

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291184 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.03

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

(22) Дата подачи заявки
2020.10.16

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

(31) 62/916,827

(32) 2019.10.18

(33) US

(86) PCT/US2020/055894

(87) WO 2021/076838 2021.04.22

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

(72) Изобретатель:
Чэнь Юйчжун, Фройденбергер Джон
Херберт, Райт Джеймс (US)

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

(57) В данном документе описаны новые способы синтеза 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты из пиразола или производных пиразола.

202291184

A1

A1

202291184

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573914ЕА/032

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

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 62/916827, поданной 18 октября 2019 г.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

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

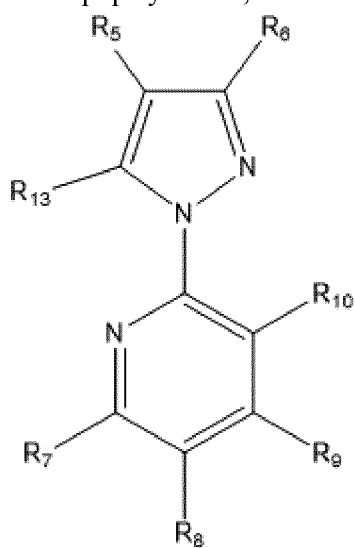
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[2] Настоящее изобретение предусматривает новые способы, применимые для получения 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты и ее производных. Преимущества способов согласно настоящему изобретению по сравнению с предыдущими способами являются многочисленными и включают улучшенный общий выход, сокращенные затраты, сокращенные объемы отходов, упрощенный комплекс операций и уменьшение количества стадий в линейной последовательности (т. е. более высококонвергентный синтез).

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

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[4] В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы VI,



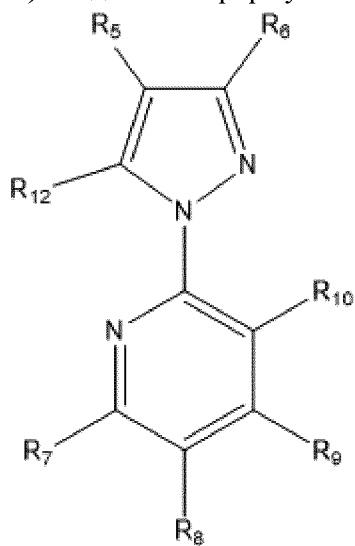
(формула VI),

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

R₁₃ представляет собой органическую кислоту, при этом способ включает

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы V,



(формула V),

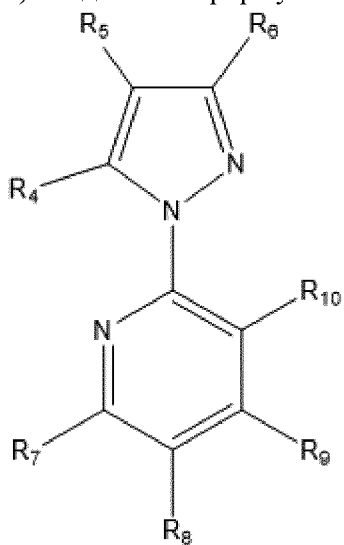
где каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена;

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

где соединение формулы V получают в соответствии со способом, включающим

i) формирование смеси, содержащей

a) соединение формулы III,



(формула III),

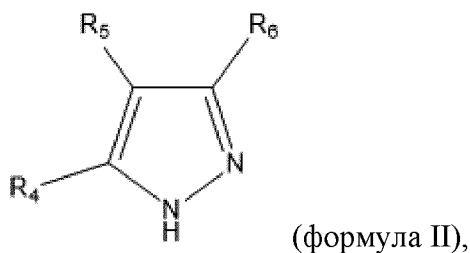
где R₄ представляет собой водород;

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

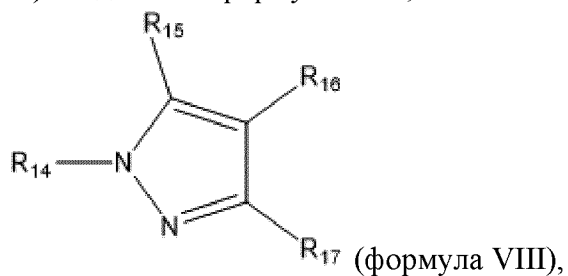
где соединение формулы III получают в соответствии со способом, включающим

IA) формирование смеси, содержащей

AA) соединение формулы II,

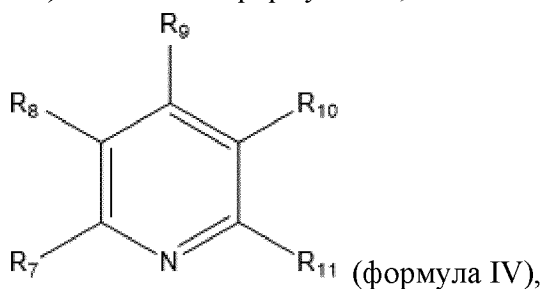


где каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из водорода и галогена;
 где по меньшей мере один из R_4 , R_5 и R_6 представляет собой водород; и
 где соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим
 ia) формирование смеси, содержащей
 aa) соединение формулы VIII,



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

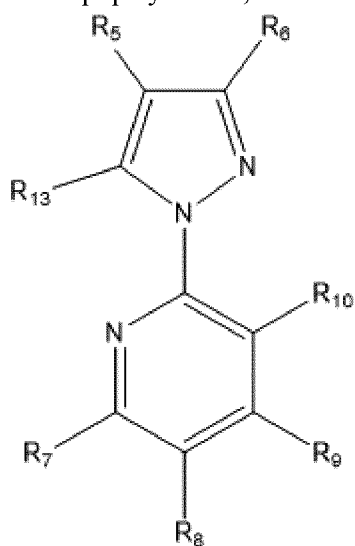
каждый из R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбран из водорода и галогена; и
 где по меньшей мере один из R_{15} , R_{16} и R_{17} представляет собой галоген;
 bb) растворитель и
 cc) кислоту; и
 iia) обеспечение реакции в смеси;
 BB) соединение формулы IV,



где каждый из R_7 - R_{11} независимо выбран из водорода и галогена;
 CC) растворитель;
 DD) неорганическое основание и
 EE) необязательно добавку; и
 ПА) обеспечение реакции в смеси;
 b) растворитель;
 c) основание, включающее
 соединение, содержащее металл, и
 необязательно первое аминооснование;

- d) необязательно добавку и
- e) необязательно второе аминооснование; и
- ii) обеспечение реакции смеси с органическим соединением; и
- B) гидроксид металла; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

[5] В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы VI,

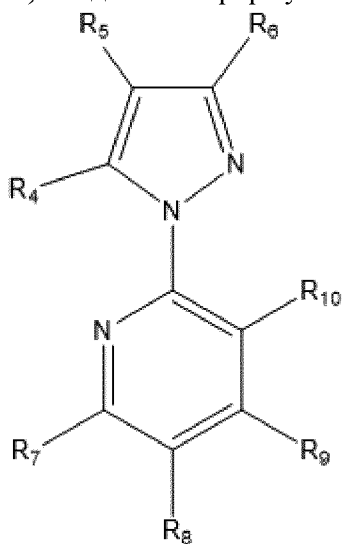


(формула VI),

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

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы III,



(формула III),

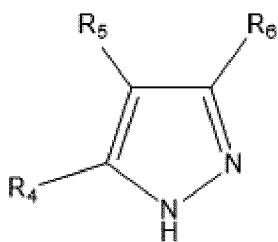
где R₄ представляет собой водород;

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

где соединение формулы III получают в соответствии со способом, включающим

i) формирование смеси, содержащей

a) соединение формулы II,



(формула II),

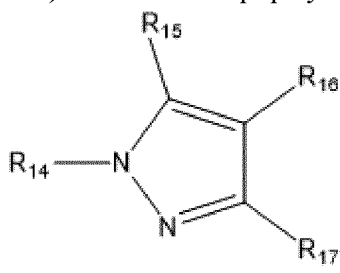
где каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из водорода и галогена;

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

где соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим

IA) формирование смеси, содержащей

AA) соединение формулы VIII,



(формула VIII),

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

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

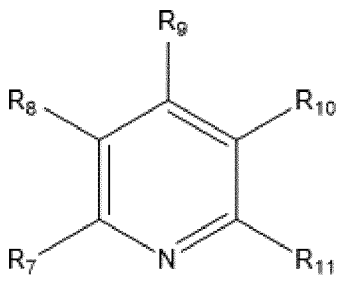
где по меньшей мере один из R_{15} , R_{16} и R_{17} представляет собой галоген;

BB) растворитель и

CC) кислоту; и

Па) обеспечение реакции в смеси;

b) соединение формулы IV,



(формула IV),

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

c) растворитель;

d) неорганическое основание и

e) необязательно добавку; и

ii) обеспечение реакции в смеси;

B) растворитель;

C) основание, включающее

соединение, содержащее металл, и

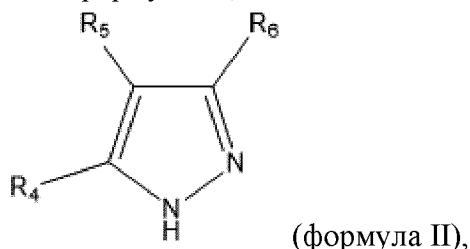
необязательно первое аминооснование;

D) необязательно добавку и

E) необязательно второе аминооснование; и

II) обеспечение реакции смеси с карбонилсодержащим соединением.

[6] В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы II,

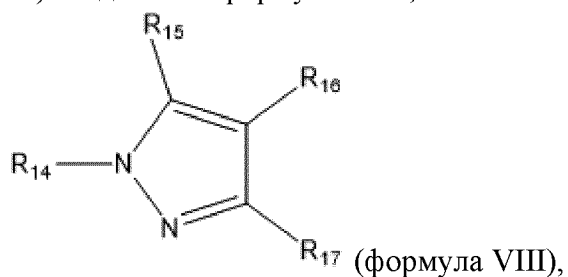


где каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из водорода и галогена; и

где по меньшей мере один из R_4 , R_5 и R_6 представляет собой водород, при этом способ включает

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы VIII,



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

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

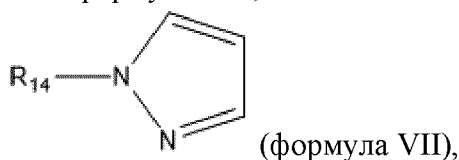
где по меньшей мере один из R_{15} , R_{16} и R_{17} представляет собой галоген;

B) растворитель и

C) кислоту; и

II) обеспечение реакции в смеси.

[7] В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы VII,



где R_{14} выбран из замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла, при этом способ включает

I) формирование смеси, содержащей

A) пиразол или производное пиразола,

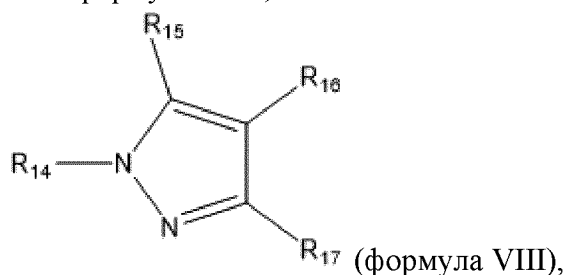
B) циклоалкен или гетероциклоалкен,

C) необязательно растворитель и

D) кислоту; и

II) обеспечение реакции в смеси.

[8] В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы VIII,



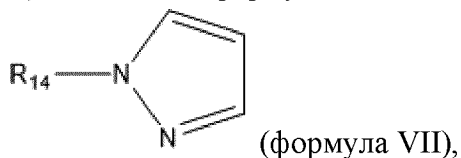
где R_{14} выбран из замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

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

где по меньшей мере один из R_{15} , R_{16} и R_{17} представляет собой галоген, при этом способ включает

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы VII,



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

B) растворитель;

C) основание, включающее

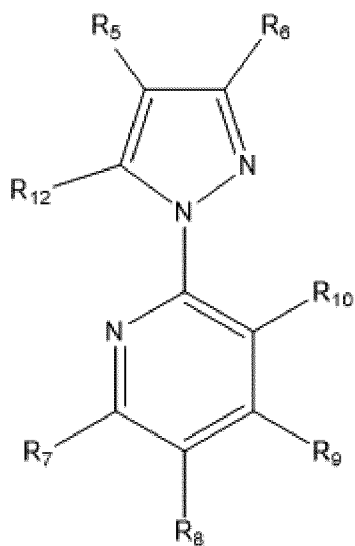
соединение, содержащее металл, и

необязательно первое аминооснование; и

D) optionally второе аминооснование; и

II) обеспечение реакции смеси с галогенирующим реагентом.

[9] В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы V,

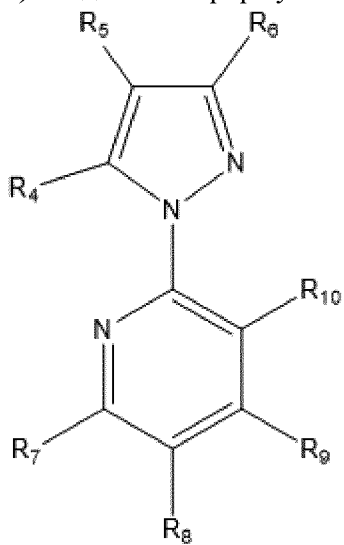


(формула V),

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

i) формирование смеси, содержащей

а) соединение формулы III,



(формула III),

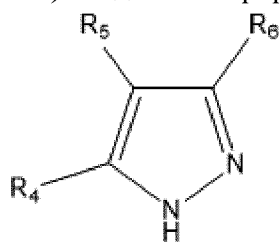
где R₄ представляет собой водород;

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

где соединение формулы III получают в соответствии со способом, включающим

IA) формирование смеси, содержащей

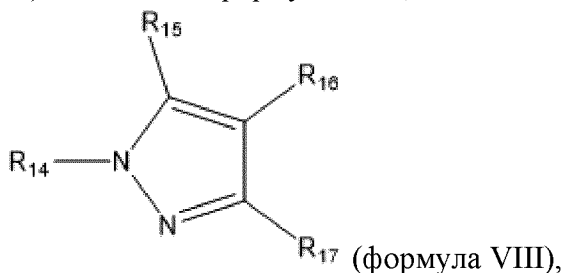
AA) соединение формулы II,



(формула II),

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

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



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

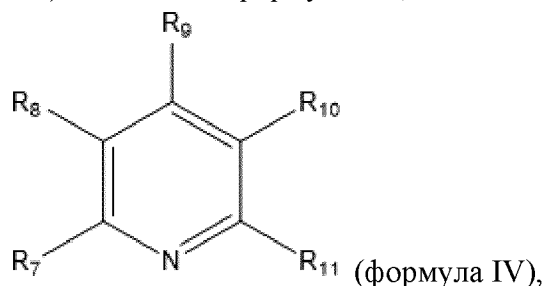
каждый из R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбран из водорода и галогена; и
 где по меньшей мере один из R_{15} , R_{16} и R_{17} представляет собой галоген;

bb) растворитель и

cc) кислоту; и

iii) обеспечение реакции в смеси;

BB) соединение формулы IV,



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

CC) растворитель;

DD) неорганическое основание и

EE) необязательно добавку; и

IIA) обеспечение реакции в смеси;

b) растворитель;

c) основание, включающее

соединение, содержащее металл, и

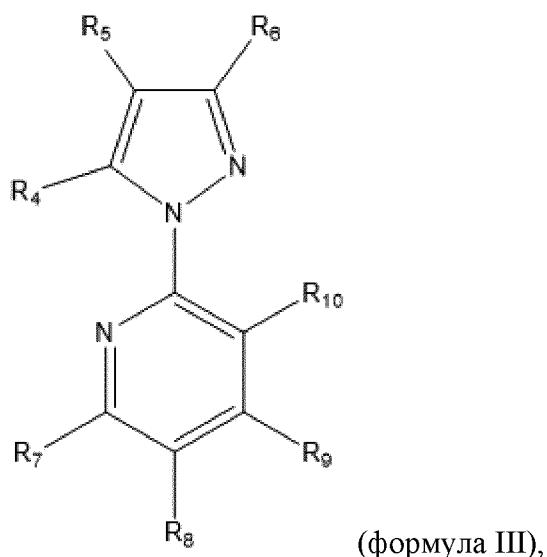
необязательно первое аминаоснование;

d) необязательно добавку и

e) необязательно второе аминаоснование; и

ii) обеспечение реакции смеси с органическим соединением.

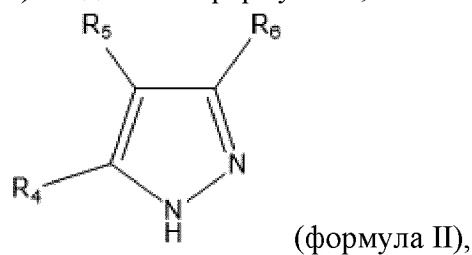
[10] В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы III,



где R_4 представляет собой водород; и
каждый из R_5 - R_{10} независимо выбран из водорода и галогена, при этом способ
включает

i) формирование смеси, содержащей

а) соединение формулы II,



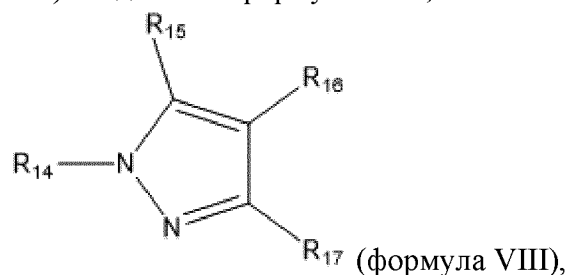
где каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из водорода и галогена;

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

где соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим

IA) формирование смеси, содержащей

AA) соединение формулы VIII,



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

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

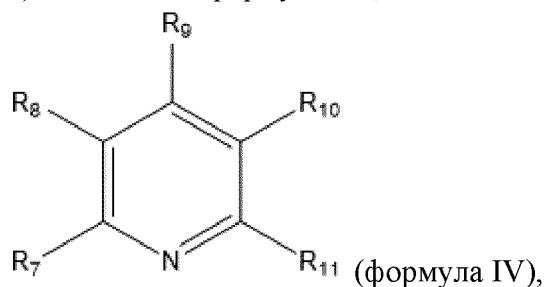
где по меньшей мере один из R_{15} , R_{16} и R_{17} представляет собой галоген;

BB) растворитель и

CC) кислоту; и

Па) обеспечение реакции в смеси;

b) соединение формулы IV,



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

c) растворитель;

d) неорганическое основание и

e) необязательно добавку; и

ii) обеспечение реакции в смеси.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

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

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

[14] Если изобретение или его часть определяются с помощью открытого термина, такого как "содержащий", должно быть понятно, что (если не указано иное) описание

следует интерпретировать как описание такого изобретения с использованием терминов "по сути состоящий из" или "состоящий из".

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

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

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

[18] 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.

[19] 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.

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

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

[22] Термин "галогенирующий реагент" включает без ограничения галогены и неорганические соединения, такие как, например, бром, N-бромсукцинимид, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоин, 1,2-дибромтетрахлорэтан, тетрабутиламмония трибромид, четвертичные аммониевые соли трибромида, 1,2-дибромтрихлорэтан, диэтилдиброммалонат и их комбинации.

[23] Термин "катализатор фазового переноса" включает соединения, которые способствуют переходу реагента из одной фазы в другую фазу, где происходит реакция.

Межфазный катализ относится к ускорению реакции при добавлении катализатора фазового переноса.

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

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

[26] Термин "нитрил" включает без ограничения функциональную группу, содержащую нитрильную связь ($-C\equiv N$).

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

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

[29] Термин "карбоцикл" включает без ограничения функциональную группу, содержащую кольцо или кольцевую систему, где атомы, формирующие кольцевую основную цепь, выбраны исключительно из атомов углерода.

[30] Термин "гетероцикл" включает без ограничения функциональную группу, содержащую кольцо или кольцевую систему, где по меньшей мере один атом, формирующий кольцевую основную цепь, является не углеродом, а например, азотом, кислородом или серой.

[31] Термин "насыщенный" относится к функциональной группе, содержащей основную цепь, состоящую из атомов, связанных друг с другом посредством одинарных связей; если не указано иное, оставшиеся валентности атомов заняты атомами водорода.

[32] Термин "ненасыщенный" относится к функциональной группе, содержащей основную цепь, содержащую по меньшей мере одну двойную связь. Если не указано иное, "ненасыщенная" функциональная группа может быть частично ненасыщенной или полностью ненасыщенной.

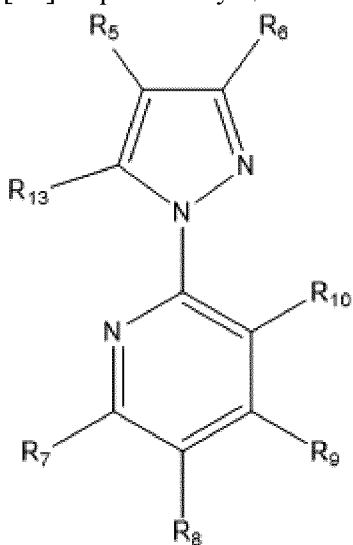
[33] Термин "циклоалкен" включает без ограничения функциональную группу, содержащую кольцо или кольцевую систему, где атомы, формирующие кольцевую основную цепь, выбраны исключительно из атомов углерода, и где кольцо или кольцевая система содержит по меньшей мере одну двойную связь.

[34] Термин "гетероциклоалкен" включает без ограничения функциональную группу, содержащую кольцо или кольцевую систему, где по меньшей мере один атом, формирующий кольцевую основную цепь, является не углеродом, а например, азотом, кислородом или серой, и где кольцо или кольцевая система содержит по меньшей мере одну двойную связь.

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

[36] Варианты осуществления настоящего изобретения включают следующее.

[37] Вариант осуществления 1. Способ получения соединения формулы VI,



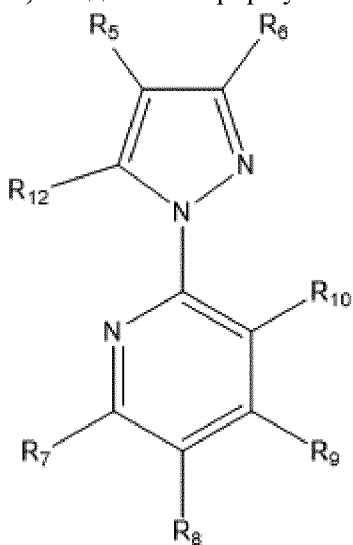
(формула VI),

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

R₁₃ представляет собой органическую кислоту, при этом способ включает

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы V,



(формула V),

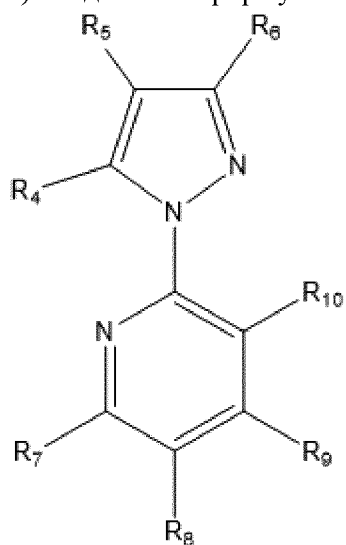
где каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена;

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

где соединение формулы V получают в соответствии со способом, включающим

i) формирование смеси, содержащей

а) соединение формулы III,



(формула III),

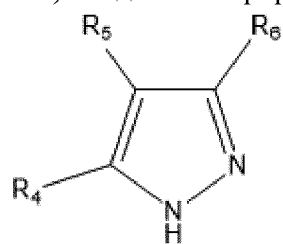
где R₄ представляет собой водород;

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

где соединение формулы III получают в соответствии со способом, включающим

IA) формирование смеси, содержащей

AA) соединение формулы II,



(формула II),

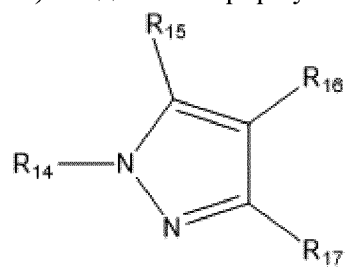
где каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из водорода и галогена;

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

где соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим

ia) формирование смеси, содержащей

aa) соединение формулы VIII,



(формула VIII),

где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

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

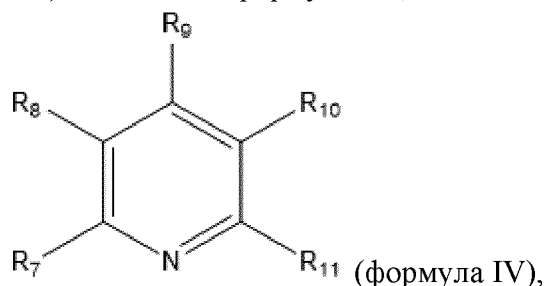
где по меньшей мере один из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ представляет собой галоген;

bb) растворитель и

cc) кислоту; и

ііа) обеспечение реакции в смеси;

BB) соединение формулы IV,



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

CC) растворитель;

DD) неорганическое основание и

EE) необязательно добавку; и

IIA) обеспечение реакции в смеси;

b) растворитель;

c) основание, включающее

соединение, содержащее металл, и

необязательно первое аминооснование;

d) необязательно добавку и

e) необязательно второе аминооснование; и

іі) обеспечение реакции смеси с органическим соединением; и

B) гидроксид металла; и

II) обеспечение реакции в смеси.

[38] Вариант осуществления 2. Способ по варианту осуществления 1, где гидроксид металла выбран из гидроксида щелочного металла, гидроксида щелочноземельного металла и их комбинаций.

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

[40] Вариант осуществления 4. Способ по варианту осуществления 2, где гидроксид щелочноземельного металла выбран из гидроксид кальция и гидроксида бария.

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

[42] Вариант осуществления 6. Способ по варианту осуществления 1, где соединение, содержащее металл, представляет собой реагент Гриньяра.

[43] Вариант осуществления 7. Способ по варианту осуществления 1, где соединение, содержащее металл, выбрано из iPr_2NMgCl , iPr_2NMgBr , Et_2NMgCl , $TMPMgCl$,

TMPMgCl•LiCl, $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgBr}\cdot\text{LiCl}$, MeMgCl, MeMgBr, $i\text{PrMgCl}$, $i\text{PrMgBr}$, $n\text{BuMgCl}$, $n\text{BuMgBr}$, $t\text{BuMgCl}$ и их комбинаций.

[44] Вариант осуществления 8. Способ по варианту осуществления 1, где каждое из первого aminoоснования и второго aminoоснования независимо выбрано из $i\text{Pr}_2\text{NH}$, TMP, гексаметилдисилазана, Et_2NH , $\text{с-гексил}_2\text{NH}$ и их комбинаций.

[45] Вариант осуществления 9. Способ по варианту осуществления 1, где по меньшей мере одно из первого aminoоснования и второго aminoоснования присутствует в стехиометрическом или каталитическом количестве в пересчете на соединение, содержащее металл.

[46] Вариант осуществления 10. Способ по варианту осуществления 1, где основание представляет собой $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$.

[47] Вариант осуществления 11. Способ по варианту осуществления 1, где основание содержит MeMgCl и $i\text{Pr}_2\text{NH}$.

[48] Вариант осуществления 12. Способ по варианту осуществления 1, где растворитель b) выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.

[49] Вариант осуществления 13. Способ по варианту осуществления 1, где органическое соединение выбрано из диметилкарбоната, N,N-диметилацетамида и их комбинаций.

[50] Вариант осуществления 14. Способ по варианту осуществления 13, где органическое соединение представляет собой диметилкарбонат.

[51] Вариант осуществления 15. Способ по варианту осуществления 1, где добавка d) выбрана из LiCl, TMEDA и их комбинаций.

[52] Вариант осуществления 16. Способ по варианту осуществления 1, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 50°C .

[53] Вариант осуществления 17. Способ по варианту осуществления 16, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 30°C .

[54] Вариант осуществления 18. Способ по варианту осуществления 17, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 10°C до приблизительно 25°C .

[55] Вариант осуществления 19. Способ по варианту осуществления 1, где каждый из R_5 и R_6 формулы III независимо представляет собой водород.

[56] Вариант осуществления 20. Способ по варианту осуществления 1, где неорганическое основание DD) выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, порошкообразного гидроксида калия, карбоната калия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного *трет*-бутоксид калия и их комбинаций.

[57] Вариант осуществления 21. Способ по варианту осуществления 1, где растворитель CC) выбран из толуола, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, N-метил-2-пирролидона, ацетонитрила и их комбинаций.

[58] Вариант осуществления 22. Способ по варианту осуществления 1, где добавка ЕЕ) выбрана из йодида калия, катализатора фазового переноса и их комбинаций.

[59] Вариант осуществления 23. Способ по варианту осуществления 22, где катализатор фазового переноса выбран из бутиламмония хлорида, тетрабутиламмония бромид, аликват-336, 18-краун-6 и их комбинаций.

[60] Вариант осуществления 24. Способ по варианту осуществления 1, где стадию ПА) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 100°C до приблизительно 200°C.

[61] Вариант осуществления 25. Способ по варианту осуществления 1, где растворитель bb) выбран из метанола, этанола, изопропанола, толуола, 1,4-диоксана, тетрагидрофурана и их комбинаций.

[62] Вариант осуществления 26. Способ по варианту осуществления 1, где кислота cc) выбрана из хлористоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метилсульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты, бромистоводородной кислоты и их комбинаций.

[63] Вариант осуществления 27. Способ по варианту осуществления 1, где стадию iia) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 150°C.

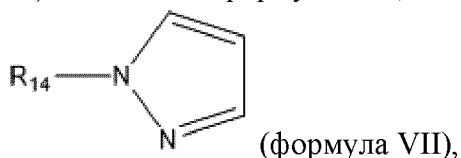
[64] Вариант осуществления 28. Способ по варианту осуществления 1, где R₁₄ представляет собой тетрагидропиранил.

[65] Вариант осуществления 29. Способ по варианту осуществления 1, где R₁₂ выбран из сложного эфира и нитрила.

[66] Вариант осуществления 30. Способ по варианту осуществления 1, где соединение формулы VIII получают в соответствии со способом, включающим

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы VII,



где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

B) растворитель;

C) основание, включающее

соединение, содержащее металл, и

необязательно первое аминооснование; и

D) необязательно второе аминооснование; и

II) обеспечение реакции смеси с галогенирующим реагентом.

[67] Вариант осуществления 31. Способ по варианту осуществления 30, где галогенирующий реагент выбран из брома, N-бромсукцинимид, 1,3-дибром-5,5-

диметилгилгидантоина, 1,2-дибромтетрахлорэтана, тетрабутиламмония трибромида, четвертичных аммониевых солей трибромида, 1,2-дибромтрихлорэтана, диэтилдиброммалоната и их комбинаций.

[68] Вариант осуществления 32. Способ по варианту осуществления 30, где растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.

[69] Вариант осуществления 33. Способ по варианту осуществления 30, где соединение, содержащее металл, представляет собой реагент Гриньяра.

[70] Вариант осуществления 34. Способ по варианту осуществления 30, где соединение, содержащее металл, выбрано из iPr_2NMgCl , iPr_2NMgBr , Et_2NMgCl , $TMPMgCl$, $TMPMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgBr \cdot LiCl$, $MeMgCl$, $MeMgBr$, $iPrMgCl$, $iPrMgBr$, $nBuMgCl$, $nBuMgBr$, $tBuMgCl$ и их комбинаций.

[71] Вариант осуществления 35. Способ по варианту осуществления 30, где каждое из первого аминооснования и второго аминооснования независимо выбрано из iPr_2NH , TMP , Et_2NH , c -гексил $_2NH$ и их комбинаций.

[72] Вариант осуществления 36. Способ по варианту осуществления 30, где по меньшей мере одно из первого аминооснования и второго аминооснования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 1 мол. % до приблизительно 90 мол. % в пересчете на соединение, содержащее металл.

[73] Вариант осуществления 37. Способ по варианту осуществления 36, где по меньшей мере одно из первого аминооснования и второго аминооснования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 5 мол. % до приблизительно 50 мол. % в пересчете на соединение, содержащее металл.

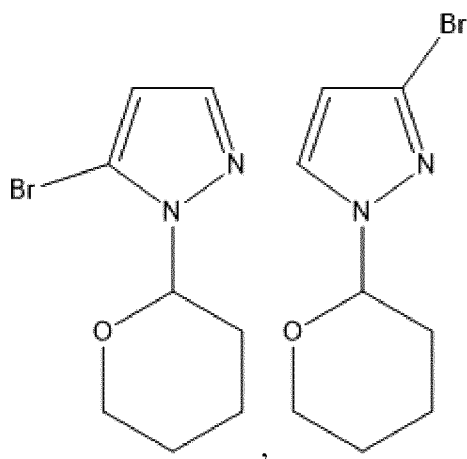
[74] Вариант осуществления 38. Способ по варианту осуществления 37, где по меньшей мере одно из первого аминооснования и второго аминооснования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 10 мол. % до приблизительно 20 мол. % в пересчете на соединение, содержащее металл.

[75] Вариант осуществления 39. Способ по варианту осуществления 30, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 60°C.

[76] Вариант осуществления 40. Способ по варианту осуществления 39, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 40°C до приблизительно 50°C.

[77] Вариант осуществления 41. Способ по варианту осуществления 30, где способ обеспечивает получение смеси соединений формулы VIII.

[78] Вариант осуществления 42. Способ по варианту осуществления 30, где способ обеспечивает получение соединения, выбранного из



и их комбинаций.

[79] Вариант осуществления 43. Способ по варианту осуществления 30, где R_{14} представляет собой тетрагидропиранил.

[80] Вариант осуществления 44. Способ по варианту осуществления 30, где соединение формулы VII получают в соответствии со способом, включающим

- I) формирование смеси, содержащей
 - A) пиразол или производное пиразола,
 - B) циклоалкен или гетероциклоалкен,
 - C) необязательно растворитель и
 - D) кислоту; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

[81] Вариант осуществления 45. Способ по варианту осуществления 44, где циклоалкен или гетероциклоалкен выбран из 3,4-дигидропирана, 3,6-дигидропирана, циклогексена и их комбинаций.

[82] Вариант осуществления 46. Способ по варианту осуществления 44, где растворитель выбран из толуола, ксилола, гептанов и их комбинаций.

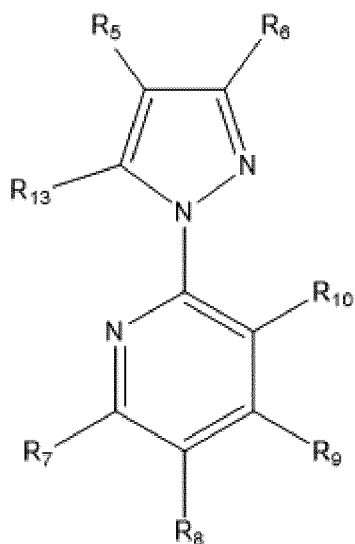
[83] Вариант осуществления 47. Способ по варианту осуществления 44, где кислота выбрана из органической кислоты, неорганической кислоты и их комбинаций.

[84] Вариант осуществления 48. Способ по варианту осуществления 44, где кислота выбрана из трифторуксусной кислоты, серной кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, метилсульфоновой кислоты, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, фосфорной кислоты и их комбинаций.

[85] Вариант осуществления 49. Способ по варианту осуществления 44, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 120°C.

[86] Вариант осуществления 50. Способ по варианту осуществления 49, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 60°C до приблизительно 95°C.

[87] Вариант осуществления 51. Способ получения соединения формулы VI,

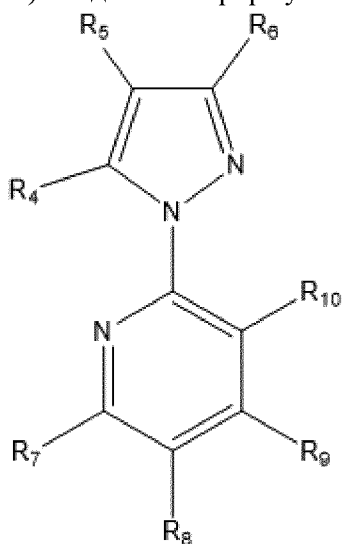


(формула VI),

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

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы III,



(формула III),

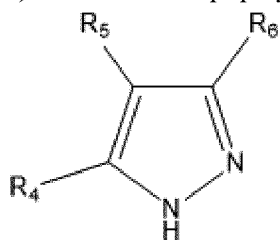
где R₄ представляет собой водород;

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

где соединение формулы III получают в соответствии со способом, включающим

i) формирование смеси, содержащей

a) соединение формулы II,

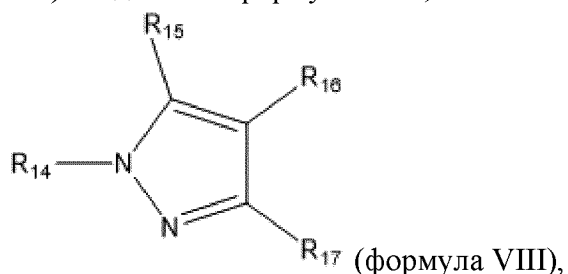


(формула II),

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

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

где соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим
 IA) формирование смеси, содержащей
 AA) соединение формулы VIII,



где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

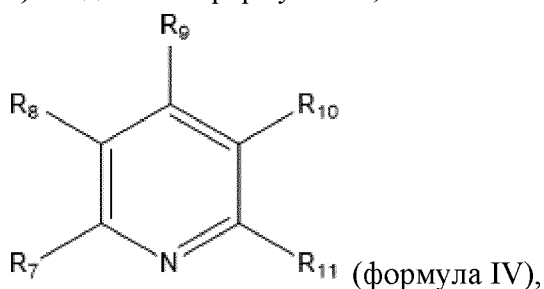
каждый из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ независимо выбран из водорода и галогена; и
 где по меньшей мере один из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ представляет собой галоген;

BB) растворитель и

CC) кислоту; и

IIa) обеспечение реакции в смеси;

b) соединение формулы IV,



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

c) растворитель;

d) неорганическое основание и

e) необязательно добавку; и

ii) обеспечение реакции в смеси;

B) карбонилсодержащее соединение;

C) растворитель;

D) основание, включающее

соединение, содержащее металл, и

необязательно первое аминооснование;

E) необязательно добавку; и

F) необязательно второе аминооснование; и

II) обеспечение реакции в смеси.

[88] Вариант осуществления 52. Способ по варианту осуществления 51, где соединение, содержащее металл, представляет собой реагент Гриньяра.

[89] Вариант осуществления 53. Способ по варианту осуществления 51, где соединение, содержащее металл, выбрано из iPr₂NMgCl, iPr₂NMgBr, Et₂NMgCl, TMPMgCl,

TMPMgCl•LiCl, $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgBr}\cdot\text{LiCl}$, MeMgCl, MeMgBr, $i\text{PrMgCl}$, $i\text{PrMgBr}$, $n\text{BuMgCl}$, $n\text{BuMgBr}$, $t\text{BuMgCl}$ и их комбинаций.

[90] Вариант осуществления 54. Способ по варианту осуществления 51, где каждое из первого aminoоснования и второго aminoоснования независимо выбрано из $i\text{Pr}_2\text{NH}$, TMP, гексаметилдисилазана, Et_2NH , $\text{с-гексил}_2\text{NH}$ и их комбинаций.

[91] Вариант осуществления 55. Способ по варианту осуществления 51, где по меньшей мере одно из первого aminoоснования и второго aminoоснования присутствует в стехиометрическом или каталитическом количестве в пересчете на соединение, содержащее металл.

[92] Вариант осуществления 56. Способ по варианту осуществления 51, где основание представляет собой $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$.

[93] Вариант осуществления 57. Способ по варианту осуществления 51, где основание содержит MeMgCl и $i\text{Pr}_2\text{NH}$.

[94] Вариант осуществления 58. Способ по варианту осуществления 51, где растворитель C) выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.

[95] Вариант осуществления 59. Способ по варианту осуществления 51, где карбонилсодержащее соединение выбрано из диметилкарбоната, N,N-диметилацетамида, диоксида углерода и их комбинаций.

[96] Вариант осуществления 60. Способ по варианту осуществления 59, где карбонилсодержащее соединение представляет собой диоксид углерода.

[97] Вариант осуществления 61. Способ по варианту осуществления 51, где добавка E) выбрана из LiCl, TMEDA и их комбинаций.

[98] Вариант осуществления 62. Способ по варианту осуществления 51, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 50°C .

[99] Вариант осуществления 63. Способ по варианту осуществления 62, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 30°C .

[100] Вариант осуществления 64. Способ по варианту осуществления 63, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 10°C до приблизительно 25°C .

[101] Вариант осуществления 65. Способ по варианту осуществления 51, где неорганическое основание d) выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, порошкообразного гидроксида калия, карбоната калия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного *трет*-бутоксид калия и их комбинаций.

[102] Вариант осуществления 66. Способ по варианту осуществления 51, где растворитель с) выбран из толуола, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, N-метил-2-пирролидона, ацетонитрила и их комбинаций.

[103] Вариант осуществления 67. Способ по варианту осуществления 51, где добавка e) выбрана из йодида калия, катализатора фазового переноса и их комбинаций.

[104] Вариант осуществления 68. Способ по варианту осуществления 67, где катализатор фазового переноса выбран из бутиламмония хлорида, тетрабутиламмония бромид, аликват-336, 18-краун-6 и их комбинаций.

[105] Вариант осуществления 69. Способ по варианту осуществления 51, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 100°C до приблизительно 180°C.

[106] Вариант осуществления 70. Способ по варианту осуществления 51, где растворитель ВВ) выбран из метанола, этанола, изопропанола, толуола, 1,4-диоксана, тетрагидрофурана и их комбинаций.

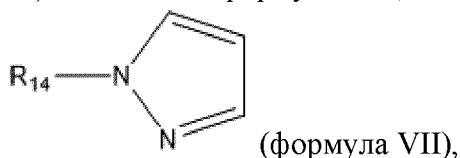
[107] Вариант осуществления 71. Способ по варианту осуществления 51, где кислота СС) выбрана из хлористоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метилсульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты, бромистоводородной кислоты и их комбинаций.

[108] Вариант осуществления 72. Способ по варианту осуществления 51, где стадию IIa) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 150°C.

[109] Вариант осуществления 73. Способ по варианту осуществления 51, где соединение формулы VIII получают в соответствии со способом, включающим

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы VII,



где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

B) растворитель;

C) основание, включающее

соединение, содержащее металл, и

необязательно первое аминооснование; и

D) optionally второе аминооснование; и

II) обеспечение реакции смеси с галогенирующим реагентом.

[110] Вариант осуществления 74. Способ по варианту осуществления 73, где галогенирующий реагент выбран из брома, N-бромсукцинимид, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, 1,2-дибромтетрахлорэтана, тетрабутиламмония трибромида, четвертичных аммониевых солей трибромида, 1,2-дибромтрихлорэтана, диэтилдиброммалоната и их комбинаций.

[111] Вариант осуществления 75. Способ по варианту осуществления 73, где растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.

[112] Вариант осуществления 76. Способ по варианту осуществления 73, где соединение, содержащее металл, представляет собой реагент Гриньяра.

[113] Вариант осуществления 77. Способ по варианту осуществления 73, где соединение, содержащее металл, выбрано из $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgBr}$, Et_2NMgCl , TMPMgCl , $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgBr}\cdot\text{LiCl}$, MeMgCl , MeMgBr , $i\text{PrMgCl}$, $i\text{PrMgBr}$, $n\text{BuMgCl}$, $n\text{BuMgBr}$, $t\text{BuMgCl}$ и их комбинаций.

[114] Вариант осуществления 78. Способ по варианту осуществления 73, где каждое из первого aminoоснования и второго aminoоснования независимо выбрано из $i\text{Pr}_2\text{NH}$, TMP , Et_2NH , $\text{с-гексил}_2\text{NH}$ и их комбинаций.

[115] Вариант осуществления 79. Способ по варианту осуществления 73, где по меньшей мере одно из первого aminoоснования и второго aminoоснования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 1 мол. % до приблизительно 90 мол. % в пересчете на соединение, содержащее металл.

[116] Вариант осуществления 80. Способ по варианту осуществления 79, где по меньшей мере одно из первого aminoоснования и второго aminoоснования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 5 мол. % до приблизительно 50 мол. % в пересчете на соединение, содержащее металл.

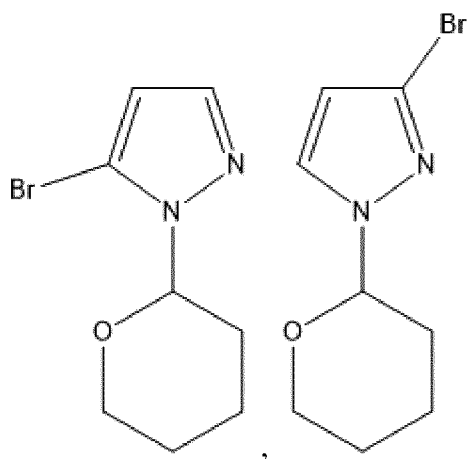
[117] Вариант осуществления 81. Способ по варианту осуществления 80, где по меньшей мере одно из первого aminoоснования и второго aminoоснования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 10 мол. % до приблизительно 20 мол. % в пересчете на соединение, содержащее металл.

[118] Вариант осуществления 82. Способ по варианту осуществления 73, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 60°C .

[119] Вариант осуществления 83. Способ по варианту осуществления 82, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 40°C до приблизительно 50°C .

[120] Вариант осуществления 84. Способ по варианту осуществления 73, где способ обеспечивает получение смеси соединений формулы VIII.

[121] Вариант осуществления 85. Способ по варианту осуществления 73, где способ обеспечивает получение соединения, выбранного из



и их комбинаций.

[122] Вариант осуществления 86. Способ по варианту осуществления 73, где R_{14} представляет собой тетрагидропиранил.

[123] Вариант осуществления 87. Способ по варианту осуществления 73, где соединение формулы VII получают в соответствии со способом, включающим

- I) формирование смеси, содержащей
 - A) пиразол или производное пиразола,
 - B) циклоалкен или гетероциклоалкен,
 - C) необязательно растворитель и
 - D) кислоту; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

[124] Вариант осуществления 88. Способ по варианту осуществления 87, где циклоалкен или гетероциклоалкен выбран из 3,4-дигидропирана, 3,6-дигидропирана, циклогексена и их комбинаций.

[125] Вариант осуществления 89. Способ по варианту осуществления 87, где растворитель выбран из толуола, ксилола, гептанов и их комбинаций.

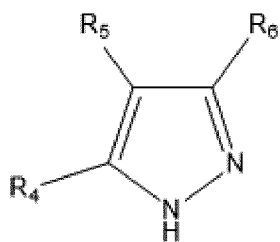
[126] Вариант осуществления 90. Способ по варианту осуществления 87, где кислота выбрана из органической кислоты, неорганической кислоты и их комбинаций.

[127] Вариант осуществления 91. Способ по варианту осуществления 87, где кислота выбрана из трифторуксусной кислоты, серной кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, метилсульфоновой кислоты, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, фосфорной кислоты и их комбинаций.

[128] Вариант осуществления 92. Способ по варианту осуществления 87, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 120°C.

[129] Вариант осуществления 93. Способ по варианту осуществления 92, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 60°C до приблизительно 95°C.

[130] Вариант осуществления 94. Способ получения соединения формулы II,



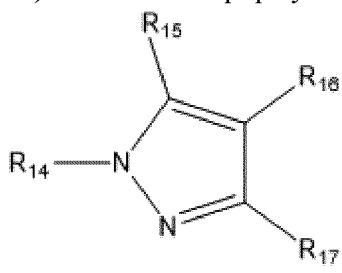
(формула II),

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

где по меньшей мере один из R_4 , R_5 и R_6 представляет собой водород, при этом способ включает

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы VIII,



(формула VIII),

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

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

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

B) растворитель и

C) кислоту; и

II) обеспечение реакции в смеси.

[131] Вариант осуществления 95. Способ по варианту осуществления 94, где растворитель выбран из метанола, этанола, изопропанола, толуола, 1,4-диоксана, тетрагидрофурана и их комбинаций.

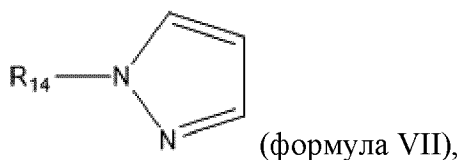
[132] Вариант осуществления 96. Способ по варианту осуществления 94, где кислота выбрана из хлористоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метилсульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты, бромистоводородной кислоты и их комбинаций.

[133] Вариант осуществления 97. Способ по варианту осуществления 94, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 150°C.

[134] Вариант осуществления 98. Способ по варианту осуществления 94, где соединение формулы VIII получают в соответствии со способом, включающим

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы VII,



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

В) растворитель;

С) основание, включающее

соединение, содержащее металл, и

необязательно первое аминооснование; и

Д) optionally второе аминооснование; и

II) обеспечение реакции смеси с галогенирующим реагентом.

[135] Вариант осуществления 99. Способ по варианту осуществления 98, где галогенирующий реагент выбран из брома, N-бромсукцинимид, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, 1,2-дибромтетрахлорэтана, тетрабутиламмония трибромида, четвертичных аммониевых солей трибромида, 1,2-дибромтрихлорэтана, диэтилдиброммалоната и их комбинаций.

[136] Вариант осуществления 100. Способ по варианту осуществления 98, где растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.

[137] Вариант осуществления 101. Способ по варианту осуществления 98, где соединение, содержащее металл, представляет собой реагент Гриньяра.

[138] Вариант осуществления 102. Способ по варианту осуществления 98, где соединение, содержащее металл, выбрано из iPr_2NMgCl , iPr_2NMgBr , Et_2NMgCl , $TMPMgCl$, $TMPMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgBr \cdot LiCl$, $MeMgCl$, $MeMgBr$, $iPrMgCl$, $iPrMgBr$, $nBuMgCl$, $nBuMgBr$, $tBuMgCl$ и их комбинаций.

[139] Вариант осуществления 103. Способ по варианту осуществления 98, где каждое из первого аминооснования и второго аминооснования независимо выбрано из iPr_2NH , TMP , Et_2NH , c -гексил $_2NH$ и их комбинаций.

[140] Вариант осуществления 104. Способ по варианту осуществления 98, где по меньшей мере одно из первого аминооснования и второго аминооснования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 1 мол. % до приблизительно 90 мол. % в пересчете на соединение, содержащее металл.

[141] Вариант осуществления 105. Способ по варианту осуществления 104, где по меньшей мере одно из первого аминооснования и второго аминооснования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 5 мол. % до приблизительно 50 мол. % в пересчете на соединение, содержащее металл.

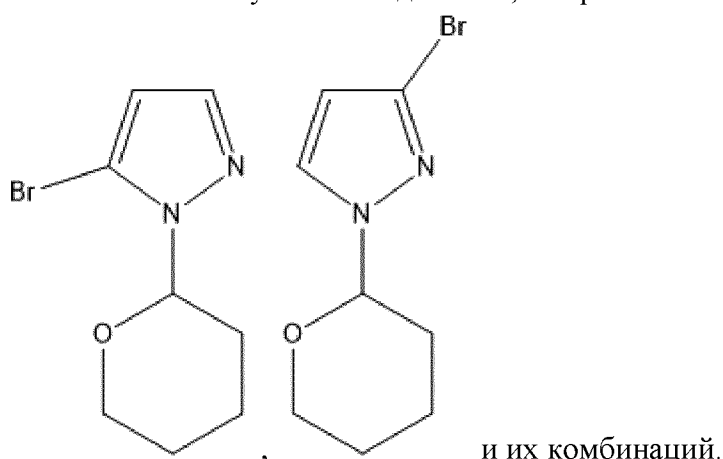
[142] Вариант осуществления 106. Способ по варианту осуществления 105, где по меньшей мере одно из первого аминооснования и второго аминооснования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 10 мол. % до приблизительно 20 мол. % в пересчете на соединение, содержащее металл.

[143] Вариант осуществления 107. Способ по варианту осуществления 98, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 60°C.

[144] Вариант осуществления 108. Способ по варианту осуществления 107, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 40°C до приблизительно 50 °C.

[145] Вариант осуществления 109. Способ по варианту осуществления 98, где способ обеспечивает получение смеси соединений формулы VIII.

[146] Вариант осуществления 110. Способ по варианту осуществления 98, где способ обеспечивает получение соединения, выбранного из



[147] Вариант осуществления 111. Способ по варианту осуществления 98, где R₁₄ представляет собой тетрагидропиранил.

[148] Вариант осуществления 112. Способ по варианту осуществления 98, где соединение формулы VII получают в соответствии со способом, включающим

- I) формирование смеси, содержащей
 - A) пиразол или производное пиразола,
 - B) циклоалкен или гетероциклоалкен,
 - C) необязательно растворитель и
 - D) кислоту; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

[149] Вариант осуществления 113. Способ по варианту осуществления 112, где циклоалкен или гетероциклоалкен выбран из 3,4-дигидропирана, 3,6-дигидропирана, циклогексена и их комбинаций.

[150] Вариант осуществления 114. Способ по варианту осуществления 112, где растворитель выбран из толуола, ксилола, гептанов и их комбинаций.

[151] Вариант осуществления 115. Способ по варианту осуществления 112, где кислота выбрана из органической кислоты, неорганической кислоты и их комбинаций.

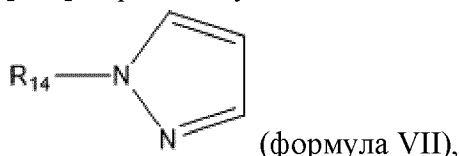
[152] Вариант осуществления 116. Способ по варианту осуществления 112, где кислота выбрана из трифторуксусной кислоты, серной кислоты, п-толуолсульфоновой

кислоты, метилсульфоновой кислоты, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, фосфорной кислоты и их комбинаций.

[153] Вариант осуществления 117. Способ по варианту осуществления 112, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 120°C.

[154] Вариант осуществления 118. Способ по варианту осуществления 117, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 60°C до приблизительно 95°C.

[155] Вариант осуществления 119. Способ получения соединения формулы VII,



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

- I) формирование смеси, содержащей
 - A) пиразол или производное пиразола,
 - B) циклоалкен или гетероциклоалкен,
 - C) необязательно растворитель и
 - D) кислоту; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

[156] Вариант осуществления 120. Способ по варианту осуществления 119, где циклоалкен или гетероциклоалкен выбран из 3,4-дигидропирана, 3,6-дигидропирана, циклогексена и их комбинаций.

[157] Вариант осуществления 121. Способ по варианту осуществления 119, где растворитель выбран из толуола, ксилола, гептанов и их комбинаций.

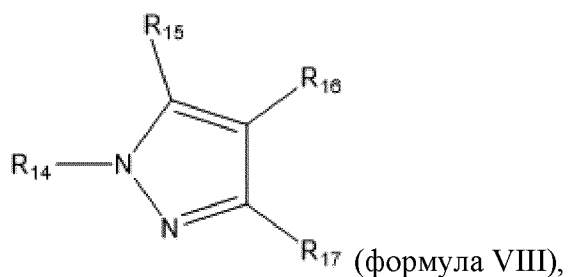
[158] Вариант осуществления 122. Способ по варианту осуществления 119, где кислота выбрана из органической кислоты, неорганической кислоты и их комбинаций.

[159] Вариант осуществления 123. Способ по варианту осуществления 119, где кислота выбрана из трифторуксусной кислоты, серной кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, метилсульфоновой кислоты, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, фосфорной кислоты и их комбинаций.

[160] Вариант осуществления 124. Способ по варианту осуществления 119, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 120°C.

[161] Вариант осуществления 125. Способ по варианту осуществления 124, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 60°C до приблизительно 95°C.

[162] Вариант осуществления 126. Способ получения соединения формулы VIII,



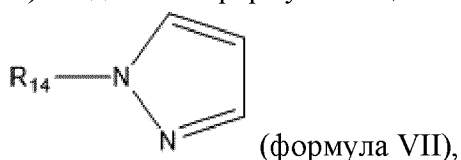
где R_{14} выбран из замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

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

где по меньшей мере один из R_{15} , R_{16} и R_{17} представляет собой галоген, при этом способ включает

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы VII,



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

B) растворитель;

C) основание, включающее

соединение, содержащее металл, и
необязательно первое аминооснование; и

D) необязательно второе аминооснование; и

II) обеспечение реакции смеси с галогенирующим реагентом.

[163] Вариант осуществления 127. Способ по варианту осуществления 126, где галогенирующий реагент выбран из брома, N-бромсукцинимид, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, 1,2-дибромтетрахлорэтана, тетрабутиламмония трибромида, четвертичных аммониевых солей трибромида, 1,2-дибромтрихлорэтана, диэтилдиброммалоната и их комбинаций.

[164] Вариант осуществления 128. Способ по варианту осуществления 126, где растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.

[165] Вариант осуществления 129. Способ по варианту осуществления 126, где соединение, содержащее металл, представляет собой реагент Гриньяра.

[166] Вариант осуществления 130. Способ по варианту осуществления 126, где соединение, содержащее металл, выбрано из iPr_2NMgCl , iPr_2NMgBr , Et_2NMgCl , $TMPMgCl$, $TMPMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgBr \cdot LiCl$, $MeMgCl$, $MeMgBr$, $iPrMgCl$, $iPrMgBr$, $nBuMgCl$, $nBuMgBr$, $tBuMgCl$ и их комбинаций.

[167] Вариант осуществления 131. Способ по варианту осуществления 126, где каждое из первого аминооснования и второго аминооснования независимо выбрано из $i\text{Pr}_2\text{NH}$, TMP , Et_2NH , $\text{с-гексил}_2\text{NH}$ и их комбинаций.

[168] Вариант осуществления 132. Способ по варианту осуществления 126, где по меньшей мере одно из первого аминооснования и второго аминооснования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 1 мол. % до приблизительно 90 мол. % в пересчете на соединение, содержащее металл.

[169] Вариант осуществления 133. Способ по варианту осуществления 132, где по меньшей мере одно из первого аминооснования и второго аминооснования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 5 мол. % до приблизительно 50 мол. % в пересчете на соединение, содержащее металл.

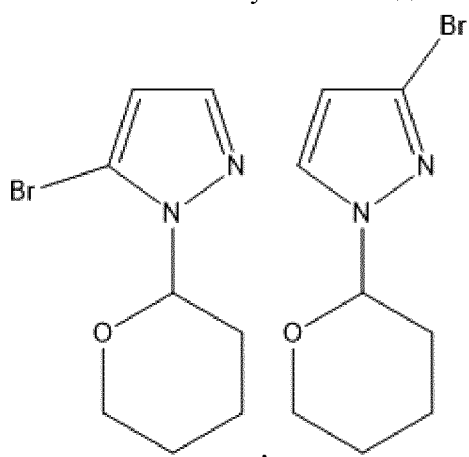
[170] Вариант осуществления 134. Способ по варианту осуществления 133, где по меньшей мере одно из первого аминооснования и второго аминооснования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 10 мол. % до приблизительно 20 мол. % в пересчете на соединение, содержащее металл.

[171] Вариант осуществления 135. Способ по варианту осуществления 126, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 60°C .

[172] Вариант осуществления 136. Способ по варианту осуществления 135, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 40°C до приблизительно 50°C .

[173] Вариант осуществления 137. Способ по варианту осуществления 126, где способ обеспечивает получение смеси соединений формулы VIII.

[174] Вариант осуществления 138. Способ по варианту осуществления 126, где способ обеспечивает получение соединения, выбранного из



и их комбинаций.

[175] Вариант осуществления 139. Способ по варианту осуществления 126, где R_{14} представляет собой тетрагидропиранил.

[176] Вариант осуществления 140. Способ по варианту осуществления 126, где соединение формулы VII получают в соответствии со способом, включающим

I) формирование смеси, содержащей

- А) пиразол или производное пиразола,
- В) циклоалкен или гетероциклоалкен,
- С) необязательно растворитель и
- Д) кислоту; и

II) обеспечение реакции в смеси.

[177] Вариант осуществления 141. Способ по варианту осуществления 140, где циклоалкен или гетероциклоалкен выбран из 3,4-дигидропирана, 3,6-дигидропирана, циклогексена и их комбинаций.

[178] Вариант осуществления 142. Способ по варианту осуществления 140, где растворитель выбран из толуола, ксилола, гептанов и их комбинаций.

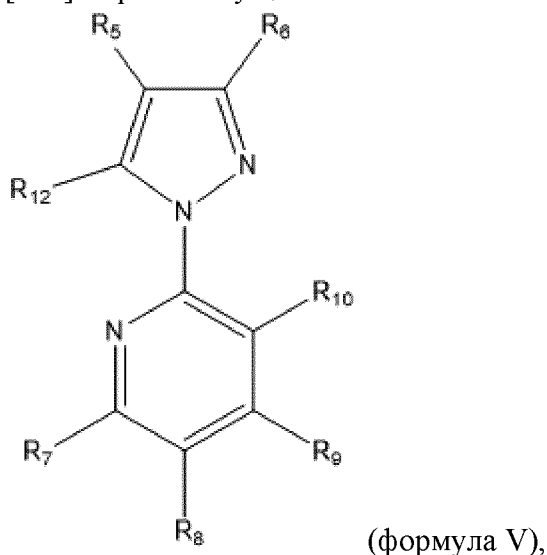
[179] Вариант осуществления 143. Способ по варианту осуществления 140, где кислота выбрана из органической кислоты, неорганической кислоты и их комбинаций.

[180] Вариант осуществления 144. Способ по варианту осуществления 140, где кислота выбрана из трифторуксусной кислоты, серной кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, метилсульфоновой кислоты, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, фосфорной кислоты и их комбинаций.

[181] Вариант осуществления 145. Способ по варианту осуществления 140, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 120°C.

[182] Вариант осуществления 146. Способ по варианту осуществления 145, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 60°C до приблизительно 95°C.

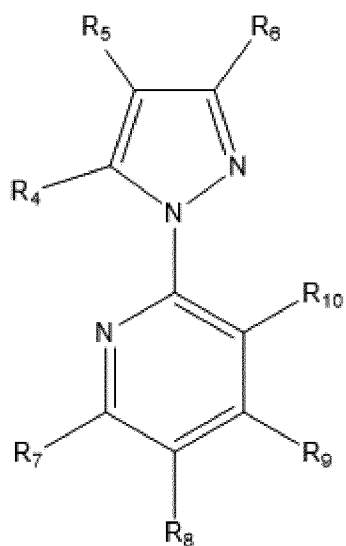
[183] Вариант осуществления 147. Способ получения соединения формулы V,



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

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

- i) формирование смеси, содержащей
- а) соединение формулы III,



(формула III),

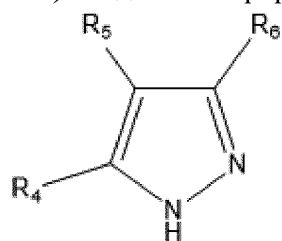
где R_4 представляет собой водород;

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

где соединение формулы III получают в соответствии со способом, включающим

IA) формирование смеси, содержащей

AA) соединение формулы II,



(формула II),

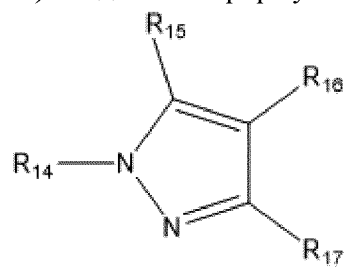
где каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из водорода и галогена;

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

где соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим

ia) формирование смеси, содержащей

aa) соединение формулы VIII,



(формула VIII),

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

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

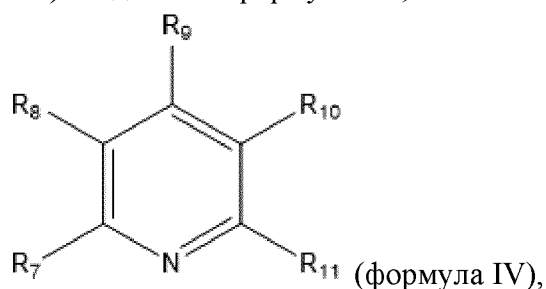
где по меньшей мере один из R_{15} , R_{16} и R_{17} представляет собой галоген;

bb) растворитель и

cc) кислоту; и

іia) обеспечение реакции в смеси;

BB) соединение формулы IV,



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

CC) растворитель;

DD) неорганическое основание и

EE) необязательно добавку; и

IIA) обеспечение реакции в смеси;

b) растворитель;

c) основание, включающее

соединение, содержащее металл, и

необязательно первое аминооснование;

d) необязательно добавку и

e) необязательно второе аминооснование; и

ii) обеспечение реакции смеси с органическим соединением.

[184] Вариант осуществления 148. Способ по варианту осуществления 147, где соединение, содержащее металл, представляет собой реагент Гриньяра.

[185] Вариант осуществления 149. Способ по варианту осуществления 147, где соединение, содержащее металл, выбрано из iPr_2NMgCl , iPr_2NMgBr , Et_2NMgCl , $TMPMgCl$, $TMPMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgBr \cdot LiCl$, $MeMgCl$, $MeMgBr$, $iPrMgCl$, $iPrMgBr$, $nBuMgCl$, $nBuMgBr$, $tBuMgCl$ и их комбинаций.

[186] Вариант осуществления 150. Способ по варианту осуществления 147, где каждое из первого аминооснования и второго аминооснования независимо выбрано из iPr_2NH , TMP , гексаметилдисилазана, Et_2NH , c -гексил $_2NH$ и их комбинаций.

[187] Вариант осуществления 151. Способ по варианту осуществления 147, где по меньшей мере одно из первого аминооснования и второго аминооснования присутствует в стехиометрическом или каталитическом количестве в пересчете на соединение, содержащее металл.

[188] Вариант осуществления 152. Способ по варианту осуществления 147, где основание представляет собой iPr_2NMgCl .

[189] Вариант осуществления 153. Способ по варианту осуществления 147, где основание содержит $MeMgCl$ и iPr_2NH .

[190] Вариант осуществления 154. Способ по варианту осуществления 147, где растворитель b) выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.

[191] Вариант осуществления 155. Способ по варианту осуществления 147, где органическое соединение выбрано из диметилкарбоната, N,N-диметилацетамида и их комбинаций.

[192] Вариант осуществления 156. Способ по варианту осуществления 155, где органическое соединение представляет собой диметилкарбонат.

[193] Вариант осуществления 157. Способ по варианту осуществления 147, где добавка d) выбрана из LiCl, TMEDA и их комбинаций.

[194] Вариант осуществления 158. Способ по варианту осуществления 147, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 50°C.

[195] Вариант осуществления 159. Способ по варианту осуществления 158, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 30°C.

[196] Вариант осуществления 160. Способ по варианту осуществления 159, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 10°C до приблизительно 25°C.

[197] Вариант осуществления 161. Способ по варианту осуществления 147, где каждый из R₅ и R₆ формулы III независимо представляет собой водород.

[198] Вариант осуществления 162. Способ по варианту осуществления 147, где неорганическое основание DD) выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, порошкообразного гидроксида калия, карбоната калия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного *трет*-бутоксид калия и их комбинаций.

[199] Вариант осуществления 163. Способ по варианту осуществления 147, где растворитель CC) выбран из толуола, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, N-метил-2-пирролидона, ацетонитрила и их комбинаций.

[200] Вариант осуществления 164. Способ по варианту осуществления 147, где добавка EE) выбрана из йодида калия, катализатора фазового переноса и их комбинаций.

[201] Вариант осуществления 165. Способ по варианту осуществления 164, где катализатор фазового переноса выбран из бутиламмония хлорида, тетрабутиламмония бромида, аликват-336, 18-краун-6 и их комбинаций.

[202] Вариант осуществления 166. Способ по варианту осуществления 147, где стадию IIА) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 100°C до приблизительно 200°C.

[203] Вариант осуществления 167. Способ по варианту осуществления 147, где растворитель bb) выбран из метанола, этанола, изопропанола, толуола, 1,4-диоксана, тетрагидрофурана и их комбинаций.

[204] Вариант осуществления 168. Способ по варианту осуществления 147, где кислота cc) выбрана из хлористоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной

кислоты, метилсульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты, бромистоводородной кислоты и их комбинаций.

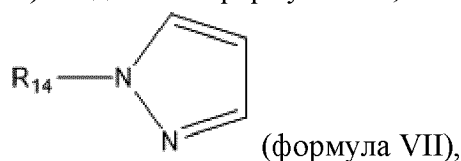
[205] Вариант осуществления 169. Способ по варианту осуществления 147, где стадию iia) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 150°C.

[206] Вариант осуществления 170. Способ по варианту осуществления 147, где R₁₂ выбран из сложного эфира и нитрила.

[207] Вариант осуществления 171. Способ по варианту осуществления 147, где соединение формулы VIII получают в соответствии со способом, включающим

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы VII,



где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

B) растворитель;

C) основание, включающее

соединение, содержащее металл, и

необязательно первое аминооснование; и

D) необязательно второе аминооснование; и

II) обеспечение реакции смеси с галогенирующим реагентом.

[208] Вариант осуществления 172. Способ по варианту осуществления 171, где галогенирующий реагент выбран из брома, N-бромсукцинимид, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, 1,2-дибромтетрахлорэтана, тетрабутиламмония трибромида, четвертичных аммониевых солей трибромида, 1,2-дибромтрихлорэтана, диэтилдиброммалоната и их комбинаций.

[209] Вариант осуществления 173. Способ по варианту осуществления 171, где растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.

[210] Вариант осуществления 174. Способ по варианту осуществления 171, где соединение, содержащее металл, представляет собой реагент Гриньяра.

[211] Вариант осуществления 175. Способ по варианту осуществления 171, где соединение, содержащее металл, выбрано из iPr₂NMgCl, iPr₂NMgBr, Et₂NMgCl, TMPMgCl, TMPMgCl•LiCl, iPr₂NMgCl•LiCl, iPr₂NMgBr•LiCl, MeMgCl, MeMgBr, iPrMgCl, iPrMgBr, nBuMgCl, nBuMgBr, tBuMgCl и их комбинаций.

[212] Вариант осуществления 176. Способ по варианту осуществления 171, где каждое из первого аминооснования и второго аминооснования независимо выбрано из iPr₂NH, TMP, Et₂NH, с-гексил₂NH и их комбинаций.

[213] Вариант осуществления 177. Способ по варианту осуществления 171, где по меньшей мере одно из первого аминооснования и второго аминооснования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 1 мол. % до приблизительно 90 мол. % в пересчете на соединение, содержащее металл.

[214] Вариант осуществления 178. Способ по варианту осуществления 177, где по меньшей мере одно из первого аминооснования и второго аминооснования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 5 мол. % до приблизительно 50 мол. % в пересчете на соединение, содержащее металл.

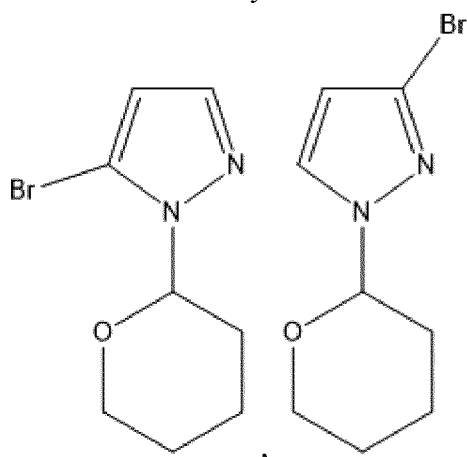
[215] Вариант осуществления 179. Способ по варианту осуществления 178, где по меньшей мере одно из первого аминооснования и второго аминооснования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 10 мол. % до приблизительно 20 мол. % в пересчете на соединение, содержащее металл.

[216] Вариант осуществления 180. Способ по варианту осуществления 171, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 60°C.

[217] Вариант осуществления 181. Способ по варианту осуществления 180, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 40°C до приблизительно 50°C.

[218] Вариант осуществления 182. Способ по варианту осуществления 171, где способ обеспечивает получение смеси соединений формулы VIII.

[219] Вариант осуществления 183. Способ по варианту осуществления 171, где способ обеспечивает получение соединения, выбранного из



и их комбинаций.

[220] Вариант осуществления 184. Способ по варианту осуществления 171, где R₁₄ представляет собой тетрагидропиранил.

[221] Вариант осуществления 185. Способ по варианту осуществления 171, где соединение формулы VII получают в соответствии со способом, включающим

- I) формирование смеси, содержащей
 - A) пиразол или производное пиразола,
 - B) циклоалкен или гетероциклоалкен,
 - C) необязательно растворитель и

D) кислоту; и

II) обеспечение реакции в смеси.

[222] Вариант осуществления 186. Способ по варианту осуществления 185, где циклоалкен или гетероциклоалкен выбран из 3,4-дигидропирана, 3,6-дигидропирана, циклогексена и их комбинаций.

[223] Вариант осуществления 187. Способ по варианту осуществления 185, где растворитель выбран из толуола, ксилола, гептанов и их комбинаций.

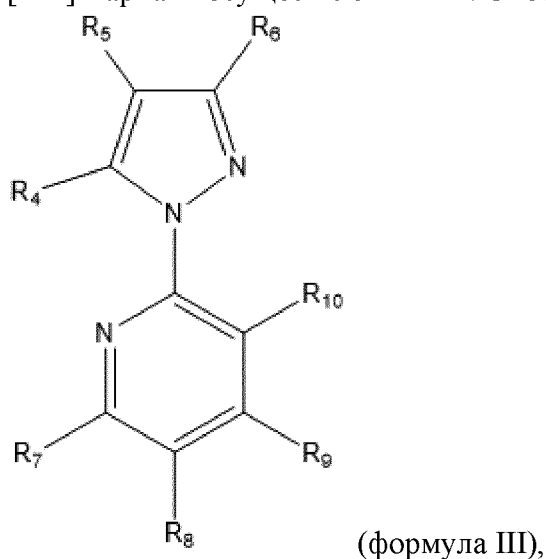
[224] Вариант осуществления 188. Способ по варианту осуществления 185, где кислота выбрана из органической кислоты, неорганической кислоты и их комбинаций.

[225] Вариант осуществления 189. Способ по варианту осуществления 188, где кислота выбрана из трифторуксусной кислоты, серной кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, метилсульфоновой кислоты, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, фосфорной кислоты и их комбинаций.

[226] Вариант осуществления 190. Способ по варианту осуществления 185, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 120°C.

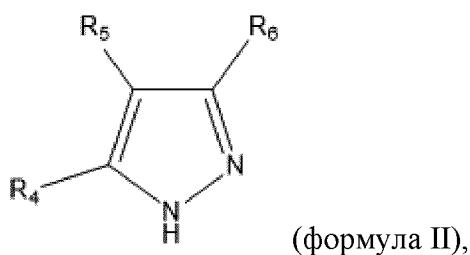
[227] Вариант осуществления 191. Способ по варианту осуществления 190, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 60°C до приблизительно 95°C.

[228] Вариант осуществления 192. Способ получения соединения формулы III,

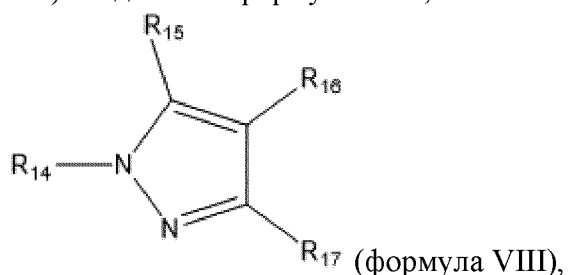


где R₄ представляет собой водород; и
каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена, при этом способ включает

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

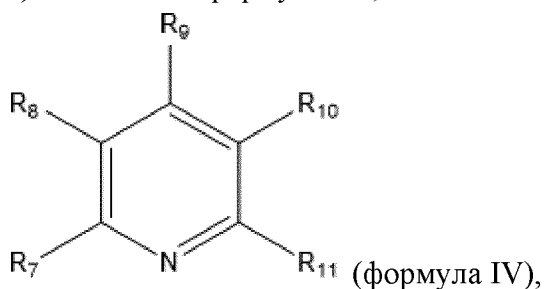


где каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из водорода и галогена;
 где по меньшей мере один из R_4 , R_5 и R_6 представляет собой водород; и
 где соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим
 IA) формирование смеси, содержащей
 AA) соединение формулы VIII,



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

каждый из R_{15} , R_{16} , и R_{17} независимо выбран из водорода и галогена; и
 где по меньшей мере один из R_{15} , R_{16} и R_{17} представляет собой галоген;
 BB) растворитель и
 CC) кислоту; и
 Па) обеспечение реакции в смеси;
 b) соединение формулы IV,



где каждый из R_7 - R_{11} независимо выбран из водорода и галогена;
 с) растворитель;
 d) неорганическое основание и
 e) необязательно добавку; и
 ii) обеспечение реакции в смеси.

[229] Вариант осуществления 193. Способ по варианту осуществления 192, где каждый из R_5 и R_6 формулы III независимо представляет собой водород.

[230] Вариант осуществления 194. Способ по варианту осуществления 192, где неорганическое основание d) выбрано из порошкообразного гидроксида натрия,

порошкообразного гидроксида калия, карбоната калия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного *трет*-бутоксид калия и их комбинаций.

[231] Вариант осуществления 195. Способ по варианту осуществления 192, где растворитель с) выбран из толуола, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, N-метил-2-пирролидона, ацетонитрила и их комбинаций.

[232] Вариант осуществления 196. Способ по варианту осуществления 192, где добавка е) выбрана из йодида калия, катализатора фазового переноса и их комбинаций.

[233] Вариант осуществления 197. Способ по варианту осуществления 196, где катализатор фазового переноса выбран из бутиламмония хлорида, тетрабутиламмония бромида, аликуат-336, 18-краун-6 и их комбинаций.

[234] Вариант осуществления 198. Способ по варианту осуществления 192, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 100°C до приблизительно 180°C.

[235] Вариант осуществления 199. Способ по варианту осуществления 192, где растворитель ВВ) выбран из метанола, этанола, изопропанола, толуола, 1,4-диоксана, тетрагидрофурана и их комбинаций.

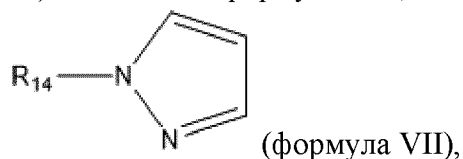
[236] Вариант осуществления 200. Способ по варианту осуществления 192, где кислота СС) выбрана из хлороводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метилсульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты, бромистоводородной кислоты и их комбинаций.

[237] Вариант осуществления 201. Способ по варианту осуществления 192, где стадию IIa) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 150°C.

[238] Вариант осуществления 202. Способ по варианту осуществления 192, где соединение формулы VIII получают в соответствии со способом, включающим

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы VII,



где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

B) растворитель;

C) основание, включающее

соединение, содержащее металл, и

необязательно первое аминооснование; и

D) необязательно второе аминооснование; и

II) обеспечение реакции смеси с галогенирующим реагентом.

[239] Вариант осуществления 203. Способ по варианту осуществления 202, где галогенирующий реагент выбран из брома, N-бромсукцинимиды, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, 1,2-дибромтетрахлорэтана, тетрабутиламмония трибромида, четвертичных аммониевых солей трибромида, 1,2-дибромтрихлорэтана, диэтилдиброммалоната и их комбинаций.

[240] Вариант осуществления 204. Способ по варианту осуществления 202, где растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.

[241] Вариант осуществления 205. Способ по варианту осуществления 202, где соединение, содержащее металл, представляет собой реагент Гриньяра.

[242] Вариант осуществления 206. Способ по варианту осуществления 202, где соединение, содержащее металл, выбрано из iPr_2NMgCl , iPr_2NMgBr , Et_2NMgCl , $TMPMgCl$, $TMPMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgBr \cdot LiCl$, $MeMgCl$, $MeMgBr$, $iPrMgCl$, $iPrMgBr$, $nBuMgCl$, $nBuMgBr$, $tBuMgCl$ и их комбинаций.

[243] Вариант осуществления 207. Способ по варианту осуществления 202, где каждое из первого аминооснования и второго аминооснования независимо выбрано из iPr_2NH , TMP , Et_2NH , c -гексил $_2NH$ и их комбинаций.

[244] Вариант осуществления 208. Способ по варианту осуществления 202, где по меньшей мере одно из первого аминооснования и второго аминооснования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 1 мол. % до приблизительно 90 мол. % в пересчете на соединение, содержащее металл.

[245] Вариант осуществления 209. Способ по варианту осуществления 208, где по меньшей мере одно из первого аминооснования и второго аминооснования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 5 мол. % до приблизительно 50 мол. % в пересчете на соединение, содержащее металл.

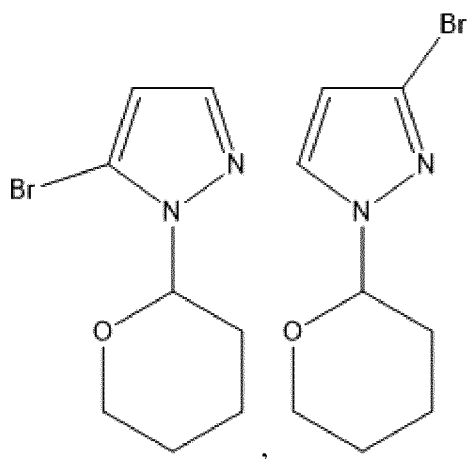
[246] Вариант осуществления 210. Способ по варианту осуществления 209, где по меньшей мере одно из первого аминооснования и второго аминооснования присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 10 мол. % до приблизительно 20 мол. % в пересчете на соединение, содержащее металл.

[247] Вариант осуществления 211. Способ по варианту осуществления 202, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 60°C.

[248] Вариант осуществления 212. Способ по варианту осуществления 211, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 40°C до приблизительно 50°C.

[249] Вариант осуществления 213. Способ по варианту осуществления 202, где способ обеспечивает получение смеси соединений формулы VIII.

[250] Вариант осуществления 214. Способ по варианту осуществления 202, где способ обеспечивает получение соединения, выбранного из



и их комбинаций.

[251] Вариант осуществления 215. Способ по варианту осуществления 202, где R_{14} представляет собой тетрагидропиранил.

[252] Вариант осуществления 216. Способ по варианту осуществления 202, где соединение формулы VII получают в соответствии со способом, включающим

- I) формирование смеси, содержащей
 - A) пиразол или производное пиразола,
 - B) циклоалкен или гетероциклоалкен,
 - C) необязательно растворитель и
 - D) кислоту; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

[253] Вариант осуществления 217. Способ по варианту осуществления 216, где циклоалкен или гетероциклоалкен выбран из 3,4-дигидропирана, 3,6-дигидропирана, циклогексена и их комбинаций.

[254] Вариант осуществления 218. Способ по варианту осуществления 216, где растворитель выбран из толуола, ксилола, гептанов и их комбинаций.

[255] Вариант осуществления 219. Способ по варианту осуществления 216, где кислота выбрана из органической кислоты, неорганической кислоты и их комбинаций.

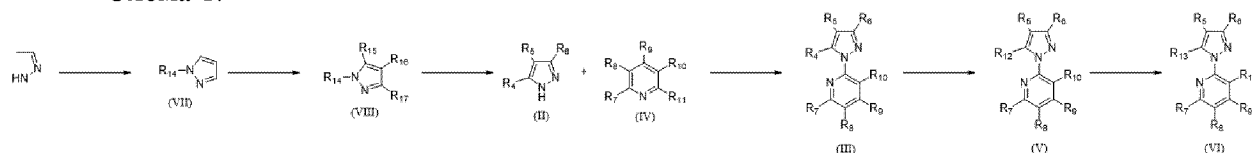
[256] Вариант осуществления 220. Способ по варианту осуществления 216, где кислота выбрана из трифторуксусной кислоты, серной кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, метилсульфоновой кислоты, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, фосфорной кислоты и их комбинаций.

[257] Вариант осуществления 221. Способ по варианту осуществления 216, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 120°C.

[258] Вариант осуществления 222. Способ по варианту осуществления 221, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 60°C до приблизительно 95°C.

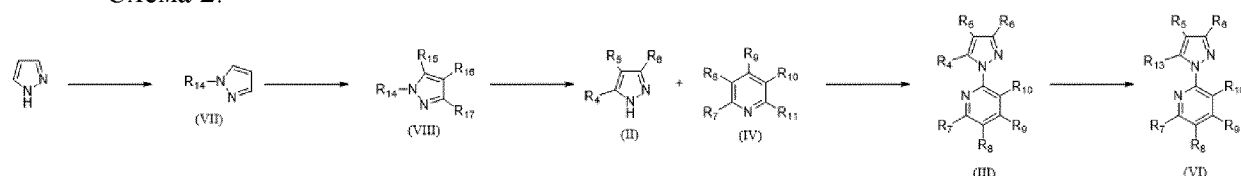
[259] В одном аспекте соединение формулы VI получено в соответствии со способом, представленным на схеме 1. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

Схема 1.



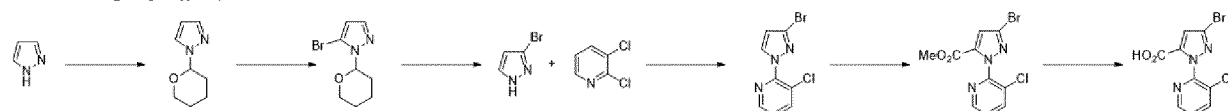
[260] В одном аспекте соединение формулы VI получено в соответствии со способом, представленным на схеме 2. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

Схема 2.



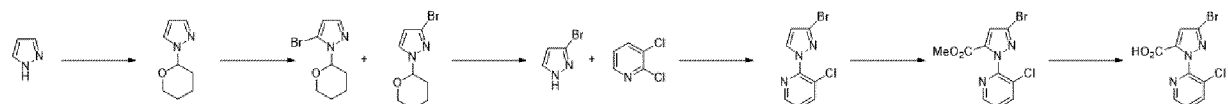
[261] В одном аспекте 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновая кислота получена в соответствии со способом, представленным на схеме 3.

Схема 3.



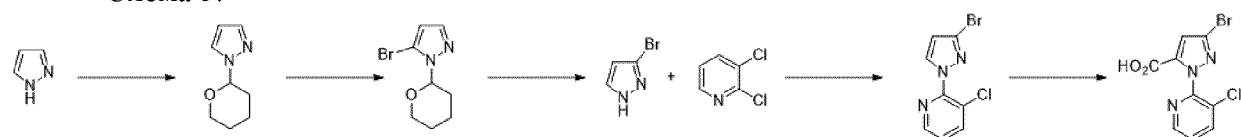
[262] В одном аспекте 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновая кислота получена в соответствии со способом, представленным на схеме 4.

Схема 4.



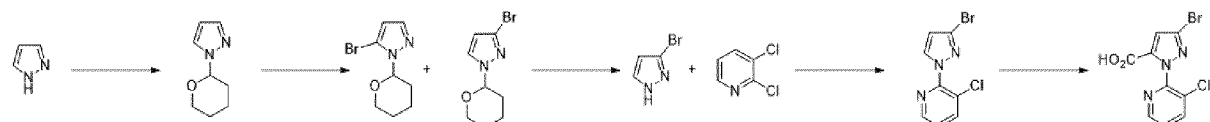
[263] В одном аспекте 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновая кислота получена в соответствии со способом, представленным на схеме 5.

Схема 5.



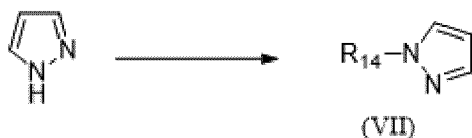
[264] В одном аспекте 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновая кислота получена в соответствии со способом, представленным на схеме 6.

Схема 6.



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

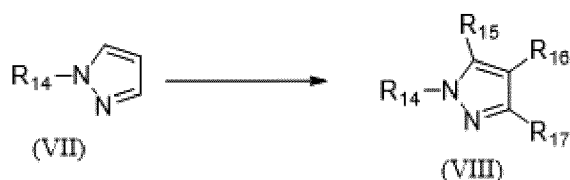
Схема 7.



[266] Данный аспект предусматривает обеспечение реакции пиразола с 3,4-дигидропираном (DHP) в присутствии кислоты и необязательно в органическом растворителе. В одном варианте осуществления органический растворитель выбран из толуола, ксилола, гептана и их комбинаций. В другом варианте осуществления органический растворитель представляет собой толуол. В одном варианте осуществления кислота выбрана из органической кислоты, неорганической кислоты и их комбинаций. В другом варианте осуществления кислота выбрана из трифторуксусной кислоты, серной кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, метилсульфоновой кислоты, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, фосфорной кислоты и их комбинаций. В одном варианте осуществления кислоту применяют в каталитическом количестве. В другом варианте осуществления кислоту применяют в каталитическом количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 1 мол. % до приблизительно 10 мол. %. В другом варианте осуществления кислота представлена каталитическим количеством трифторуксусной кислоты или серной кислоты. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 120°C. В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 60°C до приблизительно 95°C.

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

Схема 8.

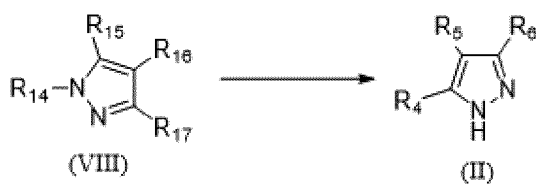


[268] Данный аспект предусматривает обеспечение реакции соединения формулы VII с основным реагентом в органическом растворителе, а затем с галогенирующим реагентом. В одном варианте осуществления соединение формулы VII, органический растворитель и основной реагент сперва смешивают с образованием металлизированного промежуточного соединения, а затем полученную смесь вводят в реакцию с галогенирующим реагентом. В одном варианте осуществления галогенирующий реагент выбран из Br₂, N-бромсукцинимид, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, DBTCE и их комбинаций. В другом варианте осуществления галогенирующий реагент выбран из брома, N-бромсукцинимид, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, 1,2-дибромтетрахлорэтана, тетрабутиламмония трибромид, четвертичных аммониевых солей трибромид, 1,2-дибромтрихлорэтана, диэтилдиброммалоната и их комбинаций. В другом

варианте осуществления галогенирующий реагент представляет собой DBTCE. В одном варианте осуществления растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, 2-Ме-THF и их комбинаций. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой THF. В одном варианте осуществления основной реагент выбран из iPr_2NMgCl , iPr_2NMgBr , Et_2NMgCl , $TMPMgCl$, $TMPMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgBr \cdot LiCl$ и их комбинаций. В другом варианте осуществления основной реагент представляет собой iPr_2NMgCl . В другом варианте осуществления основной реагент выбран из комбинации реагента Гирньяра, такого как $MeMgCl$, $MeMgBr$, $iPrMgCl$, $iPrMgBr$, $nBuMgCl$, $nBuMgBr$, $tBuMgCl$ и их комбинации, и аминооснования, такого как iPr_2NH , TMP , Et_2NH , c -гексил $_2NH$ и их комбинации. В другом варианте осуществления основной реагент выбран из комбинации реагента Гриньяра и каталитического количества аминооснования. В другом варианте осуществления основной реагент выбран из комбинации реагента Гриньяра и каталитического количества аминооснования, где каталитическое количество аминооснования находится в диапазоне от приблизительно 1 мол. % до приблизительно 90 мол. %. В другом варианте осуществления основной реагент выбран из комбинации реагента Гриньяра и каталитического количества аминооснования, где каталитическое количество аминооснования находится в диапазоне от приблизительно 5 мол. % до приблизительно 50 мол. %. В другом варианте осуществления основной реагент выбран из комбинации реагента Гриньяра и каталитического количества аминооснования, где каталитическое количество аминооснования находится в диапазоне от приблизительно 10 мол. % до приблизительно 20 мол. %. В другом варианте осуществления основной реагент представляет собой комбинацию $MeMgCl$ и каталитического количества iPr_2NH . В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно $0^\circ C$ до приблизительно $60^\circ C$. В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно $40^\circ C$ до приблизительно $50^\circ C$. В одном варианте осуществления данный аспект предусматривает два различных соединения формулы VIII. В другом варианте осуществления данный аспект предусматривает два различных соединения формулы VIII, где различные соединения формулы VIII являются изомерами. В другом варианте осуществления два различных соединения формулы VIII представляют собой 5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пирозол и 3-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пирозол.

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

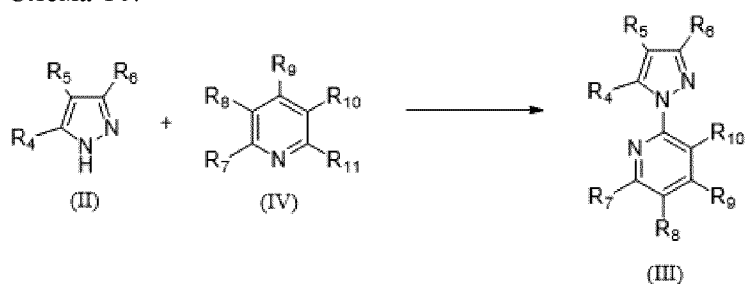
Схема 9.



[270] Данный аспект предусматривает обеспечение реакции соединения формулы VIII с кислотой в органическом растворителе. В одном варианте осуществления органический растворитель выбран из MeOH, EtOH, iPrOH, толуола, 1,4-диоксана, THF и их комбинаций. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой MeOH. В одном варианте осуществления кислота выбрана из хлористоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метилсульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты, бромистоводородной кислоты и их комбинаций. В другом варианте осуществления кислота представляет собой MeSO_3H . В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 20°C до 150°C . В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 20°C до 50°C . В одном варианте осуществления данный аспект предусматривает обеспечение реакции по меньшей мере двух различных соединений формулы VIII. В другом варианте осуществления данный аспект предусматривает обеспечение реакции 5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола и 3-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола.

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

Схема 10.

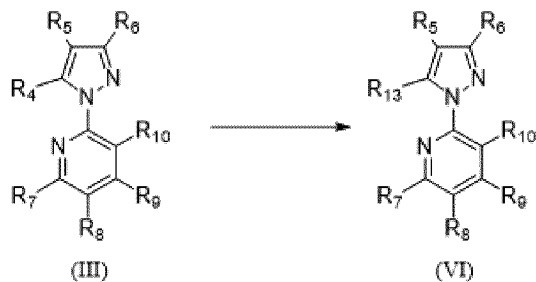


[272] Данный аспект предусматривает смешивание соединения формулы II с соединением формулы IV в растворителе в присутствии неорганического основания и необязательно добавки. В одном варианте осуществления неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, порошкообразного гидроксида калия, карбоната калия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного *трет*-бутоксид калия и их комбинаций. В другом варианте осуществления неорганическое основание представляет собой порошкообразный фосфат калия. В одном варианте осуществления растворитель выбран из толуола, N,N-диметилформамида (DMF), N,N-диметилацетамида (DMAc), N-метил-2-пирролидона (NMP), ацетонитрила и их комбинаций. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 100°C до приблизительно 200°C . В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 100°C до приблизительно 180°C . В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 130°C до приблизительно 180°C . В другом варианте

осуществления температура находится в диапазоне от приблизительно 145°C до приблизительно 160°C. В другом варианте осуществления температура находится в диапазоне от приблизительно 135°C до приблизительно 145°C.

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

Схема 11.

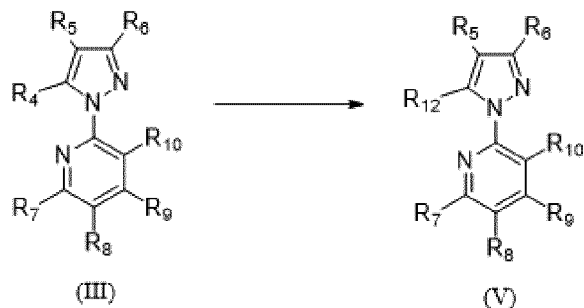


[274] Данный аспект предусматривает смешивание соединения формулы III с CO₂ в растворителе в присутствии основного реагента и необязательно добавки. В одном варианте осуществления сперва смешивают соединение формулы III, растворитель, основной реагент и необязательно добавку с образованием металлированного промежуточного соединения, а затем полученную смесь вводят в реакцию с CO₂. В одном варианте осуществления соединение формулы III, растворитель, основной реагент, необязательно добавку и CO₂ смешивают одновременно и затем их подвергают взаимодействию. В одном варианте осуществления основной реагент выбран из iPr₂NMgCl, iPr₂NMgBr, Et₂NMgCl, TMPMgCl, TMPMgCl•LiCl, iPr₂NMgCl•LiCl, iPr₂NMgBr•LiCl и их комбинаций. В другом варианте осуществления основной реагент представляет собой iPr₂NMgCl. В одном варианте осуществления основной реагент выбран из комбинации реагента Гриньяра и аминооснования. В другом варианте осуществления основной реагент выбран из комбинации реагента Гриньяра и каталитического количества аминооснования. В другом варианте осуществления основной реагент выбран из комбинации реагента Гриньяра, выбранного из MeMgCl, MeMgBr, iPrMgCl, iPrMgBr, nBuMgCl, nBuMgBr, tBuMgCl и их комбинаций, и каталитического количества аминооснования, выбранного из iPr₂NH, TMP, Et₂NH, гексаметилдисилазана (HMDS), с-гексил₂NH и их комбинаций. В другом варианте осуществления основной реагент представляет собой комбинацию MeMgCl и iPr₂NH. В одном варианте осуществления растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой THF. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой THF. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 60°C. В другом варианте осуществления температура находится в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 30°C. В другом варианте осуществления температура находится в диапазоне от приблизительно

10°C до приблизительно 20°C. В одном варианте осуществления добавка выбрана из LiCl, TMEDA и их комбинаций.

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

Схема 12.

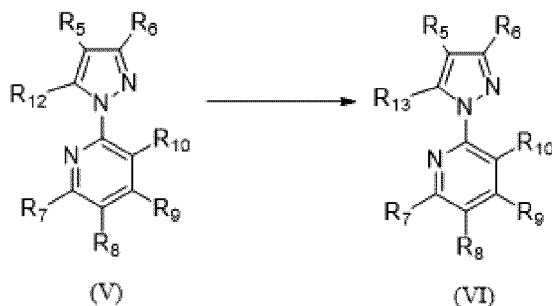


[276] Данный аспект предусматривает смешивание соединения формулы III с диметилкарбонатом (DMC) в растворителе в присутствии основного реагента и необязательно добавки. В одном варианте осуществления соединение формулы III, растворитель, основной реагент и необязательно добавку сперва смешивают с образованием металлизированного промежуточного соединения, а затем полученную смесь вводят в реакцию с диметилкарбонатом. В одном варианте осуществления соединение формулы III, растворитель, основной реагент, необязательно добавку и диметилкарбонат смешивают одновременно и затем их подвергают взаимодействию.

[277] В одном варианте осуществления основной реагент выбран из $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgBr}$, Et_2NMgCl , TMPMgCl , $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgCl} \cdot \text{LiCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgBr} \cdot \text{LiCl}$ и их комбинаций. В другом варианте осуществления основной реагент представляет собой $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$. В одном варианте осуществления основной реагент выбран из комбинации реагента Гриньяра и аминооснования. В другом варианте осуществления основной реагент выбран из комбинации реагента Гриньяра и каталитического количества аминооснования. В другом варианте осуществления основной реагент выбран из комбинации реагента Гриньяра, выбранного из MeMgCl , MeMgBr , $i\text{PrMgCl}$, $i\text{PrMgBr}$, $n\text{BuMgCl}$, $n\text{BuMgBr}$, $t\text{BuMgCl}$ и их комбинаций, и каталитического количества аминооснования, выбранного из $i\text{Pr}_2\text{NH}$, TMP , Et_2NH , гексаметилдисилазана (HMDS), s -гексил $_2\text{NH}$ и их комбинаций. В другом варианте осуществления основной реагент представляет собой комбинацию MeMgCl и $i\text{Pr}_2\text{NH}$. В одном варианте осуществления растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой THF. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 50°C. В другом варианте осуществления температура находится в диапазоне от приблизительно 10°C до приблизительно 25°C. В одном варианте осуществления добавка выбрана из LiCl, TMEDA и их комбинаций.

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

Схема 13.



[279] Данный аспект предусматривает обеспечение реакции соединения формулы V с водным раствором гидроксида металла. В одном варианте осуществления гидроксид металла выбран из гидроксида щелочного металла, гидроксида щелочноземельного металла и их комбинаций. В одном варианте осуществления гидроксид щелочного металла выбран из гидроксида лития, гидроксида натрия, гидроксида калия и их комбинаций. В одном варианте осуществления гидроксид щелочноземельного металла выбран из гидроксида кальция, гидроксида бария и их комбинаций. В другом варианте осуществления гидроксид металла представляет собой гидроксид натрия или гидроксид калия. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 90°C. В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 30°C до приблизительно 60°C. В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 60°C до приблизительно 80°C. В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 40°C до приблизительно 70°C.

ПРИМЕРЫ

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

наименьшим значением и наибольшим значением включительно должны рассматриваться как явно указанные в данной заявке.

[281] Пример 1. Реакция для добавления защитной группы

[282] 0,2 мл трифторуксусной кислоты (TFA) добавляли в течение 1 минуты к смеси 23,2 г пиразола и 31,5 г ДНР. Сначала обеспечивали самонагревание полученной смеси до температуры, превышающей 130°C. Реакционную смесь выдерживали при температуре 130°C в течение 1 часа. Неочищенное светло-коричневое масло очищали с помощью перегонки при пониженном давлении. Отбирали 47 грамм прозрачной жидкости при температуре 90°C.

[283] Пример 2. Реакция для добавления защитной группы

[284] 1,46 грамма *n*-толуолсульфоновой кислоты моногидрата добавляли к смеси 104,7 г пиразола и 350 мл толуола и затем нагревали до 87°C. Далее в течение 30 минут добавляли 145 г 3,4-дигидро-2H-пирана. Полученную смесь перемешивали при температуре от 90 до 95°C в течение 2,5 часа. После охлаждения до 30°C раствор промывали с использованием 300 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и концентрировали с получением желтого масла (242 г).

[285] Пример 3. Галогенирование

[286] 5 мл iPr_2NH и 120 мл 1,3 М $iPrMgCl/LiCl$ в THF добавляли к раствору 19,4 г 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола в 225 мл THF в течение 1 часа при комнатной температуре. Во время добавления температуру поддерживали в диапазоне значений температуры от 19°C до 27°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После охлаждения до 5°C добавляли в течение 30 минут раствор 1,2-дибромтетрахлорэтана (51 г в 100 мл THF), в ходе чего температуру поддерживали на уровне ниже 10°C. После нагревания до комнатной температуры добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (водн.). Органический слой отделяли и концентрировали с получением темного масла, содержащего 5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол и 3-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол.

[287] Пример 4. Галогенирование

[288] 2,0 мл iPr_2NH и 50 мл 3 М $MeMgCl$ в THF добавляли к раствору 18,3 г 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола в 210 мл THF в течение 10 минут при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 2 часов. После охлаждения до 10°C добавляли в течение 20 минут раствор 1,2-дибромтетрахлорэтана (43 г в 70 мл THF). После нагревания до комнатной температуры добавляли 300 мл воды и 20 мл 2 н. раствора HCl . Органический слой отделяли и концентрировали с получением коричневого масла, содержащего 5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол и 3-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол.

[289] Пример 5. Галогенирование

[290] 6,2 мл iPr_2NH добавляли к раствору 71 г 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола в 800 мл THF при комнатной температуре. Затем в течение 30 минут добавляли 200 мл 3 М $MeMgCl$ в THF. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре

в течение 20 часов. После охлаждения до 6°C добавляли порциями 148 г твердого 1,2-дибромтетрахлорэтана в течение 30 минут, в ходе чего температуру поддерживали на уровне ниже 15°C. Далее смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа, а затем добавляли раствор 60 г NaOAc в 300 мл воды. Органический слой отделяли и концентрировали с получением 122,7 г темно-коричневого масла, содержащего 5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол в качестве основного компонента и 3-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол в качестве второстепенного компонента. После выдерживания при комнатной температуре в течение 3 дней 5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол подвергали изомеризации до 3-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразола. После очищения с помощью колоночной хроматографии получали 85,2 г 3-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразола.

[291] Пример 6. Удаление защитной группы

[292] К 12 г неочищенного масла (5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол, содержащий 3-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол) добавляли 50 мл MeOH и 50 мл 3 М HCl в MeOH. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение четырех часов и затем концентрировали на ротационном испарителе. Остаток разбавляли с использованием 100 мл EtOAc, промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ и концентрировали с получением 11 г неочищенного 3-бром-1Н-пиразола.

[293] Пример 7. Удаление защитной группы

[294] К 2 г неочищенного масла (5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол) добавляли 20 мл MeOH и 1 мл MeSO₃H. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов и затем концентрировали на ротационном испарителе. Остаток разбавляли с использованием 20 мл EtOAc, промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и концентрировали с получением 1,6 г неочищенного 3-бром-1Н-пиразола.

[295] Пример 8. Удаление защитной группы

[296] К раствору 109,7 г неочищенного масла (5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол, содержащий 3-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол) в 8000 мл MeOH добавляли 96,2 г MeSO₃H. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов и затем концентрировали до темного масла. При перемешивании добавляли 3 н. раствор NaOH до тех пор, пока pH не составлял приблизительно 8. Далее добавляли NaCl в твердом состоянии до насыщения и затем экстрагировали с помощью 300 мл EtOAc. Органический слой отделяли и концентрировали с получением 64,6 г неочищенного 3-бром-1Н-пиразола в виде коричневого масла.

[297] Пример 9. Реакция сочетания

[298] 151 г 2,3-дихлорпиридина (151 г), 135,9 г 3-бром-1Н-пиразола, 210 г порошкообразного K₃PO₄ и 700 мл CH₃CN помещали в автоклав. Смесь герметизировали и перемешивали при 140°C в течение 8 часов. После охлаждения до комнатной

температуры добавляли 400 мл воды и отделяли органический слой. Растворитель удаляли путем перегонки с получением 220 г 2-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-хлорпиридина в виде твердого вещества.

[299] Пример 10. Реакция в присутствии реагента Гриньяра

[300] 9,3 мл 1,0 М раствора $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ в THF добавляли к раствору 2,04 г 2-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-хлорпиридина в 28 мл THF при 8°C в течение 30 минут. Полученную смесь перемешивали при 10°C в течение 2 часов. В раствор в течение 5 минут вводили газообразный CO_2 , а затем добавляли 100 мл воды и регулировали pH до приблизительно 9 путем добавления 1 н. водного раствора NaOH. Полученный раствор промывали с использованием 50 мл толуола и водный слой подкисляли с помощью 2 н. раствора HCl (водн.) до pH приблизительно 3 и затем экстрагировали с использованием 50 мл EtOAc. Органическую фазу отделяли и концентрировали с получением 1,9 г 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде грязно-белого твердого вещества.

[301] Пример 11. Реакция в присутствии реагента Гриньяра

[302] 22 мл 0,4 М раствора $\text{iPr}_2\text{NMgCl} \cdot \text{LiCl}$ в THF (свежеприготовленный из iPr_2NH и $\text{iPrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ в THF за ночь при комнатной температуре) добавляли к раствору 2,0 г 2-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-хлорпиридина в 20 мл THF при 2°C в течение 10 минут. Полученную смесь перемешивали при температуре 5°C в течение 3 часов. Газообразный CO_2 вводили в раствор в течение 5 минут, а затем добавляли 50 мл воды и регулировали pH до приблизительно 9 путем добавления 1 н. водного раствора NaOH. За счет экстракции с помощью 30 мл толуола получали 1,23 г восстановленного 2-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-хлорпиридина. Водный слой подкисляли с помощью 2 н. раствора HCl (водн.) до pH приблизительно 2 и затем экстрагировали с использованием 50 мл EtOAc с получением 0,82 г 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде бежевого твердого вещества.

[303] Пример 12. Реакция в присутствии реагента Гриньяра

[304] 4,0 мл 3 М раствора MeMgCl в THF добавляли к раствору 2,0 г 2-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-хлорпиридина в 20 мл толуола, 0,39 мл HMDS и 1,3 мл TMEDA при 7,5°C в течение 10 минут. Полученную смесь перемешивали при температуре 7°C в течение ночи (17 часов). В раствор вводили газообразный CO_2 в течение 5 минут, а затем добавляли 50 мл воды и регулировали pH до приблизительно 9. Органическую фазу отделяли и концентрировали с получением 0,71 г восстановленного 2-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-хлорпиридина в виде желтого твердого вещества. Водный слой подкисляли с помощью 2 н. раствора HCl (водн.) до pH приблизительно 2 и затем экстрагировали с помощью 20 мл EtOAc с получением 0,77 г 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты.

[305] Пример 13. Реакция в присутствии реагента Гриньяра

[306] Смесь iPr_2NMgCl в THF (получали из 8 мл iPr_2NH и 18 мл 3 М раствора MeMgCl в THF) добавляли к раствору 10,0 г 2-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-хлорпиридина

в 40 мл толуола и 6,0 мл TMEDA при 0°C в течение 10 минут. Полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 3 часов. В раствор в течение 10 минут вводили газообразный CO₂, а затем добавляли 100 мл воды и регулировали pH до приблизительно 9. Органическую фазу отделяли и концентрировали с получением 6,6 г восстановленного 2-(3-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-хлорпиридина. Водный слой подкисляли с помощью 2 н. раствора HCl (водн.) до pH приблизительно 2 и взвесь фильтровали и высушивали с получением 3,2 г 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества.

[307] Пример 14. Реакция в присутствии реагента Гриньяра

[308] Смесь iPr₂NMgCl в THF (получали из 32 г iPr₂NH и 98 мл 3 М раствора MeMgCl в THF) добавляли к раствору 60,0 г 2-(3-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-хлорпиридина и 11 г LiCl в 300 мл THF и 50 мл толуола при 5°C в течение 45 минут. Полученную смесь перемешивали при температуре от 8°C до 15°C в течение 6 часов. В раствор в течение 15 минут вводили газообразный CO₂, а затем добавляли 100 мл воды и регулировали pH до приблизительно 1 с помощью 2 н. раствора HCl. Органическую фазу отделяли и концентрировали с помощью ротационного выпаривания. Остаток обрабатывали с использованием 200 мл 2 н. раствора NaOH и экстрагировали с использованием 100 мл толуола с получением 17,2 г восстановленного 2-(3-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-хлорпиридина. Водный слой подкисляли с помощью 2 н. раствора HCl (водн.) до pH приблизительно 1 и взвесь фильтровали и высушивали с получением 46 г 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты.

[309] Пример 15. Реакция в присутствии реагента Гриньяра и гидролиз

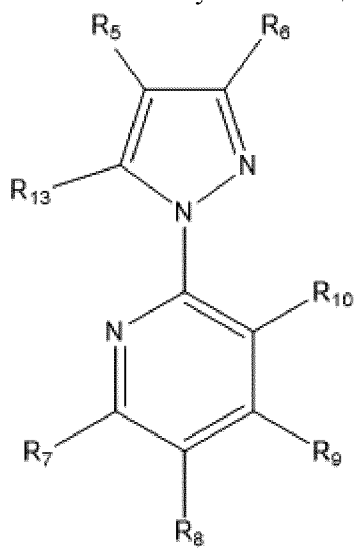
[310] Смесь iPr₂NMgCl в THF (получали путем смешивания 10,9 г iPr₂NH и 35 мл 3 М раствора MeMgCl в THF в 50 мл THF при 50°C в течение 3 часов) добавляли к раствору 20,1 г 2-(3-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-хлорпиридина и 3,6 г LiCl в 100 мл THF при 5°C в течение 30 минут. Полученную смесь перемешивали при 10°C в течение 3 часов и затем добавляли 60 мл диметилкарбоната. Полученную смесь перемешивали при 45°C в течение 3 часов. Добавляли 200 мл 1 н. раствора HCl и органическую фазу отделяли и концентрировали с получением 27 г неочищенного метил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилата. Добавляли 80 мл толуола и 200 мл 1 н. раствора NaOH и смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Водную фазу отделяли и подкисляли с помощью концентрированного раствора HCl до pH приблизительно 1, а затем твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением 16,1 г 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества.

[0311] В данном письменном описании примеры используются для иллюстрации настоящего изобретения, включая наилучший вариант, а также для того, чтобы предоставить возможность любому специалисту в данной области реализовать настоящее изобретение на практике, включая создание и использование любых устройств или систем и выполнение любых предусмотренных способов. Объем патентоспособности настоящего изобретения определен формулой изобретения и может включать другие примеры,

которые представляются возможными специалистам в данной области техники. Предполагается, что такие другие примеры находятся в пределах объема формулы изобретения, если они имеют структурные элементы, которые не отличаются от буквальной формулировки формулы изобретения, или если они включают эквивалентные структурные элементы с незначительными отличиями от буквальной формулировки формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы VI,

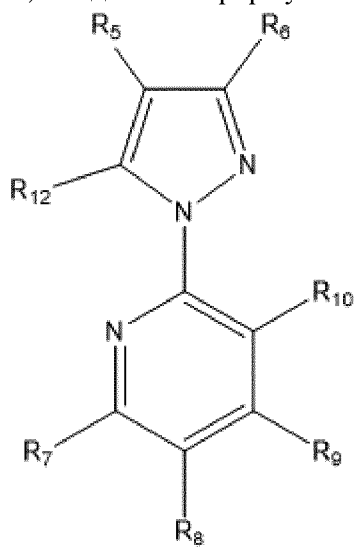


(формула VI),

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

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы V,



(формула V),

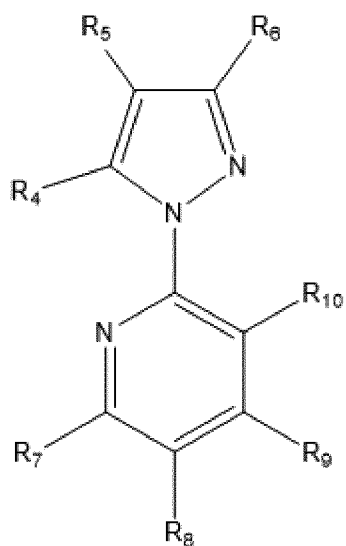
где каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена;

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

где соединение формулы V получают в соответствии со способом, включающим

i) формирование смеси, содержащей

a) соединение формулы III,



(формула III),

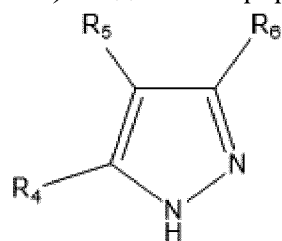
где R_4 представляет собой водород;

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

где соединение формулы III получают в соответствии со способом, включающим

IA) формирование смеси, содержащей

AA) соединение формулы II,



(формула II),

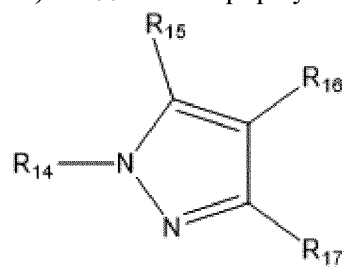
где каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из водорода и галогена;

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

где соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим

ia) формирование смеси, содержащей

aa) соединение формулы VIII,



(формула VIII),

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

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

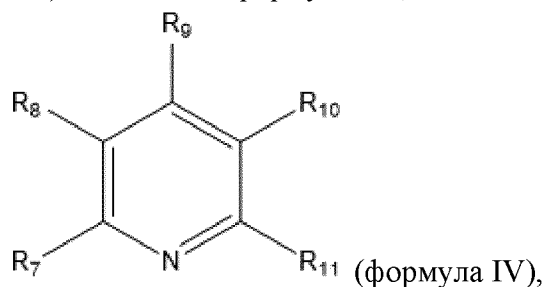
где по меньшей мере один из R_{15} , R_{16} и R_{17} представляет собой галоген;

bb) растворитель и

cc) кислоту; и

іia) обеспечение реакции в смеси;

BB) соединение формулы IV,



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

CC) растворитель;

DD) неорганическое основание и

EE) необязательно добавку; и

IIA) обеспечение реакции в смеси;

b) растворитель;

c) основание, включающее

соединение, содержащее металл, и

необязательно первое аминаоснование;

d) необязательно добавку и

e) необязательно второе аминаоснование; и

ii) обеспечение реакции смеси с органическим соединением; и

B) гидроксид металла; и

II) обеспечение реакции в смеси.

2. Способ по п. 1, где гидроксид металла выбран из гидроксида щелочного металла, гидроксида щелочноземельного металла и их комбинаций.

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

4. Способ по п. 1, где соединение, содержащее металл, представляет собой реагент Гриньяра.

5. Способ по п. 1, где каждое из первого аминаоснования и второго аминаоснования независимо выбрано из iPr₂NH, TMP, гексаметилдисилазана, Et₂NH, с-гексил₂NH и их комбинаций.

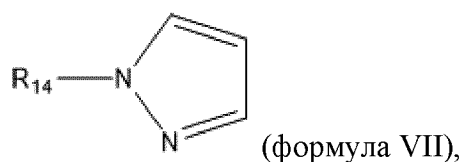
6. Способ по п. 1, где растворитель b) выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.

7. Способ по п. 1, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 50°C.

8. Способ по п. 1, где соединение формулы VIII получают в соответствии со способом, включающим

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы VII,



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

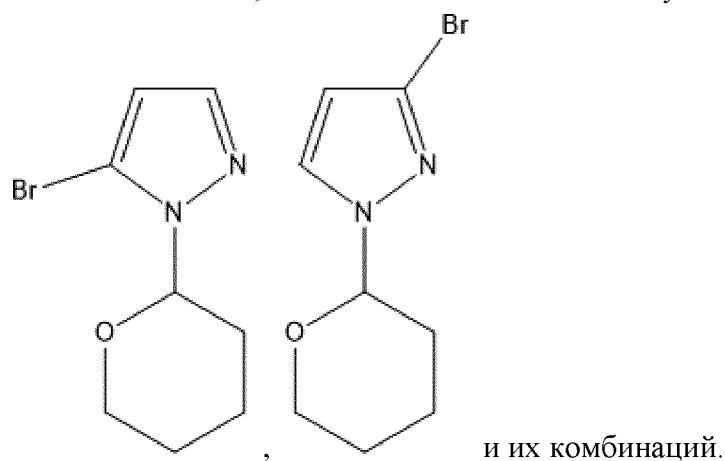
В) растворитель;

С) основание, включающее соединение, содержащее металл, и необязательно первое аминооснование; и

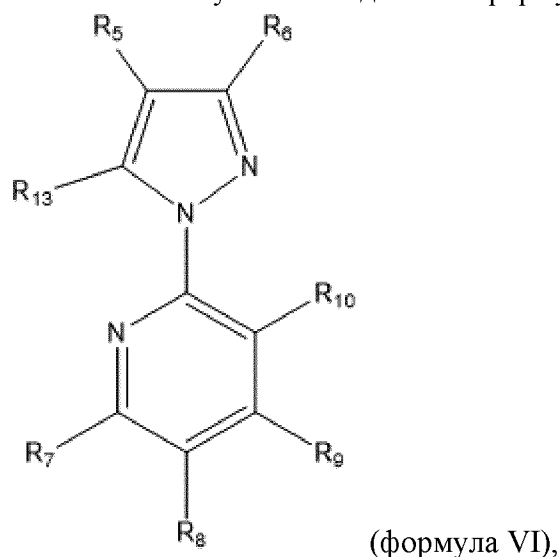
Д) необязательно второе аминооснование; и

II) обеспечение реакции смеси с галогенирующим реагентом.

9. Способ по п. 30, где способ обеспечивает получение соединения, выбранного из



10. Способ получения соединения формулы VI,

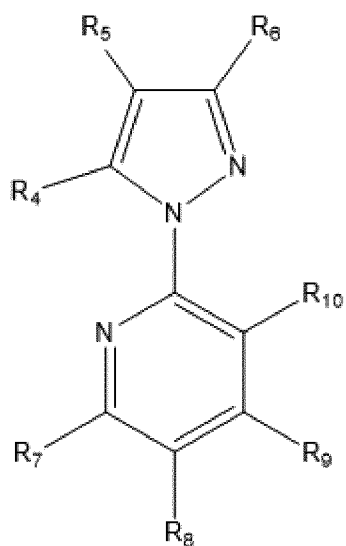


где каждый из R_5 - R_{10} независимо выбран из водорода и галогена; и

R_{13} представляет собой органическую кислоту, при этом способ включает

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы III,



(формула III),

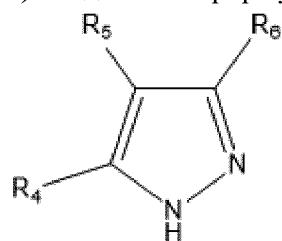
где R₄ представляет собой водород;

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

где соединение формулы III получают в соответствии со способом, включающим

i) формирование смеси, содержащей

а) соединение формулы II,



(формула II),

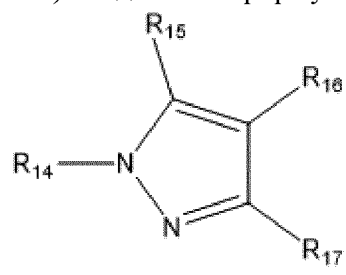
где каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из водорода и галогена;

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

где соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим

IA) формирование смеси, содержащей

AA) соединение формулы VIII,



(формула VIII),

где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

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

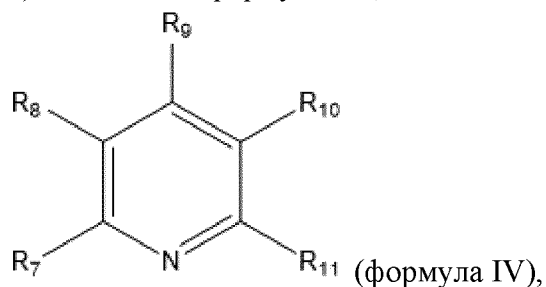
где по меньшей мере один из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ представляет собой галоген;

BB) растворитель и

CC) кислоту; и

Па) обеспечение реакции в смеси;

b) соединение формулы IV,



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

c) растворитель;

d) неорганическое основание и

e) необязательно добавку; и

ii) обеспечение реакции в смеси;

B) растворитель;

C) основание, включающее

соединение, содержащее металл, и

необязательно первое аминооснование;

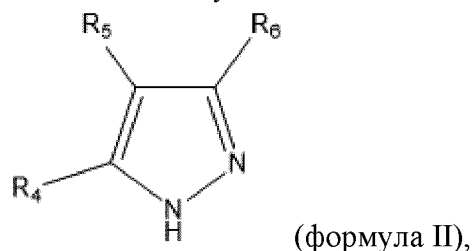
D) необязательно добавку и

E) необязательно второе аминооснование; и

II) обеспечение реакции смеси с карбонилсодержащим соединением.

11. Способ по п. 10, где соединение, содержащее металл, представляет собой реагент Гриньяра.

12. Способ получения соединения формулы II,

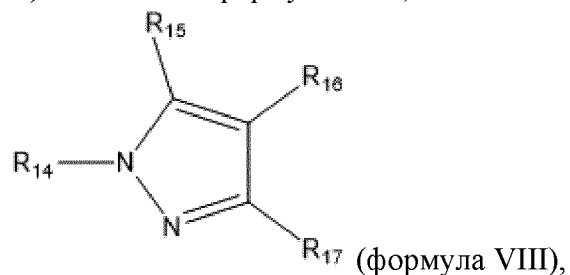


где каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из водорода и галогена; и

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

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы VIII,



где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или

незамещенного гетероцикла;

каждый из R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбран из водорода и галогена; и
где по меньшей мере один из R_{15} , R_{16} и R_{17} представляет собой галоген;

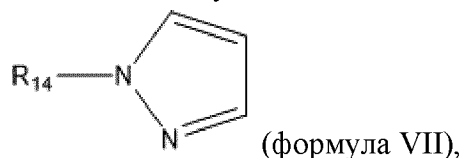
В) растворитель и

С) кислоту; и

II) обеспечение реакции в смеси.

13. Способ по п. 12, где растворитель выбран из метанола, этанола, изопропанола, толуола, 1,4-диоксана, тетрагидрофурана и их комбинаций.

14. Способ получения соединения формулы VII,



где R_{14} выбран из замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла, при этом способ включает

I) формирование смеси, содержащей

А) пиразол или производное пиразола,

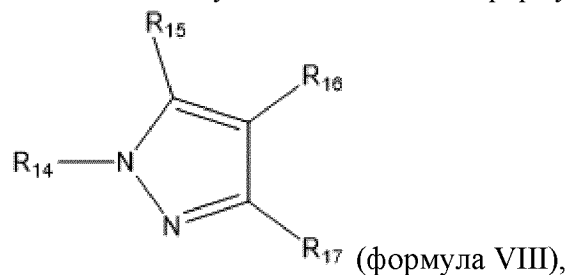
В) циклоалкен или гетероциклоалкен,

С) необязательно растворитель и

Д) кислоту; и

II) обеспечение реакции в смеси.

15. Способ получения соединения формулы VIII,



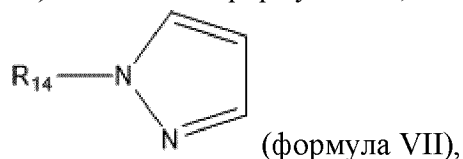
где R_{14} выбран из замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

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

где по меньшей мере один из R_{15} , R_{16} и R_{17} представляет собой галоген, при этом способ включает

I) формирование смеси, содержащей

А) соединение формулы VII,



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

В) растворитель;

С) основание, включающее

соединение, содержащее металл, и

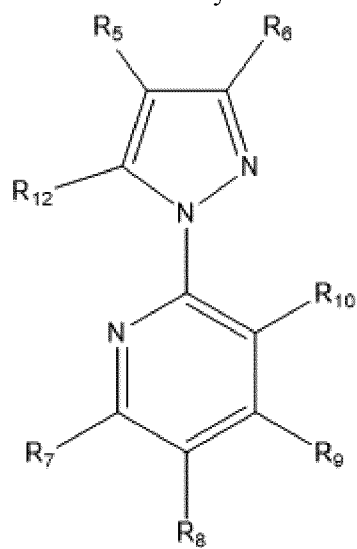
необязательно первое аминооснование; и

Д) optionally второе аминооснование; и

II) обеспечение реакции смеси с галогенирующим реагентом.

16. Способ по п. 15, где соединение, содержащее металл, представляет собой реагент Гриньяра.

17. Способ получения соединения формулы V,

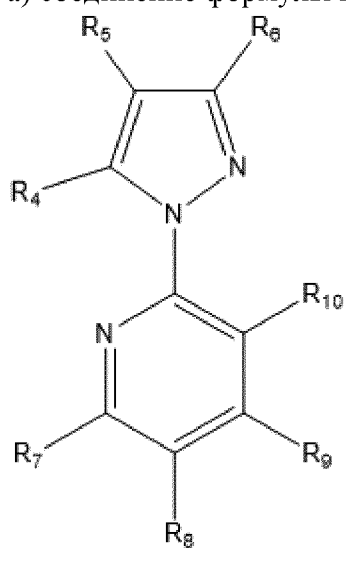


где каждый из R_5 - R_{10} независимо выбран из водорода и галогена; и

R_{12} выбран из простого эфира, сложного эфира и нитрила, при этом способ включает

i) формирование смеси, содержащей

а) соединение формулы III,

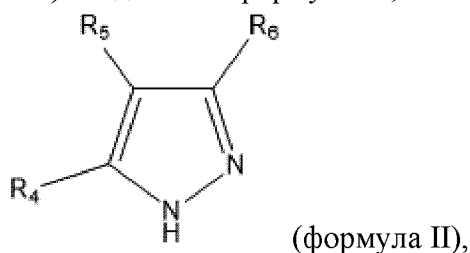


где R_4 представляет собой водород;

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

где соединение формулы III получают в соответствии со способом, включающим
IA) формирование смеси, содержащей

AA) соединение формулы II,



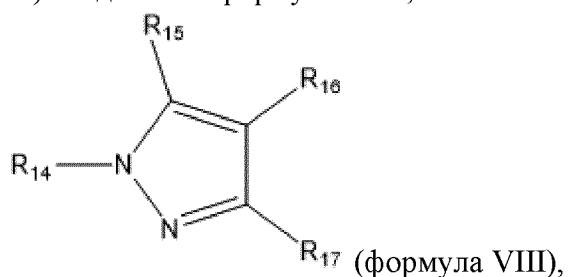
где каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из водорода и галогена;

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

где соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим

ia) формирование смеси, содержащей

aa) соединение формулы VIII,



где R₁₄ выбран из замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла;

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

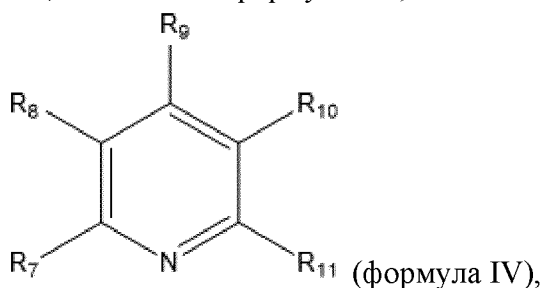
где по меньшей мере один из R₁₅, R₁₆ и R₁₇ представляет собой галоген;

bb) растворитель и

cc) кислоту; и

ii) обеспечение реакции в смеси;

BB) соединение формулы IV,



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

CC) растворитель;

DD) неорганическое основание и

EE) необязательно добавку; и

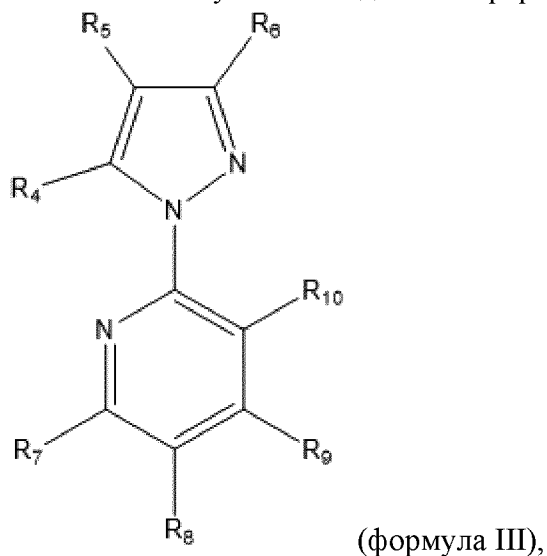
IIA) обеспечение реакции в смеси;

b) растворитель;

- с) основание, включающее соединение, содержащее металл, и необязательно первое аминооснование;
- d) необязательно добавку и
- е) необязательно второе аминооснование; и
- ii) обеспечение реакции смеси с органическим соединением.

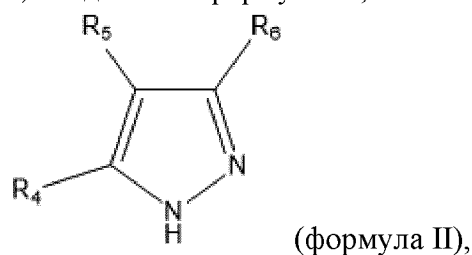
18. Способ по п. 17, где соединение, содержащее металл, представляет собой реагент Гриньяра.

19. Способ получения соединения формулы III,



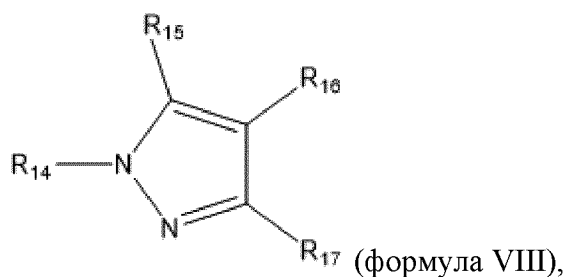
где R₄ представляет собой водород; и каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена, при этом способ включает

- i) формирование смеси, содержащей
- а) соединение формулы II,



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

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



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

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

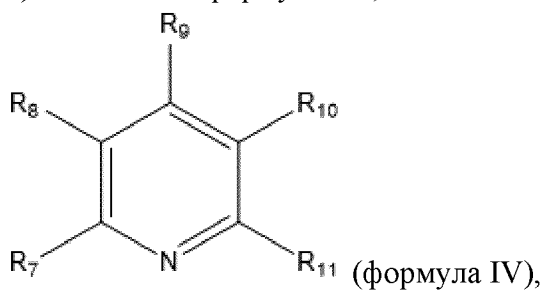
где по меньшей мере один из R_{15} , R_{16} и R_{17} представляет собой галоген;

BB) растворитель и

CC) кислоту; и

IIa) обеспечение реакции в смеси;

b) соединение формулы IV,



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

c) растворитель;

d) неорганическое основание и

e) необязательно добавку; и

ii) обеспечение реакции в смеси.

По доверенности