

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047418

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.07.18

(51) Int. Cl. C07D 231/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

(21) Номер заявки
202191554

(22) Дата подачи заявки
2019.12.03

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-ФЕНИЛПИРАЗОЛ-1-КАРБОКСАМИДОВ

(31) 62/774,436

(56) WO-A1-2006062978
WO-A1-2015162260

(32) 2018.12.03

(33) US

(43) 2021.09.02

(86) PCT/US2019/062778

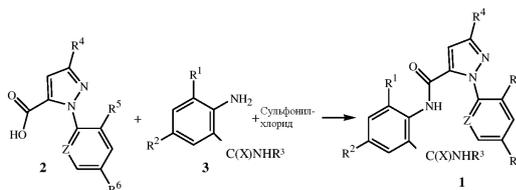
(87) WO 2020/117493 2020.06.11

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

(72) Изобретатель:
Бут Стивен Т. (US)

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

(57) В изобретении раскрыт способ получения соединений формулы 1 путем объединения соединений формул 2 и 3 и сульфонилхлорида в непрерывном способе.



B1

047418

047418

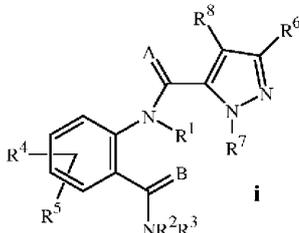
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу получения N-фенилпиразол-1-карбоксамидов или N-пиридинилпиразол-1-карбоксамидов путем сочетания карбоновых кислот с антриламидами в непрерывном способе.

Уровень техники

В публикации патента PCT WO 2003/015518 раскрыто применение производных N-ацилантрилиновой кислоты формулы I в качестве артропоцидов



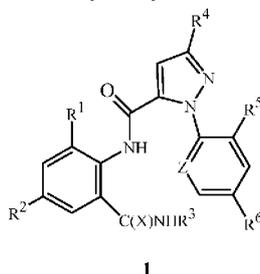
где А и В независимо означают О или S; R¹ означает Н; R² означает Н, C₁-С₆алкил, C₂-С₆алкоксикарбонил или C₂-С₆алкилкарбонил; R³ означает, в частности, Н или C₁-С₆алкил; R⁴ означает, в частности, Н или C₁-С₆алкил; R⁵ означает Н, C₁-С₆алкил или галоген; R⁶ означает Н, C₁-С₆алкил, C₁-С₆галогеналкил, галоген, CN, C₁-С₄алкоксигруппу или C₁-С₄галогеналкоксигруппу; R⁷ означает, в частности, фенильное кольцо, бензильное кольцо, 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, нафтильную кольцевую систему, каждое кольцо или кольцевая система необязательно замещена 1-3 заместителями и R⁸ означает, в частности, Н.

В WO 2006/062978 раскрыт способ получения N-фенилпиразол-1-карбоксамидов или N-пиридинилпиразол-1-карбоксамидов путем сочетания карбоновых кислот с антриламидами. См. также WO 2003/016283, WO 2004/011453, WO 2005/077934, WO 2007/144100, WO 2008/072745 и WO 2010/069502.

Хотя способы, раскрытые в предшествующих публикациях, могут дать искомые соединения, проводят поиск улучшений, в особенности развития способов и получения материалов в промышленном масштабе. Поэтому сохраняется необходимость в новых способах, которые являются менее дорогими, более эффективными, более универсальными или более удобными для работы.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения соединений формулы 1



где

X означает О;

Z означает N;

R¹ означает Н, CH₃, Cl или Br;

R² означает Н, Br, Cl или CN;

R³ означает Н, C₁-С₄ алкил или C₄-С₁₀циклоалкилалкил;

R⁴ означает Cl, Br или C₁-С₄ алкил, замещенный с помощью Q;

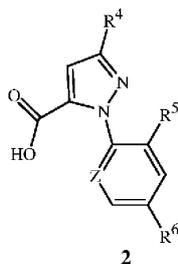
R⁵ означает F, Cl или Br;

R⁶ означает Н, F или Cl и

Q означает 5- или 6-членное ароматическое гетероциклические кольцо, необязательно замещенное одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, C₁-С₆алкил, C₃-С₆циклоалкил и C₁-С₆галогеналкил;

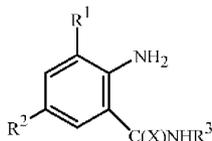
включающему

объединение (1) карбоновой кислоты формулы 2



2

где Z, R⁴, R⁵, R⁶ и Q являются такими, как определено для соединения формулы 1 (2) анилина формулы 3



3

где X, R¹, R² и R³ являются такими, как определено для соединения формулы 1; и (3) сульфонилхлорида с образованием соединения формулы 1; где способ включает непрерывный способ.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 приведена блок-схема, иллюстрирующая непрерывный способ получения соединения формулы 1, включающий непрерывную загрузку соединения формулы 2, соединения формулы 3, сульфонилхлорида, необязательного основания и необязательного растворителя в зону реакции; перенос полученной смеси, включающей соединение формулы 1, в зону остановки реакции, где вводят антирастворитель; и перенос смеси с остановленной реакцией, включающей соединение формулы 1, в зону выделения, где удаляют антирастворитель, необязательный растворитель и необязательное основание.

На фиг. 2 приведена схема группы реакторов, например CSTR для проведения реакции и CSTR для остановки реакции, подходящих для получения соединения формулы 1 непрерывным способом, предлагаемым в настоящем изобретении.

На фиг. 3 приведена схема множества смесителей периодического действия, подходящих для смешивания соединения формулы 2, соединения формулы 3, растворителя и основания для введения в зону реакции непрерывного способа, предлагаемого в настоящем изобретении.

На фиг. 4 приведена схема системы загрузки, подходящей для смешивания порошков соединения формулы 2, соединения формулы 3, растворителя и основания для введения в зону реакции непрерывного способа, предлагаемого в настоящем изобретении.

На фиг. 5 приведена схема зоны реакции непрерывного способа, предлагаемого в настоящем изобретении, указанная зона реакции включает группу из двух корпусных реакторов с непрерывным перемешиванием (CSTRs), которые образуют комбинацию первой подзоны реакции с первым CSTR, где вводят смесь соединения формулы 2, соединения формулы 3, растворителя и основания и где вводят сульфонилхлорид, например метансульфонилхлорид (MSC), и второй подзоны реакции со вторым CSTR, где завершается реакция смеси и MSC.

На фиг. 6 приведена схема зоны реакции непрерывного способа, предлагаемого в настоящем изобретении, указанная зона реакции включает комбинацию реактора идеального вытеснения и корпусного реактора с непрерывным перемешиванием, которые образуют первую подзону реакции в реакторе идеального вытеснения, где вводят смесь соединения формулы 2, соединения формулы 3, растворителя и основания и где вводят сульфонилхлорид, например метансульфонилхлорид (MSC), и вторую подзону реакции в корпусном реакторе с непрерывным перемешиванием, где завершается реакция смеси и MSC.

На фиг. 7 приведена схема зоны реакции непрерывного способа, предлагаемого в настоящем изобретении, зона реакции включает группу из двух корпусных реакторов с непрерывным перемешиванием (CSTRs), которые образуют комбинацию первой подзоны реакции с первым CSTR, где вводят смесь соединения формулы 2, соединения формулы 3, растворителя и основания и где вводят метилсульфонилхлорид (MSC), и второй подзоны реакции со вторым CSTR, в котором имеется дополнительный поток загрузки метилсульфонилхлорида.

На фиг. 8 приведена схема аппарата, применимого в способе, предлагаемом в настоящем изобретении, включающего корпусной реактор с непрерывным перемешиванием, объединенный с концентратом твердых веществ (например, гидроциклоном), который обеспечивает удаление твердых веществ в зону остановки реакции и рециркуляцию реакционного раствора обратно в корпусной реактор с непрерывным перемешиванием.

Подробное описание изобретения

При использовании в настоящем изобретении термины "включает", "включающий", "содержит", "содержащий" или любые их варианты охватывают неисключающее включение. Например, композиция,

процедура, способ, изделие или аппарат, который включает перечень элементов, необязательно ограничивается только этими элементами, а может включать другие элементы, явно не указанные или присутствующие такой композиции, процедуре, способу, изделию или аппарату. Кроме того, если явно не указано иное, "или" означает включающее, а не исключаящее "или". Например, условие А или В выполняется в любом из следующих случаев: А истинно (или имеется) и В ложно (или не имеется), А ложно (или не имеется) и В истинно (или имеется), и оба А и В истинны (или имеются).

Кроме того, один означает один или по меньшей мере один элемент или компонент в единственном числе также включает их во множественном числе, если явно не имеется в виду единственное число.

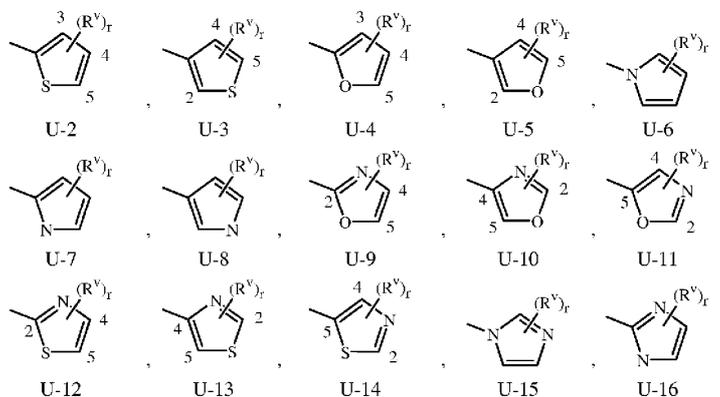
Объединение химикатов означает взаимодействие химикатов друг с другом.

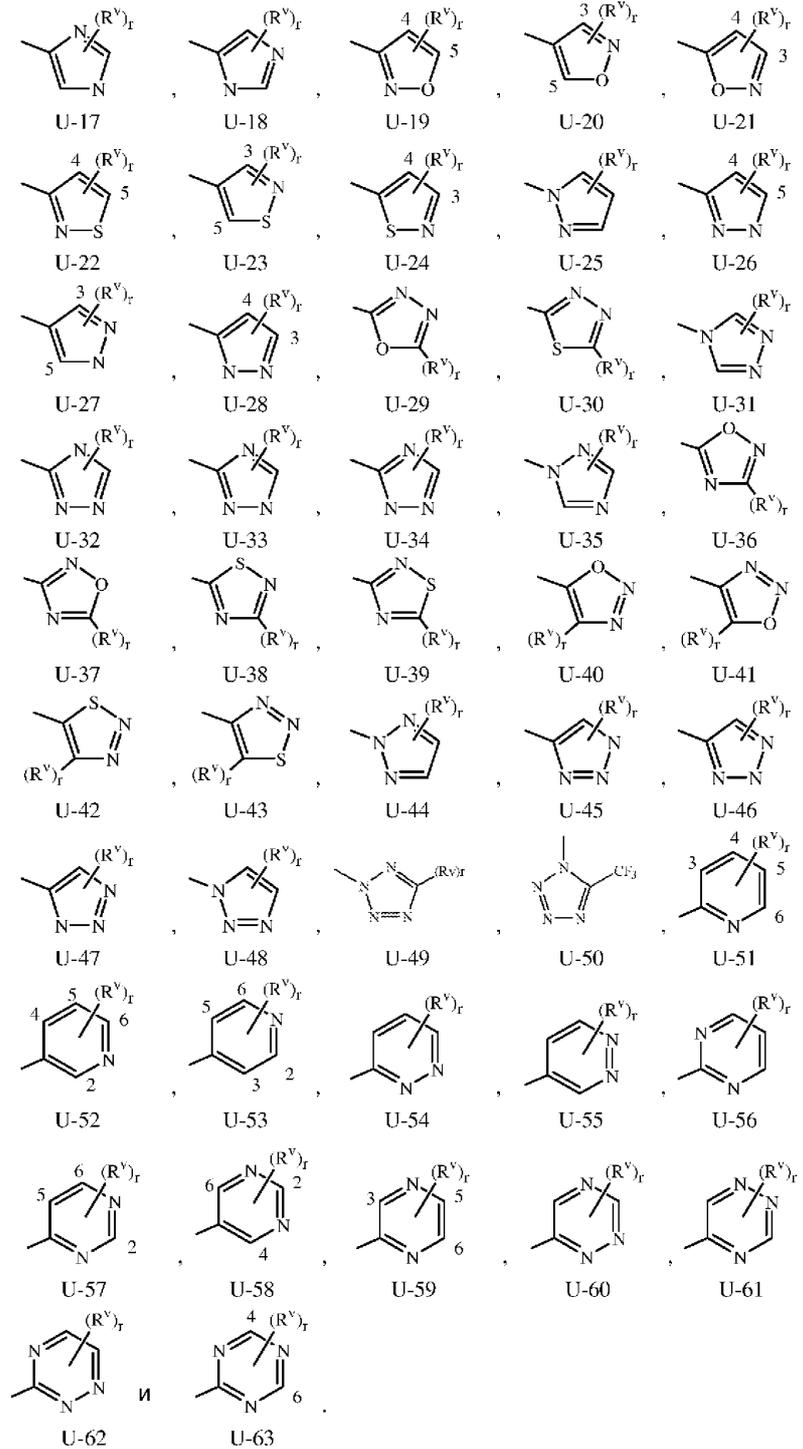
"Радикал на основе углерода" означает одновалентный молекулярный компонент, включающий атом углерода, который соединяет радикал с остальной частью химической структуры с помощью ординарной связи. Радикалы на основе углерода необязательно могут включать насыщенные, ненасыщенные и ароматические группы, цепи, кольца и кольцевые системы и гетероатомы. Хотя на размер радикалов на основе углерода не налагаются особые ограничения, в контексте настоящего изобретения они обычно включают от 1 до 16 атомов углерода и от 0 до 3 гетероатомов. Известны радикалы на основе углерода, выбранные из группы, состоящей из следующих: C₁-C₆алкил, C₁-C₄галогеналкил и фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из следующих: C₁-C₃алкил, галоген и нитрогруппа.

При использовании в настоящем изобретении аббревиатура "Ph" означает фенил. Алкил может обладать линейной или разветвленной цепью. "Циклоалкил" включает, например, циклопропил, циклобутыл, циклопентил и циклогексил. Термин "циклоалкилалкил" означает циклоалкил, замещенный алкильным фрагментом. Примеры "циклоалкилалкила" включают циклопропилметил, циклопропилэтил, циклопентилэтил и другие циклоалкильные фрагменты, связанные с обладающими линейной или разветвленной цепью алкильными группами. Термин "галоген" по отдельности или в названиях соединений, таких как "галогеналкил", включает фтор, хлор, бром или йод. Кроме того, при использовании в названиях соединений, таких как "галогеналкил", указанный алкил может быть частично или полностью замещен атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или разными. Примеры "галогеналкила" включают F₃C, ClCH₂, BrCH₂, CF₃CH₂ и CF₃CCl₂.

Как отмечено выше, Q означает 5- или 6-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы заместителей, определенной в Сущности изобретения. Если Q означает 5- или 6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, оно может быть присоединено к остальной части формулы 1 через любой доступный кольцевой атом углерода или азота, если не указано иное. Примеры 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, необязательно замещенного одним или большим количеством заместителей, включают кольца U-2 - U-63, приведенные в перечне 1, где R_v означает любой заместитель, определенный в Сущности изобретения для Q, и г является целым числом, равным от 0 до 4, ограниченным количеством доступных положений в каждой группе U. Поскольку U-29, U-30, U-36, U-37, U-38, U-39, U-40, U-41, U-42, U-43, U-49 и U-50 содержат только одно доступное положение, для этих групп U значение г ограничено целыми значениями 0 или 1, и г, равное 0, означает, что группа U является незамещенной и водород находится в положении, указанном с помощью (R_v)г.

Перечень 1.





В различных вариантах осуществления группы Q включают U-49 и U-50. В различных вариантах осуществления группы U-49 включают U-49, замещенную с помощью трет-бутила, циклопропила, CF_2H , CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ или $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$. В различных вариантах осуществления группы U-50 включают U-50, замещенную с помощью CF_2H , CF_3 , CF_2CF_3 или $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления группа Q означает U-49, замещенную с помощью CF_3 .

Использование непрерывного способа для получения N-фенилпиразол-1-карбоксамидов обеспечивает многие преимущества по сравнению с периодическим способом, который применяется в WO 2006/062978. Непрерывное действие обеспечивает более быстрое прохождение материала для данного реактора и способствует улучшению безопасности способа вследствие сведения к минимуму количества реакционноспособных химикатов, которые могут привести к побочной реакции. Хотя не все способы можно проводить в непрерывном режиме, например, вследствие образования примеси или затруднений с использованием, было установлено, что способ, описанный в настоящем изобретении можно проводить в непрерывном режиме с высокими выходами и без образования новых примесей, что существенно для

обеспечения соответствия действующим в мире нормативам по регистрации пестицидов.

Кроме того, было установлено, что действие в непрерывном режиме, в особенности при загрузке в зону реакции частично подвергнутого превращению материала, может быть благоприятно для размера частиц конечного продукта, поскольку увеличивает легкость фильтрации и концентрацию продукта. В типичном периодическом способе желательнее оперировать при высоких концентрациях исходного вещества, что часто приводит к образованию нерастворенного твердого исходного вещества, которое повлияет на кристаллизацию конечного продукта, приводя к образованию небольших трудно отфильтровываемых частиц продукта. При непрерывной загрузке в зону реакции частично подвергнутого превращению материала, эти твердые исходные вещества быстро растворяются при попадании в зону реакции, что практически исключает их влияние на кристаллизацию. Также было установлено, что конечный продукт обладает более высокой растворимостью в реакционных средах при увеличении степени превращения в соединение формулы 1, что также полезно для кристаллизации и размера частиц вследствие снижения степени пересыщения во время кристаллизации.

Варианты осуществления настоящего изобретения могут включать следующие.

Вариант осуществления M1.

Способ, включающий:

(a) объединение соединения формулы 2 с соединением формулы 3 и сульфонилхлоридом и

(b) выделение соединения формулы 1, где стадию объединения (a) проводят в непрерывном способе.

Вариант осуществления M1a.

Способ по варианту осуществления M1, где объединение соединения формулы 2 с соединением формулы 3 и сульфонилхлоридом можно проводить в присутствии основания и/или растворителя.

Вариант осуществления M2.

Способ по варианту осуществления M1, где на стадии объединения (a) соединение формулы 2, соединение формулы 3 и сульфонилхлорид можно непрерывно загружать в зону реакции; и стадия выделения (b) может включать непрерывное удаление соединения формулы 1 из зоны реакции после его образования.

Вариант осуществления M2a.

Способ по варианту осуществления M2, где необязательный растворитель и/или основание также можно непрерывно загружать в зону реакции.

Вариант осуществления M3.

Способ по варианту осуществления M1 или варианту осуществления M2, где скорости загрузки соединения формулы 2, соединения формулы 3 и сульфонилхлорида и скорость удаления соединения формулы 1 можно регулировать с обеспечением среднего времени пребывания в зоне реакции, равного 2 ч или менее.

Вариант осуществления M3a.

Способ по варианту осуществления M3, где необязательный растворитель и/или основание непрерывно загружают в зону реакции и удаляют из зоны реакции и скорости регулируют с обеспечением среднего времени пребывания в зоне реакции, равного 2 ч или менее.

Вариант осуществления M4.

Способ по варианту осуществления M3 или варианту осуществления M3a, где среднее время пребывания в зоне реакции равно 15 мин или менее.

Вариант осуществления M5.

Способ по любому из вариантов осуществления M1-M4, где по меньшей мере часть соединения формулы 1 можно выделить из среды способа.

Вариант осуществления M6.

Способ по любому из вариантов осуществления M1-M5, где стадия выделения может включать (b1) остановку реакции соединений формул 2, 3 и сульфонилхлорида для осаждения соединения формулы 1 и (b2) отфильтровывание соединения формулы 1 из среды способа.

Вариант осуществления M7.

Способ по варианту осуществления M6, где стадию остановки реакции (b1) можно провести путем добавления антирастворителя, такого как вода, к потоку реакционной смеси в зоне остановки реакции.

Вариант осуществления M8.

Способ по варианту осуществления M7, где добавленную воду можно охарактеризовать значением pH, соответствующим нейтральной, кислой или щелочной среде, или она может содержаться последовательно при разных значениях pH во множестве отдельных зон для остановки реакции.

Вариант осуществления M9.

Способ по любому из вариантов осуществления M1-M8, дополнительно включающий сушку соединения формулы 1.

Вариант осуществления M10.

Способ по любому из вариантов осуществления M1-M9, где стадию объединения (a) можно провести при атмосферном давлении в инертной атмосфере.

Вариант осуществления M11.

Способ по любому из вариантов осуществления M1-M10, где зона реакции может включать один реакционный сосуд.

Вариант осуществления M12. Способ по любому из вариантов осуществления M1-M10, где зона реакции включает множество подзон реакции с независимым средним временем пребывания и температурой для каждой подзоны.

Вариант осуществления M13.

Способ по варианту осуществления M12, где зона реакции включает первый реакционный сосуд и второй реакционный сосуд.

Вариант осуществления M14.

Способ по любому из вариантов осуществления M1-M13, где зона реакции включает реактор идеального вытеснения, корпусной реактор с непрерывным перемешиванием или их комбинацию.

Вариант осуществления M15.

Способ по любому из вариантов осуществления M1-M14, где мольное отношение соединения формулы 2 к соединению формулы 3 составляет от примерно 1,2:1 до примерно 1:1,2.

Вариант осуществления M16.

Способ по варианту осуществления M15, где мольное отношение соединения формулы 2 к соединению формулы 3 составляет от примерно 1:1 до примерно 1:1,2.

Вариант осуществления M17.

Способ по варианту осуществления M15, где мольное отношение соединения формулы 2 к соединению формулы 3 составляет примерно 1:1,1.

Вариант осуществления M18.

Способ по любому из вариантов осуществления M1-M17, где мольное отношение сульфонилхлорида к соединению формулы 2 составляет по меньшей мере примерно 1:1.

Вариант осуществления M19.

Способ по варианту осуществления M18, где мольное отношение сульфонилхлорида к соединению формулы 2 составляет от примерно 1:1 до примерно 2,5:1.

Вариант осуществления M20.

Способ по варианту осуществления M19, где мольное отношение сульфонилхлорида к соединению формулы 2 составляет от примерно 1,1:1 до примерно 1,4:1.

Вариант осуществления M21.

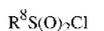
Способ по любому из вариантов осуществления M1-M18, где, если R² означает Br или Cl, то мольное отношение сульфонилхлорида к соединению формулы 2 составляет примерно 1,2:1.

Вариант осуществления M22.

Способ по любому из вариантов осуществления M1-M18, где, если R² означает CN, то мольное отношение сульфонилхлорида к соединению формулы 2 составляет примерно 1,4:1.

Вариант осуществления M23.

Способ по любому из вариантов осуществления M1-M22, где сульфонилхлорид описывается формулой 4



4

где R⁸ означает радикал на основе углерода.

Вариант осуществления M24.

Способ по варианту осуществления M23, где R⁸ означает C₁-C₄алкил, C₁-C₂галогеналкил, или фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из следующих: галоген, C₁-C₃алкил и нитрогруппа.

Вариант осуществления M25.

Способ по варианту осуществления M24, где R⁸ означает C₁-C₂алкил, CF₃, фенил или 4-метилфенил.

Вариант осуществления M26.

Способ по варианту осуществления M25, где R⁸ означает C₁-C₂алкил, фенил или 4-метилфенил.

Вариант осуществления M27.

Способ по варианту осуществления M26, где R⁸ означает CH₃.

Вариант осуществления M28.

Способ по любому из вариантов осуществления M1-M27, где карбоновую кислоту формулы 2, анилин формулы 3 и сульфонилхлорид объединяют при температуре от примерно -70 до примерно 100°C.

Вариант осуществления M29.

Способ по варианту осуществления M28, где температура равна от примерно -20 до примерно 40°C.

Вариант осуществления M30. Способ по варианту осуществления M26, где температура равна от примерно -10 до примерно 30°C.

Вариант осуществления М31.

Способ по любому из вариантов осуществления М1-М30, где карбоновую кислоту формулы 2 можно объединить с анилином формулы 3 с образованием смеси и затем смесь объединить с сульфонилхлоридом.

Вариант осуществления М32.

Способ по любому из вариантов осуществления М1-М31, где основание можно объединить с соединениями формул 2 и 3 и сульфонилхлоридом.

Вариант осуществления М33.

Способ по варианту осуществления М32, где основание можно объединить со смесью до или после объединения с сульфонилхлоридом.

Вариант осуществления М34.

Способ по варианту осуществления М33, где основание объединяют с соединениями формул 2 и 3 с образованием смеси до объединения с сульфонилхлоридом.

Вариант осуществления М35.

Способ по любому из вариантов осуществления М32-М34, где количество основания составляет по меньшей мере примерно 2 экв. в пересчете на сульфонилхлорид.

Вариант осуществления М36.

Способ по варианту осуществления М35, где количество основания составляет по меньшей мере примерно 2,1 экв. в пересчете на сульфонилхлорид.

Вариант осуществления М37.

Способ по варианту осуществления М36, где количество основания равно примерно от 2,1 до 2,2 экв. в пересчете на сульфонилхлорид.

Вариант осуществления М38.

Способ по любому из вариантов осуществления М32-М37, где основание выбрано из группы, состоящей из следующих: третичные амины, включая необязательно замещенные пиридины.

Вариант осуществления М39.

Способ по варианту осуществления М38, где основание выбрано из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенные пиридины и их смеси.

Вариант осуществления М40.

Способ по варианту осуществления М39, где основание выбрано из группы, состоящей из следующих: 2-пиколин, 3-пиколин, 2,6-лутидин, пиридин и их смеси.

Вариант осуществления М41.

Способ по варианту осуществления М40, где основанием является 3-пиколин.

Вариант осуществления М42. Способ по любому из вариантов осуществления М1-М41, где растворитель можно объединить с соединениями формул 2 и 3 и сульфонилхлоридом.

Вариант осуществления М43.

Способ по варианту осуществления М42, где растворитель объединяют с соединениями формул 2 и 3 с образованием смеси до объединения с сульфонилхлоридом.

Вариант осуществления М44.

Способ по варианту осуществления М43, где основание объединяют с соединениями формул 2 и 3 и растворителем и нагревают с образованием раствора до объединения с сульфонилхлоридом.

Вариант осуществления М45.

Способ по варианту осуществления М43, где основание объединяют с соединениями формул 2 и 3 и растворителем с образованием взвеси до объединения с сульфонилхлоридом.

Вариант осуществления М46.

Способ по любому из вариантов осуществления М42-М45, где растворитель можно выбрать из группы, состоящей из следующих: нитрилы (например, ацетонитрил, пропионитрил), сложные эфиры (например, метилацетат, этилацетат, бутилацетат), кетоны (например, ацетон, метилэтилкетон, метилбутилкетон, галогеналканы (например, дихлорметан, трихлорметан), простые эфиры (например, этиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, тетрагидрофуран, п-диоксан), ароматические углеводороды (например, бензол, толуол, хлорбензол, дихлорбензол), третичные амины (например, триалкиламины, диалкилантраниламиды, необязательно замещенные пиридины) и их смеси.

Вариант осуществления М47.

Способ по варианту осуществления М46, где растворитель выбран из группы, состоящей из следующих: третичные амины (например, триалкиламины, диалкилантраниламиды, необязательно замещенные пиридины) и их смеси.

Вариант осуществления М48.

Способ по варианту осуществления М46, где растворитель выбран из группы, состоящей из следующих: нитрилы (например, ацетонитрил, пропионитрил), сложные эфиры (например, метилацетат, этилацетат, бутилацетат), кетоны (например, ацетон, метилэтилкетон, метилбутилкетон, галогеналканы (например, дихлорметан, трихлорметан), простые эфиры (например, этиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, тетрагидрофуран, п-диоксан), ароматические углеводороды (например, бензол, толуол,

хлорбензол, дихлорбензол) и их смеси.

Вариант осуществления М49.

Способ по варианту осуществления М48, где растворителем является ацетонитрил.

Вариант осуществления М50.

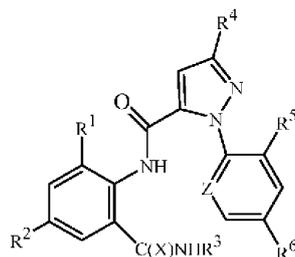
Способ по любому из вариантов осуществления М1-М49, дополнительно включающий обработку соединения формулы 1, где R^1 означает Н, галогенирующим реагентом с получением соединения формулы 1, где R^1 означает Cl или Br.

Вариант осуществления М51.

Способ по любому из вариантов осуществления М1-М49, дополнительно включающий обработку соединения формулы 1, где R^2 означает Н, галогенирующим реагентом с получением соединения формулы 1, где R^2 означает Cl или Br.

В различных вариантах осуществления способ, предлагаемый в настоящем изобретении, можно использовать для получения соединений формулы 1. Соответственно, настоящее изобретение включает следующие варианты осуществления.

Вариант осуществления С1. Способ по вариантам осуществления М1-М51, применяющийся для получения соединений формулы 1



1

где

X означает O;

Z означает N;

R^1 означает H, CH_3 , Cl или Br;

R^2 означает H, Br, Cl или CN;

R^3 означает H, C_1 - C_4 алкил или C_4 - C_{10} циклоалкилалкил;

R^4 означает Cl, Br или C_1 - C_4 алкил, замещенный с помощью Q;

R^5 означает F, Cl или Br;

R^6 означает H, F или Cl и

Q означает 5- или 6-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил и C_1 - C_6 галогеналкил.

Вариант осуществления С2. Способ по любому из вариантов осуществления М1-М51, где в соединении формулы 3 X означает O.

Вариант осуществления С4. Способ по любому из вариантов осуществления С1-С3, где в соединении формулы 3 R^1 означает Cl.

Вариант осуществления С5. Способ по любому из вариантов осуществления С1-С3, где в соединении формулы 3 R^1 означает Br.

Вариант осуществления С6. Способ по любому из вариантов осуществления С1-С3, где в соединении формулы 3 R^1 означает H.

Вариант осуществления С7. Способ по любому из вариантов осуществления С1-С6, где в соединении формулы 3 R^2 означает Br или Cl.

Вариант осуществления С8. Способ по любому из вариантов осуществления С1-С6, где в соединении формулы 3 R^2 означает H.

Вариант осуществления С9. Способ по любому из вариантов осуществления С1-С6, где в соединении формулы 3 R^2 означает CN.

Вариант осуществления С10. Способ по любому из вариантов осуществления С1-С9, где в соединении формулы 3 R^3 означает C_1 - C_4 алкил.

Вариант осуществления С11. Способ по варианту осуществления С10, где R^3 означает метил.

Вариант осуществления С12. Способ по варианту осуществления С10, где R^3 означает этил.

Вариант осуществления С13. Способ по варианту осуществления С10, где R^3 означает изопропил.

Вариант осуществления С14. Способ по любому из вариантов осуществления С1-С9, где в соединении формулы 3 R^3 означает C_4 - C_{10} циклоалкилалкил.

Вариант осуществления С15. Способ по варианту осуществления С14, где R^3 означает 1-(циклопропил)этил.

Вариант осуществления С16. Способ по любому из вариантов осуществления С1-С15, где в соединении формулы 2 Z означает N.

Вариант осуществления С17. Способ по любому из вариантов осуществления С1-С16, где в соединении формулы 2 R⁴ означает Cl или Br.

Вариант осуществления С18. Способ по любому из вариантов осуществления С1-С16, где в соединении формулы 2 R⁴ означает C₁-C₄алкил, замещенный с помощью Q.

Вариант осуществления С24. Способ по варианту осуществления С18, где R⁴ означает C₁-C₄алкил, замещенный 5-членным ароматическим гетероциклом, необязательно замещенным одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил и C₁-C₆галогеналкил.

Вариант осуществления С25. Способ по варианту осуществления С24, где R⁴ означает 5-(трифторметил)-2Н-тетразол-2-илметил.

Вариант осуществления С26. Способ по любому из вариантов осуществления С1-С25, где в соединении формулы 2 R⁵ означает Cl.

Вариант осуществления С27. Способ по любому из вариантов осуществления С1-С26, где в соединении формулы 2 R⁶ означает H.

Вариант осуществления С28. Способ по любому из вариантов осуществления С1-С27, где в соединении формулы 2 R⁶ означает Cl.

Вариант осуществления С29. Способ по варианту осуществления С1, где в соединении формулы 1 X означает O.

Вариант осуществления С31. Способ по любому из вариантов осуществления С29-С30, где в соединении формулы 1 R¹ означает Cl.

Вариант осуществления С32. Способ по любому из вариантов осуществления С29-С30, где в соединении формулы 1 R¹ означает Br.

Вариант осуществления С33. Способ по любому из вариантов осуществления С29-С30, где в соединении формулы 1 R¹ означает H.

Вариант осуществления С34. Способ по любому из вариантов осуществления С29-С33, где в соединении формулы 1 R² означает Br или Cl.

Вариант осуществления С35. Способ по любому из вариантов осуществления С29-С33, где в соединении формулы 1 R² означает H.

Вариант осуществления С36. Способ по любому из вариантов осуществления С29-С33, где в соединении формулы 1 R² означает CN.

Вариант осуществления С37. Способ по любому из вариантов осуществления С29-С36, где в соединении формулы 1 R³ означает C₁-C₄алкил.

Вариант осуществления С38. Способ по варианту осуществления С37, где R³ означает метил.

Вариант осуществления С39. Способ по варианту осуществления С37, где R³ означает этил.

Вариант осуществления С40. Способ по варианту осуществления С37, где R³ означает изопропил.

Вариант осуществления С41. Способ по любому из вариантов осуществления С29-С36, где в соединении формулы 1 R³ означает C₄-C₁₀циклоалкилалкил.

Вариант осуществления С42. Способ по варианту осуществления С41, где R³ означает 1-(циклопропил)этил.

Вариант осуществления С43. Способ по любому из вариантов осуществления С29-С42, где в соединении формулы 1 Z означает N.

Вариант осуществления С44. Способ по любому из вариантов осуществления С29-С43, где в соединении формулы 1 R⁴ означает Cl или Br.

Вариант осуществления С45. Способ по любому из вариантов осуществления С29-С43, где в соединении формулы 1 R⁴ означает C₁-C₄алкил, замещенный 5- или 6-членным ароматическим гетероциклом, необязательно замещенным C₁-C₂галогеналкилом.

Вариант осуществления С51. Способ по варианту осуществления С45, где R⁴ означает C₁-C₄алкил, замещенный 5-членным ароматическим гетероциклом, необязательно замещенным C₁-C₂галогеналкилом.

Вариант осуществления С52. Способ по варианту осуществления С51, где R⁴ означает 5-(трифторметил)-2Н-тетразол-2-илметил.

Вариант осуществления С53. Способ по любому из вариантов осуществления С29-С52, где в соединении формулы 1 R⁵ означает Cl.

Вариант осуществления С54. Способ по любому из вариантов осуществления С29-С53, где в соединении формулы 1 R⁶ означает H.

Вариант осуществления С55. Способ по любому из вариантов осуществления С29-С53, где в соединении формулы 1 R⁶ означает Cl.

Варианты осуществления настоящего изобретения, включающие приведенные выше варианты осуществления M1-M51 и C1-C55, а также любые другие варианты осуществления, описанные в настоящем изобретении, можно объединить любым образом и описания переменных в вариантах осуществления относятся не только к соединениям формулы 1, но и к исходным соединениям и промежуточным

соединениям, применимым для получения соединений формулы 1, включая соединения формул 2, 3 и 4. Кроме того, варианты осуществления настоящего изобретения, включая приведенные выше варианты осуществления M1-M51 и C1-C55, а также любые другие варианты осуществления, описанные в настоящем изобретении, и любая их комбинация относятся к композициям и способам, предлагаемым в настоящем изобретении.

Вариант осуществления A1. Способ по любому из вариантов осуществления M1-M51, включающий соединения формулы 3, где X означает O; R¹ означает CH₃; R² означает H, Cl, Br или CN и R³ означает CH₃ или CH₂CH₃.

Вариант осуществления A2. Способ по варианту осуществления A1, включающий соединения формулы 3, где X означает O; R¹ означает CH₃; R² означает Cl или CN и R³ означает CH₃.

Вариант осуществления A3. Способ по варианту осуществления A1, включающий соединения формулы 3, где X означает O; R¹ означает CH₃; R² означает H или Br и R³ означает CH₃ или CH₂CH₃.

Вариант осуществления A4. Способ по любому из вариантов осуществления M1-M51, включающий соединения формулы 3, где X означает O или S; R¹ означает Cl; R² означает Cl и R³ означает CH(CH₃)₂.

Вариант осуществления A5. Способ по любому из вариантов осуществления M1-M51, включающий соединения формулы 3, где X означает O; R¹ означает H или Br; R² означает Cl и R³ означает 1-(циклопропил)этил.

Вариант осуществления A6. Способ по любому из вариантов осуществления M1-M51, включающий соединения формулы 2, где Z означает N; R⁴ означает Br; R⁵ означает Cl и R⁶ означает H или Cl.

Вариант осуществления A7. Способ по любому из вариантов осуществления M1-M51, включающий соединения формулы 2, где Z означает N; R³ означает CH₃, CH₂Br или 5-(трифторметил)-2H-тетразол-2-илметил; R⁵ означает Cl и R⁶ означает H.

Вариант осуществления A8. Способ по любому из вариантов осуществления M1-M51, включающий соединения формулы 1, где X означает O; R¹ означает CH₃; R² означает H, Cl, Br или CN и R³ означает CH₃ или CH₂CH₃.

Вариант осуществления A9. Способ по варианту осуществления A8, включающий соединения формулы 1, где X означает O; R¹ означает CH₃; R² означает Cl или CN и R³ означает CH₃.

Вариант осуществления A10. Способ по варианту осуществления A8, включающий соединения формулы 1, где X означает O; R¹ означает CH₃; R² означает H или Br и R³ означает CH₃ или CH₂CH₃.

Вариант осуществления A11. Способ по любому из вариантов осуществления M1-M51, включающий соединения формулы 1, где X означает O или S; R¹ означает Cl; R² означает Cl и R³ означает CH(CH₃)₂.

Вариант осуществления A12. Способ по любому из вариантов осуществления M1-M51, включающий соединения формулы 1, где X означает O; R¹ означает H или Br; R² означает Cl и R³ означает 1-(циклопропил)этил.

Вариант осуществления A13. Способ по любому из вариантов осуществления M1-M51, включающий соединения формулы 1, где Z означает N; R⁴ означает Br; R⁵ означает Cl и R⁶ означает H или Cl.

Вариант осуществления A14. Способ по любому из вариантов осуществления M1 - M51, включающий соединения формулы 1, где Z означает N; R³ означает CH₃, CH₂Br или 5-(трифторметил)-2H-тетразол-2-илметил; R⁵ означает Cl и R⁶ означает H.

Вариант осуществления A15. Способ по любому из вариантов осуществления M1-M51, включающий соединения формулы 1, где X означает O; Z означает N; R¹ означает CH₃; R² означает H, Cl, Br или CN; R³ означает CH₃ или CH₂CH₃; R⁴ означает Br; R⁵ означает Cl и R⁶ означает H.

Вариант осуществления A16. Способ по любому из вариантов осуществления M1-M51, включающий соединения формулы 1, где X означает O или S; Z означает N; R¹ означает Cl; R² означает Cl; R³ означает CH₃ или CH(CH₃)₂; R⁴ означает Br; R⁵ означает Cl и R⁶ означает H или Cl.

Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения включают способ по любому из вариантов осуществления M1-M51, C1-C55 и A1-A16, применяющийся для получения соединения формулы 1, выбранного из группы, состоящей из следующих:

3-бром-N-[4-хлор-2-метил-6-[(метиламино)карбонил]фенил]-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (также известный, как хлорантранилипрол),

3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-N-[4-циано-2-метил-6-[(метиламино)карбонил]фенил]-1H-пиразол-5-карбоксамид (также известный, как циантранилипрол),

1-(3-хлор-2-пиридинил)-N-[4-циано-2-метил-6-[(метиламино)карбонил]фенил]-3-[[5-(трифторметил)-2H-тетразол-2-ил]метил]-1H-пиразол-5-карбоксамид (также известный, как тетранилипрол) и

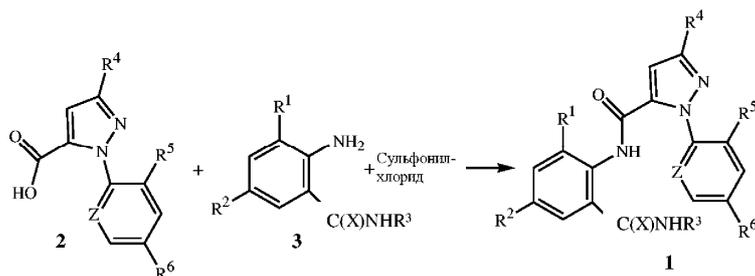
3-бром-N-[[2-бром-4-хлор-6-[[1-(циклопропил)этил]амино]карбонил]фенил]-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (также известный, как цикланилипрол).

На следующих схемах определения Q, X, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ в приведенных ниже соединениях формул 1-41 являются такими, как определено выше в сущности изобретения и описании вариантов осуществления если не указано иное. Соединения формул 2a-2f являются подгруппами соединений формулы 2 и соединения формул 3a-3c являются подгруппами соединений формулы 3.

Как показано на схеме 1, настоящее изобретение относится к способу получения соединений фор-

мулы 1 путем сочетания карбоновых кислот формулы 2 с анилинами формулы 3 с использованием сульфонилхлорида, обычно в присутствии основания и растворителя.

Схема 1



Таким образом, в способе, предлагаемом в настоящем изобретении, пиразолкарбоновую кислоту формулы 2, анилин формулы 3 и сульфонилхлорид объединяют (т.е. вводят во взаимодействие) в непрерывном способе и получают соответствующий N-фенилпиразол-1-карбоксамид формулы 1.

Как показано на фиг. 1, непрерывный способ 100 включает непрерывную загрузку соединения формулы 2, соединения формулы 3 и сульфонилхлорида в зону реакции 110, где они могут объединяться и образовывать соответствующее соединение формулы 1. При использовании в настоящем изобретении термин "зона реакции" означает участок в потоке непрерывного способа, где соединение формулы 2, соединение формулы 3, сульфонилхлорид и/или любые образованные из них фрагменты находятся достаточно близко друг к другу, так что они могут взаимодействовать друг с другом и объединяться с образованием соединения формулы 1. Как подробнее описано ниже, необязательный растворитель и/или необязательное основание также можно непрерывно загружать в зону реакции для облегчения протекания реакции.

В различных вариантах осуществления по меньшей мере часть соединения формулы 1 затем можно непрерывно удалять из зоны реакции 110 в зону остановки реакции 120, где они взаимодействуют с антирастворителем, как подробнее описано ниже. Подходящие антирастворители могут включать любой растворитель, способный осаждать соединение формулы 1. В некоторых вариантах осуществления подходящие антирастворители включают воду. После остановки реакции соединение формулы 1 можно выделить на стадии выделения 130 из жидких компонентов способа и растворимых в воде побочных продуктов реакции, например, посредством кристаллизации и/или фильтрации.

В других вариантах осуществления по меньшей мере часть соединения формулы 1 можно прямо выделить по любой подходящей методике выделения, известной специалисту в данной области техники, такой как кристаллизация или фильтрация, без проведения любой стадии остановки реакции.

Упрощенная схема системы обработки 200, подходящей для проведения непрерывного способа 100, представленной на фиг. 1, приведена на фиг. 2. Система обработки 200 включает группу из трех корпусных реакторов с непрерывным перемешиванием (CSTRs) 210, 220, 230. В различных вариантах осуществления CSTR определяется, как реактор, где содержимое реактора обычно тщательно смешивают (например, путем перемешивания, взбалтывания, смешивания с использованием газа или введением жидкости), но может находиться в диапазоне от "тщательно смешанного", когда в реакторе нельзя обнаружить никаких изменений концентрации и температуры химикатов, до степени смешанности, приближающейся к "несмешанному", что означает возможность наличия колебаний локальных концентрации и температур. Первый CSTR 210 включает зону смешивания партии 211, где смешивают соединение формулы 2, соединение формулы 3, растворитель и основание. Соединения формулы 2 и формулы 3 обычно являются твердыми и их можно добавить без обработки по известным методикам добавления порошка, например, из бункера и/или с помощью шнека-дозатора. Альтернативно, одно или оба соединения можно растворить в растворителе до введения в зону смешивания. В некоторых вариантах осуществления смешанную партию при необходимости необязательно можно нагреть и получить раствор, где основание, соединение формулы 2 и соединение формулы 3 все растворены в растворителе. В других вариантах осуществления одно или большее количество из следующих: основание, соединения формулы 2 и соединения формулы 3 остаются в виде твердого вещества, суспендированного в растворителе с образованием взвеси.

После смешивания раствор или взвесь непрерывно перекачивают во второй CSTR 220, включающий зону реакции 221, где сульфонилхлорид, такой как метилсульфонилхлорид (MSC), непрерывно добавляют к смеси. Во втором CSTR 220 сульфонилхлорид, соединение формулы 2 и соединение формулы 3 объединяют с образованием соединения формулы 1. В различных вариантах осуществления в основном все соединения формулы 2 и соединения формулы 3 расходуются с образованием соединения формулы 1. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть соединения формулы 1 может осаждаться из реакционной смеси после его образования. В различных вариантах осуществления соединение формулы 1 можно непрерывно удалять из зоны реакции, например, в виде взвеси в растворителе и непрерывно загружать в третий CSTR 230, который включает зону остановки реакции 231. Соединение

формулы 1 затем можно перенести в разделительное устройство 240, такое как центрифуга или фильтр непрерывного действия, и высушить в зоне сушки 250, такой как сушилка непрерывного действия.

После начального периода запуска для заполнения зоны реакции реактора (реакторов) до желательного объема (объемов), скорости введения и удаления могут быть в основном постоянными или переменными (например, введение и/или удаление может быть прерывистым), но в среднем они сбалансированы для обеспечения желательного времени пребывания в зоне реакции. Например, во время проведения непрерывного способа скорости введения и удаления не одновременно равны нулю. Альтернативно, прерывистое введение и/или удаление может быть полезно для согласования непрерывного способа с предыдущими (например, периодической загрузки одного или большего количества реагентов) или последующими оборудованием и/или стадиями обработки. Желательно, чтобы скорости введения соединений формул 2 и 3 в зону реакции и удаления соединения формулы 1 можно было регулировать так, чтобы фрагменты, образованные из соединений формул 2 и 3 и включенные в соединение формулы 1, обладали средним временем пребывания в зоне реакции, достаточным для обеспечения степеней превращения, равных более примерно 85, 90, 95 или 98%. Например, среднее время пребывания в зоне реакции может находиться в диапазоне от примерно 15 мин до примерно 2 ч, например, примерно 2 ч или менее, или примерно 1 ч или менее, примерно 30 мин или менее, или примерно 15 мин или менее. Среднее время пребывания определяется, как среднее время, в течение которого данная молекула находится в зоне реакции (или в зоне остановки реакции, как показано выше). Хотя распределение времен пребывания может быть очень широким (т.е. некоторые молекулы могут быстро выходить из зоны реакции, тогда как другие остаются в той же зоне реакции в течение более длительного времени), среднее время пребывания обычно определяется, как объем реактора (реакторов) в зоне реакции (или в зоне остановки реакции), деленный на среднюю скорость потока загружаемого сырья. Хотя реакция соединений формул 2 и 3 и сульфонилхлорида является относительно быстрой, в некоторых вариантах осуществления могут быть желательными средние времена пребывания, более длительные, чем необходимые для обеспечения желательной степени превращения, например, для уменьшения загрязнения оборудования, улучшения согласования с другими процедурами, улучшения характеристик кристалла, что позволяет эффективнее извлекать полученные соединения формулы 1, или по другим причинам. В различных вариантах осуществления каждый реактор в зоне реакции действует при независимом времени пребывания и температуре.

Для проведения непрерывной реакции можно использовать широкий диапазон оборудования. Этот способ может включать использование следующего и не ограничивается только ими: корпусные реакторы с непрерывным перемешиванием (CSTR), реакторы идеального вытеснения (PFR), реакторы с псевдооживленным слоем, реакторы с уплотненным слоем, кристаллизаторы непрерывного действия, статические смесители, реакционно-ректификационные колонны и любая их комбинация. Примеры CSTRs могут быть разными от традиционного сосуда с перемешиванием до зоны нагнетания центробежного насоса. Реактор идеального вытеснения (PFR) может быть простым, таким как включающий поток через трубу, или более сложным, например, таким как кожухотрубный теплообменник или пластинчатый теплообменник. Обычно в PFR характеризуется четкими различиями концентраций на входе в реактор и на выходе из реактора.

Как показано выше со ссылкой на фиг. 2, соединения формул 2 и 3 можно смешать, необязательно с растворителем и/или основанием, до их введения в зону реакции. На фиг. 3 приведена схема множества смесителей периодического действия 300, подходящих для смешивания соединения формулы 2, соединения формулы 3, растворителя и основания для введения в зону реакции непрерывного способа, предлагаемого в настоящем изобретении. Множество смесителей периодического действия 300 обеспечивает загрузку первого смесителя периодического действия 310 и необязательно нагревание с получением первой смешанной партии 311 для введения в зону реакции. Хотя содержимое первого смесителя периодического действия выгружают в зону реакции, второй смеситель периодического действия 320 можно загрузить и необязательно нагреть для получения второй смешанной партии 321 для последующего введения в зону реакции.

На фиг. 4 приведена схема альтернативной системы загрузки 400, подходящей для смешивания порошков соединения формулы 2, соединения формулы 3, растворителя и основания для введения в зону реакции непрерывного способа, предлагаемого в настоящем изобретении. В этом варианте осуществления основание вводят в поток растворителя 401 с помощью оборудования способа, с последующим введением соединения формулы 2, загружаемого в основном непрерывно (например, с помощью шнекодозатора) из первого бункера твердых веществ 410 в поток растворителя 401. Аналогичным образом, соединения формулы 3 загружают из второго бункера твердых веществ 420 в поток растворителя 401 после первого бункера твердых веществ 410 до попадания в зону реакции 430. Затем сульфонилхлорид загружают в поток растворителя, где он может взаимодействовать с соединением формулы 2 с образованием промежуточного продукта, который взаимодействует с соединением формулы 3 с получением соединения формулы 1. В различных вариантах осуществления основание также можно добавить в поток растворителя в разных последующих положениях, а также непосредственно в зону реакции 430. Из зоны реакции 430 соединения формулы 1 затем можно перенести в зону остановки реакции 440.

На фиг. 5 приведена схема группы из двух корпусных реакторов с непрерывным перемешиванием 500, которые обеспечивают комбинацию первой подзоны реакции 510 и второй подзоны реакции 520, каждая включает корпусной реактор с непрерывным перемешиванием, в зоне реакции непрерывного способа, предлагаемого в настоящем изобретении. При использовании в настоящем изобретении термин "подзона" означает участок (такой как сосуд) в зоне реакции или в зоне остановки реакции (см. ниже, где используется данный набор параметров способа). В первой подзоне реакции 510 все компоненты реакционной смеси вводят, смешивают и, по меньшей мере, частично вводят во взаимодействие. Во второй подзоне реакции 520 реакция может протекать до завершения (т.е. до желательной степени превращения) и давать соединение формулы 1 в форме, которая облегчает его выделение, такой как образование кристаллов такого размера, который обеспечивает быстрое фильтрование. По этой причине вторая подзона реакции 520 также может быть известна, как зона завершения. Объем, среднее время пребывания, температура, смешивание и/или другие параметры способа могут быть одинаковыми или разными в первой и второй подзонах реакции 510, 520. Например, температура в первой подзоне реакции 510 может быть выше, чем во второй подзоне реакции 520.

На фиг. 6 приведена схема комбинации первой подзоны реакции 610, включающей реактор идеального вытеснения 611, и второй подзоны реакции 620, включающей корпусной реактор с непрерывным перемешиванием 621 в зоне реакции 600 непрерывного способа, предлагаемого в настоящем изобретении. Как показано со ссылкой на фиг. 5, первая подзона реакции 610 обеспечивает смешивание компонентов способа и, по меньшей мере, частичное превращение, а вторая подзона реакции 620 может обеспечить условия для завершения.

На фиг. 7 приведена схема группы из двух корпусных реакторов с непрерывным перемешиванием 700 с образованием комбинации первой подзоны реакции 710, включающей корпусной реактор с непрерывным перемешиванием 711, и второй подзоны реакции 720, включающей корпусной реактор с непрерывным перемешиванием 721 с дополнительной загрузкой потока сульфонилхлорида 730 в зоне реакции непрерывного способа, предлагаемого в настоящем изобретении. Это может обеспечить лучше регулируемое добавление сульфонилхлорида. Это может обеспечить дополнительное добавление сульфонилхлорида, если его часть израсходовалась при образовании соединения цикло-1 (см. ниже).

В любой комбинации первой и второй подзон реакции перенос между зонами может обеспечить онлайн мониторинг (не показан на фиг. 5, 6 или 7) протекания реакции и регулирование параметров способа во второй подзоне.

На фиг. 8 приведена схема корпусного реактора с непрерывным перемешиванием с концентратом твердых веществ 820 (например, гидроциклоном), который обеспечивает предпочтительное удаление твердых веществ (например, соединения формулы 1) в зону остановки реакции при направлении рециклового потока 820 реакционного раствора обратно в зону реакции корпусного реактора с непрерывным перемешиванием 810. Этот рецикловый контур обеспечивает протекание реакции при меньших концентрациях реагента без потерь выхода, связанных с протеканием реакции в разбавленной среде, что может быть полезно для обеспечения селективности реакции, образования кристаллов и использования взвеси. Это также может обеспечить онлайн мониторинг реакции.

Хотя возможен широкий диапазон отношений количеств реагентов, номинальное мольное отношение соединения формулы 3 к соединению формулы 2 обычно равно примерно от 0,9 до 1,1, или примерно 1,0, так что оба соединения могут полностью израсходоваться. Способ, предлагаемый в настоящем изобретении, можно провести в широком диапазоне температур, например при температурах в диапазоне от -70°C до $+100^{\circ}\text{C}$ или от -20°C до $+40^{\circ}\text{C}$, или от -10°C до $+30^{\circ}\text{C}$ в соответствии с удобством работы, благоприятной скоростью и селективностью реакции высоки выходом способа. В некоторых вариантах осуществления температуры равны от 30 до 60°C .

Сульфонилхлорид используют в качестве реагента для облегчения сочетания карбоновой кислоты формулы 2 с анилином формулы 3 с образованием N-фенилпиразол-1-карбоксамиды формулы 1. Номинальное мольное отношение сульфонилхлорида к соединению формулы 2 обычно равно примерно от 1,0 до 2,5 или примерно от 1,1 до 1,4, если побочная реакция циклизации, описанная ниже протекает не более, чем в небольшой степени (т.е. 0-10%). Сульфонилхлориды обычно описываются формулой $\text{R}^8\text{S}(\text{O})_2\text{Cl}$ (формула 4), где R^8 означает радикал на основе углерода. Обычно в способе, предлагаемом в настоящем изобретении, R^8 означает C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_2 галогеналкил или фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из следующих: галоген, C_1 - C_3 алкил и нитрогруппа. Сульфонилхлориды, применимые в способе, предлагаемом в настоящем изобретении, вследствие их наличия в продаже, включают метансульфонилхлорид (R^8 означает CH_3), пропансульфонилхлорид (R^8 означает $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), бензолсульфонилхлорид (R^8 означает Ph) и п-толуолсульфонилхлорид (R^8 означает 4- CH_3 -Ph). В некоторых вариантах осуществления метансульфонилхлорид используют вследствие меньшей стоимости, легкости добавления и/или образования меньшего количества отходов.

В способе, предлагаемом в настоящем изобретении, сульфонилхлорид объединяют с пиразолкарбоновой кислотой формулы 2 и анилином формулы 3. Реагенты можно объединять в разных порядках, таких как объединение сульфонилхлорида с карбоновой кислотой формулы 2 с образованием смеси и затем объединение смеси с анилином формулы 3. Однако в различных вариантах осуществления для полу-

чения конкретных N-фенилпиразол-1-карбоксамидов формулы 1 порядок объединения может включать объединение карбоновой кислоты формулы 2 с анилином формулы 3 с образованием смеси и затем объединение сульфонилхлорида со смесью (например, добавление сульфонилхлорида к смеси соединений формул 2 и 3), поскольку этот порядок добавления обеспечивает удобное регулирование процедуры сочетания. Скорость реакции легко регулировать путем регулирования скорости добавления сульфонилхлорида. Поэтому один вариант осуществления способа, предлагаемого в настоящем изобретении, включает последовательные стадии (1) объединения карбоновой кислоты формулы 2 и анилина формулы 3 с образованием смеси и (2) последующее объединение смеси с сульфонилхлоридом. Хотя добавление сульфонилхлорида к смеси, содержащей анилин формулы 2, может привести к нежелательным побочным реакциям, стереохимические профили соединений формул 2 и 3 облегчают получение довольно высоких выходов соединений формулы 1 с помощью способа, предлагаемого в настоящем изобретении.

Соединение формулы 1 образуется, когда исходные соединения формул 2 и 3 и сульфонилхлорид взаимодействуют друг с другом в объединенной жидкой фазе, в которой каждое меньшее количество растворимо. Поскольку исходные вещества формул 2 и 3 обычно являются твердыми при обычной температуре окружающей среды, способ наиболее удовлетворительно проводить с использованием растворителя, в котором исходные соединения обладают значительной растворимостью, таким образом, обычно способ проводят в жидкой фазе, включающей растворитель. В некоторых случаях карбоновая кислота формулы 2 может обладать лишь небольшой растворимостью, но ее соль с добавленным основанием может обладать большей растворимостью в растворителе. Подходящие для этой методики растворители включают нитрилы, такие как ацетонитрил и пропионитрил; сложные эфиры, такие как метилацетат, этилацетат и бутилацетат; кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон (МЕК) и метилбутилкетон; галогеналканы, такие как дихлорметан и трихлорметан; простые эфиры, такие как этиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, тетрагидрофуран (ТНФ) и п-диоксан; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, хлорбензол и дихлорбензол; третичные амины, такие как триалкиламины, диалкиланилины и необязательно замещенные пиридины; и их смеси. Известные растворители включают ацетонитрил, пропионитрил, этилацетат, ацетон, МЕК, дихлорметан, метил-трет-бутиловый эфир, ТНФ, п-диоксан, толуол и хлорбензол. Ацетонитрил является особенно подходящим растворителем, поскольку он часто дает продукты с превосходными выходами и/или чистотой.

Поскольку реакция в способе, предлагаемом в настоящем изобретении, приводит к образованию хлорида водорода в качестве побочного продукта, который связывается с основными центрами соединений формул 1, 2 и 3, способ наиболее удовлетворительно проводить в присутствии по меньшей мере одного добавленного основания. Основание также может облегчить эффективное взаимодействие карбоновой кислоты с сульфонилхлоридом и анилином. Реакция добавленного основания с карбоновой кислотой формулы 2 приводит к образованию соли, которая может обладать большей растворимостью в реакционной среде, чем карбоновая кислота. Хотя основание можно добавлять одновременно, поочередно или даже после добавления сульфонилхлорида, обычно добавляют основание, затем добавляют сульфонилхлорид. Некоторые растворители, такие как третичные амины, также служат в качестве оснований и, если их используют в качестве растворителей, то при использовании в качестве оснований они должны содержаться в большом стехиометрическом избытке. Если основание не используют в качестве растворителя, номинальное мольное отношение загружаемого основания к загружаемому сульфонилхлориду обычно равно примерно от 2,0 до 2,2 или примерно от 2,1 до 2,2. Подходящие основания включают третичные амины, включая замещенные пиридины. В различных вариантах осуществления подходящие основания включают 2-пиколин, 3-пиколин, 2,6-лутидин и пиридин. В одном варианте осуществления подходящим основанием является 3-пиколин, поскольку его соли с карбоновыми кислотами формулы 2 часто хорошо растворимы в растворителях, таких как ацетонитрил.

Особенности способа, предлагаемого в настоящем изобретении, обеспечивают эффективное получение N-фенилпиразол-1-карбоксамидов формулы 1 при ограничении количества карбоновой кислоты, сульфонилхлорида и анилина, которые расходуются при образовании N-фенилпиразол-1-карбоксамидов, и уменьшении количества отходов. Способ, предлагаемый в настоящем изобретении, обеспечивает удобное регулирование процедуры сочетания и представляет собой способ, включающий меньшее количество операций и более простые операции по сравнению с известными способами получения N-фенилпиразол-1-карбоксамидов, таких как соединения формулы 1.

В одном варианте осуществления способа, предлагаемого в настоящем изобретении, пиразолкарбоновую кислоту формулы 2, амид формулы 3 и подходящее основание можно объединить в подходящем растворителе, затем добавить сульфонилхлорид (по отдельности или в смеси с подходящим растворителем).

После реакции соединения формулы 2 и соединения формулы 3 с образованием соединения формулы 1 остановку реакции можно провести в зоне остановки реакции путем добавления антирастворителя, такого как вода. Вода превращает неизрасходованный сульфонилхлорид в соответствующую кислоту или соль с избытком имеющегося основания. Добавление воды также облегчает полное осаждение соединения формулы 1 из реакционной среды. Вода для остановки реакции может быть нейтральной, кислой или щелочной. В некоторых вариантах осуществления вода для остановки реакции может включать

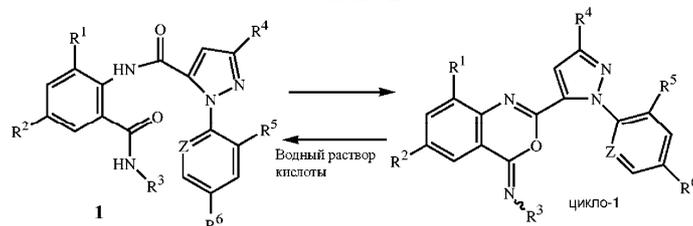
порции воды с разными значениями pH, которые последовательно добавляют во множество отдельных подзон для остановки реакции. Как подробнее показано ниже, регулирование pH воды для остановки реакции сводит к минимуму количество соединения формулы цикло-1, образующегося в способе.

Скорости введения в зону остановки реакции и/или удаления из зоны остановки реакции соединения формулы 1 могут быть в основном постоянными или переменными (например, введение и/или удаление может быть прерывистым), но в среднем они сбалансированы для обеспечения желательного времени пребывания в зоне остановки реакции. Например, во время проведения непрерывного Альтернативно, прерывистое введение и/или удаление может быть полезно для согласования непрерывного способа с предыдущим или последующими оборудованием для периодической обработки и/или стадиями (например, периодическим фильтрованием). Например, среднее время пребывания в зоне остановки реакции может находиться в диапазоне от примерно 15 мин до примерно 2 ч, например, 2 ч или менее, 1 ч или менее, 30 мин или менее, или 15 мин или менее. Хотя остановка реакции является относительно быстрой, в некоторых вариантах осуществления могут быть желательными более длительные средние времена пребывания для уменьшения загрязнения оборудования, улучшения согласования с другими процедурами, улучшения характеристик кристалла, что позволяет эффективнее извлекать соединения формулы 1, или по другим причинам. Например, может быть желательным более длительное время пребывания в зоне остановки реакции для обеспечения среднего размера кристалла, подходящего для эффективного фильтрования соединения формулы 1.

Продукт N-фенилпиразол-1-карбоксамид формулы 1 можно выделить из реакционных смесей по методикам, известным специалистам в данной области техники, включая кристаллизацию, фильтрование и экстракцию. Как показано на фиг. 2 и 8, выделение соединения формулы 1 в виде твердого вещества можно провести с самым разным оборудованием способа, включая, например, но без наложения ограничений, концентраторы твердых веществ, центрифуги, гидроциклоны, фильтры непрерывного действия, сушилки и т. п. После выделения соединение формулы 1 можно дополнительно обработать, например, но не ограничивается только ими, путем промывки растворителем и/или водой, перекристаллизации, превращения соединения цикло-1, если оно содержится (см. ниже), в соединение формулы 1. Соединение формулы 1 можно объединить с дополнительными материалами, включая другие активные ингредиенты и/или вспомогательные вещества для приготовления препаратов для использования в качестве инсектицидов.

Как показано на схеме 2, в некоторых случаях частичной циклизации амидов 1 в иминобензоксазины при условиях реакции сочетания образуется соединение формулы цикло-1.

Схема 2



В этих случаях часто полезно превратить соединение формулы цикло-1 обратно в амид формулы 1 до выделения продукта реакции. Это превращение можно провести путем обработки реакционной смеси водным раствором кислоты. Обработку реакционной смеси водным раствором кислоты можно провести путем остановки реакции разбавленным водным раствором кислоты или путем добавления кислоты в поток способа после остановки реакции. Альтернативно, смесь иминобензоксазина формулы цикло-1 и амида формулы 1 можно выделить и затем эту смесь можно превратить в амид формулы 1, например, путем обработки разбавленным водным раствором кислоты, необязательно в присутствии подходящего органического растворителя.

В различных вариантах осуществления условий проведения этого способа побочная реакция циклизации, при которой искомым продуктом формулы 1 превращается в соединение формулы цикло-1, обычно протекает лишь в небольшой степени, если вообще протекает, и в таких случаях подходящие отношения количеств сульфонилхлорида и основания достаточны для завершения реакции сочетания. Однако для некоторых пиразолкарбоновых кислот формулы 2, антралиловых кислот формулы 3 (таких как, когда R² означает CN) и условий протекания реакции (например, при использовании стерически заторможенных замещенных пиридинов, таких как 2,6-лутидин, в качестве оснований), превращение искомого продукта формулы 1 в соединение формулы цикло-1 может протекать в более значительной степени или может быть преобладающей реакцией. В этих случаях использование более значительных отношений количеств сульфонилхлорида и основания может облегчить завершение реакции сочетания. В побочной реакции циклизации стехиометрически используется эквивалент сульфонилхлорида в дополнение к эквиваленту сульфонилхлорида, расходуемому в реакции сочетания. Поэтому, если происходила циклизация на 100%, составляющее 2:1 мольное отношение сульфонилхлорида к соединению формулы 2 будет стехиометрически необходимо для обеспечения полного израсходования исходных вещества и обычно нужно

использовать составляющее примерно до 2,5:1 мольное отношение сульфонилхлорида к соединению формулы 2, тогда как, если циклизация протекает только в степени, составляющей 5-10% (что типично для большинства оснований, в которых R² означает CN) используют составляющее примерно 1,4:1 мольное отношение сульфонилхлорида к соединению формулы 2 и составляющее примерно 1,2:1 мольное отношение сульфонилхлорида к соединению формулы 2, если побочная реакция циклизации является пренебрежимой (что типично для большинства оснований, в которых R² означает Br, Cl или H). Если наблюдается протекание реакции циклизации, то, пока протекает реакция, можно добавить дополнительные количества сульфонилхлорида и основания.

Приведенное выше иллюстрирует ценную особенность этого непрерывного способа, состоящую в том, что можно непрерывно добавлять дополнительные количества любого из компонентов способа, необходимого для завершения превращения. Завершение сочетания соединения формулы 2 и соединения формулы 3 с образованием соединения формулы 1 можно регистрировать путем анализа реакционной смеси с использованием любой из множества методик, которые обычно известны и доступны, включая FTIR, HPLC и ЯМР. Анализ можно провести путем отбора проб реакционной смеси или ее части, когда она проходит зону реакции или контур отбора проб. Отношение количеств компонентов смеси можно корректировать путем регулирования количества соответствующего компонента, вводимого в реакционную смесь, путем регулирования концентрации компонента в реакционном потоке или путем регулирования скорости потока при его введении.

После того, как скорости объединения конкретного соединения формулы 2 и конкретного соединения формулы 3 оптимизированы для получения конкретного соединения формулы 1 с высокими выходами и/или чистотой, скорости введения соединения формулы 2, соединения формулы 3, сульфонилхлорида и необязательного растворителя и/или необязательного основания (если оно содержится) и скорость удаления соединения формулы 1 из зоны реакции можно поддерживать практически постоянными в течение проведения непрерывного способа. Можно понимать, что скорости введения и удаления могут быть разными при получении разных соединений формулы 1.

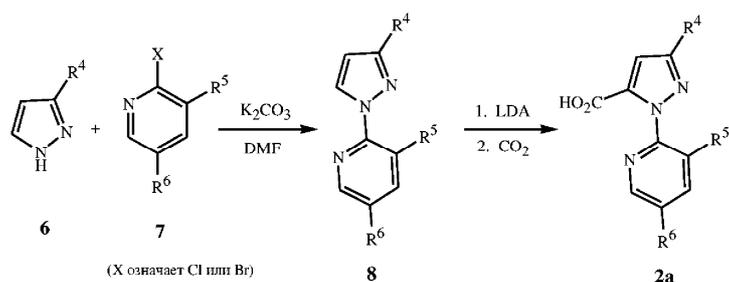
Соединение формулы 1, где R¹ означает H, можно обработать галогенирующим реагентом с получением соединения формулы 1, где R¹ означает Cl или Br. Реакцию можно провести путем обработки соединения формулы 1, где R¹ означает H, галогенирующим реагентом, таким как хлор или бром, обычно в присутствии основания и растворителя.

Основание можно выбрать из группы, состоящей из следующих: гидроксиды металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид лития, гидроксид калия и гидроксид кальция, гидриды щелочных металлов, такие как гидрид натрия и гидрид калия, и алкоксиды щелочных металлов, такие как метоксид натрия, этоксид натрия и трет-бутоксид калия. Основание можно использовать в количестве, составляющем от 0,8 до 5 молей или от 1 до 3,5 молей на 1 моль соединения формулы 1. Растворитель можно выбрать из группы, состоящей из следующих: простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, бутилметилловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан и диметоксиэтан; галогенированные углеводороды, такие как хлорбензол, дихлорбензол, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид углерода, дихлорэтан, трихлорэтан и дихлорэтилен; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол; алифатические углеводороды, такие как пентан, гексан, гептан, октан и циклогексан; сложные эфиры, такие как метилацетат, этилацетат и пропилацетат; кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон и циклогексанон; и полярные апротонные растворители, такие как ацетонитрил, пропионитрил, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, триамид гексаметилфосфорной кислоты, сульфолан, диметилацетамид и N-метилпирролидон. Реакцию обычно можно провести при температуре, равной от -20 до 120°C или от 0 до 80°C и время протекания реакции обычно равно от примерно 0,5 до примерно 48 ч или от примерно 1 до примерно 24 ч. Типичные случаи галогенирования описаны в WO 2008/072745. Аналогичным образом, соединение формулы 1, где R² означает H, можно обработать галогенирующим реагентом с получением соединения формулы 1, где R² означает Cl или Br.

Пиразолкарбоновые кислоты формулы 2 можно получить по методикам гетероциклического синтеза, известным из литературы, включая литературу, приведенную в следующих руководствах: Rodd's Chemistry of Chemistry of Carbon Compounds, Vol. IVa to IVI, S. Coffey editor, Elsevier Scientific Publishing, New York, 1973; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 1-7, A. R. Katritzky и C. W. Rees editors, Pergamon Press, New York, 1984; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol. 1-9, A. R. Katritzky, C. W. Rees, and E. F. Scriven editors, Pergamon Press, New York, 1996; и серии The Chemistry of Heterocyclic Compounds, E. C. Taylor, editor, Wiley, New York. Множество гетероциклических кислот (включая пиразолкарбоновые кислоты) и общие методики их получения приведены в публикации патента PCT WO 98/57397.

Один вариант осуществления методики получения пиразолкарбоновых кислот формулы 2a представлен на схеме 3.

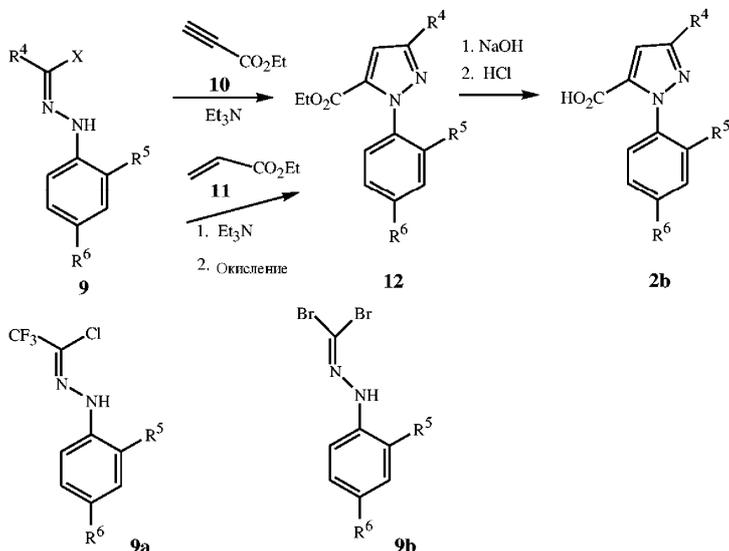
Схема 3



Реакция пиразола формулы 6 с 2-галогенпиридином формулы 7 с хорошими выходами дает 1-пиридирилпиразол формулы 8 с хорошей специфичностью для желательной региохимической конфигурации. Металлирование соединения формулы 8 диизопропиламидом лития (LDA) с последующей остановкой реакции соли лития диоксидом углерода дает 1-(2-пиридирил)пиразолкарбоновую кислоту формулы 2a. Основное описание этой методики см. публикацию патента PCT WO 03/015519.

Как показано на схеме 4, пиразолкарбоновые кислоты формулы 2b можно получить путем 3+2 циклоприсоединения соответствующим образом замещенного иминогалогенида формулы 9 с замещенными пропиолатами формулы 10 или акрилатами формулы 11.

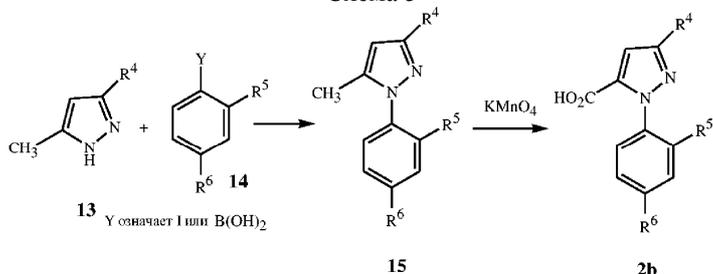
Схема 4



Для циклоприсоединения с акрилатами необходимо дополнительное окисление промежуточного пиразолина в пиразол. Гидролиз эфира формулы 12 дает пиразолкарбоновые кислоты формулы 2b. Подходящие иминогалогениды для этой реакции включают трифторметилиминохлорид формулы 9a и иминобромид формулы 9b. Соединения, такие как соединения формулы 9a являются известными (J. Heterocycl. Chem. 1985, 22(2), 565-8). Другие соединения формулы 9, такие как соединения формулы 9b, можно получить по известным методикам (Tetrahedron Letters 1999, 40, 2605).

Другая методика получения пиразолкарбоновых кислот формулы 2b представлена на схеме 5.

Схема 5



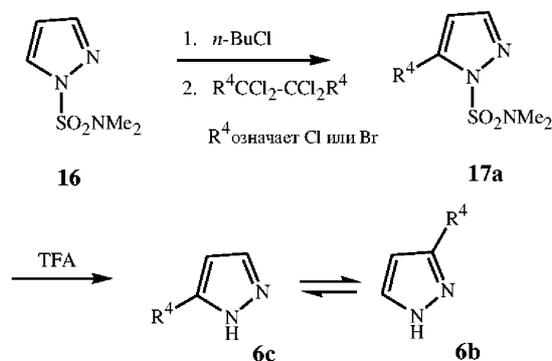
Пиразолы формулы 13 можно сконденсировать с арилйодидами по методикам, таким как описанные А. Klapars, J. C. Antilla, X. Huang and S. L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 2001, 723, 7727-7729, или с арилбороновыми кислотами по методикам, таким как описанные P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan and A. Combs, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2941-2944. Полученные аддукты формулы 15 можно окислить окислительными реагентами, такими как перманганат калия, и получить пиразолкарбоновые кислоты формулы 2b.

Исходные пиразолы формул 6 и 13 являются известными соединениями или можно получить по из-

вестным методикам. Например, пиразол формулы 6a (соединение формулы 6, где R⁴ означает CF₃) можно получить по описанным в литературе методикам (J. Fluor Chem. 1991, 53(1), 61-70). Пиразолы формулы 6b (соединения формулы 6, где R⁴ означает Cl или Br) можно получить по методике, описанной в Chem. Ber. 1966, 99(10), 3350-7.

Применимая альтернативная методика получения соединения формулы 6b представлена на схеме 6.

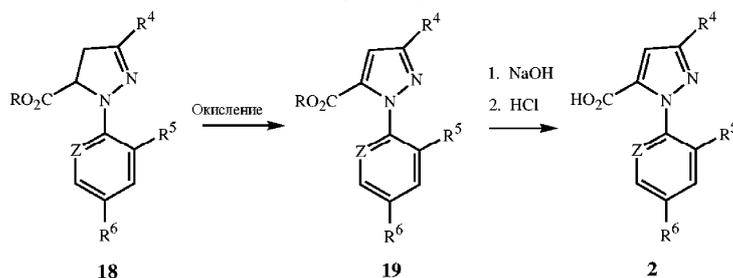
Схема 6



Металлирование сульфоилпиразола формулы 16 н-бутиллитием с последующим прямым галогенированием аниона гексахлорэтаном (когда R⁴ означает Cl) или 1,2-дибромтетрахлорэтаном (когда R⁴ означает Br) дает галогенированные производные формулы 17a. Удаление сульфоильной группы трифторуксусной кислотой (TFA) при комнатной температуре протекает чисто и с хорошим выходом и дает пиразолы формулы 6c. Специалист с общей подготовкой в данной области техники должен понимать, что соединение формулы 6c является таутомером соединения формулы 6b.

Пиразолкарбоновые кислоты 2 также можно получить окислением пиразолина формулы 18 с получением пиразола формулы 19 с последующим гидролизом в карбоновую кислоту, как показано на схеме 7.

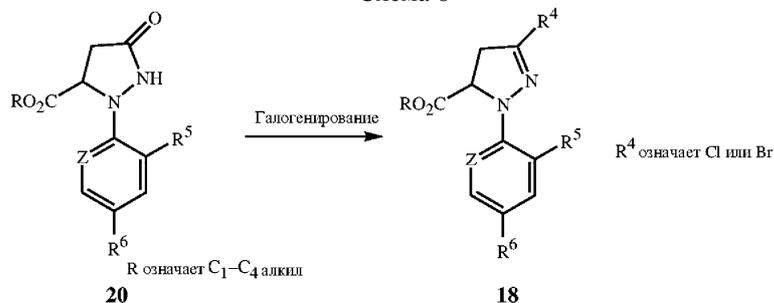
Схема 7



Окислительным реагентом может быть пероксид водорода, органические пероксиды, персульфат калия, персульфат натрия, персульфат аммония, моноперсульфат калия (например, оксон®) или перманганат калия. Это окисление можно провести в присутствии растворителя, включая простой эфир, такой как тетрагидрофуран, п-диоксан и т.п., органический сложный эфир, такой как этилацетат, диметилкарбонат и т.п., или полярный апротонный органический растворитель, такой как N,N-диметилформамид, ацетонитрил и т.п.

Галогенопиразолины 18, где R⁴ означает Cl или Br, можно получить из пиразолонов формулы 20 путем обработки подходящим галогенирующим реагентом, как показано на схеме 8.

Схема 8



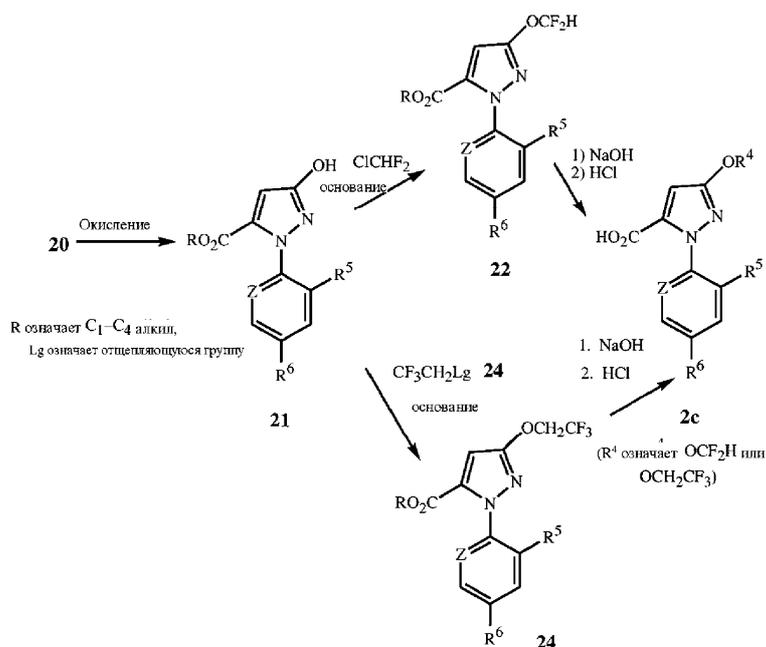
Галогенирующие реагенты, которые можно использовать, включают оксигалогениды фосфора, тригалогениды фосфора, пентагалогениды фосфора, тионилхлорид, дигалогентриалкилфосфораны, дигалогентрифенилфосфораны, оксалилхлорид и фосген. В различных вариантах осуществления галогенирующими реагентами являются оксигалогениды фосфора и пентагалогениды фосфора. Типичные растворители для этого галогенирования включают галогенированные алканы, такие как дихлорметан, хлоро-

форм, хлорбутан и т. п., ароматические растворители, такие как бензол, ксилол, хлорбензол и т.п., простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, п-диоксан, диэтиловый эфир и т.п., и полярные апротонные растворители, такие как ацетонитрил, N,N-диметилформамид и т.п. Необязательно можно добавить органическое основание, такое как триэтиламин, пиридин, N,N-диметиланилин и т.п. Также возможно добавление катализатора, такого как N,N-диметилформамид.

Альтернативно, соединения формулы 18, где R⁴ означает галоген, можно получить путем обработки соответствующих соединений формулы 18, где R⁴ означает другой галоген (например, Cl для получения соединения формулы 18, где R⁴ означает Br) или сульфонатную группу, такую как метансульфонатная, бензолсульфонатная или п-толуолсульфонатная, с бромидом водорода или хлоридом водорода соответственно. По этой методике R⁴, представляющий собой галоген или сульфонатный заместитель в формуле 18 исходного соединения заменяют на Br или Cl, поступающий из бромида водорода или хлорида водорода соответственно. Исходные соединения формулы 18, где R⁴ означает Cl или Br можно получить из соответствующих соединений формулы 20, как уже описано. Исходные соединения формулы 18, где R⁴ означает сульфонатную группу, аналогичным образом можно получить из соответствующих соединений формулы 20 по стандартным методикам, таким как обработка сульфонилхлоридом (например, метансульфонилхлоридом, бензолсульфонилхлоридом или п-толуолсульфонилхлоридом) и основанием, таким как третичный амин (например, триэтиламин) в подходящем растворителе, таком как дихлорметан.

Пиразолкарбоновые кислоты формулы 2с, где R⁴ означает OCHF₂ или OCH₂CF₃, можно получить по методике, представленной на схеме 9.

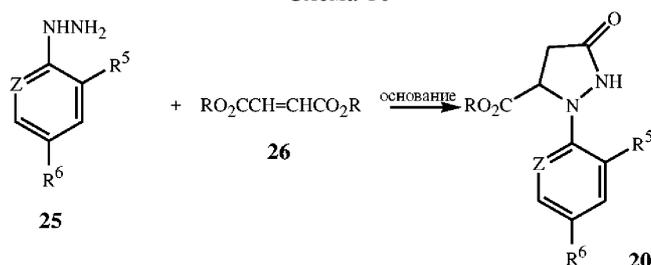
Схема 9



В этой методике вместо галогенирования, как показано на схеме 8, соединение формулы 20 окисляют в соединение формулы 21. Условия проведения этой реакции окисления уже описаны для превращения соединения формулы 18 в соединение формулы 19 на схеме 7. Затем соединение формулы 21 можно алкилировать с образованием соединения формулы 22 путем взаимодействия с дифторкарбеном, полученным in situ из CHClF₂ в присутствии основания. Соединение формулы 21 также можно алкилировать с образованием соединения формулы 24 путем взаимодействия с алкилирующим реагентом CF₃CH₂Lg в присутствии основания. Реакцию алкилирования обычно проводят в растворителе, который может включать простые эфиры, такие как тетрагидрофуран или диоксан, и полярные апротонные растворители, такие как ацетонитрил, N,N-диметилформамид и т.п. Основание можно выбрать из числа неорганических оснований, таких как карбонат калия, гидроксид натрия или гидрид натрия. В различных вариантах осуществления реакцию проводят с использованием карбоната калия с N,N-диметилформамидом или ацетонитрилом в качестве растворителя. В алкилирующем реагенте CF₃CH₂Lg, Lg означает нуклеофуг (т.е. отщепляющуюся группу), такой как галоген (например, Br, I), OS(O)₂CH₃ (метансульфонат), OS(O)₂CF₃, OS(O)₂Ph-p-CH₃ (п-толуолсульфонат) и т.п. Продукт формулы 22 можно выделить по обычным методикам, таким как экстракция. Затем сложные эфиры можно превратить в карбоновые кислоты формулы 2с по методикам, уже описанным для превращения соединения формулы 12 в соединение формулы 2b на схеме 4.

Соединения формулы 20 можно получить из соединений формулы 25, как представлено на схеме 10.

Схема 10

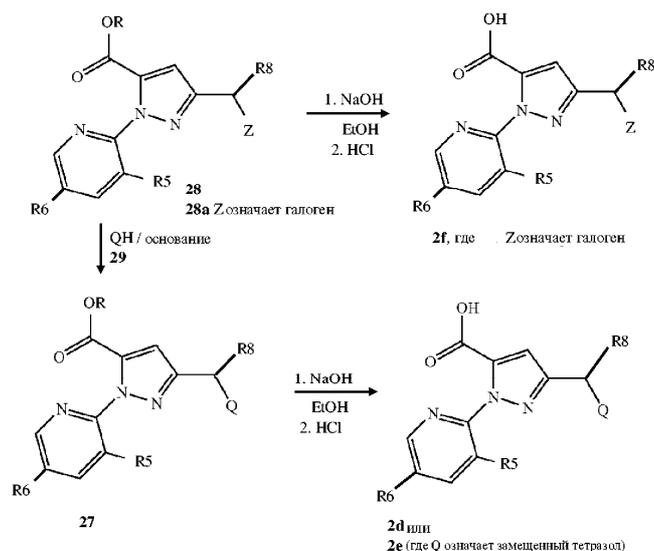


В этой методике гидразин формулы 25 вводят во взаимодействие с соединением формулы 26 (можно использовать фумарат или малеат или их смесь) в присутствии основания и растворителя. Основанием обычно является алкоксид металла, такой как метоксид натрия, метоксид калия, этоксид натрия, этоксид калия, трет-бутоксид калия, трет-бутоксид лития и т.п. Можно использовать полярные протонные и полярные апротонные органические растворители, такие как спирты, ацетонитрил, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид и т.п. В различных вариантах осуществления растворителями являются спирты, такие как метанол и этанол. В других вариантах осуществления спирт соответствует (т. е. приводит к тому же) фумарату или малеату и алкоксиду. В зависимости от условий проведения реакции и средств выделения группу $-\text{CO}_2\text{R}$ в соединении формулы 20 можно гидролизовать в $-\text{CO}_2\text{H}$; например, присутствие воды в реакционной смеси может стимулировать такой гидролиз. Если образуется карбоновая кислота ($-\text{CO}_2\text{H}$), ее можно превратить обратно в $-\text{CO}_2\text{R}$, где R означает C_1 - C_4 алкил, с помощью этерификации по методикам, хорошо известным в данной области техники. Искомый продукт, соединение формулы 20, можно выделить по методикам, известным специалистам в данной области техники, таким как кристаллизация, экстракция или дистилляция.

Соединения формулы 2d, где R^4 означает C_1 - C_4 алкил, замещенный 5- или 6-членным ароматическим гетероциклом, замещенным с помощью Q, можно получить по методикам, описанным в WO 2007/144100. Соединения формулы 2e, где R^4 означает C_1 - C_4 алкил, замещенный тетразолом, необязательно замещенным одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил и C_1 - C_6 галогеналкил, можно получить по методикам, описанным в WO 2010/069502.

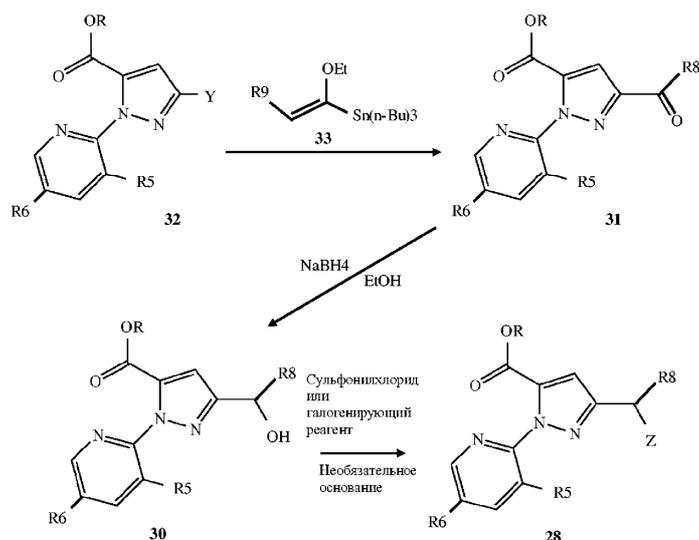
Как показано на схеме 11, соединения формулы 2e можно получить, например, по реакции эфиров пиразолкарбоновой кислоты формулы 27, где Q, R^5 и R^6 обладают указанными выше значениями, R означает C_1 - C_4 алкил и R^8 означает H или C_1 - C_3 алкил, с гидроксидом щелочного металла (например, гидроксидом натрия или гидроксидом калия) в присутствии инертного разбавителя (например, диоксан/вода или этанол/вода) с последующим подкислением. Эфиры пиразолкарбоновой кислоты формулы 27 можно получить, например, по реакции производных эфира пиразолкарбоновой кислоты формулы 28, где Q, R, R^5 и R^6 обладают указанными выше значениями и Z означает хлор, бром, йод, метилсульфонил или толуолсульфонил, с тетразолом формулы 29, где Q обладает указанным выше значением, в присутствии основания (например, гидроксида натрия, карбоната калия, карбоната натрия, карбоната цезия, метоксида натрия, триэтиламина или гидрида натрия) в присутствии растворителя (например, тетрагидрофурана, толуола, ацетона, ацетонитрила, метанола, диметилформамида или диоксана). Типичные методики раскрыты в WO 2010/069502. Тетразолы формулы 29 являются известными, имеющимися в продаже, или их можно получить по известным методикам (см., например, WO 2004/020445; William P. Norris, J. Org. Chem., 1962, 27 (9), 3248-3251; Henry C. Brown, Robert J. Kassal, J. Org. Chem., 1967, 32 (6), 1871-1873; Dennis P. Curran, Sabine Hadida, Sun-Young Kim, Tetrahedron, 1999, 55 (29), 8997-9006; L. D. Hansen, E. J. Vaca, P. Scheiner, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1970, 7, 991-996). Альтернативно, соединения формулы 28a можно получить из соединений формулы 28, где Z означает H, бромированием или хлорированием с использованием содержащих активный галоген соединений, таких как N-хлорсукцинимид или N-бромсукцинимид, в присутствии радикального инициатора, такого как бензоилпероксид или AIBN. Типичные методики раскрыты в WO 2016014463, WO 2012112946 и WO 2016023832. Соединения формулы 2f можно получить из соединений формулы 28a, где Z означает галоген, путем обработки гидроксидом щелочного металла (например, гидроксидом натрия или гидроксидом калия) в присутствии инертного разбавителя (например, диоксан/вода или этанол/вода).

Схема 11



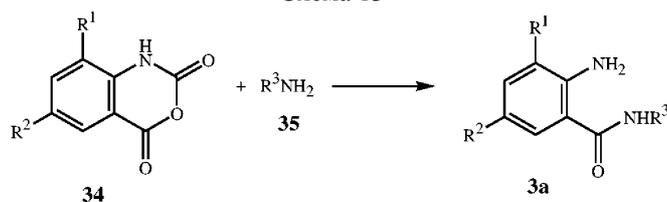
Как показано на схеме 12, эфиры пиразолкарбоновой кислоты формулы 28 можно получить, например, по реакции производных спирта формулы 30, где R, R5, R6 и R8 обладают указанными выше значениями, с сульфилхлоридом (например, метилсульфилхлоридом или толуолсульфилхлоридом) или галогенирующим реагентом (например, тионилхлоридом), если это применимо, в присутствии растворителя (например, дихлорметана) и, если это применимо, в присутствии основания (например, триэтиламина или пиридина). Производные спирта формулы 30 можно получить, например, по реакции производных кетона формулы 31, где R, R5, R6 и R8 обладают указанными выше значениями, с подходящим восстановительным реагентом (например, борогидридом натрия) в присутствии растворителя (например, этанола). Производные кетона формулы 31 можно получить, например, по реакции производных пиразола формулы 32, где R, R5 и R6 обладают указанными выше значениями и Y означает хлор или бром, с производным олова формулы 33, где R9 означает H или C₁-C₂-алкил, в присутствии переходного металла (например, тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0)) и соли (например, хлорида лития) в присутствии растворителя (например, тетрагидрофурана). Производные олова формулы 33 являются известными и/или имеются в продаже. Производные пиразола формулы 32 являются известными или их можно получить по известным методикам (см. например, WO 2004/033468, WO 2003/015518 и WO 2003/016283).

Схема 12



Анилины формулы 3а можно получить по реакции изатоевых ангидридов формулы 34 с аммиаком или алкиламинами формулы 35, как показано на схеме 13, по методикам, таким как описанные в L. H. Sternbach et al., J. Org. Chem. 1971, 36, 777-781.

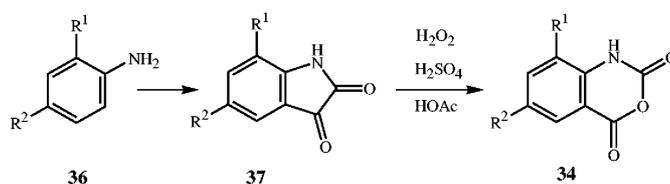
Схема 13



Изагоевые ангидриды формулы 34 можно получить по многим из известных методик, которые подробно описаны в химической литературе. Например, изагоевые ангидриды можно получить из соответствующих антралиловых кислот путем циклизации, включающей реакции антралиловой кислоты с фосгеном или эквивалентом фосгена. Основная литература по этим методикам приведена в Coppola, *Synthesis* 1980, 505 and Fabis et al., *Tetrahedron*, 1998, 10789.

Синтез изагоевых ангидридов формулы 34 также можно провести с использованием изатиннов формулы 37, как представлено на схеме 14.

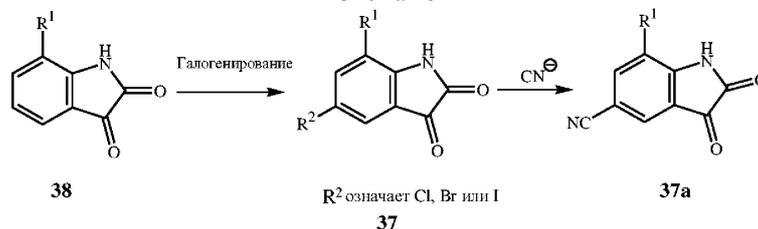
Схема 14



Изатины формулы 37 можно получить из производных анилина формулы 36 по описанным в литературе методикам, таким как F. D. Popp, *Adv. Heterocycl. Chem.* 1975, 18, 1-58 и J. F. M. Da Silva et al., *Journal of the Brazilian Chemical Society* 2001, 72(3), 273-324. Окисление изатина 30 пероксидом водорода обычно с хорошим выходом дает соответствующий изагоевый ангидрид 28 (G. Reissenweber and D. Mangold, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1980, 19, 222-223).

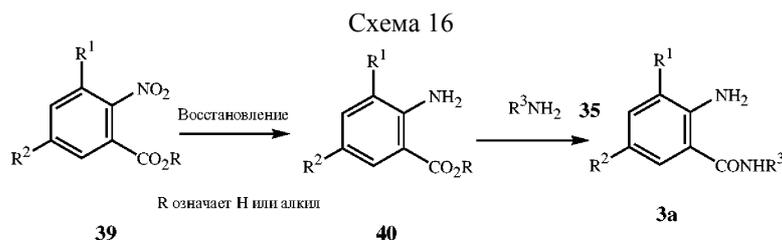
Как показано на схеме 15, изатины формулы 37, где R² означает Cl, Br или I, также можно получить галогенированием из 5-незамещенных изатиннов формулы 38. Затем введение цианогруппы может дать изатины формулы 37a (формулы 37, где R² означает CN).

Схема 15



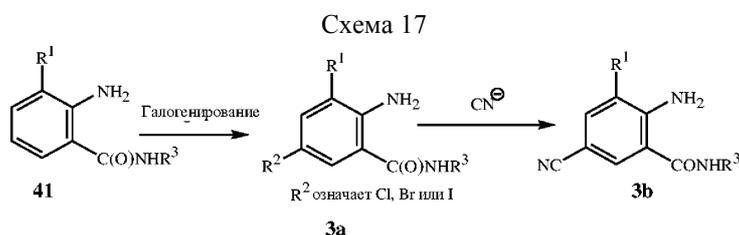
Реакцию галогенирования можно провести с использованием многих реагентов и методик, известных из литературы. Подходящие реагенты включают элементарные галогены (хлор, бром или йод), содержащие активный галоген реагенты, такие как трихлоризоциануровая кислота, N-хлорсукцинимид (NCS), N-бромсукцинимид (NBS) или N-йодсукцинимид (NIS), и галогенирующие реагенты, такие как смеси, включающие пероксид водорода и галогенид водорода. Галоген в положении 5 изатиннов формулы 37, где R² означает Cl, Br или I, можно заменить цианогруппой по методикам известным из литературы. Эти методики включают использование цианида, обычно с использованием соединения металла и часто в присутствии лиганда, такого как замещенный фосфин или замещенный бисфосфиноалкан. Подходящие методики включают использующие соединения палладия, такие как описанные в P. E. Maligres et al., *Tetrahedron Letters* 1999, 40, 8193-8195, и в M. Beller et al., *Chem. Eur. J.* 2003, 9(8), 1828-1836; использующие соединения меди, такие как описанные в S. L. Buchwald in *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 2890-2891; и использующие соединения никеля, такие как описанные в европейском патенте 384392 и в K. Sasaki in *Bull. Chem. Soc. Japan* 2004, 77, 1013-1019, и в R. K. Arvela and N. E. Leadbeater in *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9122-9125. Специалист в данной области техники должен понимать, что, если R¹ означает Cl, R² в формуле 27 может означать Br или I и можно провести селективное цианирование (т. е. замещение галогена цианогруппой).

Как показано на схеме 16, анилины формулы 3a обычно можно получить из соответствующих 2-нитробензойных кислот (или сложных эфиров) формулы 32 путем каталитического гидрирования нитрогруппы с последующей реакцией антралилового эфира формулы 33 с аммиаком или алкиламином.



Типичные методики восстановления включают восстановление водородом в присутствии содержащего металл катализатора, такого как палладий на угле или оксид платины, в гидроксильных растворителях, таких как этанол и изопропанол. Восстановление также можно провести в присутствии цинка в уксусной кислоте. Эти методики восстановления нитрогрупп подробно описаны в химической литературе. Многие методики взаимопревращения карбоновых кислот, сложных эфиров и амидов также подробно описаны в химической литературе.

Как показано на схеме 17, анилины формулы 3а также можно получить из 5-незамещенных анилины формулы 41 галогенированием и получить анилины формулы 3а, где R² означает Br, Cl или I, необязательно с последующей заменой цианогруппы с получением анилина формулы 3с (формулы 3, где R² означает CN).



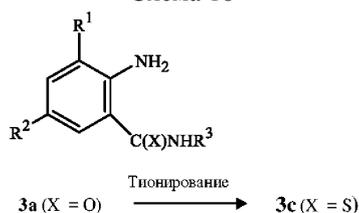
Подходящие методики и процедуры описаны в литературе и аналогичны описанным для галогенирования и замены цианогруппы на схеме 13. Специалист в данной области техники должен понимать, что галогенирование и цианирование также можно провести на других стадиях получения анилинов формулы 3.

Тиоамиды формулы 3с можно получить тионированием их амидных аналогов 3а (схема 18). Методики можно разделить на проводимые путем прямой обработки амида тионирующим реагентом или путем предварительной активации амида электрофильным реагентом. Методики, в которых используется первый подход, включают обработку амида с помощью P₄S₁₀, с добавками или без добавок, и использование диэтилтиокарбамоилхлорида, этилалюминийсульфида, сульфида бора или реагента Лавессона. Недавно был раскрыт тионирующий реагент на полимерной подложке, полученный из имеющейся в продаже диаминовой смолы и этилдихлортиофосфата, а также методики с использованием микроволнового излучения. Методики, в которых проводят предварительную активацию амида, включают комбинации оксалилхлорида или оксихлорида фосфора с бензилтриэтиламмонийтетратиомолибдатом, оксихлорида фосфора с гексаметилдисилатианом и триалкилоксонийтетрафторборатов с гидросульфидом натрия и реакцию водного раствора сульфида аммония с солями пиридиния, полученными обработкой амидов пиридином и трифторуксусным ангидридом.

См. Brillon, D. *Sulfur Rep.*

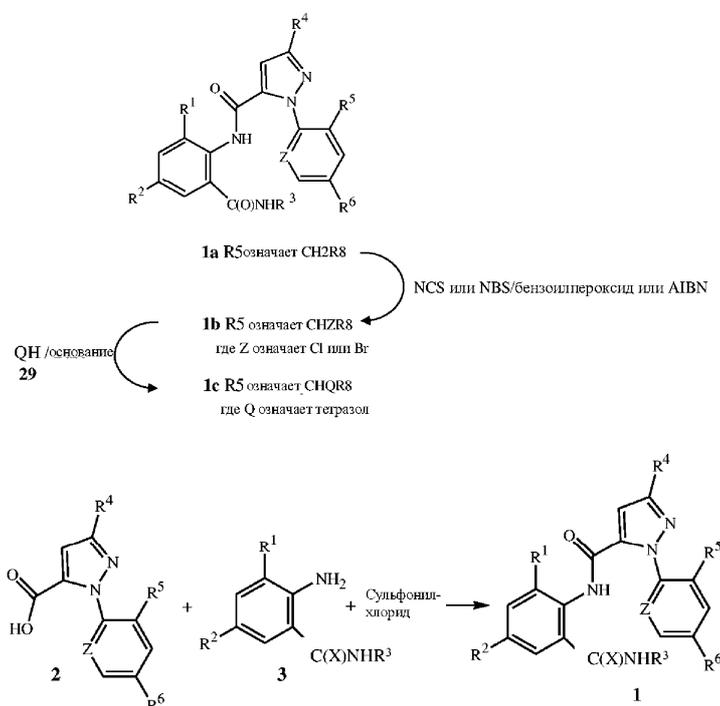
1992, 12, 297; Hartke, K.; Gerber, H.-D. *J. Prakt. Chem.* 1996, 338, 763; Raucher, S.; Klein, P. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 3558; Scheeren, J. W.; Ooms, P. H. J.; Nivard, R. J. F. *Synthesis* 1973, 149; Brillon, D. *Synth. Commun.* 1990, 20, 3085; Goel, O. P.; Krolls, U. *Synthesis* 1987, 162; Curphey, T. J. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6461; Ogata, M.; Matsumoto, H. *Heterocycles* 1978, 11, 139; Hirabayashi, T.; Inoue, K.; Yokota, K. *J. Organomet. Chem.* 1975, 92, 139; Steliou, K.; Mrani, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 3104; Wojtkowski, P. W.; Dolfini, J. E.; Kocy, O.; Cimarusti, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 5628; Cava, M. P.; Levinson, M. I. *Tetrahedron* 1985, 41, 5061; Ley, S. V.; Leach, A. G.; Storer, R. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2001, 358; Varma, R. S.; Kumar, D. *Org. Lett.* 1999, 1, 697; Ilankumaran, P.; Ramesha, A. R.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 8311; Smith, D. C.; Lee, S. W.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 348; Bodine, J. J., Kaloustian, M. *Synth. Commun.* 1982, 12, 787 и Charette, A. B., Grenon, M., *J. Org. Chem.* 2003, 68, 5792-5794.

Схема 18



Соединения формулы 1a, где R⁴ означает CH₂R⁸ (подгруппа R⁴ означает C₁-C₄алкил) можно получить с помощью непрерывного способа из соединения формулы 2, где R⁴ означает CH₂R⁸, где R⁸ является таким, как определено выше, с подходящим соединением формулы 3. Как показано на схеме 19, соединение формулы 1a можно превратить в соединение формулы 1b галогенированием, как описано выше для соединения формулы 28a. Альтернативно, соединение формулы 28b, где R означает H и Z означает Cl или Br, можно объединить с соединением формулы 2 с помощью непрерывного способа с получением соединения формулы 1b. Соединение формулы 1b можно обработать тетразолом формулы 29 с получением соединения формулы 1c.

Схема 19



Следует понимать, что некоторые реагенты и условия проведения реакции, описанные выше для получения соединений формул 2 и 3, могут не быть совместимыми с некоторыми функциональными группами, содержащимися в промежуточных продуктах. В этих случаях получению искомым продуктам способствует включение в синтез последовательностей введения/удаления защитных групп или взаимопревращений функциональных групп. Применение и выбор защитных групп должно быть очевидно для специалиста в химическом синтезе (см., например, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991). Специалист в данной области техники должен понимать, что, в некоторых случаях после введения данного реагента в том виде, в котором он приведен на любой отдельной схеме, для завершения синтеза соединений формул 2 и 3 может быть необходимым проведение дополнительных не описанных подробно стандартных стадий синтеза. Специалист в данной области техники также должен понимать, что может быть необходимым проведение комбинации стадий, представленных на приведенных выше схемах, в порядке, не используемом в конкретной последовательности, приведенной для получения соединений формул 2 и 3. Специалист в данной области техники также должен понимать, что соединения формул 2 и 3 и промежуточные продукты, описанные в настоящем изобретении, можно ввести в разные электрофильные, нуклеофильные, радикальные, металлоорганические, окислительные и восстановительные реакции для добавления заместителей или изменения имеющихся заместителей.

Без дополнительного рассмотрения предполагается, что специалист в данной области техники с использованием предшествующего описания может использовать способ(ы), предлагаемый в настоящем изобретении, в его наибольшей степени. Поэтому приведенные ниже примеры следует рассматривать, просто как иллюстративные, а не каким-либо образом ограничивающие настоящее изобретение. Стадии

в последующих примерах иллюстрируют методику для каждой стадии в общем синтетическом превращении, и исходное вещество для каждой стадии необязательно получать по конкретной препаративной схеме, методика проведения которой описана в других примерах или стадиях. Содержания в процентах являются массовыми за исключением смесей хроматографических растворителей или если указано иное. Содержания в частях процентах для смесей хроматографических растворителей являются объемными, если не указано иное. Данные спектров ^1H ЯМР приведены в м.д. в слабopольную сторону от тетраметилсилана; с означает синглет, д означает дублет и м означает мультиплет. Количественную HPLC продукта проводили с использованием хроматографической колонки Ace C18 или C4 Ultra Inert® (колонка с обращенной фазой производства фирмы MacMod Analytical Inc., Chadds Ford, PA 19317) (размер частиц 3 мкм, 4,6 ммх 15 см, элюент 5-80% ацетонитрил/рН 3 фосфатный буфер).

Пример 1. Получение 3-бром-N-[4-хлор-2-метил-6-[(метиламино)карбонил]фенил]-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида с использованием 2-стадийной CSTR зоны реакции с последующей 1-стадийной CSTR зоной остановки реакции при комнатной температуре.

Ацетонитрил (262 г), 3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (230 г, 0,8 моля), полученную, как описано в публикации патента РСТ WO 2003/015519, и 2-амино-5-хлор-N,3-диметилбензамид (152 г, 0,77 моль), полученный, как описано в публикации патента РСТ WO 2006/062978, и 3-пиколин (180 г, 2 моль) смешивали в сосуде с рубашкой и перемешиванием. Смесь нагревали до растворения всех твердых веществ. Затем этот раствор непрерывно перекачивали в реактор 1 (зона реакции 1), обладающий объемом 200 мл сосуд с рубашкой и перемешиванием со скоростью, равной 1,7 г/мин. Кроме того, метансульфонилхлорид закачивали в реактор 1 со скоростью, равной 0,21 г/мин. Объем в реакторе 1 поддерживали равным 100 мл и температуру поддерживали равной 25°C. Содержимое реактора 1 загружали в реактор 2 (зона реакции 2) со средней скоростью, равной 1,9 г/мин. Реактор 2 представлял собой обладающий объемом 200 мл сосуд с рубашкой и перемешиванием, в котором температуру поддерживали равной 25°C и уровень поддерживали равным 100 мл. Материал из реактора 2 перекачивали в реактор 3 (зона остановки реакции) со средней скоростью, равной 1,9 г/мин, и воду также перекачивали в реактор 3 со средней скоростью, равной 0,23 г/мин. Реактор 3 представлял собой обладающий объемом 200 мл сосуд с рубашкой и перемешиванием, в котором температуру поддерживали равной 25°C и уровень поддерживали равным 100 мл. Продукт отбирали из реактора 3 с постоянной скоростью, при этом его отфильтровывали. Извлеченные твердые вещества промывали смесью 5:1 ацетонитрил:вода, затем ацетонитрилом и сушили в атмосфере азота и получали искомое соединение в виде светло-желтовато-коричневого порошкообразного вещества. Чистота продукта составляла 98,6 мас.% и выход составлял более 90%. Общее сопротивление осадка составляло $6,7 \times 10^8$ фут/фунт, что было меньше, чем $15,9 \times 10^8$ фут/фунт для периодического способа.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,18 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 6,21 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,39 (м, 1H), 7,80 (д, 1H), 8,45 (д, 1H).

Пример 2. Получение 3-бром-N-[4-хлор-2-метил-6-[(метиламино)карбонил]фенил]-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида с использованием 2 CSTRs при разных температурах в зоне реакции с последующей одной CSTR зоной остановки реакции

Ацетонитрил (420 г), 3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (249 г, 0,82 моля), полученную, как описано в публикации патента РСТ WO 2003/015519, и 2-амино-5-хлор-N,3-диметилбензамид (168 г, 0,85 моль), полученный, как описано в публикации патента РСТ WO 2006/062978, и 3-пиколин (200 г, 2,14 моль) смешивали в сосуде с рубашкой и перемешиванием. Смесь нагревали до растворения всех твердых веществ. Затем этот раствор непрерывно перекачивали в реактор 1 (зона реакции 1), обладающий объемом 200 мл сосуд с рубашкой и перемешиванием со скоростью, равной 1,4 г/мин. Кроме того, метансульфонилхлорид закачивали в реактор 1 со скоростью, равной 0,15 г/мин. Объем в реакторе 1 поддерживали равным 100 мл и температуру поддерживали равной 50°C. Содержимое реактора 1 загружали в реактор 2 (зона реакции 1) со средней скоростью, равной 1,55 г/мин. Реактор 2 представлял собой обладающий объемом 200 мл сосуд с рубашкой и перемешиванием, в котором температуру поддерживали равной 25°C и уровень поддерживали равным 100 мл. Материал из реактора 2 перекачивали в реактор 3 (зона остановки реакции) со средней скоростью, равной 1,55 г/ми, и воду также перекачивали в реактор 3 со средней скоростью, равной 0,17 г/мин. Реактор 3 представлял собой обладающий объемом 200 мл сосуд с рубашкой и перемешиванием, в котором температуру поддерживали равной 25°C и уровень поддерживали равным 100 мл. Продукт отбирали из реактора 3 с постоянной скоростью, при этом его отфильтровывали. Извлеченные твердые вещества промывали смесью 5:1 ацетонитрил: вода, затем ацетонитрилом и сушили в атмосфере азота и получали искомое соединение в виде светло-желтовато-коричневого порошкообразного вещества. Чистота продукта составляла 98,8 мас.% и выход составлял более 90%. Общее сопротивление осадка составляло $7,0 \times 10^8$ фут/фунт, что было меньше, чем $15,9 \times 10^8$ фут/фунт для периодического способа.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,18 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 6,21 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,39 (м, 1H), 7,80 (д, 1H), 8,45 (д, 1H).

Пример 3. Получение 3-бром-N-[4-хлор-2-метил-6-[(метиламино)карбонил]фенил]-1-(3-хлор-2-

пиридинил)-1H-пиразол-5-карбоксамид с использованием 2 CSTR зон реакции с 12-минутным временем пребывания с последующей одной CSTR зоной остановки реакции

Ацетонитрил (532 г), 3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (79 г, 0,26 моля), полученную, как описано в публикации патента РСТ WO 2003/015519, и 2-амино-5-хлор-N,3-диметилбензамид (53 г, 0,27 моля), т.е. полученный, как описано в публикации патента РСТ WO 2006/062978, и 3-пиколин (63 г, 0,68 моля) смешивали в сосуде с рубашкой и перемешиванием. Смесь нагревали до растворения всех твердых веществ. Затем этот раствор непрерывно перекачивали в реактор 1 (зона реакции 1), обладающий объемом 200 мл сосуд с рубашкой и перемешиванием со скоростью, равной 8,09 г/мин. Кроме того, метансульфонилхлорид закачивали в реактор 1 со скоростью, равной 0,40 г/мин. Объем в реакторе 1 поддерживали равным 100 мл и температуру поддерживали равной 25°C. Содержимое реактора 1 загружали в реактор 2 (зона реакции 1) со средней скоростью, равной 8,49 г/мин. Реактор 2 представлял собой обладающий объемом 200 мл сосуд с рубашкой и перемешиванием, в котором температуру поддерживали равной 25°C и уровень поддерживали равным 100 мл. Материал из реактора 2 перекачивали в реактор 3 (зона остановки реакции) со средней скоростью, равной 8,49 г/мин и воду также перекачивали в реактор 3 со средней скоростью, равной 3,19 г/мин. Реактор 3 представлял собой обладающий объемом 200 мл сосуд с рубашкой и перемешиванием, в котором температуру поддерживали равной 25°C и уровень поддерживали равным 150 мл. Продукт отбирали из реактора 3 с постоянной скоростью, при этом его отфильтровывали. Извлеченные твердые вещества промывали смесью 5:1 ацетонитрил:вода, затем ацетонитрилом и сушили в атмосфере азота и получали искомое соединение в виде светло-желтовато-коричневого порошкообразного вещества. Чистота продукта составляла 98,5 мас.% и выход составлял более 90%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,18 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 6,21 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,39 (м, 1H), 7,80 (д, 1H), 8,45 (д, 1H).

Пример 4. Получение 3-бром-N-[4-хлор-2-метил-6-[(метиламино)карбонил]фенил]-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1H-пиразол-5-карбоксамид с использованием 2 CSTR зон реакции с 2,5-минутным временем пребывания с последующей одной CSTR зоной остановки реакции

Ацетонитрил (1506 г), 3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (175 г, 0,58 моль), полученную, как описано в публикации патента РСТ WO 2003/015519, и 2-амино-5-хлор-N,3-диметилбензамид (119 г, 0,60 моль), полученный, как описано в публикации патента РСТ WO 2006/062978, и 3-пиколин (140 г, 1,51 моль) смешивали в сосуде с рубашкой и перемешиванием. Смесь нагревали до растворения всех твердых веществ. Затем этот раствор непрерывно перекачивали в реактор 1 (зона реакции 1), обладающий объемом 200 мл сосуд с рубашкой и перемешиванием со скоростью, равной 32 г/мин. Кроме того, метансульфонилхлорид закачивали в реактор 1 со скоростью, равной 1,6 г/мин. Объем в реакторе 1 поддерживали равным 100 мл и температуру поддерживали равной 35°C. Содержимое реактора 1 загружали в реактор 2 (зона реакции 1) со средней скоростью, равной 51 г/мин. Реактор 2 представлял собой обладающий объемом 200 мл сосуд с рубашкой и перемешиванием, в котором температуру поддерживали равной 25°C и уровень поддерживали равным 100 мл. Материал из реактора 2 перекачивали в реактор 3 (зона остановки реакции) со средней скоростью, равной 51 г/мин, и воду также перекачивали в реактор 3 со средней скоростью, равной 13 г/мин. Реактор 3 представлял собой обладающий объемом 200 мл сосуд с рубашкой и перемешиванием, в котором температуру поддерживали равной 25°C и уровень поддерживали равным 150 мл. Продукт отбирали из реактора 3 с постоянной скоростью, при этом его отфильтровывали. Извлеченные твердые вещества промывали смесью 5:1 ацетонитрил:вода, затем ацетонитрилом и сушили в атмосфере азота и получали искомое соединение в виде светло-желтовато-коричневого порошкообразного вещества. Чистота продукта составляла 98,56 мас.%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,18 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 6,21 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,39 (м, 1H), 7,80 (д, 1H), 8,45 (д, 1H).

Пример 5. Получение 3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-N-[4-циано-2-метил-6-[(метиламино)карбонил]фенил]-1H-пиразол-5-карбоксамид с использованием 2 CSTR зон реакции с последующей одной CSTR зоной остановки реакции

Ацетонитрил (609 г), 3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (36 г, 0,12 моля), полученную, как описано в публикации патента РСТ WO 2003/015519, и 2-амино-5-циано-N,3-диметилбензамид (24 г, 0,13 моля), и 3-пиколин (33 г, 0,36 моля) смешивали в сосуде с рубашкой и перемешиванием. Смесь нагревали до растворения всех твердых веществ. Затем этот раствор непрерывно перекачивали в реактор 1 (зона реакции 1), обладающий объемом 200 мл сосуд с рубашкой и перемешиванием со скоростью, равной 2,0 г/мин. Кроме того, метансульфонилхлорид закачивали в реактор 1 со скоростью, равной 0,05 г/мин. Объем в реакторе 1 поддерживали равным 130 мл и температуру поддерживали равной 25°C. Содержимое реактора 1 загружали в реактор 2 (зона реакции 1) со средней скоростью, равной 2,1 г/мин. Реактор 2 представлял собой обладающий объемом 200 мл сосуд с рубашкой и перемешиванием, в котором температуру поддерживали равной 25°C и уровень поддерживали равным 130 мл. Материал из реактора 2 перекачивали в реактор 3 (зона остановки реакции) со средней скоростью, равной 2,1 г/мин, и кислую воду также перекачивали в реактор 3 со средней скоростью, равной

0,21 г/мин. Реактор 3 представлял собой обладающий объемом 200 мл сосуд с рубашкой и перемешиванием, в котором температуру поддерживали равной 25°C и уровень поддерживали равным 170 мл. Продукт отбирали из реактора 3 с постоянной скоростью, при этом его нейтрализовывали гидроксидом натрия и фильтровали. Извлеченные твердые вещества промывали смесью 5:1 ацетонитрил:вода, затем ацетонитрилом и сушили в атмосфере азота и получали искомое соединение в виде светло-желтовато-коричневого порошкообразного вещества. Чистота продукта составляла 94,7 мас. %.

Пример 6. Получение 3-бром-N-[4-хлор-2-метил-6-[(метиламино)карбонил]фенил]-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида: загрузка дисперсии с использованием 2 CSTR зон реакции с загрузками 2 MSC с последующей одной CSTR зоной остановки реакции

Ацетонитрил (420 г), 3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (249 г, 0,82 моля), полученную, как описано в публикации патента РСТ WO 2003/015519, и 2-амино-5-хлор-N,3-диметилбензамид (168 г, 0,85 моль), полученный, как описано в публикации патента РСТ WO 2006/062978, и 3-пиколин (200 г, 2,14 моль) смешивали в сосуде с рубашкой и перемешиванием при комнатной температуре. Затем взвесь непрерывно перекачивали в реактор 1 (зона реакции 1), обладающий объемом 200 мл сосуд с рубашкой и перемешиванием со скоростью, равной 1,4 г/мин. Кроме того, метансульфонилхлорид закачивали в реактор 1 со скоростью, равной 0,08 г/мин. Объем в реакторе 1 поддерживали равным 100 мл и температуру поддерживали равной 25°C. Содержимое реактора 1 загружали в реактор 2 (зона реакции 1) со средней скоростью, равной 1,48 г/мин. Кроме того, поток метансульфонилхлорида закачивали в реактор 2 со скоростью, равной 0,07 г/мин. Реактор 2 представлял собой обладающий объемом 200 мл сосуд с рубашкой и перемешиванием, в котором температуру поддерживали равной 25°C и уровень поддерживали равным 200 мл. Материал из реактора 2 перекачивали в реактор 3 (зона остановки реакции) со средней скоростью, равной 1,55 г/мин, и воду также перекачивали в реактор 3 со средней скоростью, равной 0,17 г/мин. Реактор 3 представлял собой обладающий объемом 200 мл сосуд с рубашкой и перемешиванием, в котором температуру поддерживали равной 25°C и уровень поддерживали равным 50 мл. Продукт отбирали из реактора 3 с постоянной скоростью, при этом его отфильтровывали. Извлеченные твердые вещества промывали смесью 5:1 ацетонитрил: вода, затем ацетонитрилом и сушили в атмосфере азота и получали искомое соединение в виде светло-желтовато-коричневого порошкообразного вещества.

Пример 7. Получение 3-бром-N-[4-хлор-2-метил-6-[(метиламино)карбонил]фенил]-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид: с использованием PFR и CSTR комбинации зоны реакции с последующей одной CSTR зоной остановки реакции

Ацетонитрил (420 г), 3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (249 г, 0,82 моль), полученную, как описано в публикации патента РСТ WO 2003/015519, и 2-амино-5-хлор-N,3-диметилбензамид (168 г, 0,85 моль), полученный, как описано в публикации патента РСТ WO 2006/062978, и 3-пиколин (200 г, 2,14 моль) смешивали в сосуде с рубашкой и перемешиванием при комнатной температуре. Затем взвесь непрерывно перекачивали в реактор 1 (зона реакции 1), обладающий объемом 17 мл реактор идеального вытеснения с рубашкой с внутренними зонами смешивания, со скоростью, равной 4,2 г/мин. Кроме того, метансульфонилхлорид одновременно загружали в реактор 1 со скоростью, равной 0,45 г/мин. Температуру реактора 1 поддерживали равной 70°C и выходной поток из реактора загружали в реактор 2 (зона реакции 2) со средней скоростью, равной 4,65 г/мин. Реактор 2 представлял собой обладающий объемом 200 мл сосуд с рубашкой и перемешиванием, в котором температуру поддерживали равной 50°C и уровень поддерживали равным 50 мл. Материал из реактора 2 перекачивали в реактор 3 (зона остановки реакции) со средней скоростью, равной 4,65 г/мин, и воду также перекачивали в реактор 3 со средней скоростью, равной 0,61 г/мин. Реактор 3 представлял собой обладающий объемом 200 мл сосуд с рубашкой и перемешиванием, в котором температуру поддерживали равной 25°C и уровень поддерживали равным 200 мл. Продукт отбирали из реактора 3 с постоянной скоростью, при этом его отфильтровывали. Извлеченные твердые вещества промывали смесью 5:1 ацетонитрил:вода, затем ацетонитрилом и сушили в атмосфере азота и получали искомое соединение в виде светло-желтовато-коричневого порошкообразного вещества.

Пример 8. Получение 3-бром-N-[4-хлор-2-метил-6-[(метиламино)карбонил]фенил]-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид: с использованием одной CSTR зоны реакции с последующей одной CSTR зоной остановки реакции

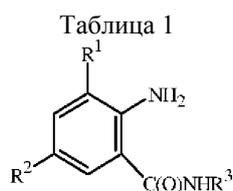
Ацетонитрил (420 г), 3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (249 г, 0,82 моля), полученную, как описано в публикации патента РСТ WO 2003/015519, и 2-амино-5-хлор-N,3-диметилбензамид (168 г, 0,85 моль), полученный, как описано в публикации патента РСТ WO 2006/062978, и 3-пиколин (200 г, 2,14 моль) смешивали в сосуде с рубашкой и перемешиванием при комнатной температуре. Затем взвесь непрерывно перекачивали в реактор 1 (зона реакции 1), обладающий объемом 200 мл сосуд с рубашкой и перемешиванием со скоростью, равной 1,4 г/мин. Кроме того, метансульфонилхлорид закачивали в реактор 1 со скоростью, равной 0,15 г/мин. Объем в реакторе 1 поддерживали равным 100 мл и температуру поддерживали равной 25°C. Содержимое реактора 1 загружали в реактор 2 (зона остановки реакции) со средней скоростью, равной 1,55 г/мин, и воду также перекачивали в реактор 2 со средней скоростью, равной 0,17 г/мин. Реактор 2 представлял собой обладающий объе-

мом 200 мл, сосуд с рубашкой и перемешиванием, в котором температуру поддерживали равной 10°C и уровень поддерживали равным 100 мл. Продукт отбирали из реактора 2 с постоянной скоростью, при этом его отфильтровывали. Извлеченные твердые вещества промывали смесью 5:1 ацетонитрил:вода, затем ацетонитрилом и сушили в атмосфере азота и получали искомое соединение в виде светло-желтовато-коричневого порошкообразного вещества.

По методикам, аналогичным использованным в примерах 1-8, соединение формулы 2, где Z означает N, R⁴ означает CH₂(5-CF₃-2H-тетразол-2-ил), R⁵ означает Cl и R⁶ означает H, и соединение формулы 3, где X означает O, R¹ означает CH₃, R² означает CN и R³ означает метил, объединяют в непрерывном способе получения соединения формулы 1, где X означает O, Z означает N, R¹ означает CH₃, R² означает CN, R³ означает метил, R⁴ означает CH₂(5-CF₃-2H-тетразол-2-ил), R⁵ означает Cl и R⁶ означает H (т.е. 1-(3-хлор-2-пиридинил)-N-[4-циано-2-метил-6-[(метиламино)карбонил]фенил]-3-[[5-(трифторметил)-2H-тетразол-2-ил]метил]-1H-пирозол-5-карбоксамид).

По методикам, аналогичным использованным в примерах 1-8, соединение формулы 2, где Z означает N, R⁴ означает Br, R⁵ означает Cl и R⁶ означает H, и соединение формулы 3, где X означает O, R¹ означает Br, R² означает Cl и R³ означает 1-циклопропилэтил, объединяют в непрерывном способе получения соединения формулы 1, где X означает O, Z означает N, R¹ означает Br, R² означает Cl, R³ означает 1-циклопропилэтил, R⁴ означает Br, R⁵ означает Cl и R⁶ означает H (т.е. 3-бром-N-[2-бром-4-хлор-6-[[1-(1-циклопропилэтил)амино]карбонил]фенил]-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1H-пирозол-5-карбоксамид).

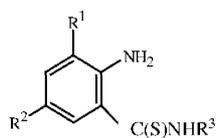
По методикам, описанным в настоящем изобретении, вместе с методиками, известными в данной области техники, следующие соединения, приведенные в табл. 1-227, можно получить и использовать в способе, предлагаемом в настоящем изобретении. В таблицах используют следующие аббревиатуры: t означает третичный, s означает вторичный, n означает нормальный, i означает изо, Me означает метил, Et означает этил, Pr означает пропил, i-Pr означает изопропил, c-Pr означает циклопропил и Bu означает бутил.



R ¹	R ²	R ³			R ¹	R ²	R ³			R ¹	R ²	R ³
CH ₃	Cl	H			CH ₃	CN	H			Cl	CN	H
CH ₃	Cl	Me			CH ₃	CN	Me			Cl	CN	Me
CH ₃	Cl	Et			CH ₃	CN	Et			Cl	CN	Et
CH ₃	Cl	<i>i</i> -Pr			CH ₃	CN	<i>i</i> -Pr			Cl	CN	<i>i</i> -Pr
CH ₃	Cl	<i>t</i> -Bu			CH ₃	CN	<i>t</i> -Bu			Cl	CN	<i>t</i> -Bu
CH ₃	Cl	<i>n</i> -Pr			CH ₃	CN	<i>n</i> -Pr			Cl	CN	<i>n</i> -Pr
CH ₃	Cl	<i>n</i> -Bu			CH ₃	CN	<i>n</i> -Bu			Cl	CN	<i>n</i> -Bu
CH ₃	Cl	<i>s</i> -Bu			CH ₃	CN	<i>s</i> -Bu			Cl	CN	<i>s</i> -Bu
CH ₃	Cl	<i>i</i> -Bu			CH ₃	CN	<i>i</i> -Bu			Cl	CN	<i>i</i> -Bu
CH ₃	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr			CH ₃	CN	CH ₂ - <i>c</i> -Pr			Cl	CN	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
CH ₃	Cl	CH(Me)- <i>c</i> -Pr			CH ₃	CN	CH(Me)- <i>c</i> -Pr			Cl	CN	CH(Me)- <i>c</i> -Pr

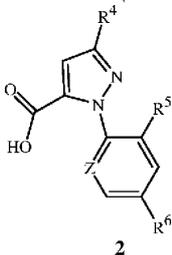
CH ₃	Br	H			Cl	Cl	H			Br	Cl	H
CH ₃	Br	Me			Cl	Cl	Me			Br	Cl	Me
CH ₃	Br	Et			Cl	Cl	Et			Br	Cl	Et
CH ₃	Br	<i>i</i> -Pr			Cl	Cl	<i>i</i> -Pr			Br	Cl	<i>i</i> -Pr
CH ₃	Br	<i>t</i> -Bu			Cl	Cl	<i>t</i> -Bu			Br	Cl	<i>t</i> -Bu
CH ₃	Br	<i>n</i> -Pr			Cl	Cl	<i>n</i> -Pr			Br	Cl	<i>n</i> -Pr
CH ₃	Br	<i>n</i> -Bu			Cl	Cl	<i>n</i> -Bu			Br	Cl	<i>n</i> -Bu
CH ₃	Br	<i>s</i> -Bu			Cl	Cl	<i>s</i> -Bu			Br	Cl	<i>s</i> -Bu
CH ₃	Br	<i>i</i> -Bu			Cl	Cl	<i>i</i> -Bu			Br	Cl	<i>i</i> -Bu
CH ₃	Br	CH ₂ - <i>c</i> -Pr			Cl	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr			Br	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
CH ₃	Br	CH(Me)- <i>c</i> -Pr			Cl	Cl	CH(Me)- <i>c</i> -Pr			Br	Cl	CH(Me)- <i>c</i> -Pr
CH ₃	H	H			Cl	Br	H			Br	H	H
CH ₃	H	Me			Cl	Br	Me			Br	H	Me
CH ₃	H	Et			Cl	Br	Et			Br	H	Et
CH ₃	H	<i>i</i> -Pr			Cl	Br	<i>i</i> -Pr			Br	H	<i>i</i> -Pr
CH ₃	H	<i>t</i> -Bu			Cl	Br	<i>t</i> -Bu			Br	H	<i>t</i> -Bu
CH ₃	H	<i>n</i> -Pr			Cl	Br	<i>n</i> -Pr			Br	H	<i>n</i> -Pr
CH ₃	H	<i>n</i> -Bu			Cl	Br	<i>n</i> -Bu			Br	H	<i>n</i> -Bu
CH ₃	H	<i>s</i> -Bu			Cl	Br	<i>s</i> -Bu			Br	H	<i>s</i> -Bu
CH ₃	H	<i>i</i> -Bu			Cl	Br	<i>i</i> -Bu			Br	H	<i>i</i> -Bu
CH ₃	H	CH ₂ - <i>c</i> -Pr			Cl	Br	CH ₂ - <i>c</i> -Pr			Br	H	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
CH ₃	H	CH(Me)- <i>c</i> -Pr			Cl	Br	CH(Me)- <i>c</i> -Pr			Br	H	CH(Me)- <i>c</i> -Pr
H	Cl	H			H	Cl	<i>t</i> -Bu			H	Cl	<i>s</i> -Bu
H	Cl	Me			H	Cl	<i>n</i> -Pr			H	Cl	<i>i</i> -Bu
H	Cl	Et			H	Cl	<i>n</i> -Bu			H	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
H	Cl	<i>i</i> -Pr			H	Cl	CH(Me)- <i>c</i> -Pr					

Настоящее изобретение также включает табл. 2, которая составлена так же, как приведенная выше табл. 1, с тем отличием, что формула 3a заменена формулой 3c, приведенной ниже. Например, первая строка в табл. 2 характеризует соединение формулы 3c, где R¹ означает CH₃, R² означает Cl и R³ означает H.



3c

Таблица 3



2

где Z означает N и

R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁴	R ⁵	R ⁶
CF ₃	F	H	Br	F	H	CF ₂ CF ₂ CF ₃	F	H
CF ₃	F	F	Br	F	F	CF ₂ CF ₂ CF ₃	F	F
CF ₃	F	Cl	Br	F	Cl	CF ₂ CF ₂ CF ₃	F	Cl
CF ₃	Cl	H	Br	Cl	H	CF ₂ CF ₂ CF ₃	Cl	H
CF ₃	Cl	F	Br	Cl	F	CF ₂ CF ₂ CF ₃	Cl	F
CF ₃	Cl	Cl	Br	Cl	Cl	CF ₂ CF ₂ CF ₃	Cl	Cl
CF ₃	Br	H	Br	Br	H	CF ₂ CF ₂ CF ₃	Br	H
CF ₃	Br	F	Br	Br	F	CF ₂ CF ₂ CF ₃	Br	F
CF ₃	Br	Cl	Br	Br	Cl	CF ₂ CF ₂ CF ₃	Br	Cl
CH ₃	F	H	Cl	F	H	CH ₂ CF ₃	F	H
CH ₃	F	F	Cl	F	F	CH ₂ CF ₃	F	F
CH ₃	F	Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ CF ₃	F	Cl
CH ₃	Cl	H	Cl	Cl	H	CH ₂ CF ₃	Cl	H
CH ₃	Cl	F	Cl	Cl	F	CH ₂ CF ₃	Cl	F
CH ₃	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CF ₃	Cl	Cl
CH ₃	Br	H	Cl	Br	H	CH ₂ CF ₃	Br	H
CH ₃	Br	F	Cl	Br	F	CH ₂ CF ₃	Br	F
CH ₃	Br	Cl	Cl	Br	Cl	CH ₂ CF ₃	Br	Cl
CHF ₂	F	H	OCF ₂ H	F	H	CCl ₂ CF ₃	F	H
CHF ₂	F	F	OCF ₂ H	F	F	CCl ₂ CF ₃	F	F
CHF ₂	F	Cl	OCF ₂ H	F	Cl	CCl ₂ CF ₃	F	Cl
CHF ₂	Cl	H	OCF ₂ H	Cl	H	CCl ₂ CF ₃	Cl	H
CHF ₂	Cl	F	OCF ₂ H	Cl	F	CCl ₂ CF ₃	Cl	F
CHF ₂	Cl	Cl	OCF ₂ H	Cl	Cl	CCl ₂ CF ₃	Cl	Cl
CHF ₂	Br	H	OCF ₂ H	Br	H	CCl ₂ CF ₃	Br	H
CHF ₂	Br	F	OCF ₂ H	Br	F	CCl ₂ CF ₃	Br	F
CHF ₂	Br	Cl	OCF ₂ H	Br	Cl	CCl ₂ CF ₃	Br	Cl
CH ₂ F	F	H	OCH ₂ CF ₃	F	H	CH ₂ (2H-тетразол-2-ил)	F	H
CH ₂ F	F	F	OCH ₂ CF ₃	F	F	CH ₂ (2H-тетразол-2-ил)	F	F
CH ₂ F	F	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	Cl	CH ₂ (2H-тетразол-2-ил)	F	Cl
CH ₂ F	Cl	H	OCH ₂ CF ₃	Cl	H	CH ₂ (2H-тетразол-2-ил)	Cl	H
CH ₂ F	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Cl	F	CH ₂ (2H-тетразол-2-ил)	Cl	F
CH ₂ F	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	Cl	CH ₂ (2H-тетразол-2-ил)	Cl	Cl
CH ₂ F	Br	H	OCH ₂ CF ₃	Br	H	CH ₂ (2H-тетразол-2-ил)	Br	H
CH ₂ F	Br	F	OCH ₂ CF ₃	Br	F	CH ₂ (2H-тетразол-2-ил)	Br	F
CH ₂ F	Br	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	Cl	CH ₂ (2H-тетразол-2-ил)	Br	Cl
CH ₂ Br	F	H	CF ₂ CF ₃	F	H	CH ₂ (5-CF ₃ -2H-тетразол-2-ил)	F	H
CH ₂ Br	F	F	CF ₂ CF ₃	F	F	CH ₂ (5-CF ₃ -2H-тетразол-2-ил)	F	F
CH ₂ Br	F	Cl	CF ₂ CF ₃	F	Cl	CH ₂ (5-CF ₃ -2H-тетразол-2-ил)	F	Cl
CH ₂ Br	Cl	H	CF ₂ CF ₃	Cl	H	CH ₂ (5-CF ₃ -2H-тетразол-2-ил)	Cl	H
CH ₂ Br	Cl	F	CF ₂ CF ₃	Cl	F	CH ₂ (5-CF ₃ -2H-тетразол-2-ил)	Cl	F
CH ₂ Br	Cl	Cl	CF ₂ CF ₃	Cl	Cl	CH ₂ (5-CF ₃ -2H-тетразол-2-ил)	Cl	Cl
CH ₂ Br	Br	H	CF ₂ CF ₃	Br	H	CH ₂ (5-CF ₃ -2H-тетразол-2-ил)	Br	H
CH ₂ Br	Br	F	CF ₂ CF ₃	Br	F	CH ₂ (5-CF ₃ -2H-тетразол-2-ил)	Br	F
CH ₂ Br	Br	Cl	CF ₂ CF ₃	Br	Cl	CH ₂ (5-CF ₃ -2H-тетразол-2-ил)	Br	Cl

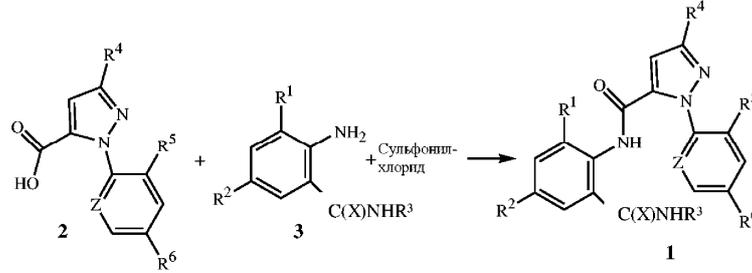
Настоящее изобретение также включает табл. 4-7, каждая из которых составлена так же, как приведенная выше табл. 3, с тем отличием, что строка заголовка в табл. 3 (т.е. Z означает N и) заменена соответствующей строкой заголовка, приведенной ниже в табл. 4-7. Например, первая строка в табл. 4 характеризует соединение формулы 2, где Z означает CR⁷, R⁷ означает H, R⁴ означает CF₃, R⁵ означает F и R⁶

означает H. Табл. 5-7 составлены аналогичным образом.

Таблица	Заголовок строки		
4	Z означает CR ⁷ ,	R ⁷ означает H	и
5	Z означает CR ⁷ ,	R ⁷ означает F	и
6	Z означает CR ⁷ ,	R ⁷ означает Cl	и
7	Z означает CR ⁷ ,	R ⁷ означает Br	и

В табл. 8 проиллюстрированы конкретные превращения для получения соединений формулы 1 способом, предлагаемым в настоящем изобретении.

Таблица 8



где

X означает O, Z означает N, R¹ означает CH₃, R² означает Cl, R³ означает H и

R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁴	R ⁵	R ⁶
CF ₃	F	H	Br	F	H	CF ₂ CF ₂ CF ₃	F	H
CF ₃	F	F	Br	F	F	CF ₂ CF ₂ CF ₃	F	F
CF ₃	F	Cl	Br	F	Cl	CF ₂ CF ₂ CF ₃	F	Cl
CF ₃	Cl	H	Br	Cl	H	CF ₂ CF ₂ CF ₃	Cl	H
CF ₃	Cl	F	Br	Cl	F	CF ₂ CF ₂ CF ₃	Cl	F
CF ₃	Cl	Cl	Br	Cl	Cl	CF ₂ CF ₂ CF ₃	Cl	Cl
CF ₃	Br	H	Br	Br	H	CF ₂ CF ₂ CF ₃	Br	H
CF ₃	Br	F	Br	Br	F	CF ₂ CF ₂ CF ₃	Br	F
CF ₃	Br	Cl	Br	Br	Cl	CF ₂ CF ₂ CF ₃	Br	Cl
CH ₃	F	H	Cl	F	H	CH ₂ CF ₃	F	H
CH ₃	F	F	Cl	F	F	CH ₂ CF ₃	F	F
CH ₃	F	Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ CF ₃	F	Cl
CH ₃	Cl	H	Cl	Cl	H	CH ₂ CF ₃	Cl	H
CH ₃	Cl	F	Cl	Cl	F	CH ₂ CF ₃	Cl	F
CH ₃	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CF ₃	Cl	Cl
CH ₃	Br	H	Cl	Br	H	CH ₂ CF ₃	Br	H
CH ₃	Br	F	Cl	Br	F	CH ₂ CF ₃	Br	F
CH ₃	Br	Cl	Cl	Br	Cl	CH ₂ CF ₃	Br	Cl
CHF ₂	F	H	OCF ₂ H	F	H	CCl ₂ CF ₃	F	H
CHF ₂	F	F	OCF ₂ H	F	F	CCl ₂ CF ₃	F	F
CHF ₂	F	Cl	OCF ₂ H	F	Cl	CCl ₂ CF ₃	F	Cl
CHF ₂	Cl	H	OCF ₂ H	Cl	H	CCl ₂ CF ₃	Cl	H
CHF ₂	Cl	F	OCF ₂ H	Cl	F	CCl ₂ CF ₃	Cl	F

CHF ₂	Cl	Cl	OCF ₂ H	Cl	Cl	CCl ₂ CF ₃	Cl	Cl
CHF ₂	Br	H	OCF ₂ H	Br	H	CCl ₂ CF ₃	Br	H
CHF ₂	Br	F	OCF ₂ H	Br	F	CCl ₂ CF ₃	Br	F
CHF ₂	Br	Cl	OCF ₂ H	Br	Cl	CCl ₂ CF ₃	Br	Cl
CH ₂ F	F	H	OCH ₂ CF ₃	F	H	CH ₂ (2H-тетразол-2-ил)	F	H
CH ₂ F	F	F	OCH ₂ CF ₃	F	F	CH ₂ (2H-тетразол-2-ил)	F	F
CH ₂ F	F	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	Cl	CH ₂ (2H-тетразол-2-ил)	F	Cl
CH ₂ F	Cl	H	OCH ₂ CF ₃	Cl	H	CH ₂ (2H-тетразол-2-ил)	Cl	H
CH ₂ F	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Cl	F	CH ₂ (2H-тетразол-2-ил)	Cl	F
CH ₂ F	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	Cl	CH ₂ (2H-тетразол-2-ил)	Cl	Cl
CH ₂ F	Br	H	OCH ₂ CF ₃	Br	H	CH ₂ (2H-тетразол-2-ил)	Br	H
CH ₂ F	Br	F	OCH ₂ CF ₃	Br	F	CH ₂ (2H-тетразол-2-ил)	Br	F
CH ₂ F	Br	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	Cl	CH ₂ (2H-тетразол-2-ил)	Br	Cl
CH ₂ Br	F	H	CF ₂ CF ₃	F	H	CH ₂ (5-CF ₃ -2H-тетразол-2-ил)	F	H
CH ₂ Br	F	F	CF ₂ CF ₃	F	F	CH ₂ (5-CF ₃ -2H-тетразол-2-ил)	F	F
CH ₂ Br	F	Cl	CF ₂ CF ₃	F	Cl	CH ₂ (5-CF ₃ -2H-тетразол-2-ил)	F	Cl
CH ₂ Br	Cl	H	CF ₂ CF ₃	Cl	H	CH ₂ (5-CF ₃ -2H-тетразол-2-ил)	Cl	H
CH ₂ Br	Cl	F	CF ₂ CF ₃	Cl	F	CH ₂ (5-CF ₃ -2H-тетразол-2-ил)	Cl	F
CH ₂ Br	Cl	Cl	CF ₂ CF ₃	Cl	Cl	CH ₂ (5-CF ₃ -2H-тетразол-2-ил)	Cl	Cl
CH ₂ Br	Br	H	CF ₂ CF ₃	Br	H	CH ₂ (5-CF ₃ -2H-тетразол-2-ил)	Br	H
CH ₂ Br	Br	F	CF ₂ CF ₃	Br	F	CH ₂ (5-CF ₃ -2H-тетразол-2-ил)	Br	F
CH ₂ Br	Br	Cl	CF ₂ CF ₃	Br	Cl	CH ₂ (5-CF ₃ -2H-тетразол-2-ил)	Br	Cl

Настоящее изобретение также включает табл. 9-227, каждая из которых составлена так же, как приведенная выше табл. 8, с тем отличием, что строка заголовка в табл. 8 (т.е. X означает O, Z означает N, R¹ означает CH₃, R² означает Cl, R³ означает H и) заменена соответствующей строкой заголовка, приведенной ниже в табл. 9-227'. Например, первая строка в табл. 9 характеризует соединение формулы 1, где X означает O, Z означает N, R¹ означает CH₃, R² означает Cl, R³ означает H, R⁴ означает CF₃, R⁵ означает F, и R⁶ означает H. Табл. 10-227 составлены аналогичным образом.

Таблиц	Заголовок строки					
a						
9	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl	R ³ означает Me	и
10	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl	R ³ означает Et	и

11	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl	R ³ означает <i>i</i> -Pr	и
12	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl	R ³ означает <i>t</i> -Bu	и
13	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl	R ³ означает <i>n</i> -Pr	и
14	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl	R ³ означает <i>n</i> -Bu	и
15	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl	R ³ означает <i>s</i> -Bu	и
16	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl	R ³ означает <i>i</i> -Bu	и
17	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl	R ³ означает CH ₂ - <i>c</i> -Pr	и
18	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl	R ³ означает CH(Me)- <i>c</i> -Pr	и
19	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает H	и
20	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает Me	и
21	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает Et	и
22	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>i</i> -Pr	и
23	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>t</i> -Bu	и
24	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>n</i> -Pr	и
25	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>n</i> -Bu	и
26	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>s</i> -Bu	и
27	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>i</i> -Bu	и

28	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает CH ₂ - <i>c</i> -Pr	и
29	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает CH(Me)- <i>c</i> -Pr	и
30	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает H	и
31	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает Me	и
32	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает Et	и
33	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает <i>i</i> -Pr	и
34	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает <i>t</i> -Bu	и
35	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает <i>n</i> -Pr	и
36	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает <i>n</i> -Bu	и
37	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает <i>s</i> -Bu	и
38	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает <i>i</i> -Bu	и
39	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает CH ₂ - <i>c</i> -Pr	и
40	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает CH(Me)- <i>c</i> -Pr	и
41	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl,	R ³ означает H	и
42	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl,	R ³ означает Me	и
43	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl,	R ³ означает Et	и
44	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает H,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>i</i> -Pr	и

45	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает H,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>t</i> -Bu	и
46	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает H,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>m</i> -Pr	и
47	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает H,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>n</i> -Bu	и
48	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает H,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>s</i> -Bu	и
49	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает H,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>i</i> -Bu	и
50	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает H,	R ² означает Cl,	R ³ означает CH ₂ - <i>c</i> -Pr	и
51	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает H,	R ² означает Cl,	R ³ означает CH(Me)- <i>c</i> -Pr	и
52	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает H	и
53	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает Me	и
54	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает Et	и
55	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>i</i> -Pr	и
56	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>t</i> -Bu	и
57	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>n</i> -Pr	и
58	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>n</i> -Bu	и
59	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>s</i> -Bu	и
60	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>i</i> -Bu	и
61	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает CH ₂ - <i>c</i> -Pr	и

62	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает CH(Me)- <i>c</i> -Pr	и
63	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl,	R ³ означает H	и
64	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl,	R ³ означает Me	и
65	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl,	R ³ означает Et	и
66	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>i</i> -Pr	и
67	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>t</i> -Bu	и
68	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>n</i> -Pr	и
69	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>n</i> -Bu	и
70	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>s</i> -Bu	и
71	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>i</i> -Bu	и
72	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl,	R ³ означает CH ₂ - <i>c</i> -Pr	и
73	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl,	R ³ означает CH(Me)- <i>c</i> -Pr	и
74	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает H	и
75	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает Me	и
76	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает Et	и
77	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>i</i> -Pr	и
78	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>t</i> -Bu	и

79	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>n</i> -Pr	и
80	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>n</i> -Bu	и
81	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>s</i> -Bu	и
82	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>i</i> -Bu	и
83	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает CH ₂ - <i>c</i> -Pr	и
84	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает CH(Me)- <i>c</i> -Pr	и
85	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает H	и
86	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает Me	и
87	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает Et	и
88	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>i</i> -Pr	и
89	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>t</i> -Bu	и
90	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>n</i> -Pr	и
91	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>n</i> -Bu	и
92	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>s</i> -Bu	и
93	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>i</i> -Bu	и
94	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает CH ₂ - <i>c</i> -Pr	и
95	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает CH(Me)- <i>c</i> -Pr	и

96	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает H	и
97	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает Me	и
98	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает Et	и
99	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>i</i> -Pr	и
100	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>t</i> -Bu	и
101	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>m</i> -Pr	и
102	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>n</i> -Bu	и
103	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>s</i> -Bu	и
104	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>i</i> -Bu	и
105	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает CH ₂ - <i>c</i> -Pr	и
106	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает CH(Me)- <i>c</i> -Pr	и
107	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает H	и
108	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает Me	и
109	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает Et	и
110	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает <i>i</i> -Pr	и
111	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает <i>t</i> -Bu	и
112	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает <i>n</i> -Pr	и

113	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает <i>n</i> -Bu	и
114	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает <i>s</i> -Bu	и
115	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает <i>i</i> -Bu	и
116	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает CH ₂ - <i>c</i> -Pr	и
117	X означает O,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает CH(Me)- <i>c</i> -Pr	и
118	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl,	R ³ означает H	и
119	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl,	R ³ означает Me	и
120	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl,	R ³ означает Et	и
121	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>i</i> -Pr	и
122	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>t</i> -Bu	и
123	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>n</i> -Pr	и
124	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>n</i> -Bu	и
125	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>s</i> -Bu	и
126	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>i</i> -Bu	и
127	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl,	R ³ означает CH ₂ - <i>c</i> -Pr	и
128	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl,	R ³ означает CH(Me)- <i>c</i> -Pr	и
129	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает H	и

130	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает Me	и
131	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает Et	и
132	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>i</i> -Pr	и
133	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>t</i> -Bu	и
134	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>n</i> -Pr	и
135	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CCl ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>n</i> -Bu	и
136	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>s</i> -Bu	и
137	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>i</i> -Bu	и
138	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает CH ₂ - <i>c</i> -Pr	и
139	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Br,	R ³ означает CH(Me)- <i>c</i> -Pr	и
140	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает H	и
141	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает Me	и
142	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает Et	и
143	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает <i>i</i> -Pr	и
144	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает <i>t</i> -Bu	и
145	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает <i>n</i> -Pr	и
146	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает <i>n</i> -Bu	и

147	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает <i>s</i> -Bu	и
148	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает <i>i</i> -Bu	и
149	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает CH ₂ - <i>c</i> -Pr	и
150	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает H,	R ³ означает CH(Me)- <i>c</i> -Pr	и
151	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl,	R ³ означает H	и
152	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl,	R ³ означает Me	и
153	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает Cl,	R ³ означает Et	и
154	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает H,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>i</i> -Pr	и
155	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает H,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>t</i> -Bu	и
156	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает H,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>n</i> -Pr	и
157	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает H,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>n</i> -Bu	и
158	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает H,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>s</i> -Bu	и
159	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает H,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>i</i> -Bu	и
160	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает H,	R ² означает Cl,	R ³ означает CH ₂ - <i>c</i> -Pr	и
161	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает H,	R ² означает Cl,	R ³ означает CH(Me)- <i>c</i> -Pr	и
162	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает H	и
163	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает Me	и

164	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает Et	и
165	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>i</i> -Pr	и
166	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>t</i> -Bu	и
167	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>n</i> -Pr	и
168	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>n</i> -Bu	и
169	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>s</i> -Bu	и
170	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>i</i> -Bu	и
171	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает CH ₂ - <i>c</i> -Pr	и
172	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает CH ₃ ,	R ² означает CN,	R ³ означает CH(Me)- <i>c</i> -Pr	и
173	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl	R ³ означает H	и
174	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl	R ³ означает Me	и
175	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl	R ³ означает Et	и
176	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl	R ³ означает <i>i</i> -Pr	и
177	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl	R ³ означает <i>t</i> -Bu	и
178	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl	R ³ означает <i>n</i> -Pr	и
179	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl	R ³ означает <i>n</i> -Bu	и
180	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl	R ³ означает <i>s</i> -Bu	и

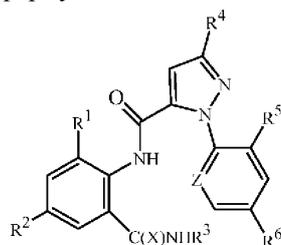
181	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl	R ³ означает <i>i</i> -Bu	и
182	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl	R ³ означает CH ₂ - <i>c</i> -Pr	и
183	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Cl	R ³ означает CH(Me)- <i>c</i> -Pr	и
184	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает H	и
185	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает Me	и
186	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает Et	и
187	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>i</i> -Pr	и
188	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>t</i> -Bu	и
189	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>m</i> -Pr	и
190	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>m</i> -Bu	и
191	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>s</i> -Bu	и
192	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает <i>i</i> -Bu	и
193	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает CH ₂ - <i>c</i> -Pr	и
194	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает Br,	R ³ означает CH(Me)- <i>c</i> -Pr	и
195	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает H	и
196	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает Me	и
197	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает Et	и

198	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>i</i> -Pr	и
199	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>t</i> -Bu	и
200	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>n</i> -Pr	и
201	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>n</i> -Bu	и
202	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>s</i> -Bu	и
203	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает <i>i</i> -Bu	и
204	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает CH ₂ - <i>c</i> -Pr	и
205	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Cl,	R ² означает CN,	R ³ означает CH(Me)- <i>c</i> -Pr	и
206	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает H	и
207	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает Me	и
208	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает Et	и
209	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>i</i> -Pr	и
210	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>t</i> -Bu	и
211	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>n</i> -Pr	и
212	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>n</i> -Bu	и
213	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>s</i> -Bu	и
214	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает <i>i</i> -Bu	и

215	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает CH ₂ - <i>c</i> -Pr	и
216	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает Cl,	R ³ означает CH(Me)- <i>c</i> -Pr	и
217	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает H	и
218	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает Me	и
219	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает Et	и
220	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает <i>i</i> -Pr	и
221	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает <i>t</i> -Bu	и
222	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает <i>n</i> -Pr	и
223	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает <i>n</i> -Bu	и
224	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает <i>s</i> -Bu	и
225	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает <i>i</i> -Bu	и
226	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает CH ₂ - <i>c</i> -Pr	и
227	X означает S,	Z означает N,	R ¹ означает Br,	R ² означает H,	R ³ означает CH(Me)- <i>c</i> -Pr	и

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы 1



1

где

X означает O; Z означает N;

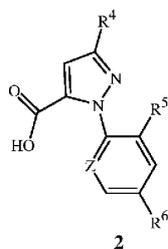
R¹ означает H, CH₃, Cl или Br;R² означает H, Br, Cl или CN;R³ означает H, C₁-C₄алкил или C₄-C₁₀циклоалкилалкил;R⁴ означает Cl, Br или C₁-C₄алкил, замещенный с помощью Q;R⁵ означает F, Cl или Br;R⁶ означает H, F или Cl;

Q означает 5- или 6-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, присоединенное к остальной части формулы 1 через любой доступный кольцевой атом углерода или азота, содержащее до трех дополнительных атомов азота;

где Q необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила и C₁-C₆галогеналкила;

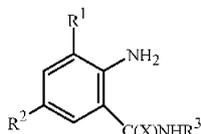
включающий

объединение (1) карбоновой кислоты формулы 2



2

где Z, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и Q являются такими, как определено для соединения формулы 1; и (2) анилина формулы 3



3

где X, R¹, R² и R³ являются такими, как определено для соединения формулы 1;

(3) сульфонилхлорида с образованием соединения формулы 1; где способ включает непрерывный способ, где соединение формулы 2, соединение формулы 3, сульфонилхлорид непрерывно объединяют в зоне реакции и где соединение формулы 1 непрерывно удаляют на стадии выделения, где зона реакции включает один или большее количество реакционных сосудов непрерывного действия.

2. Способ по п. 1, дополнительно включающий основание или растворитель.

3. Способ по п. 1, где сульфонилхлорид описывается формулой 4



4

где R⁸ означает C₁-C₄алкил, C₁-C₂галогеналкил или фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, C₁-C₃алкила и нитро.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где сульфонилхлоридом является метансульфонилхлорид.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где карбоновую кислоту формулы 2 объединяют с анилином формулы 3 с образованием смеси и затем смесь объединяют с сульфонилхлоридом.

6. Способ по любому из пп. 1-5, дополнительно включающий основание, где основание объединяют с соединениями формул 2 и 3 с образованием смеси до объединения с сульфонилхлоридом.

7. Способ по п. 6, где основанием является третичный амин.

8. Способ по п. 7, где основание выбрано из группы, состоящей 2-пиколина, 3-пиколина, 2,6-лутидина и пиридина.

9. Способ по любому из пп. 1-8, дополнительно включающий растворитель, где растворитель объединяют с соединениями формул 2 и 3 и сульфонилхлоридом.

10. Способ по п. 9, где растворителем является ацетонитрил.

11. Способ по любому из пп. 1-9, где R¹ означает CH₃; R² означает H, Cl, Br или CN и R³ означает CH₃ или CH₂CH₃.

12. Способ по любому из пп. 1-9, где R¹ означает CH₃; R² означает Cl или CN и R³ означает CH₃.

13. Способ по любому из пп. 1-9, где R¹ означает CH₃; R² означает H или Br и R³ означает CH₃ или CH₂CH₃.

14. Способ по любому из пп. 1-9, где R¹ означает Cl; R² означает Cl и R³ означает CH(CH₃)₂.

15. Способ по любому из пп. 1-9, где R¹ означает H или Br; R² означает Cl и R³ означает 1-(циклопропил)этил.

16. Способ по любому из пп. 1-9, где R⁴ означает Br; R⁵ означает Cl и R⁶ означает H или Cl.

17. Способ по любому из пп. 1-9, где R³ означает CH₃; R⁴ означает Cl и R⁶ означает H.

18. Способ по любому из пп. 1-9, где R¹ означает CH₃; R² означает H, Cl, Br или CN и R³ означает CH₃ или CH₂CH₃.

19. Способ по любому из пп. 1-9, где R¹ означает CH₃; R² означает Cl или CN и R³ означает CH₃.

20. Способ по любому из пп. 1-9, где R¹ означает CH₃; R² означает H или Br и R³ означает CH₃ или CH₂CH₃.

21. Способ по любому из пп. 1-9, где R¹ означает Cl; R² означает Cl и R³ означает CH(CH₃)₂.

22. Способ по любому из пп. 1-9, где R¹ означает H или Br; R² означает Cl и R³ означает 1-(циклопропил)этил.

23. Способ по любому из пп. 1-9, где R⁴ означает Br; R⁵ означает Cl и R⁶ означает H или Cl.

24. Способ по любому из пп. 1-9, где R³ означает CH₃; R⁵ означает Cl и R⁶ означает H.

25. Способ по любому из пп. 1-9, где R¹ означает CH₃; R² означает H, Cl, Br или CN; R³ означает CH₃ или CH₂CH₃; R⁴ означает Br; R⁵ означает Cl и R⁶ означает H.

26. Способ по любому из пп. 1-9, где R¹ означает Cl; R² означает Cl; R³ означает CH₃ или CH(CH₃)₂;

R⁴ означает Br; R⁵ означает Cl и R⁶ означает H или Cl.

27. Способ по п.1, где получают соединение формулы 1 и соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:

3-бром-N-[4-хлор-2-метил-6-[(метиламино)карбонил]фенил]-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1H-пиразол-5-карбоксамид,

3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-N-[4-циано-2-метил-6-[(метиламино)карбонил]фенил]-1H-пиразол-5-карбоксамид,

1-(3-хлор-2-пиридинил)-N-[4-циано-2-метил-6-[(метиламино)карбонил]фенил]-3-[[5-(трифторметил)-2H-тетразол-2-ил]метил]-1H-пиразол-5-карбоксамид и

3-бром-N-[[2-бром-4-хлор-6-[[1-(1-циклопропилэтил)амино]карбонил]фенил]-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1H-пиразол-5-карбоксамид.

28. Способ по любому из пп.1-27, где сосуды для проведения реакции выбраны из группы, состоящей из следующих: корпусные реакторы с непрерывным перемешиванием, реакторы идеального вытеснения и их комбинации.

29. Способ по любому из пп.1-27, где зона реакции включает два последовательных реакционных сосуда непрерывного действия.

30. Способ по любому из пп.1-27, где зона реакции включает один реакционный сосуд непрерывного действия.

31. Способ по любому из пп.1-29, где каждый из одного или большего количества реакционных сосудов в зоне реакции действует при независимом времени пребывания и температуре.

32. Способ по п.31, где среднее время пребывания фрагментов в каждом реакционном сосуде в зоне реакции равно 2 ч или менее.

33. Способ по п.31, где среднее время пребывания равно 15 мин или менее.

34. Способ по любому из пп.1-33, где стадия выделения включает остановку реакции в массе, включающей соединение формулы 1, полученное из зоны реакции, в зоне остановки реакции для осаждения соединения формулы 1 и выделение соединения формулы 1 из массы с остановленной реакцией фильтрованием с получением собранного твердого соединения формулы 1.

35. Способ по п.34, где остановка реакции в массе включает непрерывное добавление антирастворителя к реакционной массе в зоне остановки реакции.

36. Способ по п.35, где антирастворителем является вода.

37. Способ по любому из пп.34-36, где зона остановки реакции состоит из одного или большего количества сосудов непрерывного действия для остановки реакции.

38. Способ по любому из пп.35-37, где антирастворитель, добавленный в зоне остановки реакции, обладает значением pH, выбранным из группы значений, соответствующих нейтральной, кислой и щелочной среде.

39. Способ по любому из пп.35-38, где антирастворитель, добавленный в зоне остановки реакции, обладает значениями pH, которые являются одинаковыми или разными в каждом из одного или большего количества сосудов непрерывного действия для остановки реакции.

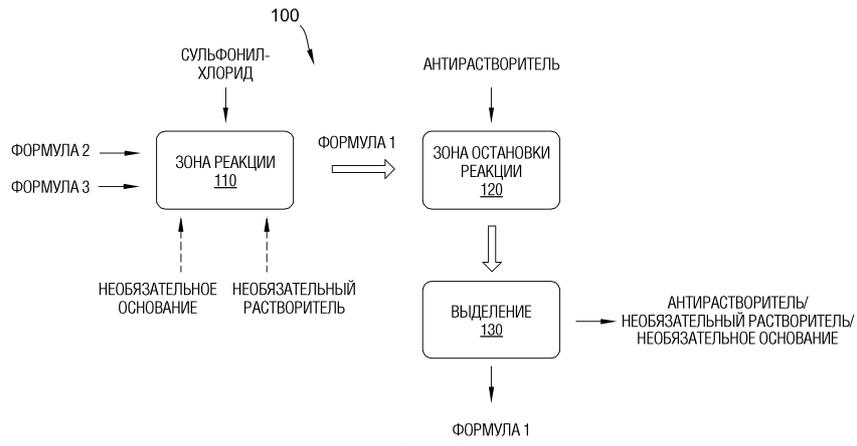
40. Способ по любому из пп.1-39, где стадия выделения дает фильтрат и где фильтрат рециркулируют обратно в зону реакции.

41. Способ по п.40, где фильтрат является очищенным или неочищенным.

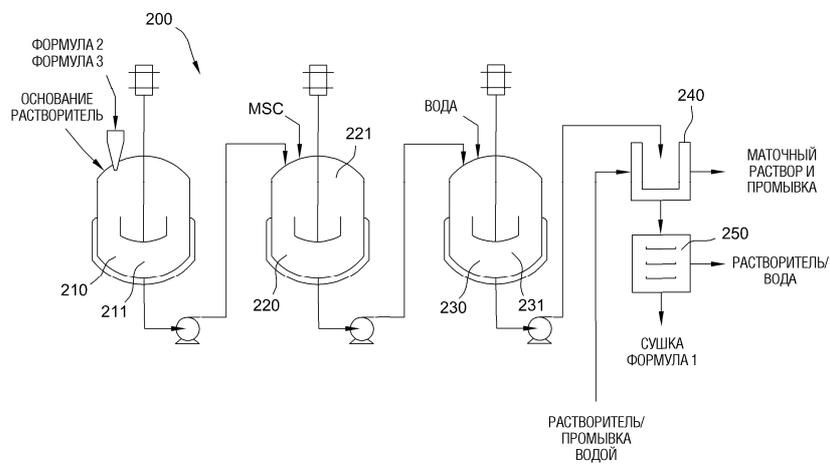
42. Способ по любому из пп.1-41, где каждый реакционный сосуд в зоне реакции включает один или большее количество независимых загружаемых потоков.

43. Способ по любому из пп.1-42, где мольное отношение соединения формулы 2 к соединению формулы 3 составляет от 1,2:1 до 1:1,2.

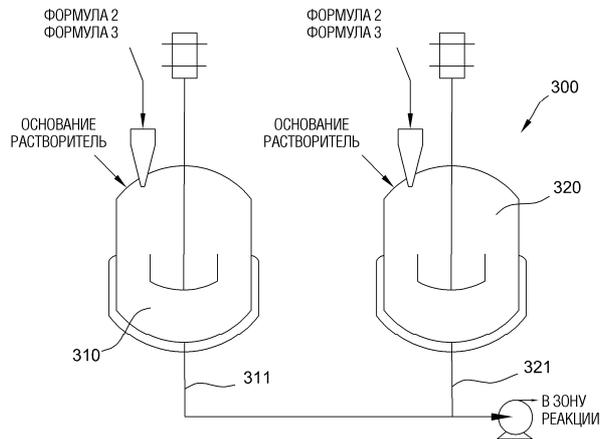
44. Способ по любому из пп.1-43, где карбоновую кислоту формулы 2, анилин формулы 3 и сульфонилхлорид объединяют при температуре от -70 до 100°C.



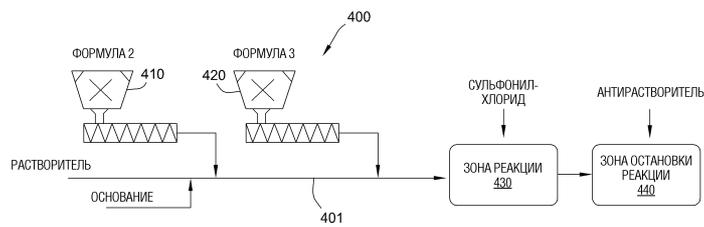
Фиг. 1



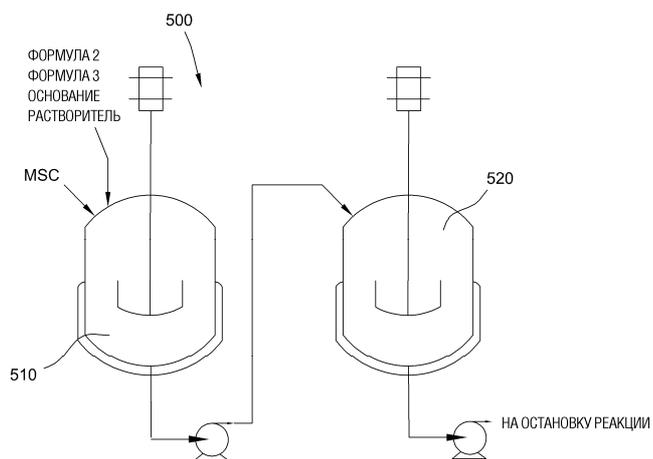
Фиг. 2



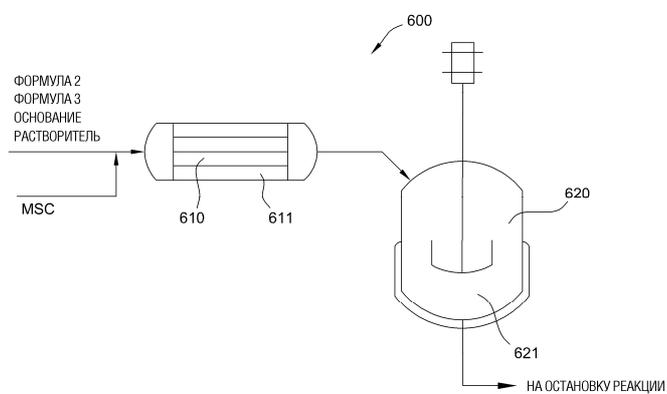
Фиг. 3



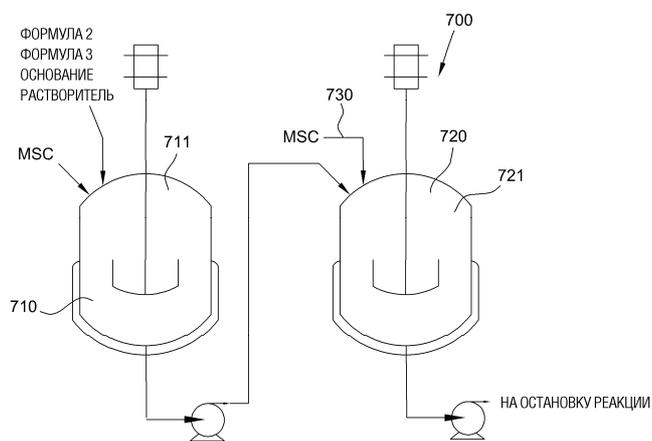
Фиг. 4



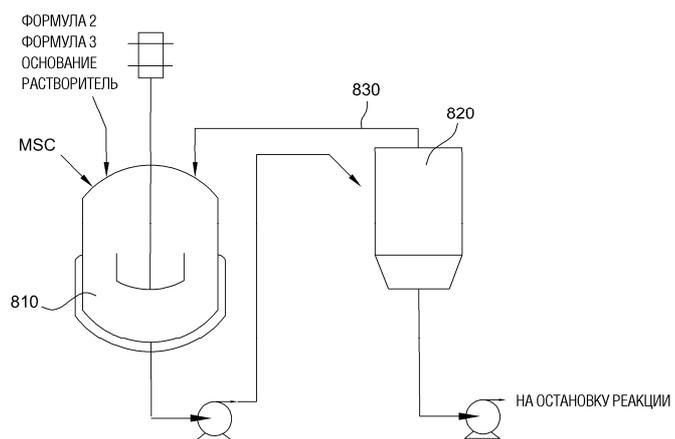
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

