







(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 224 740** <sup>(13)</sup> **C2**

(51) Int. Cl. 7 **C 07 C 49/792, 49/80, 49/84, 45/61, 69/738, 67/10**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000126750/04 ,  
22.03.1999

(24) Effective date for property rights: 22.03.1999

(30) Priority: 25.03.1998 GB 9806409.0

(43) Application published: 27.10.2002

(46) Date of publication: 27.02.2004

(85) Commencement of national phase: 25.10.2000

(86) PCT application:  
EP 99/02335 (22.03.1999)

(87) PCT publication:  
WO 99/48851 (30.09.1999)

(98) Mail address:  
129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25,  
str.3, OOO "Juridicheskaja firma  
Gorodisskij i Partnery", N.G.Lebedevoj

(72) Inventor: KREMP S'juzen Mehri (GB),  
GICH Nejl Dzhonatan (GB)

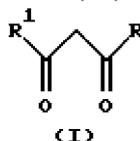
(73) Proprietor:  
AVENTIS KROPSAJENS S.A. (FR)

(74) Representative:  
Lebedeva Natal'ja Georgievna

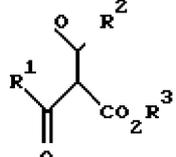
(54) **METHOD FOR PREPARING INTERMEDIATE COMPOUNDS**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical technology. SUBSTANCE: invention relates to new methods for preparing compounds of the formula (I):

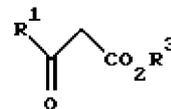


among  $R^1$  and  $R^2$  means cyclopropyl and another means phenyl substituted with two or three groups that can be similar or different and taken among halogen atom, nitro-, cyano-group,  $-(CR^4R^5)S(O)_pR^6$ ,  $-S(O)_pR^6$ ,  $C_{1-6}$ -alkoxy-group,  $C_{1-4}$ -haloalkoxy-group,  $C_{1-4}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -haloalkyl and  $-SF_5$ ; wherein  $p = 0, 1$  or  $2$ ;  $R^4$  and  $R^5$  mean hydrogen atom independently or  $C_{1-4}$ -alkyl;  $R^6$  means  $C_{1-4}$ -alkyl. Method involves hydrolysis and decarboxylation of compound of the formula

(II):  wherein  $R^1$  and  $R^2$  are

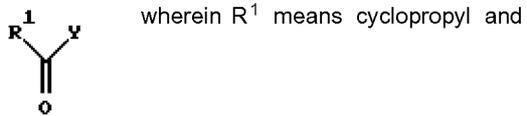
(II)

given above and  $R^3$  means  $C_{1-4}$ -alkyl in the presence of water. Compound of the formula (II) is prepared by acylation of compound of the formula (III):



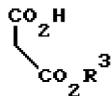
(III)

$R^1$  and  $R^3$  are given above with compound of the formula (IV):  $R^2C(=O)X$  (IV) wherein  $R^2$  is given above; X means removing group. Method is carried out in the presence of magnesium halide and a base. Compound of the formula (III) wherein  $R^1$  means cyclopropyl is prepared by interaction of compound of the formula (V)



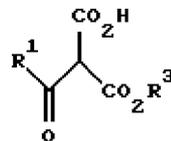
(V)

Y is substituted or unsubstituted imidazole-1-yl ring with compound of the formula (VI):



(VI)

above via decarboxylation of compound of the formula (VII):



(VII)

wherein R<sup>1</sup> means cyclopropyl and R<sup>3</sup> is given above. EFFECT: improved preparing methods. 19 cl, 9 ex

RU 2224740 C2

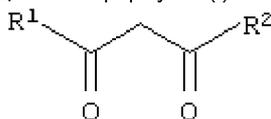
RU 2224740 C2

Данное изобретение относится к новым способам получения промежуточных соединений (особенно соединений сложного бета-кетозэфира и 1,3-диона), используемых при производстве пестицидов.

Пестицидные 4-бензоилизоксазолы, особенно гербициды на основе 5-циклопропилизоксазола и промежуточные соединения для их синтеза описаны в литературе, например в публикациях заявок на европейский патент № 0418175, 0487353, 0527036, 0560482, 0609798 и 0682659.

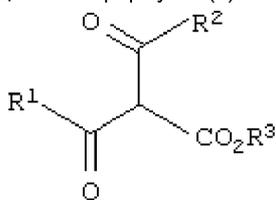
Известны различные способы получения этих соединений. Данное изобретение представляет улучшенные или более экономичные способы получения пестицидов и промежуточных соединений, используемых для их получения.

Данное изобретение, соответственно, представляет способ (A) получения соединения формулы (I):



(I)

где одна из групп R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются циклопропилом и другая является фенилом, замещенным двумя или тремя группами, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из галогена, нитро, циано, -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галоалкокси, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галоалкила, 1,2,4-триазол-1-ила и -SF<sub>5</sub>; где p равно 0, 1 или 2; R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо являются водородом или C<sub>1-4</sub>алкилом; и R<sup>6</sup> является C<sub>1-4</sub>алкилом; где данный способ включает гидролиз и декарбоксилирование соединения формулы (II):



(II)

где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> определены выше и R<sup>3</sup> является C<sub>1-4</sub>алкилом.

Определенные соединения формулы (I) известны, и несколько способов их получения и превращения в гербицидные производные 4-бензоилизоксазола описаны в заявках на европейские патенты, указанных выше.

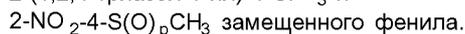
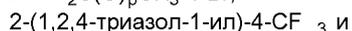
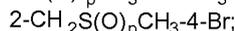
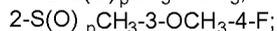
В формулах (I) и (II) и в формулах, представленных ниже, предпочтительными значениями радикалов являются следующие.

Предпочтительно группа R<sup>1</sup> или R<sup>2</sup>, которая является замещенным фенилом, замещена двумя или тремя группами, выбранными из галогена, трифторметила, нитро, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>, метокси, метила и 1,2,4-триазол-1-ила.

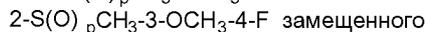
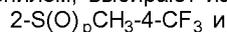
Более предпочтительно группа R<sup>1</sup> или R<sup>2</sup>, которая является замещенным фенилом, имеет в качестве одного из заместителей 2-S(O)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub> группу.

Более предпочтительно, группу R<sup>1</sup> или

R<sup>2</sup>, которая является замещенным фенилом, выбирают из:



Наиболее предпочтительно группу R<sup>1</sup> или R<sup>2</sup>, которая является замещенным фенилом, выбирают из:



фенила.

Предпочтительно R<sup>3</sup> является метилом или этилом.

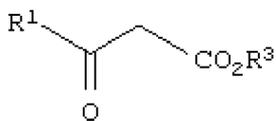
Получение соединений формулы (I) из соединений формулы (II) может осуществляться в полярном или неполярном растворителе (предпочтительны полярные растворители). Предпочтителен растворитель, смешивающийся с водой. Примеры полярных растворителей включают нитрилы, особенно ацетонитрил; диметилсульфоксид, диметилформамид; N,N-диметилацетамид; N-метилпирролидон; и эфиры, особенно диоксан и тетрагидрофуран. Ацетонитрил является предпочтительным растворителем для способа (A). Примеры неполярных растворителей включают ароматические или алифатические углеводороды, например толуол и ксилолы; или ароматические или алифатические галогенированные углеводороды, например хлорбензолы. Обычно требуется присутствие в среде растворителя воды. Количество воды может изменяться от каталитического до значительного избытка, и она может быть использована в качестве соразтворителя. Соотношение растворитель/вода предпочтительно составляет от около 99,9:0,1 до около 9:1 (по объему).

Обычно используемая температура реакции составляет от 0°C до температуры кипения растворителя, предпочтительно от 20°C до 120°C и более предпочтительно от 60°C до 100°C.

Как правило реакцию проводят в присутствии сильной кислоты, обычно минеральной кислоты, например серной кислоты или предпочтительно соляной кислоты, или предпочтительно карбоновой кислоты, такой как трифторуксусная кислота. Количество присутствующей кислоты может изменяться от каталитического количества до значительного избытка. Обычно каталитическое количество дает хорошие результаты.

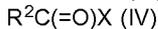
При проведении реакции с использованием кислых условий и легко доступных реагентов соединения формулы (I) могут быть получены легко, с большим выходом и с минимальным образованием побочных продуктов. Реакция особенно подходит для сложных эфиров низших алкилов формулы (II), особенно тех, в которых R<sup>3</sup> является метилом или этилом, так как эти соединения могут быть получены из более легкодоступных или менее дорогих исходных материалов.

Другим объектом данного изобретения является способ (B) получения соединения формулы (II), который включает ацилирование соединения формулы (III):



(III)

где  $R^1$  и  $R^3$  такие, как определены выше, с соединением формулы (IV):



где  $R^2$  определен выше, и X является уходящей группой, обычно атомом галогена (предпочтительно хлором); или имидазол-1-илом.

В формулах (III) и (IV) указанные выше значения  $R^1$  и  $R^2$  такие, как определены выше для формул (I) и (II).

В особенно предпочтительном варианте способа (B) группа  $R^1$  является циклопропилом;  $R^2$  является 2-S(O)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>-4-CF<sub>3</sub> или 2-S(O)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>-3-OCH<sub>3</sub>-4-F замещенным фенолом; и  $R^3$  является метилом, этилом или трет-бутилом.

Соединения формулы  $R^2C(=O)X$  и их предшественники карбоновые кислоты, где  $R^2$  является циклопропилом, в общем описаны в литературе, а если  $R^2$  является замещенным фенолом, их получение, в общем, описано в заявках на европейские патенты, перечисленных выше, и связанных с ними публикациях.

Получение соединений формулы (II) из соединений формул (III) и (IV) может осуществляться (а) взаимодействием енолята металла соединения формулы (III) с ацилирующим агентом (IV). Енолят металла предпочтительно является енолятом магния, и его получают, обычно *in situ*, взаимодействием соединения (III) с основанием алкоксидом магния, предпочтительно метоксидом или этоксидом магния. Если используют алкоксид магния, его обычно берут в эквимольном количестве.

Взаимодействие соединений формулы (III) и (IV) также может осуществляться (b) в присутствии галогенида магния и основания. Галогенид магния обычно является хлоридом, бромидом или йодидом магния (йодид магния удобно получают *in situ*, используя хлорид магния и йодид щелочного металла, предпочтительно йодид натрия или йодид калия).

Используемое основание может быть выбрано из триалкиламинов, таких как триэтиламин, и пиридина. Количество используемого галогенида магния обычно составляет 1 эквивалент, и количество используемого основания обычно составляет от 1 до 2 эквивалентов, предпочтительно 2 эквивалента. Температура реакции обычно равна от 0°C до 100°C, предпочтительно от 0°C до 30°C.

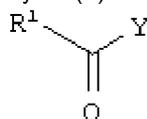
Если указанную выше реакцию проводят с использованием енолята магния, может иметь место побочная реакция, в которой соединение (IV) взаимодействует с алкоксидом, который присутствует как часть комплекса енолята магния (который при его использовании в качестве растворителя может присутствовать даже после удаления всего спирта), с получением сложного спиртового эфира соединения (IV). Хотя обычно это не является проблемой, в

зависимости от конкретного используемого соединения (IV), побочная реакция может стать важной и привести к снижению выхода соединения (II). Этой проблемы можно по существу избежать, если придерживаться методики с использованием галогенида магния/основания, описанной выше.

Растворители, подходящие для указанного выше способа получения соединений формулы (II), включают нитрилы, предпочтительно ацетонитрил; ароматические углеводороды, предпочтительно толуол; хлорированные углеводороды, такие как дихлорметан; хлорированные ароматические растворители, такие как хлорбензол; и эфиры, такие как тетрагидрофуран и 1,4-диоксан.

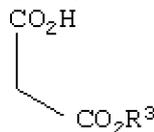
Соединения формулы (II), где  $R^3$  является C<sub>1-3</sub>алкилом, являются новыми и, как таковые, являются еще одним объектом данного изобретения.

Другим объектом данного изобретения является способ (C) получения соединения формулы (III) взаимодействием соединения формулы (V):



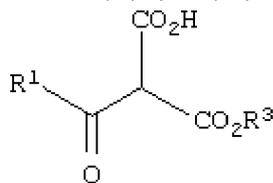
(V)

где  $R^1$  определен выше, и Y является уходящей группой, например циано или предпочтительно необязательно замещенным имидазол-1-ильным кольцом; с соединением формулы (VI):



(VI)

где  $R^3$  определен выше; с получением, через декарбокислирование промежуточного соединения формулы (VII):



(VII)

где  $R^1$  и  $R^3$  определены выше, соединения формулы (III).

Промежуточное соединение формулы (VII) обычно не выделяют и декарбокислируют *in situ* в присутствии кислоты.

В формулах (V), (VI) и (VII) указанные выше предпочтительные значения  $R^1$  такие, как определены для формул (I) и (II).

Имидазол-1-ильная группа Y необязательно замещена от 1 до 3 (обычно одной или двумя) группами, выбранными из C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галоалкила и галогена. Предпочтительно Y является имидазол-1-илом.

Более предпочтительно  $R^1$  является циклопропилом; или ее выбирают из:

2-S(O)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>-4-CF<sub>3</sub>-фенила и  
2-S(O)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>-3-OCH<sub>3</sub>-4-F-фенила.

Наиболее предпочтительно R<sup>1</sup> является циклопропилом.

Предпочтительно R<sup>3</sup> является метилом, этилом или трет-бутилом.

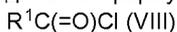
Получение соединений формулы (VII) из соединений формулы (V) или (VI) может осуществляться (а) взаимодействием комплекса металла соединения формулы (VI) с соединением формулы (V). Реакцию обычно проводят в условиях, описанных выше для реакции соединений формул (III) и (IV).

Взаимодействие соединений формулы (V) и (VI) также может быть осуществлено (b) в присутствии галогенида магния и основания, обычно в условиях, описанных выше для реакции соединений формул (III) и (IV).

Растворители, подходящие для указанного выше способа получения соединений формулы (III), включают растворители, описанные выше для получения соединений формулы (II).

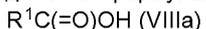
Особенно предпочтительными растворителями для способа (C) являются ацетонитрил и тетрагидрофуран.

Необязательно соединение формулы (V) может быть получено in situ взаимодействием соединения формулы:



с 1Н-имидазолом, необязательно замещенным от 1 до 3 (обычно одной или двумя) группами, выбранными из C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галоалкила и галогена. Предпочтительно 1Н-имидазол незамещен. Обычно в реакции используют 2 эквивалента необязательно замещенного 1Н-имидазола, и реакция проводится в инертном растворителе, например ацетонитриле или тетрагидрофуране, при температуре от -20°C до 60°C.

Альтернативно соединение формулы (V) может быть получено in situ взаимодействием соединения формулы:



с необязательно замещенным производным 1,1'-карбонилдимидазола (предпочтительно 1,1'-карбонилдимидазолом).

Обычно используются эквимольные количества соединений (V):(VI).

Промежуточные соединения формулы (VII), которые являются бетакетокислотами, декарбоксилируют, обычно in situ, в присутствии сильной кислоты, обычно минеральной кислоты, предпочтительно соляной кислоты, и обычно при температуре от 0°C до 60°C с получением соединений формулы (III).

Способ (C) получения соединений формулы (III) особенно полезен для получения соединений, в которых R<sup>1</sup> является циклопропилом, и является более удобным, чем другие известные методики, например методики, включающие ацилирование дорогой кислоты Мелдрама (2,2-диметил-1,1-диоксан-4,6-диона) с последующим алкоголизмом и декарбоксилированием, как описано в публикации заявки на европейский патент № 0418175. Преимуществом способа (C) получения соединений формулы (III) из имидазолидов формулы (V) является более высокий выход продукта по сравнению с той же реакцией, в которой имидазолид

формулы (V) заменен хлорангидридами формулы (VIII).

Соединения формул (III) и (V), где группа R<sup>1</sup> является фенилом, замещенным двумя или тремя группами, одна из которых является 2-S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup> являются новыми и, как таковые, являются объектом данного изобретения.

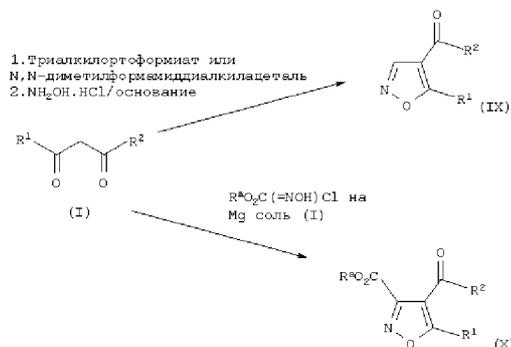
Соединения формулы (VI) известны.

Согласно еще одному варианту данного изобретения способы (A) и (B) могут быть объединены для получения соединения формулы (I) из соединения формулы (III).

Согласно другому варианту данного изобретения способы (A), (B) и (C) могут быть объединены для получения соединения формулы (I) из соединения формулы (V).

Согласно другому варианту данного изобретения способы (B) и (C) могут быть объединены для получения соединения формулы (II) из соединения формулы (V).

Соединения формулы (I), полученные по способам данного изобретения, могут быть использованы при получении гербицидноактивных производных 4-бензоилизоксазола по следующей схеме реакции:



В указанных выше схемах R<sup>1</sup> является циклопропилом, R<sup>2</sup> является замещенным фенилом и R<sup>3</sup> является алкилом.

4-Бензоилизоксазолы формул (IX) и (X) описаны, например, в публикациях заявок на европейские патенты № 0418175, 0487353, 0572036, 0560482, 0609798 и 0682659.

Следующие неограничивающие примеры иллюстрируют данное изобретение.

Пример 1

Получение  
3-циклопропил-1-(4-фтор-3-метокси-2-метилтиофенил)пропан-1,3-диона.

Раствор

3-циклопропил-1-(4-фтор-3-метокси-2-метилтиофенил)-2-метоксикарбонилпропан-1,3-дион на (0,15 г) в смеси ацетонитрил/вода (95:5), содержащий 3 капли соляной кислоты (2M), нагревают с обратным холодильником в течение 44 часов, охлаждают, сушат (сульфат магния) и выпаривают с получением целевого соединения (0,08 г), ЯМР 0,9 (м, 2H), 1,1 (м, 2H), 1,65 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 4,15 (с, 1H), 5,9 (с, 1H), 6,95-7,15 (м, 2H).

Указанное выше соединение также получают по аналогичной методике, но используя ацетонитрил без добавления воды, из

3-циклопропил-2-этоксикарбонил-1-(4-фтор-3-метокси-2-метилтиофенил)пропан-1,3-дион а. В данном эксперименте реакционную смесь нагревают в течение 20 часов с обратным холодильником с достижением полного превращения в целевое соединение

(как показал ЯМР), но по истечении данного времени все еще остается 60% исходного сложного этилового эфира.

#### Пример 2

##### Получение

3-циклопропил-1-(4-фтор-3-метокси-2-метилтиофенил)-2-метоксикарбонилпропан-1,3-диона.

Четыреххлористый углерод добавляют к суспензии магниевой стружки (0,107 г, 1,1 эквивалент) в метаноле. Затем добавляют раствор метилового эфира 3-циклопропил-3-оксопропановой кислоты (0,395 г, 1,1 эквивалент) в метаноле. Смесь перемешивают при температуре 60°C в течение 0,5 часа, охлаждают, выпаривают и повторно выпаривают после добавления сухого толуола с получением соответствующего енолята магния. К раствору половины этого енолята магния в толуоле добавляют раствор 4-фтор-3-метокси-2-метилтиобензоил хлорида (0,54 г) в толуоле и смесь перемешивают при температуре 20°C в течение 18 часов, промывают (2М соляной кислотой, затем водой), сушат (сульфат магния) и выпаривают с получением целевого соединения (0,75 г), ЯМР 1,1 (м, 2H), 1,38 (м, 2H), 2,4 (с, 3H), 2,62 (м, 1H), 3,42 (с, 3H), 4,0 (с, 3H), 6,9 (м, 1H), 7,1 (м, 1H), 17,8 (с, 1H).

Следуя данной методике, используя в качестве исходного соединения этиловый эфир 3-циклопропил-3-оксопропановой кислоты, получают 3-циклопропил-2-этоксикарбонил-1-(4-фтор-3-метокси-2-метилтиофенил)пропан-1,3-дион, ЯМР 0,87 (т, 3H), 1,12 (м, 2H), 1,39 (м, 2H), 2,4 (с, 3H), 2,68 (м, 1H), 3,9 (кв, 2H), 4,0 (с, 3H), 6,9 (м, 1H), 7,1 (м, 1H), 17,85 (с, 1H).

#### Пример 3

##### Получение

2-трет-бутоксикарбонил-3-циклопропил-1-(4-фтор-3-метокси-2-метилтиофенил)пропан-1,3-диона

Раствор трет-бутилового эфира 3-циклопропил-3-оксопропановой кислоты (0,07 г, 1 эквивалент) в ацетонитриле добавляют к хлориду магния (0,036 г, 1 эквивалент) в ацетонитриле при перемешивании в атмосфере инертного газа. Смесь охлаждают до температуры 0°C и добавляют пиридин (0,061 мл, 2 эквивалента). Через 4 часа при температуре 0°C добавляют раствор 4-фтор-3-метокси-2-метилтиобензоил хлорида (0,09 г) в ацетонитриле. Через 0,75 часа добавляют воду и соляную кислоту (2М) с экстрагированием в эфир. Экстракт сушат (сульфат магния) и выпаривают с получением целевого соединения (0,139 г), ЯМР 1,1 (м, 2H), 1,18 (с, 9H), 1,35 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 4,0 (с, 3H), 6,9 (м, 1H), 7,05-7,15 (м, 1H), 17,6 (шс, 1H).

#### Пример 4

Получение трет-бутилового эфира 3-циклопропил-3-оксопропановой кислоты с использованием этоксида магния в качестве основания.

Раствор моно-трет-бутилового эфира малоновой кислоты (0,525 г, 1 эквивалент) в тетрагидрофуране добавляют к смеси этоксида магния (0,357 г, 1 эквивалент) в тетрагидрофуране и перемешивают при температуре 20°C в течение 4 часов. После охлаждения до температуры 0°C добавляют

раствор N-циклопропанкарбонилимидазола (0,425 г, 1 эквивалент) в тетрагидрофуране и смесь перемешивают в течение 1 часа и затем при температуре 20°C в течение ночи. Добавляют соляную кислоту (2М) и смесь перемешивают в течение 0,5 часа, экстрагируют (эфиром), сушат (сульфат магния) и выпаривают с получением целевого соединения (0,519 г), ЯМР 0,95 (м, 2H), 1,1 (м, 2H), 1,3 (м, 1H), 1,5 (с, 9H), 3,5 (с, 2H).

#### Пример 5

Получение трет-бутилового эфира 3-циклопропил-3-оксопропановой кислоты с использованием хлорида магния и триэтиламина в качестве основания.

Моно-трет-бутиловый эфир малоновой кислоты (0,184 г, 1,2 эквивалента) добавляют к перемешиваемой смеси сухого хлорида магния (0,084 г, 1,2 эквивалента) в сухом ацетонитриле и смесь охлаждают до температуры 0°C. Добавляют триэтиламин (0,204 мл, 2 эквивалента) и смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 0,25 часа. Добавляют N-циклопропанкарбонилимидазол (0,10 г, 1 эквивалент) при температуре 0°C и перемешивание продолжают в течение 1 часа при температуре 0°C, затем в течение ночи при температуре 20°C. Добавляют соляную кислоту (2М) и смесь экстрагируют (эфиром), промывают (раствором 2М гидроксида натрия, затем водой), сушат (сульфат магния) и выпаривают с получением целевого соединения (0,05 г), ЯМР 0,95 (м, 2H), 1,1 (м, 2H), 1,3 (м, 1H), 1,5 (с, 9H), 3,5 (с, 2H).

#### Сравнительный пример 5а

Получение трет-бутилового эфира 3-циклопропил-3-оксопропановой кислоты из циклопропанкарбонилхлорида, используя хлорид магния и триэтиламин в качестве основания.

Используют методику примера 5, но заменяют N-циклопропилкарбонилимидазол циклопропанкарбонилхлоридом, анализ полученного продукта показал, что целевое соединение не было образовано.

Представленный выше эксперимент демонстрирует неоспоримое преимущество использования

N-циклопропилкарбонилимидазола по сравнению с циклопропанкарбонилхлоридом.

#### Пример 6

Получение трет-бутилового эфира 3-циклопропил-3-оксопропановой кислоты, используя хлорид магния и триэтиламин в качестве основания через in situ получение N-циклопропанкарбонилимидазола.

Имидазол (0,143 г, 2,2 эквивалента) и моно-трет-бутиловый эфир малоновой кислоты (0,141 г, 1,2 эквивалента) добавляют к перемешиваемой смеси сухого хлорида магния (0,109 г, 1,2 эквивалента) в сухом ацетонитриле и смесь охлаждают до температуры 0°C. Добавляют триэтиламин (0,204 мл, 2 эквивалента) и смесь перемешивают в течение 0,25 часа, затем добавляют циклопропанкарбонилхлорид (0,1 г, 1 эквивалент) при температуре 0°C. Перемешивание продолжают в течение 1 часа при температуре 0°C и затем в течение ночи при температуре 20°C. Добавляют соляную кислоту (2М) и смесь экстрагируют (эфиром), промывают (2М) раствором гидроксида натрия, затем водой и выпаривают с получением целевого соединения (0,111 г), ЯМР 0,95 (м, 2H), 1,1

(м, 2Н), 1,3 (м, 1Н), 1,5 (с, 9Н), 3,5 (с, 2Н).

Ссылочный пример 1

Получение

4-фтор-3-метокси-2-метилтиобензоилхлорид а.

2,4-Дифтор-3-метоксibenзойную кислоту (38,2 г) добавляют к перемешиваемому раствору метилмеркаптана (9,7 г) в сухом тетрагидрофуране в атмосфере инертного газа. По каплям добавляют раствор н-бутиллития (162 мл 2,5М раствора в гексане) при температуре -78°C. Через 1 час смесь нагревают до температуры 20°C в течение ночи и выпаривают. Добавляют соляную кислоту (2М) и эфир и органическую фазу промывают (водой), сушат (сульфат магния) и выпаривают. Остаток растирают с гексаном с получением 4-фтор-3-метокси-2-метилтиобензойной кислоты (29,2 г), ЯМР 2,6 (с, 3Н), 4,0 (с, 3Н), 7,1 (м, 1Н), 7,9 (м, 1Н).

Оксалилхлорид (51,5 г) добавляют к перемешиваемому раствору 4-фтор-3-метокси-2-метилтиобензойной кислоты (29,2 г) в дихлорметане. Через 3,5 часа смесь выпаривают с получением целевого соединения (33,0 г) и используют непосредственно в описанных выше реакциях.

Ссылочный пример 2

Получение

N-циклопропанкарбонилимидазола

Раствор циклопропанкарбонилхлорида (10,0 г) в сухом тетрагидрофуране добавляют по каплям к раствору имидазола (13,0 г, 2 эквивалента), перемешиваемому при температуре 0°C. Через 1 час твердое вещество отфильтровывают и фильтрат выпаривают с получением целевого соединения (13,3 г), ЯМР 1,2 (м, 2Н), 1,38 (м, 2Н), 2,21 (м, 1Н), 7,12(д, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 8,34 (с, 1Н).

Сравнительный пример для иллюстрации использования данного изобретения

Получение

5-циклопропил-4-(4-фтор-3-метокси-2-метилсульфонилбензоил)изоксазола.

Смесь

3-циклопропил-1-(4-фтор-3-метокси-2-метилсульфонилфенил)пропан-1,3-диона (5,4 г) и триэтилортоформиата (4,8 г) в уксусном ангидриде (4,5 г) нагревают с обратным холодильником в течение 4 часов. Смесь выпаривают с получением 3-циклопропил-2-этоксиметилен-1-(4-фтор-3-метокси-2-метилсульфонилфенил)пропан-1,3-диона (6,1 г) в виде красного масла, которое используют непосредственно на следующей стадии.

По аналогичной методике также получают следующее соединение:

3-циклопропил-2-этоксиметилен-1-(4-фтор-3-метокси-2-метилтиофенил)пропан-1,3-дион.

Гидроксилamina гидрохлорид (1,67 г) и ацетат натрия (1,3 г) добавляют к перемешиваемому раствору

3-циклопропил-2-этоксиметилен-1-(4-фтор-3-метокси-2-метилсульфонилфенил)пропан-1,3-диона (6,1 г) в этаноле. Через 1 час растворитель выпаривают и остаток в этилацетате промывают (водой), сушат (сульфат магния) и выпаривают. Очистка остатка хроматографией на колонке с силикагелем с элюированием этилацетатом/гексаном (1:1) и растирание с этанолом дает целевое соединение (1,4 г),

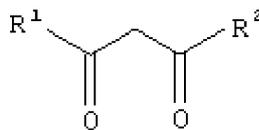
т.пл. 122-123°C.

По аналогичной методике также получают следующее соединение:

5-циклопропил-4-(4-фтор-3-метокси-2-метилтиобензоил)изоксазол, т.пл. 62,5-65°C.

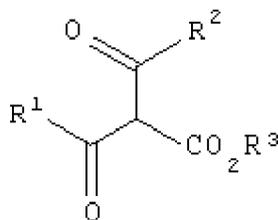
## Формула изобретения:

1. Способ получения соединения формулы (I)



(I)

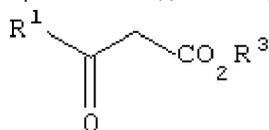
где одна из групп R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> является циклопропилом и другая является фенилом, замещенным двумя или тремя группами, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из галогена, нитро, циано, -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галоалкокси, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галоалкила и -SF<sub>5</sub>, где p = 0, 1 или 2; R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо являются водородом или C<sub>1-4</sub>алкилом и R<sup>6</sup> является C<sub>1-4</sub>алкилом; который включает гидролиз и декарбосилирование соединения формулы (II):



(II)

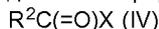
где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> определены выше и R<sup>3</sup> является C<sub>1-4</sub>алкилом в присутствии воды.

2. Способ по п.1, который проводят в присутствии сильной кислоты.  
3. Способ по п.1 или 2, в котором кислота присутствует в каталитическом количестве.  
4. Способ по любому из пп.1-3, в котором реакцию проводят в полярном растворителе.  
5. Способ по п.4, в котором полярный растворитель является ацетонитрилом.  
6. Способ получения соединения формулы (II) по п.1, который включает ацилирование соединения формулы (III)



(III)

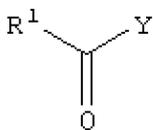
где R<sup>1</sup> и R<sup>3</sup> определены в п.1, с соединением формулы (IV)



где R<sup>2</sup> определен в п.1;

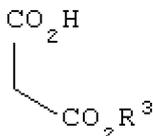
X является уходящей группой, причем способ осуществляют в присутствии галогенида магния и основания.

7. Способ получения соединения формулы (III) по п.6, где R<sup>1</sup> является циклопропилом, который включает взаимодействие соединения формулы (V)



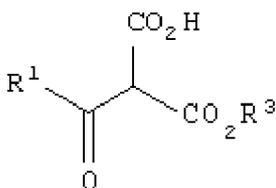
(V)

где R<sup>1</sup> является циклопропиллом;  
Y является замещенным или незамещенным имидазол-1-ильным кольцом, с соединением формулы (VI)



(VI)

где R<sup>3</sup> определен в п.1, через декарбокислирование соединения формулы (VII)



(VII)

где R<sub>1</sub> является циклопропиллом и R<sup>3</sup> определен в п.1.

8. Способ по п.7, где Y является имидазол-1-илом.

9. Способ по п.7, в котором соединение формулы (VII) декарбокислируют в присутствии сильной кислоты.

10. Способ по п.7 или 8, который проводят

с использованием комплекса металла соединения формулы (VI).

11. Способ по п.10, в котором комплекс металла является комплексом магния.

12. Способ по п.10, который осуществляют с использованием галогенида магния в присутствии основания.

13. Способ по любому из пп.1-6, где группу R<sup>1</sup> или R<sup>2</sup>, которая является замещенным фенилом, выбирают из 2-S(O)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>, 4-CF<sub>3</sub>; 2-S(O)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>3</sub>, 4-F; 2-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>, 4-Br; и 2-NO<sub>2</sub>, 4-S(O)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub> замещенного фенила.

14. Способ по любому из пп.1-6, где группу R<sup>1</sup> или R<sup>2</sup>, которая является замещенным фенилом, выбирают из 2-S(O)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>, 4-CF<sub>3</sub>; и 2-S(O)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>3</sub>, 4-F замещенного фенила.

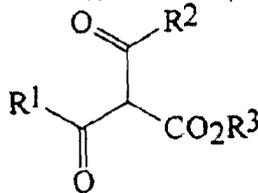
15. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором R<sup>3</sup> является метилом или этилом.

16. Способ по п.1, в котором соединение формулы (II) получают способом по п.6.

17. Способ по п.16, в котором соединение формулы (III), используемое в способе по п.6, получают способом по п.7.

18. Способ по п.6, в котором соединение формулы (III), где R<sup>1</sup> является циклопропиллом, получают способом по п.7.

19. Соединение общей формулы (II)



(II)

где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> определены в п.1 и R<sup>3</sup> является C<sub>1-3</sub> алкилом.