



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93869 (13) C2

(51) МПК

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 231/16 (2006.01)

C07D 231/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПІРАЗОЛІВ

1

2

(21) a200709764

(22) 14.03.2006

(24) 25.03.2011

(86) PCT/US2006/009617, 14.03.2006

(31) 60/663,410

(32) 18.03.2005

(33) US

(46) 25.03.2011, Бюл.№ 6, 2011 р.

(72) ФАГАН ПОЛ ДЖОЗЕФ, US

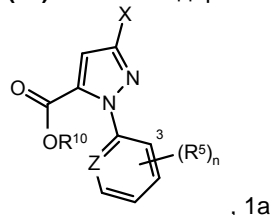
(73) Е.І. ДЮ ПОН ДЕ НЕМУР ЕНД КОМПАНІ, US

(56) WO, 03016283, A1, 27.02.2003

BARLOCCO: "A facile synthesis of 3-Aryl-4-pyrazoleacetic acids" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., vol. 27, 1990, pages 205-208

ITURRINO: "Synthesis, cytostatic and trichomonacide activities of 3,5-bis-(halomethyl)pyrazoles" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 22, 1987, pages 445-451

(57) 1. Спосіб одержання піразолів Формули 1a



, 1a

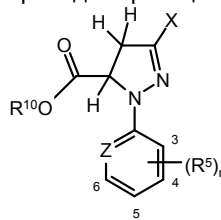
в якій

X являє собою галоген або C₁-C₄галогеналкіл,Z являє собою N або CR⁹,кожний R⁵ незалежно являє собою галоген C₁-C₄галогеналкіл,R⁹ являє собою H, галоген або C₁-C₄галогеналкіл,R¹⁰ являє собою H або C₁-C₄алкіл, та

n означає ціле число від 0 до 3,

який відрізняється тим, що

проводять реакцію 2-піразоліну Формули 2a



, 2a

де X, Z, R⁵, R⁹, R¹⁰ мають вищевказані визначення, з бромом в середовищі прийнятого інертного органічного розчинника

а при температурі від 80 °C до 180 °C.2. Спосіб за пунктом 1, де

X являє собою Br або CF₃, та

Z являє собою N,

кожний R⁵ незалежно являє собою галоген або CF₃, таR¹⁰ являє собою метил або етил.

3. Спосіб за п.1, де температура реакції знаходиться між приблизно 120 °C та 140 °C.

4. Спосіб за п.1, де додатково основу об'єднують зі сполукою Формули 2a або перед, або після контактування з бромом та молярні еквіваленти основи щодо бромов складають приблизно від 0:1 до 4:1.

5. Спосіб за п.1, де молярні еквіваленти бромов щодо сполуки Формули 2a складають приблизно від 2:1 до 1:1.

6. Спосіб за п.1, де розчинник об'єднують зі сполукою Формули 2a з одержанням суміші перед контактуванням з бромом, та температура реакції являє собою температуру кипіння розчинника.

7. Спосіб за п.1, де бром додають у вигляді газу до сполуки Формули 2a та газоподібний бром розбавляють інертним газом.

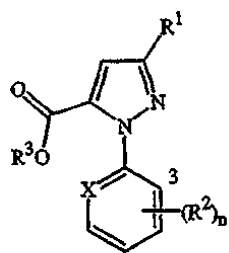
Даний винахід відноситься до способу перетворення 4,5-дигідро-1H-піразолів (також відомих як 2-піразоліни) на відповідні піразоли.

В публікації патентної заявки PCT WO 03/016283 розкрито спосіб одержання піразолів Формули i

(13) C2

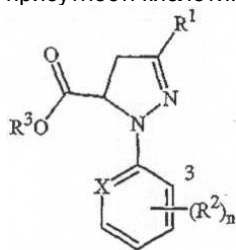
(11) 93869

(19) UA



i

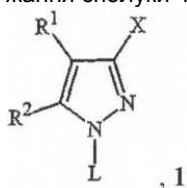
в якій R^1 являє собою галоген; R^2 являє собою, зокрема, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 галоалкіл, галоген, CN, C_1 - C_4 алкокси або C_1 - C_4 галоалкокси; R^3 являє собою C_1 - C_4 алкіл; X являє собою N або CR^4 ; R^4 являє собою H або R^2 ; та n означає 0-3, за умови, що, коли X являє собою CH, тоді n означає, принаймні, 1, які корисні як проміжні сполуки для інсектицидів. Спосіб залучає обробку відповідних 2-піразолів Формули ii окисником необов'язково в присутності кислоти.



ii

Коли X являє собою CR^2 , переважним окисником є пероксид водню; та коли X являє собою N, переважним окисником є персульфат калію. Проте, продовжує залишатися потреба в нових способах, які є менш дорогими, більш ефективними, більш зручними або більш придатними для здійснення.

Даний винахід відноситься до способу одержання сполуки Формули 1



, 1

в якій

X являє собою H, галоген, OR^3 або необов'язково заміщений вуглецевий компонент;

L являє собою необов'язково заміщений вуглецевий компонент;

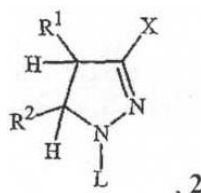
R^1 являє собою H або необов'язково заміщений вуглецевий компонент;

R^2 являє собою H, необов'язково заміщений вуглецевий компонент, NO_2 або SO_2R^4 ;

R^3 являє собою H або необов'язково заміщений вуглецевий компонент; та

R^4 являє собою необов'язково заміщений вуглецевий компонент;

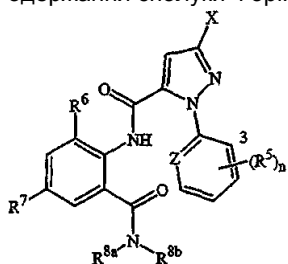
який включає реакцію 2-піразоліну Формули 2



, 2

з бромом при температурі, принаймні, приблизно 80 °C.

Даний винахід також відноситься до способу одержання сполуки Формули 3



, 3

в якій

Z являє собою N або CR^9 ;

кожний R^5 незалежно являє собою галоген або C_1 - C_4 галоалкіл;

R^6 являє собою CH_3 , F, Cl або Br; та

R^7 являє собою F, Cl, Br, I, CN або CF_3 ;

R^{8a} являє собою C_1 - C_4 алкіл;

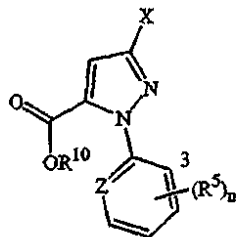
R^{8b} являє собою H або CH_3 ;

R^9 являє собою H, галоген або C_1 - C_4 галоалкіл;

та

n означає ціле число від 0 до 3,

використовуючи сполуку Формули 1a



, 1a

в якій R^{10} являє собою H або необов'язково заміщений вуглецевий компонент; який полягає в тому, що сполуки Формули 1a (тобто підгрупу Формули 1) одержують за допомогою способу, який описано вище.

Як використовується в даній заявці, мається на увазі, що терміни "містить", "що містить", "включає", "включаючи", "має", "маючи" або будь-яка їх інша варіація відносяться до невиняткового включення. Наприклад, композиція, процес, спосіб, продукт або апарат, який включає перелік елементів, не обмежується обов'язково лише цими елементами, а він може включати інші елементи, не зазначені чітко в переліку або властиві такій композиції, процесу, способу, продукту або апарату. Надалі, якщо тільки не зазначено інше, "або" відноситься до включаючого "або" та до не виключаючого "або". Наприклад, умова A або B задовольняє будь-якому з наступного: A вірне (або присутнє) та B невірне (або відсутнє), A невірне (або відсутнє) та B вірне (або присутнє), та як A, так і B вірні (або присутні).

Також, мається на увазі, що невизначені артикли "a" та "an", що передують елементу або компоненту винаходу, необмежені щодо кількості прикладів (тобто випадків) елемента або компонента. Таким чином, потрібно читати, що "a" або "an" включають один або, принаймні, один, та однина елемента або компонента також включає множину, за винятком, коли число явно означає одиницю.

В переліку радикалів в даній заявці, термін "вуглецевий компонент" відноситься до радикалу, в якому атом вуглецю зв'язаний із залишком Формул 1 та 2. Як вуглецеві компоненти, L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} та X являють собою замісники, відокремлені від реакційного центру, вони можуть включати велику множину груп на основі вуглецю, одержаних за допомогою сучасних способів синтетичної органічної хімії. Спосіб за даним винаходу загалом придатний до використання широкого ряду вихідних сполук Формули 2 та продуктів Формули 1. Загалом переважним є, щоб вуглецеві компоненти не були чутливими до броду при умовах реакції. Проте, даний винахід є частково придатним для перетворення сполук Формули 2, що містять вуглецеві компоненти, які чутливі до броду, при інших умовах реакції (наприклад, при температурі, нижче 80°C). "Вуглецевий компонент", таким чином, включає алкіл, алкеніл та алкенил, які можуть мати прямий або розгалужений ланцюг. "Вуглецевий компонент" також включає карбоциклічні та гетероциклічні кільця, які можуть бути насиченими, частково насиченими або повністю ненасиченими. Крім того, ненасичені кільця можуть бути ароматичними, якщо вони задовольняють правило Хюкеля. Карбоциклічні та гетероциклічні кільця у вуглецевому компоненті можуть утворювати поліциклічні кільцеві системи, які містять різні кільця, сполучені разом. Термін "карбоциклічне кільце" означає кільце, в якому атоми, що утворюють основу кільця, вибрані тільки з вуглецю. Термін "гетероциклічне кільце" означає кільце, в якому, принаймні, один з атомів, що утворюють основу кільця, є відмінним від вуглецю. "Насичене карбоциклічне" відноситься до кільця, що має основу, яка складається з атомів вуглецю, зв'язаних один з одним за допомогою простих зв'язків; якщо не визначено інше, валентності вуглеців, що залишилися, заповнюються атомами водню. Термін "ароматична кільцева система" означає повністю ненасичені карбоцикли та гетероцикли, в яких, принаймні, одне кільце в поліциклічній кільцевій системі є ароматичним. "Ароматичний" вказує, що кожний з кільцевих атомів знаходиться по суті в тій самій площині та має р-орбіталь, перпендикулярну до площини кільця, та в якому $(4n+2)\pi$ електрони, коли n складає 0 або позитивне ціле число, зв'язані з кільцем, щоб дотримуватися правила Хюкеля. Термін "ароматична карбоциклічна кільцева система" включає повністю ароматичні карбоцикли та карбоцикли, в яких, принаймні, одне кільце поліциклічної кільцевої системи є ароматичним. Термін "неароматична карбоциклічна кільцева система" означає повністю насичені карбоцикли, а також частково або повністю ненасичені карбоцикли, в яких жодне з кілець в кільцевій системі не є ароматичним. Терміни "ароматична гетероциклічна

кільцева система" та "гетероароматичне кільце" включають повністю ароматичні гетероцикли та гетероцикли, в яких, принаймні, одне кільце поліциклічної кільцевої системи є ароматичним. Термін "неароматична гетероциклічна кільцева система" означає повністю насичені гетероцикли, а також частково або повністю незаміщені гетероцикли, в яких жодне з кілець в кільцевій системі не є ароматичним. Термін "арил" означає карбоциклічне або гетероциклічне кільце чи кільцеву систему, в якій, принаймні, одне кільце, є ароматичним, та ароматичне кільце забезпечує приєднання до залишку молекули.

Вуглецеві компоненти, вказані для L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} та X , є необов'язково заміщеними. Термін "необов'язково заміщений" у зв'язку з цими вуглецевими компонентами відноситься до вуглецевих компонентів, які є незаміщеними, або мають, принаймні, один неводневий замісник. Приклади необов'язкових замісників включають алкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гідроксикарбоніл, форміл, алкілкарбоніл, алкенілкарбоніл, алкоксикарбоніл, гідрокси, алкокси, алкенілокси, циклоалкокси, арилокси, алкілтіо, алкенілтіо, циклоалкілтіо, арилтіо, алкілсульфініл, алкенілсульфініл, циклоалкілсульфініл, арилсульфініл, алкілсульфоніл, алкенілсульфоніл, циклоалкілсульфоніл, арилсульфоніл, аміно, алкіламіно, алкеніламіно, ариламіно, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, алкеніл-амінокарбоніл, ариламінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, алкеніламінокарбоніл, арилоксикарбоніламіно, алкенілоксикарбоніламіно, та арилоксикарбоніламіно, кожний додатково необов'язково заміщений; та галоген, ціано і нітро. Необов'язкові додаткові замісники незалежно вибрані з груп, які подібні групам, проілюстрованим вище для замісників, надаючи додаткові заміщуючі групи для L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} та X , як наприклад галоалкіл, галоалкеніл та галоалкокси. Як додатковий приклад, алкіламіно може бути, крім того, заміщений алкілом, надаючи діалкіламіно. Замісники також можуть бути сполучені разом фігурально шляхом видалення одного або двох атомів водню з кожного з двох замісників, або із замісника та основної молекулярної структури і приєднання радикалів з утворенням циклічних та поліциклічних структур, конденсованих або приєднаних до молекулярної структури, що містить замісники.

Наприклад, сполучення разом сусідніх гідрокси та метокси груп, приєднаних, наприклад, до фенільного кільця, надає конденсовану діоксоланову структуру, що містить зв'язуючу групу $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$. Сполучення разом гідрокси групи та молекулярної структури, до якої вона приєднана, може надати циклічні ефіри, включаючи епоксиди. Приклади замісників також включають кисень, який, коли він приєднаний до вуглецю, утворює карбонільну функцію. Так само, сірка, коли вона приєднана до вуглецю, утворює тіокарбонільну функцію. Оскільки 4,5-дигідропіразольний компонент Формули 2 складається з одного кільця, сполучення разом R^1 та R^2 або L та R^2 буде приводити до конденсованої біциклічної або поліциклічної кільцевої системи.

Як використовується в даній заявці, "алкіл", що використовується сам по собі або в складових словах, таких як "алкілтіо" або "галоалкіл", включає алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, такий як метил етил, н-пропіл, і-пропіл або різні ізомери бутилу, пентилу або гексилу. Термін "1-2 алкіли" вказує, що один або двоє з доступних положень для цього замісника можуть бути алкілом, який вибраний незалежно. "Алкеніл" включає алкени з прямим або розгалуженим ланцюгом, такі як етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл та різні ізомери бутенілу, пентенілу та гексенілу. "Алкеніл" також включає полієни, такі як 1,2-пропадієніл та 2,4-гексадієніл. "Алкініл" включає алкіни з прямим або розгалуженим ланцюгом, такі як етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл та різні ізомери бутинілу, пентинілу та гексинілу. "Алкініл" також може включати компоненти, що містять різні потрійні зв'язки, такі як 2,5-гексадіїніл. "Алкокси" включає, наприклад, метокси, етокси, н-пропілокси ізопропілокси та різні ізомери бутокси, пентокси та гексилокси. "Алкенілокси" включає алкенілокси компоненти з прямим або розгалуженим ланцюгом. Приклади "алкенілокси" включають $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$, $(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$, $(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$ та $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$. "Алкінілокси" включає алкінілокси компоненти з прямим або розгалуженим ланцюгом. Приклади "алкінілокси" включають HOCCH_2O , $\text{CH}_3\text{OCCH}_2\text{O}$ та $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{O}$. "Алкілтіо" включає алкілтіо компоненти з прямим або розгалуженим ланцюгом, такі як метилтіо, етилтіо та різні ізомери пропілтіо, бутилтіо, пентилтіо та гексилтіо. "Алкілсульфініл" включає обидва енантіомери алкілсульфінільної групи. Приклади "алкілсульфінілу" включають $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})$ та різні ізомери бутилсульфінілу, пентилсульфінілу та гексилсульфінілу. Приклади "алкілсульфонілу" включають $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})_2$ та різні ізомери бутилсульфонілу, пентилсульфонілу та гексилсульфонілу. "Алкіламіно", "алкенілтіо", "алкенілсульфініл", "алкенілсульфоніл", "алкінілтіо", "алкінілсульфініл", "алкінілсульфоніл" та подібні визначені аналогічно до наведених вище прикладів. Приклади "алкілкарбонілу" включають $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ та $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. Приклади "алкоксикарбонілу" включають $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{O})$ та різні ізомери бутокси- або пентоксикарбонілу. "Циклоалкіл" включає, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил. Термін "циклоалкокси" включає ті ж самі групи, зв'язані через атом кисню, такі як циклопентилокси та циклогексилокси. "Циклоалкіламіно" означає, що атом азоту в аміно приєднаний до циклоалкільного радикалу і атому водню, та включає групи, такі як циклопропіламіно, циклобутиламіно, циклопентиламіно та циклогексиламіно ("Алкіл)(циклоалкіл)аміно" означає циклоалкіламіно групу, де атом водню в аміно замінений на алкільний радикал; приклади включають групи, такі як (метил)(циклопропіл)аміно, (бутил)(циклобутил)аміно, (пропіл)циклопентиламіно, (метил)циклогексиламіно та подібні. "Циклоалкеніл" включає групи, такі як циклопентеніл та

циклогексеніл, а також групи, що містять більше, ніж один подвійний зв'язок, такі як 1,3- та 1,4-циклогексадієніл.

Термін "галоген", сам по собі або в складових словах, таких як "галоалкіл", включає фтор, хлор, бром або йод. Термін "1-2 галогени" вказує, що одне або двоє з доступних положень для цього замісника можуть бути галогеном, який вибраний незалежно. Надалі, коли він використовується в складових словах, таких як "галоалкіл", зазначений алкіл може бути частково або повністю заміщений атомами галогену, які можуть бути однакови або різними. Приклади "галоалкілу" включають F_3C , ClCH_2 , CF_3CH_2 та CF_3CCl_2 .

Загальна кількість атомів вуглецю в заміщуючій групі вказана префіксом " $\text{C}_i\text{-C}_j$ ", де i та j , наприклад, означають числа від 1 до 3; наприклад, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл означає метил, етил, пропіл.

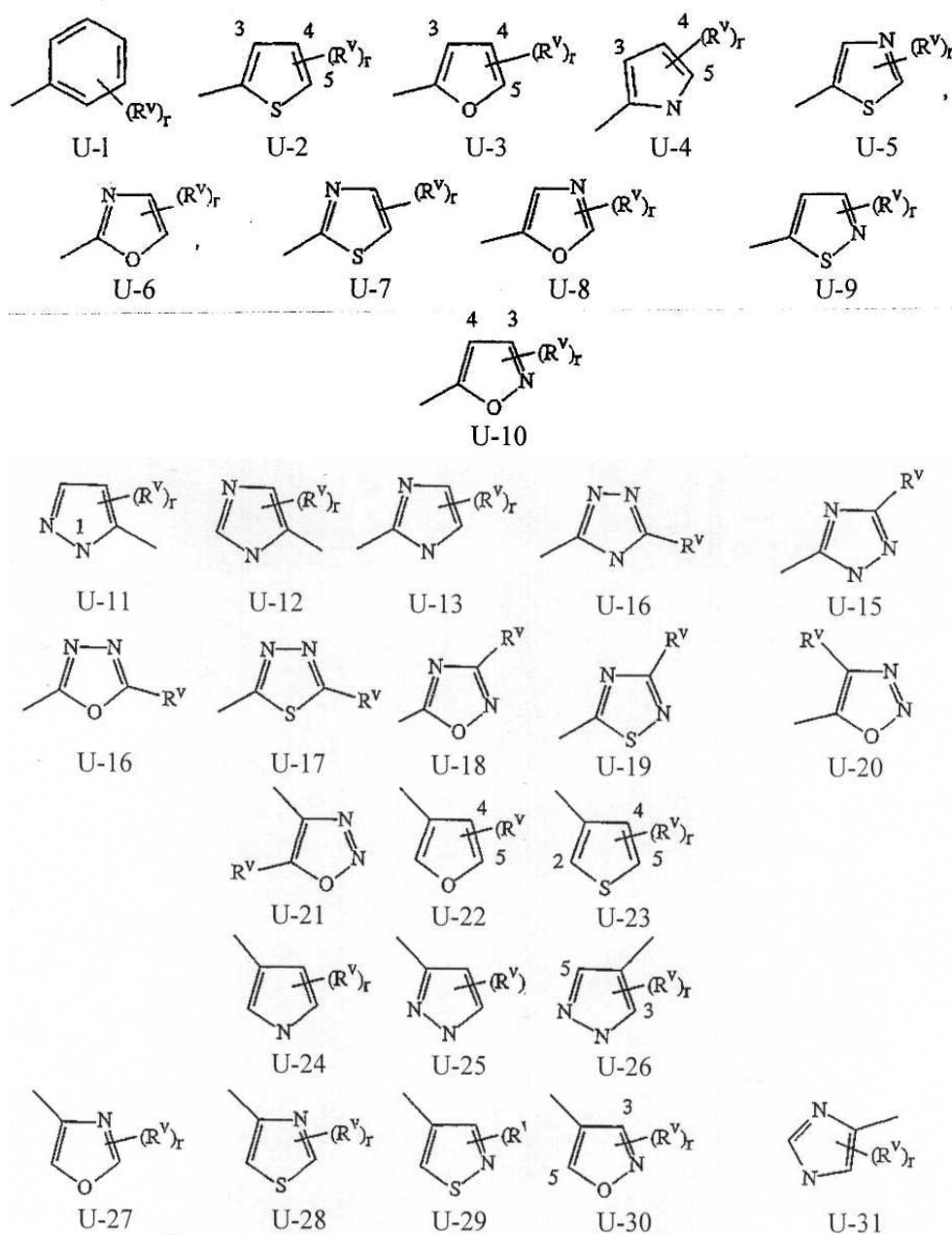
Як вказано вище, вуглецеві компоненти L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} та X можуть містити ароматичне кільце або кільцеву систему. Приклади ароматичних кілець або кільцевих систем включають фенільне кільце, 5- або 6-членні гетероароматичні кільця, ароматичні 8-, 9- або 10-членні конденсовані карбобіциклічні кільцеві системи та ароматичні 8-, 9- або 10-членні конденсовані гетеробіциклічні кільцеві системи, в яких кожне кільце або кільцева система необов'язково заміщені. Термін "необов'язково заміщений" у зв'язку з цими вуглецевими компонентами L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} та X відноситься до вуглецевих компонентів, які є незаміщеними або мають, принаймні, один неводневий замісник. Ці вуглецеві компоненти можуть бути заміщені стількома необов'язковими замісниками, скільки їх може бути приєднано шляхом заміни атома водню на неводневий замісник на будь-якому доступному атомі вуглецю або азоту. Звичайно, кількість необов'язкових замісників (коли вони присутні) знаходиться в діапазоні від одного до чотирьох. Прикладом фенілу, необов'язково заміщеного від одного до чотирьох замісниками, є кільце, проілюстроване як U-1 в ілюстрації 1, де R^v являє собою будь-який неводневий замісник та g означає ціле число від 0 до 4. Приклади ароматичних 8-, 9- або 10-членних конденсованих карбобіциклічних кільцевих систем, необов'язково заміщених від одного до чотирьох замісниками, включають нафтильну групу, необов'язково заміщену від одного до чотирьох замісниками, проілюстровану як U-85, та 1,2,3,4-тетрагідронафтильну групу, необов'язково заміщену від одного до чотирьох замісниками, проілюстровану як U-86 в ілюстрації 1, де R^v являє собою будь-який замісник та g означає ціле число від 0 до 4. Приклади 5- або 6-членних гетероароматичних кілець, необов'язково заміщених від одного до чотирьох замісниками, включають кільця від U-2 до U-53, проілюстровані в ілюстрації 1, де R^v являє собою будь-який замісник та g означає ціле число від 1 до 4. Приклади ароматичних 8-, 9- або 10-членних конденсованих гетеробіциклічних кільцевих систем, необов'язково заміщених від одного до чотирьох замісниками, включають кільця від U-54 до U-84, проілюстровані в ілюстрації 1 в якій R^v являє собою будь-який замісник та g означає ціле число від 0 до 4. Інші приклади L та R

включають бензильну групу, необов'язково заміщену від одного до чотирьох замісниками, проілюстровану як U-87, та бензоїльну групу, необов'язково заміщену від одного до чотирьох замісниками, проілюстровану як U-88 в Ілюстрації 1, де R^v являє собою будь-який замісник та g означає ціле число від 0 до 4.

Хоча групи R^v показані в структурах U-1 - U-85, зазначено, що вони не повинні бути присутні, оскільки вони є необов'язковими замісниками. Атоми азоту, які повинні бути заміщеними для досягнення їх валентності, заміщені H або R^v . Зазначено,

що деякі групи U можуть бути лише заміщені менше, ніж 4 групами R^v (наприклад U-14, U-15, U-18-U-21 та U-32-U-34 можуть бути заміщені лише одним R^v). Зазначено, що, коли точка приєднання між $(R^v)_g$ та групою U проілюстрована як змінна, $(R^v)_g$ може бути приєднаний до будь-якого доступного атома вуглецю або атома азоту групи U. Зазначено, що, коли точка приєднання на групі U проілюстрована як змінна, група U може бути приєднана до залишку Формул 1 та 2 через будь-який доступний вуглець групи U шляхом заміни атома водню.

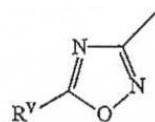
Ілюстрація 1



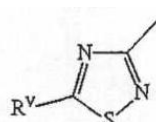
11

93869

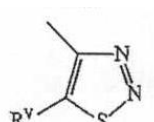
12



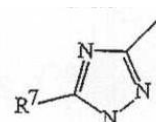
U-32



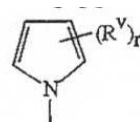
U-33



U-34



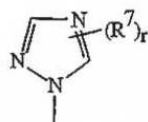
U-35



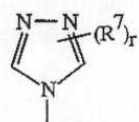
U-36



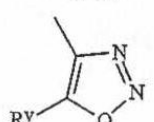
U-37



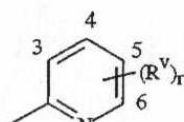
U-38



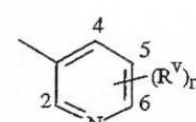
U-39



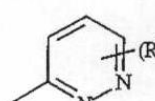
U-40



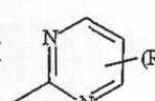
U-41



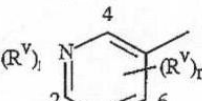
U-42



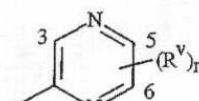
U-43



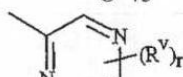
U-44



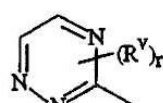
U-45



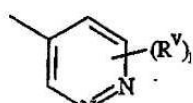
U-46



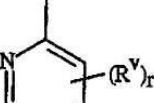
U-47



U-48



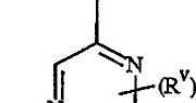
U-49



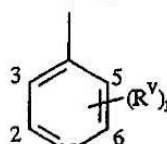
U-50



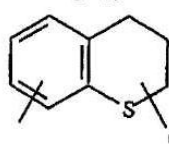
U-51



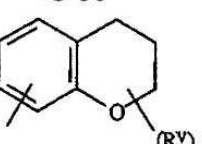
U-52



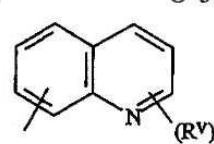
U-53



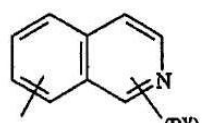
U-54



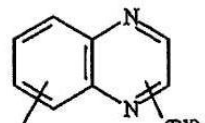
U-55



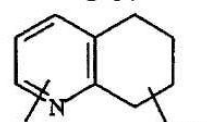
U-56



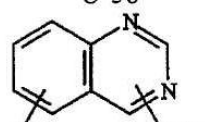
U-57



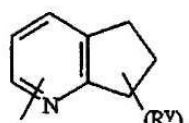
U-58



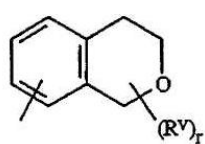
U-59



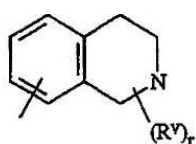
U-60



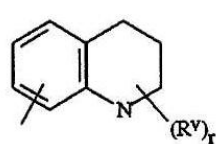
U-61



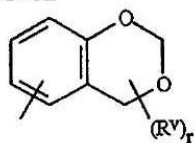
U-62



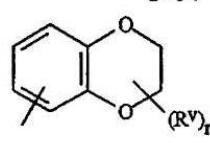
U-63



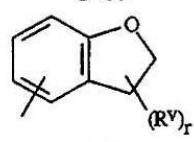
U-64



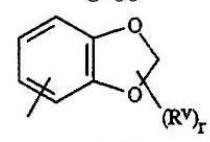
U-65



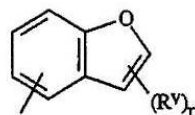
U-66



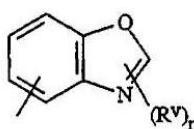
U-67



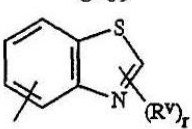
U-68



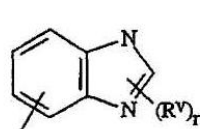
U-69



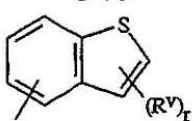
U-70



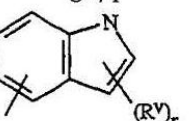
U-71



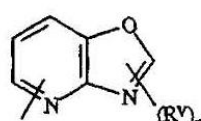
U-72



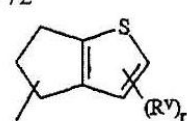
U-73



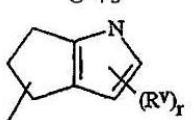
U-74



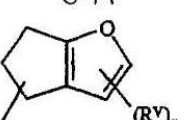
U-75



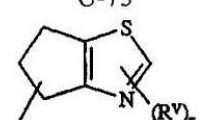
U-76



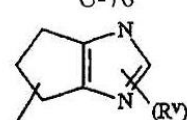
U-77



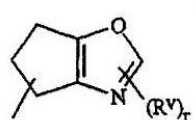
U-78



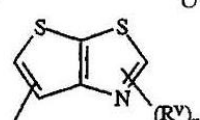
U-79



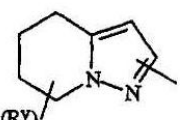
U-80



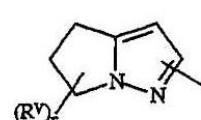
U-81



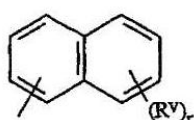
U-82



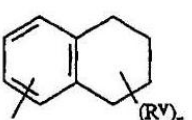
U-83



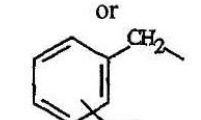
U-84



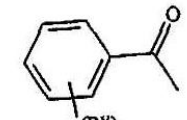
U-85



U-86



U-87



U-88

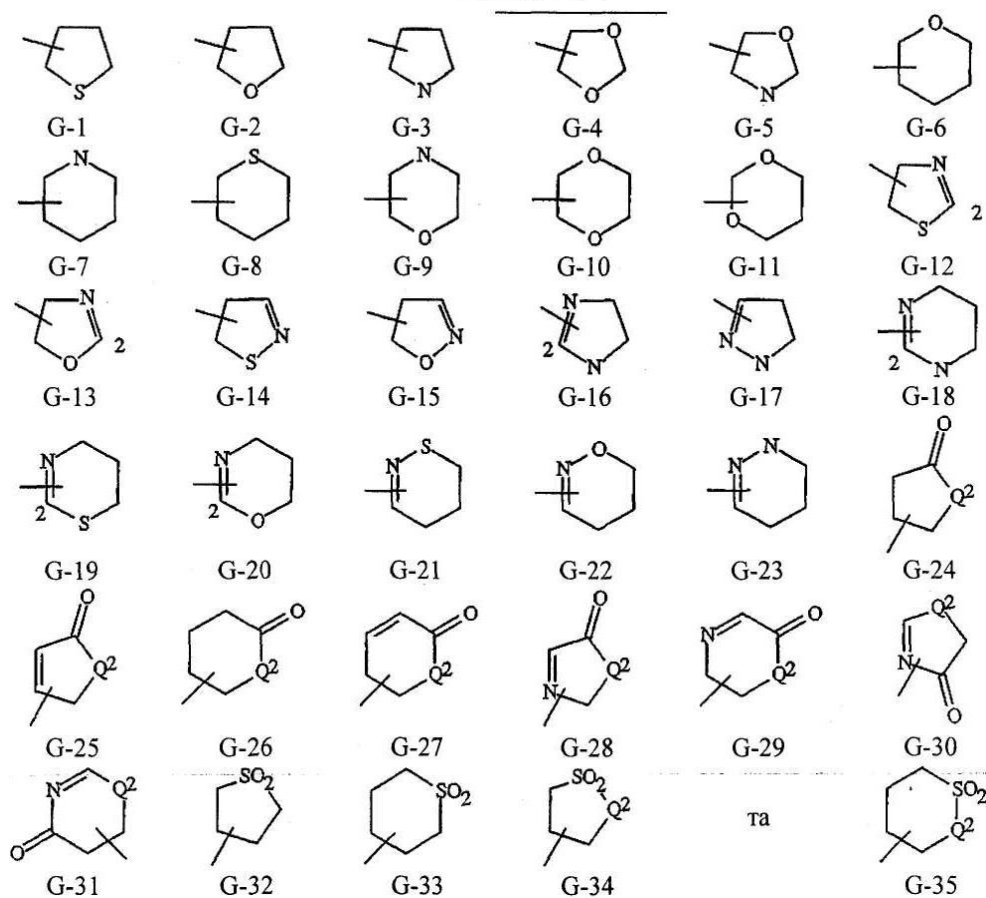
Як вказано вище, вуглецеві компоненти L, R¹, R², R³, R⁴, R¹⁰ та X можуть включати насичені або частково насичені карбоциклічні та гетероциклічні кільця, які можуть бути додатково необов'язково заміщені. Термін "необов'язково заміщений" у зв'яз-

зку з цими вуглецевими компонентами L та R відносяться до вуглецевих компонентів, які є незаміщеними або мають, принаймні, один неводневий замісник. Ці вуглецеві компоненти можуть бути заміщені стількима необов'язковими замісниками,

скільки їх може бути приєднано шляхом заміни атома водню на неводневий замісник на будь-якому доступному атомі вуглеці або азоту. Звичайно, кількість необов'язкових замісників (коли вони присутні) знаходиться в діапазоні від одного до чотирьох. Приклади насичених або частково насичених карбоциклічних кілець включають необов'язково заміщений C_3 - C_8 циклоалкіл та необов'язково заміщений C_3 - C_8 циклоалкіл. Приклади насичених або частково насичених гетероциклічних кілець включають 5- або 6-членні неароматичні гетероциклічні кільця, що необов'язково містять один або два кільцеві члени, вибрані з групи, що включає $C(=O)$, $S(O)$ або $S(O)_2$, необов'язково заміщені. Приклади таких вуглецевих компонентів L,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} та X включають компоненти, проілюстровані як G-1 -G-35 в Ілюстрації 2. Зазначено, що коли точка приєднання на цих групах G проілюстрована як змінна, група G може бути приєднана до залишку Формул 1 та 2 через будь-який доступний вуглець або азот групи G шляхом заміни атома водню. Необов'язкові замісники можуть бути приєднані до будь-якого доступного вуглецю або азоту шляхом заміни атома водню (зазначені замісники не проілюстровані в Ілюстрації 2, оскільки вони є необов'язковими замісниками). Зазначено, що коли G містить кільце, вибране з G-24-G-31, G-34 та G-35, Q^2 може бути вибраний з O, S, NH або заміщеного N.

Ілюстрація 2



Зазначено, що вуглецеві компоненти L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} та X можуть бути необов'язково заміщені. Як зазначено вище, вуглецеві компоненти L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} та X можуть звичайно містити, серед інших груп, групу U або групу G, додатково необов'язково заміщені від одного до чотирьох замісниками. Таким чином, вуглецеві компоненти L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} та X можуть містити групу U або групу G, вибрані з U-1 - U-88 або G-1 - G-35, та додатково заміщені додатковими замісниками, включаючи від однієї до чотирьох груп U або G (які можуть бути однаковими або різними), з обома групами U або G в ядрі та заміщуваними групами U або G, необов'язково додатково заміщеними. Кон-

кретним прикладом є вуглецеві компоненти L, що містять групу U, необов'язково заміщену від одного до трьох додатковими замісниками. Наприклад, L може бути групою U-41.

Втілення даного винаходу включають:

Втілення 1. Спосіб одержання сполуки Формули 1, де молярне співвідношення бром до сполуки Формули 2 складає від приблизно 3:1 до приблизно 1:1.

Втілення 2. Спосіб за Втіленням 1, де молярне співвідношення бром до сполуки Формули 2 складає від приблизно 2:1 до приблизно 1:1.

Втілення 3. Спосіб за Втіленням 2, де молярне співвідношення бром до сполуки Формули 2 складає від приблизно 1,5:1 до приблизно 1:1.

Втілення 4. Спосіб одержання сполуки Формули 1, де бром додають до сполуки Формули 2 у вигляді газу.

Втілення 5. Спосіб за Втіленням 4, де газоподібний бром розбавляють інертним газом.

Втілення 6. Спосіб за Втіленням 5, де інертним газом є азот.

Втілення 7. Спосіб за Втіленням 5, де молярне співвідношення інертного газу до бром у складає від приблизно 50:1 до 2:1.

Втілення 8. Спосіб за Втіленням 7, де молярне співвідношення інертного газу до бром у складає від приблизно 30:1 до 4:1.

Втілення 9. Спосіб одержання сполуки Формули 1, де температура є вищою приблизно 100°C.

Втілення 10. Спосіб за Втіленням 9, де температура є вищою приблизно 120°C.

Втілення 11. Спосіб одержання сполуки Формули 1, де температура є нижчою приблизно 180°C.

Втілення 12. Спосіб за Втіленням 11, де температура є нижчою приблизно 150°C.

Втілення 13. Спосіб за Втіленням 12, де температура є нижчою приблизно 140°C.

Втілення 14. Спосіб одержання сполуки Формули 1, де основу об'єднують зі сполукою Формули 2 або перед, або після контактування з бромом.

Втілення 15. Спосіб за Втіленням 14, де основа вибрана з третинних амінів (включаючи необов'язково заміщені піридини) та неорганічних основ.

Втілення 16. Спосіб за Втіленням 15, де основою є карбонат кальцію, та кількість основи складає приблизно від 0 до 10,0 еквівалентів щодо бром у.

Втілення 17. Спосіб за Втіленням 16, де кількість основи складає приблизно від 0 до 4,0 еквівалентів щодо бром у.

Втілення 18. Спосіб за Втіленням 15, де кількість основи складає приблизно від 0 до 2,4 еквівалентів щодо бром у.

Втілення 19. Спосіб одержання сполуки Формули 1, де розчинник об'єднують зі сполукою Формули 2 з одержанням суміші перед контактуванням з бромом.

Втілення 20. Спосіб за Втіленням 19, де розчинником є необов'язково галогенований вуглеводень з температурою кипіння вище, ніж 100°C.

Втілення 21. Спосіб за Втіленням 20, де розчинником є необов'язково хлорований ароматичний вуглеводень або дибромалкан.

Втілення 22. Спосіб за Втіленням 21, де розчинником є трет-бутилбензол, хлорбензол або 1,2-диброметан.

Втілення 23. Спосіб за Втіленням 22, де розчинником є трет-бутилбензол.

Втілення 24. Спосіб за Втіленням 22, де розчинником є хлорбензол.

Втілення 24b. Спосіб за будь-яким з Втілень 19-24, де температура являє собою приблизно температуру кипіння розчинника.

Втілення 25. Спосіб одержання сполуки Формули 1, де молярні еквіваленти розчинника щодо

сполуки Формули 2 складають приблизно від 5:1 до 50:1.

Втілення 26. Спосіб за Втіленням 25, де молярні еквіваленти розчинника щодо сполуки Формули 2 складають приблизно від 8:1 до 40:1.

Втілення 27. Спосіб за Втіленням 26, де молярні еквіваленти розчинника щодо сполуки Формули 2 складають приблизно від 10:1 до 30:1.

Втілення 28. Спосіб одержання сполуки Формули 1, де X являє собою галоген, OR³ або необов'язково заміщений вуглецевий компонент.

Втілення 29. Спосіб за Втіленням 28, де X являє собою галоген або C₁-C₄ галоалкіл.

Втілення 30. Спосіб за Втіленням 29, де X являє собою Br або CF₃.

Втілення 31. Спосіб за Втіленням 30, де X являє собою Br.

Втілення 32. Спосіб за Втіленням 28, де X являє собою OR₃.

Втілення 33. Спосіб за Втіленням 32, де R³ являє собою H або C₁-C₄ галоалкіл.

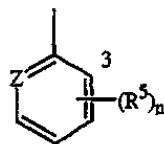
Втілення 34. Спосіб за Втіленням 33, де R³ являє собою CF₂H або CH₂CF₃.

Втілення 35. Спосіб за Втіленням 32, де R³ являє собою H.

Втілення 36. Спосіб одержання сполуки Формули 1, де L являє собою фенільне кільце або 5-чи 6-членне гетероароматичне кільце, необов'язково заміщене 1-3R⁵.

Втілення 37. Спосіб за Втіленням 36, де L являє собою піридиніл або феніл, необов'язково заміщені 1-3R⁵; та кожний R⁵ незалежно являє собою галоген або C₁-C₄ галоалкіл.

Втілення 38. Спосіб за Втіленням 37, де L являє собою



Втілення 39. Спосіб за Втіленням 38, де Z являє собою N або CR⁹; та R⁹ являє собою H, галоген або C₁-C₄ галоалкіл.

Втілення 40. Спосіб за Втіленням 39, де Z являє собою N.

Втілення 41. Спосіб за Втіленням 40, де кожний R⁵ незалежно являє собою галоген або CF₃.

Втілення 42. Спосіб за Втіленням 41, де кільце заміщене в 3-положенні R⁵, який являє собою галоген.

Втілення 43. Спосіб за Втіленням 42, де p означає 1.

Втілення 44. Спосіб за Втіленням 43, де R⁵ являє собою Br або Cl.

Втілення 45. Спосіб за Втіленням 39, де Z являє собою CR⁹.

Втілення 46. Спосіб за Втіленням 45, де R⁹ являє собою H, галоген або CF₃.

Втілення 47. Спосіб за Втіленням 46, де R⁹ являє собою галоген.

Втілення 48. Спосіб за Втіленням 47, де R⁹ являє собою Br або Cl.

Втілення 49. Спосіб одержання сполуки Формули 1, де R¹ являє собою H або C₁-C₄алкіл.

Втілення 50. Спосіб за Втіленням 49, де R^1 являє собою H.

Втілення 51. Спосіб одержання сполуки Формули 1, де R^2 являє собою H, CN, C_1 - C_4 алкіл, CO_2R^{10} , NO_2 або SO_2R^4 ; та R^{10} являє собою H або C_1 - C_4 алкіл.

Втілення 52. Спосіб за Втіленням 51, де R^2 являє собою CO_2R^{10} .

Втілення 53. Спосіб за Втіленням 52, де R^{10} являє собою H або C_1 - C_4 алкіл.

Втілення 54. Спосіб за Втіленням 53, де R^{10} являє собою C_1 - C_4 алкіл.

Втілення 55. Спосіб за Втіленням 54, де R^{10} являє собою метил або етил.

Втілення 56. Спосіб за Втіленням 51, де R^4 являє собою C_1 - C_4 алкіл або необов'язково заміщений феніл.

Втілення 57. Спосіб за Втіленням 56, де R^4 являє собою метил, феніл або 4-толіл.

Подальші втілення включають спосіб одержання сполуки Формули 3, використовуючи сполуку Формули 1а, одержану за допомогою способу за будь-яким з Втілень 1-57.

На увагу заслуговують наступні втілення:

Втілення А.

Спосіб одержання сполуки Формули 1, де

X являє собою галоген, OR^3 або C_1 - C_4 галоалкіл;

L являє собою фенільне кільце або 5- чи 6-членне гетероароматичне кільце, необов'язково заміщене 1- $3R^5$;

R^1 являє собою H;

R^2 являє собою H, CN, C_1 - C_4 алкіл, CO_2R^{10} , NO_2 або SO_2R^4 ;

R^3 являє собою H або C_1 - C_4 галоалкіл;

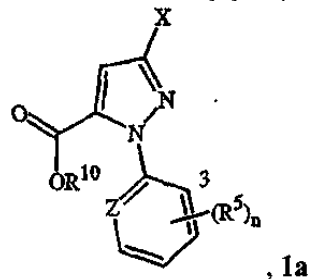
R^4 являє собою C_1 - C_4 алкіл або необов'язково заміщений феніл;

кожний R^5 незалежно являє собою галоген або C_1 - C_4 галоалкіл; та

R^{10} являє собою H або C_1 - C_4 алкіл.

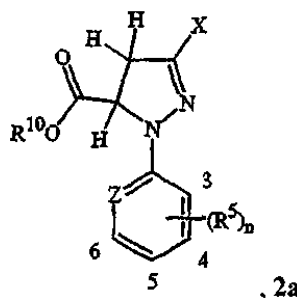
Втілення В.

Спосіб за Втіленням А, де сполука Формули 1 являє собою сполуку Формули 1а



, 1a

та сполука Формули 2 являє собою сполуку Формули 2a



, 2a

де Z являє собою N або CR^9 ; R^9 являє собою H, галоген або C_1 - C_4 галоалкіл; та n означає ціле число від 0 до 3.

Втілення С.

Спосіб за Втіленням В, де X являє собою Br або CF_3 ; Z являє собою N; кожний R^5 незалежно являє собою галоген або CF_3 ; та R^{10} являє собою метил або етил. Втілення D. Спосіб за Втіленням В, де

X являє собою OR^3 ;

R^3 являє собою H або C_1 - C_4 галоалкіл; та

R^{10} являє собою H або C_1 - C_4 алкіл.

Втілення Е.

Спосіб за Втіленням D, де

X являє собою OH, OCF_2H або OCH_2CF_3 ;

Z являє собою N;

кожний R^5 незалежно являє собою галоген або CF_3 ; та R^{10} являє собою метил або етил.

Втілення F.

Спосіб одержання сполуки Формули 1, де температура знаходиться між приблизно $120^\circ C$ та $140^\circ C$.

Втілення G.

Спосіб одержання сполуки Формули 1, де основу об'єднують зі сполукою Формули 2 або перед, або після контактування з бромом, та молярні еквіваленти основи щодо бромов складають приблизно від 0:1 до 4:1.

Втілення H.

Спосіб одержання сполуки Формули 1, де молярні еквіваленти бромов щодо сполуки Формули 2 складають приблизно від 2:1 до 1:1.

Втілення I.

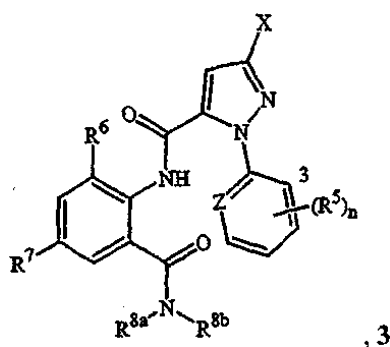
Спосіб одержання сполуки Формули 1, де розчинник об'єднують зі сполукою Формули 2 з одержанням суміші перед контактуванням з бромом та температура являє собою температуру кипіння розчинника.

Втілення J.

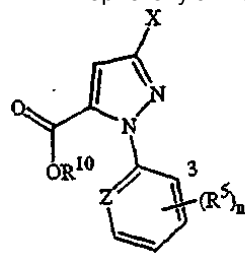
Спосіб одержання сполуки Формули 1, де бром додають до сполуки Формули 2 у вигляді газу та газоподібний бром розбавляють інертним газом.

Втілення K.

Спосіб одержання сполуки Формули 3



в якій
 X являє собою галоген, OR^3 або C_1 - C_4 галоалкіл;
 Z являє собою N або CR^9 ;
 R^3 являє собою H або C_1 - C_4 галоалкіл;
 кожний R^5 незалежно являє собою галоген або C_1 - C_4 алоалкіл;
 R^6 являє собою CH_3 , F, Cl або Br; та
 R^7 являє собою F, Cl, Br, I, CN або CF_3 ;
 R^{8a} являє собою C_1 - C_4 алкіл;
 R^{8b} являє собою H або CH_3 ;
 R^9 являє собою H, галоген або C_1 - C_4 галоалкіл;
 та
 n означає ціле число від 0 до 3
 використовуючи сполуку Формули 1a



в якій R^{10} являє собою H або C_1 - C_4 алкіл;
 який відрізняється тим, що сполуку Формули 1a одержують за допомогою способу за Втіленням B.

Втілення L.

Спосіб за Втіленням K, де

Z являє собою N;

кожний R^5 незалежно являє собою Cl, Br або CF_3 ;

один R^5 знаходиться в 3-положенні; та

R^{10} являє собою метил або етил.

Втілення M.

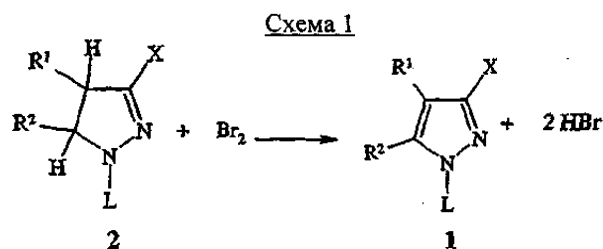
Спосіб за Втіленням L, де

X являє собою Br;

n означає 1; та

R^5 являє собою Cl.

Як проілюстровано в Порівняльному прикладі 1, спроби окиснити 2-піразоліні Формули 2 до піразолів Формули 1, використовуючи бром як окисник при температурі, близькій до температури навколишнього середовища, часто приводять до побічних реакцій, що включають бромовання замісника на піразоліновому або піразольному кільці. Було відкрито, що реакція 2-піразоліну Формули 2 з бромом при приблизно $80^\circ C$ або вище може забезпечити добру селективність відповідного піразолу Формули 1, як показано на Схемі 1.



Реакцію проводять шляхом контактування 2-піразоліну Формули 2, звичайно у вигляді розчину в інертному розчиннику, з бромом при підвищеній температурі. Побічний продукт бромід водню видаляють або хімічно, наприклад додаванням відповідної основи, або фізично, наприклад за допомогою барботування в реакційну масу інертного газу. Після завершення реакції продукт виділяють за допомогою способів, відомих фахівцю в даній галузі техніки, наприклад, кристалізації або дистильції.

Спосіб може бути проведений в різних інертних розчинниках, які переважно мають низьку та помірну полярність. Прийнятні розчинники включають аліфатичні вуглеводні, галогенвуглеводні, ароматичні вуглеводні та суміш наведеного вище. Аліфатичні вуглеводневі розчинники включають алкани з прямим або розгалуженим ланцюгом, такі як октан, нонан, декан та подібні, а також суміші аліфатичних вуглеводнів, такі як уайт-спірити та лігроїн. Галогенвуглеводневі розчинники включають алкани з прямим або розгалуженим ланцюгом, заміщені, принаймні, одним галогеном, такі як 1,1,2,2-тетрахлоретан, 1,2-диброметан та подібні. Ароматичні вуглеводневі розчинники включають бензол, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з галогену, третинного алкілу та алкілу з прямим або розгалуженим ланцюгом, повністю заміщеного галогеном на атомі вуглецю, який зв'язаний з бензольним кільцем, та необов'язково заміщеного галогеном на інших атомах вуглецю, такі як бензол, трет-бутилбензол, хлорбензол, 1,2-дихлорбензол, бензотрихлорид, бензотрихлорид та подібні. Оптимальний вибір розчинника залежить від бажаної температури та тиску проведення реакції. Якщо бажано, спосіб може бути проведений при тиску, більшому, ніж тиск навколишнього середовища, для того, щоб підвищити температуру кипіння розчинника. Також може використовуватися знижений тиск. Для простоти проведення реакції, проте, переважним тиском проведення є тиск 1 навколишнього середовища, в цьому випадку температура кипіння розчинника повинна бути рівною або більшою, ніж бажана температура проведення. Одним втіленням даного винаходу є розчинник, який являє собою необов'язково галогенований вуглеводень з температурою кипіння вищою, ніж $100^\circ C$. Особливо прийнятні розчинники включають, трет-бутилбензол, хлорбензол та 1,2-диброметан. Молярне співвідношення розчинника до сполуки Формули 2 звичайно складає приблизно від 50:1 до 5:1, переважно приблизно від 40:1 до 8:1, та найбільш переважно приблизно від 30:1 до 10:1.

Згідно даному винаходу, температуру реакції потрібно підняти до рівня, при якому і окиснення є переважаючим над паралельним бромуванням, щоб максимізувати вихід реакції. В одному втіленні способу за даним винаходом, температури реакції звичайно знаходяться в діапазоні від приблизно 80°C до 180°C. В додаткових втіленнях, температури знаходяться в діапазоні від приблизно 100°C до 150°C, та від приблизно 120°C до 140°C.

В даному винаході, окисник бром може додаватися або у вигляді рідини, або у вигляді газу. В одному втіленні, газоподібний бром може бути розбавлений інертним газом, таким як азот, гелій, аргон або подібний. Бром може додаватися протягом такого короткого періоду, який дозволяє видалення броміду водню. В одному втіленні, для практичних цілей, час додавання бромів звичайно складає від 0,5 до 20 годин, переважно від 0,5 до 10 годин, та найбільш переважно від 1,5 до 4 годин. Хоча можливим є широке співвідношення реагентів, номінальне мольне співвідношення бромів до сполуки Формули 2 звичайно складає приблизно від 3 до 1, переважно приблизно від 2 до 1, та найбільш переважно приблизно від 1,5 до 1.

Оскільки реакція даного способу генерує бромід водню як побічний продукт, який інакше буде зв'язуватися з основними центрами на сполуках Формул 1 та 2, або буде впливати на реакцію окиснення, спосіб звичайно проводять за допомогою хімічного видалення броміду водню з розчину шляхом додавання прийнятної неорганічної або органічної основи та/або барботування інертного газу, та/або нагрівання при кипінні зі зворотним холодильником. Можуть бути використані різні неорганічні основи, включаючи оксиди або карбонати лужних або лужноземельних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат кальцію, оксид кальцію або подібні. Можуть бути використані різні органічні основи, включаючи тризаміщені аміни, такі як тріетиламін, N,N-діізопропілетиламін, N,N-діетиламінін чи подібні, або гетероароматичні основи, такі як піридин, піколін, імідазол або подібні. В одному втіленні даного винаходу, завдяки вартості та придатності прийнятною основою є карбонат кальцію. Основу звичайно додають перед додаванням бромів. Як показано на Схемі 1, генерація кожного мольного еквіваленту піразолу 1 надає 2 мольні еквіваленти побічного продукту броміду водню. Таким чином, необхідно принаймні 2 мольні еквіваленти основи щодо кожного мольного сполуки Формули 2, щоб нейтралізувати побічний продукт бромід водню. Може бути використаний надлишок основи в межах економічного здійснення. В одному втіленні номінальне співвідношення використаного мольного еквівалента неорганічних основ до використаного бромів складає приблизно від 2 до 10. В іншому втіленні номінальне співвідношення використаного мольного еквівалента органічних основ до використаного бромів складає приблизно від 2 до 4.

Побічний продукт бромід водню також може бути видалений з реакційної маси за допомогою фізичних засобів, наприклад за допомогою барбо-

тування інертного газу або нагрівання при кипінні зі зворотним холодильником. Втілення прийнятних інертних газів включають азот, гелій, аргон та діоксид вуглецю. Інертний газ може бути змішаний з бромом до введення в реактор. Кількість інертного газу повинна бути достатньою, щоб ефективно видалити бромід водню в тому ступені, як він виділяється. Кількість необхідного інертного газу залежить від розчинника, температури реакції та швидкості додавання бромів. В одному втіленні даного винаходу, номінальне мольне співвідношення інертного газу щодо бромів звичайно складає приблизно від 50:1 до 2:1, та інертний газ додають протягом такого ж періоду часу, що і бром. В додатковому втіленні номінальне мольне співвідношення інертного газу щодо бромів складає приблизно від 30:1 до 4:1. При нагріванні при температурі кипіння зі зворотним холодильником реакційного розчинника, розчинник, що випаровується, може безпосередньо діяти як інертний газ для видалення броміду водню. В одному втіленні номінальне мольне співвідношення розчинника, що випаровується, щодо бромів є вищим приблизно 5 протягом періоду додавання бромів. В додаткових втіленнях, співвідношення є вищим приблизно 10 та нижчим приблизно 50 розчинника, що випаровується, щодо бромів протягом періоду додавання бромів.

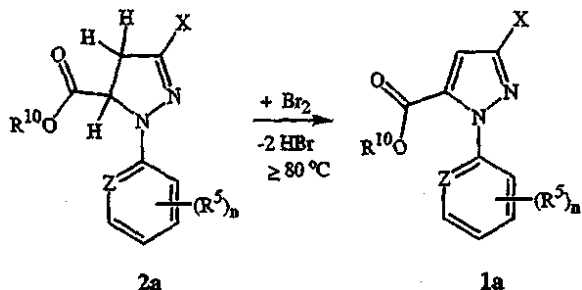
Згідно способу за даним винаходом, коли побічний продукт бромід водню видаляють з реакційної маси за допомогою барботування в розчин інертного газу або нагрівання при кипінні зі зворотним холодильником, мольне співвідношення основи, присутньої реакційній суміші, щодо бромів може бути меншим, ніж 2:1. Номінальне мольне співвідношення основи, доданої до реакційної суміші, щодо бромів, звичайно складає приблизно від 0 до 10, переважно приблизно від 0 до 4, та найбільш переважно приблизно від 0 до 2,4.

Згідно даному винаходу, розчинник звичайно об'єднують зі сполукою Формули 2 з одержанням суміші та нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником перед контактуванням з бромом. В той час, як бром додають до реакційної суміші, побічний продукт реакції бромід водню видаляють за допомогою паралельного барботування в реакційну суміш інертного газу та нагрівання при кипінні зі зворотним холодильником; температурою реакції, таким чином, є температура кипіння розчинника. Таким чином, у втіленні згідно з даним винаходом, розчинник об'єднують зі сполукою Формули 2 з одержанням суміші перед контактуванням з бромом, та температура реакції та температура кипіння розчинника.

Реакцію звичайно завершують в межах від однієї години до одного дня; проходження реакції може бути контрольоване способами, які відомі фахівцю в даній галузі техніки, такими як тонкошарова хроматографія та аналіз спектрів ¹H ЯМР. Продукти реакції - піразоли Формули 1 можуть бути виділені з реакційної суміші за допомогою способів, відомих фахівцю в даній галузі техніки, включаючи екстракцію, кристалізацію та дистиляцію.

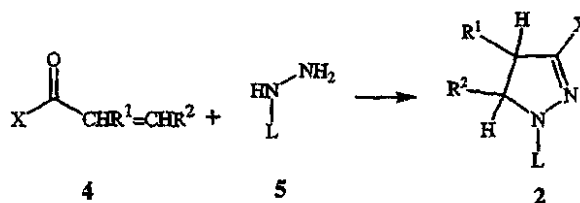
Як наведено на Схемі 2, Формула 1a є підгрупою Формули 1, в якій X, R⁵, R¹⁰ та Z є такими, як визначено вище. Сполуки Формули 1a можуть бути одержані з відповідних сполук Формули 2a, яка є підгрупою Формули 2, за допомогою способу за даним винаходом, який описано вище.

Схема 2



Сполуки Формули 2 можуть бути одержані за допомогою різних сучасних способів синтезу, відомих фахівцю в даній галузі техніки. Взагалі, сполуки Формули 2, в якій X являє собою вуглецевий компонент, можуть бути одержані в результаті реакцій α,β -ненасичених кетонів Формули 4 та гідразинів Формули 5, як наведено на Схемі 3.

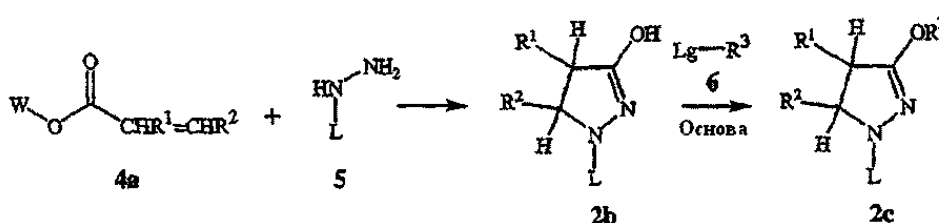
Схема 3



де X являє собою вуглецевий компонент

Сполуки Формули 2b можуть бути одержані за допомогою реакції сполук Формули 4a з гідразинами Формули 5 (Схема 4). Сполуки Формули 2b потім можуть бути алкіловані алкілюючим агентом Lg-R³ Формули 6 в присутності прийнятної основи з одержанням сполук Формули 2c. Реакцію алкілювання загалом проводять в розчиннику, який може включати ефіри, такі як тетрагідрофуран або діоксан, та полярні апротонні розчинники, такі як ацетонітрил, N,N-диметилформамід та подібні. Основа може бути вибрана з неорганічних основ, таких як карбонат калію, гідроксид натрію або гідрид натрію. Переважно реакцію проводять, використовуючи карбонат калію з N,N-диметилформамідом або ацетонітрилом як розчинником. В алкілюючому агенті Lg-R³, Lg являє собою нуклеофуг (тобто групу, що відходить), такий як галоген (наприклад, Br I), OS(O)₂CH₃ (метансульфат), OS(O)₂CF₃, OS(O)₂Ph-p-CH₃ (p-толуолсульфат) та подібний. Продукт Формули 2c може бути виділений за допомогою стандартних способів, таких як екстракція.

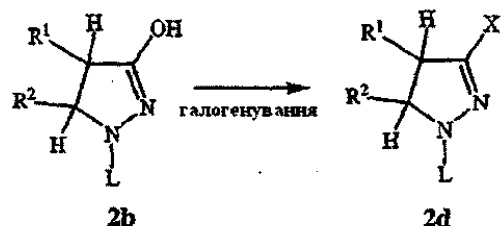
Схема 4



W являє собою метил або етил R³ є відмінним від водню

Як наведено на Схемі 5, сполуки Формули 2d, в якій X являє собою галоген, можуть бути одержані з відповідних сполук Формули 2b за допомогою галогенування.

Схема 5



де X являє собою галоген

Галогенуючі реагенти, які можуть бути використані, включають оксигалогеніди фосфору, трига-

логеніди фосфору, пентагалогеніди фосфору, тіоніл хлорид, дигалогентриалкілфосфорани, дигалогентрифенілфосфорани, оксаліл хлорид та фосген. Переважними є оксигалогеніди фосфору та пентагалогеніди фосфору. Типові розчинники для цього галогенування включають галогеновані алкани, такі як дихлорметан, хлороформ, хлорбутан та подібні, ароматичні розчинники, такі як бензол, диметилбензол, хлорбензол та подібні, ефіри, такі як тетрагідрофуран, p-діоксан, діетиловий ефір та подібні, та полярні апротонні розчинники, такі як ацетонітрил, N,N-диметилформамід та подібні. Необов'язково, може бути додана органічна основа, така як тріетиламін, піридин, N,N-диметиланілін або подібна. Також варіантом є додавання каталізатора, такого як N,N-диметилформамід.

Альтернативно, сполуки Формули 2d, в яких X являє собою галоген, можуть бути одержані за допомогою обробки відповідних сполук Формули

2d, в яких X являє собою інший галоген (наприклад, Cl для отримання сполук Формули 2d, в яких X являє собою Br), з бромідом водню або хлоридом водню, відповідно. За допомогою цього способу галогеновий замісник X у Формулі 2d вихідних сполук замінюють на Br або Cl з броміду водню або хлориду водню, відповідно. Вихідні сполуки Формули 2d, в яких X являє собою Cl або Br, можуть бути одержані з відповідних сполук Формули 2b, як описано вище.

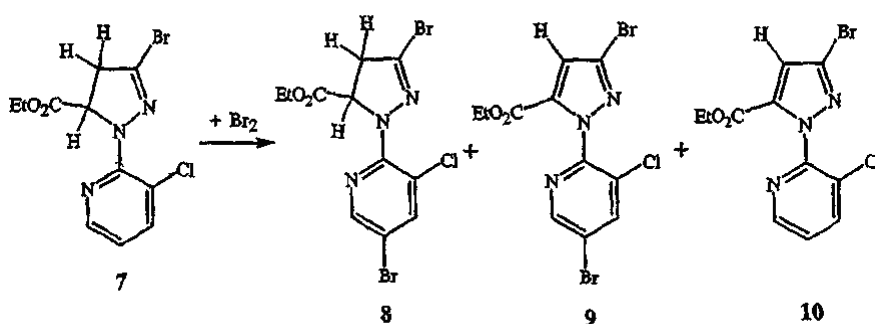
Для загальних посилань щодо одержання 2-піразолінів див. Levai A., J. Heterocycl. Chem. 2002, 39(1), pp 1-13; El-Rayyes, N. R.; Al-Awadi N. A., Synthesis 1985, 1028-22 та посилання, наведені в цих статтях. Оскільки Формула 2a є підгрупою Формули 2, в якій X, R⁵, R¹⁰ та Z є такими, як визначено вище, сполуки Формули 2a можуть бути одержані за допомогою способів, описаних вище на Схемах 3, 4 та 5. Для додаткових посилань щодо одержання сполук Формули 2a див. публікації PCT WO 2003/016283 та WO 2004/011453.

Визнають, що деякі реагенти та умови реакцій, описані вище для одержання сполук Формули 2, не можуть бути сумісні з певними функціональностями, що присутні в проміжних сполуках. В цих випадках, введення послідовностей захист/зняття захисту або взаємоперетворень функціональних груп в синтез допоможе при отриманні бажаних продуктів. Використання та вибір захисних груп буде очевидним фахівцю в хімічному синтезі (див., наприклад, Greene T. W., Wuts P. G. M. Protective

Groups in Organic Synthesis, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991). Фахівець в даній галузі техніки визнає, що, в деяких випадках, після введення наданого реагенту, як це зображено на будь-якій конкретній схемі, може бути необхідним проведення додаткових стандартних стадій синтезу, що не описані детально, для завершення синтезу сполук Формули 2. Фахівець в даній галузі техніки також визнає, що може бути необхідним проведення комбінації стадій, проілюстрованих на зазначених вище схемах, в іншому порядку, ніж наведений, за допомогою конкретної послідовності, представленої для одержання сполук Формули 2. Фахівець в даній галузі техніки також визнає, що сполуки Формули 2 і проміжні сполуки, описані в даній заявці, можуть бути піддані різним електрофільним, нуклеофільним, радикальним, металорганічним, окисним та відновним реакціям для введення замісників або модифікації існуючих замісників.

Без подальшого уточнення, вважають, що фахівець в даній галузі техніки, використовуючи попередній опис, може застосовувати даний винахід до його найширших меж. Таким чином, наступні Приклади направлені на бромовання 3-бром-1-(3-хлор-2-піридиніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-5-карбоксилату, як наведено на Схемі 6. Існує три можливі продукти (Формули 8, 9 та 10), коли бром використовується як окисник для окиснення 2-піразоліну Формули 7. Дані Приклади наведено лише для ілюстрації та вони ні в якому випадку не обмежують розкриття.

Схема 6



ВЕРХ означає високоефективну рідинну хроматографію. Спектри Н ЯМР наведені в м.ч. нижче області тетраметилсилану; "s" означає синглет, "d" означає дублет, "t" означає триплет, "q" означає квартет, "m" означає мультиплет, "dd" означає дублет дублетів, "dt" означає дублет триплетів, "br s" означає уширений синглет.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ ПРИКЛАД 1

Бромовання 3-бром-1-(3-хлор-2-піридиніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-5-карбоксилату при приблизно температурі навколишнього середовища

В 2-літрову чотири-горлу колбу, постачену механічною мішалкою, термометром, крапельною лійкою, зворотним холодильником та вводом азоту, поміщали 50,0г (0,150 моль) етил 3-бром-1-(3-хлор-2-піридиніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-5-карбоксилату (для одержання, див. WO 2003/16283, Приклад 9), 500мл дихлорметану,

200мл води та 15,0г (0,179 моль) бікарбонату натрію. Двофазну суміш по краплям обробляли протягом приблизно 20 хвилин 25,0г (0,156 моль) бром, розчиненого в 25мл дихлорметану. Температура реакційної суміші зростала від 19 до 25°C, та протягом додавання швидко виділявся газ. Одержану оранжеву суміш утримували при умовах навколишнього середовища протягом 1 години. Реакційну суміш переміщали в ділільну лійку. Дихлорметановий шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та потім концентрували на ротаційному випарнику. Було знайдено, що одержане коричневе масло (59,9 г) містить, як визначено за допомогою ¹H ЯМР, етил 3-бром-1-(5-бром-3-хлор-2-піридиніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-5-карбоксилат (91% на вагу, Формула 8), разом з етил 3-бром-1-(5-бром-3-хлор-2-піридиніл)-1H-піразол-5-карбоксилатом (2%, Фор-

мула 9), етил 3-бром-1-(3-хлор-2-піридиніл)-1Н-піразол-5-карбоксилатом (2%, Формула 10) та ди-хлорметан (5%).

Сполука Формули 8:

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,25 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 5,16 (dd, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,61 (dd, 1H), 3,31 (dd, 1H), 1,15 (t, 3H).

Сполука Формула 9:

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,76 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,18 (q, 2H), 1,12 (t, 3H).

Сполука Формули 10:

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,59 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,16 (q, 2H), 1,09 (t, 3H).

ПРИКЛАД 1

Бромовання етил 3-бром-1-(3-хлор-2-піридиніл)-1Н-піразол-5-карбоксилату в присутності піридину

А: Прилад для додавання газоподібного броду Експериментальний прилад для Прикладів 1А-1С включав витратомір, шприцевий насос, змішувальну камеру, пастку, газопромивач та 2-горлу 10-мл колбу, постачену на одному горлі водяним холодильником та термопарою, покритою тефлоном, з дротами, що проходять через холодильник до вимірювального приладу. Змішувальна камера дозволяє змішувати бром з газоподібним азотом перед їх введенням в 2-горлу колбу, яка служить реакційною посудиною. Змішувальна камера складається з 7-мл скляної посудини, накритої гумовою прокладкою. Газоподібний азот проходить через витратомір та тефлонову фторполімерну трубу (1,6мм О.Д.), що проколює гумову прокладку змішувальної камери. Бром уприскують за допомогою шприцевого насосу в змішувальну камеру через голку шприца, яка проколює гумову прокладку змішувальної камери. Суміш броду та азоту проходить у змішувальну камеру через тефлонову трубку, що проколює гумову прокладку, та виходить через трубку, що проколює гумову прокладку на іншому горлі 2-горлої колби, таким чином, що кінець трубки занурений нижче поверхні реакційного розчину. Реакційну колбу нагрівали, використовуючи масляну баню, та температуру реакцію контролювали за допомогою термопар. Трубка, сполучена з верхом холодильника, проводить вихідний газоподібний азот та неконденсовані пари до пастки та потім до газопромивача, що містить водний розчин бісульфіту натрію, щоб поглинати побічний продукт бромід водню та будь-який надлишковий бром.

ПРИКЛАД 1А

В присутності піридину

В двогорлу колбу в описаному вище приладі додавали 0,500г (1,503 ммоль) етил 3-бром-1-(3-хлор-2-піридиніл)-4,5-дигідро-1Н-піразол-5-карбоксилату, 0,256г (3,23 ммоль) піридину та 5,05г хлорбензолу і нагрівали до 115°C. В змішувальну камеру за допомогою шприца уприскували бром (0,265г, 85мкл, 1,66 ммоль) протягом 2 год (тобто, 40мкл/год), одночасно пропускаючи азот через змішувальну камеру в реакційну суміш зі швидкістю 0,41мл/с. Потік азоту залишали ще протягом півгодини. Оранжеву реакційну суміш охолоджували та потім аналізували за допомогою кількісної ВЕРХ, використовуючи О-терфеніл (61,4мг) як

внутрішній стандарт. Аналітичні зразки для аналізу ВЕРХ були одержані за допомогою додавання зваженого О-терфенілу до реакційної суміші та 5мл диметилсульфоксиду для розчинення всіх осаджених солей. Відбирали аліквоту 20мкл одержаної суміші та розбавляли 1мл ацетонітрилу та фільтрували через 0,2мкл фрити, одержуючи аналітичний зразок ВЕРХ. Вихід наданий в мол. %. Аналіз ВЕРХ показав, що одержаний розчин, окрім хлорбензолу та піридину, містив 89% етил 3-бром-1-(5-бром-3-хлор-2-піридиніл)-1Н-піразол-5-карбоксилату (Формула 10) та 9% етил 3-бром-1-(3-хлор-2-піридиніл)-4,5-дигідро-1Н-піразол-5-карбоксилату (Формула 7).

ПРИКЛАД 1В

В присутності карбонату кальцію

В двогорлу 10-мл колбу в описаному вище приладі, також обладнаному мішалкою, щоб полегшити перемішування, додавали 0,500г (1,507 ммоль) етил 3-бром-1-(3-хлор-2-піридиніл)-4,5-дигідро-Ш-піразол-5-карбоксилату, 0,507г (5,06 ммоль) карбонату кальцію та 5,00г хлорбензолу та нагрівали до 130°C. В змішувальну камеру за допомогою шприца уприскували бром (0,265г, 85мкл, 1,66 ммоль) протягом 2год. (40мкл/год), одночасно пропускаючи азот через змішувальну камеру в реакційну суміш зі швидкістю 0,41мл/с. Потік азоту залишали ще протягом 10 хвилин. Реакційну суміш охолоджували та потім аналізували за допомогою кількісної ВЕРХ, використовуючи О-терфеніл (51,1мг) як внутрішній стандарт. Аналіз ВЕРХ показав, що одержаний розчин, окрім хлорбензолу, містив 96% етил 3-бром-1-(5-бром-3-хлор-2-піридиніл)-1Н-піразол-5-карбоксилату (Формула 10) та 2% етил 3-бром-1-(3-хлор-2-піридиніл)-4,5-дигідро-1Н-піразол-5-карбоксилату (Формула 7).

ПРИКЛАД 1С

З барботуванням азоту та без доданої основи

В двогорлу колбу описаного вище приладу додавали 0,25г (0,76 ммоль) етил 3-бром-1-(3-хлор-2-піридиніл)-4,5-дигідро-1Н-піразол-5-карбоксилату та 2,5г хлорбензолу та нагрівали до 130°C. В змішувальну камеру за допомогою шприца уприскували бром (0,233г, 75мкл, 1,46 ммоль) протягом 3год. (15мкл/год), одночасно пропускаючи азот через змішувальну камеру в реакційну суміш зі швидкістю 0,46мл/с. Реакційну суміш охолоджували та потім аналізували за допомогою кількісної ВЕРХ, використовуючи О-терфеніл (32,7мг) як внутрішній стандарт. Аналіз ВЕРХ показав, що одержаний розчин, окрім хлорбензолу, містив 88% етил 3-бром-1-(5-бром-3-хлор-2-піридиніл)-1Н-піразол-5-карбоксилату (Формула 10) та 0% етил 3-бром-1-(3-хлор-2-піридиніл)-4,5-дигідро-1Н-піразол-5-карбоксилату (Формула 7).

ПРИКЛАД 3 Бромовання етил 3-бром-1-(3-хлор-2-піридиніл)-4,5-дигідро-1Н-піразол-5-карбоксилату при різних умовах реакції

Наступну загальну методику використовували для Прикладів від 3-1 до 3-38. В плоскодонну циліндричну скляну посудину (15мм I.D. до 80мм) поміщали етил 5-бром-2-(3-хлор-2-піридиніл)-4,5-дигідро-1Н-піразол-5-карбоксилат, хлорбензол та необов'язково карбонат кальцію. Скляну посудину

потім постачали магнітною мішалкою, водним холодильником та термopарою, покритою тефлоном, для вимірювання температури. Реакційну суміш нагрівали до бажаної температури на масляній бані, та потік азоту при конкретному діапазоні швидкості пропускали через тефлонову трубку, вставлену в реакційну суміш. З конкретною швидкістю додавали бром за допомогою шприца, приєднаного до шприцевого насосу; шприц був сполучений через T-елемент сполучення з тефлоновою трубкою, через яку проходив потік азоту, та таким чином бром вносили у фазу, що випаровується, в реакційну суміш. Вихідні гази проходили через водну пастку, яка використовували, щоб зібрати бромід водню та будь-який надлишковий бром, який пройшов через реакційну суміш. Після того, як весь бром був доданий, реакційну суміш охолоджували, одночасно продовжуючи подавати азот. Реакційну суміш одержували для аналізу шляхом

додавання зваженої кількості диметилсульфоксиду (4,3-4,4г), що містить відому кількість орто-терфенілу як внутрішній стандарт. Після ретельного змішування, аліквоту від 7,5 до 15мкл цієї суміші розбавляли 900мкл ацетонітрилу та пропускали через фільтр 0,2 мікрони, та аналізували на приладі для Високоєфективної рідинної хроматографії Agilent® серії 1100. В Таблиці 1 для кожного прикладу наведено кількість сполуки Формули 7, молі розчинника (хлорбензол) та бромової суміші до вихідної сполуки Формули 7, швидкість додавання бромової суміші еквіваленти основи (карбонат кальцію) та азоту до бромової суміші, швидкість потоку азоту, температуру реакції та результати реакції, включаючи % конверсії вихідної сполуки Формули 7 та % виходу сполук Формул 10, 9 та 8. Вихід реакції для кожної сполуки реакційної суміші наведено у вигляді мол. % для кожного прикладу в Таблиці 1.

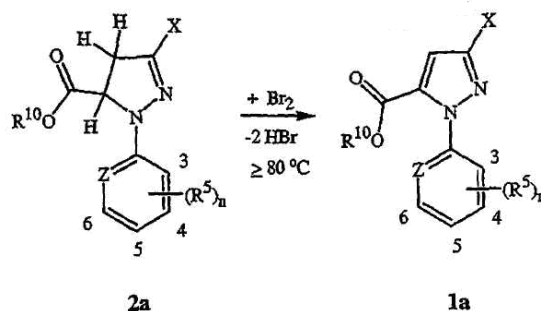
ТАБЛИЦЯ 1

Пр.	Кільк. Спол 7 (г)	Молі розчин. щодо Спол 7	Еквів. CaCO_3 щодо Br_2	Еквів. Br_2 щодо Спол 7	Швидк. додав. Br_2 (мкл/год)	Еквів. N_2 щодо Br_2	Швидк. потоку N_2 (мкл/хв)	Темп. (°C)	% Перетвор. Спол 7	Мол% Спол 10	Мол% Спол 9	Мол% Спол 8
3-1	1,00	15	0,0	1,0	154	3	4,0	110	52,9	32,8	1,5	18,0
3-2	1,00	15	0,4	1,4	216	2	20,0	110	69,8	33,3	3,1	31,8
3-3	0,67	22	0,0	1,0	103	5	12,0	110	52,6	35,7	1,1	15,1
3-4	0,67	23	1,0	1,2	123	4	20,0	110	62,3	36,8	2,4	21,8
3-5	0,50	30	1,2	1,0	77	7	4,0	110	50,8	36,8	0,8	13,5
3-6	0,50	30	0,0	1,4	108	5	4,0	110	61,8	37,4	2,1	21,8
3-7	1,00	16	0,9	1,4	86	6	4,0	110	68,8	39,9	4,5	17,7
3-8	1,00	16	1,2	1,0	39	13	20,0	110	59,5	45,9	3,3	8,3
3-9	0,50	30	0,0	1,0	19	26	4,0	110	56,7	47,8	1,5	5,5
3-10	0,50	29	0,0	1,0	31	16	20,0	110	59,5	48,0	2,1	7,1
3-11	1,00	15	0,0	1,4	54	9	20,0	110	73,3	48,2	10,3	11,4
3-12	0,67	22	0,5	1,2	31	16	4,0	110	66,7	49,1	3,2	7,6
3-13	0,50	30	0,9	1,4	27	19	20,0	110	80,9	63,5	10,6	5,8
3-14	1,00	16	0,0	1,2	185	3	20,0	120	58,6	38,2	1,9	15,0
3-15	1,00	16	1,0	1,2	185	3	12,0	120	65,9	42,3	2,6	16,3
3-16	0,50	27	0,0	1,0	31	16	4,0	120	65,1	56,9	1,0	3,2
3-17	0,50	30	0,4	1,4	108	5	20,0	120	77,7	60,9	4,9	10,1
3-18	0,67	21	0,4	1,4	36	14	4,0	120	89,5	75,3	4,6	1,7
3-19	0,67	22	0,5	1,0	43	12	12,0	120	84,3	77,7	2,6	2,3
3-20	1,00	15	1,2	1,0	39	13	4,0	130	95,9	63,6	0,4	0,0
3-21	0,50	27	0,0	1,0	77	7	4,0	130	70,5	63,6	0,7	0,0
3-22	1,00	16	1,2	1,0	154	3	20,0	130	78,0	67,0	1,2	0,0
3-23	1,00	16	0,0	1,4	216	2	12,0	130	92,3	69,3	8,1	1,4
3-24	0,50	27	0,6	1,0	31	16	12,0	130	88,7	74,2	0,3	2,5
3-25	0,50	30	0,0	1,0	77	7	20,0	130	87,0	74,3	0,1	0,0
3-26	1,00	16	0,5	1,2	74	7	4,0	130	93,7	74,7	1,5	0,0
3-27	0,50	27	1,2	1,0	19	26	20,0	130	94,2	78,7	0,3	0,0
3-28	1,00	16	0,0	1,0	39	13	20,0	130	95,6	81,1	0,2	0,0
3-29	0,67	23	0,8	1,4	144	4	4,0	130	92,3	81,2	2,7	1,0
3-30	1,00	15	0,0	1,4	54	9	4,0	130	100,0	83,9	1,4	0,0
3-31	0,50	27	0,9	1,4	27	19	4,0	130	98,6	84,5	0,7	0,0
3-32	1,00	16	0,9	1,4	54	9	20,0	130	99,5	88,5	0,2	0,0
3-33	0,50	27	0,9	1,4	108	5	20,0	130	95,6	89,4	2,2	1,1
3-34	0,67	21	0,0	1,4	58	9	20,0	130	100,0	90,1	0,8	2,3
3-35	0,50	27	0,0	1,4	27	19	20,0	130	99,1	90,3	0,7	0,0
3-36	0,59	25	0,7	1,4	42	12	20,0	130	99,2	92,6	0,0	0,0
3-37	0,60	24	0,8	1,5	43	12	20,0	130	99,3	93,5	0,3	0,0
3-38	0,59	25	0,7	1,4	42	12	20,0	130	100,0	94,9	0,0	0,0

В Таблиці 2 використовуються наступні скорочення: t означає третинний, s означає вторинний, n означає нормальний, i означає ізо, Me означає метил, Et означає Етил, Pr означає пропіл, i-Pr

означає ізопропіл, та Bu означає бутил. В Таблиці 2 проілюстровані конкретні перетворення для одержання сполуки Формули 1a зі сполук Формули 2a згідно зі способом за даним винаходом.

ТАБЛИЦЯ 2

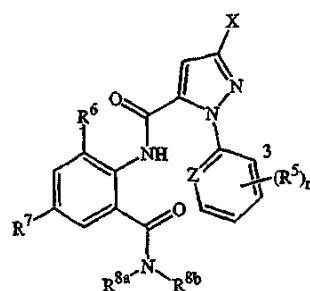


X являє собою Cl									
Z являє собою N		Z являє собою CH		Z являє собою CCl		Z являє собою CBr			
(R ⁵) _n	R ¹⁰	(R ⁵) _n	R ¹⁰	(R ⁵) _n	R ¹⁰	(R ⁵) _n	R ¹⁰	(R ⁵) _n	R ¹⁰
3-Cl	H	3-Br	H	3-Cl	H	3-Br	H	3-Cl	H
3-Cl	Me	3-Br	Me	3-Cl	Me	3-Br	Me	3-Cl	Me
3-Cl	Et	3-Br	Et	3-Cl	Et	3-Br	Et	3-Cl	Et
3-Cl	n-Pr	3-Br	n-Pr	3-Cl	n-Pr	3-Br	n-Pr	3-Cl	n-Pr
3-Cl	i-Pr	3-Br	i-Pr	3-Cl	i-Pr	3-Br	i-Pr	3-Cl	i-Pr
3-Cl	n-Bu	3-Br	n-Bu	3-Cl	n-Bu	3-Br	n-Bu	3-Cl	n-Bu
3-Cl	i-Bu	3-Br	i-Bu	3-Cl	i-Bu	3-Br	i-Bu	3-Cl	i-Bu
3-Cl	s-Bu	3-Br	s-Bu	3-Cl	s-Bu	3-Br	s-Bu	3-Cl	s-Bu
3-Cl	t-Bu	3-Br	t-Bu	3-Cl	t-Bu	3-Br	t-Bu	3-Cl	t-Bu

X is Br									
Z являє собою N		Z являє собою CH		Z являє собою CCl		Z являє собою CBr			
(R ⁵) _n	R ¹⁰	(R ⁵) _n	R ¹⁰	(R ⁵) _n	R ¹⁰	(R ⁵) _n	R ¹⁰	(R ⁵) _n	R ¹⁰
3-Cl	H	3-Br	H	3-Cl	H	3-Br	H	3-Cl	H
3-Cl	Me	3-Br	Me	3-Cl	Me	3-Br	Me	3-Cl	Me
3-Cl	Et	3-Br	Et	3-Cl	Et	3-Br	Et	3-Cl	Et
3-Cl	n-Pr	3-Br	n-Pr	3-Cl	n-Pr	3-Br	n-Pr	3-Cl	n-Pr
3-Cl	i-Pr	3-Br	i-Pr	3-Cl	i-Pr	3-Br	i-Pr	3-Cl	i-Pr
3-Cl	n-Bu	3-Br	n-Bu	3-Cl	n-Bu	3-Br	n-Bu	3-Cl	n-Bu
3-Cl	i-Bu	3-Br	i-Bu	3-Cl	i-Bu	3-Br	i-Bu	3-Cl	i-Bu
3-Cl	s-Bu	3-Br	s-Bu	3-Cl	s-Bu	3-Br	s-Bu	3-Cl	s-Bu
3-Cl	t-Bu	3-Br	t-Bu	3-Cl	t-Bu	3-Br	t-Bu	3-Cl	t-Bu

Корисність

Селективне окиснення 2-піразолінів бромом за даним винаходом може використовуватися для одержання різних сполук Формули 1, які корисні як проміжні сполуки для одержання агентів для захисту культур, фармацевтичних засобів та інших прийнятних хімікалій. Серед сполук, які можуть бути одержані згідно зі способом за даним винаходом, сполуки Формули 1a є особливо корисними для одержання сполук Формули 3



в яких X, Z, R⁵ та n визначені вище; R⁶ являє собою CH₃, F, Cl або Br; R являє собою F, Cl, Br, I, CN або CF₃; R^{8a} являє собою C₁-C₄ алкіл та R^{8b} являє собою H або CH₃.

Сполуки Формули 3 корисні як інсектициди, як описано, наприклад, в публікації PCT WO 01/015518. Одержання сполук Формул 2 та 3 також описане в WO 01/015518 та патентній заявці US 60/633899, поданій 7 грудня 2004 року [BA9343 US PRV], які повністю включені в дану заявку як посилання.

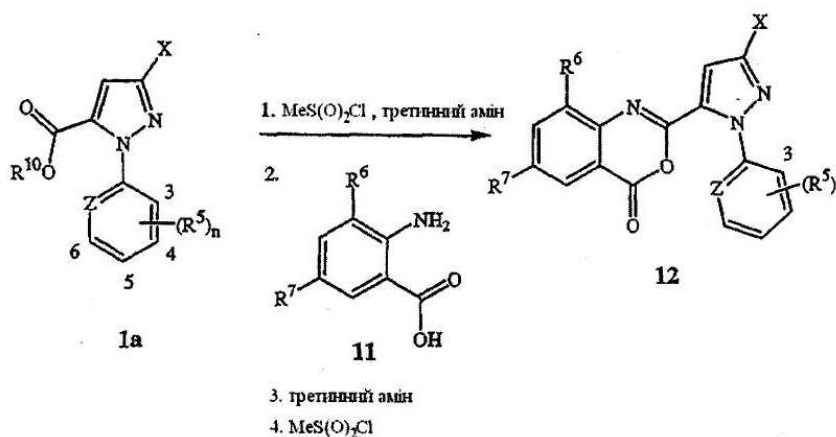
Сполуки Формули 3 можуть бути одержані з відповідних сполук Формули 1a за допомогою способів, наведених на Схемах 7-10.

Карбонові кислоти Формули 1a, в яких R¹⁰ являє собою H, можуть бути одержані за допомогою гідролізу з відповідних ефірних сполук Формули 1a, в яких, наприклад, R¹⁰ являє собою C₁-C₄ алкіл. Ефіри карбонових кислот можуть бути перетворені на карбонові кислоти за допомогою багатьох способів, включаючи нуклеофільне розщеплювання при безводних умовах, або за допомогою гідролітичних способів, що залучають використання кислот або основ (для огляду способів див. T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, pp 224-269). Для сполук Формули 1a переважними є гідролітичні способи, що каталізуються основами.

Прийнятні основи включають гідроксиди лужних металів (таких як літій, натрій або калій). Наприклад, ефір може бути розчинений в суміші води та спирту, такого як етанол. При обробці гідроксидом натрію або гідроксидом калію ефір омилюється з одержанням солі натрію або калію карбонової кислоти. Підкислення сильною кислотою, такою як соляна кислота або сірчана кислота, надає карбонову кислоту Формули 1a, в якій R¹⁰ являє собою H. Карбонова кислота може бути виділена за допомогою способів, відомих фахівцю в даній галузі техніки, включаючи екстракцію, дистиляцію та кристалізацію.

Як проілюстровано на Схемі 7, сполучення піразолкарбонової кислоти Формули 1a, в якій R¹⁰ являє собою H, з о-амінобензойною кислотою Формули 11, забезпечує бензоксазінон Формули 12. В способі на Схемі 7 бензоксазінон Формули 12 одержують безпосередньо за допомогою послідовного додавання метансульфонілу хлориду до піразолкарбонової кислоти Формули 1a, в якій R¹⁰ являє собою H, в присутності третинного аміну, такого як тріетиламін або піридин, з наступним додаванням о-амінобензойної кислоти Формули 11, з другим додаванням третинного аміну та метансульфонілу хлориду. Ця методика загалом надає високі виходи бензоксазінону Формули 12.

Схема 7

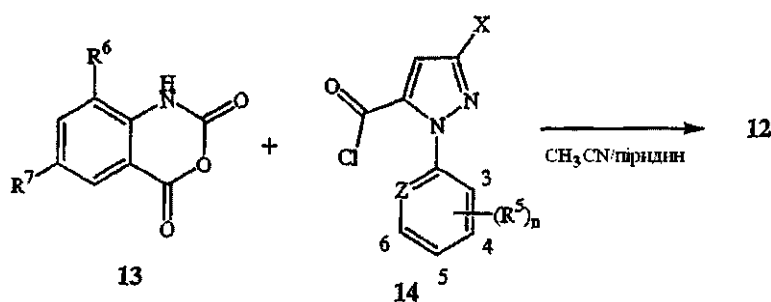


де R⁵, R⁶, R⁷, X, Z та n є такими, як визначено для Формули 3.

Альтернативний спосіб одержання бензоксазінонів Формули 12, показаний на Схемі 8, залу-

чає сполучення хлоридангідриду піразольної кислоти Формули 14 з ізотовим ангідридом Формули 13 безпосередньо з одержанням бензоксазінону Формули 12.

Схема 8

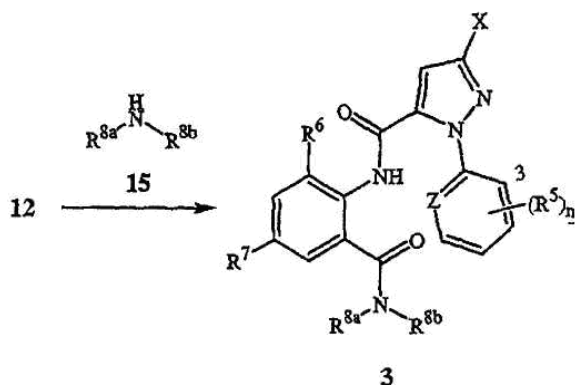


де R^5 , R^6 , R^7 , X , Z та n є такими, як визначено для Формули 3.

Для цієї реакції прийнятні розчинники, такі як піридин або піридин/ацетонітрил. Хлорангідриди кислоти Формули 14 доступні з відповідних кислот Формули 1a, де R^{10} являє собою H, за допомогою відомих методик, таких як хлорування тіоніл хлоридом або оксаліл хлоридом.

Сполуки Формули 3 можуть бути одержані за допомогою реакції бензоксазинонів Формули 12 з амінами $NHR^{8a}R^{8b}$ Формули 15, як наведено на Схемі 9.

Схема 9

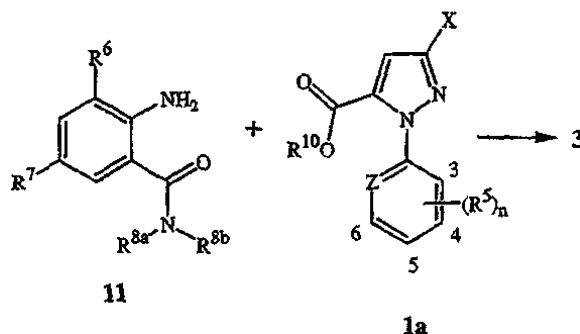


в якій R^5 , R^6 , R^7 , R^{8a} , R^{8b} , X , Z та n є такими, як визначено вище для Формули 3. Реакція може бути проведена без розчинників або в різних прийнятних розчинниках, включаючи ацетонітрил, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, дихлорметан або хлороформ, при оптимальних температурах в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником розчинника. Загальна реакція бензоксазинонів з амінами з

одержанням антраніламідів добре описана в хімічній літературі. Для огляду хімії бензоксазинонів див. Jakobsen et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry 2000, 8, 2095-2103 та посилання, цитовані в статті. Див. також Coppola, J. Heterocyclic Chemistry 1999, 36, 563-588.

Сполуки Формули 3 також можуть бути одержані за допомогою способу, наведеному на Схемі 10. Безпосереднє сполучення сполук Формули 11 зі сполуками Формули 1a, де R^{10} являє собою H, використовуючи прийнятний реагент сполучення, такий як метансульфоніл хлорид, забезпечує антраніламід Формули 3.

Схема 10



Якими б не були методи перетворення сполуки Формули 1a на сполуки Формули 3, даний винахід забезпечує ефективний спосіб одержання сполуки Формули 3, який відрізняється тим, що сполуку Формули 1a одержують за допомогою способу одержання сполуки Формули 1, як викладено вище.