

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491964 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.10.01

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

(22) Дата подачи заявки  
2023.01.30

---

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЭТИЛ-3-БРОМ-1-(3-ХЛОРПИРИДИН-2-ИЛ)-4,5-ДИГИДРО-1Н-ПИРАЗОЛ-5-КАРБОКСИЛАТА

---

(31) 63/304,772

(72) Изобретатель:

(32) 2022.01.31

Лэй Минхай, Юй Фэндун, Ван Мяо,  
Хань Цзунжэнь (US)

(33) US

(86) PCT/US2023/011827

(74) Представитель:

(87) WO 2023/147104 2023.08.03

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ФМК КОРПОРЕЙШН (US); ФМК  
АйПи ТЕКНОЛОДЖИ ГМБХ (CN)

---

(57) В данном документе описаны способы синтеза этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-карбоксилата.

A1

202491964

202491964

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581754EA/019

### СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЭТИЛ-3-БРОМ-1-(3-ХЛОРПИРИДИН-2-ИЛ)-4,5-ДИГИДРО-1H-ПИРАЗОЛ-5-КАРБОКСИЛАТА

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/304772, поданной 31 января 2022 г.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к способам синтеза этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксилата. Соединения, полученные посредством способов, раскрытых в данном документе, являются особенно применимыми для получения определенных антранилиамидных соединений, которые представляют интерес как инсектициды, такие как, например, инсектициды хлорантранилипрол и циантранилипрол.

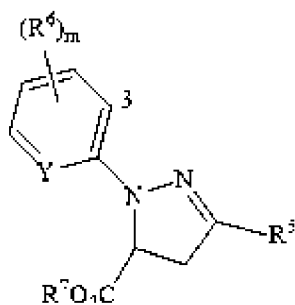
#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

В настоящем изобретении предусмотрены новые способы, применимые для получения этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксилата и его производных. Из уровня техники известны способы получения этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксилата, такие как способы, описанные в WO 2004/087689. Однако данные известные способы являются дорогостоящими и характеризуются большим количеством отходов.

По сравнению с традиционными способами преимущества способов по настоящему изобретению многочисленны и включают улучшенное сокращение отходов, более гибкий подход при выборе реагентов для бромирования, сниженный уровень использования средств для бромирования, повышенный выход и снижение затрат.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



(II),

где  $R^5$  представляет собой галоген;

каждый  $R^6$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_2$ - $C_4$ алкенил,  $C_2$ - $C_4$ алкинил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил,  $C_2$ - $C_4$ галогеналкенил,  $C_2$ - $C_4$ галогеналкинил,  $C_3$ - $C_6$ галогенциклоалкил, галоген,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкокси,  $C_1$ - $C_4$ алкилтио,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфинил,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонил,  $C_1$ -

С<sub>4</sub>алкиламино, С<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>диалкиламино, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкиламино, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>(алкил)циклоалкиламино, С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алкилкарбонил, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкоксикарбонил, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкиламинокарбонил, С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>диалкиламинокарбонил или С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>триалкилсиллил;

R<sup>7</sup> представляет собой H или С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкил;

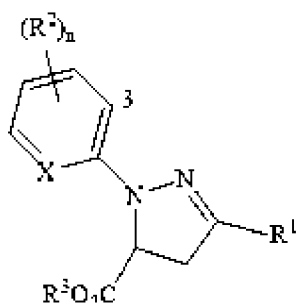
Y представляет собой N или CR<sup>8</sup>;

R<sup>8</sup> представляет собой H или R<sup>6</sup>; и

m равняется 0, 1, 2 или 3 при условии, что если X представляет собой СН, то m равняется по меньшей мере 1, при этом способ включает:

I) обеспечение образования смеси, содержащей

A) соединение формулы (I):



(I),

где R<sup>1</sup> представляет собой сульфонат;

каждый R<sup>2</sup> независимо представляет собой С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкил, С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алкенил, С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алкинил, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкил, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>галогеналкил, С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>галогеналкенил, С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>галогеналкинил, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>галогенциклоалкил, галоген, CN, NO<sub>2</sub>, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>галогеналкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкилтио, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкилсульфинил, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкилсульфонил, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкиламино, С<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>диалкиламино, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкиламино, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>(алкил)циклоалкиламино, С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алкилкарбонил, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкоксикарбонил, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкиламинокарбонил, С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>диалкиламинокарбонил или С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>триалкилсиллил;

R<sup>3</sup> представляет собой H или С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкил;

X представляет собой N или CR<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> представляет собой H или R<sup>2</sup>; и

n равняется 0, 1, 2 или 3 при условии, что если X представляет собой СН, то n равняется по меньшей мере 1;

B) растворитель и

C) необязательно бромид;

II) введение средства для бромирования в смесь;

III) введение сильной кислоты в смесь и

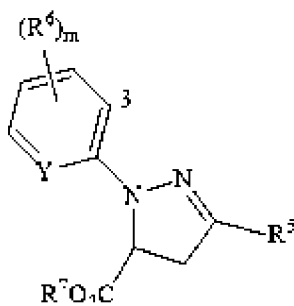
IV) необязательно добавление основания в смесь.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе описаны способы синтеза этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксилата.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают следующее.

Вариант осуществления 1. Способ получения соединения формулы (II):



(II),

где  $R^5$  представляет собой галоген;

каждый  $R^6$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_2$ - $C_4$ алкенил,  $C_2$ - $C_4$ алкинил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил,  $C_2$ - $C_4$ галогеналкенил,  $C_2$ - $C_4$ галогеналкинил,  $C_3$ - $C_6$ галогенциклоалкил, галоген, CN,  $NO_2$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкокси,  $C_1$ - $C_4$ алкилтио,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфинил,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонил,  $C_1$ - $C_4$ алкиламино,  $C_2$ - $C_8$ диалкиламино,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкиламино,  $C_3$ - $C_6$ (алкил)циклоалкиламино,  $C_2$ - $C_4$ алкилкарбонил,  $C_2$ - $C_6$ алкоксикарбонил,  $C_2$ - $C_6$ алкиламинокарбонил,  $C_3$ - $C_8$ диалкиламинокарбонил или  $C_3$ - $C_6$ триалкилсилл;

$R^7$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$ алкил;

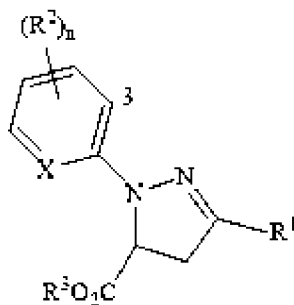
Y представляет собой N или  $CR^8$ ;

$R^8$  представляет собой H или  $R^6$ ; и

m равняется 0, 1, 2 или 3 при условии, что если X представляет собой CH, то m равняется по меньшей мере 1, при этом способ включает:

I) обеспечение образования смеси, содержащей

A) соединение формулы (I):



(I),

где  $R^1$  представляет собой сульфонат;

каждый  $R^2$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_2$ - $C_4$ алкенил,  $C_2$ - $C_4$ алкинил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил,  $C_2$ - $C_4$ галогеналкенил,  $C_2$ - $C_4$ галогеналкинил,  $C_3$ - $C_6$ галогенциклоалкил, галоген, CN,  $NO_2$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкокси,  $C_1$ - $C_4$ алкилтио,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфинил,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонил,  $C_1$ - $C_4$ алкиламино,  $C_2$ - $C_8$ диалкиламино,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкиламино,  $C_3$ - $C_6$ (алкил)циклоалкиламино,  $C_2$ - $C_4$ алкилкарбонил,  $C_2$ - $C_6$ алкоксикарбонил,  $C_2$ - $C_6$ алкиламинокарбонил,  $C_3$ - $C_8$ диалкиламинокарбонил или  $C_3$ - $C_6$ триалкилсилл;

$R^3$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$ алкил;

X представляет собой N или  $CR^4$ ;

$R^4$  представляет собой H или  $R^2$ ; и

$n$  равняется 0, 1, 2 или 3 при условии, что если  $X$  представляет собой  $\text{CH}$ , то  $n$  равняется по меньшей мере 1;

В) растворитель и

С) необязательно бромид;

II) введение средства для бромирования в смесь;

III) введение сильной кислоты в смесь и

IV) необязательно добавление основания в смесь.

Вариант осуществления 2. Способ согласно варианту осуществления 1, где  $m$  равняется 1, 2 или 3.

Вариант осуществления 3. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-2, где  $R^5$  представляет собой  $\text{Cl}$  или  $\text{Br}$ .

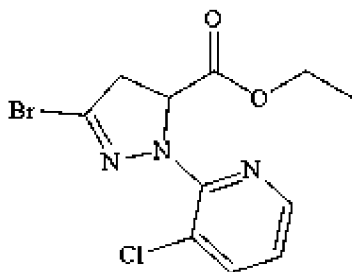
Вариант осуществления 4. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где  $R^6$  независимо представляет собой  $\text{Cl}$  или  $\text{Br}$ .

Вариант осуществления 5. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-4, где один  $R^6$  находится в положении 3.

Вариант осуществления 6. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где  $R^7$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкил.

Вариант осуществления 7. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6, где  $Y$  представляет собой  $N$ .

Вариант осуществления 8. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где соединение формулы (II) представляет собой этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилат, характеризующийся следующей структурой:



Вариант осуществления 9. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где  $n$  равняется 1, 2 или 3.

Вариант осуществления 10. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где  $R^1$  выбран из метансульфоната, бензолсульфоната и *n*-толуолсульфоната.

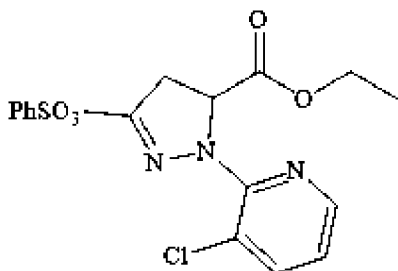
Вариант осуществления 11. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-10, где  $R^2$  независимо представляет собой  $\text{Cl}$  или  $\text{Br}$ .

Вариант осуществления 12. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-11, где один  $R^2$  находится в положении 3.

Вариант осуществления 13. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-12, где  $R^3$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкил.

Вариант осуществления 14. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-13, где  $X$  представляет собой  $N$ .

Вариант осуществления 15. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-14, где соединение формулы (I) представляет собой этил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-((фенилсульфонил)окси)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилат, характеризующийся следующей структурой:



Вариант осуществления 16. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-15, где растворитель выбран из дибромметана, дихлорметана, уксусной кислоты, этилацетата, ацетонитрила, дихлорэтана, дибромэтана и их комбинаций.

Вариант осуществления 17. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-16, где растворитель содержит уксусную кислоту в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,1 экв. до приблизительно 10 экв., предпочтительно от приблизительно 0,5 экв. до приблизительно 6 экв.

Вариант осуществления 18. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-17, где бромид выбран из оксидбромид фосфора, пентабромид фосфора, трибромид фосфора, дибромтриалкилфосфина и дибромдифенилфосфина и их комбинаций.

Вариант осуществления 19. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-18, где средство для бромирования выбрано из  $\text{HBr}$ ,  $\text{Br}_2$  и их комбинаций.

Вариант осуществления 20. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-19, где средство для бромирования представляет собой  $\text{HBr}$ .

Вариант осуществления 21. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-20, где сильная кислота выбрана из серной кислоты, бромоводорода, более сильных кислот, чем бромоводород, и их комбинаций.

Вариант осуществления 22. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-21, где сильная кислота представляет собой серную кислоту.

Вариант осуществления 23. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-22, где основание выбрано из гидроксида натрия, гидроксида калия, карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, бикарбоната калия и их комбинаций.

Вариант осуществления 24. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-23, где основание представляет собой гидроксид натрия.

Вариант осуществления 25. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-24, где стадия добавления основания в смесь в способе включает добавление основания в смесь посредством добавления по каплям.

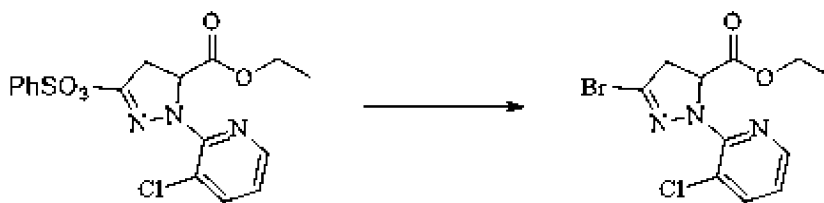
Вариант осуществления 26. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-25, где по меньшей мере одна стадия способа дополнительно включает перемешивание смеси.

Вариант осуществления 27. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-26, где по меньшей мере одна стадия способа дополнительно включает охлаждение смеси до температуры, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 5°C.

Вариант осуществления 28. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-27, где по меньшей мере одна стадия способа дополнительно включает нагревание смеси до температуры, находящейся в диапазоне от приблизительно 8°C до приблизительно 12°C.

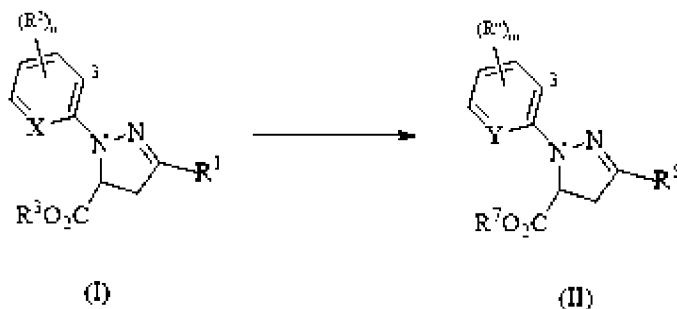
В одном аспекте этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксилат получают в соответствии со способом, представленным на схеме 1.

СХЕМА 1.



В одном аспекте соединение формулы II получают в соответствии со способом, представленным на схеме 2. Группы R, X, Y, n и m определены в любом месте настоящего описания.

СХЕМА 2.



Данный аспект включает обеспечение образования смеси, содержащей соединение формулы I, растворитель и необязательно бромид, введение средства для бромирования в смесь, введение сильной кислоты в смесь и необязательно добавление основания в смесь.

В некоторых вариантах осуществления растворитель выбран из дибромметана, дихлорметана, уксусной кислоты, этилацетата, ацетонитрила, дихлорэтана, дибромэтана и их комбинаций.

Как правило, в растворителе может быть использовано любое подходящее количество уксусной кислоты. Во многих вариантах осуществления количество уксусной кислоты является относительно малым для снижения уровня использования уксусной кислоты и количества отходов. Количества уксусной кислоты, которые являются слишком малыми, не будут способствовать проведению реакции, но относительно большие количества уксусной кислоты приведут к образованию большего количества отходов. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит уксусную кислоту в

количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,1 экв. до приблизительно 10 экв. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит уксусную кислоту в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,5 экв. до приблизительно 6 экв. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит уксусную кислоту в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,7 экв. до приблизительно 3 экв. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит уксусную кислоту в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,9 экв. до приблизительно 1,5 экв. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит уксусную кислоту в количестве, составляющем приблизительно 1,0 экв.

В некоторых вариантах осуществления бромид выбран из оксидбромида фосфора, пентабромида фосфора, трибромида фосфора, дибромтриалкилфосфина и дибромдифенилфосфина и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления бромид обеспечивает снижение содержания влаги.

В некоторых вариантах осуществления средство для бромирования выбрано из  $\text{HBr}$ ,  $\text{Br}_2$  и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления средство для бромирования представляет собой  $\text{HBr}$ .

Как правило, может быть использовано любое подходящее количество средства для бромирования. Во многих вариантах осуществления средство для бромирования особенно применимо для сокращения отходов.

В некоторых вариантах осуществления средство для бромирования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,1 экв. до приблизительно 10 экв. В некоторых вариантах осуществления средство для бромирования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,5 экв. до приблизительно 6 экв. В некоторых вариантах осуществления средство для бромирования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,7 экв. до приблизительно 3 экв. В некоторых вариантах осуществления средство для бромирования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,9 экв. до приблизительно 1,5 экв. В некоторых вариантах осуществления средство для бромирования присутствует в количестве, составляющем приблизительно 1,3 экв.

Как правило, сильная кислота может представлять собой любую подходящую сильную кислоту, известную из уровня техники, характеризующуюся более сильной кислотностью, чем бромоводород. В некоторых вариантах осуществления сильная кислота выбрана из серной кислоты, бромоводорода, более сильных кислот, чем бромоводород, и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления сильная кислота представляет собой серную кислоту.

В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой промывочный раствор. В некоторых вариантах осуществления основание выбрано из гидроксида натрия, гидроксида калия, карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, бикарбоната калия и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой гидроксид натрия.



В некоторых вариантах осуществления стадия добавления основания в смесь в способе включает добавление основания в смесь посредством добавления по каплям.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна стадия способа дополнительно включает перемешивание смеси.

Как правило, охлаждение реакционной смеси во время добавления средства для бромирования и сильной кислоты способствует протеканию реакции. При относительно высоких температурах наблюдаются снижение выхода и высокое содержание примесей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна стадия способа дополнительно включает охлаждение смеси до температуры менее приблизительно 5°C.

Как правило, охлаждение реакционной смеси во время необязательной стадии промывания при добавлении основания к смеси способствует уменьшению побочных реакций. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна стадия способа дополнительно включает охлаждение смеси до температуры менее приблизительно 10°C.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна стадия способа дополнительно включает охлаждение смеси до температуры, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 5°C.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна стадия способа дополнительно включает нагревание смеси до температуры, находящейся в диапазоне от приблизительно 8°C до приблизительно 12°C.

#### ПРИМЕРЫ

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

Пример 1. Бромирование, количественно выраженное в эквивалентах.

1,0 экв. этил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-((фенилсульфонил)окси)-4,5-дигидро-1*H*-пирозол-5-карбоксилата в дихлорметане охлаждают в реакторе до приблизительно 0-5°C и подают в реактор приблизительно 1,0 экв. уксусной кислоты и приблизительно 0,02 экв. PBr<sub>3</sub>. После этого в реактор вводят 1,3 экв. газообразного бромоводорода при приблизительно 0-5°C. Затем в реактор подают 0,95 экв. серной кислоты. Реакционную

смесь в реакторе нагревают и выдерживают в течение 4 часов при приблизительно 8-12°C. После завершения реакции реакцию массу промывают путем добавления по каплям 3,6 экв. 10 вес. % водного раствора NaOH в реакцию смесь с перемешиванием при температуре менее 10°C с последующим разделением фаз при 20-25°C с удалением водной фазы. Наконец, проводят второе промывание путем загрузки органической фазы в 0,4 экв. 2 вес. % раствора NaOH при 0-10°C с получением значения pH более 12. Фазы разделяют с получением раствора этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата с выходом, составляющим приблизительно 91,6%.

Пример 2. Мелкомасштабное бромирование.

400 г этил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-((фенилсульфонил)окси)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата в дихлорметане охлаждают в реакторе до приблизительно 0-5°C и подают в реактор 14,6 г уксусной кислоты и 1,3 г PBr<sub>3</sub>. После этого в реактор вводят 25,2 г бромоводорода при приблизительно 0-5°C. Затем в реактор подают 22,6 г серной кислоты. Реакционную смесь в реакторе нагревают и выдерживают в течение 4 часов при приблизительно 8-12°C. После завершения реакции реакцию массу промывают два раза с применением 10% и 2% водных растворов NaOH. Стандартный выход этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата составляет приблизительно 90,15%.

Пример 3. Крупномасштабное бромирование.

200 кг этил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-((фенилсульфонил)окси)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата в дихлорметане охлаждают в реакторе до приблизительно 0-5°C и подают в реактор 7,1 кг уксусной кислоты и 0,64 кг PBr<sub>3</sub>. После этого в реактор вводят 12,6 кг бромоводорода при приблизительно 0-5°C. Затем в реактор подают 11,3 кг серной кислоты. Реакционную смесь в реакторе нагревают и выдерживают в течение 4 часов при приблизительно 8-12°C. После завершения реакции реакцию массу промывают два раза с применением 10% и 2% водных растворов NaOH. Стандартный выход этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата составляет приблизительно 91,6%.

По сравнению с традиционным способом способ в соответствии с настоящим изобретением демонстрирует сопоставимый выход при намного меньшем количестве отходов, намного меньшем количестве средства для бромирования и намного меньшем количестве растворителя.

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

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

Применяемые в данном документе термины “предусматривает”, “предусматривающий”, “включает”, “включающий”, “имеет”, “имеющий”, “содержит”, “содержащий”, “характеризующийся” или любые другие их вариации предназначены для обозначения неисключительного включения с учетом любого явно указанного ограничения. Например, композиция, смесь, процесс или способ, которые предусматривают перечень элементов, не обязательно ограничены только этими элементами, а могут включать другие элементы, явно не перечисленные или не свойственные для таких композиции, смеси, процесса или способа.

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

Переходная фраза “по сути состоящий из” используется для определения композиции или способа, которые предусматривают материалы, стадии, признаки, компоненты или элементы в дополнение к тем, которые раскрыты напрямую, при условии, что такие дополнительные материалы, стадии, признаки, компоненты или элементы существенно не влияют на основную(основные) и новую(новые) характеристику(характеристики) заявленного изобретения. Термин “по сути состоящий из” занимает промежуточное положение между “содержащий” и “состоящий из”.

Если изобретение или его часть определяются с помощью открытого термина, такого как “предусматривающий”, должно быть четко понятно, что (если не указано иное) описание следует интерпретировать как также описывающее такое изобретение с применением терминов “по сути состоящий из” или “состоящий из”.

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

Кроме того, подразумевается, что элемент или компонент по настоящему изобретению в форме единственного числа является не ограничивающим в отношении числа представлений (т. е. повторений) элемента или компонента. Следовательно, форму единственного числа следует считать такой, которая включает один или по меньшей мере

один элемент или компонент, причем форма единственного числа элемента или компонента также включает форму множественного числа, если только число явно не подразумевает единственного числа.

Используемый в данном документе термин “приблизительно” означает плюс или минус 10% от указанного значения.

Термин “алкил”, используемый либо сам по себе, либо в составных словах, таких как “алкилтио” или “галогеналкил”, включает алкил с прямой или разветвленной цепью, такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил или разные изомеры бутила, пентила или гексила.

Термин “алкенил” может включать алкены с прямой или разветвленной цепью, такие как 1-пропенил, 2-пропенил и разные изомеры бутенила, пентенила и гексенила. “Алкенил” также включает полиены, такие как 1,2-пропадиенил и 2,4-гексадиенил.

Термин “алкинил” включает алкины с прямой или разветвленной цепью, такие как 1-пропинил, 2-пропинил и разные изомеры бутинила, пентинила и гексинила. “Алкинил” может также включать фрагменты, содержащие несколько тройных связей, такие как 2,5-гексадиинил.

Термин “алкокси” включает, например, метокси, этокси, *n*-пропилокси, изопропилокси и разные изомеры бутокси, пентокси и гексилокси. “Алкоксиалкил” обозначает замещение алкоксигруппой при алкиле. Примеры “алкоксиалкила” включают  $\text{CH}_3\text{OCH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$  и  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ .

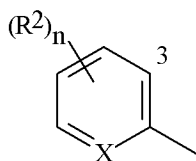
Термин “алкилтио” включает фрагменты алкилтио с разветвленной или прямой цепью, такие как метилтио, этилтио и разные изомеры пропилтио, бутилтио, пентилтио и гексилтио.

Термин “циклоалкил” включает, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. “Циклоалкилалкил” указывает на алкильную группу, замещенную циклоалкильной группой, и включает, например, циклопропилметил, циклобутилэтил, циклопентилпропил и циклогексилметил.

Термин “циклоалкиламино” означает, что атом азота аминогруппы присоединен к циклоалкильному радикалу и атому водорода и включает такие группы, как циклопропиламино, циклобутиламино, циклопентиламино и циклогексиламино. “(Алкил)циклоалкиламино” означает циклоалкиламиногруппу, в которой атом водорода заменен алкильным радикалом; примеры включают такие группы, как (алкил)циклопропиламино, (алкил)циклобутиламино, (алкил)циклопентиламино и (алкил)циклогексиламино.

Термин “арил” относится к ароматическому кольцу или кольцевой системе или к гетероароматическому кольцу или кольцевой системе, причем каждое кольцо или кольцевая система необязательно замещены. Термин “ароматическая кольцевая система” обозначает полностью ненасыщенные карбоциклы и гетероциклы, в которых по меньшей мере одно кольцо полициклической кольцевой системы является ароматическим. Термин “ароматический” указывает на то, что каждый из атомов в кольце располагается по сути в

одной плоскости и имеет *p*-орбиталь, перпендикулярную плоскости кольца, и кольцо содержит  $(4n+2)$   $\pi$ -электронов, в то время как *n* равно 0 или положительному целому числу, ассоциированы с кольцом, чтобы соответствовать правилу Хюккеля. Термин “ароматическая карбоциклическая кольцевая система” включает полностью ароматические карбоциклы и карбоциклы, в которых по меньшей мере одно кольцо полициклической кольцевой системы является ароматическим (например, фенил и нафтил). Термин “гетероароматическое кольцо или кольцевая система” включает полностью ароматические гетероциклы и гетероциклы, в которых по меньшей мере одно кольцо полициклической кольцевой системы является ароматическим, и в которых по меньшей мере один атом в кольце не является углеродом и может содержать от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при условии, что каждое гетероароматическое кольцо содержит не более 4 атомов азота, не более 2 атомов кислорода и не более 2 атомов серы (в то время как термин “ароматический” указывает на выполнение правила Хюккеля). Гетероциклические кольцевые системы могут быть присоединены через любой доступный атом углерода или азота путем замены атома водорода при указанном атоме углерода или азота. Более конкретно термин “арил” относится к фрагменту:



где  $R^2$  и *n* определены, как указано выше, а “3” указывает на положение 3 для заместителей во фрагменте.

Термин “галоген”, либо сам по себе, либо в составных словах, таких как “галогеналкил”, включает атомы фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, при использовании в составных словах, таких как “галогеналкил”, указанный алкил может быть частично или полностью замещен атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или разными. Примеры “галогеналкила” включают  $F_3C$ ,  $ClCH_2$ ,  $CF_3CH_2$  и  $CF_3CCl_2$ . Термины “галогеналкенил”, “галогеналкинил”, “галогеналкокси” и т. п. определены аналогично термину “галогеналкил”. Примеры “галогеналкенила” включают  $(Cl)_2C=CHCH_2$  и  $CF_3CH_2CH=CHCH_2$ . Примеры “галогеналкинила” включают  $HC\equiv CCHCl$ ,  $CF_3C\equiv C$ ,  $CCl_3C\equiv C$  и  $FCH_2C\equiv CCH_2$ . Примеры “галогеналкокси” включают  $CF_3O$ ,  $CCl_3CH_2O$ ,  $HCf_2CH_2CH_2O$  и  $CF_3CH_2O$ .

Термины “алкиламинокарбонил” и “диалкиламинокарбонил” включают, например,  $CH_3NHC(=O)$ ,  $CH_3CH_2NHC(=O)$  и  $(CH_3)_2NC(=O)$ .

Общее число атомов углерода в группе-заместителе указано с помощью префикса “ $C_i-C_j$ ”, где *i* и *j* представляют собой числа от 1 до 8. Например,  $C_1-C_3$ алкилсульфонил обозначает все группы от метилсульфонила до пропилсульфонила. В приведенных выше описаниях, если соединение формулы (I) содержит гетероароматическое кольцо, то все

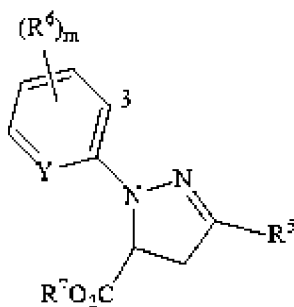
заместители присоединены к этому кольцу через любой доступный атом углерода или азота путем замещения атома водорода при указанном атоме углерода или азота.

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

Определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде одного или нескольких стереоизомеров. Различные стереоизомеры включают энантимеры, диастереомеры, атропоизомеры и геометрические изомеры. Специалисту в данной области техники будет понятно, что один стереоизомер может быть более активным и/или может проявлять благоприятные эффекты, если он обогащен относительно другого(других) стереоизомера(стереоизомеров) или при его отделении от другого(других) стереоизомера(стереоизомеров). Кроме того, специалисту в данной области техники известно, как разделять, обогащать и/или селективно получать указанные стереоизомеры.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (II):



(II),

где  $R^5$  представляет собой галоген;

каждый  $R^6$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_2$ - $C_4$ алкенил,  $C_2$ - $C_4$ алкинил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил,  $C_2$ - $C_4$ галогеналкенил,  $C_2$ - $C_4$ галогеналкинил,  $C_3$ - $C_6$ галогенциклоалкил, галоген, CN,  $NO_2$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкокси,  $C_1$ - $C_4$ алкилтио,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфинил,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонил,  $C_1$ - $C_4$ алкиламино,  $C_2$ - $C_8$ диалкиламино,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкиламино,  $C_3$ - $C_6$ (алкил)циклоалкиламино,  $C_2$ - $C_4$ алкилкарбонил,  $C_2$ - $C_6$ алкоксикарбонил,  $C_2$ - $C_6$ алкиламинокарбонил,  $C_3$ - $C_8$ диалкиламинокарбонил или  $C_3$ - $C_6$ триалкилсилл;

$R^7$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$ алкил;

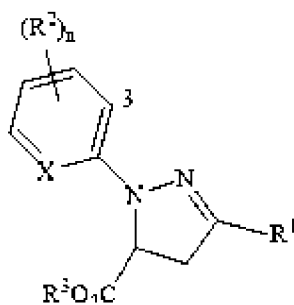
Y представляет собой N или  $CR^8$ ;

$R^8$  представляет собой H или  $R^6$ ; и

m равняется 0, 1, 2 или 3 при условии, что если X представляет собой CH, то m равняется по меньшей мере 1, при этом способ включает:

I) обеспечение образования смеси, содержащей

A) соединение формулы (I):



(I),

где  $R^1$  представляет собой сульфонат;

каждый  $R^2$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_2$ - $C_4$ алкенил,  $C_2$ - $C_4$ алкинил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкил,  $C_2$ - $C_4$ галогеналкенил,  $C_2$ - $C_4$ галогеналкинил,  $C_3$ - $C_6$ галогенциклоалкил, галоген, CN,  $NO_2$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкокси,  $C_1$ - $C_4$ алкилтио,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфинил,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонил,  $C_1$ - $C_4$ алкиламино,  $C_2$ - $C_8$ диалкиламино,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкиламино,  $C_3$ - $C_6$ (алкил)циклоалкиламино,  $C_2$ - $C_4$ алкилкарбонил,  $C_2$ - $C_6$ алкоксикарбонил,  $C_2$ - $C_6$ алкиламинокарбонил,  $C_3$ - $C_8$ диалкиламинокарбонил или  $C_3$ - $C_6$ триалкилсилл;

$R^3$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$ алкил;

X представляет собой N или CR<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> представляет собой H или R<sup>2</sup>; и

n равняется 0, 1, 2 или 3 при условии, что если X представляет собой CH, то n равняется по меньшей мере 1;

V) растворитель и

C) необязательно бромид;

II) введение средства для бромирования в смесь;

III) введение сильной кислоты в смесь и

IV) необязательно добавление основания в смесь.

2. Способ по п. 1, где m равняется 1, 2 или 3.

3. Способ по любому из пп. 1-2, где R<sup>5</sup> представляет собой Cl или Br.

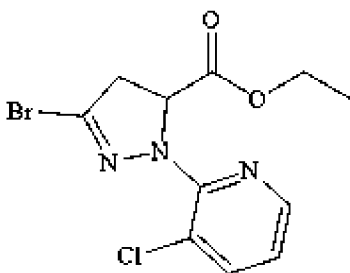
4. Способ по любому из пп. 1-3, где R<sup>6</sup> независимо представляет собой Cl или Br.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где один R<sup>6</sup> находится в положении 3.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где Y представляет собой N.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где соединение формулы (II) представляет собой этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксилат, характеризующийся следующей структурой:



9. Способ по любому из пп. 1-8, где n равняется 1, 2 или 3.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где R<sup>1</sup> выбран из метансульфоната, бензолсульфоната и *n*-толуолсульфоната.

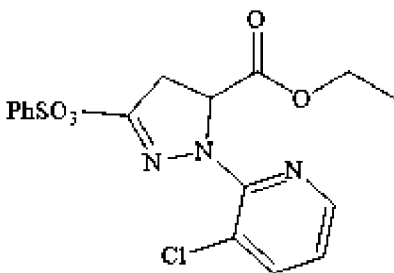
11. Способ по любому из пп. 1-10, где R<sup>2</sup> независимо представляет собой Cl или Br.

12. Способ по любому из пп. 1-11, где один R<sup>2</sup> находится в положении 3.

13. Способ по любому из пп. 1-12, где R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где X представляет собой N.

15. Способ по любому из пп. 1-14, где соединение формулы (I) представляет собой этил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-((фенилсульфонил)окси)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксилат, характеризующийся следующей структурой:





16. Способ по любому из пп. 1-15, где растворитель выбран из дибромметана, дихлорметана, уксусной кислоты, этилацетата, ацетонитрила, дихлорэтана, дибромэтана и их комбинаций.

17. Способ по любому из пп. 1-16, где растворитель содержит уксусную кислоту в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,1 экв. до приблизительно 10 экв., предпочтительно от приблизительно 0,5 экв. до приблизительно 6 экв.

18. Способ по любому из пп. 1-17, где бромид выбран из оксибромида фосфора, пентабромида фосфора, трибромида фосфора, дибромтриалкилфосфина и дибромдифенилфосфина и их комбинаций.

19. Способ по любому из пп. 1-18, где средство для бромирования выбрано из  $\text{HBr}$ ,  $\text{Br}_2$  и их комбинаций.

20. Способ по любому из пп. 1-19, где средство для бромирования представляет собой  $\text{HBr}$ .

21. Способ по любому из пп. 1-20, где сильная кислота выбрана из серной кислоты, бромоводорода, более сильных кислот, чем бромоводород, и их комбинаций.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где сильная кислота представляет собой серную кислоту.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где основание выбрано из гидроксида натрия, гидроксида калия, карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, бикарбоната калия и их комбинаций.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где основание представляет собой гидроксид натрия.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где стадия добавления основания в смесь в способе включает добавление основания в смесь посредством добавления по каплям.

26. Способ по любому из пп. 1-25, где по меньшей мере одна стадия способа дополнительно включает перемешивание смеси.

27. Способ по любому из пп. 1-26, где по меньшей мере одна стадия способа дополнительно включает охлаждение смеси до температуры, находящейся в диапазоне от приблизительно  $0^\circ\text{C}$  до приблизительно  $5^\circ\text{C}$ .

28. Способ по любому из пп. 1-27, где по меньшей мере одна стадия способа дополнительно включает нагревание смеси до температуры, находящейся в диапазоне от приблизительно  $8^\circ\text{C}$  до приблизительно  $12^\circ\text{C}$ .

По доверенности