасили с помощью 15% HOAc и органический слой собирали и перегоняли с получением 64 г 5-бром-1-(фенилсульфонил)-1H-пиразола.

Пример 3. Удаление защитной группы.

5-Бром-1-(фенилсульфонил)-1H-пиразол растворяли в толуоле и вносили 22 г NaOH. После этого реакцию смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч и затем удаляли воду путем азеотропной перегонки. Затем смесь охлаждали до 25°C и применяли для последующих стадий.

Пример 4. Реакция сочетания.

Обеспечивали реакцию 11,5 г 3-бром-1H-пиразола и 14,7 г 40% раствора NaOH в присутствии толуола и при температуре от 150 до 160°C. Удаляли воду путем азеотропной перегонки при температуре кипения с получением соответствующей натриевой соли 3-бром-1H-пиразола. Затем добавляли толуол и 13,5 г 2,3-дихлорпиридина и обеспечивали реакцию в смеси при 150-160°C. После реакции реакцию смесь гасили водой и отделяли органический слой. Органический слой затем промывали водой и концентрировали под вакуумом при температуре 40-45°C с получением 2-(3-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-хлорпиридина в виде твердого вещества.

Пример 5. Реакция в присутствии реагента Гриньяра.

32 г 2-(3-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-хлорпиридина растворяли в THF, затем при 0°C добавляли iPr₂NMgCl (in situ MeMgCl и iPr₂NH) с получением соответствующей магниевой соли 2-(3-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-хлорпиридина. 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 реакцию смесь гасили водой. После этого добавляли толуол. После разделения и концентрирования получали 36,7 г метил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилата высокой чистоты (90%, LC Area).

Пример 6. Гидролиз.

В колбу вносили 30 г метил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилата и раствор каустической соды в 90 г толуола при 85°C. Смесь поддерживали при температуре 80-85°C в течение 2 ч до завершения реакции. Водную фазу дважды промывали толуолом. Для регулирования pH до приблизительно 1 использовали разбавленный раствор H₂SO₄. После фильтрования и высушивания получали 26,5 г 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты (97%, LC Area).

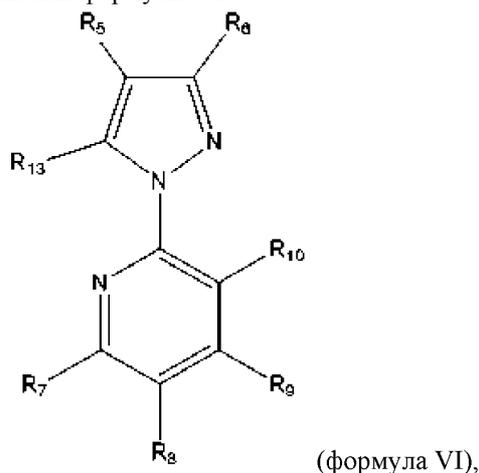
Пример 7. Карбоксилирование.

32 г 2-(3-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-хлорпиридина растворяли в THF и затем добавляли iPr₂NMgCl, получаемый in situ путем раздельного добавления MeMgCl и iPr₂NH, при 0°C с получением соответствующей магниевой соли 2-(3-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-хлорпиридина. Через 2,5 ч добавляли газообразный CO₂ при комнатной температуре в течение 1 ч. Температуру реакции контролировали на уровне 20-40°C. После реакции THF отгоняли при пониженном давлении и затем реакцию смесь гасили водой. После этого добавляли толуол. После разделения и концентрирования получали 30,0 г 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты высокой чистоты (95%, LC Area).

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.

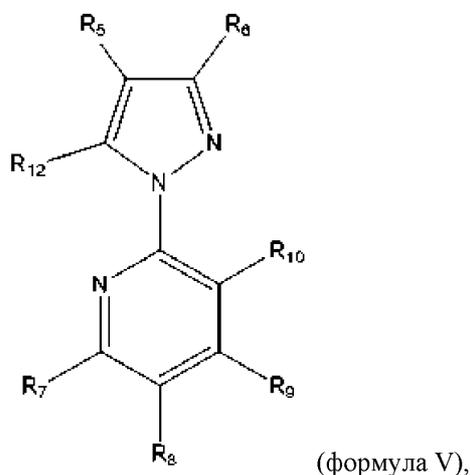
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы VI

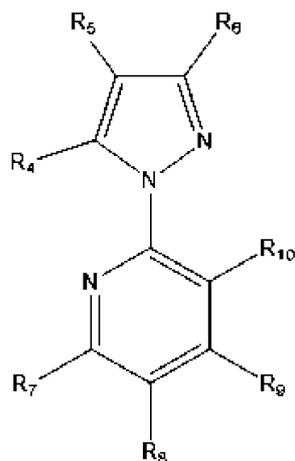


где каждый из R_5 - R_{10} независимо выбран из водорода и галогена и R_{13} представляет собой органическую кислоту, при этом способ включает:

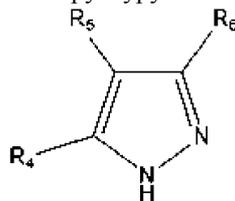
- I) формирование смеси, содержащей:
 - A) соединение формулы V



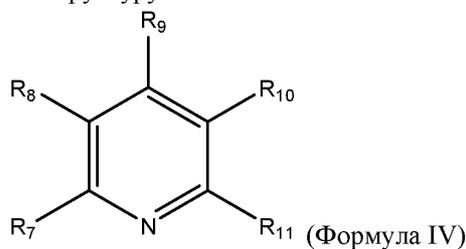
- где каждый из R_5 - R_{10} независимо выбран из водорода и галогена; R_{12} представляет собой сложный эфир и где соединение формулы V получают в соответствии со способом, включающим:
- i) формирование смеси, содержащей:
 - a) соединение формулы III



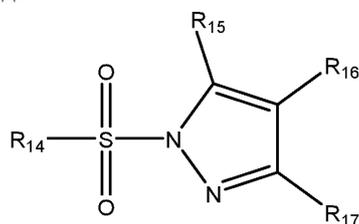
где R_4 представляет собой водород;
 каждый из R_5 - R_{10} независимо выбран из водорода и галогена и
 где соединение формулы III получают путем смешивания соединения формулы II с соединением формулы IV в растворителе в присутствии неорганического основания, выбранного из порошкообразного гидроксида натрия, порошкообразного гидроксида калия, карбоната калия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного трет-бутоксид калия и их комбинаций;
 где соединение формулы II имеет структуру



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

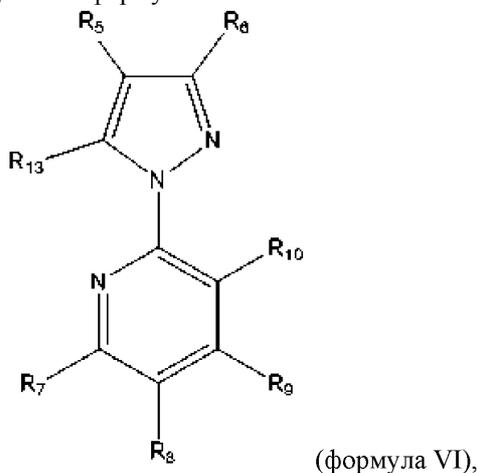


где каждый из R_7 - R_{11} независимо выбран из водорода и галогена и
 соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим:
 ia) формирование смеси, содержащей:
 aa) соединение формулы VIII, где



R_{14} выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного карбоцикла, замещенного или незамещенного гетероцикла;
 каждый из R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбран из водорода и галогена и
 где по меньшей мере один из R_{15} , R_{16} и R_{17} представляет собой галоген;
 bb) растворитель; и
 cc) неорганическое основание; и
 iia) проведение реакции с полученной смесью;
 b) растворитель, выбранный из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций;

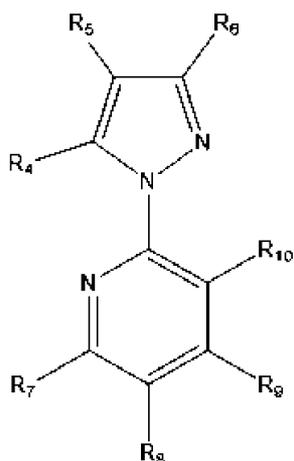
- с) органическое соединение, выбранное из диметилкарбоната, N,N-диметиацетамида и их комбинаций;
- d) соединение, включающее металл, выбранное из реагента Гриньяра и литийсодержащего соединения; и
- ii) реакция смеси при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 60°C; и
- V) гидроксид металла, выбранный из гидроксида щелочного металла, гидроксида щелочноземельного металла и их комбинаций; и
- II) реакция смеси при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 90°C.
2. Способ по п.1, где соединение формулы III получают в соответствии со способом, включающим:
- IA) формирование смеси, содержащей:
- AA) соединение формулы II,
- BB) соединение формулы IV,
- CC) растворитель;
- DD) неорганическое основание и
- IIA) обеспечение реакции в смеси.
3. Способ по п.1, где гидроксид щелочного металла выбран из гидроксида лития, гидроксида натрия и гидроксида калия.
4. Способ по п.1, где гидроксид щелочноземельного металла выбран из гидроксида кальция и гидроксида бария.
5. Способ по п.1, где реагент Гриньяра выбран из MeMgCl, iPrMgCl, iPrMgBr, EtMgCl, iPr₂NMgCl, iPr₂NMgBr, Et₂NMgCl, TMPMgCl, TMPMgCl·LiCl, iPr₂NMgCl·LiCl, iPr₂NMgBr·LiCl и их комбинаций.
6. Способ по п.5, где реагент Гриньяра представляет собой iPr₂NMgCl.
7. Способ по п.1, где литийсодержащее соединение выбрано из LDA, nBuLi и их комбинаций.
8. Способ по п.1, где растворитель b) представляет собой THF.
9. Способ по п.1, где органическое соединение представляет собой диметилкарбонат.
10. Способ по п.1, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 30°C.
11. Способ по п.1, где каждый из R₅ и R₆ формулы III независимо представляет собой водород.
12. 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 III



(формула III),

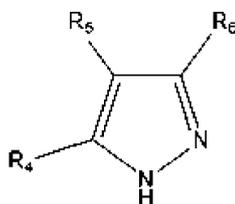
где R_4 представляет собой водород;

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

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

i) формирование смеси, содержащей:

a) соединение формулы II



(формула II),

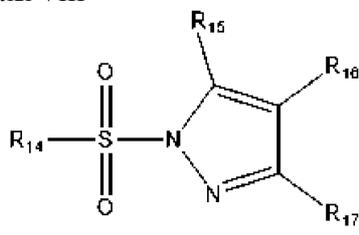
где каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из водорода и галогена;

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

соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим:

IA) формирование смеси, содержащей:

AA) соединение формулы VIII



(формула VIII),

где R_{14} выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

каждый из R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбран из водорода и галогена и

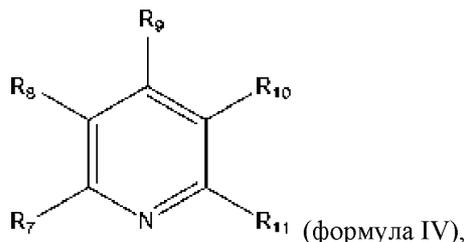
где по меньшей мере один из R_{15} , R_{16} и R_{17} представляет собой галоген;

BB) растворитель, выбранный из THF, толуола, гептанов, Me-THF и их комбинаций; и

CC) неорганическое основание, выбранное из NaOH, KOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 и их комбинаций; и

Па) обеспечение реакции в смеси при температуре, находящейся в диапазоне от приблизительно 20 до приблизительно 150°C;

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

ii) обеспечение реакции в смеси;

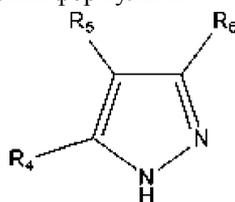
В) карбонилсодержащее соединение, выбранное из диметилкарбоната, N,N-диметилацетамида, диоксида углерода и их комбинаций;

С) растворитель, выбранный из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций;

Д) соединение, содержащее металл, выбранное из реагента Гриньяра и литийсодержащего соединения; и

II) обеспечение реакции в смеси при температуре, находящейся в диапазоне от приблизительно 0 до приблизительно 30°C.

13. Способ получения соединения формулы II



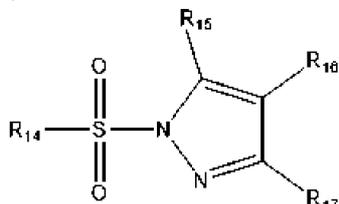
(формула II),

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

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

I) формирование смеси, содержащей:

A) соединение формулы VIII



(формула VIII),

где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

каждый из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ независимо выбран из водорода и галогена и

где по меньшей мере один из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ представляет собой галоген;

В) растворитель, выбранный из THF, толуола, гептанов, Me-THF и их комбинаций; и

С) неорганическое основание, выбранное из гидроксида натрия, гидроксида калия, карбоната натрия, карбоната калия и их комбинаций; и

II) обеспечение реакции в смеси.

