

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290431 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.28

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

(22) Дата подачи заявки
2020.08.19

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ 3-БРОМ-4,5-ДИГИДРО-1Н-ПИРАЗОЛОВ

(31) 62/888,667; 62/890,154

(32) 2019.08.19; 2019.08.22

(33) US

(86) PCT/US2020/046947

(87) WO 2021/034904 2021.02.25

(71) Заявитель:

ФМС КОРПОРЕЙШН (US); ФМС
АГРО СИНГАПУР ПТИ. ЛТД. (SG)

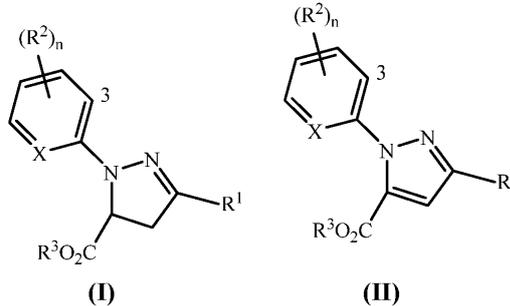
(72) Изобретатель:

Мао Цзяньхуа, Ма Цзини, Пэн Дунцзе,
Хо Чуньянь (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Раскрыт способ получения соединения формулы (I) и (II)



где R¹, R², R³, X и n такие, как определено в описании.

202290431 A1

202290431 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573743EA/061

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ 3-БРОМ-4,5-ДИГИДРО-1H-ПИРАЗОЛОВ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 62/888667, поданной 19 августа 2019 г., и предварительной заявки США № 62/890154, поданной 22 августа 2019 г., раскрытия которых ссылкой включены в данный документ во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Это раскрытие относится к получению 3-галоген-4,5-дигидро-1H-пиразолов с использованием нового одностадийного процесса бромирования. Соединения, полученные описанным здесь способом, можно использовать для получения некоторых антраниламидных соединений, представляющих интерес в качестве инсектицидов.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

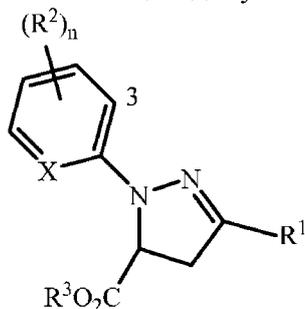
Этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксилат является промежуточным продуктом при получении антраниламидов, таких как, например, инсектициды хлорантранилипрол и цианантранилипрол. Получение этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксилата из этил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-гидрокси-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксилата в двухстадийном процессе описан в патенте США № 6965032, принадлежащем компании DuPont. На первой стадии этил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-гидрокси-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксилат обрабатывают бензолсульфонилхлоридом, получая этил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-((фенилсульфонил)окси)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксилат. На второй стадии этил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-((фенилсульфонил)окси)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксилат обрабатывают раствором бромистого водорода в уксусной кислоте, что дает этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксилат с суммарным выходом 86%. Также были описаны такие альтернативные способы получения этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксилата, как одностадийный способ бромирования этил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-гидрокси-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксилата с использованием оксидобромида фосфора (POBr₃) или пентабромида фосфора (PBr₅). Однако, POBr₃ и PBr₅ недоступны в продаже в масштабах, необходимых для производства антраниламидных соединений. В то время как PBr₅ является потенциально самым дешевым в производстве, он имеет тенденцию к агрегации в твердый, монолитный блок, что затрудняет его транспортировку и хранение. Одним из способов обойти эту проблему является приготовление PBr₅ *in situ*, путем реакции POBr₃ с бромом (пат. заявка № CN102399211A). Как POBr₃, так и бром поступают в продажу в достаточном количестве. В этом варианте POBr₃ обрабатывают бромом, в результате чего образуется суспензия PBr₅ к которой добавляют этил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-гидрокси-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксилат. Однако одним из

недостатков этого способа является то, что PBr_5 по мере его формирования имеет тенденцию оседать на стенках реактора, что затрудняет перенос смеси в другой реактор.

В настоящем изобретении предложен новый способ, пригодный для получения этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата и его производных удобным и экономичным путем.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе предложен способ получения соединения Формулы (I)



(I)

где R^1 представляет собой галоген;

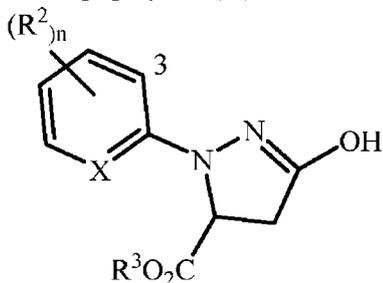
каждый R^2 независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_4 галогеналкил, C_2 - C_4 галогеналкенил, C_2 - C_4 галоалкинил, C_3 - C_6 галогенциклоалкил, галоген, CN, NO_2 , C_1 - C_4 алкокси-группу, C_1 - C_4 галогеналкокси-группу, C_1 - C_4 алкилтио-группу, C_1 - C_4 алкилсульфинил, C_1 - C_4 алкилсульфонил, C_1 - C_4 алкиламино-группу, C_2 - C_8 диалкиламино-группу, C_3 - C_6 циклоалкиламино-группу, C_3 - C_6 (алкил)циклоалкиламино-группу, 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 триалкилсиллил;

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 принимает значения 0, 1, 2 или 3 при условии, что когда X представляет собой CH, то n принимает значение не меньше 1, причем способ включает (1) обработку соединения формулы (A)



(A)

где X, R^2 , и n такие, как описано выше для формулы (I) и R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил;

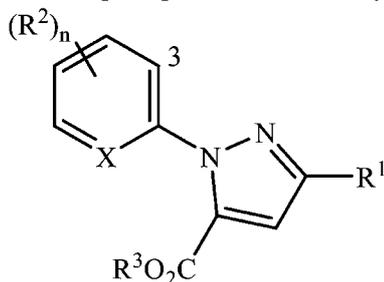
с трибромидом фосфора (PBr_3); и (2) обработку полученного продукта

бромом (Br_2); и при получении соединений формулы (I), где R^3 представляет собой

Н

(3) превращение соединения, полученного в (2), в соединение, в котором R^3 представляет собой X.

Также раскрыт способ получения соединения формулы (II),



(II)

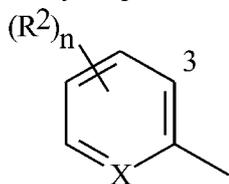
где R^1 представляет собой галоген (и X, R^2 , R^3 и n такие, как указано выше для формулы (I). Способ характеризуется (4) обработкой соединения формулы (A) в соответствии со стадиями, указанными выше, для получения соединения формулы (I); и если используют соединение формулы (I), где R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил, для получения соединения формулы (II), где R^3 представляет собой H, то (5) преобразуют соединение, полученное в (3), в соединение формулы (II), где R^3 представляет собой H.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В указанных выше перечислениях термин «алкил», применяемый либо отдельно, либо в составных словах, таких как «алкилтио» или «галогеналкил», включает алкил с прямой или разветвленной цепью, такой как метил, этил, *n*-пропил, *изо*пропил или разные изомеры бутила, пентила или гексила. «Алкенил» может включать алкены с прямой или разветвленной цепью, такие как 1-пропенил, 2-пропенил и различные изомеры бутенила, пентенила и гексенила. «Алкенил» также включает полиены, такие как 1,2-пропадиенил и 2,4-гексадиенил. «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. «Алкокси-группа» включает, например, метокси-, этокси-, *n*-пропилокси-, *изо*пропилокси-группы и различные изомеры бутокси-, пентокси- и гексилокси-групп. «Алкоксиалкил» обозначает алкокси-замещение на алкиле. Примеры «алкоксиалкила» включают CH_3OCH_2 , $CH_3OCH_2CH_2$, $CH_3CH_2OCH_2$, $CH_3CH_2CH_2CH_2OCH_2$ и $CH_3CH_2OCH_2CH_2$. «Алкилтио-группа» включает фрагменты алкилтио-групп с разветвленной или прямой цепью, такие как метилтио-, этилтио-группы и различные изомеры пропилтио-, бутилтио-, пентилтио- и гексилтио-групп. «Циклоалкил» включает, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. «Циклоалкилалкил» означает алкильную группу, замещенную циклоалкильной группой, и включает, например, циклопропилметил, циклобутилэтил, циклопентилпропил и циклогексилметил. «Циклоалкиламино-группа» означает, что атом азота аминогруппы присоединен к циклоалкильному радикалу и атому водорода и включает такие группы, как циклопропиламино-, циклобутиламино-, циклопентиламино- и циклогексиламино-группы.

«(Алкил)циклоалкиламино-группа» означает циклоалкиламиногруппу, в которой атом водорода заменен алкильным радикалом; примеры включают такие группы, как (алкил)циклопропиламино-, (алкил)циклобутиламино-, (алкил)циклопентиламино- и (алкил)циклогексиламино-группы. Предпочтительно алкил в (алкил)циклоалкиламино-группа представляет собой C₁-C₄ алкил, в то время как циклоалкил в циклоалкиламино- и (алкил)циклоалкиламино-группах представляет собой C₃-C₆ циклоалкил.

Термин «арил» в данной заявке относится к ароматическому кольцу или системе колец 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 кольца находится по существу в одной плоскости и имеет *p*-орбиталь, перпендикулярную плоскости кольца, и в которой $(4n+2)$ π электронов, когда *n* равно 0 или положительному целому числу, принадлежат кольцу, 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, фенилом и нафтилом). Термин «гетероароматическое кольцо или кольцевая система» включает полностью ароматические гетероциклы и гетероциклы, в которых не менее одного кольца полициклической кольцевой системы является ароматическим, и в котором не менее одного атома кольца 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 (где ароматические соединения указывают на выполнение правила Хюккеля). Гетероциклические кольцевые системы могут быть присоединены через любой доступный атом углерода или азота путем замены водорода на указанном углероде или азоте. Более конкретно, термин «арил» относится к фрагменту



где R^2 и *n* определены, как указано выше, и «3» указывает положение 3 для заместителей в 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 F₃C, ClCH₂, CF₃CH₂ и CF₃CCl₂. Термины «галогеналкенил», «галогеналкинил», «галогеналкокси-группа» и т.п.

определены аналогично термину «галогеналкил». Примеры «галогеналкенила» включают $(\text{Cl})_2\text{C}=\text{CHCH}_2$ и $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$. Примеры «галогеналкинила» включают $\text{HC}\equiv\text{CCHCl}$, $\text{CF}_3\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{CCl}_3\text{C}\equiv\text{C}$ и $\text{FCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2$. Примеры «галогеналкокси-группы» включают CF_3O , $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}$, $\text{HCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ и $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$.

Примеры «алкилкарбонила» включают $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ и $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. Примеры «алкоксикарбонила» включают $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{O})$ и различные изомеры бутокси- или пентоксикарбонила. Термины «алкиламинокарбонил» и «диалкиламинокарбонил» включают, например, $\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})$ и $(\text{CH}_3)_2\text{NC}(=\text{O})$.

Общее число атомов углерода в группе-заместителе указано префиксом «C_i-C_j», где *i* и *j* представляют собой числа от 1 до 8. Например, C₁-C₃ алкилсульфонил обозначает все группы от метилсульфонил до пропилсульфонил. 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 замены водорода на указанном углероде или азоте.

Если группа содержит заместитель, который может представлять собой водород, например R⁴, то в случае, когда данный заместитель является водородом, следует понимать, что в этом случае указанная группа является незамещенной.

Некоторые соединения данного изобретения могут существовать в виде одного или нескольких стереоизомеров. Разнообразные стереоизомеры включают энантимеры, диастереомеры, атропоизомеры и геометрические изомеры. Специалист в данной области поймет, что один стереоизомер может быть более активным и/или может проявлять благоприятные эффекты при обогащении им по отношению к другому(другим) стереоизомеру(стереоизомерам) или при его отделении от другого(других) стереоизомера(стереоизомеров). Кроме того, специалисту в данной области известно, как разделять, обогащать и/или селективно получать указанные стереоизомеры. Соответственно, варианты осуществления настоящего раскрытия включают:

Вариант осуществления 1. Способ получения соединения формулы (I), где *n* принимает значения 1, 2 или 3.

Вариант осуществления 2. Способ согласно варианту осуществления 1, где *n* равно 1.

Вариант осуществления 3. Способ согласно варианту осуществления 1 или 2, где R¹ представляет собой Cl или Br.

Вариант осуществления 4. Способ согласно вариантам осуществления 1-3, где R¹ представляет собой Br.

Вариант осуществления 5. Способ согласно вариантам осуществления 1-4, где каждый R² независимо представляет собой Cl или Br, и один R² находится в положении 3.

Вариант осуществления 6. Способ согласно вариантам осуществления 1-5, где каждый R² представляет собой Cl в положении 3.

Вариант осуществления 7. Способ согласно вариантам осуществления 1-6, где R³

представляет собой C₁-C₄ алкил.

Вариант осуществления 8. Способ согласно вариантам осуществления 1-7, где R³ представляет собой Et.

Вариант осуществления 9. Способ согласно вариантам осуществления 1-8, где и X представляет собой N.

Вариант осуществления 10. Способ по вариантам осуществления 1-10, где способ осуществляют в присутствии растворителя.

Вариант осуществления 11. Способ по варианту осуществления 10, где растворитель выбирают из ацетонитрила, N, N-диметилформамида, диметилацетамида, хлороформа, ацетона, пропионитрила, хлорбензола, тетрахлорметана, дихлорбензола, дихлорметана и 1,2-дихлорэтана.

Вариант осуществления 12. Способ по варианту осуществления 11, где растворитель выбирают из ацетонитрила, хлорбензола, дихлорметана и 1,2-дихлорэтана.

Вариант осуществления 13. Способ по варианту осуществления 11 или 12, где растворитель представляет собой ацетонитрил.

Вариант осуществления 14. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, дополнительно включающий обработку продукта после стадии (2) основанием.

Вариант осуществления 15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, где основание выбрано из твердого бикарбоната натрия, бикарбоната натрия, бикарбоната калия, бикарбоната кальция, карбоната натрия, карбоната калия, карбоната аммония, бикарбоната аммония, тринатрийфосфата, трикалийфосфата, карбоната цезия, триэтиламина, пиридина, N-метилимидазола, гидрофосфата калия, гидрофосфата натрия, гидроксида натрия и гидроксида калия.

Вариант осуществления 16. Способ по любому из вариантов осуществления 14-15, где основание выбрано из твердого бикарбоната натрия, карбоната калия и карбоната натрия.

Вариант осуществления 17. Способ по любому из вариантов осуществления 14-16, где основание представляет собой твердый бикарбонат натрия.

Вариант осуществления 18. Способ по варианту осуществления 17, дополнительно включающий добавление воды после обработки продукта твердым бикарбонатом натрия.

Вариант осуществления 19. Способ по любому из вариантов осуществления 14-16, где основание представляет собой насыщенный раствор бикарбоната натрия.

Вариант осуществления 20. Способ по варианту осуществления 19, дополнительно включающий добавление твердого бикарбоната натрия после обработки продукта насыщенным раствором бикарбоната натрия.

Вариант осуществления 21. Способ по любому из вариантов осуществления 14-16, где основание представляет собой раствор карбоната натрия.

Вариант осуществления 22. Способ по любому из вариантов осуществления 14-16, где основание представляет собой раствор карбоната калия.

Вариант осуществления 23. Способ по любому из вариантов осуществления 1-22,

дополнительно включающий выделение соединения формулы (I).

Вариант осуществления 24. Способ по любому из вариантов осуществления 1-23, где соединение формулы (I) представляет собой этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилат.

Вариант осуществления 25. Способ получения соединения формулы (II) где *n* принимает значения 1, 2 или 3.

Вариант осуществления 26. Способ согласно варианту осуществления 25, где R¹ представляет собой Cl или Br.

Вариант осуществления 27. Способ по любому из вариантов осуществления 25-26, где R² независимо представляет собой Cl или Br.

Вариант осуществления 28. Способ по варианту осуществления 27, где один R² находится в положении 3.

Вариант осуществления 29. Способ по любому из вариантов осуществления 25-28, где R³ представляет собой C₁-C₄ алкил.

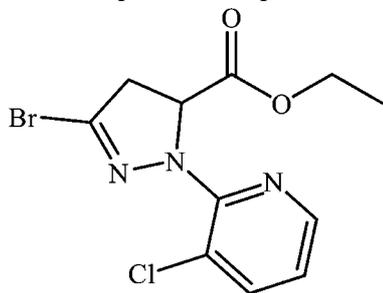
Вариант осуществления 30. Способ по любому из вариантов осуществления 25-29, где X представляет собой N.

Вариант осуществления 31. Способ по любому из вариантов осуществления 25-30, дополнительно включающий выделение соединения формулы (II).

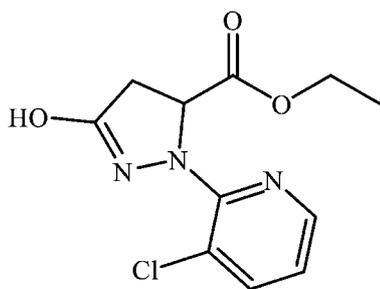
Вариант осуществления 32. Способ по любому из вариантов осуществления 25-30, где соединение формулы (II) представляет собой этил-3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилат,

Вариант осуществления 33. Способ по любому из вариантов осуществления 1-32, где стадии (1) и (2) независимо проводят при температуре от 15°C до 50°C. В одном варианте осуществления полезные температуры, при которых можно проводить стадии (1) и (2), включают 15°C, 20°C, 25 °C, 30 °C, 35 °C, 40°C, 45°C и 50°C.

Вариант осуществления 34. Способ по любому из вариантов осуществления 1-33, где соединение формулы (I) представляет собой этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилат, имеющий следующую структуру:



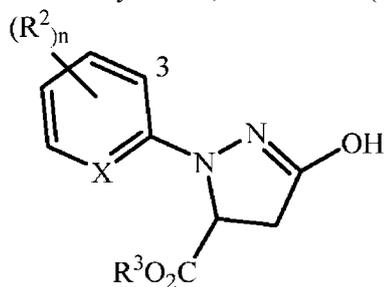
а соединение Формулы (A) представляет собой этил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-гидрокси-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилат, имеющий структуру:



Поэтапный процесс получения соединений формулы **(I)** и формулы **(II)** описан ниже.

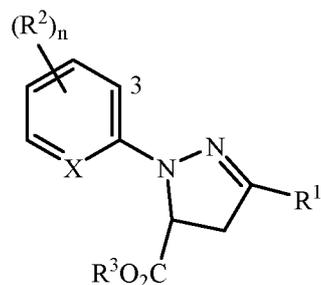
Способы получения соединения формулы **(A)** известны в данной области техники и описаны, например, в US 6965032 B2.

Способ получения соединения формулы **(I)** и формулы **(II)**, предлагаемый в настоящем документе, включает (1) обработку соединения формулы **(A)**



(A)

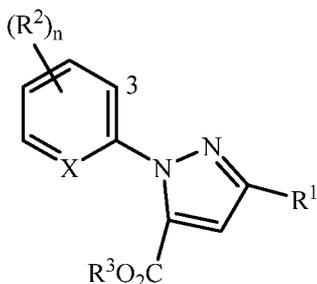
где X, R^2 и n определены, как указано выше, и R^3 представляет собой H; или R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил, используя PBr_3 , в присутствии растворителя. Полученный продукт затем (2) обрабатывают бромом с образованием соединения формулы **(I)**;



(I)

где X, R^1 , R^2 и n определены, как указано выше, и R^3 представляет собой H; или R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил.

Из-за избытка брома некоторое количество соединения формулы **(I)** окисляется с образованием соединения формулы **(II)**

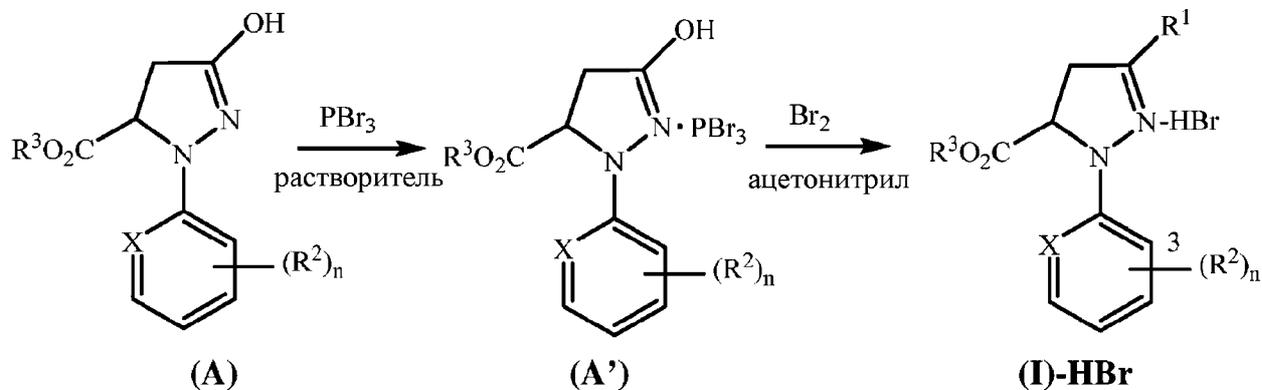
**(II)**

где X, R¹, R² и n определены, как указано выше, и R³ представляет собой H; или R₃ представляет собой C₁-C₄ алкил.

Схема 1 иллюстрирует стадии (1) и (2) более подробно.

Соединение формулы **(A)** сначала (1) обрабатывают, используя PBr₃, в присутствии растворителя. Подходящие растворители включают, но не ограничиваются ими, ацетонитрил, N, N-диметилформамид, диметилацетамид, хлороформ, ацетон, пропионитрил, хлорбензол, тетрахлорметан, дихлорбензол, дихлорметан или 1,2-дихлорэтан. В одном варианте осуществления растворитель выбирают из ацетонитрила, хлорбензола, дихлорметана и 1,2-дихлорэтана. В одном варианте в качестве растворителя используют ацетонитрил. Полученный продукт затем (2) обрабатывают бромом, в результате чего получают взвесь бромистоводородной соли соединения формулы **(I)**.

Схема 1



Затем реакционную массу обрабатывают неорганическим основанием, включая, но не ограничиваясь этим, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, бикарбонат кальция, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат аммония, бикарбонат аммония, тринатрийфосфат, трикалийфосфат, карбонат цезия, триэтиламин, пиридин, N-метилимидазол, гидрофосфат калия, гидрофосфат натрия, гидроксид натрия или гидроксид калия. В одном варианте осуществления реакционную массу обрабатывают твердым бикарбонатом натрия, а затем добавляют воду, чтобы растворить твердые вещества. В одном варианте реакционную массу обрабатывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, а затем твердым бикарбонатом натрия, чтобы завершить нейтрализацию.

В одном варианте реакционную массу нейтрализуют добавлением раствора

карбоната натрия или раствора карбоната калия.

Необязательно, требуемый продукт - соединение формулы (I), можно выделять способами, известными специалистам в данной области, включая, но не ограничиваясь этим, кристаллизацию, экстракцию и перегонку. Используя описанный здесь способ, достигают 90-95%-ный выход соединения формулы (I). Следует отметить, что помимо соединения формулы (I), описанным способом получают от примерно 1% до 5% соединения формулы (II). Следует отметить, что в этом способе нет необходимости получать PBr_5 .

Без дополнительного уточнения полагают, что специалист в данной области, применяя предшествующее описание, может осуществить на практике настоящее изобретение в его наиболее полной степени. Следующие примеры, следовательно, следует рассматривать как исключительно иллюстративные и абсолютно не ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом. Исходный материал для следующих примеров нет необходимости обязательно готовить в ходе определенного подготовительного цикла, процедура которого описана в других примерах. Процентные доли приведены в массовых долях, за исключением хроматографических смесей растворителей или случаев, если указано иное. Части и процентные доли для хроматографических смесей растворителей приведены по объему, если не указано иное. Также понятно, что любой численный интервал, приведенный в данном документе, включает все значения от нижнего значения до верхнего значения. Например, если интервал указан как 10-50, то предполагается, что такие значения, как 12-30, 20-40 или 30-50 и т. д., явно перечислены в этой спецификации. Это только примеры того, что указано конкретно, и все возможные комбинации численных значений между перечисленным наименьшим значением и наибольшим значением включительно должны рассматриваться как явно указанные в данной заявке.

Спектры 1H ЯМР приведены в ppm (миллионных долях) со слабопольным сдвигом от тетраметилсилана; «s» означает синглет, «d» означает дублет, «t» означает триплет, «q» означает квартет, «m» означает мультиплет, «dd» означает дублет дублетов, «dt» означает дублет триплетов, и «br s» означает широкий синглет. Все реагенты, описанные в следующих примерах, можно приобрести у поставщиков.

ПРИМЕР 1

Получение этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата* и этил-3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилата** с использованием твердого бикарбоната натрия для нейтрализации

150 г этил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-гидрокси-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата обрабатывали 90,3 г трибромида фосфора (PBr_3) в 750 мл ацетонитрила при 30-50°C в течение 0,5 часа. Затем смесь обрабатывали, используя 53,3 г брома (Br_2) при 30-40°C. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником (примерно при 83°C, процесс можно проводить при температуре от примерно 80°C до примерно 83°C) в течение 1-2 часов. После завершения реакции образовавшуюся суспензию этил-3-бром-1-

(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата-NBr порциями обрабатывали, используя 140 г твердого бикарбоната натрия. Затем смесь разбавляли, добавляя порциями 600 г воды. Двухфазную смесь доводили до pH 7-8 и фазы разделяли. Органическую фазу концентрировали, удаляя ацетонитрил, при пониженном давлении. Остаток смешивали со 120 г EtOH и 150 г воды. Полученную взвесь отфильтровывали, получая 175 г этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (98,1 мас.%), что соответствует выходу 92%. Из-за присутствия избытка брома часть этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата подвергалась дальнейшему окислению с образованием этил-3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилата, что соответствует выходу примерно 1,0%-5,0%.

Следует отметить, что нейтрализации твердым бикарбонатом часто не проходят до конца из-за обволакивания бикарбоната натрия продуктами реакции. Часто требуется внесение катализатора фазового переноса. Удивительно, но в этом случае реакция нейтрализации проходит до конца без использования катализатора фазового переноса. Соответственно, ожидается, что любой процесс получения суспензии этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата-NBr аналогичным образом выиграет от добавления твердого бикарбоната, как здесь описано.

ПРИМЕР 2

Получение этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата* с использованием PBr₅, приготовленного *in situ*

В этом примере PBr₅ готовили *in situ* реакцией PBr₃ с бромом. Затем этил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-гидрокси-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилат добавляли к суспензии PBr₅.

В частности, 81 г PBr₃ и 48 г Br₂ перемешивали в 1490 мл ацетонитрила при 20°C в течение 2 часов. Полученную взвесь PBr₅ затем обрабатывали, используя 68 г этилового эфира-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-гидрокси-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата, и смесь нагревали до 80°C в течение 2 часов. После завершения реакции растворитель удаляли под давлением. Остаток растворяли в дихлорметане и раствор промывали водой. Органическую фазу концентрировали, получая 82,1 г этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (90 мас.%), что соответствует выходу 88%.

ПРИМЕР 3

Получение этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата* и этил-3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилата** с использованием раствора бикарбоната натрия и твердого бикарбоната натрия для нейтрализации

135 г этил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-гидрокси-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата обрабатывали 74,4 г трибромида фосфора (PBr₃) в 675 мл ацетонитрила при 30-50°C в течение 0,5 часа. Затем смесь обрабатывали, используя 43,9 г брома (Br₂) при 30-40°C. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником (при примерно 83°C) в течение 1-2 часов. После завершения реакции образовавшуюся суспензию этил-3-бром-1-

(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилат- HBr порциями обрабатывали, используя 720 г раствора бикарбоната натрия в воде (50 г твердого бикарбоната натрия растворяли в 675 г воды), затем порциями добавляли еще 65 г твердого бикарбоната натрия. Двухфазную смесь доводили до pH 7-8 и фазы разделяли. Органическую фазу концентрировали, удаляя ацетонитрил, при пониженном давлении. Остаток смешивали со 106 г EtOH и 135 г воды. Полученную взвесь отфильтровывали, получая 155 г этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (98,0 мас.%), что соответствует выходу 91%. Из-за присутствия избытка брома часть этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата подвергалась дальнейшему окислению с образованием этил-3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилата, что соответствует выходу примерно 1,0%-5,0%.

ПРИМЕР 4

Получение этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата* и этил-3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилата** с использованием раствора карбоната натрия и твердого карбоната натрия для нейтрализации

135 г этил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-гидрокси-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата обрабатывали 74,4 г трибромида фосфора (PBr_3) в 675 мл ацетонитрила при 30-50°C в течение 0,5 часа. Затем смесь обрабатывали, используя 43,9 г брома (Br_2) при 30-40°C. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником (при примерно 83°C) в течение 1-2 часов. После завершения реакции образовавшуюся суспензию этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилат- HBr порциями обрабатывали, используя 748 г раствора карбоната натрия в воде (73 г твердого карбоната натрия растворяли в 675 г воды). Двухфазную смесь доводили до pH 7-8 и фазы разделяли. Органическую фазу концентрировали, удаляя ацетонитрил, при пониженном давлении. Остаток смешивали со 106 г EtOH и 135 г воды. Полученную взвесь отфильтровывали, получая 152 г этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (98,5 мас.%), что соответствует выходу 90%. Из-за присутствия избытка брома часть этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата подвергалась дальнейшему окислению с образованием этил-3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилата, что соответствует выходу примерно 1,0%-5,0%.

ПРИМЕР 5

Получение этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата* и этил-3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилата** с использованием раствора карбоната калия и твердого карбоната калия для нейтрализации

135 г этил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-гидрокси-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата обрабатывали 74,4 г трибромида фосфора (PBr_3) в 675 мл ацетонитрила при 30-50°C в течение 0,5 часа. Затем смесь обрабатывали, используя 43,9 г брома (Br_2) при 30-40°C. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником (при примерно 83°C) в

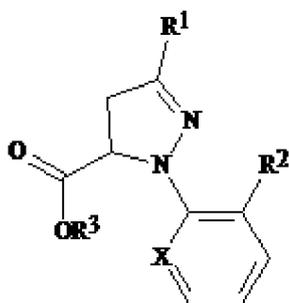
течение 1-2 часов. После завершения реакции образовавшуюся суспензию этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилат- HBr порциями обрабатывали, используя 768 г раствора карбоната калия в воде (93 г твердого карбоната калия растворяли в 675 г воды). Двухфазную смесь доводили до pH 7-8 и фазы разделяли. Органическую фазу концентрировали, удаляя ацетонитрил, при пониженном давлении. Остаток смешивали со 106 г EtOH и 135 г воды. Полученную взвесь отфильтровывали, получая 155 г этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (98,3 мас.%), что соответствует выходу 92%. Из-за присутствия избытка брома часть этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксилата подвергалась дальнейшему окислению с образованием этил-3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилата, что соответствует выходу примерно 1,0%-5,0%.

* ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) $\delta=1,12$ (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,24-3,31 (m, 1H), 3,54-3,61 (m, 1H), 4,08 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 5,14-5,19 (m, 1H), 6,98 (dd, $J=4,8$ Гц, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J=4,4$ Гц, 1H).

** ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) $\delta=1,20$ (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 4,23 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,44 (dd, $J=4,8$ Гц, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,51 (d, $J=4,8$ Гц, 1H).

С помощью процедур, описанных в данном документе, вместе со способами, известными в уровне техники, можно получать следующие соединения из таблиц 1-3. В таблицах используются следующие сокращения: *t* - трет-, *s* - втор-, *n* нормально, *i* - изо-, Me - метил, Et - этил, Pr - пропил, *i*-Pr - изопропил и *t*-Bu - трет-бутил.

ТАБЛИЦА 1



R^1 представляет собой Cl

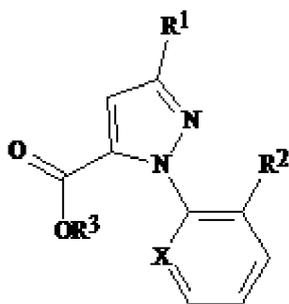
X представляет собой N		X представляет собой CH				X представляет собой CCl				X представляет собой CBr					
R^2	R^3	R^2	R^3	R^2	R^3	R^2	R^3	R^2	R^3	R^2	R^3	R^2	R^3	R^2	R^3
Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H
Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me
Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et
Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr
Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr
Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -

Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Bu
Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Bu
Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Bu

R¹ представляет собой Br

X представляет собой															
N				CH				с собой CCl				CBr			
R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³
Cl	H	Br	H												
Cl	Me	Br	Me												
Cl	Et	Br	Et												
Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr
Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr
Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu
Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu
Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu
Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

ТАБЛИЦА 2



R¹ представляет собой Cl

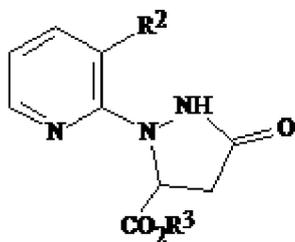
X представляет собой															
N				CH				с собой CCl				CBr			
R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³
Cl	H	Br	H												
Cl	Me	Br	Me												
Cl	Et	Br	Et												
Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr

Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr
Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu
Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu
Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu
Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

R¹ представляет собой Br

X представляет собой															
N				CH				с собой CCl				CBr			
R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³	R ²	R ³
Cl	H	Br	H												
Cl	Me	Br	Me												
Cl	Et	Br	Et												
Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr
Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr
Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu
Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu
Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu
Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

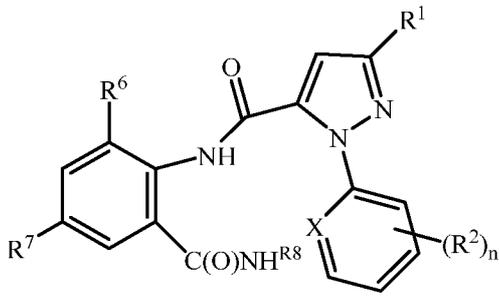
ТАБЛИЦА 3



R ²	R ³										
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Bu
Cl	Me	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	Me	Br	<i>i</i> -Pr	Br	<i>s</i> -Bu
Cl	Et	Cl	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	Et	Br	<i>n</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

Полезность

Соединения формул (I), (II) и (A) пригодны в качестве синтетических промежуточных продуктов для получения соединения формулы (III)

**(III)**

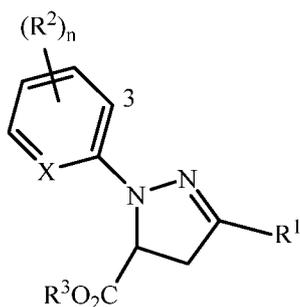
где X, R^1 , R^2 и n определены, как указано выше; R^6 представляет собой CH_3 , Cl или Br; R^7 представляет собой CN, F, Cl, Br, I или CF_3 ; и R^8 представляет собой C_1 - C_4 алкил.

Соединения формулы (III) используют в качестве инсектицидов.

Соединения формулы (III) можно получать из соединений формулы (II) и, в свою очередь, из соединений формулы (A) и (I) способами, ранее раскрытыми в US 6965032 B2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (I)



(I)

где R^1 представляет собой галоген;

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 галоалкинил, C_3 - C_6 галогенциклоалкил, галоген, CN, NO₂, C_1 - C_4 алкокси-группу, C_1 - C_4 галогеналкокси-группу, C_1 - C_4 алкилтио-группу, C_1 - C_4 алкилсульфинил, C_1 - C_4 алкилсульфонил, C_1 - C_4 алкиламино-группу, C_2 - C_8 диалкиламино-группу, C_3 - C_6 циклоалкиламино-группу, C_3 - C_6 (алкил)циклоалкиламино-группу, 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 триалкилсиллил;

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

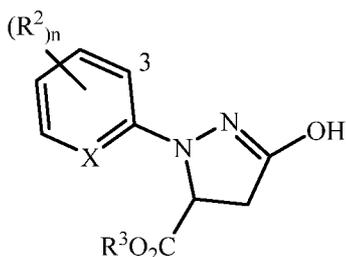
X представляет собой N или CR₄;

R^4 представляет собой H или R^2 ; и

n принимает значения 0, 1, 2 или 3 при условии, что когда X представляет собой CH, то n принимает значение не меньше 1,

причем способ включает:

(a) обработку соединения формулы (A)



(A)

где R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил;

трибромидом фосфора;

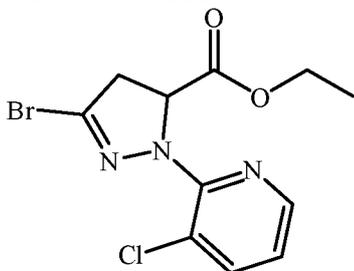
(b) обработку продукта, полученного на стадии (a), бромом;

и при получении соединений формулы (I), где R^3 представляет собой H, соединение, полученное в (a), преобразуется в соединение, где R^3 представляет собой H.

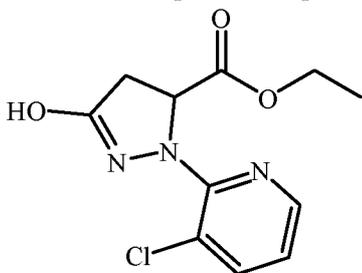
2. Способ по п. 1, где n принимает значения 1, 2 или 3.

3. Способ по п. 1 или 2, где R^1 представляет собой Cl или Br.

4. Способ по пп. 1-3, где R^2 независимо представляет собой Cl или Br.
5. Способ по п. 4, где один R^2 находится в положении 3.
6. Способ по любому из пп. 1-5, где R^3 представляет собой C_1-C_4 алкил.
7. Способ по любому из пп. 1-6, где X представляет собой N.
8. Способ по любому из пп. 1-7, где соединение формулы (I) представляет собой этил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксилат, имеющий следующую структуру:



- и соединение формулы (A) представляет собой этил-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-3-гидрокси-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксилат, имеющий структуру:



9. Способ по любому из пп. 1-8, где стадии (a) и (b) независимо проводят при температуре от 15°C до 50°C.
10. Способ по любому из пп. 1-9, где способ осуществляют в присутствии растворителя.
11. Способ по п. 10, где растворитель выбирают из ацетонитрила, N, N-диметилформамида, диметилацетамида, хлороформа, ацетона, пропионитрила, хлорбензола, тетрахлорметана, дихлорбензола, дихлорметана и 1,2-дихлорэтана.
12. Способ по п. 10 или 11, где растворитель выбирают из ацетонитрила, хлорбензола, дихлорметана и 1,2-дихлорэтана.
13. Способ по любому из пп. 10-12, где растворитель представляет собой ацетонитрил.
14. Способ по любому из пп. 1-13, дополнительно включающий: (с) обработку продукта, полученного на стадии (b), основанием.
15. Способ по п. 14, где основание выбрано из твердого бикарбоната натрия, бикарбоната натрия, бикарбоната калия, бикарбоната кальция, карбоната натрия, карбоната калия, карбоната аммония, бикарбоната аммония, тринатрийфосфата, трикалийфосфата, карбоната цезия, триэтиламина, пиридина, N-метилимидазола, гидрофосфата калия, гидрофосфата натрия, гидроксида натрия и гидроксида калия.

16. Способ по п. 14 или 15, где основание выбрано из твердого бикарбоната натрия, насыщенного бикарбоната натрия, карбоната натрия и карбоната калия.

17. Способ по любому из пп. 14-16, где основание представляет собой твердый бикарбонат натрия.

18. Способ по п. 17, дополнительно включающий добавление воды после обработки продукта, полученного на стадии (b), твердым бикарбонатом натрия.

19. Способ по любому из пп. 14-16, где основание представляет собой насыщенный раствор бикарбоната натрия.

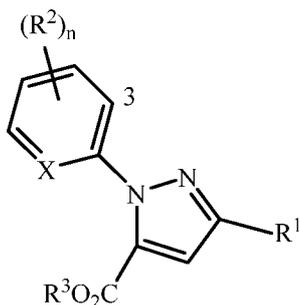
20. Способ по п. 19, дополнительно включающий добавление твердого бикарбоната натрия после обработки продукта, полученного на стадии (b), насыщенным раствором бикарбоната натрия.

21. Способ по любому из пп. 14-16, где основание представляет собой раствор карбоната натрия.

22. Способ по любому из пп. 14-16, где основание представляет собой раствор карбоната калия.

23. Способ по любому из пп. 1-22, необязательно дополнительно включающий выделение соединения формулы (I).

24. Способ по любому из пп. 1-22 для получения соединения формулы (II)



(II)

где R^1 представляет собой галоген;

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 галоалкинил, C_3 - C_6 галогенциклоалкил, галоген, CN, NO₂, C_1 - C_4 алкокси-группу, C_1 - C_4 галогеналкокси-группу, C_1 - C_4 алкилтио-группу, C_1 - C_4 алкилсульфинил, C_1 - C_4 алкилсульфонил, C_1 - C_4 алкиламино-группу, C_2 - C_8 диалкиламино-группу, C_3 - C_6 циклоалкиламино-группу, C_3 - C_6 (алкил)циклоалкиламино-группу, 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 триалкилсиллил;

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

X представляет собой N или CR₄;

R^4 представляет собой H или R^2 ; n принимает значения 0, 1, 2 или 3 при условии, что когда X представляет собой CH, то n принимает значение не меньше 1.

25. Способ по п. 24, где n принимает значения 1, 2 или 3.

26. Способ по п. 24 или п. 25, где R^1 представляет собой Cl или Br.

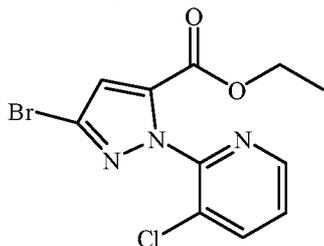
27. Способ по любому из пп. 24-26, где R^2 независимо представляет собой Cl или Br.

28. Способ по п. 27, где один R^2 находится в положении 3.

29. Способ по любому из пп. 24-28, где R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил.

30. Способ по любому из пп. 24-29, где X представляет собой N.

31. Способ по любому из пп. 24-30, где соединение формулы (II) представляет собой этил-3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1H-пиразол-5-карбоксилат, имеющий следующую структуру:



32. Способ по любому из пп. 24-31, дополнительно включающий выделение соединения формулы (II).

По доверенности