

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291186 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.10

(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) 62/916,836; 62/931,320

(32) 2019.10.18; 2019.11.06

(33) US

(86) PCT/US2020/055885

(87) WO 2021/076832 2021.04.22

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

(72) Изобретатель:
Цао Яньчунь, Лю Синь, Мао
Цзяньхуа, Сюй Чжицзянь (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. Также в данном документе описаны новые промежуточные соединения реакции.

202291186
A1

202291186

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573943ЕА/032

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

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Данная заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 62/916 836, поданной 18 октября 2019 г., и предварительной заявки на патент США № 62/931 320, поданной 6 ноября 2019 г.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение направлено на новые способы синтеза 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбонической 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

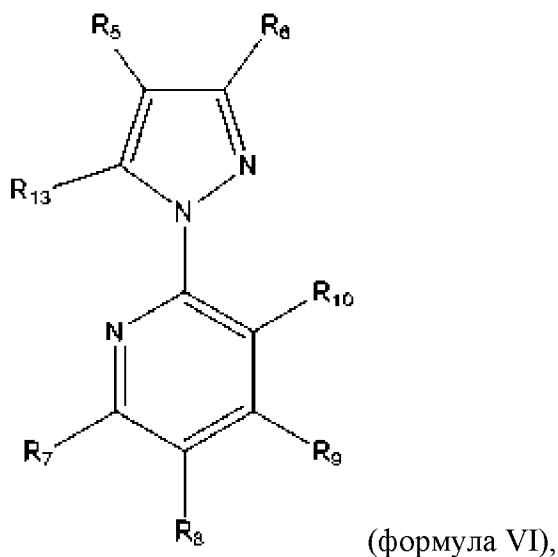
[0002] Традиционным способам получения 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбонической кислоты свойственны некоторые производственные проблемные вопросы, такие как технологичность, вредное воздействие на окружающую среду, высокие издержки, реакционная способность реагентов и необходимое специализированное оборудование.

[0003] Настоящее изобретение предусматривает новые способы, применимые для получения 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбонической кислоты и ее производных. Способы согласно настоящему изобретению обладают рядом преимуществ по сравнению с предыдущими способами и они включают повышение общего выхода, снижение затрат, устранение необходимости разделения смешанных растворителей, уменьшение количества отходов, упрощение эксплуатации и снижение технологических рисков.

[0004] С помощью раскрытых способов обеспечивается общий выход, составляющий приблизительно 50%, причем с использованием коммерчески доступных и простых в использовании реагентов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

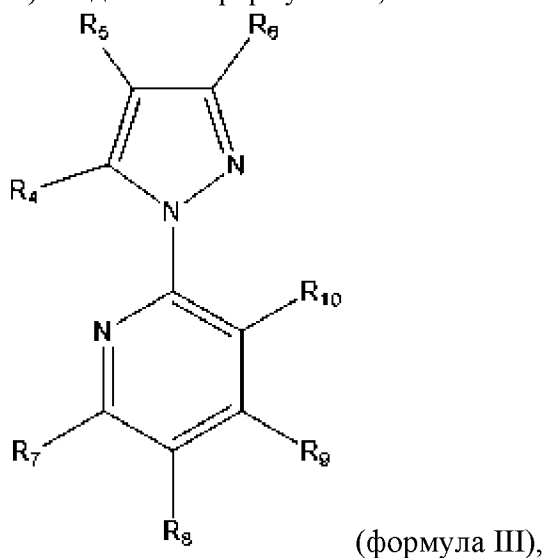
[0005] В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы VI,



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,



где R_4 представляет собой водород; и

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

B) карбонилсодержащее соединение;

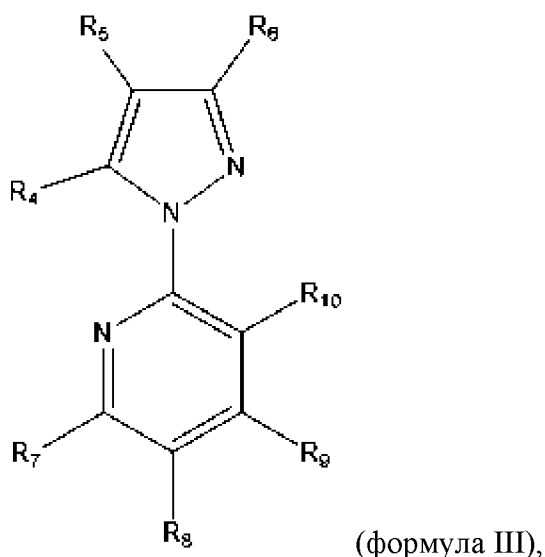
C) растворитель;

D) соединение, содержащее металл, и

E) необязательно добавку; и

II) обеспечение реакции в смеси.

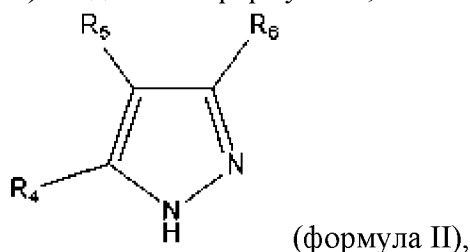
[0006] В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы III,



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

A) соединение формулы II,



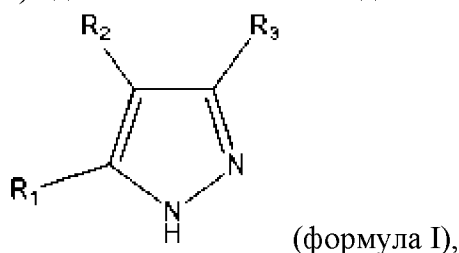
где каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из водорода и галогена;

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

i) формирование смеси, содержащей

a) одно или несколько соединений формулы I,



где каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из галогена и водорода; и

где по меньшей мере два из R_1 , R_2 и R_3 представляют собой галоген;

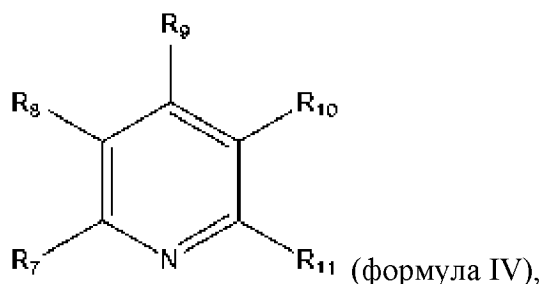
b) необязательно дегалогенирующий реагент;

c) восстановитель и

d) растворитель; и

ii) обеспечение реакции в смеси;

B) соединение формулы IV,



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

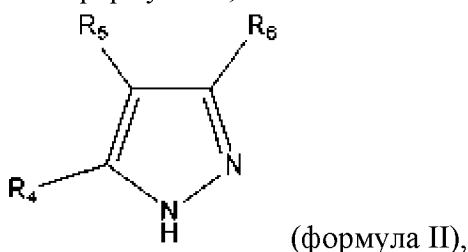
C) растворитель;

D) неорганическое основание и

E) необязательно добавку; и

II) обеспечение реакции в смеси.

[0007] В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы II,

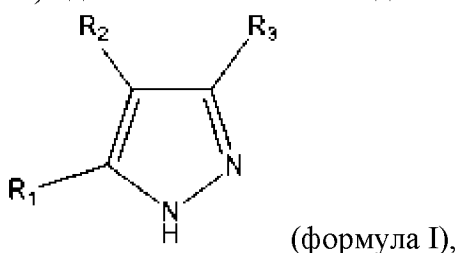


где каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из водорода и галогена; и

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

I) формирование смеси, содержащей

A) одно или несколько соединений формулы I,



где каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо выбран из галогена и водорода;

где по меньшей мере два из R₁, R₂ и R₃ представляют собой галоген; и

где одно или несколько соединений формулы I получены в соответствии со способом, включающим

i) формирование смеси, содержащей

a) пиразол или производное пиразола;

b) галогенирующий реагент;

c) воду и

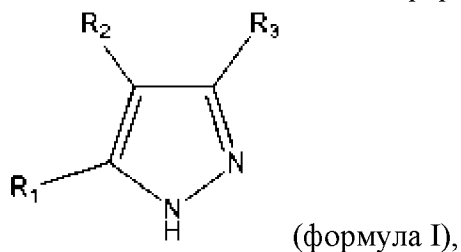
d) необязательно неорганическое основание; и

ii) обеспечение реакции в смеси;

B) необязательно дегалогенирующий реагент;

- С) восстановитель и
- Д) растворитель; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

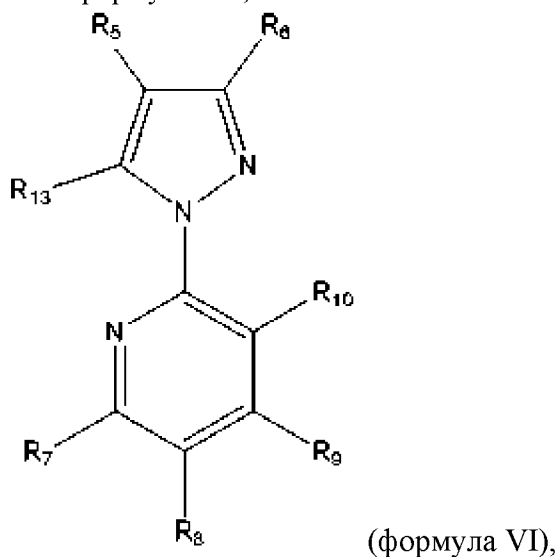
[0008] В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения одного или нескольких соединений формулы I,



где каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из галогена и водорода; и
 где по меньшей мере два из R_1 , R_2 и R_3 представляют собой галоген, при этом способ включает

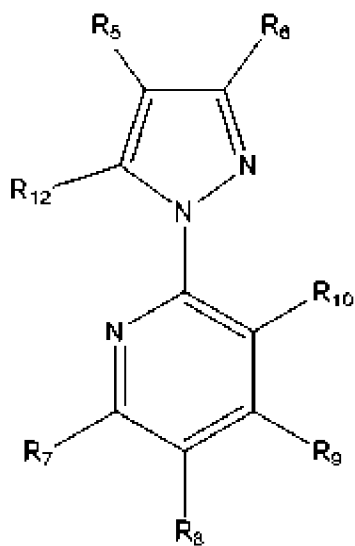
- I) формирование смеси, содержащей
 - А) пиразол или производное пиразола;
 - В) галогенирующий реагент;
 - С) воду и
 - Д) необязательно неорганическое основание; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

[0009] В одном аспекте в данном документе предусмотрен 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
 - А) соединение формулы V,



(формула V),

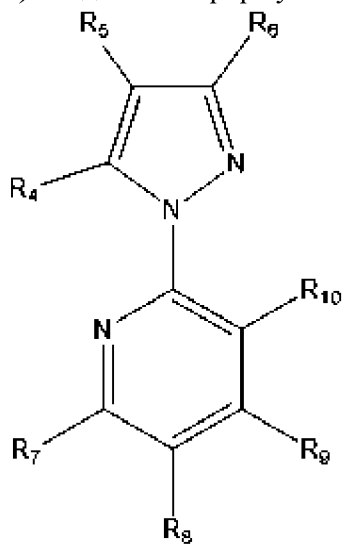
где каждый из R_5 - R_{10} независимо выбран из водорода и галогена;

R_{12} 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 R_4 представляет собой водород; и

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

b) растворитель;

c) органическое соединение;

d) соединение, содержащее металл, и

e) необязательно добавку; и

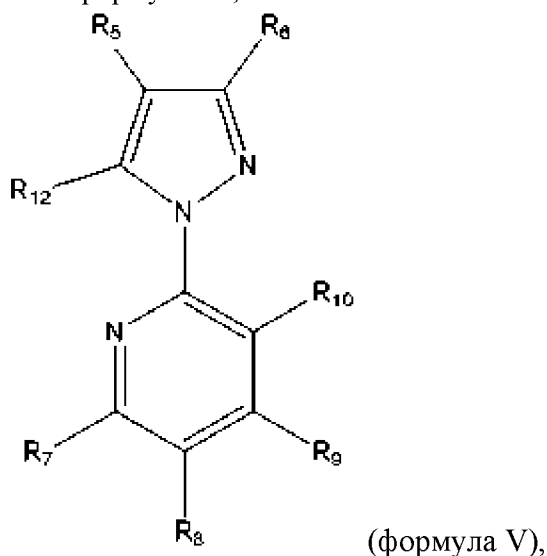
ii) обеспечение реакции в смеси; и

B) гидроксид металла; и

II) обеспечение реакции в смеси и

III) добавление кислоты в смесь.

[0010] В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы V,

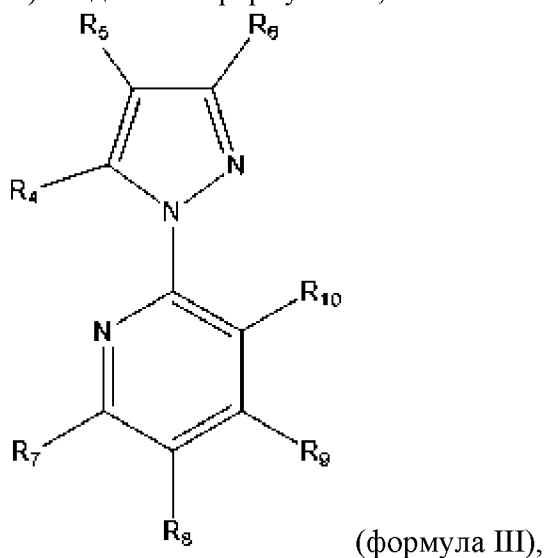


где каждый из R_5 - R_{10} независимо выбран из водорода и галогена;

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

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы III,



где R_4 представляет собой водород; и

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

B) растворитель;

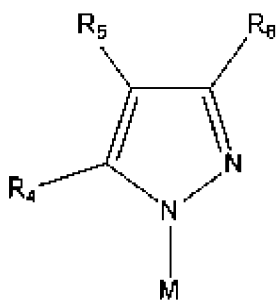
C) органическое соединение;

D) соединение, содержащее металл, и

E) необязательно добавку; и

II) обеспечение реакции в смеси.

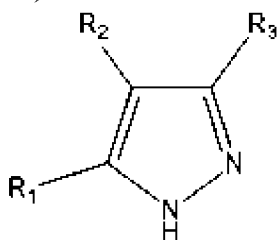
[0011] В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы II-A,



(формула II-A),

где M выбран из щелочных металлов и щелочно-земельных металлов;
каждый из 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) одно или несколько соединений формулы I,

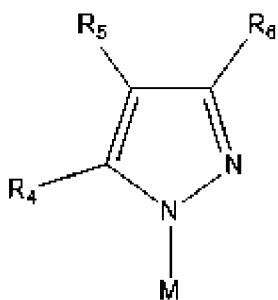


(формула I),

где каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из галогена и водорода;
где по меньшей мере два из R_1 , R_2 и R_3 представляют собой галоген; и
где одно или несколько соединений формулы I получены в соответствии со способом, включающим

- i) формирование смеси, содержащей
a) пиразол или производное пиразола;
b) галогенирующий реагент;
c) воду и
d) необязательно неорганическое основание; и
ii) обеспечение реакции в смеси;
B) необязательно дегалогенирующий реагент;
C) восстановитель и
D) растворитель; и
II) обеспечение реакции в смеси.

[0012] В одном аспекте в данном документе предусмотрено соединение формулы II-A,



(формула II-A),

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

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0013] 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.

[0014] 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.

[0015] 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".

[0016] 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".

[0017] 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).

[0018] 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.

[0019] Применяемый в данном документе термин "приблизительно" означает плюс или минус 10% от указанного значения.

[0020] 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.

[0021] 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.

[0022] Термин "органическое основание" включает без ограничения аминоксоединения (например, первичные, вторичные и третичные амины), гетероциклы, в том числе азотсодержащие гетероциклы, и гидроксид аммония.

[0023] 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.

[0024] Термин "галогенирующий реагент" включает без ограничения галогены и неорганические соединения, такие как, например, бром, NBS и 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоин.

[0025] 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.

[0026] 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.

[0027] Термин "простой эфир" включает без ограничения функциональную группу, содержащую простую эфирную связь (C-O-C).

[0028] Термин "нитрил" включает без ограничения функциональную группу, содержащую нитрильную связь ($\text{-C}\equiv\text{N}$).

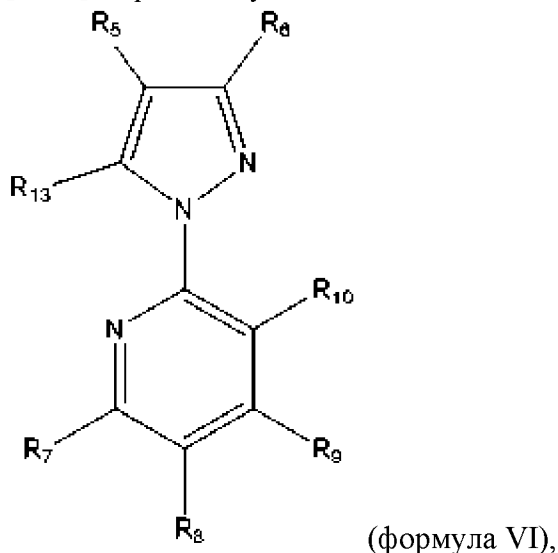
[0029] Термин "карбоновая кислота" включает без ограничения функциональную группу, содержащую карбоксильную связь (C(=O)-OH).

[0030] Термин "органическая кислота" включает без ограничения функциональную группу, которая придает кислотность и состоит из атомов, выбранных из углерода, азота, кислорода, и водорода.

[0031] 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.

[0032] Варианты осуществления настоящего изобретения включают следующее.

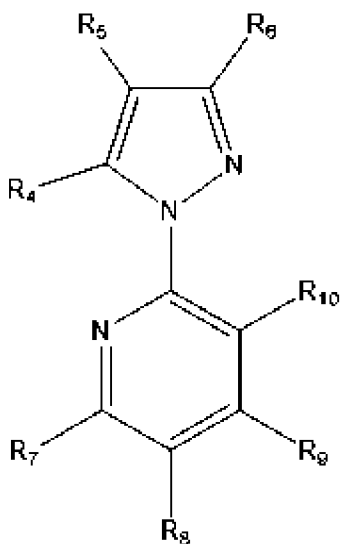
[0033] Вариант осуществления 1. Способ получения соединения формулы VI,



где каждый из $\text{R}_5\text{-R}_{10}$ 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; и
каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена;

В) карбонилсодержащее соединение;

С) растворитель;

Д) соединение, содержащее металл, и

Е) необязательно добавку; и

II) обеспечение реакции в смеси.

[0034] Вариант осуществления 2. Способ по варианту осуществления 1, где соединение, содержащее металл, выбрано из реагента Гриньяра и литийсодержащего соединения.

[0035] Вариант осуществления 3. Способ по варианту осуществления 2, где реагент Гриньяра выбран из MeMgCl, iPrMgCl, iPrMgBr, EtMgCl, iPr₂NMgCl, iPr₂NMgBr, Et₂NMgCl, TMPMgCl, TMPMgCl•LiCl, iPr₂NMgCl•LiCl, iPr₂NMgBr•LiCl и их комбинаций.

[0036] Вариант осуществления 4. Способ по варианту осуществления 3, где реагент Гриньяра представляет собой iPr₂NMgCl.

[0037] Вариант осуществления 5. Способ по варианту осуществления 2, где литийсодержащее соединение выбрано из LDA, nBuLi и их комбинаций.

[0038] Вариант осуществления 6. Способ по варианту осуществления 1, где растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.

[0039] Вариант осуществления 7. Способ по варианту осуществления 6, где растворитель представляет собой THF.

[0040] Вариант осуществления 8. Способ по варианту осуществления 1, где карбонилсодержащее соединение выбрано из диметилкарбоната, N, N-диметилацетамида, диоксида углерода и их комбинаций.

[0041] Вариант осуществления 9. Способ по варианту осуществления 8, где карбонилсодержащее соединение представляет собой диоксид углерода.

[0042] Вариант осуществления 10. Способ по варианту осуществления 1, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 60°C.

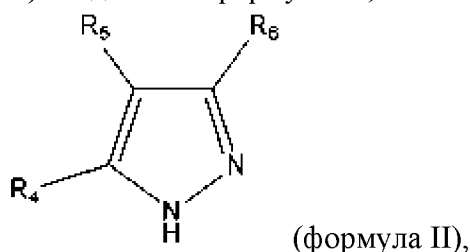
[0043] Вариант осуществления 11. Способ по варианту осуществления 10, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 30°C.

[0044] Вариант осуществления 12. Способ по варианту осуществления 1, где каждый из R₅ и R₆ формулы III независимо представляет собой водород.

[0045] Вариант осуществления 13. Способ по варианту осуществления 1, где соединение формулы III получают в соответствии со способом, включающим

I) формирование смеси, содержащей

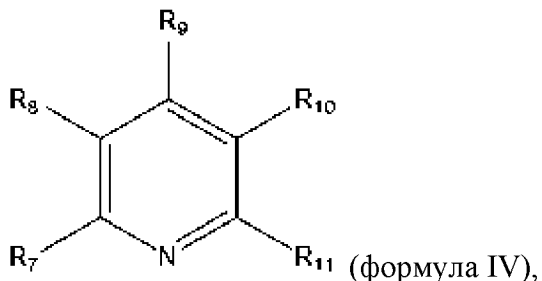
A) соединение формулы II,



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;

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.

[0046] Вариант осуществления 14. Способ по варианту осуществления 13, где неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, порошкообразного гидроксида калия, карбоната калия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного трет-бутоксид калия и их комбинаций.

[0047] Вариант осуществления 15. Способ по варианту осуществления 13, где растворитель выбран из толуола, N, N-диметилформамида, N, N-диметилацетамида, N-метил-2-пирролидона, ацетонитрила и их комбинаций.

[0048] Вариант осуществления 16. Способ по варианту осуществления 13, где добавка выбрана из йодида калия, катализатора фазового переноса и их комбинаций.

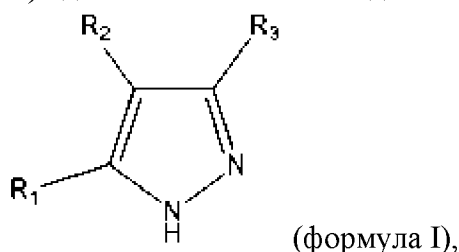
[0049] Вариант осуществления 17. Способ по варианту осуществления 16, где катализатор фазового переноса выбран из бутиламмония хлорида, тетрабутиламмония бромид, аликват-336, 18-краун-6 и их комбинаций.

[0050] Вариант осуществления 18. Способ по варианту осуществления 13, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 100°C до приблизительно 200°C.

[0051] Вариант осуществления 19. Способ по варианту осуществления 13, где соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим

I) формирование смеси, содержащей

A) одно или несколько соединений формулы I,



где каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из галогена и водорода; и

где по меньшей мере два из R_1 , R_2 и R_3 представляют собой галоген;

B) необязательно дегалогенирующий реагент;

C) восстановитель и

D) растворитель; и

II) обеспечение реакции в смеси.

[0052] Вариант осуществления 20. Способ по варианту осуществления 19, где растворитель выбран из уксусной кислоты, воды, толуола, N, N-диметилформамида, N, N-диметилацетамида и их комбинаций.

[0053] Вариант осуществления 21. Способ по варианту осуществления 19, где восстановитель выбран из сульфита натрия, бисульфита натрия, гипосульфита натрия, тиосульфата натрия, гидросульфида натрия, сульфата натрия и их комбинаций.

[0054] Вариант осуществления 22. Способ по варианту осуществления 19, где дегалогенирующий реагент выбран из йодида натрия, йода, йодида калия, тетра-н-бутиламмония йодида и их комбинаций.

[0055] Вариант осуществления 23. Способ по варианту осуществления 19, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 100°C до приблизительно 180°C.

[0056] Вариант осуществления 24. Способ по варианту осуществления 19, где одно или несколько соединений формулы I получают в соответствии со способом, включающим

I) формирование смеси, содержащей

- А) пиразол или производное пиразола;
 - В) галогенирующий реагент;
 - С) воду и
 - Д) необязательно неорганическое основание; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

[0057] Вариант осуществления 25. Способ по варианту осуществления 24, где галогенирующий реагент включает

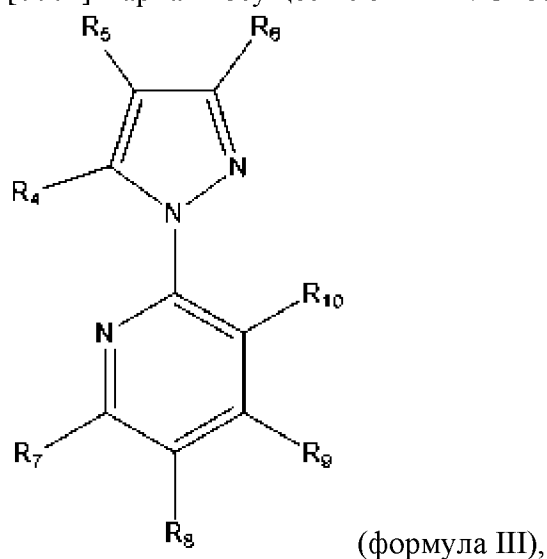
- А) реагент, выбранный из бромоводорода, брома, N-бромсукцинимиды, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, бромида натрия, бромида калия и их комбинаций; и
- В) необязательно перекись водорода.

[0058] Вариант осуществления 26. Способ по варианту осуществления 24, где неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного ацетата натрия и их комбинаций.

[0059] Вариант осуществления 27. Способ по варианту осуществления 24, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 70°C.

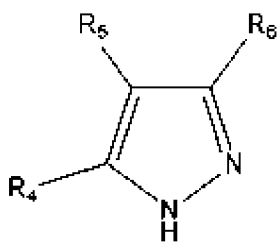
[0060] Вариант осуществления 28. Способ по варианту осуществления 24, где галогенирующий реагент представляет собой смесь приблизительно 1 части по весу перекиси водорода и приблизительно 2 частей по весу бромоводорода.

[0061] Вариант осуществления 29. 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,



(формула II),

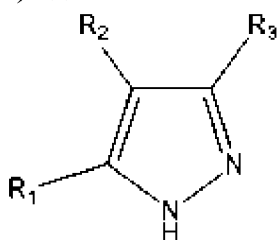
где каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из водорода и галогена;

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

i) формирование смеси, содержащей

a) одно или несколько соединений формулы I,



(формула I),

где каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из галогена и водорода; и

где по меньшей мере два из R_1 , R_2 и R_3 представляют собой галоген;

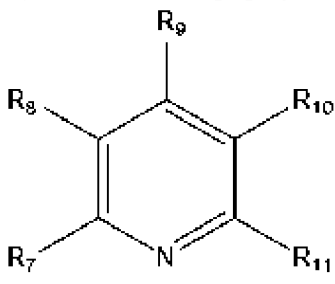
b) необязательно дегалогенирующий реагент;

c) восстановитель и

d) растворитель; и

ii) 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.

[0062] Вариант осуществления 30. Способ по варианту осуществления 29, где неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, порошкообразного гидроксида калия, карбоната калия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного трет-бутоксид калия и их комбинаций.

[0063] Вариант осуществления 31. Способ по варианту осуществления 29, где растворитель С) выбран из толуола, N, N-диметилформамида, N, N-диметилацетамида, N-метил-2-пирролидона, ацетонитрила и их комбинаций.

[0064] Вариант осуществления 32. Способ по варианту осуществления 29, где добавка выбрана из йодида калия, катализатора фазового переноса и их комбинаций.

[0065] Вариант осуществления 33. Способ по варианту осуществления 32, где катализатор фазового переноса выбран из бутиламмония хлорида, тетрабутиламмония бромида, аликат-336, 18-краун-6 и их комбинаций.

[0066] Вариант осуществления 34. Способ по варианту осуществления 29, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 100°C до приблизительно 200°C.

[0067] Вариант осуществления 35. Способ по варианту осуществления 29, где растворитель d) выбран из уксусной кислоты, воды, толуола, N, N-диметилформамида, N, N-диметилацетамида и их комбинаций.

[0068] Вариант осуществления 36. Способ по варианту осуществления 29, где восстановитель выбран из сульфита натрия, бисульфита натрия, гипосульфита натрия, тиосульфата натрия, гидросульфида натрия, сульфата натрия и их комбинаций.

[0069] Вариант осуществления 37. Способ по варианту осуществления 29, где дегалогенирующий реагент выбран из йодида натрия, йода, йодида калия, тетра-н-бутиламмония йодида и их комбинаций.

[0070] Вариант осуществления 38. Способ по варианту осуществления 29, 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.

[0071] Вариант осуществления 39. Способ по варианту осуществления 29, где одно или несколько соединений формулы I получают в соответствии со способом, включающим

- I) формирование смеси, содержащей
 - A) пиразол или производное пиразола;
 - B) галогенирующий реагент;
 - C) воду и
 - D) необязательно неорганическое основание; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

[0072] Вариант осуществления 40. Способ по варианту осуществления 39, где галогенирующий реагент включает

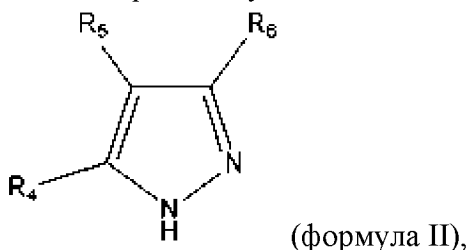
- A) реагент, выбранный из бромоводорода, брома, N-бромсукцинимиды, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, бромида натрия, бромида калия и их комбинаций; и
- B) необязательно перекись водорода.

[0073] Вариант осуществления 41. Способ по варианту осуществления 39, где неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного ацетата натрия и их комбинаций.

[0074] Вариант осуществления 42. Способ по варианту осуществления 39, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 70°C.

[0075] Вариант осуществления 43. Способ по варианту осуществления 39, где галогенирующий реагент представляет собой смесь приблизительно 1 части по весу перекиси водорода и приблизительно 2 частей по весу бромоводорода.

[0076] Вариант осуществления 44. Способ получения соединения формулы II,

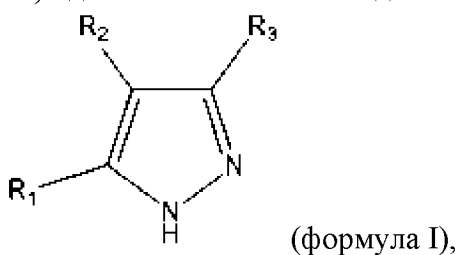


где каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из водорода и галогена; и

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

I) формирование смеси, содержащей

A) одно или несколько соединений формулы I,



где каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо выбран из галогена и водорода;

где по меньшей мере два из R₁, R₂ и R₃ представляют собой галоген; и

где одно или несколько соединений формулы I получены в соответствии со способом, включающим

i) формирование смеси, содержащей

a) пиразол или производное пиразола;

b) галогенирующий реагент;

c) воду и

d) необязательно неорганическое основание; и

ii) обеспечение реакции в смеси;

B) необязательно дегалогенирующий реагент;

C) восстановитель и

D) растворитель; и

II) обеспечение реакции в смеси.

[0077] Вариант осуществления 45. Способ по варианту осуществления 44, где растворитель выбран из уксусной кислоты, воды, толуола, N, N-диметилформамида, N, N-диметилацетамида и их комбинаций.

[0078] Вариант осуществления 46. Способ по варианту осуществления 44, где восстановитель выбран из сульфита натрия, бисульфита натрия, гипосульфита натрия, тиосульфата натрия, гидросульфида натрия, сульфата натрия и их комбинаций.

[0079] Вариант осуществления 47. Способ по варианту осуществления 44, где дегалогенирующий реагент выбран из йодида натрия, йода, йодида калия, тетра-н-бутиламмония йодида и их комбинаций.

[0080] Вариант осуществления 48. Способ по варианту осуществления 44, 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.

[0081] Вариант осуществления 49. Способ по варианту осуществления 44, где галогенирующий реагент включает

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

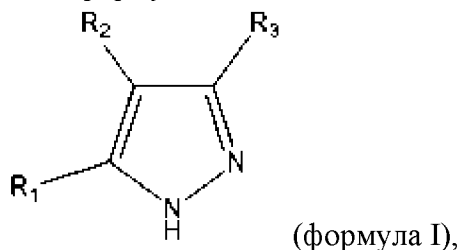
В) необязательно перекись водорода.

[0082] Вариант осуществления 50. Способ по варианту осуществления 44, где неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного ацетата натрия и их комбинаций.

[0083] Вариант осуществления 51. Способ по варианту осуществления 44, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 70°C.

[0084] Вариант осуществления 52. Способ по варианту осуществления 44, где галогенирующий реагент представляет собой смесь приблизительно 1 части по весу перекиси водорода и приблизительно 2 частей по весу бромоводорода.

[0085] Вариант осуществления 53. Способ получения одного или нескольких соединений формулы I,



где каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо выбран из галогена и водорода; и

где по меньшей мере два из R₁, R₂ и R₃ представляют собой галоген, при этом способ включает

I) формирование смеси, содержащей

А) пирозол или производное пирозола;

В) галогенирующий реагент;

С) воду и

Д) необязательно неорганическое основание; и

II) обеспечение реакции в смеси.

[0086] Вариант осуществления 54. Способ по варианту осуществления 53, где галогенирующий реагент включает

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

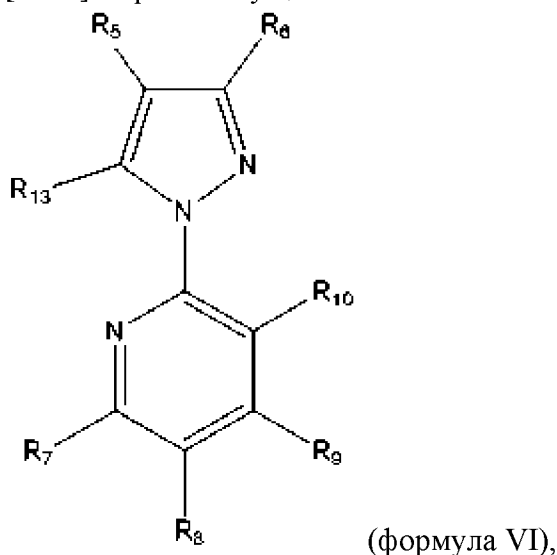
В) необязательно перекись водорода.

[0087] Вариант осуществления 55. Способ по варианту осуществления 53, где неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного ацетата натрия и их комбинаций.

[0088] Вариант осуществления 56. Способ по варианту осуществления 53, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 70°C.

[0089] Вариант осуществления 57. Способ по варианту осуществления 53, где галогенирующий реагент представляет собой смесь приблизительно 1 части по весу перекиси водорода и приблизительно 2 частей по весу бромоводорода.

[0090] Вариант осуществления 58. Способ получения соединения формулы VI,

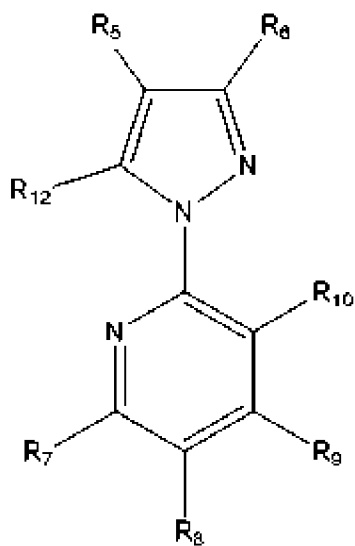


где каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена; и

R₁₃ представляет собой органическую кислоту, при этом способ включает

I) формирование смеси, содержащей

А) соединение формулы V,



(формула V),

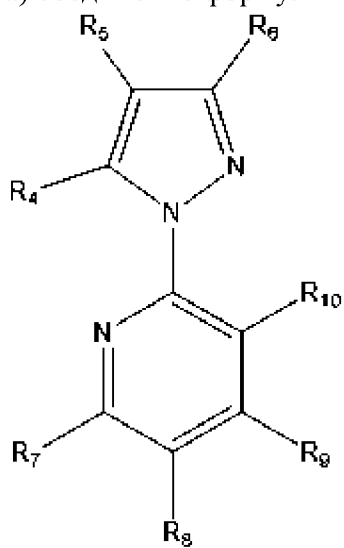
где каждый из R_5 - R_{10} независимо выбран из водорода и галогена;

R_{12} 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 R_4 представляет собой водород; и

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

b) растворитель;

c) органическое соединение;

d) соединение, содержащее металл, и

e) необязательно добавку; и

ii) обеспечение реакции в смеси; и

B) гидроксид металла; и

II) обеспечение реакции в смеси и

III) добавление кислоты в смесь.

[0091] Вариант осуществления 59. Способ по варианту осуществления 58, где гидроксид металла выбран из гидроксида щелочного металла, гидроксида щелочно-земельного металла и их комбинаций.

[0092] Вариант осуществления 60. Способ по варианту осуществления 59, где гидроксид щелочного металла выбран из гидроксида лития, гидроксида натрия и гидроксида калия.

[0093] Вариант осуществления 61. Способ по варианту осуществления 59, где гидроксид щелочно-земельного металла выбран из гидроксида кальция и гидроксида бария.

[0094] Вариант осуществления 62. Способ по варианту осуществления 58, 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.

[0095] Вариант осуществления 63. Способ по варианту осуществления 58, где соединение, содержащее металл, выбрано из реагента Гриньяра и литийсодержащего соединения.

[0096] Вариант осуществления 64. Способ по варианту осуществления 63, где реагент Гриньяра выбран из MeMgCl , iPrMgCl , iPrMgBr , EtMgCl , iPr_2NMgCl , iPr_2NMgBr , Et_2NMgCl , TMPMgCl , $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, $\text{iPr}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$, $\text{iPr}_2\text{NMgBr}\cdot\text{LiCl}$ и их комбинаций.

[0097] Вариант осуществления 65. Способ по варианту осуществления 64, где реагент Гриньяра представляет собой iPr_2NMgCl .

[0098] Вариант осуществления 66. Способ по варианту осуществления 63, где литийсодержащее соединение выбрано из LDA , nBuLi и их комбинаций.

[0099] Вариант осуществления 67. Способ по варианту осуществления 58, где растворитель выбран из THF , толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.

[0100] Вариант осуществления 68. Способ по варианту осуществления 67, где растворитель представляет собой THF .

[0101] Вариант осуществления 69. Способ по варианту осуществления 58, где органическое соединение выбрано из диметилкарбоната, N,N -диметилацетамида и их комбинаций.

[0102] Вариант осуществления 70. Способ по варианту осуществления 69, где органическое соединение представляет собой диметилкарбонат.

[0103] Вариант осуществления 71. Способ по варианту осуществления 58, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 60°C.

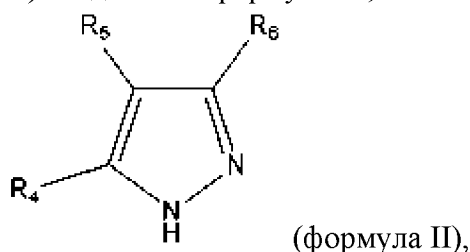
[0104] Вариант осуществления 72. Способ по варианту осуществления 71, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 30°C.

[0105] Вариант осуществления 73. Способ по варианту осуществления 58, где каждый из R_5 и R_6 формулы III независимо представляет собой водород.

[0106] Вариант осуществления 74. Способ по варианту осуществления 58, где соединение формулы III получают в соответствии со способом, включающим

I) формирование смеси, содержащей

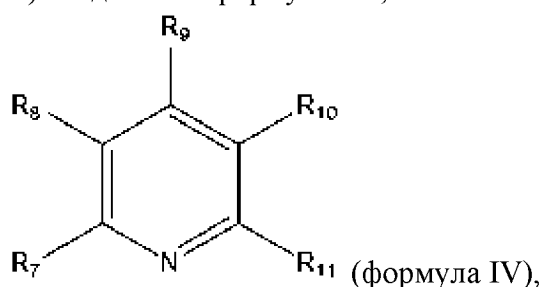
A) соединение формулы II,



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;

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.

[0107] Вариант осуществления 75. Способ по варианту осуществления 74, где неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, порошкообразного гидроксида калия, карбоната калия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного трет-бутоксид калия и их комбинаций.

[0108] Вариант осуществления 76. Способ по варианту осуществления 74, где растворитель выбран из толуола, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, N-метил-2-пирролидона, ацетонитрила и их комбинаций.

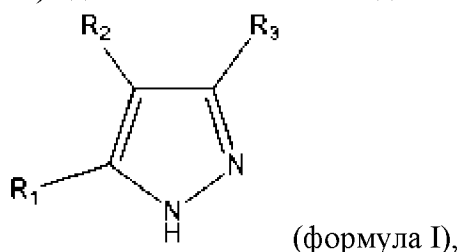
[0109] Вариант осуществления 77. Способ по варианту осуществления 74, где добавка выбрана из йодида калия, катализатора фазового переноса и их комбинаций.

[0110] Вариант осуществления 78. Способ по варианту осуществления 77, где катализатор фазового переноса выбран из бутиламмония хлорида, тетрабутиламмония бромид, аликват-336, 18-краун-6 и их комбинаций.

[0111] Вариант осуществления 79. Способ по варианту осуществления 74, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 100°C до приблизительно 200°C.

[0112] Вариант осуществления 80. Способ по варианту осуществления 74, где соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим

- I) формирование смеси, содержащей
 - A) одно или несколько соединений формулы I,



где каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из галогена и водорода; и

где по меньшей мере два из R_1 , R_2 и R_3 представляют собой галоген;

B) необязательно дегалогенирующий реагент;

C) восстановитель и

D) растворитель; и

II) обеспечение реакции в смеси.

[0113] Вариант осуществления 81. Способ по варианту осуществления 80, где растворитель выбран из уксусной кислоты, воды, толуола, N, N-диметилформамида, N, N-диметилацетамида и их комбинаций.

[0114] Вариант осуществления 82. Способ по варианту осуществления 80, где восстановитель выбран из сульфита натрия, бисульфита натрия, гипосульфита натрия, тиосульфата натрия, гидросульфида натрия, сульфата натрия и их комбинаций.

[0115] Вариант осуществления 83. Способ по варианту осуществления 80, где дегалогенирующий реагент выбран из йодида натрия, йода, йодида калия, тетра-н-бутиламмония йодида и их комбинаций.

[0116] Вариант осуществления 84. Способ по варианту осуществления 80, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 100°C до приблизительно 180°C.

[0117] Вариант осуществления 85. Способ по варианту осуществления 80, где одно или несколько соединений формулы I получают в соответствии со способом, включающим

- I) формирование смеси, содержащей
 - A) пиразол или производное пиразола;
 - B) галогенирующий реагент;
 - C) воду и
 - D) необязательно неорганическое основание; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

[0118] Вариант осуществления 86. Способ по варианту осуществления 85, где галогенирующий реагент включает

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

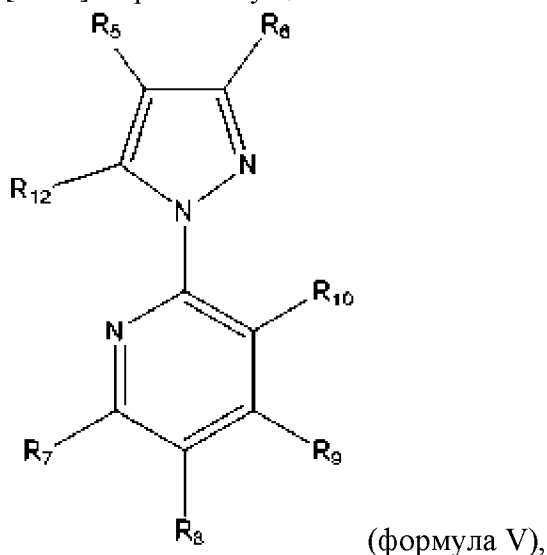
В) необязательно перекись водорода.

[0119] Вариант осуществления 87. Способ по варианту осуществления 85, где неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного ацетата натрия и их комбинаций.

[0120] Вариант осуществления 88. Способ по варианту осуществления 85, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 70°C.

[0121] Вариант осуществления 89. Способ по варианту осуществления 85, где галогенирующий реагент представляет собой смесь приблизительно 1 части по весу перекиси водорода и приблизительно 2 частей по весу бромоводорода.

[0122] Вариант осуществления 90. Способ получения соединения формулы V,

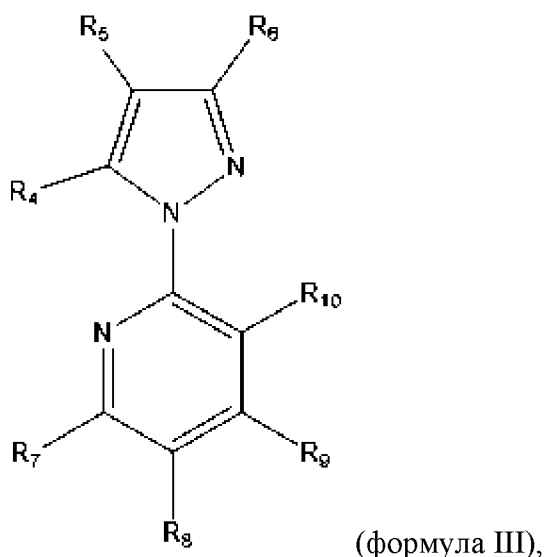


где каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена;

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

I) формирование смеси, содержащей

А) соединение формулы III,



где R₄ представляет собой водород; и
каждый из R₅-R₁₀ независимо выбран из водорода и галогена;

B) растворитель;

C) органическое соединение;

D) соединение, содержащее металл, и

E) необязательно добавку; и

II) обеспечение реакции в смеси.

[0123] Вариант осуществления 91. Способ по варианту осуществления 90, где соединение, содержащее металл, выбрано из реагента Гриньяра и литийсодержащего соединения.

[0124] Вариант осуществления 92. Способ по варианту осуществления 91, где реагент Гриньяра выбран из MeMgCl, iPrMgCl, iPrMgBr, EtMgCl, iPr₂NMgCl, iPr₂NMgBr, Et₂NMgCl, TMPMgCl, TMPMgCl•LiCl, iPr₂NMgCl•LiCl, iPr₂NMgBr•LiCl и их комбинаций.

[0125] Вариант осуществления 93. Способ по варианту осуществления 92, где реагент Гриньяра представляет собой iPr₂NMgCl.

[0126] Вариант осуществления 94. Способ по варианту осуществления 91, где литийсодержащее соединение выбрано из LDA, nBuLi и их комбинаций.

[0127] Вариант осуществления 95. Способ по варианту осуществления 90, где растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.

[0128] Вариант осуществления 96. Способ по варианту осуществления 95, где растворитель представляет собой THF.

[0129] Вариант осуществления 97. Способ по варианту осуществления 90, где органическое соединение выбрано из диметилкарбоната, N, N-диметилацетамида и их комбинаций.

[0130] Вариант осуществления 98. Способ по варианту осуществления 97, где органическое соединение представляет собой диметилкарбонат.

[0131] Вариант осуществления 99. Способ по варианту осуществления 90, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 60°C.

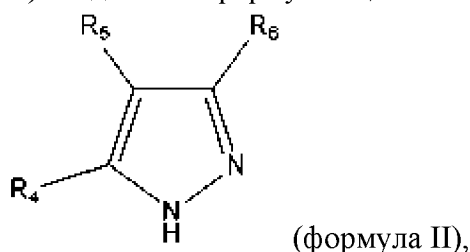
[0132] Вариант осуществления 100. Способ по варианту осуществления 99, где стадию II) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 30°C.

[0133] Вариант осуществления 101. Способ по варианту осуществления 90, где каждый из R₅ и R₆ формулы III независимо представляет собой водород.

[0134] Вариант осуществления 102. Способ по варианту осуществления 90, где соединение формулы III получают в соответствии со способом, включающим

I) формирование смеси, содержащей

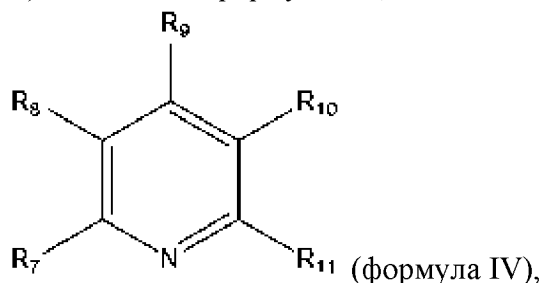
A) соединение формулы II,



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;

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.

[0135] Вариант осуществления 103. Способ по варианту осуществления 102, где неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, порошкообразного гидроксида калия, карбоната калия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного трет-бутоксид калия и их комбинаций.

[0136] Вариант осуществления 104. Способ по варианту осуществления 102, где растворитель выбран из толуола, N, N-диметилформамида, N, N-диметилацетамида, N-метил-2-пирролидона, ацетонитрила и их комбинаций.

[0137] Вариант осуществления 105. Способ по варианту осуществления 102, где добавка выбрана из йодида калия, катализатора фазового переноса и их комбинаций.

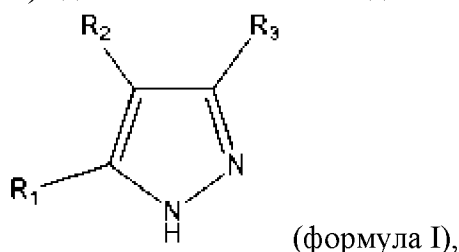
[0138] Вариант осуществления 106. Способ по варианту осуществления 105, где катализатор фазового переноса выбран из бутиламмония хлорида, тетрабутиламмония бромид, аликват-336, 18-краун-6 и их комбинаций.

[0139] Вариант осуществления 107. Способ по варианту осуществления 102, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 100°C до приблизительно 200°C.

[0140] Вариант осуществления 108. Способ по варианту осуществления 102, где соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим

I) формирование смеси, содержащей

A) одно или несколько соединений формулы I,



где каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо выбран из галогена и водорода; и

где по меньшей мере два из R₁, R₂ и R₃ представляют собой галоген;

B) необязательно дегалогенирующий реагент;

C) восстановитель и

D) растворитель; и

II) обеспечение реакции в смеси.

[0141] Вариант осуществления 109. Способ по варианту осуществления 108, где растворитель выбран из уксусной кислоты, воды, толуола, N, N-диметилформамида, N, N-диметилацетамида и их комбинаций.

[0142] Вариант осуществления 110. Способ по варианту осуществления 108, где восстановитель выбран из сульфита натрия, бисульфита натрия, гипосульфита натрия, тиосульфата натрия, гидросульфида натрия, сульфата натрия и их комбинаций.

[0143] Вариант осуществления 111. Способ по варианту осуществления 108, где дегалогенирующий реагент выбран из йодида натрия, йода, йодида калия, тетра-н-бутиламмония йодида и их комбинаций.

[0144] Вариант осуществления 112. Способ по варианту осуществления 108, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 100°C до приблизительно 180°C.

[0145] Вариант осуществления 113. Способ по варианту осуществления 108, где одно или несколько соединений формулы I получают в соответствии со способом, включающим

I) формирование смеси, содержащей

- A) пиразол или производное пиразола;
 - B) галогенирующий реагент;
 - C) воду и
 - D) необязательно неорганическое основание; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

[0146] Вариант осуществления 114. Способ по варианту осуществления 113, где галогенирующий реагент включает

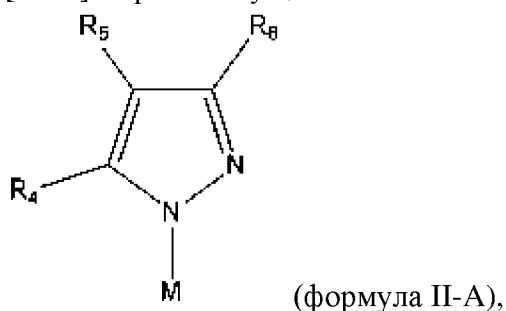
- A) реагент, выбранный из бромоводорода, брома, N-бромсукцинимид, 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, бромида натрия, бромида калия и их комбинаций; и
- B) необязательно перекись водорода.

[0147] Вариант осуществления 115. Способ по варианту осуществления 113, где неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного ацетата натрия и их комбинаций.

[0148] Вариант осуществления 116. Способ по варианту осуществления 113, где стадию способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 70°C.

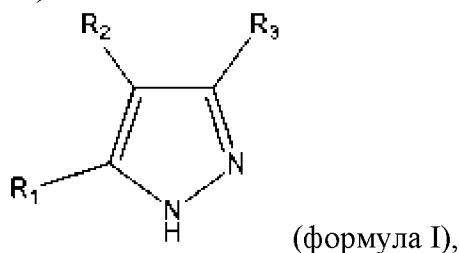
[0149] Вариант осуществления 117. Способ по варианту осуществления 113, где галогенирующий реагент представляет собой смесь приблизительно 1 части по весу перекиси водорода и приблизительно 2 частей по весу бромоводорода.

[0150] Вариант осуществления 118. Способ получения соединения формулы II-A,



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

- I) формирование смеси, содержащей
- A) одно или несколько соединений формулы I,



где каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо выбран из галогена и водорода;
 где по меньшей мере два из R₁, R₂ и R₃ представляют собой галоген; и

где одно или несколько соединений формулы I получены в соответствии со способом, включающим

- i) формирование смеси, содержащей
 - a) пиразол или производное пиразола;
 - b) галогенирующий реагент;
 - c) воду и
 - d) необязательно неорганическое основание; и
- ii) обеспечение реакции в смеси;
- B) необязательно дегалогенирующий реагент;
- C) восстановитель и
- D) растворитель; и
- II) обеспечение реакции в смеси.

[0151] Вариант осуществления 119. Способ по варианту осуществления 118, где растворитель выбран из уксусной кислоты, воды, толуола, N, N-диметилформамида, N, N-диметилацетамида и их комбинаций.

[0152] Вариант осуществления 120. Способ по варианту осуществления 118, где восстановитель выбран из сульфита натрия, бисульфита натрия, гипосульфита натрия, тиосульфата натрия, гидросульфита натрия, сульфата натрия и их комбинаций.

[0153] Вариант осуществления 121. Способ по варианту осуществления 118, где дегалогенирующий реагент выбран из йодида натрия, йода, йодида калия, тетра-н-бутиламмония йодида и их комбинаций.

[0154] Вариант осуществления 122. Способ по варианту осуществления 118, 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.

[0155] Вариант осуществления 123. Способ по варианту осуществления 118, где галогенирующий реагент включает

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

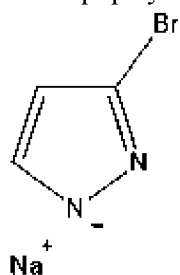
[0156] Вариант осуществления 124. Способ по варианту осуществления 118, где неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного ацетата натрия и их комбинаций.

[0157] Вариант осуществления 125. Способ по варианту осуществления 118, где стадию ii) способа, на которой обеспечивают реакцию в смеси, проводят при температуре реакции, находящейся в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 70°C.

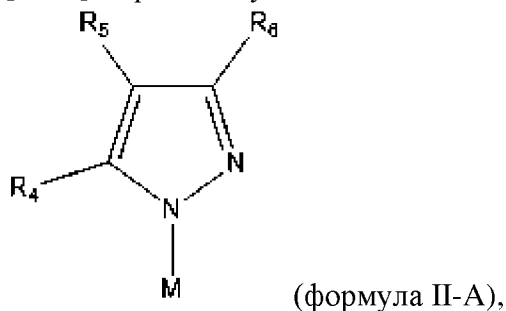
[0158] Вариант осуществления 126. Способ по варианту осуществления 118, где галогенирующий реагент представляет собой смесь приблизительно 1 части по весу перекиси водорода и приблизительно 2 частей по весу бромоводорода.

[0159] Вариант осуществления 127. Способ по варианту осуществления 118, где M выбран из лития, натрия, калия, кальция и магния.

[0160] Вариант осуществления 128. Способ по варианту осуществления 118, где соединение формулы II-A представляет собой

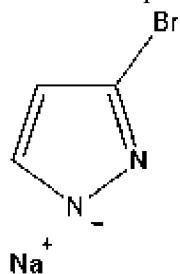


[0161] Вариант осуществления 129. Соединение формулы II-A,



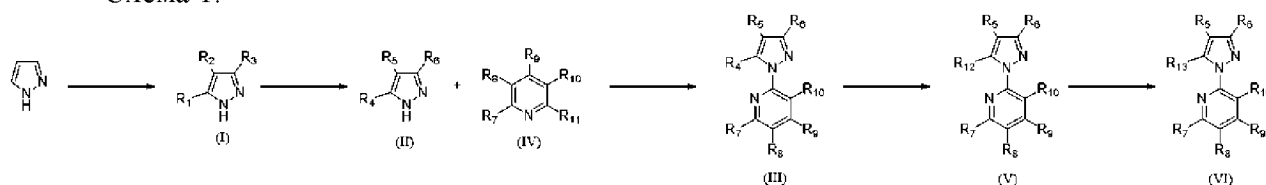
где M выбран из щелочных металлов и щелочно-земельных металлов;
каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из водорода и галогена; и
где по меньшей мере один из R₄, R₅ и R₆ представляет собой водород.

[0162] Вариант осуществления 130. Соединение по варианту осуществления 129, где соединение представляет собой



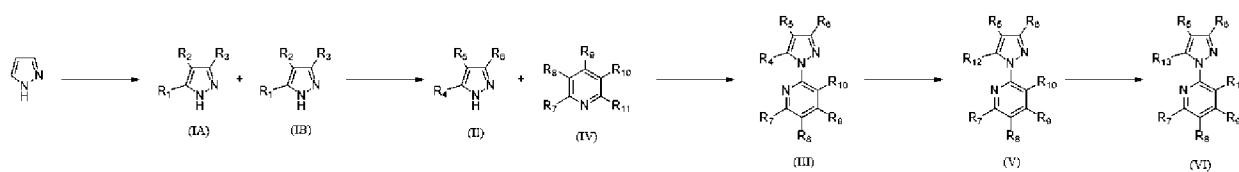
[0163] В одном аспекте соединение формулы VI получено в соответствии со способом, представленным на схеме 1. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

Схема 1.



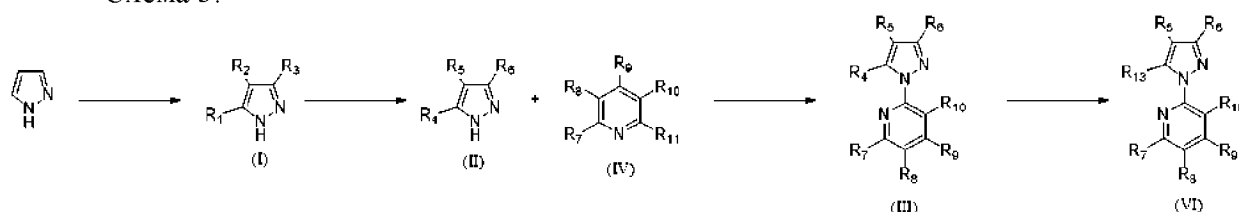
[0164] В одном аспекте соединение формулы VI получено в соответствии со способом, представленным на схеме 2. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании. Формула IA и формула IB представляют собой два различных соединения формулы I.

Схема 2.



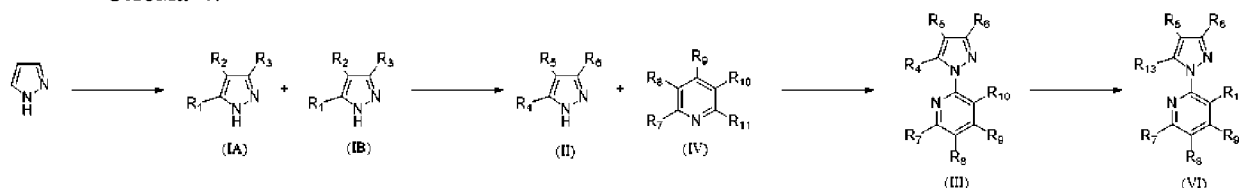
[0165] В одном аспекте соединение формулы VI получено в соответствии со способом, представленным на схеме 3. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

Схема 3.



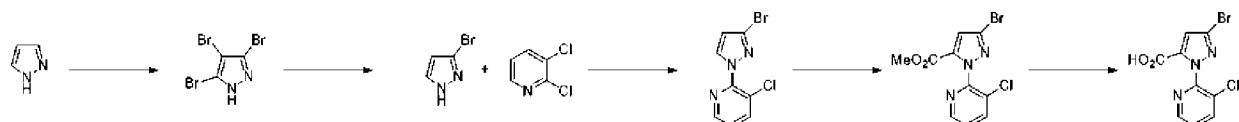
[0166] В одном аспекте соединение формулы VI получено в соответствии со способом, представленным на схеме 4. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании. Формула IA и формула IV представляют собой два различных соединения формулы I.

Схема 4.



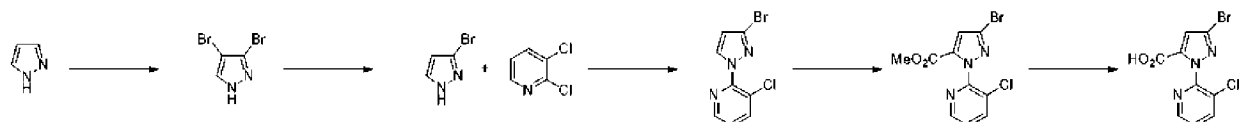
[0167] В одном аспекте 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновая кислота получена в соответствии со способом, представленным на схеме 5.

Схема 5.



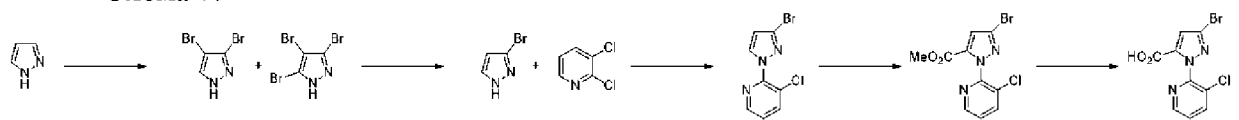
[0168] В одном аспекте 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновая кислота получена в соответствии со способом, представленным на схеме 6.

Схема 6.



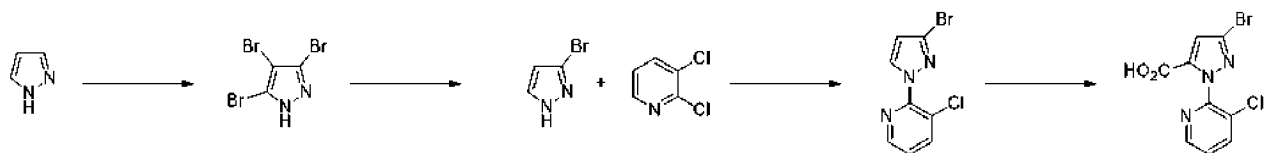
[0169] В одном аспекте 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновая кислота получена в соответствии со способом, представленным на схеме 7.

Схема 7.



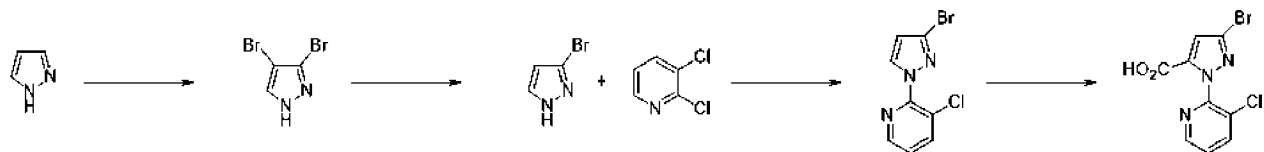
[0170] В одном аспекте 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновая кислота получена в соответствии со способом, представленным на схеме 8.

Схема 8.



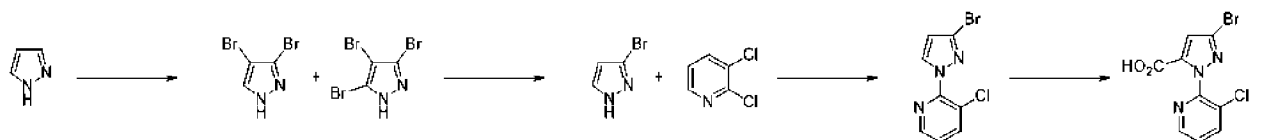
[0171] В одном аспекте 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновая кислота получена в соответствии со способом, представленным на схеме 9.

Схема 9.



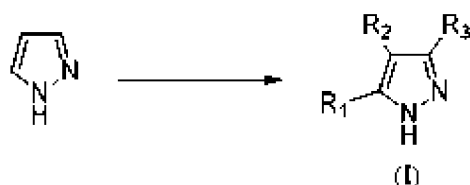
[0172] В одном аспекте 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновая кислота получена в соответствии со способом, представленным на схеме 10.

Схема 10.



[0173] В одном аспекте по меньшей мере одно отдельное соединение формулы I получено в соответствии со способом, представленным на схеме 11. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

Схема 11.

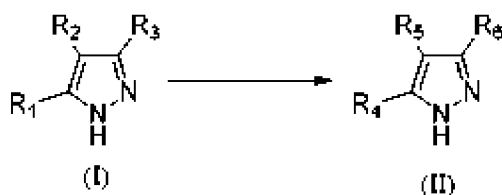


[0174] Данный аспект предусматривает обеспечение реакции пиразола с галогенирующим реагентом в воде и необязательно в присутствии неорганического основания. В одном варианте осуществления галогенирующий реагент выбран из перекиси водорода/HBr, брома (Br_2), N-бромсукцинимиды (NBS), 1,3-дибром-5,5-диметилгилгидантоина, перекиси водорода/NaBr, перекиси водорода/KBr, перекиси водорода/ Br_2 и их комбинаций. В другом варианте осуществления галогенирующий реагент представляет собой перекись водорода/HBr. В одном варианте осуществления неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, раствора гидроксида натрия, порошкообразного ацетата натрия и их комбинаций. В другом варианте осуществления основание отсутствует. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 40°C . В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от

приблизительно 0°C до 20°C. Относительные количества различных соединений формулы I, полученных с помощью реакции, можно регулировать в соответствии с соотношением перекись водорода/HBr. В одном варианте осуществления бромоводород, и перекись водорода, и пиразол присутствуют в соотношении в диапазоне от приблизительно 2 экв.: 2 экв.: 1 экв. до приблизительно 10 экв.: 2 экв.: 1 экв. В другом варианте осуществления бромоводород, и перекись водорода, и пиразол присутствуют в соотношении 4 экв.: 2 экв.: 1 экв. В одном варианте осуществления галогенирующий реагент представляет собой смесь приблизительно 1 части по весу перекиси водорода и приблизительно 1 части по весу бромоводорода. В другом варианте осуществления галогенирующий реагент представляет собой смесь приблизительно 1 части по весу перекиси водорода и приблизительно 2 частей по весу бромоводорода. В другом варианте осуществления галогенирующий реагент представляет собой смесь приблизительно 1 части по весу перекиси водорода и приблизительно 5 частей по весу бромоводорода.

[0175] В одном аспекте соединение формулы II получено в соответствии со способом, представленным на схеме 12. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

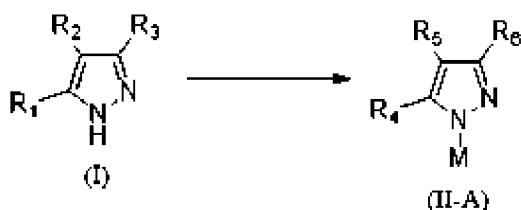
Схема 12.



[0176] Данный аспект предусматривает обеспечение реакции по меньшей мере одного отдельного соединения формулы I с дегалогенирующим реагентом в растворителе в присутствии восстановителя. В одном варианте осуществления растворитель выбран из воды, уксусной кислоты, толуола, N, N-диметилформамида (DMF), N, N-диметилацетамида (DMAc) и их комбинаций. В предпочтительном варианте осуществления растворитель представляет собой воду. В другом варианте осуществления дегалогенирующий реагент выбран из йодида натрия, йода, йодида калия, тетра-н-бутиламмония йодида (TBAI) и их комбинаций. В другом варианте осуществления дегалогенирующий реагент представляет собой йодид калия. В одном варианте осуществления восстановитель выбран из сульфита натрия, бисульфита натрия, гипосульфита натрия, тиосульфата натрия, гидросульфида натрия, сульфата натрия и их комбинаций. В другом варианте осуществления восстановитель представляет собой сульфит натрия. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 100°C до приблизительно 180°C. В другом предпочтительном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 160°C до приблизительно 180°C.

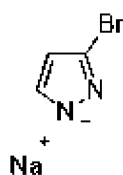
[0177] В одном аспекте соединение формулы II-A получено в соответствии со способом, представленным на схеме 13. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

Схема 13.



[0178] В одном варианте осуществления соединение формулы II-A представляет собой соль металла формулы II. В одном варианте осуществления связь между M и N представляет собой ионную связь. В одном варианте осуществления M выбран из щелочных металлов и щелочно-земельных металлов. В одном варианте осуществления M выбран из лития, натрия и калия. В другом варианте осуществления M представляет собой натрий. В другом варианте осуществления M выбран из кальция и магния.

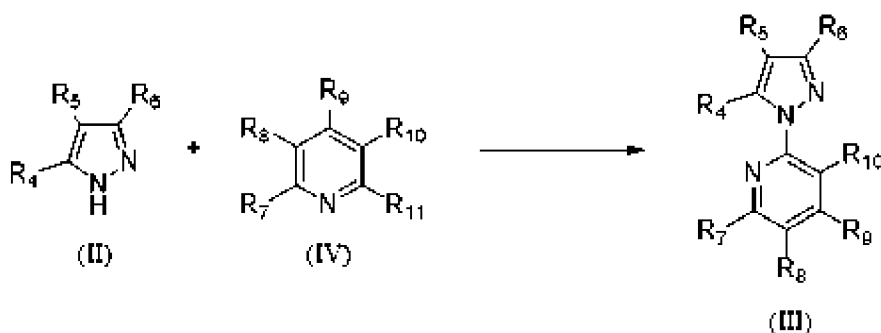
[0179] В одном варианте осуществления соединение формулы II-A представляет собой



[0180] Данный аспект предусматривает обеспечение реакции по меньшей мере одного отдельного соединения формулы I с дегалогенирующим реагентом в растворителе в присутствии восстановителя. В одном варианте осуществления растворитель выбран из воды, уксусной кислоты, толуола, N, N-диметилформамида (DMF), N, N-диметилацетамида (DMAc) и их комбинаций. В предпочтительном варианте осуществления растворитель представляет собой воду. В другом варианте осуществления дегалогенирующий реагент выбран из йодида натрия, йода, йодида калия, тетра-н-бутиламмония йодида (TBAI) и их комбинаций. В другом варианте осуществления дегалогенирующий реагент представляет собой йодид калия. В одном варианте осуществления восстановитель выбран из сульфита натрия, бисульфита натрия, гипосульфита натрия, тиосульфата натрия, гидросульфида натрия, сульфата натрия и их комбинаций. В другом варианте осуществления восстановитель представляет собой сульфит натрия. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 100°C до приблизительно 180°C. В другом предпочтительном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 160°C до приблизительно 180°C.

[0181] В одном аспекте соединение формулы III получено в соответствии со способом, представленным на схеме 14. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

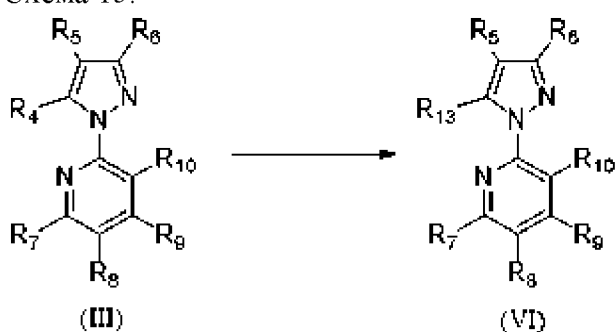
Схема 14.



[0182] 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 одном варианте осуществления растворитель выбран из толуола, N, N-диметилформамида (DMF), N, N-диметилацетамида (DMAc) и N-метил-2-пирролидона (NMP), ацетонитрила и их комбинаций. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой толуол. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 100°C до приблизительно 200°C. В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 130°C до приблизительно 180°C. В другом варианте осуществления температура составляет от 145°C до приблизительно 160°C.

[0183] В одном аспекте соединение формулы VI получено в соответствии со способом, представленным на схеме 15. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

Схема 15.

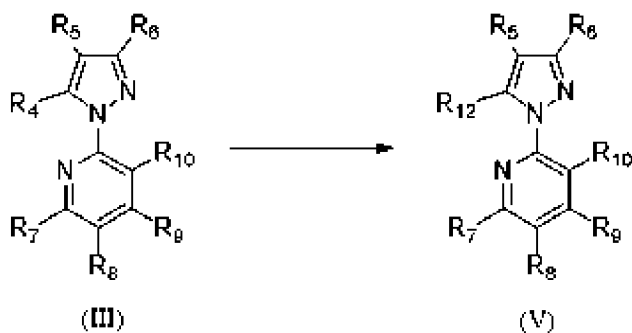


[0184] Данный аспект предусматривает смешивание соединения формулы III с CO₂ в растворителе в присутствии основного реагента и необязательно добавки. В одном варианте осуществления основной реагент выбран из MeMgCl, iPrMgCl, iPrMgBr, EtMgCl, LDA, nBuLi, iPr₂NMgCl, iPr₂NMgBr, Et₂NMgCl, TMPMgCl, TMPMgCl•LiCl, iPr₂NMgCl•LiCl, iPr₂NMgBr•LiCl и их комбинаций. В другом варианте осуществления основной реагент представляет собой iPr₂NMgCl. В одном варианте осуществления растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций. В другом

варианте осуществления растворитель представляет собой THF. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 60°C. В другом варианте осуществления температура находится в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 30°C.

[0185] В одном аспекте соединение формулы V получено в соответствии со способом, представленным на схеме 16. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

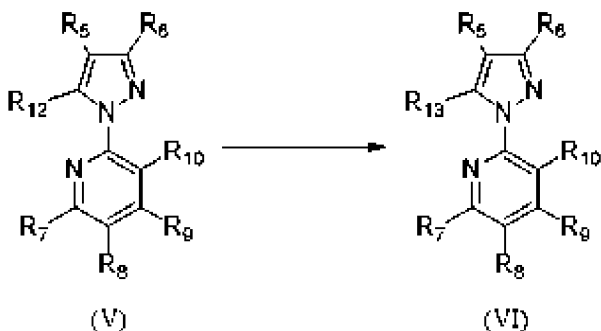
Схема 16.



[0186] Данный аспект предусматривает смешивание соединения формулы III с диметилкарбонатом (DMC) в растворителе в присутствии основного реагента и необязательно добавки. В одном варианте осуществления основной реагент выбран из MeMgCl, iPrMgCl, iPrMgBr, EtMgCl, LDA, nBuLi, iPr₂NMgCl, iPr₂NMgBr, Et₂NMgCl, TMPMgCl, TMPMgCl•LiCl, iPr₂NMgCl•LiCl, iPr₂NMgBr•LiCl и их комбинаций. В другом варианте осуществления основной реагент представляет собой iPr₂NMgCl. В одном варианте осуществления растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, 2-Ме-THF и их комбинаций. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой THF. В одном варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 60°C. В другом варианте осуществления температура находится в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 30°C.

[0187] В одном аспекте соединение формулы VI получено в соответствии со способом, представленным на схеме 17. R-группы являются такими, как определено в любом месте в данном описании.

Схема 17.



[0188] Данный аспект предусматривает обеспечение реакции соединения формулы V с водным раствором гидроксида металла и добавление кислоты. В одном варианте

осуществления гидроксид металла выбран из гидроксида щелочного металла, гидроксида щелочно-земельного 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 щелочно-земельного 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 60°C до приблизительно 80°C. В другом варианте осуществления температура реакции находится в диапазоне от приблизительно 40°C до приблизительно 70°C. В одном варианте осуществления кислота выбрана из разбавленной серной кислоты, разбавленной хлористоводородной кислоты и разбавленной фосфорной кислоты. В другом варианте осуществления кислота представляет собой разбавленную серную кислоту.

ПРИМЕРЫ

[0189] 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.

[0190] Пример 1. Перекись водорода/HBr в качестве галогенирующего реагента

[0191] 34 грамма пиразола растворяли в 100 г воды и загружали в реактор с 337,2 г 48% раствора бромоводорода. 170 г 30% перекиси водорода добавляли по каплям при 0°C в течение 2 часов. Температуру реакции контролировали на уровне 0-20°C. После реакции продукт осаждали в виде твердого вещества и затем реакционную смесь гасили с использованием 10% раствора сульфита натрия. После фильтрации и высушивания получали 142 г смеси (97%, LC Area) 3,4-дибром-1H-пиразола и 3,4,5-трибром-1H-пиразола высокой чистоты (соотношение 3,4-дибром-1H-пиразола и 3,4,5-трибром-1H-пиразола=9:1, LC Area).

[0192] Пример 2. Бром/гидроксид натрия в качестве галогенирующего реагента

[0193] 34 грамма пиразола растворяли в воде и затем добавляли гидроксид натрия при 0°C с получением соответствующей натриевой соли пиразола. Затем по каплям добавляли 239,7 г брома при 0°C в течение 2 часов. Температуру реакции контролировали на уровне 20-40°C. После реакции продукт осаждали в виде твердого вещества и затем реакцию смесь гасили с использованием 10% раствора сульфита натрия. После фильтрации и высушивания получали 147 г 3,4,5-трибром-1Н-пиразола высокой чистоты (98%, LC Area).

[0194] Пример 3. Йодид калия/сульфит натрия в качестве дегалогенирующего реагента

[0195] Обеспечивали реакцию 100 граммов смеси 3,4,5-трибром-1Н-пиразола и 3,4,-дибром-1Н-пиразола (соотношение 3,4-дибром-1Н-пиразола и 3,4,5-трибром-1Н-пиразола=9:1, LC Area), 111 г Na₂SO₃ в 500 мл воды при 160-180°C в течение 4 часов до завершения реакции. После завершения реакции реакцию смесь экстрагировали метилизобутилкетон (МИБК) и концентрировали под вакуумом при 40-45°C с получением 3-бром-1Н-пиразола в виде твердого вещества.

[0196] Пример 4. Реакция сочетания

[0197] Обеспечивали реакцию 11,5 грамма 3-бром-1Н-пиразола и 14,7 г 40% раствора NaOH в присутствии толуола при температуре 150-160°C. Удаляли воду путем азеотропной перегонки при температуре кипения с получением соответствующей натриевой соли 3-бром-1Н-пиразола. Затем добавляли толуол и 13,5 г 2,3-дихлорпиридина и обеспечивали реакцию в смеси при 150-160°C. После реакции реакцию смесь гасили водой и отделяли органический слой. Органический слой затем промывали водой и концентрировали под вакуумом при температуре 40-45°C с получением 2-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-хлорпиридина в виде твердого вещества.

[0198] Пример 5. Реакция в присутствии реагента Гриньяра

[0199] 32 грамма 2-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-хлорпиридина растворяли в THF, затем при 0°C добавляли iPr₂NMgCl (in situ MeMgCl и iPr₂NH) с получением соответствующей магниевой соли 2-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-хлорпиридина. Через 2,5 часа добавляли по каплям 52,0 г DMC при комнатной температуре в течение 6 часов. Температуру реакции контролировали на уровне 20-40°C. После реакции THF и DMC отгоняли при пониженном давлении и затем реакцию смесь гасили водой. После этого добавляли толуол. После разделения и концентрирования получали 36,7 г метил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата высокой чистоты (90%, LC Area).

[0200] Пример 6. Гидролиз

[0201] В колбу вносили 30 грамм метил-3-бром-1-(3-хлорпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата и раствор каустической соды в 90 г толуола при 85°C. Смесь поддерживали при температуре 80-85°C в течение 2 часов до завершения реакции. Водную фазу дважды промывали толуолом. Для регулирования pH до приблизительно 1 использовали разбавленный раствор H₂SO₄. После фильтрования и высушивания

получали 26,5 г 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (97%, LC Area).

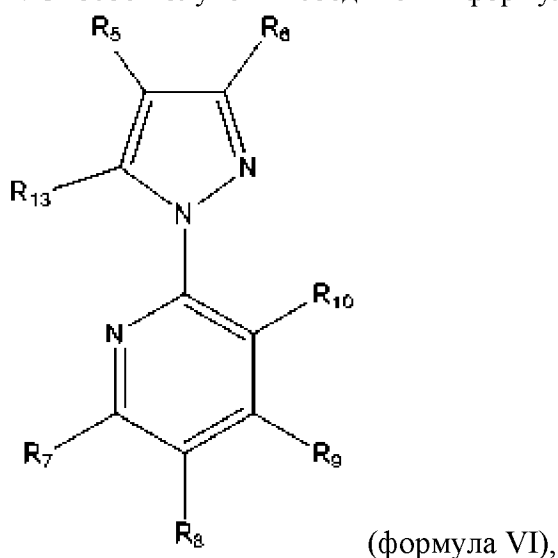
[0202] Пример 7. Карбоксилирование

[0203] 32 грамма 2-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-хлорпиридина растворяли в THF и затем добавляли iPr_2NMgCl , получаемый *in situ* путем отдельного добавления $MeMgCl$ и iPr_2NH , при 0°C с получением соответствующей магниевой соли 2-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-хлорпиридина. Через 2,5 часа добавляли газообразный CO_2 при комнатной температуре в течение 1 часа. Температуру реакции контролировали на уровне 20-40°C. После реакции THF отгоняли при пониженном давлении и затем реакционную смесь гасили водой. После этого добавляли толуол. После разделения и концентрирования получали 30,0 г 5-бром-2-(3-хлорпиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты высокой чистоты (95%, LC Area).

[0204] В данном письменном описании примеры используются для иллюстрации настоящего изобретения, включая наилучший вариант, а также для того, чтобы предоставить возможность любому специалисту в данной области реализовать настоящее изобретение на практике, включая создание и использование любых устройств или систем и выполнение любых предусмотренных способов. Объем патентоспособности настоящего изобретения определен формулой изобретения и может включать другие примеры, которые представляются возможными специалистам в данной области техники. Предполагается, что такие другие примеры находятся в пределах объема формулы изобретения, если они имеют структурные элементы, которые не отличаются от буквальной формулировки формулы изобретения, или если они включают эквивалентные структурные элементы с незначительными отличиями от буквальной формулировки формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

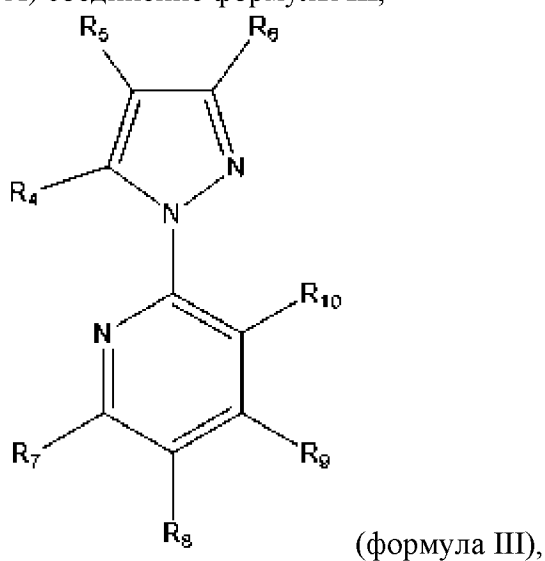
1. Способ получения соединения формулы VI,



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

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы III,



где R_4 представляет собой водород; и каждый из R_5 - R_{10} независимо выбран из водорода и галогена;

B) карбонилсодержащее соединение;

C) растворитель;

D) соединение, содержащее металл, и

E) необязательно добавку; и

II) обеспечение реакции в смеси.

2. Способ по п. 1, где соединение, содержащее металл, выбрано из реагента Гриньяра и литийсодержащего соединения.

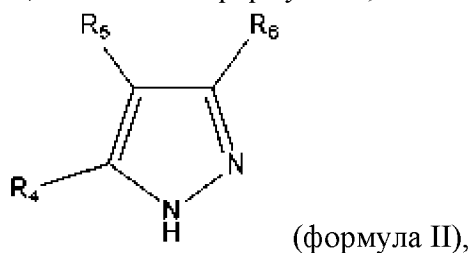
3. Способ по п. 2, где реагент Гриньяра выбран из MeMgCl , iPrMgCl , iPrMgBr ,

EtMgCl, $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgBr}$, Et_2NMgCl , TMPMgCl , $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgBr}\cdot\text{LiCl}$ и их комбинаций.

4. Способ по п. 3, где реагент Гриньяра представляет собой $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$.
5. Способ по п. 2, где литийсодержащее соединение выбрано из LDA, $n\text{BuLi}$ и их комбинаций.
6. Способ по п. 1, где растворитель выбран из THF, толуола, 1,4-диоксана, Me-THF и их комбинаций.
7. Способ по п. 6, где растворитель представляет собой THF.
8. Способ по п. 1, где карбонилсодержащее соединение выбрано из диметилкарбоната, N, N-диметилацетамида, диоксида углерода и их комбинаций.
9. Способ по п. 8, где карбонилсодержащее соединение представляет собой диоксид углерода.
10. Способ по п. 1, где соединение формулы III получают в соответствии со способом, включающим

I) формирование смеси, содержащей

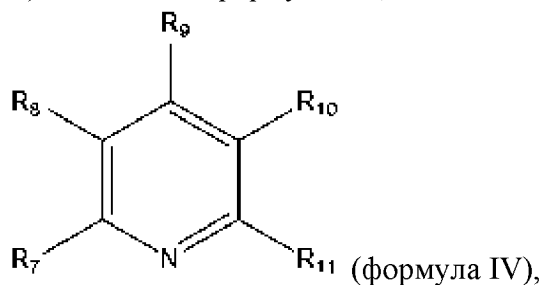
A) соединение формулы II,



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;

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.

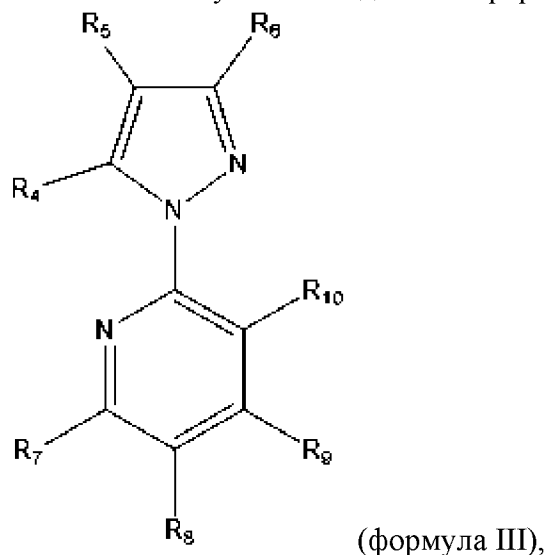
11. Способ по п. 10, где неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, порошкообразного гидроксида калия, карбоната калия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного трет-бутоксид калия и их комбинаций.

12. Способ по п. 10, где растворитель выбран из толуола, N, N-диметилформамида, N, N-диметилацетамида, N-метил-2-пирролидона, ацетонитрила и их комбинаций.

13. Способ по п. 10, где добавка выбрана из йодида калия, катализатора фазового переноса и их комбинаций.

14. Способ по п. 13, где катализатор фазового переноса выбран из бутиламмония хлорида, тетрабутиламмония бромид, аликуат-336, 18-краун-6 и их комбинаций.

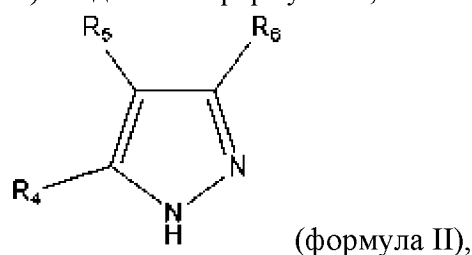
15. Способ получения соединения формулы III,



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

I) формирование смеси, содержащей

A) соединение формулы II,



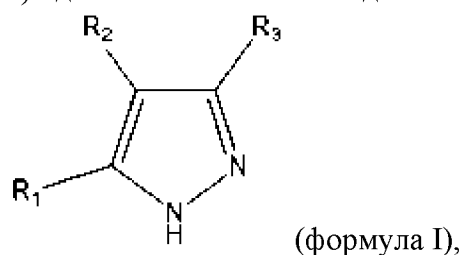
где каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из водорода и галогена;

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

где соединение формулы II получают в соответствии со способом, включающим

i) формирование смеси, содержащей

a) одно или несколько соединений формулы I,



где каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из галогена и водорода; и

где по меньшей мере два из R_1 , R_2 и R_3 представляют собой галоген;

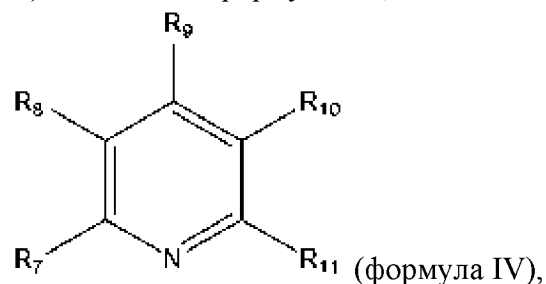
b) необязательно дегалогенирующий реагент;

c) восстановитель и

d) растворитель; и

ii) 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

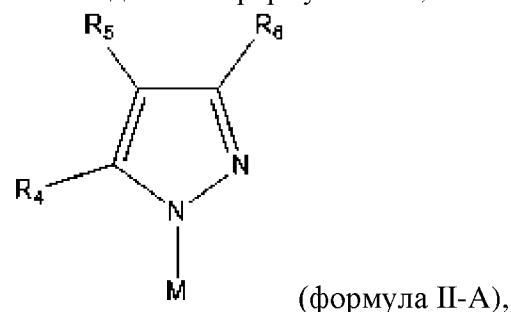
II) обеспечение реакции в смеси.

16. Способ по п. 15, где неорганическое основание выбрано из порошкообразного гидроксида натрия, порошкообразного гидроксида калия, карбоната калия, фосфата калия, порошкообразного метоксида натрия, порошкообразного трет-бутоксид калия и их комбинаций.

17. Способ по п. 15, где растворитель C) выбран из толуола, N, N-диметилформамида, N, N-диметилацетамида, N-метил-2-пирролидона, ацетонитрила и их комбинаций.

18. Способ по п. 15, где добавка выбрана из йодида калия, катализатора фазового переноса и их комбинаций.

19. Соединение формулы II-A,

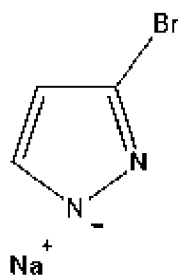


где M выбран из щелочных металлов и щелочно-земельных металлов;

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

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

20. Соединение по п. 19, где соединение представляет собой



По доверенности