



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121395** (13) **C2**
(51) МПК
C07D 231/14 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2017 01767	(72) Винахідник(и): Гоккель Біргіт (DE), Зелінгер Даніель (DE), Зьоргель Себастьян (DE), Ракк Міхаель (DE)
(22) Дата подання заявки: 30.07.2015	(73) Власник(и): БАСФ СЕ, 67056 Ludwigshafen, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.05.2020	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 14179249.9	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Arylazomethylenetriphenylphosphoranes: intra molecular reactions with aldonitronyl reactions with aldonitronyl substituents in the ortho position with respect to the azophosphorane group / Alemagna A. et al. // Tetrahedron. 1985. – Vol. 41. - № 12. – P. 2503, 2505-2511 N. A. Konyukhova et al.: Chemistry of heterocyclic compounds. – 2001. – Vol. 37. - № 6. – P. 779-780 WO 2009/068652 A1, 04.06.2009 Reactions of 3-ethoxymethylidenpentane-2,4-dione and ethyl 2-ethoxymethylidene-3-oxobutanoate with benzohydrazide / Yakimovich S. I. et al. // Russian journal of organic chemistry. – 2008. – Vol. 44. - № 4. – P. 621-623 Fluorine-containing heterocycles: VIII. Transformations of 2-polyfluorobenzoylacrylates having a thiosemicarbazide fragment / Lipunova G. N. et al. // Russian journal of organic chemistry. – 2002. – Vol. 38. - № 12. – P. 1851-1856 3-(dimethylamino)propenoate-based regioselective synthesis of 1,4-disubstituted 5-hydroxy-1-H-pyrazoles / Kralj D. et al. // Heterocycles: an international journal for reviews and communications in heterocyclic chemistry. – 2006. – Vol. 68. - № 5. – P. 897-914 WO 2013/189801 A1, 27.12.2013 WO 2012/143317 A1, 26.10.2012 Synthesis of 2-benzyl-2H-pyrazole-3,4-diamine dihydrochloride / Holschbach M. et al. // Tetrahedron Letters. – Vol. 44. - № 1. – P. 41-43 Hexafluoroacetone hydrazine chemistry / Weigert et al. // Journal of fluorine chemistry. – 1972. – Vol. 1. - № 4. – P. 445-462
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 31.07.2014	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.04.2017, Бюл.№ 8	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2020, Бюл.№ 10	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2015/067507, 30.07.2015	

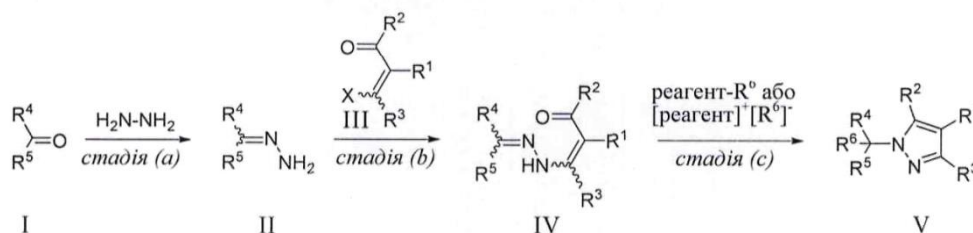
(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПІРАЗОЛІВ**(57) Реферат:**

Винахід стосується способу одержання піразольної сполуки формули V, який включає циклізацію гідразонзаміщеної α,β -ненасиченої карбонільної сполуки формули IV за допомогою її реакції з придатним реагентом, наприклад, відновником, металоорганічним реагентом або нуклеофільним реагентом, причому сполуки формули V є універсальними реакційними інструментами для одержання речовин тонкого органічного синтезу - піразольних похідних.

UA 121395 C2

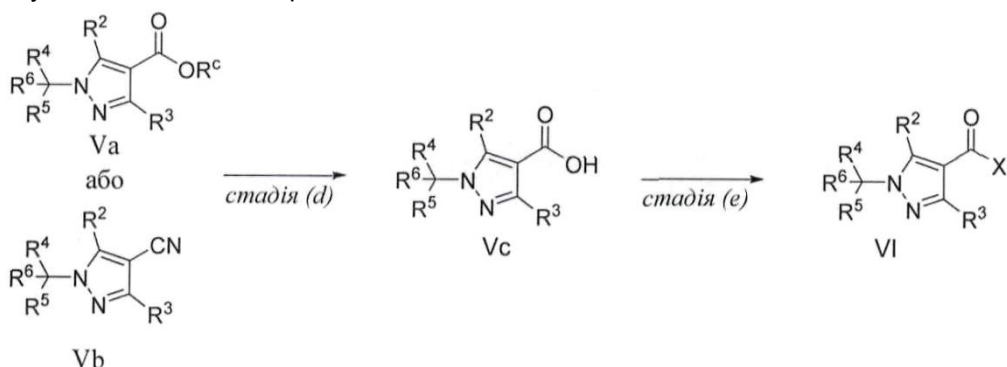
ОПИС

Даний винахід відноситься до способу одержання піразольної сполуки відповідно до наступної послідовності реакцій:



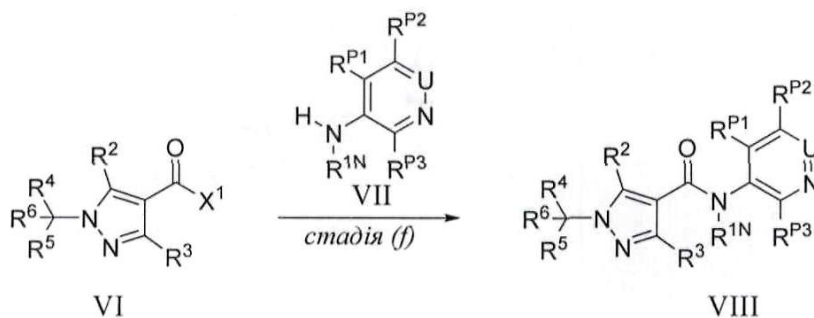
Зокрема, даний винахід спрямований на спосіб одержання піразольної сполуки формули V, який включає циклізацію гідразон-заміщеної α,β -ненасиченої карбонільної сполуки формули IV за допомогою її реакції з придатним реагентом, наприклад, відновником, металоорганічним реагентом або нуклеофільним реагентом (стадія (c)). Спосіб може додатково включати одержання гідразон-заміщеної α,β -ненасиченої карбонільної сполуки формули IV за реакцією α,β -ненасиченої карбонільної сполуки формули III, яка містить відхідну групу в β -положенні, з гідразонною сполукою формули II (стадія (b)), і одержання зазначеної гідразонної сполуки формули II за реакцією карбонільної сполуки формули I з гідрaziном (стадія (a)).

Спосіб даного винаходу може додатково включати стадії перетворення визначених 4-заміщених піразольних сполук на активовані похідні 4-піразолкарбонової кислоти відповідно до наступної послідовності реакцій:



Зокрема, спосіб винаходу необов'язково може додатково включати перетворення піразольної сполуки формули Va, яка включає складноефірну групу у 4-му положенні, або піразольної сполуки формули Vb, яка включає ціаногрупу у 4-му положенні, на сполуку 4-піразолкарбонової кислоти формули Vc (стадія (d)). Більше того, спосіб може додатково включати перетворення сполуки 4-піразолкарбонової кислоти формули Vc на активовану похідну 4-піразолкарбонової кислоти формули VI (стадія (e)).

Спосіб даного винаходу може ще додатково включати стадію перетворення 4-активованих похідних піразолкарбонової кислоти на 4-піразол-N-(гет)ариламідні сполуки, які відомі як пестицидно активні сполуки, відповідно до наступної реакції:



Зокрема, спосіб може ще додатково включати стадію, на якій здійснюють реакцію активованої похідної 4-піразолкарбонової кислоти формули VI з придатною N-(гет)ариламіною сполукою формули VII з одержанням 4-піразол-N-(гет)ариламідної сполуки

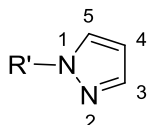
формули VIII (стадія (f)).

Даний винахід також відноситься до нових піразольних сполук формул Va, Vb, Vc і VI.

Піразольні сполуки, зокрема, похідні 4-піразолкарбонової кислоти, такі як складні ефіри, нітрили, кислоти і активовані похідні кислот, є універсальними проміжними сполуками для одержання речовин тонкого органічного синтезу - піразольних похідних, таких як сполуки для фармацевтичної або агрохімічної галузі. Зокрема, сполуки є універсальними проміжними сполуками для одержання пестицидів - піразольних похідних, таких як 4-піразол-N-(гет)ариламідні сполуки, які, як відомо, особливо корисні для боротьби з безхребетними шкідниками (див. WO 2009/027393, WO 2010/034737, WO 2010/034738 і WO 2010/112177). Особливий інтерес являють піразольні сполуки і похідні 4-піразолкарбонової кислоти, які заміщені по одному атому азоту і необов'язково також заміщені в 3-му і/або 5-му положенні, оскільки пестициди - піразольні похідні, включаючи згадані вище 4-піразоламідні сполуки, часто також включають піразольні фрагменти, які заміщені відповідним чином.

Приймаючи до уваги вищевикладене, існує потреба в способі одержання N-заміщених піразольних сполук і необов'язково подальшого їх перетворення на пестициди - піразольні похідні. Особливою проблемою, що супроводжує одержання N-заміщених піразольних сполук, є регіоселективність, якщо замісники присутні в 3-му і/або 5-му положенні піразольного кільця, зокрема, якщо замісник присутній у 3-му положенні, але не в 5-му положенні, якщо замісник присутній в 5-му положенні, але не у 3-му положенні, або якщо різні замісники присутні у 3-му і 5-му положеннях. Відповідно, існує особлива потреба в способі регіоселективного одержання N-заміщених піразольних сполук, які містять замісник або в 3-му або в 5-му положенні, або різні замісники у 3-му і 5-му положеннях піразольного кільця. Приймаючи до уваги одержання 4-піразол-N-(гет)ариламідних сполук як пестицидів, такий спосіб повинен бути особливо придатним для регіоселективного одержання похідних N-заміщеної 4-піразолкарбонової кислоти, які містять замісник або в 3-му або в 5-му положенні, або різні замісники у 3-му і 5-му положеннях піразольного кільця.

Слід зазначити, що нумерація атомів N-заміщеної піразольної сполуки звичайно є наступною.



Положення замісників зазначені одними і тими ж номерами. Замісник на атомі азоту типово називають як N-замісник, а не як замісник в 1-му положенні, хоча це також є придатним. 2-ге положення, тобто вторинний атом азоту N-заміщених піразольних сполук, типово не заміщений. На відміну від цього, кожне 3-ге, 4-те і 5-те положення може бути заміщене.

Насамперед, існують два способи, відомих для одержання похідних N-заміщеної 4-піразолкарбонової кислоти, які є 3- і/або 5-заміщеними.

По-перше, такі похідні N-заміщеної 4-піразолкарбонової кислоти можна одержати за реакцією α,β -ненасиченої карбонільної сполуки, наприклад, α,β -ненасиченого кетону, що містить відхідну групу в β -положенні, з похідною гідразину, яка містить замісник на одному з двох атомів азоту. Приймаючи до уваги той факт, що похідна заміщеного гідразину включає дві аміногрупи, які часто дуже схожі з точки зору їх нуклеофільної реакційної здатності, звичайно одержують два регіоізмери цільової N-заміщеної піразольної сполуки, оскільки може вступати в реакцію або заміщений атом азоту, або незаміщений атом азоту похідної гідразину. Реакції, де похідні заміщеного гідразину використовують у формі солей, вже описані, наприклад, в JP 2007/326784, WO 2010/142628 і WO 2012/019015, а реакції, де використовують монозахищені похідні заміщеного гідразину, вже описані в WO 2012/019015. Однак, проблема регіоселективності з точки зору 3-/5-схеми заміщення одержаних в результаті похідних N-заміщеної 4-піразолкарбонової кислоти не може бути вирішена.

По-друге, похідні N-заміщеної 4-піразолкарбонової кислоти, які є 3- і/або 5-заміщеними, можна одержати за допомогою реакції α,β -ненасиченої карбонільної сполуки, наприклад, α,β -ненасиченого кетону, що містить відхідну групу в β -положенні, з гідрaziном і потім N-алкілювання одержаної в результаті піразольної похідної. Внаслідок таутомерії піразольної сполуки, яку одержують як проміжний продукт, при алкілюванні звичайно одержують два регіоізмери цільової N-заміщеної піразольної сполуки. Така послідовність реакцій описана, наприклад, в Heterocycles 2000, 2775, Liebigs Annalen der Chemie 1985, 794, або Journal of Heterocyclic Chemistry 1985, 1109.

Спосіб регіоселективного одержання похідних N-заміщеної 4-піразолкарбонової кислоти, які 3-заміщені або 3- і 5-заміщені різними замісниками, був опублікований Glorius і ін. в Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 7790, і Green Chem. 2012, 14, 2193. Зазначений спосіб виконують за реакцією єнамінної сполуки з надлишком придатної нітрильної сполуки за

5 присутності стехіометричної або каталітичної кількості міді.

Незважаючи на те, що спосіб регіоселективно забезпечує похідні N-заміщеної 4-піразолкарбонової кислоти, яка 3-заміщена або 3- і 5-заміщена різними замісниками, спосіб не вигідний використанням міді як важкого металу і необхідністю використання надлишку -

10 принаймні трьох еквівалентів - нітрильної сполуки, так що спосіб є ні екологічно безпечним, ні економічно вигідним. Більше того, даний спосіб не був описаний для HCN як нітрильної сполуки, цілком ймовірно через те, що HCN буде полімеризуватися в умовах реакції, так що реакція циклізації з єнамінною сполукою відповідно до вищевказаної схеми реакцій не відбуватиметься. Як наслідок, похідні N-заміщеної 4-піразолкарбонової кислоти, які 5-

15 заміщені, але не 3-заміщені, очевидно, не можуть бути одержані відповідно до способу, описаного Glorius і ін.

Приймаючи до уваги вищевикладене, задача винаходу полягала в забезпеченні способу одержання N-заміщених піразольних сполук і, необов'язково, подальшого їх перетворення на пестициди - піразольні похідні. Зокрема, задача полягала в забезпеченні способу одержання N-заміщених піразольних сполук, які заміщені, наприклад, в 3-му і/або 5-му

20 положенні і/або у 4-му положенні, де дані замісники можуть бути однаковими або різними, переважно різними.

Інша задача винаходу полягала в забезпеченні способу регіоселективного одержання N-заміщених піразольних сполук, які 3- і/або 5-заміщені. Зокрема, задача полягала в забезпеченні регіоселективного доступу до ряду N-заміщених піразольних сполук, які 3-

25 заміщені, 5-заміщені або 3- і 5-заміщені різними замісниками, і переважно 5-заміщені, але не 3-заміщені.

Ще одна задача винаходу полягала в забезпеченні способу регіоселективного одержання похідних N-заміщеної 4-піразолкарбонової кислоти, наприклад, складних ефірів або нітрilів, які є 3- і/або 5-заміщеними. Зокрема, задача полягала в забезпеченні регіоселективного доступу до ряду похідних N-заміщеної 4-піразолкарбонової кислоти, які 3-

30 заміщені, 5-заміщені або 3- і 5-заміщені різними замісниками, і переважно 5-заміщені, але не 3-заміщені.

У зв'язку з вищевказаними задачами, подальша задача полягала в забезпеченні способу, який можна здійснити з легкодоступних і недорогих вихідних речовин. Більше того, у зв'язку з вищевказаними задачами, окрема задача полягала в забезпеченні способу, який є економічним з точки зору виходів і кількостей реактантів, які реагують один з одним. Більше того, у зв'язку з вищевказаними задачами, задача полягала в забезпеченні способу, який є придатним для промислового масштабу.

35

Ще одна задача винаходу полягала в забезпеченні способу, який далі передбачає забезпечення вільних N-заміщених 4-піразолкарбонових кислот і їх активованих похідних, де зазначені сполуки переважно 3- і/або 5-заміщені, наприклад, 3-заміщені, 5-заміщені або 3- і 5-заміщені різними замісниками, і особливо переважно 5-заміщені, але не 3-заміщені.

40

Ще одна задача винаходу полягала в забезпеченні способу, який далі передбачає забезпечення N-заміщених 4-піразольних амідів, де піразольний фрагмент переважно 3- і/або 5-заміщений, наприклад, 3-заміщений, 5-заміщений або 3- і 5-заміщений різними замісниками, і особливо переважно 5-заміщений, але не 3-заміщений.

45

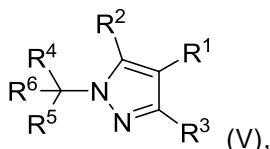
Більше того, задача винаходу полягала в забезпеченні похідних N-заміщеної 4-піразолкарбонової кислоти, наприклад, складних ефірів або нітрilів, і N-заміщених 4-піразолкарбонових кислот і їх активованих похідних, які в кожному випадку можуть бути 3- і/або 5-заміщені, наприклад, 3-заміщені, 5-заміщені або 3- і 5-заміщені різними замісниками, і переважно 5-заміщені, але не 3-заміщені. Зокрема, задача полягала в забезпеченні похідних N-заміщеної 4-піразолкарбонової кислоти, N-заміщених 4-піразолкарбонових кислот і їх активованих похідних, які містять конкретні N-замісники і конкретні замісники в 5-му положенні, але не заміщені у 3-му положенні, оскільки такі піразольні сполуки придатні для одержання 4-піразол-N-(гет)ариламідних сполук з виключно високою пестицидною активністю.

50

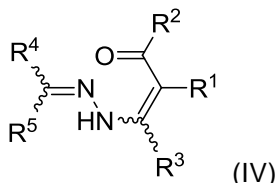
Вищезгадані задачі вирішуються за допомогою способів і сполук, докладно описаних в формулі винаходу і нижче.

В одному аспекті, даний винахід відноситься до одержання піразольної сполуки формули V або її солі, стереоізомера, таутомера або N-оксиду

60



що включає стадію циклізації гідрозон-заміщеної α,β -ненасиченої карбонільної сполуки формули IV



5 за допомогою її реакції з реагентом, що містить групу R^6 ,

де

R^1 вибирають з H, галогену, CN, NO₂, C₁-C₁₀-алкілу, C₂-C₁₀-алкенілу, C₂-C₁₀-алкінілу, де
C-атоми не заміщені, можуть бути частково або повністю галогеновані або можуть бути
заміщені 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками R^x ; OR^a, SR^a, C(Y)OR^c, S(O)_mR^d,
10 S(O)_mY¹R^d, NR^eR^f, C(Y)NR^gR^h, гетероциклілу, гетарилу, C₃-C₁₀-циклоалкілу, C₃-C₁₀-
циклоалкенілу і арилу, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути
заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 однаковими або різними замісниками, вибраними з радикалів R^y і
 R^x ;

R^2 вибирають з H, C₁-C₁₀-алкілу, C₂-C₁₀-алкенілу, C₂-C₁₀-алкінілу, де C-атоми можуть
15 бути не заміщені, можуть бути частково або повністю галогеновані або можуть бути
заміщені 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками R^x ;

C(Y)OR^c, C(Y)NR^gR^h, гетероциклілу, гетарилу, C₃-C₁₀-циклоалкілу, C₃-C₁₀-циклоалкенілу і
арилу, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4
або 5 однаковими або різними замісниками, вибраними з радикалів R^y і R^x ; і

20 R^3 вибирають з H, галогену, CN, NO₂, C₁-C₁₀-алкілу, C₂-C₁₀-алкенілу, C₂-C₁₀-алкінілу, де
C-атоми можуть бути не заміщені, можуть бути частково або повністю галогеновані або
можуть бути заміщені 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками R^x ;

OR^a, SR^a, C(Y)OR^c, S(O)_mR^d, S(O)_mY¹R^d, NR^eR^f, C(Y)NR^gR^h, гетероциклілу, гетарилу, C₃-
C₁₀-циклоалкілу, C₃-C₁₀-циклоалкенілу і арилу, де циклічні фрагменти можуть бути не
25 заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 однаковими або різними замісниками,
вибраними з радикалів R^y і R^x ;

і де

R^4 і R^5 незалежно один від одного вибирають з H, NO₂, C₁-C₁₀-алкілу, C₂-C₁₀-алкенілу, C₂-
C₁₀-алкінілу, де C-атоми можуть бути не заміщені, можуть бути частково або повністю
30 галогеновані або можуть бути заміщені за допомогою 1, 2 або 3 однакових або різних
замісників R^x ;

C₁-C₁₀-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₁₀-алкілу, де C-атоми можуть бути не заміщені,
або частково або повністю заміщені однаковими або різними замісниками R^y ;

35 C(Y)OR^c, C(Y)NR^gR^h, C(Y)NRⁱNR^eR^f, C₁-C₅-алкілен-OR^a, C₁-C₅-алкілен-CN, C₁-C₅-алкілен-
C(Y)OR^c, C₁-C₅-алкілен-NR^eR^f, C₁-C₅-алкілен-C(Y)NR^gR^h, C₁-C₅-алкілен-S(O)_mR^d, C₁-C₅-
алкілен-S(O)_mNR^eR^f, C₁-C₅-алкілен-NRⁱNR^eR^f;

гетероциклілу, C₃-C₁₀-циклоалкілу, C₃-C₁₀-циклоалкенілу, гетарилу, арилу, гетероцикліл-
C₁-C₅-алкілу, C₃-C₁₀-циклоалкіл-C₁-C₅-алкілу, C₃-C₁₀-циклоалкеніл-C₁-C₅-алкілу, гетарил-C₁-
C₅-алкілу, арил-C₁-C₅-алкілу, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть
40 бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 однаковими або різними замісниками R^y ;

груп -D-E, де

D означає прямий зв'язок, C₁-C₆-алкілен, C₂-C₆-алкенілен, або C₂-C₆-алкінілен, вуглецеві
ланцюги яких можуть бути частково або повністю заміщені за допомогою R^n , і

45 E означає неароматичний 3-12-члений карбо- або гетероцикл, який може містити 1, 2, 3
або 4 гетероатоми, вибраних з N-Rⁱ, O і S, де S може бути окиснена, причому карбо- або
гетероцикл може бути частково або повністю заміщений за допомогою R^n ;

і

груп -A-SO_m-G, де

50 A означає C₁-C₆-алкілен, C₂-C₆-алкенілен і C₂-C₆-алкінілен, де C-атоми можуть бути не
заміщені, або частково або повністю заміщені за допомогою R^p , і

G означає C₁-C₄-галогеналкіл або C₃-C₆-циклоалкіл, який може бути галогенований;
або

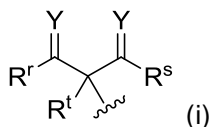
R⁴ і R⁵ разом з атом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-12-члений неароматичний карбо- або гетероцикл, причому гетероцикл може містити 1, 2, 3, 4 або 5 гетероатомів, вибраних з N-R¹, O і S, де S може бути окиснена, і причому карбо- або гетероцикл може бути частково або повністю заміщений за допомогою R¹;

і де

R⁶ вибирають з H, CN, C₁-C₆-фторалкілу, C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, C₃-C₆-циклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₂-алкілу, C₃-C₆-циклоалкенілу, C₃-C₆-циклоалкеніл-C₁-C₂-алкілу, гетероциклілу, гетероцикліл-C₁-C₂-алкілу, арилу, арил-C₁-C₂-алкілу, гетарилу, гетарил-C₁-C₂-алкілу, де вуглецеві ланцюги або циклічні фрагменти можуть бути не заміщені, частково або повністю заміщені однаковими або різними замісниками R^x;

OR^a, SR^a, NR^eR^f, і

груп загальної формули (i)



і де

R^a, R^b незалежно один від одного вибирають з H, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкілметилу, C₃-C₆-галогенциклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкенілу, C₃-C₆-циклоалкенілметилу, C₃-C₆-галогенциклоалкенілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-галогеналкенілу, C₂-C₄-алкінілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гетероциклілу, гетероцикліл-C₁-C₄-алкілу, арилу, гетарилу, арил-C₁-C₄-алкілу і гетарил-C₁-C₄-алкілу, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, які, незалежно один від одного, вибирають з галогену, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси і C₁-C₄-галогеналкокси;

R^c вибирають з H, C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₁₀-галогеналкілу, C₃-C₁₀-циклоалкілу, C₃-C₁₀-циклоалкілметилу, C₃-C₁₀-галогенциклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкенілу, C₃-C₆-циклоалкенілметилу, C₃-C₆-галогенциклоалкенілу, C₂-C₁₀-алкенілу, C₂-C₁₀-галогеналкенілу, C₂-C₄-алкінілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гетероциклілу, гетероцикліл-C₁-C₄-алкілу, арилу, гетарилу, арил-C₁-C₄-алкілу і гетарил-C₁-C₄-алкілу, де кільце в шести останніх зі згаданих радикалів може бути не заміщене або може бути заміщене 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, які, незалежно один від одного, вибирають з галогену, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси і C₁-C₄-галогеналкокси; або

R^c разом з групою C(Y)O утворюють сіль [C(Y)O]⁻NR₄⁺, [C(Y)O]⁻M_a⁺ або [C(Y)O]^{-1/2}M_{ea}²⁺, де M_a означає лужний метал і M_{ea} означає лужноземельний метал, і де замісники R на атомі азоту незалежно один від одного вибирають з H, C₁-C₁₀-алкілу, фенілу і феніл-C₁-C₄-алкілу;

R^d вибирають з C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкілметилу, C₃-C₆-галогенциклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкенілу, C₃-C₆-циклоалкенілметилу, C₃-C₆-галогенциклоалкенілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-галогеналкенілу, C₂-C₄-алкінілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гетероциклілу, гетероцикліл-C₁-C₄-алкілу, арилу, гетарилу, арил-C₁-C₄-алкілу і гетарил-C₁-C₄-алкілу, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, які незалежно один від одного вибирають з галогену, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси і C₁-C₄-галогеналкокси;

R^e, R^f незалежно один від одного вибирають з H, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкілметилу, C₃-C₆-галогенциклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкенілу, C₃-C₆-циклоалкенілметилу, C₃-C₆-галогенциклоалкенілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-галогеналкенілу, C₂-C₄-алкінілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкілкарбонілу, C₁-C₄-галогеналкілкарбонілу, C₁-C₄-алкілсульфонілу, C₁-C₄-галогеналкілсульфонілу, гетероциклілу, гетероцикліл-C₁-C₄-алкілу, гетероциклілкарбонілу, гетероцикліл-C₁-C₄-сульфонілу, арилу, арилкарбонілу, арилсульфонілу, гетарилу, гетарилкарбонілу, гетарилсульфонілу, арил-C₁-C₄-алкілу і гетарил-C₁-C₄-алкілу, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, які, незалежно один від одного, вибирають з галогену, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси і C₁-C₄-галогеналкокси; або

R^e і R^f разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний, насичений або ненасичений гетероцикл, який може містити додатковий гетероатом, вибраний з O, S і N, як атом - кільцевий член, і де гетероцикл може бути не заміщений або

може бути заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, які незалежно один від одного вибирають з галогену, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси і C₁-C₄-галогеналкокси;

5 R^g, R^h незалежно один від одного вибирають з H, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, C₃-C₆-галогенциклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкенілу, C₃-C₆-галогенциклоалкенілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-галогеналкенілу, C₂-C₄-алкінілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гетероциклілу, гетероциклілу-C₁-C₄-алкілу, арилу, гетарилу, арил-C₁-C₄-алкілу і гетарил-C₁-C₄-алкілу, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, які незалежно один від одного вибирають з галогену, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси і C₁-C₄-галогеналкокси;

10 Rⁱ вибирають з H, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкілметилу, C₃-C₆-галогенциклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкенілу, C₃-C₆-циклоалкенілметилу, C₃-C₆-галогенциклоалкенілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-галогеналкенілу, C₂-C₄-алкінілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, арилу, арил-C₁-C₄-алкілу, де арильне кільце може бути не заміщене або може бути заміщене 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, які незалежно один від одного вибирають з галогену, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси і C₁-C₄-галогеналкокси;

15 R^j означає галоген, OH, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₁₀-алкіл, C₁-C₁₀-галогеналкіл, C₁-C₁₀-алкокси, C₁-C₁₀-галогеналкокси, бензилокси, S(O)_mR^k, C₃-C₆-циклоалкіл, або 3-6-члений гетероцикл, який може містити 1 або 2 гетероатоми, вибраних з N-R^l, O і S, де S може бути окиснена, причому R^j групи незаміщені або частково або повністю заміщені за допомогою R^m, і де дві групи R^j, приєднані до одного і того ж або розташованих поруч кільцевих атомів, можуть разом утворювати 3-6-члений карбо- або гетероцикл, причому гетероцикл може містити 1 або 2 гетероатоми, вибраних з N-R^l, O і S, де S може бути окиснена, причому цикли можуть бути частково або повністю заміщені радикалами R^m;

R^k означає H, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, або C₃-C₆-циклоалкіл, причому цикл може бути частково або повністю заміщений за допомогою R^l;

R^l означає H, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-алкілкарбоніл, або C₁-C₄-алкоксикарбоніл;

30 R^m означає галоген, OH, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, або S(O)_mR^k;

Rⁿ означає галоген, CN, C(Y)OR^c, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₂-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкеніл, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкіліден, або S(O)_mR^o, дві розташовані поруч групи Rⁿ можуть утворювати разом з атомами, до яких вони приєднані, 3-8-члений карбо- або гетероцикл, який може містити 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибраних з N-R^l, O і S, де S може бути окиснена, причому циклічні фрагменти Rⁿ можуть бути заміщені галогеном, R^o, або R^l;

R^o означає H, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, або C₁-C₄-алкокси;

40 R^p означає галоген, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₂-алкіл, C₁-C₂-галогеналкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₄-алкокси, або C₁-C₂-галогеналкокси, або дві групи R^p можуть разом утворювати 3-6-членне карбо- або гетероциклічне кільце, причому гетероцикл містить 1 або 2 гетероатоми, вибраних з N-R^l, O і S, де S може бути окиснена, причому карбо- або гетероциклічне кільце не заміщене або частково або повністю заміщене групами R^q;

45 R^q означає галоген, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₄-алкокси, або C₁-C₄-галогеналкокси;

R^r і R^s незалежно один від одного вибирають з R^b, OR^{c1}, і NR^gR^h;

50 R^{c1} означає C₁-C₁₀-алкіл, C₁-C₁₀-галогеналкіл, C₃-C₁₀-циклоалкіл, C₃-C₁₀-циклоалкілметил, C₃-C₁₀-галогенциклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкеніл, C₃-C₆-циклоалкенілметил, C₃-C₆-галогенциклоалкеніл, C₂-C₁₀-алкеніл, C₂-C₁₀-галогеналкеніл, C₂-C₄-алкініл, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл, гетероцикліл, гетероциклілу-C₁-C₄-алкіл, арил, гетарил, арил-C₁-C₄-алкіл або гетарил-C₁-C₄-алкіл, де кільце в шести останніх зі згаданих радикалів може бути не заміщене або може бути заміщене 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, які, незалежно один від одного, вибирають з галогену, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси або C₁-C₄-галогеналкокси;

R^t означає H або R^a;

60 R^x означає галоген, CN, C(Y)OR^c, C(Y)NR^gR^h, NO₂, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, S(O)_mR^d, S(O)_mNR^eR^f, C₁-C₅-алкілен-NHC(O)OR^c, C₁-C₁₀-алкілкарбоніл, C₁-C₄-галогеналкілкарбоніл, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, C₁-C₄-галогеналкоксикарбоніл, C₃-C₆-циклоалкіл, 5-7-члений гетероцикліл, 5- або 6-члений

гетарил, арил, C₃-C₆-циклоалкокси, 3-6-члений гетероциклілокси, або арилокси, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 радикалами R^y; i

R^y вибирають з галогену, CN, C(Y)OR^c, C(Y)NR^gR^h, NO₂, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, бензилоксиметилу, S(O)_mR^d, S(O)_mNR^eR^f, C₁-C₄-алкілкарбонілу, C₁-C₄-галогеналкілкарбонілу, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, C₁-C₄-галогеналкоксикарбонілу, C₃-C₆-циклоалкілу, C₃-C₆-галогенциклоалкілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-галогеналкенілу, C₂-C₄-алкінілу і C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу;

i де

Y означає O або S;

Y¹ означає O, S, або N-R^{1a};

R^{1a} означає H, C₁-C₁₀-алкіл, C₃-C₁₂-циклоалкіл, арил, або гетарил; i

m означає 0, 1 або 2.

Переважно, формулу IV слід розуміти не тільки як формулу, яка охоплює сполуки як такі, але також і як формулу, яка охоплює солі, стереоізомери, таутомери або N-оксиди сполук формули IV.

Спосіб відповідно до вищенаведеного визначення є придатним для забезпечення ряду N-заміщених піразольних сполук формули V, які можуть бути перетворені далі з одержанням піразольних похідних - пестицидів.

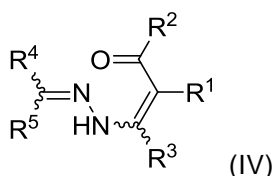
Більше того, несподівано було виявлено, що спосіб є придатним для регіоселективного одержання ряду N-заміщених піразольних сполук, які 3- або 5-заміщені, або заміщені різними замісниками в 3-му і 5-му положеннях. Зокрема, схема заміщення сполук формули IV визначає схему заміщення одержаних в результаті N-заміщених піразольних сполук, так що проблеми регіоселективності можна повністю уникнути. Сполуку формули IV можна вибрати таким чином, що може бути реалізований ряд замісників в 3-му і/або 5-му, а також в 4-му положеннях N-заміщених піразольних сполук. В даному контексті, також було виявлено, що способом відповідно до даного винаходу можна регіоселективно одержати похідні N-заміщених 4-піразолкарбонових кислот, які 3- або 5-заміщені, або заміщені різними замісниками в 3-му і 5-му положеннях.

Спосіб забезпечує N-заміщені піразольні сполуки формули V з високими виходами в перерахунку на кількості сполук формули IV.

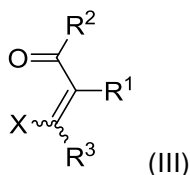
Більше того, перевага способу полягає в тому, що сполуки формули IV можна одержати з легкодоступних і недорогих вихідних речовин. Зокрема, перевагою є те, що сполуки формули IV можна одержати за реакцією α,β-ненасичених карбонільних сполук формули III, які містять відхідну групу в β-положенні, з гідразонними сполуками формули II, де α,β-ненасичені карбонільні сполуки формули III є легко доступними або комерційно, або способами, відомими у даній галузі техніки, і гідразонні сполуки формули II можна легко одержати за реакцією комерційно доступних карбонільних сполук формули I з гідразіном. Більш детально це буде викладено нижче. Таким чином, варіюючи карбонільні сполуки формули I і α,β-ненасичені карбонільні сполуки формули III, можна легко одержати ряд сполук формул II, IV і V.

Більше того, сполуки формули V можна додатково перетворити на піразольні похідні - пестициди. Наприклад, якщо піразольна сполука формули V являє собою піразольну сполуку формули Va або Vb зі складноефірною або ціаногрупою у 4-му положенні, вказану сполуку можна легко перетворити на відповідну сполуку 4-піразолкарбонової кислоти формули Vc. Альтернативно, такі сполуки 4-піразолкарбонової кислоти формули Vc можна безпосередньо одержати з придатних сполук формули IV. Зі сполуки 4-піразолкарбонової кислоти формули Vc, активовані похідні 4-піразолкарбонової кислоти формули VI можна одержати за допомогою стандартних способів активації. Сполуки формули VI потім можна перетворити на 4-піразол N-(гет)ариламідні сполуки формули VIII, які можуть являти собою високоактивні пестициди.

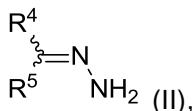
Приймаючи до уваги вищевикладене, визначені кращі варіанти здійснення винаходу відносяться до способу, де гідразон-заміщену α,β-ненасичену карбонільну сполуку формули IV



одержують за реакцією α,β -ненасиченої карбонільної сполуки формули III



з гідразонною сполукою формули II



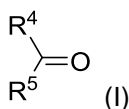
5

де

X означає відхідну групу;

і R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^5 мають значення відповідно до вищенаведеного визначення.

Більше того, визначені більш кращі варіанти здійснення винаходу відносяться до способу, де вищезгадану гідразонну сполуку формули II одержують за реакцією карбонільної сполуки формули I

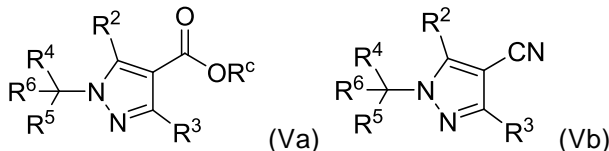


з гідрaziном або його сіллю,

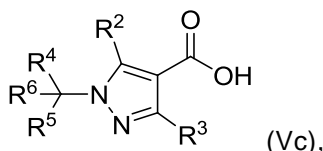
де R^4 і R^5 мають значення відповідно до вищенаведеного визначення.

Переважно, формули I, II, III і IV слід розуміти не тільки як формули, що охоплюють сполуки як такі, але також і як такі, що охоплюють солі, стереоізомери, таутомери або N-оксиди цих сполук. Однак, N-оксиди, звичайно, можливі тільки у тому випадку, якщо у сполуках присутній атом азоту.

Приймаючи до уваги вищевикладене, визначені кращі варіанти здійснення винаходу далі відносяться до способу, де сполука формули V означає сполуку формули Va або Vb



і де зазначену сполуку формули Va або Vb перетворюють на сполуку формули Vc

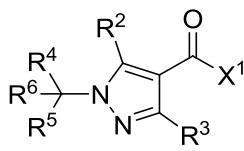


де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 мають значення відповідно до вищенаведеного визначення,

і де R^c в формулі Va означає C_1 - C_4 -алкіл або арил- C_1 - C_4 -алкіл.

Переважно, формули Va, Vb і Vc слід розуміти не тільки як формули, що охоплюють сполуки як такі, але також і як такі, що охоплюють солі, стереоізомери, таутомери або N-оксиди цих сполук.

Більше того, визначені кращі варіанти здійснення винаходу відносяться до способу, де сполуку формули Vc перетворюють на сполуку формули VI



де X^1 означає відхідну групу, і де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 мають значення відповідно до вищенаведеного визначення.

Що стосується X^1 , слід зазначити, що X^1 може бути будь-якою відхідною групою, переважно відхідною групою, яка є придатною для реакцій амідного сполучення.

Наприклад, X^1 може бути відхідною групою на основі реагенту пептидного сполучення. Придатні реагенти пептидного сполучення описані Han і ін. в Tetrahedron 60 (2004) 2447-

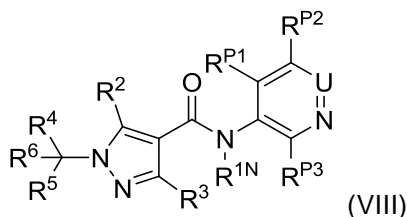
2467. В цьому відношенні, хлорангідрид N,N'-біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)-фосфінової кислоти (BOP-Cl) і гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію (HATU) є кращими відповідно до даного винаходу.

Більше того, X^1 може бути відхідною групою, вибраною з групи активних складних ефірів, азидної групи і галогенів.

Переважаю, X^1 вибирають з галогену, N_3 , п-нітрофенокси, і пентафторфенокси, і особливо переважно означає галоген, такий як Cl.

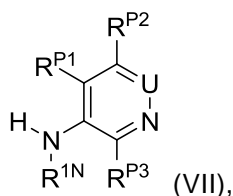
Переважаю, формулу VI знову слід розуміти не тільки як формулу, яка охоплює сполуки як такі, але також і як формулу, яка охоплює солі, стереоізомери, таутомери або N-оксиди цих сполук.

Більше того, визначені більш кращі варіанти здійснення винаходу відносяться до способу, де вищезгадану сполуку формули VI перетворюють на сполуку формули VIII



(VIII)

за допомогою її реакції зі сполукою формули VII



(VII),

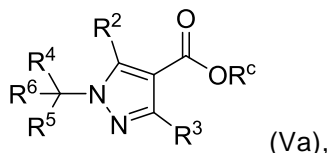
де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 мають значення відповідно до вищенаведеного визначення, і де U означає N або CR^U ;

R^{P1} , R^{P2} , R^{P3} , і R^U незалежно один від одного вибирають з H, галогену, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_3 -галогеналкілу, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_3 -галогеналкокси, C_1 - C_4 -алкілтію, C_1 - C_3 -галогеналкілтію, C_1 - C_4 -алкілсульфінілу, C_1 - C_3 -галогеналкілсульфінілу, C_1 - C_4 -алкілсульфонілу, C_1 - C_3 -галогеналкілсульфонілу, C_3 - C_6 -циклоалкілу, C_3 - C_6 -галогенциклоалкілу, C_2 - C_4 -алкенілу, C_2 - C_4 -галогеналкенілу, C_2 - C_4 -алкінілу і C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкілу; і

R^{1N} означає H, CN, C_1 - C_{10} -алкіл, C_1 - C_{10} -галогеналкіл, C_3 - C_{10} -циклоалкіл, C_3 - C_{10} -галогенциклоалкіл, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкіл, C_2 - C_{10} -алкеніл, C_2 - C_{10} -галогеналкеніл, C_2 - C_{10} -алкініл, C_3 - C_{10} -галогеналкініл, C_1 - C_5 -алкілен-CN, OR^a , C_1 - C_5 -алкілен- OR^a , $C(Y)R^b$, C_1 - C_5 -алкілен- $C(Y)R^b$, $C(Y)OR^c$, C_1 - C_5 -алкілен- $C(Y)OR^c$, $S(O)_2R^d$, NR^eR^f , C_1 - C_5 -алкілен- NR^eR^f , $C(Y)NR^gR^h$, C_1 - C_5 -алкілен- $C(Y)NR^gR^h$, $S(O)_mNR^iR^j$, $C(Y)NR^iNR^jR^k$, C_1 - C_5 -алкілен- $S(O)_2R^d$, C_1 - C_5 -алкілен- $S(O)_mNR^iR^j$, C_1 - C_5 -алкілен- $C(Y)NR^iNR^jR^k$, арил, гетероциклі, гетарил, арил- C_1 - C_5 -алкіл, C_3 - C_{10} -циклоалкіл- C_1 - C_5 -алкіл, гетероциклі- C_1 - C_5 -алкіл або гетарил- C_1 - C_5 -алкіл, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 однаковими або різними замісниками, вибраними з радикалів R^y і R^x .

Переважаю, формули VI і VIII знову слід розуміти, не тільки як формули, що охоплюють сполуки як такі, але також і як формули, що охоплюють солі, стереоізомери, таутомери або N-оксиди цих сполук.

В іншому аспекті, даний винахід відноситься до сполуки формули Va або її солі, стереоізомеру, таутомеру або N-оксиду



(Va),

де R^2 означає CH_3 , R_3 означає H, R^4 означає $CH(CH_3)_2$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H; або R^2 означає CH_3 , R_3 означає H, R^4 означає $CHFCH_3$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H; або R^2 означає CH_3 , R_3 означає H, R^4 означає 1-CN- C_3H_4 , R^5 означає CH_3 і R^6 означає H; або

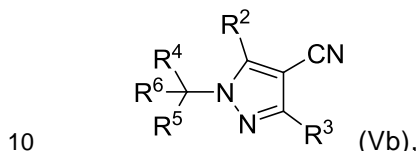
R^2 означає CH_3 , R_3 означає H, R^4 означає 1-C(O)NH₂- C_3H_4 , R^5 означає CH_3 і R^6 означає H; або

R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 і R^5 разом означають $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, і R^6 означає H ;

і де

R^c означає $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкіл або арил- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкіл, або де R^c разом з групою $\text{C}(\text{O})\text{O}$ утворюють
5 сіль $[\text{C}(\text{O})\text{O}]^-\text{NR}_4^+$, $[\text{C}(\text{O})\text{O}]^-\text{M}_a^+$ або $[\text{C}(\text{O})\text{O}]^-\frac{1}{2}\text{M}_{ea}^{2+}$, де M_a означає лужний метал і M_{ea} означає лужноземельний метал; і де замісники R на атомі азоту незалежно один від одного вибирають з H , $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкілу, фенілу і феніл- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкілу.

В ще одному аспекті, даний винахід відноситься до сполуки формули Vb або її солі, стереоізомеру, таутомеру або N-оксиду



де

R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або
15 R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає CHFCH_3 , R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або
 R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає $1\text{-CN-}\text{C}_3\text{H}_4$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ;

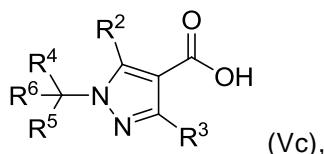
або

R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає $1\text{-C}(\text{O})\text{NH}_2\text{-}\text{C}_3\text{H}_4$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або

R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 і R^5 разом означають $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, і R^6 означає H .

20 Сполуки формули Va і Vb являють собою попередники N-заміщених 4-піразолкарбонових кислот Vc, які самі являють собою універсальними реакційними інструментами для одержання визначених 4-піразол N-(гет)ариламідних сполук формули VIII, які є високоактивними пестицидами.

25 Таким чином, в іншому аспекті, даний винахід відноситься до сполуки формули Vc або її солі, стереоізомеру, таутомеру або N-оксиду



де

R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або
30 R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає CHFCH_3 , R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або
 R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає $1\text{-CN-}\text{C}_3\text{H}_4$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ;

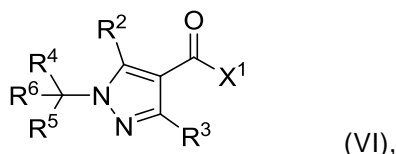
або

R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає $1\text{-C}(\text{O})\text{NH}_2\text{-}\text{C}_3\text{H}_4$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або

35 R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 і R^5 разом означають $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, і R^6 означає H .

Сполуки 4-піразолкарбонової кислоти формули Vc можна легко активувати для подальшої реакції амідування з одержанням 4-піразол N-(гет)ариламідних сполук формули VIII.

40 Таким чином, в ще одному аспекті, даний винахід відноситься до сполуки формули VI або її солі, стереоізомеру, таутомеру або N-оксиду



де

R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або
45 R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає CHFCH_3 , R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або
 R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає $1\text{-CN-}\text{C}_3\text{H}_4$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ;

або

R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає $1\text{-C}(\text{O})\text{NH}_2\text{-}\text{C}_3\text{H}_4$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H

H; або

R^2 означає CH_3 , R_3 означає H, R^4 і R^5 разом означають $CH_2CH_2CF_2CH_2CH_2$, і R^6 означає H;

і де

5 X^1 означає відхідну групу, яку переважно вибирають з галогену, N_3 , п-нітрофенокси, і пентафторфенокси, і яка особливо переважно означає Cl.

Сполуки формули VI являють собою активовані сполуки, які можна або утворити *in situ*, або виділити після активації сполук 4-піразолкарбонової кислоти формули Vc, і які, за допомогою їх реакції зі придатним N-(гет)ариламіном, можна легко перетворити на 4-піразол-N-(гет)ариламідні сполуки формули VIII.

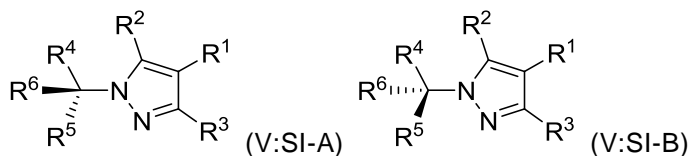
Додаткові варіанти здійснення даного винаходу можна знайти в формулі винаходу, описі і прикладах. Слід розуміти, що ознаки, як згадані вище, так і такі, що ілюструють предмет винаходу нижче, можна застосовувати не тільки у відповідній наведеній комбінації, але також й в інших комбінаціях, не виходячи за обсяг винаходу.

15 В контексті даного винаходу, терміни, використовувані як загальні, визначають наступним чином:

Термін "сполука(-и) відповідно до винаходу" в контексті сполук формул I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII і VIII включає сполуку(-и) відповідно до визначення в даному документі, а також її(їх) стереоізомери, солі, таутомери або N-оксиди. Термін "сполука(-и) даного винаходу" слід розуміти як еквівалент терміну "сполука(-и) відповідно до винаходу".

20 N-Оксиди сполук даного винаходу можна одержати тільки в тому випадку, якщо сполуки містять атом азоту, який може бути окиснений. Це переважно справедливо в разі сполук формул II, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII і VIII, але не обов'язково в разі сполук формул I і III. Відповідно, термін "сполука(-и) відповідно до винаходу" буде охоплювати тільки стереоізомери, солі і таутомери сполук формул I і III, якщо ці сполуки не містять замісник на азоті, який дозволив би утворення N-оксиду. N-оксиди переважно можна одержати стандартними способами, наприклад, способом, описаним в Journal of Organometallic Chemistry 1989, 370, 17-31. Однак, відповідно до винаходу є кращим, щоби проміжні сполуки I, II, III і IV при одержанні сполук формули V не були присутні у формі N-оксидів. Більше того, якщо необхідно перетворити сполуки формули Va або Vb на сполуки формули Vc, або перетворити сполуки формули Vc на сполуки формули VI, або перетворити сполуки формули VI на сполуки формули VIII, також є кращим, щоби сполуки не були присутні у формі N-оксидів. З іншого боку, за визначених умов реакції, неможливо уникнути, щоби N-оксиди не утворювати, принаймні, на проміжній стадії.

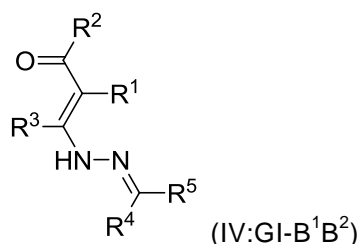
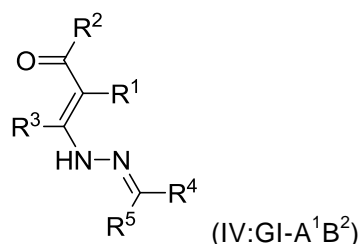
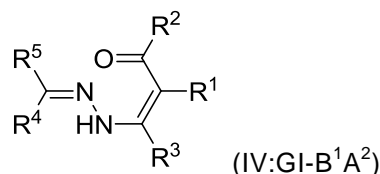
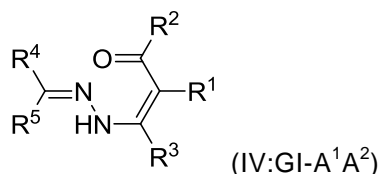
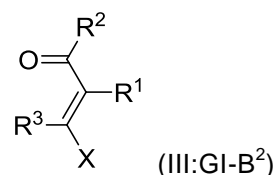
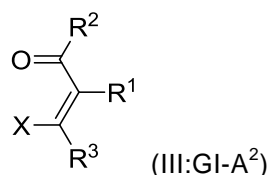
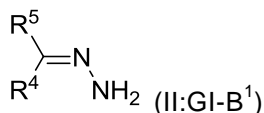
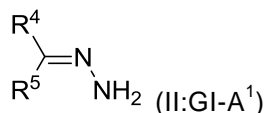
35 Стереоізомери сполук формул I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII і VIII будуть присутні, якщо сполуки містять один або декілька центрів хіральності в замісниках. У цьому випадку, сполуки будуть присутніми у формі різних енантіомерів або діастереомерів, якщо присутній більше ніж один центр хіральності. Сполуки даного винаходу охоплюють всі можливі стереоізомери, тобто окремі енантіомери або діастереомери, а також їх суміші. Що стосується сполук формули V, слід зазначити, що центр хіральності також присутній в родовій формулі, якщо замісники R^4 , R^5 і R^6 відрізняються один від одного. Зазначений центр хіральності утворюється знову ж, коли сполуки формули V одержують зі сполук формули IV. Зокрема, у сполуках формули IV, sp^2 -гібридизований атом вуглецю, до якого приєднані замісники R^4 і R^5 , може бути атакований реагентом, що містить групу R^6 , з двох боків, так що на одержаному в результаті sp^3 -гібридизованому атомі вуглецю можна одержати переважно дві конфігурації. Два можливих стереоізомери сполук формул V, V:SI-A і V:SI-B, які можна одержати відповідно до способу за даним винаходом, зображені нижче.



50 Аналогічні стереоізомери також можливі для сполук формул Va, Vb, Vc, VI і VIII. Таким чином, якщо замісники R^4 , R^5 і R^6 відрізняються один від одного, так що присутній центр хіральності, родові формули V, Va, Vb, Vc, VI і VIII в контексті даного документа в кожному випадку призначені для охоплення двох стереоізомерів, аналогічних двом стереоізомерам, як показано вище. З міркувань ясності, не проводять відмінності між двома стереоізомерами родових формул V, Va, Vb, Vc, VI і VIII по всьому описі. Навпаки, групу $-CR^4R^5R^6$ зображують без будь-яких вказівок щодо просторової структури, але слід розуміти, що родові формули V, Va, Vb, Vc, VI і VIII в кожному випадку охоплюють обидва можливих стереоізомери, якщо

– група $CR^4R^5R^6$ є хіральною внаслідок різних значень R^4 , R^5 і R^6 .

Геометричні ізомери сполук даного винаходу звичайно можливі, якщо сполуки містять принаймні один вуглець-вуглецевий або вуглець-азотний подвійний зв'язок, оскільки тоді можуть бути присутніми E- і Z-ізомери сполук. Сполуки даного винаходу охоплюють всі можливі геометричні ізомери, тобто окремо взяті E- або Z-ізомери, а також їх суміші. Що стосується сполук формул II, III і IV, слід зазначити, що вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок і/або вуглець-азотний подвійний зв'язок вже присутній в родовій формулі. Як, наприклад, в кожному випадку E- і Z-ізомерів, де передбачається, що охоплені обидва ізомери, родові формули зображуються з хвилястими лініями до замісників, які вказують на те, що два замісники на одному sp^2 -гібридизованому атомі вуглецю можуть бути присутнім в будь-якому положенні. Можливі E- і Z-ізомери для сполук формули II (тобто II:GI-A¹ і II:GI-B¹), III (тобто III:GI-A² і III:GI-B²) і IV (тобто IV:GI-A¹A², IV:GI-B¹A², IV:GI-A¹B² і IV:GI-B¹B²) зображені нижче.



Таким чином, якщо можливі E- і Z-ізомери, родові формули II, III і IV в контексті даного документа в кожному випадку призначені для охоплення всіх геометричних ізомерів, як показано вище, що зазначається за допомогою хвилястих ліній до замісників в родових формулах.

Таутомери сполук формул I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII і VIII включають кето-єнольні таутомери, імін-єнаміні таутомери, амід-імідокислотні таутомери і т.п. Така таутомерія можлива, наприклад, для родових формул I, II, III, IV і VIII (якщо R^{1N} означає H). Залежно від замісників, які визначені для сполук формул I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII і VIII, можуть утворитися подальші таутомери. Сполуки даного винаходу охоплюють всі можливі таутомери.

Залежно від кислотності або основності, а також умов реакції, сполуки формул I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII і VIII можуть бути присутнім у формі солей. Такі солі типово будуть утворюватися за реакцією сполуки з кислотою, якщо сполука має основну функціональність, таку як аміногрупа, або за реакцією сполуки з основою, якщо сполука має кислотну функціональність, таку як група карбонової кислоти. Наприклад, сполуки формули Vb включають солі 4-піразолкарбонової кислоти, де катіон походить з основи, з якою 4-піразолкарбонова кислота прореагувала з одержанням аніонного карбоксилату. Якщо група карбонової кислоти COOH присутня у формі карбоксилату, зазначений аніон може бути згаданий як $[C(O)O]^-$, де негативний заряд типово делокалізований на двох атомах кисню карбоксилатної групи. З іншого боку, заряд катіону амонію, який може бути утворений з аміногрупи за присутності кислоти, типово не делокалізований.

Катіони, які походять із основ, реакції з якими піддають сполуки даного винаходу, являють собою, наприклад, катіони лужних металів M_a^+ , катіони лужноземельних металів

M_{ea}^{2+} або катіони амонію NR_4^+ , де лужні метали переважно являють собою натрій, калій або літій, і лужноземельні метали переважно являють собою магній або кальцій, і де замісники R катіону амонію NR_4^+ переважно незалежно вибирають з H, C_1 - C_{10} -алкілу, фенілу і феніл- C_1 - C_2 -алкілу.

5 Аніони, які походять з кислот, реакції з якими піддають сполуки даного винаходу, являють собою, наприклад, хлорид-, бромід-, фторид-, гідросульфат-, сульфат-, дигідрофосфат-, гідрофосфат-, фосфат-, нітрат-, бікарбонат-, карбонат-, гексафторсилікат-, гексафторфосфат-, бензоат-аніони, і аніони C_1 - C_4 -алканових кислот, переважно форміат-, ацетат-, пропіонат- і бутират-аніони.

10 Сполуки винаходу можуть бути присутніми у вигляді твердих речовин або рідин. Якщо сполуки присутні у вигляді твердих речовин, сполуки можуть бути аморфними або можуть існувати в одній або декількох різних кристалічних формах. Сполуки даного винаходу охоплюють суміші різних кристалічних форм відповідних сполук, а також їх аморфні або кристалічні солі.

15 Органічні фрагменти, згадані в вищенаведених визначеннях змінних, є - подібно терміну галоген - збірними термінами для окремих переліків окремих членів груп. Префікс C_n - C_m зазначає в кожному випадку можливе число атомів вуглецю в групі.

Термін "галоген" означає в кожному випадку фтор, бром, хлор або йод, зокрема фтор, хлор або бром.

20 Термін "алкіл" в контексті даного документа і в алкільних фрагментах алкіламіно, алкілкарбонілу, алкілтіо, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу і алкоксіалкілу означає в кожному випадку прямоланцюгову або розгалужену алкільну групу, що містить звичайно від 1 до 10 атомів вуглецю, найчастіше від 1 до 6 атомів вуглецю, переважно від 1 до 4 атомів вуглецю, більш переважно від 1 до 3 атомів вуглецю. Прикладами алкільної групи є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, 2-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, н-гексил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, 1,1,2-триметилпропіл, 1,2,2-триметилпропіл, 1-етил-1-метилпропіл і 1-етил-2-метилпропіл.

Термін "галогеналкіл" в контексті даного документа і в галогеналкільних фрагментах галогеналкілкарбонілу, галогеналкоксикарбонілу, галогеналкілтіо, галогеналкілсульфонілу, галогеналкілсульфінілу, галогеналкокси і галогеналкоксіалкілу, означає в кожному випадку прямоланцюгову або розгалужену алкільну групу, що містить звичайно від 1 до 10 атомів вуглецю, найчастіше від 1 до 6 атомів вуглецю, переважно від 1 до 4 атомів вуглецю, де атоми водню цієї групи частково або повністю замінені на атоми галогену. Кращі галогеналкільні фрагменти вибирають з C_1 - C_4 -галогеналкілу, більш переважно з C_1 - C_3 -галогеналкілу або C_1 - C_2 -галогеналкілу, зокрема з C_1 - C_2 -фторалкілу, такого як фторметил, дифторметил, трифторметил, 1-фторетил, 2-фторетил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, пентафторетил, і т. п.

Термін "алкокси" в контексті даного документа означає в кожному випадку прямоланцюгову або розгалужену алкільну групу, яка приєднана через атом кисню і звичайно містить від 1 до 10 атомів вуглецю, найчастіше від 1 до 6 атомів вуглецю, переважно від 1 до 4 атомів вуглецю. Прикладами алкокси групи є метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутилокси, 2-бутилокси, ізобутилокси, трет-бутилокси, і т. п.

Термін "алкоксіалкіл" в контексті даного документа відноситься до алкілу, що звичайно містить від 1 до 10, найчастіше від 1 до 4, переважно 1 або 2 атоми вуглецю, де 1 атом вуглецю заміщений алкокси радикалом, що звичайно містить від 1 до 4, переважно 1 або 2 атоми вуглецю відповідно до вищенаведеного визначення. Прикладами є CH_2OCH_3 , $CH_2OS_2H_5$, 2-(метоксі)етил і 2-(етоксі)етил.

Термін "галогеналкокси" в контексті даного документа означає в кожному випадку прямоланцюгову або розгалужену алкокси групу, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю, найчастіше від 1 до 6 атомів вуглецю, переважно від 1 до 4 атомів вуглецю, де атоми водню цієї групи частково або повністю замінені на атоми галогену, зокрема атоми фтору. Кращі галогеналкокси фрагменти включають C_1 - C_4 -галогеналкокси, зокрема C_1 - C_2 -фторалкокси, такий як фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 1-фторетокси, 2-фторетокси, 2,2-дифторетокси, 2,2,2-трифторетокси, 2-хлор-2-фторетокси, 2-хлор-2,2-дифторетокси, 2,2-дихлор-2-фторетокси, 2,2,2-трихлоретокси, пентафторетокси і т. п.

Термін "алкілтіо" (алкілсульфаніл: алкіл-S-) в контексті даного документа відноситься до прямоланцюгової або розгалуженої насиченої алкільної групи, що містить від 1 до 10 атомів

вуглецю, переважно від 1 до 4 атомів вуглецю (= C₁-C₄-алкілтію), більш переважно від 1 до 3 атомів вуглецю, яка приєднана через атом сірки.

Термін "галогеналкілтію" в контексті даного документа відноситься до алкілтію групи, як згадано вище, де атоми водню частково або повністю заміщені фтором, хлором, бромом і/або йодом.

Термін "алкілсульфініл" (алкілсульфоксил: C₁-C₆-алкіл-S(=O)-), в контексті даного документа відноситься до прямоланцюгової або розгалуженої насиченої алкільної групи (як згадано вище), що містить від 1 до 10 атомів вуглецю, переважно від 1 до 4 атомів вуглецю (= C₁-C₄-алкілсульфініл), більш переважно від 1 до 3 атомів вуглецю, приєднаної через атом сірки сульфінільної групи в будь-якому положенні в алкільній групі.

Термін "галогеналкілсульфініл" в контексті даного документа відноситься до алкілсульфінільної групи, як згадано вище, де атоми водню частково або повністю заміщені фтором, хлором, бромом і/або йодом.

Термін "алкілсульфоніл" (алкіл-S(=O)₂-) в контексті даного документа відноситься до прямоланцюгової або розгалуженої насиченої алкільної групи, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю, переважно від 1 до 4 атомів вуглецю (= C₁-C₄-алкілсульфоніл), переважно від 1 до 3 атомів вуглецю, яка приєднана через атом сірки сульфонільної групи в будь-якому положенні в алкільній групі.

Термін "галогеналкілсульфоніл" в контексті даного документа відноситься до алкілсульфонільної групи, як згадано вище, де атоми водню частково або повністю заміщені фтором, хлором, бромом і/або йодом.

Термін "алкілкарбоніл" відноситься до алкільної групи відповідно до вищенаведеного визначення, яка приєднана до іншої частини молекули через атом вуглецю карбонільної групи (C=O).

Термін "галогеналкілкарбоніл" відноситься до алкілкарбонільної групи, як згадано вище, де атоми водню частково або повністю заміщені фтором, хлором, бромом і/або йодом.

Термін "алкоксикарбоніл" відноситься до алкілкарбонільної групи відповідно до вищенаведеного визначення, яка приєднана до іншої частини молекули через атом кисню.

Термін "галогеналкоксикарбоніл" відноситься до алкоксикарбонільної групи, як згадано вище, де атоми водню частково або повністю заміщені фтором, хлором, бромом і/або йодом.

Термін "алкеніл" в контексті даного документа означає в кожному випадку однократно ненасичений вуглеводневий радикал, що містить звичайно від 2 до 10, найчастіше від 2 до 6, переважно від 2 до 4 атомів вуглецю, наприклад, вініл, аліл (2-пропен-1-іл), 1-пропен-1-іл, 2-пропен-2-іл, метиліл (2-метилпроп-2-ен-1-іл), 2-бутен-1-іл, 3-бутен-1-іл, 2-пентен-1-іл, 3-пентен-1-іл, 4-пентен-1-іл, 1-метилбут-2-ен-1-іл, 2-етилпроп-2-ен-1-іл і т. п.

Термін "галогеналкеніл" в контексті даного документа відноситься до алкенільної групи відповідно до вищенаведеного визначення, де атоми водню частково або повністю замінені на атоми галогену.

Термін "алкініл" в контексті даного документа означає в кожному випадку однократно ненасичений вуглеводневий радикал, що містить звичайно від 2 до 10, найчастіше від 2 до 6, переважно від 2 до 4 атомів вуглецю, наприклад, етиніл, пропаргіл (2-пропін-1-іл), 1-пропін-1-іл, 1-метилпроп-2-ін-1-іл), 2-бутин-1-іл, 3-бутин-1-іл, 1-пентин-1-іл, 3-пентин-1-іл, 4-пентин-1-іл, 1-метилбут-2-ін-1-іл, 1-етилпроп-2-ін-1-іл і т. п.

Термін "галогеналкініл" в контексті даного документа відноситься до алкінільної групи відповідно до вищенаведеного визначення, де атоми водню частково або повністю замінені на атоми галогену.

Термін "циклоалкіл" в контексті даного документа і в циклоалкільних фрагментах циклоалкокси і циклоалкілтію означає в кожному випадку моноциклічний циклоаліфатичний радикал, що містить звичайно від 3 до 10 або від 3 до 6 атомів вуглецю, такий як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл і циклодецил або циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

Термін "галогенциклоалкіл" в контексті даного документа і в галогенциклоалкільних фрагментах галогенциклоалкокси і галогенциклоалкілтію означає в кожному випадку моноциклічний циклоаліфатичний радикал, що містить звичайно від 3 до 10 С атомів або від 3 до 6 С атомів, де принаймні один, наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5, з атомів водню, замінений на галоген, зокрема, на фтор або хлор. Прикладами є 1- і 2-фторциклопропіл, 1,2-, 2,2- і 2,3-дифторциклопропіл, 1,2,2-трифторциклопропіл, 2,2,3,3-тетрафторциклопропіл, 1- і 2-хлорциклопропіл, 1,2-, 2,2- і 2,3-дихлорциклопропіл, 1,2,2-трихлорциклопропіл, 2,2,3,3-тетрахлорциклопропіл, 1-, 2- і 3-фторциклопентил, 1,2-, 2,2-, 2,3-, 3,3-, 3,4-, 2,5-

дифторциклопентил, 1-, 2- і 3-хлорциклопентил, 1,2-, 2,2-, 2,3-, 3,3-, 3,4-, 2,5-дихлорциклопентил і т. п.

Термін "циклоалкокси" відноситься до циклоалкільної групи відповідно до вищенаведеного визначення, яка приєднана до іншої частини молекули через атом кисню.

5 Термін "галогенциклоалкокси" відноситься до галогенциклоалкільної групи відповідно до вищенаведеного визначення, яка приєднана до іншої частини молекули через атом кисню.

Термін "циклоалкілтіо" відноситься до циклоалкільної групи відповідно до вищенаведеного визначення, яка приєднана до іншої частини молекули через атом сірки.

10 Термін "галогенциклоалкілтіо" відноситься до галогенциклоалкільної групи відповідно до вищенаведеного визначення, яка приєднана до іншої частини молекули через атом сірки.

Термін "циклоалкілалкіл" відноситься до циклоалкільної групи відповідно до вищенаведеного визначення, яка приєднана до іншої частини молекули через алкільну групу, таку як C₁-C₅-алкільна група або C₁-C₄-алкільна група, зокрема, метильна група (= циклоалкілметил).

15 Термін "циклоалкеніл" в контексті даного документа і в циклоалкенільних фрагментах циклоалкенілокси і циклоалкенілтіо означає в кожному випадку моноциклічний однократно ненасичений неароматичний радикал, що містить звичайно від 3 до 10, наприклад, 3 або 4, або від 5 до 10 атомів вуглецю, переважно від 3 до 8 атомів вуглецю. Зразкові циклоалкенільні групи включають циклопропеніл, циклогептеніл або циклооктеніл.

20 Термін "галогенциклоалкеніл" в контексті даного документа і в галогенциклоалкенільних фрагментах галогенциклоалкенілокси і галогенциклоалкенілтіо означає в кожному випадку моноциклічний однократно ненасичений неароматичний радикал, що містить звичайно від 3 до 10, наприклад, 3 або 4, або від 5 до 10 атомів вуглецю, переважно від 3 до 8 атомів вуглецю, де принаймні один, наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5, з атомів водню, замінений на галоген, зокрема на фтор або хлор. Прикладами є 3,3-дифторциклопропен-1-іл і 3,3-дихлорциклопропен-1-іл.

Термін "циклоалкенілокси" відноситься до циклоалкенільної групи відповідно до вищенаведеного визначення, яка приєднана до іншої частини молекули через атом кисню.

30 Термін "галогенциклоалкенілокси" відноситься до галогенциклоалкенільної групи відповідно до вищенаведеного визначення, яка приєднана до іншої частини молекули через атом кисню.

Термін "циклоалкенілтіо" відноситься до циклоалкенільної групи відповідно до вищенаведеного визначення, яка приєднана до іншої частини молекули через атом сірки.

35 Термін "галогенциклоалкенілтіо" відноситься до галогенциклоалкенільної групи відповідно до вищенаведеного визначення, яка приєднана до іншої частини молекули через атом сірки.

Термін "циклоалкенілалкіл" відноситься до циклоалкенільної групи відповідно до вищенаведеного визначення, яка приєднана до іншої частини молекули через алкільну групу, таку як C₁-C₅-алкільна група або C₁-C₄-алкільна група, зокрема метильна група (= циклоалкенілметил).

40 Термін "карбоцикл" або "карбоцикліл" включає загалом 3-12-членне, переважно 3-8-членне або 5-8-членне, більш переважно 5- або 6-членне моноциклічне, неароматичне кільце, що містить від 3 до 12, переважно від 3 до 8 або від 5 до 8, більш переважно 5 або 6 атомів вуглецю. Переважно, термін "карбоцикл" охоплює циклоалкільні і циклоалкенільні групи відповідно до вищенаведеного визначення.

45 Термін "гетероциклоалкіл" включає загалом 3-8-членні, зокрема 6-членні моноциклічні насичені гетероциклічні неароматичні радикали. Гетероциклічні неароматичні радикали звичайно включають 1, 2 або 3 гетероатоми, вибраних з N, O і S, як кільцеві члени, де S-атоми як кільцеві члени можуть бути присутніми у вигляді S, SO або SO₂.

50 Термін "гетероциклоалкеніл" включає загалом 3-8-членні, зокрема 6-членні моноциклічні однократно ненасичені гетероциклічні неароматичні радикали. Гетероциклічні неароматичні радикали звичайно включають 1, 2 або 3 гетероатоми, вибраних з N, O і S, як кільцеві члени, де S-атоми як кільцеві члени можуть бути присутніми у вигляді S, SO або SO₂.

55 Термін "гетероцикл" або "гетероцикліл" включає загалом 3-12-членні, переважно 3-8-членні або 5-8-членні, більш переважно 5- або 6-членні, зокрема 6-членні моноциклічні гетероциклічні неароматичні радикали. Гетероциклічні неароматичні радикали звичайно включають 1, 2, 3, 4 або 5, переважно 1, 2 або 3 гетероатоми, вибраних з N, O і S, як кільцеві члени, де S-атоми як кільцеві члени можуть бути присутніми у вигляді S, SO або SO₂. Приклади 5- або 6-членних гетероциклічних радикалів включають насичені або 60 ненасичені, неароматичні гетероциклічні кільця, такі як оксираніл, оксетаніл, тіетаніл,

тіетаніл-S-оксид (S-оксотіетаніл), тіетаніл-S-діоксид (S-діоксотіетаніл), піролідиніл, піролініл, піразолініл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, 1,3-діоксоланіл, тіоланіл, S-оксотіоланіл, S-діоксотіоланіл, дигідротієніл, S-оксодигідротієніл, S-діоксодигідротієніл, оксазолідиніл, оксазолініл, тіазолініл, оксатіоланіл, піперидиніл, піперазиніл, піраніл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, 1,3- і 1,4-діоксаніл, тіопіраніл, S-оксотіопіраніл, S-діоксотіопіраніл, дигідротіопіраніл, S-оксодигідротіопіраніл, S-діоксодигідротіопіраніл, тетрагідротіопіраніл, S-оксотетрагідротіопіраніл, S-діоксотетрагідротіопіраніл, морфолініл, тіоморфолініл, S-оксотіоморфолініл, S-діоксотіоморфолініл, тіазинил і т.п. Приклади гетероциклічного кільця, що також включає 1 або 2 карбонільні групи як кільцеві члени, включають піролідин-2-оніл, піролідин-2,5-діоніл, імідазолідин-2-оніл, оксазолідин-2-оніл, тіазолідин-2-оніл і т. п.

Термін "арил" включає моно-, бі- або трициклічні ароматичні радикали, які містять звичайно від 6 до 14, переважно 6, 10 або 14 атомів вуглецю. Зразкові арильні групи включають феніл, нафтил і антраценіл. Як арильна група кращим є феніл.

Термін "гетарил" включає моноциклічні 5- або 6-членні гетероароматичні радикали, які містять як кільцеві члени 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибраних з N, O і S. Приклади 5- або 6-членних гетероароматичних радикалів включають піридил, тобто 2-, 3- або 4-піридил, піримідиніл, тобто 2-, 4- або 5-піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, тобто 3- або 4-піридазиніл, тієніл, тобто 2- або 3-тієніл, фурил, тобто 2- або 3-фурил, піроліл, тобто 2- або 3-піроліл, оксазоліл, тобто 2-, 3- або 5-оксазоліл, ізоксазоліл, тобто 3-, 4- або 5-ізоксазоліл, тіазоліл, тобто 2-, 3- або 5-тіазоліл, ізотіазоліл, тобто 3-, 4- або 5-ізотіазоліл, піразоліл, тобто 1-, 3-, 4- або 5-піразоліл, імідазоліл, тобто 1-, 2-, 4- або 5-імідазоліл, оксадіазоліл, наприклад, 2- або 5-[1,3,4]оксадіазоліл, 4- або 5-(1,2,3-оксадіазол)іл, 3- або 5-(1,2,4-оксадіазол)іл, 2- або 5-(1,3,4-тіадіазол)іл, тіадіазоліл, наприклад, 2- або 5-(1,3,4-тіадіазол)іл, 4- або 5-(1,2,3-тіадіазол)іл, 3- або 5-(1,2,4-тіадіазол)іл, триазоліл, наприклад, 1Н-, 2Н- або 3Н-1,2,3-триазол-4-іл, 2Н-триазол-3-іл, 1Н-, 2Н-, або 4Н-1,2,4-триазоліл і тетразоліл, тобто 1Н- або 2Н-тетразоліл. Термін "гетарил" також включає біциклічні 8-10-членні гетероароматичні радикали, які містять як кільцеві члени 1, 2 або 3 гетероатоми, вибраних з N, O і S, де 5- або 6-членне гетероароматичне кільце конденсоване з фенільним кільцем або з 5- або 6-членним гетероароматичним радикалом. Приклади 5- або 6-членного гетероароматичного кільця, конденсованого з фенільним кільцем або з 5- або 6-членним гетероароматичним радикалом, включають бензофураніл, бензотієніл, індоліл, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксатіазоліл, бензоксадіазоліл, бензотіадіазоліл, бензоксазиніл, хінолініл, ізохінолініл, пуриніл, 1,8-нафтиридил, птеридил, піридо[3,2-d]піримідил або піридоімідазоліл і т. п. Ці конденсовані гетарильні радикали можуть бути приєднані до іншої частини молекули через будь-який кільцевий атом 5- або 6-членного гетероароматичного кільця або через атом вуглецю конденсованого фенільного фрагмента.

Терміни "гетероциклілокси", "гетарилокси", "арилокси" і "фенокси" відносяться до гетероциклілу, гетарилу і арилу відповідно до вищенаведеного визначення і фенілу, які приєднані до іншої частини молекули через атом кисню.

Терміни "гетероциклілсульфоніл", "гетарилсульфоніл", "арилсульфоніл", і "фенілсульфоніл" відносяться до гетероциклілу, гетарилу і арилу відповідно до вищенаведеного визначення і фенілу, відповідно, які приєднані до іншої частини молекули через атом сірки сульфонільної групи.

Терміни "гетероциклілкарбоніл", "гетарилкарбоніл", "арилкарбоніл" і "фенілкарбоніл" відносяться до гетероциклілу, гетарилу і арилу відповідно до вищенаведеного визначення і фенілу, відповідно, які приєднані до іншої частини молекули через атом вуглецю карбонільної групи (C=O).

Терміни "гетероциклілалкіл" і "гетарилалкіл" відносяться до гетероциклілу або гетарилу, відповідно, відповідно до вищенаведеного визначення, які приєднані до іншої частини молекули через C₁-C₅-алкільну групу або C₁-C₄-алкільну групу, зокрема метильну групу (= гетероциклілметил або гетарилметил, відповідно).

Терміни "арилалкіл" і "фенілалкіл" відносяться до арилу відповідно до вищенаведеного визначення і фенілу, відповідно, які приєднані до іншої частини молекули через C₁-C₅-алкільну групу або C₁-C₄-алкільну групу, зокрема, метильну групу (= арилметил або фенілметил), де приклади включають бензил, 1-фенілетил, 2-фенілетил, і т. д.

Термін "арилалкокси" і "бензилокси" відносяться до арилалкілу відповідно до вищенаведеного визначення і феніл-C₁-алкілу, відповідно, які приєднані до іншої частини молекули через атом кисню.

Терміни "алкілен", "циклоалкілен", "гетероциклоалкілен", "алкенілен", "циклоалкенілен", "гетероциклоалкенілен" і "алкінілен" відносяться до алкілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу,

алкенілу, циклоалкенілу, гетероциклоалкенілу і алкінілу відповідно до вищевизначеного визначення, відповідно, які приєднані до іншої частини молекули через два атоми, переважно через два атоми вуглецю, відповідної групи таким чином, що вони являють собою лінкер між двома фрагментами молекули.

5 Термін "циклічний фрагмент" може відноситися до будь-яких циклічних груп, які присутні у сполуках даного винаходу, і які визначені вище, наприклад, циклоалкілу, циклоалкенілу, карбоциклу, гетероциклоалкілу, гетероциклоалкенілу, гетероциклу, арилу, гетарилу і т. п.

Зауваження, зроблені нижче у відношенні кращих варіантів здійснення змінних сполук формул I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII і VIII, і їх підваріантів вірні самі по собі, а також переважно в комбінації один з одним, а також щодо способів і сполук відповідно до винаходу.

15 Як вже зазначалося вище, даний винахід відноситься в одному варіанті здійснення до способу одержання піразольної сполуки формули V, що включає стадію циклізації гідрозон-заміщеної α,β -ненасиченої карбонільної сполуки формули IV за допомогою її реакції з реагентом, що містить групу R^6 . Кращі варіанти здійснення винаходу відносяться до одержання сполук формули IV і додаткових перетворень конкретних сполук, що підпадають під родову формулу V, зокрема Va, Vb і Vc.

20 Приймаючи до уваги той факт, що сполуки формули V даного винаходу можна одержати відповідно до послідовності, що включає стадії (a) I \rightarrow II, (b) II + III \rightarrow IV і (c) IV \rightarrow V, як описано вище і тут нижче, і приймаючи до уваги той факт, що сполуки формули V, якщо вони забезпечені, наприклад, у вигляді сполук формул Va і Vb, можуть бути додатково перетворені відповідно до послідовності, що включає стадії (d) Va або Vb \rightarrow Vc, (e) Vc \rightarrow VI і (f) VI + VII \rightarrow VIII, як описано вище і тут нижче, замісники, які є кращими для сполук формули V, також будуть кращими для своїх попередників I, II, III і IV, за умови, що замісники присутні, і ті ж самі замісники також будуть кращими для сполук, які можуть бути одержані зі сполук формул Va, Vb і Vc, тобто сполук формул VI і VIII, за умови, що замісники присутні.

Замісник R^1 присутній у 4-му положенні піразольного кільця сполук формули V. Замісник R^1 також присутній в попередниках III і IV сполук формули V.

В кращому варіанті здійснення винаходу, R^1 означає

30 H, галоген, CN, NO_2 , C_1 - C_{10} -алкіл, який може бути не заміщений, може бути частково або повністю галогенований, або може бути заміщений 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками R^x ,

35 $C(Y)OR^c$, $S(O)_mR^d$, $S(O)_mY^1R^d$, C_3 - C_{12} -циклоалкіл, арил, або гетарил, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 однаковими або різними замісниками, вибраними з радикалів R^y і R^x ;

де R^c означає H, C_1 - C_4 -алкіл або арил- C_1 - C_4 -алкіл, або де R^c разом з групою $C(Y)O$ утворюють сіль $[C(Y)O]^+NH_4^+$, $[C(Y)O]^+M_a^{2+}$ або $[C(Y)O]^{-1/2}M_{ea}^{2+}$, де M_a означає лужний метал і M_{ea} означає лужноземельний метал;

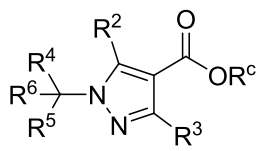
де R^d означає C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, арил або гетарил;

40 де Y означає O; і

де Y^1 означає O або NR^{1a} , де R^{1a} означає C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, арил або гетарил.

В більш кращому варіанті здійснення винаходу, R^1 означає CN або $C(Y)OR^c$, де Y означає O і R^c означає C_1 - C_4 -алкіл або бензил, переважно етил або трет-бутил.

45 Сполуки формули V, де R^1 означає $C(Y)OR^c$ з Y, що означає O, і R^c , що означає C_1 - C_4 -алкіл або арил- C_1 - C_4 -алкіл, або де R^c разом з групою $C(O)O$ утворюють сіль $[C(O)O]^+NR_4^+$, $[C(O)O]^+M_a^{2+}$ або $[C(O)O]^{-1/2}M_{ea}^{2+}$, де M_a означає лужний метал і M_{ea} означає лужноземельний метал; і де замісники R на атомі азоту незалежно один від одного вибирають з H, C_1 - C_{10} -алкілу, фенілу і феніл- C_1 - C_4 -алкілу, називаються сполуками формули Va.



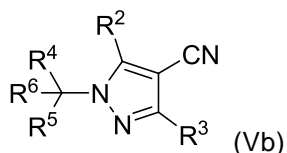
50 (Va)

Сполуки формули V, які відповідають сполукам формули Va, є кращими відповідно до даного винаходу. Сполуки формули Va можуть бути безпосередньо одержані зі сполук формули IV відповідно до способу винаходу, і вони можуть бути легко перетворені на сполуки формули Vc з одержанням сполук формули VIII через активовані сполуки формули VI.

В особливо кращому варіанті здійснення винаходу, сполука формули V означає сполуку

формули Va, де R^c означає C_1 - C_4 -алкіл або арил- C_1 - C_4 -алкіл, переважно C_1 - C_4 -алкіл або бензил.

Сполуки формули V, де R^1 означає CN, називаються сполуками формули Vb.



5 Сполуки формули V, які відповідають сполукам формули Vb, є кращими відповідно до даного винаходу. Сполуки формули Vb можуть бути безпосередньо одержані зі сполук формули IV відповідно до способу винаходу, і вони можуть бути легко перетворені на сполуки формули Vc з одержанням сполук формули VIII через активовані сполуки формули VI.

10 Сполуки формули V, де R^1 означає $C(Y)OR^c$ з Y, що означає O, і R^c , що означає H, називаються сполуками формули Vc.



Сполуки формули V, які відповідають сполукам формули Vc, є кращими відповідно до даного винаходу. У визначених ситуаціях, сполуки формули Vc можуть бути безпосередньо одержані зі сполук формули IV відповідно до способу винаходу. Однак, може виявитися кращим виконувати циклізацію сполук формули IV, що містять групу карбонової кислоти, замасковану у вигляді групи складного ефіру або нітрильної групи. Таким чином, сполуки формули Vc також можна одержати зі сполук формули Va або Vb, як описано вище. Далі, сполуки формули Vc являють собою універсальні реакційні інструменти для одержання 4-піразол N-(гет)ариламідних сполук формули VIII, оскільки їх можна легко активувати для подальшої реакції амідування з одержанням 4-піразол N-(гет)ариламідних сполук формули VIII.

Замісник R^2 присутній в 5-му положенні піразольного кільця сполук формул V, Va, Vb, Vc, VI і VIII. Більше того, замісник R^2 присутній в попередниках III і IV сполук формули V.

25 В кращому варіанті здійснення винаходу R^2 означає

C_1 - C_{10} -алкіл, який може бути не заміщений, може бути частково або повністю галогенований, або може бути заміщений 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками R^x ,

30 C_3 - C_{12} -циклоалкіл, арил, або гетарил, де три радикали, згадані останніми, можуть бути незаміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 однаковими або різними замісниками, вибраними з радикалів R^y і R^x .

В більш кращому варіанті здійснення винаходу, R^2 означає C_1 - C_4 -алкіл, який може бути не заміщений, або може бути частково або повністю галогенований.

35 Ще більш переважно, якщо R^2 означає CH_3 , CH_2CH_3 або фторметил, і особливо переважно, якщо R^2 означає CH_3 , CF_2H або CF_3 .

Замісник R^3 присутній у 3-му положенні піразольного кільця сполук формул V, Va, Vb, Vc, VI і VIII. Більше того, замісник R^3 присутній в попередниках III і IV сполук формули V.

В кращому варіанті здійснення винаходу R^2 означає

40 H, C_1 - C_{10} -алкіл, який може бути не заміщений, може бути частково або повністю галогенований, або може бути заміщений 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками R^x ,

C_3 - C_{12} -циклоалкіл, арил, або гетарил, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 однаковими або різними замісниками, вибраними з радикалів R^y і R^x .

45 В більш кращому варіанті здійснення винаходу, R^3 означає H.

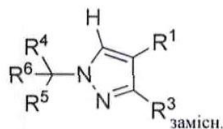
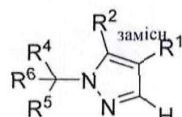
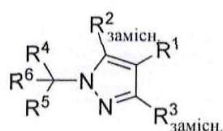
Як вже зазначалося вище, спосіб відповідно до даного винаходу є особливо кращим для регіоселективного одержання N-заміщених піразольних сполук, які 3- або 5-заміщені, або заміщені різними замісниками в 3-му і 5-му положеннях. Таким чином, сполуки формули V, де R^3 і R^2 відрізняються один від одного, є особливо кращими. Є особливо кращим, якщо один із R^3 і R^2 означає H і інший відрізняється від H. Альтернативно, може бути кращим, якщо R^3 і R^2 обидва відрізняються від H, і відрізняються один від одного.

Сполуки формули V, де R^3 відрізняється від H і де R^2 означає H, слід розуміти як 3-

заміщені N-заміщені піразольні сполуки і називаються сполуками формули V.3-R³_{замісн.}-5-H, де R³_{замісн.} відноситься до замісника, що визначений для R³, який є іншим, ніж H.

Сполуки формули V, де R³ означає H і де R² відрізняється від H, слід розуміти як 5-заміщені N-заміщені піразольні сполуки і називаються сполуками формули V.3-H.5-R²_{замісн.}, де R²_{замісн.} відноситься до замісника, що визначений для R², який є іншим, ніж H.

Сполуки формули V, де R³ і R² відрізняються від H і відрізняються один від одного, слід розуміти як 3- і 5-заміщені N-заміщені піразольні сполуки, де замісники в 3-му і 5-му положеннях відрізняються один від одного. Такі сполуки називаються сполуками формули V.3-R³_{замісн.}-5-R²_{замісн.}, де R³_{замісн.} відноситься до замісника, що визначений для R³, який є іншим, ніж H, і де R²_{замісн.} відноситься до замісника, що визначений для R², який є іншим, ніж H, за умови, що R³_{замісн.} і R²_{замісн.} відрізняються один від одного. Сполуки зображені нижче.

(V.3-R³_{замісн.}-5-H)(V.3-H.5-R²_{замісн.})(V.3-R³_{замісн.}-5-R²_{замісн.})

Дані значення для R² і R³, тобто такі, що один із R³ і R² означає H і інший відрізняється від H, або такі, що R³ і R² обидва відрізняються від H, і відрізняються один від одного, також є кращими для попередників III і IV, а також для сполук формул Va, Vb, Vc, VI і VIII.

Сполуки формули V.3-H.5-R²_{замісн.} і аналогічно заміщені сполуки формул III, IV, Va, Vb, Vc, VI і VIII є особливо кращими відповідно до даного винаходу.

Замісники R⁴ і R⁵ присутні у сполуках формул I, II, IV, V, Va, Vb, Vc, VI і VIII.

В одному кращому варіанті здійснення винаходу,

R⁴ вибирають з C₁-C₁₀-алкілу, який може бути не заміщений, може бути частково або повністю галогенований, або може бути заміщений 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками R^x, і

C₃-C₁₀-циклоалкілу, який може бути не заміщений або може бути заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 однаковими або різними замісниками R^y; і

R⁵ вибирають з C₁-C₁₀-алкілу, який може бути не заміщений, може бути частково або повністю галогенований, або може бути заміщений 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками R^x, і

C₃-C₁₀-циклоалкілу, який може бути не заміщений або може бути заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 однаковими або різними замісниками R^y.

В більш кращому варіанті здійснення даного варіанту здійснення,

R⁴ вибирають з C₁-C₄-алкілу, який може бути не заміщений, може бути частково або повністю галогенований, або може бути заміщений 1 або 2 однаковими або різними замісниками R^x, де R^x вибирають з CN і C(O)NH₂, і

C₃-C₆-циклоалкілу, який може бути не заміщений або може бути заміщений 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками R^y, де R^y вибирають з галогену, CN і C(O)NH₂; і

R⁵ вибирають з C₁-C₄-алкілу, який може бути не заміщений, може бути частково або повністю галогенований, або може бути заміщений 1 або 2 однаковими або різними замісниками R^x, де R^x вибирають з CN і C(O)NH₂, і

C₃-C₆-циклоалкілу, який може бути не заміщений або може бути заміщений 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками R^y, де R^y вибирають з галогену, CN і C(O)NH₂.

В ще більш кращому варіанті здійснення даного варіанту здійснення,

R⁴ вибирають з C₁-C₄-алкілу, який може бути не заміщений, може бути частково або повністю галогенований, або може бути заміщений 1 або 2 однаковими або різними замісниками R^x, де R^x вибирають з CN і C(O)NH₂, і

C₃-C₆-циклоалкілу, який може бути не заміщений або може бути заміщений 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками R^y, де R^y вибирають з галогену, CN і C(O)NH₂; і

R⁵ вибирають з C₁-C₂-алкілу, який може бути не заміщений, може бути частково або повністю галогенований, або може бути заміщений 1 або 2 однаковими або різними замісниками R^x, де R^x вибирають з CN і C(O)NH₂, і

С₃-С₄-циклоалкілу, який може бути не заміщений або може бути заміщений 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками R^y, де R^y вибирають з галогену, CN і C(O)NH₂.

Є особливо кращим відповідно до даного варіанту здійснення даного винаходу, якщо R⁴ і R⁵ відрізняються один від одного. Наприклад, R⁵ може бути С₁-С₂-алкілом, який
5 незаміщений, або С₃-С₄-циклоалкілом, який незаміщений, в той час як R⁴ може бути С₁-С₄-алкілом, який може бути не заміщений, або частково або повністю галогенований, або заміщений 1 або 2 однаковими або різними замісниками R^x, вибраними з CN і C(O)NH₂, або може бути С₃-С₆-циклоалкілом, який переважно може бути заміщений 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками R^y, вибраними з галогену, CN і C(O)NH₂.

Найбільш переважно, R⁵ означає CH₃, в той час як R⁴ означає С₁-С₄-алкіл, С₁-С₂-галогеналкіл, або С₃-циклоалкіл, де циклоалکیلна група переважно заміщена одним замісником, вибраним з CN і C(O)NH₂. Придатними комбінаціями R⁵ і R⁴ таким чином можуть
10 бути, наприклад, CH₃/i-Pr або CH₃/1-CN-цС₃H₄.

В іншому кращому варіанті здійснення винаходу,

R⁴ і R⁵ разом з атом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-12-члений неароматичний карбоцикл, який може бути частково або повністю заміщений за допомогою
15 Rⁱ.

В більш кращому варіанті даного варіанту здійснення винаходу,

R⁴ і R⁵ разом з атом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-12-члений неароматичний, насичений карбоцикл, який може бути частково або повністю заміщений за
20 допомогою R^j, де R^j вибирають з галогену, CN і C(O)NH₂.

В ще більш кращому варіанті здійснення даного варіанту здійснення,

R⁴ і R⁵ разом з атом вуглецю до якого вони приєднані, утворюють 3-6-члений неароматичний, насичений карбоцикл, який може бути частково або повністю заміщений за
25 допомогою R^j, де R^j вибирають з галогену, CN і C(O)NH₂.

Є особливо кращим відповідно до даного варіанту здійснення даного винаходу, якщо R⁴ і R⁵ разом з атом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 6-члений карбоцикл, який частково або повністю галогенований, переважно фторований. Таким чином, R⁴ і R⁵ разом
30 можуть являти собою, наприклад, -CH₂CH₂CF₂CH₂CH₂-.

Замісник R⁶ присутній у сполуках формул V, Va, Vb, Vc, VI і VIII і в реагенті, з яким сполуку формули IV піддають реакції з одержанням сполуки формули V.

В одному кращому варіанті здійснення винаходу, R⁶ вибирають з H, CN і С₁-С₂-фторалкілу. Більш переважно R⁶ вибирають з H, CN, CHF₂ і CF₃, і найбільш переважно, R⁶
35 означає H.

Сполуки формули V, де R⁶ означає H, можуть називатися сполуками формули V.R⁶-H.

Сполуки формули V.R⁶-H і аналогічно заміщені сполуки формул Va, Vb, Vc, VI і VIII є особливо кращими відповідно до даного винаходу.

Сполуки формули V.3-H.5-R²_{замісн.}, де R⁶ означає H, тобто сполуки формули V.3-H.5-R²_{замісн.}. R⁶-H і аналогічно заміщені сполуки формул III, IV, Va, Vb, Vc, VI і VIII є особливо
40 кращими відповідно до даного винаходу.

Як вже зазначалося вище, центр хіральності може бути утворений при одержанні сполук формули V за реакцією сполуки формули IV з реагентом, що містить групу R⁶, якщо замісники R⁴ і R⁵ сполуки формули IV і R⁶ відрізняються один від одного. Якщо два або більше з трьох замісників R⁴, R⁵ і R⁶ є однаковими, центр хіральності при одержанні сполук
45 формули V утворюватися не буде. Є особливо кращим відповідно до даного винаходу, якщо R⁴, R⁵ і R⁶ відрізняються один від одного, так що центр хіральності утворюється. Якщо утворюється центр хіральності, є кращим, якщо дві можливі конфігурації центра хіральності утворюються в рівних кількостях. Таким чином, утворення сполук формули V відповідно до даного винаходу звичайно не є стереоселективним, а одержують суміш, переважно
50 рацемічну суміш, двох можливих стереоізомерів. Якщо центр хіральності присутній в групі -CR⁴R⁵R⁶ сполук формули V, родова формула V, отже, переважно призначена для охоплення суміші двох можливих стереоізомерів. Якщо додаткові центри хіральності не присутні в сполуці, стереоізомери являють собою енантіомери, в іншому випадку стереоізомери можуть бути діастереоізомерами. Такі ж міркування також застосовні і для
55 родових формул Va, Vb, Vc, VI і VIII.

Що стосується реагенту, що містить групу R⁶, який піддають реакції зі сполуками формули IV з одержанням сполук формули V, можна відзначити наступне.

Для R⁶, який означає H, є кращим, якщо реагент присутній у формі "реагент-R⁶", і переносити H у вигляді гідриду. У визначених ситуаціях, також може бути кращим, якщо
60 реагент переносити H у вигляді водневого радикалу.

В одному кращому варіанті здійснення винаходу, реагент, що містить Н як групу R^6 , являє собою відновник. Переважно, відновники вибирають з

(ia) іонних гідридних донорів, вибраних з групи, що складається з комплексних гідридів бору і алюмінію,

5 (ib) неіонних гідридних донорів, вибраних з групи, що складається з водню, який особливо переважно застосовують в комбінації з каталізатором на основі металу, ефіру Ганча, 1,4-дигідробензолу, ізопропанолу, мурашиної кислоти і формиату амонію, і

(ic) донорів електронів, які застосовують в комбінації з протонами, де електрони надаються катодом або металом, вибраним з Li, Na, K, Mg, Zn, Fe і Al.

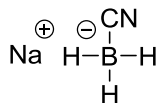
10 Іонні гідридні донори описуються далі і є особливо кращими відповідно до даного винаходу.

Незважаючи на те, що термін "іонний" зазначає те, що "іонні гідридні донори" мають іонну структуру, іонні гідридні донори переважно відносяться до групи реагентів, які включають R^6 , тобто Н, приєднаний ковалентним зв'язком, і таким чином можуть називатися як "реагент-Н", який може вступати в реакцію з сполуками формули IV. Однак, іонна структура, тим не менш, присутня в іонних гідридних донорах, оскільки реагент, який включає Н, приєднаний ковалентним зв'язком, сам по собі іонний, переважно аніонний, тобто знаходиться у формі "[реагент-Н]⁻", так що реагент типово забезпечується у формі солі "Ct⁺[реагент-Н]⁻", де Ct⁺ являє собою катіон, наприклад, катіон лужного металу, і "[реагент-Н]⁻" приймає значення відповідно до вищевизначеного визначення. Переважно, іонний гідридний донор є негативно зарядженим гідридо-комплексом металу, який забезпечується у формі солі і здатен переносити Н у вигляді гідриду.

В особливо кращому варіанті здійснення винаходу, іонний гідридний донор вибирають з групи, що складається з комплексних гідридів бору і алюмінію.

25 Термін "комплексний гідрид бору або алюмінію" відноситься до гідридо-комплексів бору або алюмінію. Таким чином, R^6 , що означає Н, може бути ковалентно приєднаний до атому бору або алюмінію з одержанням гідридо-комплексу, який здатен переносити Н у вигляді гідриду, як зазначено вище. Переважно, комплекс бору або алюмінію негативно заряджений внаслідок присутності чотирьох замісників, з яких один означає Н як групу R^6 , яка може переноситися у формі гідриду, і три інші замісники незалежно один від одного можуть бути вибрані, наприклад, з групи, що складається з Н, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси і CN. Таким чином, комплекс можна описати формулою "[реагент-Н]⁻", визначеною вище. Типово, аніонний гідридо-комплекс бору або алюмінію комбінують з катіоном у формі солі, наприклад, відповідно до формули "Ct⁺[реагент-Н]⁻", згаданої вище. Катіон Ct⁺ типово означає іон лужного металу, який переважно означає Na⁺ або Li⁺.

35 Кращі комплексні гідриди бору і алюмінію включають Na⁺[BH₄]⁻, Na⁺[B(CN)H₃]⁻, Na⁺[BH(OAc)₃]⁻, Li⁺[AlH₄]⁻, Li⁺[AlH(Отрет-Bu)₃]⁻, Li⁺[BH₄]⁻, Li⁺[BHEt₃]⁻, Li⁺[BH(втор-Bu)₃]⁻ і т.п. Комплексні гідриди алюмінію звичайно є кращими, якщо бажана висока реакційна здатність реагенту, що містить групу R^6 . Комплексні гідриди бору типово є більш м'якими відновниками. Для цілей даного винаходу, комплексні гідриди бору звичайно є кращими. Найбільш переважно, реагент, що містить R^6 , являє собою Na⁺[BH₄]⁻ або Na⁺[B(CN)H₃]⁻, особливо переважно Na⁺[B(CN)H₃]⁻. Реагент Na⁺[B(CN)H₃]⁻ має наступну структуру.



45 Типово, Na⁺[B(CN)H₃]⁻ також згадують як NaB(CN)H₃ або NaBH₃CN. Подібним чином, також інші комплексні гідриди бору і алюмінію, перераховані вище, часто позначаються молекулярною формулою без зазначення зарядів.

Структури інших комплексних гідридів бору і алюмінію, включаючи перераховані вище, є аналогічними.

Далі описуються неіонні гідридні донори.

50 Термін "неіонний гідридний донор" відноситься до реагентів, що містить групу R^6 , яка означає Н, які є неіонними, і типово відносяться до групи реагентів, які включають R^6 , тобто Н, приєднаний ковалентним зв'язком. Переважно, неіонний гідридний донор є незарядженим джерелом водню, яке здатне переносити Н у формі гідриду, і звичайно також переносити протон, так що в кінцевому підсумку переноситься молекула водню. Якщо реагенти переносять Н у формі гідриду, вони можуть також розглядатися як "реагент-Н", як описано вище.

В контексті даного документу, термін "неіонний гідридний донор" також охоплює водень,

оскільки результат реакції гідрування воднем переважно також можна бачити в перенесенні гідриду і протону. Однак, таке гідрування, звичайно, може також відбуватися таким чином, що переносяться два незаряджених атоми водню, тобто радикали водню.

В особливо кращому варіанті здійснення винаходу, реагент, що містить групу R^6 , являє собою неіонний донор водню, який вибирають з групи, що складається з ефіру Ганча, 1,4-дигідробензолу, ізопропанолу, мурашиної кислоти, формиату амонію і водню.

Ефір Ганча, 1,4-дигідробензол, ізопропанол, мурашина кислота і формиат амонію також відомі у даній галузі техніки як "реагенти гідрування з перенесенням водню". Їх можна розглядати як джерела водню, оскільки вони можуть переносити гідридний іон і протон. Реакції з цими реагентами гідрування з перенесенням водню типово можна проводити без залучення металів, тобто за відсутності каталізатора на основі металу.

Реакцію з воднем (H_2) як відновником переважно виконують в комбінації з каталізатором на основі металу. Спеціалісту у даній галузі техніки відомі придатні каталізатори на основі металу для використання в комбінації з воднем. Приклади придатних каталізаторів на основі металу наведені нижче.

Далі описується відновна циклізація, яку виконують протонами в комбінації з електронами, забезпечуваними електродом або металом.

Протони переважно забезпечуються протонними розчинниками, переважно водою або спиртом, таким як метанол, етанол або ізопропанол, а електрони генеруються з електрода (катода) або придатного металу, переважно металу, вибраного з Li, Na, K, Mg, Fe і Al.

Для R^6 , який відрізняється від H, реагент може бути присутнім в формі, де R^6 приєднаний ковалентним зв'язком, тобто у формі "реагент- R^6 ", або у формі солі з R^6 , що являє аніон, тобто у формі "[реагент] $^+[R^6]^-$ ".

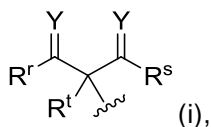
В одному кращому варіанті здійснення винаходу, реагент, що містить групу R^6 , яка відрізняється від H, являє собою металоорганічний реагент, де R^6 вибирають з C_1 - C_6 -фторалкілу, C_1 - C_6 -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, C_2 - C_6 -алкінілу, C_3 - C_6 -циклоалкілу, C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_2 -алкілу, C_3 - C_6 -циклоалкенілу, C_3 - C_6 -циклоалкеніл- C_1 - C_2 -алкілу, гетероциклілу, гетероцикліл- C_1 - C_2 -алкілу, арилу, арил- C_1 - C_2 -алкілу, гетарилу, гетарил- C_1 - C_2 -алкілу, де вуглецеві ланцюги або циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або частково або повністю заміщені однаковими або різними замісниками R^x . Переважно, реагент, що містить групу R^6 , означає металоорганічний реагент, де R^6 вибирають з C_1 - C_4 -фторалкілу, C_1 - C_4 -алкілу, арилу, арилметилу і алілу, і де R^6 особливо переважно вибирають з C_1 - C_2 -фторалкілу, зокрема, з CH_2F і CF_3 .

Переважно, металоорганічний реагент містить метал M, вибраний з Li, Mg, Cu, Zn, Si, Mn або In. Залежно від металу, металоорганічний реагент можна розглядати як "реагент- R^6 " (наприклад, $M-R^6$) або "[реагент] $^+[R^6]^-$ " (наприклад, $[M]^+[R^6]^-$), але переважно слід розглядати як "реагент- R^6 ", оскільки перераховані вище метали, як відомо, утворюють скоріше ковалентні, ніж іонні зв'язки з органічними групами, перерахованими вище для R^6 .

Кращі металоорганічні реагенти відповідно до даного винаходу включають реагенти Гриньяра, купратні реагенти, алілсилани (реагенти Хосомі-Сакураї) і фторалкілсилани (наприклад, реагенти Руперта).

Особливо переважно, металоорганічний реагент являє собою реагент Руперта, тобто триметил(трифторметил)силан, який переносить CF_3 у вигляді групи R^6 .

В іншому кращому варіанті здійснення винаходу, реагент, що містить групу R^6 , яка відрізняється від H, являє собою нуклеофільний реагент формули $H-R^6$, $M_a^+R^{6-}$ або $\frac{1}{2}M_{ea}^{2+}R^{6-}$, де M_a означає лужний метал і M_{ea} означає лужноземельний метал, і де R^6 вибирають з CN, OR^a , SR^a , NR^eR^f , і груп загальної формули (i)



де R^a , R^e , R^f , R^r , R^s і R^t мають значення відповідно до вищенаведеного визначення.

Хвиляста лінія в групах загальної формули (i) зазначає положення, яким група (i) може бути приєднана до H відповідно до формули $H-R^6$, або може бути депротонувана з одержанням солі формули $M_a^+R^{6-}$ або $\frac{1}{2}M_{ea}^{2+}R^{6-}$. Якщо група (i) присутня в депротонованій, тобто аніонній, формі, негативний заряд може бути делокалізований по 1,3-ди(тіо)карбонільній системі. Слід зазначити, однак, що атом вуглецю між двома (тіо)карбонільними групами, тим не менше, буде нуклеофільним положенням групи (i). Кращими групами (i) є 1,3-дикарбонільні сполуки, які депротоновані у 2-му положенні придатною основою, і таким чином присутні в аніонній формі в комбінації з катіоном, який

походить з основи. Реагент, що містить групу (i) як групу R^6 , таким чином переважно можна представити формулою $M_a^+R^{6-}$ або $\frac{1}{2}M_{ea}^{2+}R^{6-}$, які можуть обидві розглядатися як такі, що підпадають під вищенаведену формулу "[реагент] $^+[R^6]$ ", і де M_a , наприклад, може означати Li, K або Na, і M_{ea} , наприклад, може означати Mg або Ca. Слід зазначити, що, якщо реагент, який містить групу (i) як групу R^6 , підпадає під формулу $H-R^6$, то його можна розглядати як "реагент- R^6 ", описаний вище з "реагентом", що означає H.

Кращі групи OR^a включають C_1 - C_4 -алкокси і C_3 - C_6 -циклоалкокси.

Кращі групи SR^a включають C_1 - C_4 -алкілтіо і C_3 - C_6 -циклоалкілтіо.

Кращі групи NR^eR^f включають C_1 - C_4 -алкіламіно, C_1 - C_4 -діалкіламіно, де алкільні ланцюги можуть мати однакову або різну довжину, морфолін, піперазин і N-метилпіперазин.

Для групи R^6 , яка означає OR^a , SR^a або NR^eR^f , реагент, що містить групу R^6 , можна або представити формулою $H-R^6$, яку можна розглядати як таку, що підпадає під вищенаведену формулу "реагент- R^6 ", або будь-якою з формул $M_a^+R^{6-}$ і $\frac{1}{2}M_{ea}^{2+}R^{6-}$, які можуть обидві розглядатися як такі, що підпадають під вищенаведену формулу "[реагент] $^+[R^6]$ ", і де M_a , наприклад, може означати Li, K або Na, і M_{ea} , наприклад, може означати Mg або Ca. Для реагенту, що містить OR^a або SR^a як групу R^6 , може бути кращим, якщо реагент присутній у формі $M_a^+R^{6-}$ або $\frac{1}{2}M_{ea}^{2+}R^{6-}$. Для реагенту, що містить NR^eR^f як групу R^6 , може бути кращим, якщо реагент присутній у формі $H-R^6$, оскільки $H-NR^eR^f$ також має нуклеофільну реакційну здатність, якщо він використовується в даній протонованій формі.

Для групи R^6 , яка означає CN, застосовні аналогічні міркування. Таким чином, реагент, який містить CN як групу R^6 , можна або представити формулою $H-R^6$, яку можна розглядати як таку, що підпадає під вищенаведену формулу "реагент- R^6 ", або будь-якою з формул $M_a^+R^{6-}$ і $\frac{1}{2}M_{ea}^{2+}R^{6-}$, які можуть обидві розглядатися як такі, що підпадають під вищенаведену формулу "[реагент] $^+[R^6]$ ", і де M_a , наприклад, може означати Li, K або Na, і M_{ea} , наприклад, може означати Mg або Ca. Якщо R^6 означає CN, реагент, що містить групу R^6 , переважно являє собою HCN, NaCN або KCN.

Слід зазначити, що для реагенту, що є нуклеофільним реагентом, який містить групу R^6 , є особливо кращим, якщо R^6 означає CN. NaCN означає особливо кращий реагент, що містить групу R^6 .

Наступні варіанти здійснення, що стосуються реагенту, що містить групу R^6 , є кращими відповідно до даного винаходу.

В одному кращому варіанті здійснення, група R^6 реагенту, що містить групу R^6 , означає H, і реагент, що містить групу R^6 , вибирають з

(ia) іонних гідридних донорів, вибраних з групи, що складається з комплексних гідридів бору і алюмінію, або

(ib) неіонних гідридних донорів, вибраних з групи, що складається з водню, який переважно застосовують в комбінації з каталізатором на основі металу, ефіру Ганча, 1,4-дигідробензолу, ізопропанолу, мурашиної кислоти і формиату амонію.

В іншому кращому варіанті здійснення, група R^6 реагенту, що містить групу R^6 , означає H, і реагент, що містить групу R^6 , вибирають з

(ia) іонних гідридних донорів, вибраних з групи, що складається з комплексних гідридів бору і алюмінію, або

(ib) водню, який застосовують в комбінації з каталізатором на основі металу.

Що стосується варіанту (a), є кращими наступні варіанти здійснення.

В одному кращому варіанті здійснення, група R^6 реагенту, що містить групу R^6 , означає H, і реагент, що містить групу R^6 , являє собою сіль лужного металу і негативно зарядженого комплексу бору або алюмінію, де бор або алюміній заміщений чотирма замісниками, з яких принаймні один означає H, і три останніх замісники незалежно один від одного вибирають з групи, що складається з H, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкокси і CN.

В більш кращому варіанті здійснення, група R^6 реагенту, що містить групу R^6 , означає H, і реагент, що містить групу R^6 , являє собою натрієву сіль негативно зарядженого комплексу бору, де бор заміщений чотирма замісниками, з яких принаймні один означає H, і три останніх замісники незалежно один від одного вибирають з групи, що складається з H, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкокси і CN.

В особливо кращому варіанті здійснення, група R^6 реагенту, що містить групу R^6 , означає H, і реагент, що містить групу R^6 , являє собою $Na^+[B(CN)H_3]$.

Що стосується варіанту (b), є кращими наступні варіанти здійснення.

В одному кращому варіанті здійснення, група R^6 реагенту, що містить групу R^6 , означає H, і реагент, що містить групу R^6 , являє собою водень (H_2), який застосовують в комбінації з каталізатором на основі металу.

В більш кращому варіанті здійснення, група R^6 реагенту, що містить групу R^6 , означає H, і реагент, що містить групу R^6 , являє собою водень, який застосовують в комбінації з каталізатором на основі металу, вибраним з групи, що складається з нікелю Ренея, Pd/C, Pt/C і PtO_2 .

5 В ще більш кращому варіанті здійснення, група R^6 реагенту, що містить групу R^6 , означає H, і реагент, що містить групу R^6 , являє собою водень, який застосовують в комбінації з каталізатором на основі металу, вибраним з групи, що складається з нікелю Ренея, Pd/C, Pt/C і PtO_2 , і водень застосовують з тиском, що не перевищує 100 бар, і переважно не перевищує 50 бар.

10 В ще більш кращому варіанті здійснення, група R^6 реагенту, що містить групу R^6 , означає H, і реагент, що містить групу R^6 , являє собою водень, який застосовують в комбінації з каталізатором на основі металу, вибраним з групи, що складається з нікелю Ренея, Pd/C, Pt/C і PtO_2 , і в комбінації з каталітичною кількістю кислоти, і водень застосовують з тиском, що не перевищує 100 бар, і переважно не перевищує 50 бар.

15 В ще більш кращому варіанті здійснення, група R^6 реагенту, що містить групу R^6 , означає H, і реагент, що містить групу R^6 , являє собою водень, який застосовують в комбінації з каталізатором на основі металу, вибраним з групи, що складається з нікелю Ренея, Pd/C, Pt/C і PtO_2 , і в комбінації зі каталітичною кількістю кислоти, яку вибирають з ароматичних сульфонових кислот, таких як толуолсульфонові кислоти; алкілсульфонових кислот, таких як метилсульфонові кислоти; ароматичних карбонових кислот, таких як бензойна кислота; алкілкарбонових кислот, таких як оцтова кислота; галогеналкілкарбонових кислот, таких як трифтороцтова кислота, і мінеральних кислот, таких як хлороводень або сірчана кислота, в метанолі, і водень застосовують з тиском, що не перевищує 100 бар, і переважно не перевищує 50 бар.

25 В ще більш кращому варіанті здійснення, група R^6 реагенту, що містить групу R^6 , означає H, і реагент, що містить групу R^6 , являє собою водень, який застосовують в комбінації з каталізатором на основі металу, вибраним з групи, що складається з нікелю Ренея, Pd/C, Pt/C і PtO_2 , і в комбінації зі каталітичною кількістю кислоти, яку вибирають з HCl, H_2SO_4 , і трифтороцтової кислоти, і водень застосовують з тиском, що не перевищує 100 бар, і переважно не перевищує 50 бар.

Підводячи підсумки слід зазначити, що реагент, що містить групу R^6 , який піддають реакції зі сполуками формули IV з одержанням сполук формули V, може являти собою

- відновник, який переважно може бути іонним гідридним донором, і особливо переважно являє собою $Na^+[B(CN)H_3]^-$; або

35 - металоорганічний реагент, який переважно може бути силаном, таким як алілсилан або фторалкілсилан, і особливо переважно являє собою реагент Руперта; або

- нуклеофільний реагент, який переважно можна вибирати з HCN, або солі, такої як NaCN або KCN, і особливо переважно являє собою NaCN.

40 На закінчення слід зазначити, що в сполуках формули V і їх попередниках або реагентах, застосовуваних в способі даного винаходу, є кращими наступні комбінації замісників.

Таблиця 1

Комбінація, в якій R^1 означає H, R^2 означає CH_3 , R^3 означає H і комбінація R^4 і R^5 відповідає в кожному випадку одному рядку таблиці A

45 Таблиця 2

Комбінація, в якій R^1 означає H, R^2 означає CH_3 , R^3 означає C_3H_5 і комбінація R^4 і R^5 відповідає в кожному випадку одному рядку таблиці A

Таблиця 3

50 Комбінація, в якій R^1 означає H, R^2 означає CH_3 , R^3 означає C_6H_5 і комбінація R^4 і R^5 відповідає в кожному випадку одному рядку таблиці A

Таблиця 4

Комбінація, в якій R^1 означає H, R^2 означає C_3H_5 , R^3 означає H і комбінація R^4 і R^5 відповідає в кожному випадку одному рядку таблиці A

Таблиця 5

55 Комбінація, в якій R^1 означає H, R^2 означає C_3H_5 , R^3 означає CH_3 і комбінація R^4 і R^5 відповідає в кожному випадку одному рядку таблиці A

Таблиця 6

Комбінація, в якій R^1 означає H, R^2 означає C_3H_5 , R^3 означає C_6H_5 і комбінація R^4 і R^5 відповідає в кожному випадку одному рядку таблиці A

60 Таблиця 7

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

Комбінація, в якій R^1 означає CN, R^2 означає CF_2H , R^3 означає CH_3 і комбінація R^4 і R^5 відповідає в кожному випадку одному рядку таблиці А

Таблиця 148

5 Комбінація, в якій R^1 означає CN, R^2 означає CF_2H , R^3 означає C_3H_5 і комбінація R^4 і R^5 відповідає в кожному випадку одному рядку таблиці А

Таблиця 149

Комбінація, в якій R^1 означає CN, R^2 означає CF_2H , R^3 означає C_6H_5 і комбінація R^4 і R^5 відповідає в кожному випадку одному рядку таблиці А

Таблиця 150

10 Комбінація, в якій R^1 означає CN, R^2 означає CF_3 , R^3 означає H і комбінація R^4 і R^5 відповідає в кожному випадку одному рядку таблиці А

Таблиця 151

Комбінація, в якій R^1 означає CN, R^2 означає CF_3 , R^3 означає CH_3 і комбінація R^4 і R^5 відповідає в кожному випадку одному рядку таблиці А

15 Таблиця 152

Комбінація, в якій R^1 означає CN, R^2 означає CF_3 , R^3 означає C_3H_5 і комбінація R^4 і R^5 відповідає в кожному випадку одному рядку таблиці А

Таблиця 153

20 Комбінація, в якій R^1 означає CN, R^2 означає CF_3 , R^3 означає C_6H_5 і комбінація R^4 і R^5 відповідає в кожному випадку одному рядку таблиці А

Таблица А

№	R ⁴	R ⁵
A-1	H	H
A-2	CH ₃	H
A-3	CH(CH ₃) ₂	H
A-4	цC ₃ H ₅	H
A-5	C ₆ H ₅	H
A-6	CH ₂ C ₆ H ₅	H
A-7	CHFCH ₃	H
A-8	1-C(O)NH ₂ - цC ₃ H ₄	H
A-9	1-CN-C ₃ H ₄	H
A-10	CH ₃	CH ₃
A-11	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
A-12	цC ₃ H ₅	CH ₃
A-13	C ₆ H ₅	CH ₃
A-14	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃
A-15	CHFCH ₃	CH ₃
A-16	1-C(O)NH ₂ - цC ₃ H ₄	CH ₃
A-17	1-CN-C ₃ H ₄	CH ₃
A-18	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂
A-19	цC ₃ H ₅	CH(CH ₃) ₂
A-20	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂
A-21	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂
A-22	CHFCH ₃	CH(CH ₃) ₂
A-23	1-C(O)NH ₂ - цC ₃ H ₄	CH(CH ₃) ₂
A-24	1-CN-C ₃ H ₄	CH(CH ₃) ₂
A-25	цC ₃ H ₅	цC ₃ H ₅
A-26	C ₆ H ₅	цC ₃ H ₅
A-27	CH ₂ C ₆ H ₅	цC ₃ H ₅

№	R ⁴	R ⁵
A-28	CHFCH ₃	цC ₃ H ₅
A-29	1-C(O)NH ₂ - цC ₃ H ₄	цC ₃ H ₅
A-30	1-CN-C ₃ H ₄	цC ₃ H ₅
A-31	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
A-32	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
A-33	CHFCH ₃	C ₆ H ₅
A-34	1-C(O)NH ₂ - цC ₃ H ₄	C ₆ H ₅
A-35	1-CN-C ₃ H ₄	C ₆ H ₅
A-36	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅
A-37	CHFCH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅
A-38	1-C(O)NH ₂ - цC ₃ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₅
A-39	1-CN-C ₃ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₅
A-40	CHFCH ₃	CHFCH ₃
A-41	1-C(O)NH ₂ - цC ₃ H ₄	CHFCH ₃
A-42	1-CN-C ₃ H ₄	CHFCH ₃
A-43	1-C(O)NH ₂ - цC ₃ H ₄	1-C(O)NH ₂ - цC ₃ H ₄
A-44	1-CN-C ₃ H ₄	1-C(O)NH ₂ - цC ₃ H ₄
A-45	1-CN-C ₃ H ₄	1-CN-C ₃ H ₄
A-46	H	CH ₂ OH
A-47	CH ₃	CH ₂ OH
A-48	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ OH
A-49	цC ₃ H ₅	CH ₂ OH
A-50	C ₆ H ₅	CH ₂ OH
A-51	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ OH

№	R ⁴	R ⁵
A-52	CHFCH ₃	CH ₂ OH
A-53	1-C(O)NH ₂ - цC ₃ H ₄	CH ₂ OH
A-54	1-CN-C ₃ H ₄	CH ₂ OH
A-55	H	CH(CH ₃)OH
A-56	CH ₃	CH(CH ₃)OH
A-57	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)OH
A-58	цC ₃ H ₅	CH(CH ₃)OH
A-59	C ₆ H ₅	CH(CH ₃)OH
A-60	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)OH
A-61	CHFCH ₃	CH(CH ₃)OH
A-62	1-C(O)NH ₂ - цC ₃ H ₄	CH(CH ₃)OH
A-63	1-CN-C ₃ H ₄	CH(CH ₃)OH
A-64	H	C(CH ₃) ₂ OH
A-65	CH ₃	C(CH ₃) ₂ OH
A-66	CH(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂ OH
A-67	цC ₃ H ₅	C(CH ₃) ₂ OH
A-68	C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₂ OH
A-69	CH ₂ C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₂ OH
A-70	CHFCH ₃	C(CH ₃) ₂ OH
A-71	1-C(O)NH ₂ - цC ₃ H ₄	C(CH ₃) ₂ OH
A-72	1-CN-C ₃ H ₄	C(CH ₃) ₂ OH
A-73	H	CH ₂ CH ₂ OH
A-74	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH
A-75	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ OH
A-76	цC ₃ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH
A-77	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH
A-78	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH
A-79	CHFCH ₃	CH ₂ CH ₂ OH
A-80	1-C(O)NH ₂ - цC ₃ H ₄	CH ₂ CH ₂ OH
A-81	1-CN-C ₃ H ₄	CH ₂ CH ₂ OH
A-82	H	CH(CH ₃)CH ₂ OH

№	R ⁴	R ⁵
A-83	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ OH
A-84	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ OH
A-85	цC ₃ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ OH
A-86	C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ OH
A-87	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ OH
A-88	CHFCH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ OH
A-89	1-C(O)NH ₂ - цC ₃ H ₄	CH(CH ₃)CH ₂ OH
A-90	1-CN-C ₃ H ₄	CH(CH ₃)CH ₂ OH
A-91	H	2-фурил
A-92	CH ₃	2-фурил
A-93	CH(CH ₃) ₂	2-фурил
A-94	цC ₃ H ₅	2-фурил
A-95	C ₆ H ₅	2-фурил
A-96	CH ₂ C ₆ H ₅	2-фурил
A-97	CHFCH ₃	2-фурил
A-98	1-C(O)NH ₂ - цC ₃ H ₄	2-фурил
A-99	1-CN-C ₃ H ₄	2-фурил
A-100	H	3-фурил
A-101	CH ₃	3-фурил
A-102	CH(CH ₃) ₂	3-фурил
A-103	цC ₃ H ₅	3-фурил
A-104	C ₆ H ₅	3-фурил
A-105	CH ₂ C ₆ H ₅	3-фурил
A-106	CHFCH ₃	3-фурил
A-107	1-C(O)NH ₂ - цC ₃ H ₄	3-фурил
A-108	1-CN-C ₃ H ₄	3-фурил
A-109	H	CH(OCH ₃) ₂
A-110	CH ₃	CH(OCH ₃) ₂
A-111	CH(CH ₃) ₂	CH(OCH ₃) ₂
A-112	цC ₃ H ₅	CH(OCH ₃) ₂
A-113	C ₆ H ₅	CH(OCH ₃) ₂
A-114	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(OCH ₃) ₂

№	R ⁴	R ⁵
A-115	CHFCH ₃	CH(OCH ₃) ₂
A-116	1-C(O)NH ₂ - нС ₃ H ₄	CH(OCH ₃) ₂
A-117	1-CN-C ₃ H ₄	CH(OCH ₃) ₂
A-118	H	CH ₂ нС ₆ H ₁₁
A-119	CH ₃	CH ₂ нС ₆ H ₁₁
A-120	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ нС ₆ H ₁₁
A-121	нС ₃ H ₅	CH ₂ нС ₆ H ₁₁
A-122	C ₆ H ₅	CH ₂ нС ₆ H ₁₁
A-123	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ нС ₆ H ₁₁
A-124	CHFCH ₃	CH ₂ нС ₆ H ₁₁
A-125	1-C(O)NH ₂ - нС ₃ H ₄	CH ₂ нС ₆ H ₁₁
A-126	1-CN-C ₃ H ₄	CH ₂ нС ₆ H ₁₁
A-127	H	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-128	CH ₃	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-129	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-130	нС ₃ H ₅	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-131	C ₆ H ₅	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-132	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-133	CHFCH ₃	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-134	1-C(O)NH ₂ - нС ₃ H ₄	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-135	1-CN-C ₃ H ₄	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-136	H	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-137	CH ₃	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-138	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-139	нС ₃ H ₅	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-140	C ₆ H ₅	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-141	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-142	CHFCH ₃	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-143	1-C(O)NH ₂ - нС ₃ H ₄	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-144	1-CN-C ₃ H ₄	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-145	H	C(CH ₃) ₂ SCH ₃

№	R ⁴	R ⁵
A-146	CH ₃	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-147	CH(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-148	нС ₃ H ₅	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-149	C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-150	CH ₂ C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-151	CHFCH ₃	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-152	1-C(O)NH ₂ - нС ₃ H ₄	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-153	1-CN-C ₃ H ₄	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-154	CH ₂ CH ₂ CF ₂ CH ₂ CH ₂	
A-155	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
A-156	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
A-157	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
A-158	CH ₂ OC(CH ₃) ₂ OCH ₂	
A-159	CH ₂ OCH ₂ OCH ₂	

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуками формули V є сполуки, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^5 приймають значення відповідно до будь-якої з таблиць 1 - 153 в комбінації з таблицею A, позиціями A-1 - A-159, і де R^6 означає H.

В іншому кращому варіанті здійснення винаходу, сполуками формули V є сполуки, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^5 приймають значення відповідно до будь-якої з таблиць 1 - 153 в комбінації з таблицею A, позиціями A-1 - A-159, і де R^6 означає CN.

В ще одному кращому варіанті здійснення винаходу, сполуками формули V є сполуки, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^5 приймають значення відповідно до будь-якої з таблиць 1 - 153 в комбінації з таблицею A, позиціями A-1 - A-159, і де R^6 означає CHF_2 .

В ще одному кращому варіанті здійснення винаходу, сполуками формули V є сполуки, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^5 приймають значення відповідно до будь-якої з таблиць 1 - 153 в комбінації з таблицею A, позиціями A-1 - A-159, і де R^6 означає CF_3 .

Особливо кращими є сполуки формули V, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^5 приймають значення відповідно до будь-якої з таблиць 1 - 153 в комбінації з таблицею A, позиціями A-1 - A-159, і де R^6 означає H.

Якщо значення R^4 і R^5 відрізняються один від одного і відрізняються від R^6 , слід знову відзначити, що сполуки формули V, для яких зазначені вище комбінації замісників R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^5 , а також R^6 є кращими, можуть бути присутніми у формі різних стереоізомерів, оскільки група $-\text{CR}^4\text{R}^5\text{R}^6$ в такому випадку хіральна.

Ті ж самі комбінації замісників R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^5 , як визначено в наведених вище таблицях 1 - 153 в комбінації з таблицею A, позиціями A-1 - A-159, також є кращими для сполук формули IV.

Таким чином, в кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули IV являють собою сполуки, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^5 приймають значення відповідно до будь-якої з таблиць 1 - 153 в комбінації з таблицею A, позиціями A-1 - A-159.

Слід знову відзначити, що хвилясті лінії в родовій формулі IV вказують, що замісники R^4 і R^5 , а також замісники R^3 і гідразонний фрагмент може бути присутнім в обох можливих положеннях, так що можуть бути реалізовані всі можливі E- і Z-ізомери.

Ті ж самі комбінації замісників R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^5 , як визначено в наведених вище таблицях 1 - 153 в комбінації з таблицею A, позиціями A-1 - A-159, також є кращими для попередників сполук формули IV, тобто сполук формул I, II і III, за умови, що замісники присутні.

Таким чином, в одному кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули III являють собою сполуки, де R^1 , R^2 і R^3 є такими, як визначено в таблицях 1 - 153.

Більше того, в одному кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули II являють собою сполуки, де R^4 і R^5 є такими, як визначено в таблицях A-1 - A-159.

Більше того, в одному кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули I являють собою сполуки, де R^4 і R^5 є такими, як визначено в таблицях A-1 - A-159.

Як вже зазначалося вище, сполуки формули IV можна одержати зі сполук формули III за допомогою їх реакції зі сполуками формули II.

Крім замісників, розглянутих вище, сполуки формули III додатково включають замісник X, який являє собою відхідну групу. В принципі, будь-яка відхідна група, яка відома у даній галузі техніки, наприклад, в контексті реакцій нуклеофільного заміщення, придатна як замісник X. В способі одержання сполук формули IV, як описано в даному документі, замісник X сполук формули III заміщають аміногрупою гідразину, так що замісник більше не міститься в сполуках формули IV.

В кращому варіанті здійснення винаходу, у сполуках формули III

X означає галоген, OH, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкокси, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -циклоалкокси, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкіл- $\text{C}(\text{O})\text{O-}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкіл- $\text{S}(\text{O})_2\text{O-}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -галогеналкіл- $\text{S}(\text{O})_2\text{O-}$, феніл- $\text{S}(\text{O})_2\text{O-}$, толіл- $\text{S}(\text{O})_2\text{O-}$, $(\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-алкілокси})_2\text{P}(\text{O})\text{O-}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкілтіо, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -циклоалкілтіо, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкіл- $\text{C}(\text{O})\text{S-}$, NH_2 , $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкіламіно, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -діалкіламіно, морфоліно, N-метилпіперазіно або аза- $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -циклоалкіл;

В більш кращому варіанті здійснення винаходу, у сполуках формули III

X означає галоген, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -діалкіламіно, морфоліно, N-метилпіперазіно або аза- $\text{C}_5\text{-C}_6$ -циклоалкіл.

Переважно, X означає галоген. Як галоген особливо кращим є хлор.

Що стосується $\text{C}_1\text{-C}_4$ -діалкіламіно груп, слід зазначити, що алкільні ланцюги можуть мати однакову або різну довжину. Диметиламіно і діетиламіно групи є особливо кращими відповідно до даного винаходу.

Більше того, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкокси групи, зокрема $\text{C}_1\text{-C}_2$ -алкокси групи, є особливо кращими відповідно до даного винаходу.

Замісники R^1 , R^2 і R^3 сполук формули III вже були розглянуті вище.

Кращі сполуки формули III відповідно до даного винаходу являють собою сполуки, де R^1 , R^2 і R^3 мають значення відповідно до вищенаведеного визначення у будь-якій з таблиць 1 - 153, і X означає будь-який радикал з Cl, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$. Слід розуміти, що кожна комбінація між замісниками R^1 , R^2 і R^3 відповідно до таблиць 1 - 153 і X, що означає Cl, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, є придатною для сполук формули III відповідно до даного винаходу.

Таким чином, в кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули III являють собою сполуки, де R^1 , R^2 і R^3 є такими, як визначено в таблицях 1 - 153, і де X означає Cl.

В іншому кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули III являють собою сполуки, де R^1 , R^2 і R^3 є такими, як визначено в таблицях 1 - 153, і де X означає OCH_3 .

В ще одному кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули III являють собою сполуки, де R^1 , R^2 і R^3 є такими, як визначено в таблицях 1 - 153, і де X означає OCH_2CH_3 .

В ще одному кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули III являють собою сполуки, де R^1 , R^2 і R^3 є такими, як визначено в таблицях 1 - 153, і де X означає $\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

В ще одному кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули III являють собою сполуки, де R^1 , R^2 і R^3 є такими, як визначено в таблицях 1 - 153, і де X означає $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$.

Сполуки формули II не містять будь-яких додаткових замісників крім замісників R^4 і R^5 , які вже були розглянуті вище. Однак, слід знову відзначити, що замісники R^4 і R^5 переважно можна вибирати відповідно до таблиці A, наведеної вище.

Сполуки формули II можна одержати зі сполук формули I за допомогою їх реакції з гідрaziном.

Сполуки формули I не містять будь-яких додаткових замісників крім замісників R^4 і R^5 , які вже були розглянуті вище, і які особливо переважно можна вибирати відповідно до таблиці A.

Що стосується гідразину як реагенту для реакції зі сполуками формули I в способі даного винаходу, можна відзначити наступне.

Гідразин (також називаний діазаном) являє собою сполуку з формулою $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$. Незважаючи на те, що гідразин переважно можна використовувати в безводній формі, є кращим, якщо гідразин використовують у формі органічного розчину або, якщо гідразин використовують у формі моногідрату $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ або у формі водного розчину зазначеного моногідрату. Є особливо кращим, якщо гідразин використовують у формі моногідрату $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ або у формі водного розчину зазначеного моногідрату.

Якщо гідразин використовують в розчині в органічному розчиннику, розчинник переважно являє собою спирт, наприклад, ізопропанол, етанол або метанол. Кращі концентрації спиртових розчинів гідразину знаходяться в діапазоні від 20 % до 50 мас.%, переважно від 34 % до 50 мас.% гідразину, у перерахунку на загальну масу розчину. Є особливо кращим, якщо гідразин і спирт присутні в таких спиртових розчинах в масовому відношенні приблизно 1:1.

Якщо гідразин використовують в розчині у водному розчиннику, розчинник переважно являє собою воду, і концентрація типово відноситься до концентрації моногідрату гідразину ($\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2 \times \text{H}_2\text{O}$). Кращі концентрації для водних розчинів моногідрату гідразину знаходяться в діапазоні від 45 до 100 мас. %, переважно від 60 до 100 мас. %, наприклад, від 80 до 100 % або від 70 до 90 мас. % моногідрату гідразину у перерахунку на загальну масу розчину. Переважно, гідразин використовують у вигляді 100 % моногідрату гідразину або у вигляді водного розчину моногідрату гідразину з концентрацією приблизно 80 мас. % моногідрату гідразину у перерахунку на загальну масу розчину.

Альтернативно, гідразин можна використовувати у формі солі. Гідразин можна легко перетворити на солі шляхом обробки мінеральними або органічними кислотами, такими як сірчана кислота, хлористоводнева кислота або оцтова кислота, з одержанням, наприклад, солей формули $[\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_3]^+\text{HSO}_4^-$, $[\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_3]^+\text{Cl}^-$ або $[\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_3]^+[\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3]^-$, відповідно. У визначених кращих варіантах здійснення, гідразин в способі відповідно до даного винаходу можна використовувати у формі ацетату або гідрохлоридної солі. Сіль можна додавати до реакційної суміші у вигляді твердої речовини або в розчині в органічному або водному розчиннику, наприклад, в метанолі, етанолі, ізопропанолі або воді.

Як вже зазначалося вище, сполуки формули V можуть бути присутніми у вигляді сполук формули Va, Vb або Vc.

В принципі, ті ж самі комбінації замісників R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^5 , як визначено в наведених вище таблицях 1 - 153 в комбінації з таблицею A, позиціями A-1 - A-159, також є кращими для сполук формул Va, Vb і Vc і сполук, які можна одержати зі сполук формули Vc, а саме

сполук формул VI і VIII. Слід зазначити, однак, що ці родові формули вже попередньо визначені щодо замісника R^1 , так що з вищенаведених таблиць можуть бути виведені тільки конкретні комбінації R^2 , R^3 , R^4 і R^5 .

Сполуки формули Va, Vb і Vc підпадають під визначення сполук формули V, якщо R^1 вибирають таким чином, що R^1 означає CN (сполука формули Vb) або $C(O)OR^c$ (сполука формули Va) або $C(O)OH$ (сполука формули Vc). Якщо R^1 у сполуках формули V означає $C(O)OR^c$, краще також, щоби R^c означав C_1 - C_4 -алкіл, наприклад, CH_3 , CH_2CH_3 , $C(CH_3)_3$, або щоби R^1 означав арил- C_1 - C_4 -алкіл, наприклад, $CH_2C_6H_5$.

Для решти замісників є кращими такі ж визначення замісників, як розглянуті вище в таблицях 1 - 153 в комбінації з таблицею A. Більше того, R^6 переважно означає H, CN, CHF_2 або CF_3 .

Таким чином, в одному кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули Vb являють собою сполуки, де R^2 , R^3 , R^4 і R^5 приймають значення відповідно до будь-якої з таблиць 1 - 153 в комбінації з таблицею A, позиціями A-1 - A-159, і де R^6 означає H.

Більше того, в одному кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули Va являють собою сполуки, де R^2 , R^3 , R^4 і R^5 приймають значення відповідно до будь-якої з таблиць 1 - 153 в комбінації з таблицею A, позиціями A-1 - A-159, і де R^6 означає H, і де R^c означає CH_3 .

В іншому кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули Va являють собою сполуки, де R^2 , R^3 , R^4 і R^5 приймають значення відповідно до будь-якої з таблиць 1 - 153 в комбінації з таблицею A, позиціями A-1 - A-159, і де R^6 означає H, і де R^c означає CH_2CH_3 .

В іншому кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули Va являють собою сполуки, де R^2 , R^3 , R^4 і R^5 приймають значення відповідно до будь-якої з таблиць 1 - 153 в комбінації з таблицею A, позиціями A-1 - A-159, і де R^6 означає H, і де R^c означає $C(CH_3)_3$.

В іншому кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули Va являють собою сполуки, де R^2 , R^3 , R^4 і R^5 приймають значення відповідно до будь-якої з таблиць 1 - 153 в комбінації з таблицею A, позиціями A-1 - A-159, і де R^6 означає H, і де R^c означає $CH_2C_6H_5$.

Більше того, в одному кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули Vc являють собою сполуки, де R^2 , R^3 , R^4 і R^5 приймають значення відповідно до будь-якої з таблиць 1 - 153 в комбінації з таблицею A, позиціями A-1 - A-159, і де R^6 означає H.

На додаток до розглянутих вище кращих комбінацій замісників, може бути кращим для сполук формули Va, Vb і Vc, якщо

R^2 означає CH_3 або галогенметил,

R^3 означає H,

R^4 означає C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_2 -галогеналкіл, або C_3 -циклоалкіл, де циклоалкільна група переважно заміщена одним замісником, вибраним з CN і $C(O)NH_2$,

R^5 означає C_1 - C_2 -алкіл або C_3 - C_4 -циклоалкіл,

або R^4 і R^5 разом з атом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 6-члений карбоцикл, який частково або повністю галогенований, переважно фторований, і

R^6 означає H.

Приймаючи до уваги той факт, що зазначені вище сполуки формул Va, Vb і Vc є універсальними реакційними інструментами для одержання додаткових піразольних похідних, замісники сполук формули V особливо переважно вибирають таким чином, що R^2 означає CH_3 , R^3 означає H, R^6 означає H і решту визначень замісників вибирають, як зазначено в одному з рядків B-1 - B-30 таблиці B.

Таблиця B

	R^1	R^4	R^5
B-1	CN	$CH(CH_3)_2$	CH_3
B-2	CN	$CHFCH_3$	CH_3
B-3	CN	1-CN- α - C_3H_4	CH_3
B-4	CN	1-C(O)NH $_2$ - α - C_3H_4	CH_3
B-5	CN	$CH_2CH_2CF_2CH_2CH_2$	
B-6	$C(O)OCH_3$	$CH(CH_3)_2$	CH_3
B-7	$C(O)OCH_3$	$CHFCH_3$	CH_3
B-8	$C(O)OCH_3$	1-CN- α - C_3H_4	CH_3
B-9	$C(O)OCH_3$	1-C(O)NH $_2$ - α - C_3H_4	CH_3
B-10	$C(O)OCH_3$	$CH_2CH_2CF_2CH_2CH_2$	
B-11	$C(O)OCH_2CH_3$	$CH(CH_3)_2$	CH_3

Таблиця В

	R ¹	R ⁴	R ⁵
B-12	C(O)OCH ₂ CH ₃	CHFCH ₃	CH ₃
B-13	C(O)OCH ₂ CH ₃	1-CN-цC ₃ H ₄	CH ₃
B-14	C(O)OCH ₂ CH ₃	1-C(O)NH ₂ -цC ₃ H ₄	CH ₃
B-15	C(O)OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CF ₂ CH ₂ CH ₂	
B-16	C(O)OC(CH ₃) ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
B-17	C(O)OC(CH ₃) ₃	CHFCH ₃	CH ₃
B-18	C(O)OC(CH ₃) ₃	1-CN-цC ₃ H ₄	CH ₃
B-19	C(O)OC(CH ₃) ₃	1-C(O)NH ₂ -цC ₃ H ₄	CH ₃
B-20	C(O)OC(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ CF ₂ CH ₂ CH ₂	
B-21	C(O)OCH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
B-22	C(O)OCH ₂ C ₆ H ₅	CHFCH ₃	CH ₃
B-23	C(O)OCH ₂ C ₆ H ₅	1-CN-цC ₃ H ₄	CH ₃
B-24	C(O)OCH ₂ C ₆ H ₅	1-C(O)NH ₂ -цC ₃ H ₄	CH ₃
B-25	C(O)OCH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CF ₂ CH ₂ CH ₂	
B-26	C(O)OH	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
B-27	C(O)OH	CHFCH ₃	CH ₃
B-28	C(O)OH	1-CN-цC ₃ H ₄	CH ₃
B-29	C(O)OH	1-C(O)NH ₂ -цC ₃ H ₄	CH ₃
B-30	C(O)OH	CH ₂ CH ₂ CF ₂ CH ₂ CH ₂	

Рядки В-1 - В-5 відповідають кращим сполукам формули Vb, рядки В-6 - В-25 відповідають кращим сполукам формули Va і рядки В-26 - В-30 відповідають кращим сполукам формули Vc, які можна застосовувати в способі даного винаходу.

5 Як вже зазначалося вище, сполуки формул Va і Vb можна одержати зі сполук формули IV відповідно до даного винаходу. Сполуки формули Vc можна одержати зі сполук формули Va або Vb. Альтернативно, сполуки формули Vc можна безпосередньо одержати зі сполук формули IV відповідно до даного винаходу.

10 Сполуки формули Vc можуть бути додатково перетворені на сполуки формули VI відповідно до даного винаходу.

Крім замісників, розглянутих вище, сполуки формули VI додатково включають замісник X¹, який являє собою відхідну групу. В принципі, будь-яка відхідна група, яка відома у даній галузі техніки, наприклад, в контексті активованих похідних карбонової кислоти, придатна як замісник X¹.

15 Наприклад, X¹ може бути відхідною групою на основі реагенту пептидного сполучення. Придатні реагенти пептидного сполучення описані Han і ін. в Tetrahedron 60 (2004) 2447-2467. В цьому відношенні, хлорангідрид N,N'-біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)-фосфінової кислоти (BOP-Cl) і гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію (HATU) є кращими відповідно до даного винаходу.

20 Більше того, X¹ може бути відхідною групою, вибраною з групи активних складних ефірів, азидної групи і галогенів.

В кращому варіанті здійснення винаходу,

X¹ означає галоген, N₃, п-нітрофенокси або пентафторфенокси.

Переважно, X¹ означає галоген, зокрема Cl.

25 Таким чином, в одному кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули VI являють собою сполуки, де R², R³, R⁴ і R⁵ приймають значення відповідно до будь-якої з таблиць 1 - 153 в комбінації з таблицею А, позиціями А-1 - А-159, і де R⁶ означає Н, і де X¹ означає Cl.

30 В іншому кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули VI являють собою сполуки, де R², R³, R⁴ і R⁵ приймають значення відповідно до будь-якої з таблиць 1 - 153 в комбінації з таблицею А, позиціями А-1 - А-159, і де R⁶ означає Н, і де X¹ означає N₃.

В іншому кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули VI являють собою сполуки, де R², R³, R⁴ і R⁵ приймають значення відповідно до будь-якої з таблиць 1 - 153 в комбінації з таблицею А, позиціями А-1 - А-159, і де R⁶ означає Н, і де X¹ означає п-нітрофенокси.

35 В іншому кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули VI являють собою сполуки, де R², R³, R⁴ і R⁵ приймають значення відповідно до будь-якої з таблиць 1 - 153 в

комбінації з таблицею А, позиціями А-1 - А-159, і де R^6 означає Н, і де X^1 означає пентафторфенокси.

Сполуки формули VI можуть бути додатково перетворені на сполуки формули VIII.

В способі одержання сполук формули VIII, як описано вище, замісник X^1 сполук формули VI заміщають аміногрупою N-(гет)ариламіну формули VII, так що замісник більше не міститься в сполуках формули VIII.

Однак, крім інших замісників, розглянутих вище, сполуки формули VIII додатково включають N-(гет)ариламідну групу, де амідний атом азоту заміщений за допомогою R^{1N} і (гет)арильна група включає замісник U і замісники R^{P1} , R^{P2} і R^{P3} . Такі ж замісники також присутні у сполуках формули VII, з якими сполуки формули VI можна піддавати реакції з одержанням сполук формули VIII.

В кращому варіанті здійснення винаходу,

U означає N або CH;

R^{P1} , R^{P2} , R^{P3} означають H; і

R^{1N} означає H, C_1 - C_2 -алкіл або C_1 - C_2 -алкокси- C_1 - C_2 -алкіл.

Зокрема, наступні комбінації замісників U, R^{P1} , R^{P2} , R^{P3} і R^{1N} відповідно до таблиці С є кращими у сполуках формули VII і VIII.

Таблиця С

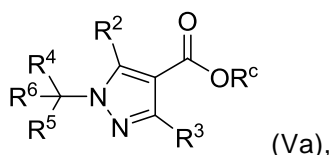
	U	R^{P1}, R^{P2}, R^{P3}	R^{1N}
C-1	N	H	H
C-2	N	H	CH ₃
C-3	N	H	CH ₂ CH ₃
C-4	N	H	CH ₂ OCH ₃
C-5	N	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
C-6	N	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃
C-7	N	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃
C-8	CH	H	H
C-9	CH	H	CH ₃
C-10	CH	H	CH ₂ CH ₃
C-11	CH	H	CH ₂ OCH ₃
C-12	CH	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
C-13	CH	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃
C-14	CH	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃

Таким чином, в кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули VII являють собою сполуки, де U, R^{P1} , R^{P2} , R^{P3} і R^{1N} є такими, як визначено в будь-якому з рядків C-1 - C-14 таблиці С.

Більше того, в кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки формули VIII являють собою сполуки, де R^2 , R^3 , R^4 і R^5 приймають значення відповідно до будь-якої з таблиць 1 - 153 в комбінації з таблицею А, позиціями А-1 - А-159, і де R^6 означає Н, і де U, R^{P1} , R^{P2} , R^{P3} і R^{1N} є такими, як визначено в будь-якому з рядків C-1 - C-14 таблиці С.

Як вже зазначалося вище, даний винахід також спрямований на сполуки формул Va, Vb, Vc і VI.

В одному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули Va або її солі, стереоізомеру, таутомеру або N-оксиду



де

R^2 означає CH₃, R_3 означає H, R^4 означає CH(CH₃)₂, R^5 означає CH₃ і R^6 означає H; або

R^2 означає CH₃, R_3 означає H, R^4 означає CHFCH₃, R^5 означає CH₃ і R^6 означає H; або

R^2 означає CH₃, R_3 означає H, R^4 означає 1-CN- α -C₃H₄, R^5 означає CH₃ і R^6 означає H; або

R^2 означає CH₃, R_3 означає H, R^4 означає 1-C(O)NH₂- α -C₃H₄, R^5 означає CH₃ і R^6 означає H; або

R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 і R^5 разом означають $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, і R^6 означає H ;

і де

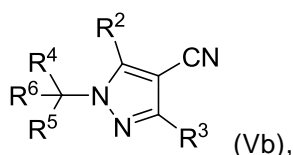
R^c означає C_1 - C_4 -алкіл або арил- C_1 - C_4 -алкіл, або де R^c разом з групою $\text{C}(\text{O})\text{O}$ утворюють
5 сіль $[\text{C}(\text{O})\text{O}]^-\text{NR}_4^+$, $[\text{C}(\text{O})\text{O}]^-\text{M}_a^+$ або $[\text{C}(\text{O})\text{O}]^-\frac{1}{2}\text{M}_{ea}^{2+}$, де M_a означає лужний метал і M_{ea} означає лужноземельний метал; і де замісники R на атомі азоту незалежно один від одного вибирають з H , C_1 - C_{10} -алкілу, фенілу і феніл- C_1 - C_4 -алкілу.

Якщо R^c разом з групою $\text{C}(\text{O})\text{O}$ утворює сіль, сіль переважно вибирають з $[\text{C}(\text{O})\text{O}]^-\text{NH}_4^+$,
10 $[\text{C}(\text{O})\text{O}]^-\text{Na}^+$, $[\text{C}(\text{O})\text{O}]^-\text{K}^+$, $[\text{C}(\text{O})\text{O}]^-\frac{1}{2}\text{Ca}^{2+}$ і $[\text{C}(\text{O})\text{O}]^-\frac{1}{2}\text{Mg}^{2+}$, і особливо переважно вона являє собою $[\text{C}(\text{O})\text{O}]^-\text{Na}^+$. Якщо R^c разом з групою $\text{C}(\text{O})\text{O}$ утворює сіль, її слід розуміти як карбоксилатну сіль, де негативний заряд делокалізований на карбоксилатній групі $[\text{C}(\text{O})\text{O}]^-$.

Якщо R^c вибирають таким чином, що група $\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ означає складноефірну групу, є кращим, якщо R^c означає C_1 - C_4 -алкіл або бензил, більш переважно, етил або трет-бутил.

Є особливо кращим відповідно до винаходу, якщо R^c вибирають таким чином, що група
15 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ означає складноефірну групу. В даному контексті, C_1 - C_4 -алкіл- або бензил-складноефірні групи є особливо кращими.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули Vb або її солі, стереоізомеру, таутомеру або N-оксиду



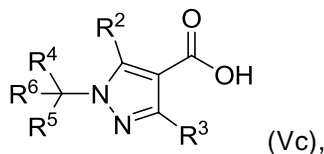
де
20 R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або
 R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає CHFCH_3 , R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або
 R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає 1-CN- C_3H_4 , R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ;

або

25 R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає 1- $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ - C_3H_4 , R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або

R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 і R^5 разом означають $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, і R^6 означає H .

В ще одному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули Vc або
30 її солі, стереоізомеру, таутомеру або N-оксиду



де

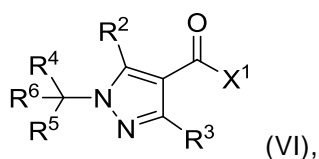
35 R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або
 R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає CHFCH_3 , R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або
 R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає 1-CN- C_3H_4 , R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ;

або

R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає 1- $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ - C_3H_4 , R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або

40 R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 і R^5 разом означають $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, і R^6 означає H .

В ще одному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули VI або її солі, стереоізомеру, таутомеру або N-оксиду



де

45 R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або
 R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає CHFCH_3 , R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або
 R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає 1-CN- C_3H_4 , R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ;

або

R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 означає $1\text{-C(O)NH}_2\text{-}\text{C}_3\text{H}_4$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або

R^2 означає CH_3 , R_3 означає H , R^4 і R^5 разом означають $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, і R^6 означає H ;

і де

X^1 означає відхідну групу.

Придатні відхідні групи включають відхідні групи, які відомі у даній галузі техніки в контексті активованих похідних карбонової кислоти.

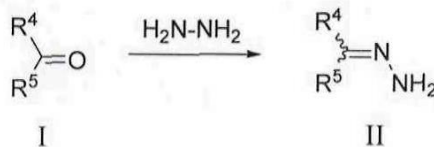
Наприклад, X^1 може бути відхідною групою на основі реагенту пептидного сполучення. Придатні реагенти пептидного сполучення описані Han і ін. в Tetrahedron 60 (2004) 2447-2467. В цьому відношенні, хлорангідрид N,N' -біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)-фосфінової кислоти (BOP-Cl) і гексафторфосфат O -(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію (HATU) є кращими відповідно до даного винаходу.

Більше того, X^1 може бути відхідною групою, вибраною з групи активних складних ефірів, азидної групи і галогенів.

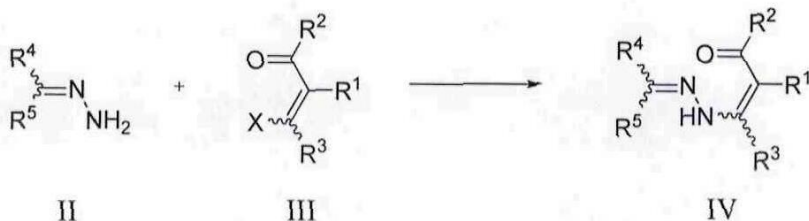
Переважно, X^1 вибирають з галогену, N_3 , p -нітрофенокси і пентафторфенокси, і більш переважно X^1 означає галоген, і особливо переважно X^1 означає Cl .

Як вже зазначалося вище, спосіб даного винаходу охоплює одержання сполуки формули V шляхом циклізації сполуки формули IV за допомогою її реакції з реагентом, що містить групу R^6 . Зазначена стадія реакції забезпечує переваги даного винаходу, а саме універсальне і зручне забезпечення сполук формули V, при цьому переважно забезпечуючи регіоселективність. Переважно, спосіб даного винаходу також включає одержання сполук формули IV, таким чином, зокрема, даним винаходом охоплюється послідовність реакцій наступних стадій (b) і (c) або стадій (a), (b) і (c):

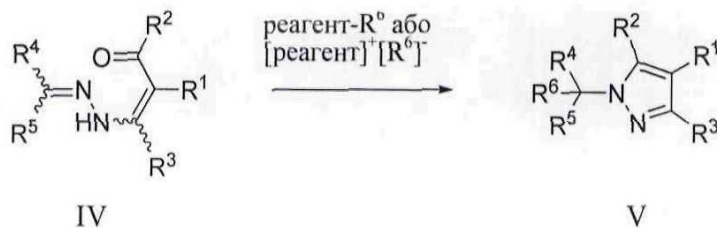
(a) I \rightarrow II:



(b) II + III \rightarrow IV:



(c) IV \rightarrow V:



Слід підкреслити, що вищезазначені стадії реакції можна не тільки виконувати окремо, тобто при виділенні сполук формул II і IV, але також і у вигляді реакції, що проводиться в одній реакційній посудині без виділення проміжних сполук, тобто без виділення сполук формул II і/або IV. Один з варіантів полягає в тому, що стадії (a), (b) і (c) поєднують в реакцію, що проводиться в одній реакційній посудині без виділення проміжних сполук, наприклад, шляхом поєднання сполук формули I з гіdraзином, так що спочатку *in situ* утворюється сполука формули II, потім додавання сполуки формули III з одержанням *in situ*

сполуки формули IV, і потім додавання реагенту, що містить групу R^6 , з одержанням сполуки формули V. Інший варіант полягає в тому, що стадії (a) і (b) виконують у вигляді реакції, що проводиться в одній реакційній посудині без виділення проміжних сполук, і виділяють сполуку формули IV, і що потім виконують стадію (c). І ще один варіант полягає в тому, що

5

стадію (a) виконують як першу стадію і виділяють сполуку формули II, і що потім виконують стадії (b) і (c) у вигляді реакції, що проводиться в одній реакційній посудині без виділення проміжних сполук.

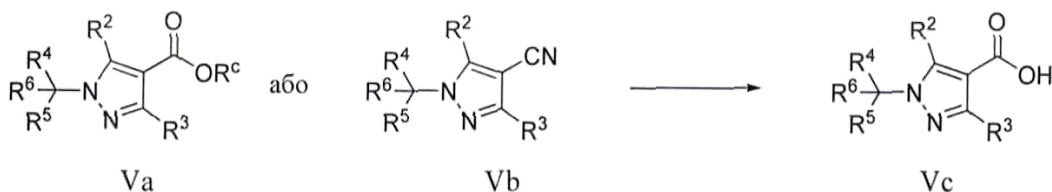
10

Більше того, слід підкреслити, що реакції можна виконувати в промисловому масштабі. Переважно, реактанти перетворюються однаково добре і лише незначні відхилення спостерігаються з точки зору виходу.

Крім того, як вже розглядалося вище, сполуки формули V є універсальними інструментами для одержання пестицидно активних засобів. Наприклад, якщо сполуками формули V є сполуки формули Va або Vb, такі сполуки можна перетворити на сполуки формули Vc. Сполуки формули Vc, які можна одержати або зі сполук формули Va або Vb, або як продукт реакції вищезазначеної стадії реакції (c), потім можна додатково перетворити на сполуки формули VI. Потім на подальшій стадії реакції можна одержати сполуки формули VIII. Таким чином, наступну послідовність реакцій, що містить стадію (d), переважно стадію (d) і стадію (e), і особливо переважно стадії (d), (e) і (f), можна виконати слідом за вищезазначеною послідовністю реакцій відповідно до даного винаходу.

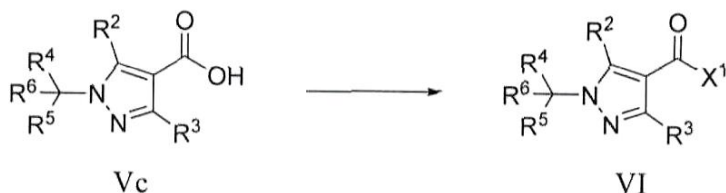
15

(d) Va або Vb \rightarrow Vc:

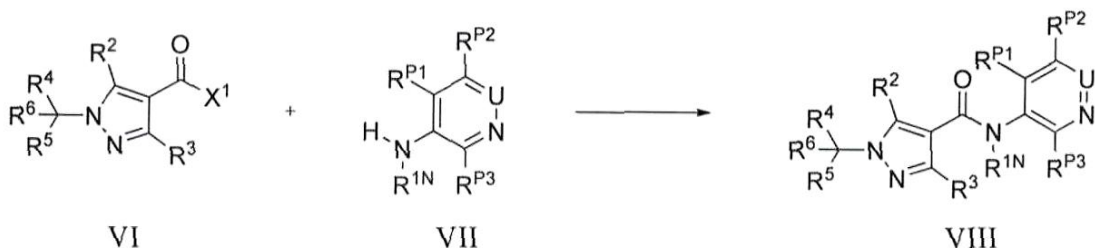


20

(e) Vc \rightarrow VI:



(f) VI + VII \rightarrow VIII:



Слід зазначити, що стадії (e) і (f) також можна виконати у вигляді реакції, що проводиться в одній реакційній посудині без виділення проміжних сполук, так що активована сполука VI не підлягає виділенню перед реакцією амідування.

25

Нижче будуть описані вищезазначені стадії реакції способу винаходу, де вони будуть називатися стадіями (a), (b), (c), (d), (e) і (f), як зазначено вище, зі стадією (c), яка є найважливішою стадією способу даного винаходу.

Стадії реакції способу винаходу, як описано в даному документі нижче, виконують в реакційних посудинах, звичайних для таких реакцій, причому реакції проводять безперервним, напівбезперервним або порційним способом.

30

Загалом, окремі реакції будуть проводитися при атмосферному тиску. Реакції, однак,

також можна проводити при зниженому тиску.

Температури, при яких здійснюють реакції, і тривалість реакцій можуть варіюватися в широких межах, що відомо спеціалісту у даній галузі техніки з аналогічних реакцій. Температури часто залежать від температур рефлюксу розчинників. Інші реакції переважно виконують при кімнатній температурі, тобто при приблизно 25 °С, або при охолодженні льодом, тобто при приблизно 0 °С. Завершення реакції можна контролювати методами, відомими спеціалісту у даній галузі техніки, наприклад, за допомогою тонкошарової хроматографії або ВЕРХ.

Якщо не зазначено інше, молярні відношення реагентів, які використовують в реакціях, знаходяться в діапазоні від 0.2:1 до 1:0.2, переважно від 0.5:1 до 1:0.5, більш переважно від 0.8:1 до 1:0.8. Переважно, використовують еквімолярні кількості.

Якщо не зазначено інше, реагенти в принципі можуть контактувати один з одним в будь-якій бажаній послідовності.

Спеціалісту у даній галузі техніки відомо, що у випадках, коли реагенти або реагенти чутливі до вологості, реакцію необхідно проводити під захисними газами, наприклад, в атмосфері азоту, а також слід використовувати сухі розчинники.

Спеціаліст у даній галузі техніки також здатен вибрати кращий спосіб обробки реакційної суміші після закінчення реакції з метою виділення продукту.

Далі спосіб винаходу описується більш докладно.

Умови реакції для стадії (а) способу є наступними.

На стадії (а) способу винаходу, сполуку формули I піддають реакції з гідразинном з одержанням сполуки формули II. Зазначена реакція являє собою утворення гідразону, яке можна виконати в умовах реакції, відомих у даній галузі техніки. Зокрема, реакцію можна провести способом, у якому моногідрат гідразину або розчин гідразину піддають реакції зі сполукою формули I або за відсутності розчинника, або у водному або органічному розчиннику, де необов'язково може бути присутнім основний або кислотний каталізатор.

В кращому варіанті здійснення реакцію проводять за відсутності розчинника.

В кращому варіанті здійснення реакцію проводять за відсутності каталізатора.

Придатні реакційні температури для реакції знаходяться в діапазоні від 0 °С до 80 °С, переважно від 15 °С до 50 °С, більш переважно від 20 до 25 °С. У визначених ситуаціях може виявитися кращим розпочати реакцію при більш низькій температурі - від 20 до 25 °С протягом приблизно 1 години і потім нагріти реакційну суміш до більш високої температури - від 50 до 80 °С. В інших ситуаціях, може виявитися кращим розпочати реакцію при середній температурі - від 30 до 50 °С протягом приблизно 1 години і потім перемішувати реакційну суміш при температурі від 20 до 25 °С.

Загальний час реакції може варіюватися в широкому діапазоні, наприклад, від 1 години до 3 днів. Отже, реакцію переважно контролюють аналітичними методами і зупиняють після повного перетворення сполуки формули I на сполуку формули II.

Сполука формули I є комерційно доступною або може бути одержана способами, відомими у даній галузі техніки.

Як вже зазначалося вище, гідразин переважно забезпечують у формі моногідрату або у формі розчину зазначеного моногідрату у воді. Кращі концентрації для водних розчинів моногідрат гідразину знаходяться в діапазоні від 45 до 100 мас. %, переважно від 60 до 100 мас. %, наприклад, від 80 до 100 % або від 70 до 90 мас. % моногідрату гідразину у перерахунку на загальну масу розчину. Переважно, гідразин використовують у вигляді 100 % моногідрату гідразину або у вигляді водного розчину моногідрату гідразину з концентрацією приблизно 80 мас. % моногідрату гідразину у перерахунку на загальну масу розчину.

Переважно, гідразин використовують принаймні в стехіометричних кількостях. Переважно, гідразин використовують в кількостях в діапазоні від 1,0 до 10,0 моль, переважно від 1,0 до 2,0 моль, більш переважно від 1,0 до 1,5 моль, на моль сполуки формули I.

З практичних міркувань, є кращим, якщо сполуку формули I додають до моногідрату гідразину або його розчину, але не навпаки, так що при змішуванні двох компонентів виключається, що в реакційній суміші присутній надлишок сполуки формули I в порівнянні з гідразинном.

Якщо присутній розчинник, є кращим, якщо розчинник є органічним розчинником, або апротонним або протонним розчинником, або їх сумішшю. Придатні апротонні розчинники включають ароматичні розчинники, прості ефіри або їх суміші. Кращими ароматичними розчинниками є, наприклад, бензол, толуол, ксилол (орто-ксилол, мета-ксилол або пара-

ксилол), мезитилен, хлорбензол, 1,2-дихлорбензол, 1,3-дихлорбензол, 1,4-дихлорбензол або їх суміші. Кращими простими ефірами є прості ефіри з відкритим ланцюгом і циклічні прості ефіри, зокрема діетиловий ефір, метил-трет-бутиловий ефір (MTBE), 2-метокси-2-метилбутан, циклопентилметиловий ефір, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран або їх суміші. Як розчинники, як правило, кращі протонні розчинники. Придатними протонними розчинниками є C_1 - C_4 -алканоли, такі як метанол, етанол, пропанол і ізопропанол, C_2 - C_4 -алкандіоли, такі як етиленгліколь або пропіленгліколь, і (простий ефір)-алканоли, такі як діетиленгліколь і їх суміші. Особливо кращими є C_1 - C_4 -алканоли, наприклад, метанол, етанол, ізопропанол, бутанол або їх суміші, зокрема етанол.

Реакцію також можна виконати за присутності кислотного або основного каталізатора. Кращі кислотні каталізатори включають HCl в H_2O , HCl в $MeOH$, HCl в діоксані; H_2SO_4 , H_3PO_4 і солі H_2SO_4 і H_3PO_4 ; ароматичні сульфонові кислоти, такі як толуолсульфонові кислоти; алкілсульфонові кислоти, такі як метилсульфонові кислоти; ароматичні карбонові кислоти, такі як бензойна кислота; алкілкарбонові кислоти, такі як оцтова кислота; солі рідкоземельних металів; і кислоти Льюїса, такі як BF_3 , $BF_3 \times OEt_2$, $BF_3 \times SMe_2$, $TiCl_4$, $Ti(OiPr)_4$. Кращим кислотним каталізатором є оцтова кислота. Кращі основні каталізатори включають BaO , CaO , $MgCO_3$, $CaCO_3$, Na_2CO_3 , K_2CO_3 і NEt_3 . Найкращим основним каталізатором є BaO .

Кислотний або основний каталізатор переважно використовують в кількостях в діапазоні від 0,001 до 10 моль, переважно від 0,01 до 0,5 моль, більш переважно від 0,02 до 0,3 моль, на моль сполуки формули I. Для кислотних каталізаторів кількості в діапазоні від 0,05 до 0,2 моль на моль сполуки формули I можуть бути кращими. Для основних каталізаторів кількості в діапазоні від 0,15 до 0,25 або від 0,2 до 0,3 моль на моль сполуки формули I можуть бути кращими.

Умови реакції для стадії (b) способу винаходу є наступними.

На стадії (b), сполуку формули II піддають реакції зі сполукою формули III з одержанням сполуки формули IV. Зазначена реакція відповідає реакції заміщення за α,β -ненасиченою карбонільною сполукою, що містить відхідну групу в β -положенні, з гідразоном, діючим як нуклеофіл. Реакцію можна виконати в умовах реакції, відомих у даній галузі техніки. Зокрема, реакцію можна провести способом, у якому сполуку формули II піддають реакції зі сполукою формули III або за відсутності розчинника, або в органічному розчиннику, де необов'язково може бути присутнім основний каталізатор.

Придатні реакційні температури для реакції знаходяться в діапазоні від $-20^\circ C$ до $50^\circ C$, переважно від $15^\circ C$ до $40^\circ C$, більш переважно від $20^\circ C$ до $25^\circ C$. Типово переважно, якщо сполуки формул II і III змішують одна з одною при температурах нижче $0^\circ C$, переважно приблизно $-20^\circ C$, і якщо потім суміші дають нагрітися до реакційної температури, визначеної вище.

Загальний час реакції може варіюватися в широкому діапазоні, наприклад, від 1 години до 1 дня, переважно від 3 до 12 годин.

Сполуку формули II можна забезпечити у вигляді сирого продукту стадії (a), тобто без виконання будь-яких стадій очистки перед стадією (b), або у вигляді частини реакційної суміші, одержаної на стадії (a), до якої потім можна додавати сполуку формули III.

Сполука формули III є комерційно доступною або може бути одержана способами, відовими у даній галузі техніки.

Переважно, сполуку формули III використовують в кількостях в діапазоні від 0,1 до 10,0 моль, переважно від 0,8 до 1,5 моль, більш переважно від 0,9 до 1,3 моль на моль сполуки формули II.

Якщо присутній розчинник, є кращим, якщо розчинник є органічним розчинником, або апротонним або протонним розчинником, або їх сумішшю. Придатні апротонні розчинники включають ароматичні розчинники, прості ефіри або їх суміші. Кращими ароматичними розчинниками є наприклад, бензол, толуол, ксилол (орто-ксилол, мета-ксилол або пара-ксилол), мезитилен, хлорбензол, 1,2-дихлорбензол, 1,3-дихлорбензол, 1,4-дихлорбензол або їх суміші. Кращими простими ефірами є прості ефіри з відкритим ланцюгом і циклічні прості ефіри, зокрема діетиловий ефір, метил-трет-бутиловий ефір (MTBE), 2-метокси-2-метилбутан, циклопентилметиловий ефір, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран або їх суміші. Особливо придатним простим ефіром з відкритим ланцюгом є, наприклад, MTBE. Як розчинники, як правило, кращі протонні розчинники. Придатними протонними розчинниками є C_1 - C_4 -алканоли, такі як метанол, етанол, пропанол і ізопропанол, C_2 - C_4 -алкандіоли, такі як етиленгліколь або пропіленгліколь, і (простий ефір)-алканоли, такі як діетиленгліколь і їх суміші. Особливо кращими є C_1 - C_4 -алканоли, наприклад, метанол, етанол, ізопропанол, бутанол або їх суміші, зокрема етанол.

В принципі, реакцію можна легко виконати без використання каталізатора. Однак, реакцію також можна виконати за присутності основного каталізатора. Кращі основні каталізатори включають BaO, CaO, MgCO₃, CaCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃ і NEt₃.

5 Якщо використовують основний каталізатор, кількості в діапазоні від 0,01 до 2,0 моль, переважно від 1,0 до 2,0 моль, на моль сполуки формули II є кращими.

Умови реакції для стадії (с) способу винаходу є наступними.

На стадії (с), сполуку формули IV піддають реакції з реагентом, що містить групу R⁶, з одержанням сполуки формули V. Умови реакції описані нижче. Зокрема, реакцію можна провести способом, у якому сполуку формули IV піддають реакції з реагентом, що містить групу R⁶, за присутності розчинника, де необов'язково може бути присутнім кислотний каталізатор або каталізатор на основі металу.

Вибір розчинника залежить від типу реагенту, що містить групу R⁶. Загалом, можна використовувати органічні розчинники, включаючи апротонні розчинники, такі як ароматичні розчинники, прості ефіри або їх суміші, і протонні розчинники. Кращими ароматичними розчинниками є, наприклад, бензол, толуол, ксилол (орто-ксилол, мета-ксилол або пара-ксилол), мезитилен, хлорбензол, 1,2-дихлорбензол, 1,3-дихлорбензол, 1,4-дихлорбензол або їх суміші. Кращими простими ефірами є прості ефіри з відкритим ланцюгом і циклічні прості ефіри, зокрема діетиловий ефір, метил-трет-бутиловий ефір (MTBE), 2-метокси-2-метилбутан, циклопентилметиловий ефір, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран або їх суміші. Кращими протонними розчинниками є C₁-C₄-алканоли, такі як метанол, етанол, пропанол і ізопропанол, C₂-C₄-алкандіоли, такі як етиленгліколь або пропіленгліколь, і (простий ефір)-алканоли, такі як діетиленгліколь і їх суміші. Особливо кращими є C₁-C₄-алканоли, наприклад, метанол, етанол, ізопропанол, бутанол або їх суміші.

Якщо реагент являє собою відновник, переважно, іонний гідридний донор, протонні органічні розчинники можуть бути кращими. Придатні протонні розчинники включають C₁-C₄-алканоли, такі як метанол, етанол, пропанол і ізопропанол, C₂-C₄-алкандіоли, такі як етиленгліколь або пропіленгліколь, і (простий ефір)-алканоли, такі як діетиленгліколь і їх суміші. Особливо кращими є C₁-C₄-алканоли, наприклад, метанол, етанол, ізопропанол, бутанол або їх суміші, зокрема метанол, етанол і ізопропанол. Якщо відновник являє собою іонний гідридний донор більш високої реакційної здатності, такий як Li⁺[AlH₄]⁻, може бути кращим, якщо розчинник являє собою апротонний органічний розчинник, наприклад, розчинник - простий ефір, такий як діетиловий ефір, метил-трет-бутиловий ефір (MTBE), 2-метокси-2-метилбутан, циклопентилметиловий ефір, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран або їх суміші. Розчинники - прості ефіри, такі як перераховані вище, також є кращими, якщо реагент являє собою неіонний гідридний донор.

3 З іншого боку, протонні розчинники, як згадано вище, також є кращими, якщо донори електронів використовують в комбінації з протонами для дії як відновник, оскільки протони необхідні для утворення радикалів водню in situ.

Якщо реагент являє собою металоорганічний реагент, кращими типово є апротонні органічні розчинники. Придатні апротонні розчинники включають аліфатичні вуглеводні, циклоаліфатичні вуглеводні, галогеновані алкани, ароматичні вуглеводні, прості ефіри з відкритим ланцюгом, циклічні прості ефіри, складні ефіри, аліфатичні або аліциклічні карбонати, зокрема ароматичні розчинники і прості ефіри з відкритим ланцюгом і циклічні прості ефіри. Кращими апротонними розчинниками є прості ефіри з відкритим ланцюгом і циклічні прості ефіри. Кращими простими ефірами з відкритим ланцюгом є діетиловий ефір, метил-трет-бутиловий ефір (MTBE), 2-метокси-2-метилбутан і циклопентилметиловий ефір. Кращими циклічними простими ефірами є тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран і 1,4-діоксан.

Якщо реагент являє собою нуклеофільний реагент, можна використовувати як протонні, так і апротонні органічні розчинники. Протонні розчинники, такі як C₁-C₄-алканоли, зокрема метанол, етанол і ізопропанол, також можуть бути кращими.

Реакційні температури також залежать від типу реагенту, що містить групу R⁶.

Якщо реагент являє собою відновник, реакційні температури можуть знаходитись в діапазоні від -20 °C до 50 °C, переважно від 10 °C до 30 °C, більш переважно від 20 °C до 25 °C. У визначених ситуаціях, може виявитися кращим розпочати реакцію при більш високій температурі - від 30 °C до 50 °C і потім продовжити реакцію при кімнатній температурі.

Якщо реагент являє собою металоорганічний реагент, можуть бути придатними більш низькі реакційні температури - від -78 °C до 0 °C. Альтернативно, реакційна температура може знаходитись в діапазоні від 0 °C до 50 °C, переважно від 10 °C до 30 °C, більш переважно від 20 до 25 °C. У визначених ситуаціях може виявитися кращим розпочати

реакцію при більш низькій температурі - при приблизно $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ або $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом приблизно 1 години, і потім дати реакційній суміші нагрітися до температури від $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

5 Якщо реагент являє собою нуклеофільний реагент, реакційні температури можуть знаходитись в діапазоні від $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, переважно від $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, більш переважно від 20 до $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Альтернативно, може бути кращим, якщо реакційну суміш нагрівають, наприклад, до реакційної температури від $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

10 Загальний час реакції може варіюватися в широкому діапазоні, переважно від 1 години до 4 днів, наприклад, від 4 годин до 8 годин, від 10 годин до 18 годин, від 24 годин до 48 годин, або від 2 днів до 4 днів. Отже, реакцію переважно контролюють аналітичними методами і зупиняють після повного перетворення сполуки формули IV на сполуку формули V.

15 Сполуку формули IV можна забезпечити у вигляді сирого продукту стадії (b), тобто без виконання будь-яких стадій очистки перед стадією (c), або у вигляді частини реакційної суміші, одержаної на стадії (b), до якої потім можна додавати реагент, що містить групу R^6 .

20 Реагент, що містить групу R^6 , переважно використовують принаймні в стехіометричних кількостях, наприклад, в кількостях в діапазоні від 1,0 до 10,0 моль, переважно від 1,0 до 2,0 моль на моль сполуки формули IV. Якщо реагент включає більше, ніж одну групу R^6 , яка може бути перенесена, також може бути достатньо використовувати субстехіометричні кількості, наприклад, в діапазоні від 0,1 до менше, ніж 1,0 моль, переважно від 0,5 до менше, ніж 1,0 моль на моль сполуки формули IV. В принципі, отже, реагент можна використовувати в кількостях в діапазоні від 0,1 до 10,0 моль на моль сполуки формули IV. Переважно, реагент використовують в кількостях від 0,8 до 2,0 моль, більш переважно від 1,0 до 1,5 моль, на моль сполуки формули IV.

25 Якщо реагент, що містить групу R^6 , присутній в газоподібному вигляді, наприклад, у випадку водню, реагент типово використовують в надлишку шляхом виконання реакції в атмосфері реагенту, що містить групу R^6 . Може бути прикладений певний тиск, який, з практичних міркувань, переважно не перевищує 100 бар.

30 Реагент, що містить групу R^6 , можна додавати весь відразу або порціями. Зокрема, у випадку реагенту, що є відновником, наприклад, іонним гідридним донором, таким як $\text{Na}^+[\text{B}(\text{CN})\text{H}_3]^-$, є кращим, якщо реагент забезпечують в дві або три порції.

Якщо кількість реагенту, що містить групу R^6 , використовують всю відразу, переважно, з практичних міркувань, якщо сполуку формули IV додають до реагенту, що містить групу R^6 .

35 Подібним чином, якщо кількість реагенту, що містить групу R^6 , використовують порціями, є кращим, якщо сполуку формули IV додають до першої порції відновника. Типово, приблизно половину кількості реагенту, що містить групу R^6 , використовують в даному випадку. Потім суміш перемішують протягом визначеного часу реакції, наприклад, від 10 до 18 годин, і одну або дві додаткові порції реагенту додають пізніше, так що до реакційної суміші в кінцевому підсумку додають повну кількість реагенту. Реакційну суміш потім знову перемішують протягом визначеного часу реакції, наприклад, від 10 до 18 годин, від 12 до 24 годин, або від 3 до 4 днів.

Кращі значення pH для реакції сполук формули IV з реагентом, що містить групу R^6 , наприклад, іонним гідридним донором, таким як $\text{Na}^+[\text{B}(\text{CN})\text{H}_3]^-$, знаходяться в діапазоні від 4 до 6.

45 Загалом, реакція може бути виконана за присутності кислотного каталізатора. Є особливо кращим, якщо реагент, що містить групу R^6 , являє собою відновник або нуклеофільний реагент. Кращі кислотні каталізатори включають HCl в H_2O , HCl в MeOH, HCl в діоксані; H_2SO_4 , H_3PO_4 і солі H_2SO_4 і H_3PO_4 ; ароматичні сульфонові кислоти, такі як толуолсульфонова кислота; алкілсульфонові кислоти, такі як метилсульфонова кислота; ароматичні карбонові кислоти, такі як бензойна кислота; алкілкарбонові кислоти, такі як оцтова кислота; солі рідкоземельних металів; і кислоти Льюїса, такі як BF_3 , $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$, $\text{BF}_3 \times \text{SMe}_2$, TiCl_4 , $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$. Кращі кислотні каталізатори додатково включають ароматичні сульфонові кислоти, такі як толуолсульфонова кислота; алкілсульфонові кислоти, такі як метилсульфонова кислота; ароматичні карбонові кислоти, такі як бензойна кислота; алкілкарбонові кислоти, такі як оцтова кислота; галогеналкілкарбонові кислоти, такі як трифтороцтова кислота, і мінеральні кислоти, такі як хлороводень або сірчана кислота в метанолі. Кращим кислотним каталізатором є оцтова кислота або HCl в MeOH. Оцтова кислота є особливо переважною.

60 Кислотний каталізатор переважно використовують в кількостях в діапазоні від 0,001 до 10 моль, переважно від 1,0 до 5,0 моль, наприклад, від 1,0 до 2,0 моль або від 2,0 до 4,0

моль, на моль сполуки формули IV. Для оцтової кислоти кращими є кількості від 1,0 до 3,0 моль на моль сполуки формули IV, і для HCl в MeOH кращими є кількості від 1,0 до 5,0 моль на моль сполуки формули IV.

Альтернативно або додатково, в реакційній суміші може бути присутнім каталізатор на основі металу. Придатні каталізатори на основі металу включають Cu, Pd, Pt, Ni, Fe, Rh, Ru або у вигляді елементів, або у формі солі, і або в чистому вигляді, або на інертному носії. Придатні каталізатори включають нікель Ренея, Pd/C, Pt/C і т. п. Кращі каталізатори на основі металу вибирають з групи, що складається з нікелю Ренея, Pd/C, Pt/C, Ru/C, Rh/C і PtO₂, зокрема, з нікелю Ренея, Pd/C, Pt/C і PtO₂.

Одержані в результаті сполуки формули V, які можна одержати відповідно до стадії (с) способу винаходу, можна очистити способами, відомими у даній галузі техніки, наприклад, якщо одержують складні ефіри формули Va, за допомогою дистиляції.

Умови реакції для стадії (d) способу винаходу є наступними.

На стадії (d), сполуку формули Va або Vb перетворюють на сполуку формули Vc. Типово, зазначену реакцію можна розуміти як реакцію гідролізу, оскільки складний ефір або нітрil гідролізують з одержанням вільної кислоти. Однак, інші реакції перетворення складних ефірів або нітрilів на вільні кислоти, такі як перетворення складних трет-бутилових ефірів на вільні кислоти шляхом додавання трифтороцтової кислоти, також охоплюються винаходом.

Якщо реакція відповідно до стадії (d) являє собою реакцію гідролізу, реакцію можна провести способом, у якому сполуку формули Va або Vb піддають реакції з водою, наприклад, за присутності основи або за присутності кислоти, або способом, у якому сполуку формули Va або Vb піддають реакції з водорозчинною основою, переважно оксо-основою, у водному розчиннику, або способом, у якому сполуку формули Va або Vb піддають реакції з гідроксидом в протонному водному або органічному розчиннику. Такі реакції гідролізу можна виконати відповідно до методик, відомих у даній галузі техніки.

Відповідно до даного винаходу краще, якщо стадію (d) виконують шляхом розчинення сполуки формули Va в протонному розчиннику, або водному розчиннику, такому як вода, або в протонному органічному розчиннику, такому як C₁-C₄-алканол, наприклад, метанол, етанол або ізопропанол, і наступного додавання гідроксиду.

Придатні гідроксиди включають гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид літію, натрію або калію і їх суміші. Особливо кращим є гідроксид натрію.

Є кращим, якщо гідроксид натрію використовують в кількостях від 1 до 10 моль, переважно від 2,0 до 6,0 моль, наприклад, від 2,0 до 3,0 моль або від 5,0 до 6,0 моль, на моль сполуки формули Va.

Придатні реакційні температури можуть варіюватися від 20 до 100 °C, наприклад, від 20 до 25 °C або від 50 до 100 °C.

Час реакції може варіюватися від 1 години до 2 днів, наприклад, від 1 до 3 годин або від 12 годин до 24 годин або від 1 до 2 днів.

Перетворення сполук формули Va на сполуки формули Vc можна покращити, і повне перетворення можна забезпечити легше, якщо спирт, який утворюється при гідролізі сполук формули Va, видаляти з реакційної суміші, наприклад, за допомогою дистиляції.

Перетворення сполук формули Vb на сполуки формули Vc переважно виконують в кислому середовищі, переважно за присутності H₂SO₄ або за присутності HCl в MeOH. Як проміжні сполуки утворюються іміноскладноефірні сполуки, які потім гідролізують до цільової кислоти формули Vc.

Одержані в результаті сполуки формули Vc можна очистити способами, відомими у даній галузі техніки, наприклад, за допомогою кристалізації при придатних значеннях pH.

Умови реакцій для стадій (e) і (f) способу є наступними.

На стадії (e), сполуку формули Vc активують шляхом її перетворення на активовану кислотну похідну формули VI.

Придатні реагенти пептидного сполучення, які можна використовувати для введення відхідної групи X¹ сполук формули VI, виходячи зі сполук формули V, описані Han і ін. в Tetrahedron 60 (2004) 2447-2467. В цьому відношенні, хлорангідрид N,N'-біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)-фосфінової кислоти (BOP-Cl) і гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію (HATU) є кращими відповідно до даного винаходу.

На додаток до перетворення сполук формули Vc на активовані кислотні похідні формули VI за допомогою цих реагентів пептидного сполучення, також у даній галузі техніки було описано, яким чином відхідні групи, такі як галоген, N₃, п-нітрофенокси і пентафторфенокси, можна ввести у сполуки формули Vc з одержанням відповідних сполук формули VI. В цьому

відношенні, здійснюється посилання на публікації WO 2009/027393 і WO 2010/034737.

Сполуку формули VI можна або безпосередньо перетворити на сполуку формули VIII, або виділити. Однак переважно, якщо сполуку формули VI безпосередньо перетворюють на сполуку формули VIII.

- 5 Перетворення сполук формули VI на сполуки формули VIII за реакцією сполук формули VI зі сполуками формули VIII вже було описано в WO 2009/027393 і WO 2010/034737.

Приклади

I. Визначення характеристик

- 10 Визначення характеристик сполук можна здійснити за допомогою сполученої вискоєфективної рідинної хроматографії / мас-спектрометрії (ВЕРХ/МС), за допомогою ЯМР або за допомогою їх температур плавлення.

ВЕРХ/МС: використовували наступні методи А), В), С) і D), які будуть згадуватися і далі.

- 15 А) Phenomenex Kinetex 1,7 мкм XB-C18 100A; 50 x 2,1 мм; рухома фаза: А: вода + 0,1 % трифтороцтова кислота (ТФО); В: ацетонітрил (MeCN) + 0,1% ТФО; градієнт: 5-100% В за 1,50 хв.; 100 % В 0,20 хв.; потік: 0,8-1,0 мл/хв. за 1,50 хвилин при 60 °С. МС-метод: ESI-позитивний.

- 20 В) Градієнт: 10-80 % В за 1,15 хв., утримуючи на 90 % В протягом 0,4 хв., 80-10 % В за 0,01 хв., і потім утримуючи на 10 % В протягом 0,54 хв. (швидкість потоку 1,0 мл/хв.). Рухома фаза А: 0,0375% ТФО у воді, рухома фаза В: 0,018% ТФО в MeCN. Температура колонки становила 40 °С. Колонка, використовувана для хроматографії, являла собою колонку 2,1 x 30 мм Halo C18 (частинки 2,7 мкм). МС-метод: ESI-позитивний.

- 25 С) Градієнт: 10-80% В за 1,15 хв., утримуючи на 90 % В протягом 0,4 хв., 80-10 % В за 0,01 хв., і потім утримуючи на 10 % В протягом 0,54 хв. (швидкість потоку 1,0 мл/хв.). Рухома фаза А: 0,0375 % ТФО у воді, рухома фаза В: 0,018 % ТФО в MeCN. Температура колонки становила 40 °С. Колонка, використовувана для хроматографії, являла собою колонку 2,0 x 30 мм Phenomenex Luna-C18 (частинки 3 мкм). МС-метод: ESI-позитивний.

- 30 D) Градієнт: 5-95% В за 0,7 хв., 95-95 % В за 0,45 хв., 95-5% В за 0,01 хв., і потім утримуючи на 0 % В протягом 0,44 хв. (швидкість потоку 1,5 мл/хв.). Рухома фаза А: 0,0375 % ТФО у воді, рухома фаза В: 0,018 % ТФО в MeCN. Температура колонки становила 40 °С. Колонка, використовувана для хроматографії, являла собою колонку Chromolith Flash RP-18e 25-2 мм. МС-метод: ESI-позитивний.

- 35 ¹H-ЯМР: Сигнали характеризують хімічним зсувом (м. ч.) у порівнянні з тетраметилсиланом, їх мультиплетністю і їх інтегралом (відносним числом даних атомів водню). Для характеристики мультиплетності сигналів використовують наступні скорочення: m = мультиплет, q = кuartет, t = триплет, d = дублет і s = синглет.

Використовуваними скороченнями є: год. для години (годин), хв. для хвилини (хвилин) і кімнатна температура (к. т.) для 20-25 °С.

I. Приклади одержання

Приклад 1 (стадія (a)): гідразон 1-циклогексилпропан-2-ону

- 40 Суміш 1-циклогексилпропан-2-ону (10 г), моногідрату гідразину (4,3 г), оксиду барію (2,8 г) і етанолу (100 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 14 год. Після охолодження до кімнатної температури додавали діетиловий ефір (120 мл). Суміш фільтрували і фільтрат упарювали з одержанням сирої зазначеної в заголовку сполуки (9,0 г, вихід при бл. 82 %).

- 45 Приклад 2 (стадія (b)): етил 2-[[2-(2-циклогексил-1-метилетиліден)гідрaziно]метилен]-3-оксобутаноат

- 50 Сирий гідразон 1-циклогексилпропан-2-ону (9,0 г) в етанолі (20 мл) додавали до етил 2-(етоксиметилен)-3-оксобутаноату (11 г) в етанолі (80 мл) при -20 °С протягом 40 хв. Через 30 хв. суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і безпосередньо використовували на наступній стадії.

Приклад 3 (стадія (c)): етил 1-(2-циклогексил-1-метилетил)-5-метилпіразол-4-карбоксилат

- 55 Оцтову кислоту (4,3 мл) додавали до реакційної суміші зі стадії 2. Ціаноборогідрид натрію (2,4 г) додавали порціями протягом 30 хв, при кімнатній температурі. Після перемішування протягом ночі, додавали додаткову кількість оцтової кислоти (2,5 мл) і додаткову кількість ціаноборогідриду натрію (1,1 г). Після перемішування протягом ночі, знову додавали додаткову кількість оцтової кислоти (3 мл) і додаткову кількість ціаноборогідриду натрію (2,0 г) і суміш перемішували при 50 °С протягом 3 год. і потім концентрували у вакуумі. До залишку додавали воду (80 мл), і водну фазу три рази екстрагували трет-бутилметиловим ефіром. Об'єднані органічні екстракти промивали
- 60

водою, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням сирові зазначеної в заголовку сполуки (17 г, чистота прибіл. 80 %, вихід прибіл. 84 % за 2 стадії).

Приклад 4 (стадія (d)): 1-(2-циклогексил-1-метилетил)-5-метилпіразол-4-карбонова кислота

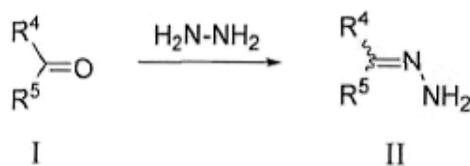
5 Суміш сирового етил 1-(2-циклогексил-1-метилетил)-5-метилпіразол-4-карбоксилату (17 г, чистота прибіл. 80 %), водного розчину гідроксиду натрію (2 М, 56 мл) і етанолу (150 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 дн. і потім концентрували у вакуумі. До залишку додавали воду, і водну фазу три рази екстрагували трет-бутилметиловим ефіром. При охолодженні льодом додавали концентровану хлористоводневу кислоту, доводячи
10 значення рН до прибіл. 4. Осад відфільтровували, промивали водою, розтирали з трет-бутилметиловим ефіром і сушили в вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (5.3 г, прибіл. вихід 43 %, вихід 30 % за всі 4 стадії). ¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): 7.76 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.70 (d, 11.3 Гц, 1H), 1.66-1.43 (m, 5H), 1.31 (d, 6.6 Гц, 3H), 1.09 (m, 3H), 0.89 (m, 3H).

15 Відповідно до вищезазначеної 4-ри стадійної реакційної методики одержання сполук формули V.c, шляхом виконання

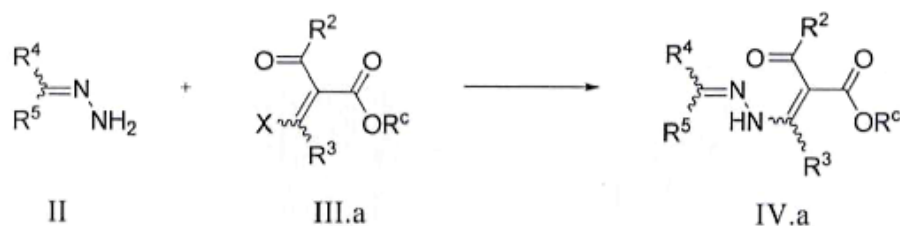
- стадії (a) із забезпеченням сполук формули II (приклад 1),
- стадії (b) із забезпеченням сполук формули IV (приклад 2),
- стадії (c) із забезпеченням сполук формули Va (приклад 3) і
- 20 - стадії (d) із забезпеченням сполук формули Vc (приклад 4),

був одержаний ряд сполук формул V.a і V.c. Релевантні замісники сполук формули V.c і їх попередників перераховані в наступній таблиці D. Більше того, представлені виходи і аналітичні ВЕРХ/МС дані. Релевантні схеми реакцій також зображені нижче.

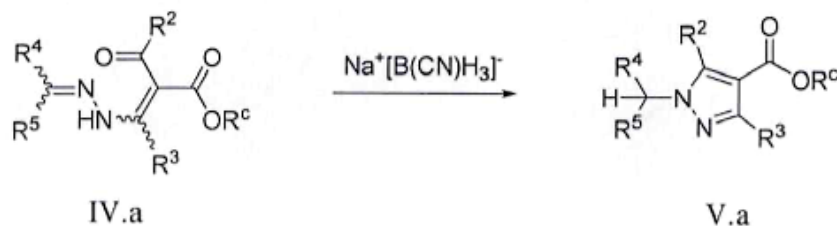
Стадія (a):



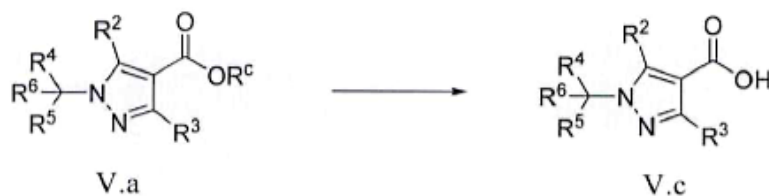
Стадія (b):



Стадія (c):

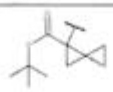

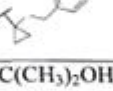
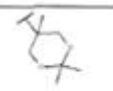


Стадія (d):



Таблиця D

#	R ⁵	R ⁴	R ^c в V.a	R ²	R ³	X в III.a	Вихід I→V.a [%]	V.a RT [хв]	Метод	V.a m/z [MH] ⁺	V.c RT [хв]	Метод	V.c m/z [MH] ⁺
1	CH ₃	CH(CH ₃)OH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	55	0.846	A	227.1	0.590	A	199.2
2	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	12	0.870	A	227.2	н.д.	н.д.	н.д.
3	CH ₃	1-CN-πC ₃ H ₄	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	н.д.	0.961	A	248.3	н.д.	н.д.	н.д.
4	CH ₃	CH(CH ₃)SCH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	18	1.332	A	298.8	н.д.	н.д.	н.д.
5	CH ₃	2-фурил	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	5	1.064	A	249.5	н.д.	н.д.	н.д.
6	CH ₃	2-фурил	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	OCH ₂ CH ₃	3	1.091	A	302.8	н.д.	н.д.	н.д.
7		CH ₂ CH ₂ C(F ₂)CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	85	1.116	A	273.5	0.837	A	245.1
8		CH ₂ SCH ₂ CH ₂ CH(CN)	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	35	0.894	A	280.0	н.д.	н.д.	н.д.
9	CH ₃	CH(OCCH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	85	1.002	A	257.5	0.709	A	228.8
10		CH ₂ CH ₂ CH(OCCH ₂ C ₆ H ₅)	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	16	1.189 1.225 ^a	A	314.8	н.д.	н.д.	н.д.
11	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CHC(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	86	1.276	A	265.3	1.061	A	237.4
12	CH ₃	1-C(O)NH ₂ -πC ₃ H ₄	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	24	0.841	A	265.8	0.582	A	238.4
13	CH ₃	CH ₂ πC ₆ H ₁₁	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	69	1.381	A	279.2	1.129	A	251.2
14	CH ₃	CH ₂ C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	96	1.310	A	253.2	1.038	A	225.2
15	CH ₃	CH(CH ₂ CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	н.д.	1.315	A	253.2	1.037	A	225.2
16		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CF ₃)	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	38	1.284	A	305.1	1.040	A	277.1

17	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	77	1.310	A	253.2	1.046	A	225.2
18	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	88	0.889	A	241.5	0.614	A	213.4
19	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	64	1.510	A	225.1	0.890	A	197.2
20	CH ₃		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	42	1.542 1.637 ^a	C	349.2	н.д.	н.д.	н.д.
21	CH ₃		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	35	1.385 1.431 ^a	C	293.2	1.111 1.150 ^a	B	265.2
22	CH ₃		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	58	1.579	C	375.1	н.д.	н.д.	н.д.
23	CH ₃	C(CH ₃) ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	22	1.308	C	255.2	0.965	B	227.2
24	CH ₃	2-Br-2-CH ₃ -nC ₃ H ₇	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	39	0.885 0.910 ^a	D	315.1	н.д.	н.д.	н.д.
25		CH ₂ OC(CH ₃) ₂ OCH ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	35	1.328	B	269.2	1.022	B	241.1
26	CH ₃	C(CH ₃) ₂ SCH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	33	1.328	C	271.2	1.253	B	243.2
27	CH ₃	1-C(O)OC(CH ₃) ₃ -nC ₃ H ₇	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	39	0.934	D	323.2	н.д.	н.д.	н.д.
28	nC ₃ H ₇	1-CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅ -nC ₃ H ₇	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	44	0.947	D	369.2	н.д.	н.д.	н.д.
29	nC ₃ H ₇	C(CH ₃) ₂ CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	66	0.990	D	371.2	н.д.	н.д.	н.д.
30	CH ₃		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	28	0.835	D	311.2	1.077	B	283.3
31	CH ₃	CH ₂ OH	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	41	0.697	D	241.1	н.д.	н.д.	н.д.
32	CH ₃	C(CH ₃)(CO ₂ CH ₂ CH ₃) (CH ₂) ₃ NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	31	1.063	D	468.4	н.д.	н.д.	н.д.
33	CH ₃	CH(CH ₃)OH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	46	1.002	B	227.2	н.д.	н.д.	н.д.
34	CH ₃	C(CH ₃) ₂ OH	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	74	0.784	D	269.2	н.д.	н.д.	н.д.
35	CH ₃	CH(CH ₃)OH	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	69	0.757	D	255.2	н.д.	н.д.	н.д.

^a суміш двох діастереоізомерів

Методики реакцій прикладів 1 - 4 стосуються сполук зі схемою заміщення відповідно до позиції 13 таблиці D.

Сполуки відповідно до решти позицій були одержані або аналогічно, або відповідно до умов реакції, проілюстрованих нижче, що відносяться до визначених позицій вищезазначеної таблиці D. Умови реакції, проілюстровані нижче, не обмежуються позиціями таблиці D, до яких вони відносяться, а також придатні й для одержання інших сполук, розкритих в таблиці D.

Слід зазначити, що стадії (а) і (b), і стадії (b) і (c) при одержанні визначених сполук також виконують у вигляді реакції в одній реакційній посудині.

Наступні умови реакцій для стадій (а), (b), (c) і (d) є релевантними для одержання сполук, перерахованих вище (скорочення: к. т. = кімнатна температура, тобто від 20 до 25 °C, т.рф. = температура рефлюксу, тобто температура кипіння розчинника; MeOH = метанол; EtOH = етанол; AcOH = оцтова кислота; MTBE = метил-трет-бутиловий ефір; екв. = еквівалент).

Стадія (а):

#	відповідає позиції x в таблиці D	умови
(а)-1	7	N ₂ H ₄ x H ₂ O (1.2 екв.), BaO (0.02 екв.), I (2 г/1 екв.), MeOH (2 мл), к.т., т.рф. протягом ночі
(а)-2	13	N ₂ H ₄ x H ₂ O (1.2 екв.), BaO (0.26 екв.), EtOH (50 мл), I (10 г/1 екв.), к.т., т.рф. 14 год

(a)-3	1	I (10 г/1 екв.), BaO (0.26 екв.), EtOH (80 мл), 10-20 °C, N ₂ H ₄ x H ₂ O (1.2 екв.), к.т. 1 год, 80 °C протягом ночі
(a)-4	12	N ₂ H ₄ x H ₂ O (1 екв.), AcOH (0.17 екв.), I (262 г/1 екв.), EtOH (2200 мл), к.т. 3 дні
(a)-5	8	N ₂ H ₄ x H ₂ O (10 г/1.2 екв.), EtOH (100 мл), I (262 г/1 екв.), EtOH (100 мл), к.т. протягом ночі
(a)-6	10	I (3.6 г/1 екв.), BaO (0.26 екв.), EtOH (100 мл), к.т., N ₂ H ₄ x H ₂ O (1.2 екв.), к.т. 3 дні
(a)-7	19	MeOH (3.25 екв.), N ₂ H ₄ x H ₂ O (1.28 екв.), BaO (0.02 екв.), 33-47°C, I (2415 г/1 екв.), 25°C протягом ночі

Стадії (a) +(b):

#	відповідає позиції х в таблиці D	умови
(a)+(b)-1	3	N ₂ H ₄ x H ₂ O (1 екв.), AcOH (0.1 екв.), I (1.376 г/1 екв.), EtOH (15 мл), к.т. протягом ночі; III.a (6.15 г/1.2 екв.), к.т. протягом ночі
(a)+(b)-2	14	N ₂ H ₄ x H ₂ O (1.2 екв.), BaO (0.26 екв.), EtOH (50 мл), к.т., I (5 г/1 екв.), т.рф. протягом ночі; III.a (1 екв.), EtOH (50 мл), -20°C, II (5.5 г/1 екв.), EtOH (20 мл), 30 хв -20°C, к.т. протягом ночі

5

Стадія (b):

#	відповідає позиції х в таблиці D	умови
(b)-1	9	III.a (1.1 екв.), EtOH (60 мл), к.т., II (12.5 г/1 екв.), EtOH (40 мл), к.т. – 37 °C, к.т. протягом ночі
(b)-2	1	III.a (16.96 г/1 екв.), EtOH (70 мл), 0-10 °C, II (9.3 г/1 екв.), EtOH (30 мл), к.т. протягом ночі
(b)-3	12	III.a (450 г/1.51 екв.), EtOH (3000 мл), AcOH (8.5 мл), II (221 г/1 екв.), к.т. протягом ночі
(b)-4	19	III.a (609 г/1 екв.), II (3818 г/1.09 екв.) в МТВЕ (9.36% розчин), 3 год., к.т.-33°C протягом ночі

Стадії (b) + (c):

#	відповідає позиції х в таблиці D	умови
(b)+(c)-1	16	III.a (0.83 г/1 екв.), EtOH (15 мл), -20 °C, II (0.8 г/1 екв.), EtOH (5 мл), -20 °C 30 хв., к.т. протягом 3 днів, AcOH (0.34 г/1.3 екв.), 0-5 °C NaB(CN)H ₃ (0.28 г/1 екв.), к.т. протягом ночі, NaB(CN)H ₃ (0.25 г), AcOH (0.4 мл), 6 год 40 °C, к.т. протягом ночі, 20 мл ізопропанолу, AcOH (1.3 екв.), к.т., NaB(CN)H ₃ (1 екв.), к.т. протягом ночі, NaB(CN)H ₃ (0.15 г), AcOH (0.2 мл), 6 год 40 °C, к.т. протягом ночі, NaB(CN)H ₃ (0.1 г), 6 год. 40 °C, к.т. протягом ночі
(b)+(c)-2	17	III.a (7.12 г/1 екв.), EtOH (50 мл), к.т., II (4.9 г/1 екв.), EtOH (20 мл), к.т. протягом ночі, AcOH (2.61 г/1.2 екв.), к.т., NaB(CN)H ₃ (1.67 г/0.7 екв.), к.т. протягом 3 днів, ізопропанол (100 мл), 10 °C, AcOH (1.2 екв.), 10 °C, NaB(CN)H ₃ (0.65 екв.), к.т. протягом ночі, NaB(CN)H ₃ (0.5 г), AcOH (0.5 мл), 6 год 40 °C, к.т. протягом ночі
(b)+(c)-3	1	III.a (16.96 г/1 екв.), EtOH (70 мл), 0-10 °C, II (9.3 г/1 екв.), EtOH (30 мл), к.т. протягом ночі, EtOH (120 мл), AcOH (1.3 екв.), 10-17 °C, NaB(CN)H ₃ (1 екв.), к.т. 3 дні
(b)+(c)-4	8	III.a (7.55 г/1 екв.), EtOH (50 мл), -20 °C, II (5.2 г/1 екв.), EtOH (20 мл), -20 °C 30 хв., к.т. протягом 3 днів, MeOH (100 мл), AcOH (1.3 екв.), 0-5°C, NaB(CN)H ₃ (2.51 г/1 екв.), к.т. протягом ночі,

#	відповідає позиції х в таблиці D	умови
		NaB(CN)H ₃ (1.2 г), AcOH (1.5 мл), 6 год 40 °С, к.т. протягом ночі, NaB(CN)H ₃ (1.5 г), AcOH (2 мл), 6 год 40 °С, к.т. протягом ночі, ізопропанол (100 мл), NaB(CN)H ₃ (1 екв.), к.т. протягом ночі
(b)+(c)-5	15	III.a (10.86 г/1 екв.), EtOH (80 мл), -20 °С, II (9 г/1 екв.), EtOH (20 мл), -20 °С 20 хв., к.т. протягом ночі, AcOH (4.53 г/1.3 екв.), NaB(CN)H ₃ (2.37 г/0.65 екв.), к.т. протягом ночі, 3 год 50 °С, NaB(CN)H ₃ (1.1 г), AcOH (2.5 мл), к.т. протягом ночі, NaB(CN)H ₃ (2 г), AcOH (3 мл), 3 год. 50 °С
(b)+(c)-6	13	III.a (10.86 г/1 екв.), EtOH (80 мл), -20 °С, II (1 екв.), EtOH (20 мл), -20 °С 30 хв., к.т. протягом ночі, AcOH (4.53 г/1.3 екв.), к.т., NaB(CN)H ₃ (2.37 г/0.65 екв.), к.т. протягом ночі, 3 год. 50 °С, NaB(CN)H ₃ (1.1 г), AcOH (2.5 мл), 3 год. 50 °С, к.т. протягом ночі, NaB(CN)H ₃ (2 г), AcOH (3 мл), 3 год. 50 °С
(b)+(c)-7	11	III.a (13.01 г/1 екв.), EtOH (60 мл), к.т., II (1 екв.), EtOH (20 мл), к.т. протягом ночі, AcOH (5.45 г/3.64 екв.), 0-5 °С, NaB(CN)H ₃ (1.02 г/0.65 екв.), к.т. 3 дні

Стадія (с):

#	відповідає позиції х в таблиці D	умови
(c)-1	9	IV.a (27.9 г/1 екв.), ізопропанол (100 мл), к.т., NaB(CN)H ₃ (0.6 екв.), AcOH (1.2 екв.), к.т. протягом ночі, NaB(CN)H ₃ (0.6 екв.), к.т. протягом ночі
(c)-2	10	IV.a (1 г/1 екв.), EtOH (20 мл), к.т., AcOH (2.4 екв.), NaB(CN)H ₃ (1.2 екв.), к.т. протягом 3 днів
(c)-3	17	IV.a (9.5 г/1 екв.), ізопропанол (100 мл), 10 °С, NaB(CN)H ₃ (0.65 екв.), AcOH (1.2 екв.) к.т. протягом ночі, NaB(CN)H ₃ (0.5 г), AcOH (0.5 мл), 6 год. 40 °С, к.т. протягом ночі
(c)-4	18	IV.a (18 г/1 екв.), MeOH (120 мл), AcOH (1.2 екв.), к.т., NaB(CN)H ₃ (1 екв.), к.т. протягом ночі
(c)-5	18	IV.a (15.7 г/1 екв.), ізопропанол (100 мл), AcOH (1.25 екв.), к.т., NaB(CN)H ₃ (1 екв.), к.т. протягом 3 днів, AcOH (2.5 мл), NaB(CN)H ₃ (1 г), 4 год 40 °С, к.т. протягом ночі
(c)-6	7	IV.a (1.9 г/1 екв.), 0-5 °С, NaB(CN)H ₃ (0.65 екв.), AcOH (1.3 екв.), к.т. протягом ночі, NaB(CN)H ₃ (0.3 екв.), к.т. протягом 3 днів
(c)-7	12	IV.a (100 г/1 екв.), MeOH (1400 мл), к.т., NaB(CN)H ₃ (2.19 екв.), HCl (1 н. в MeOH, 1000 мл), 40 °С, к.т. протягом ночі
(c)-8	19	IV.a (889 г/1 екв.), MeOH (3000 мл), AcOH (400 г), к.т.-30 °С, NaB(CN)H ₃ (1.09 екв.), к.т. протягом ночі

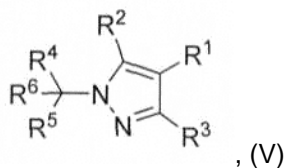
5

Стадія (d):

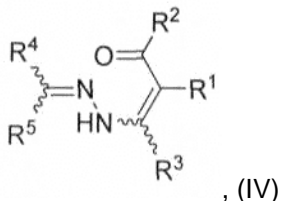
#	відповідає позиції х в таблиці D	умови
(d)-1	13	V.a (17 г/1 екв.), EtOH (150 мл), NaOH (2М в H ₂ O, 4.49 г/2.3 екв.), к.т. протягом ночі, NaOH (2М в H ₂ O, 25 мл), к.т. 24 год.
(d)-2	1	V.a (15.3 г/1 екв.), EtOH (80 мл), NaOH (2.5 екв.), H ₂ O (40 мл), к.т. протягом ночі
(d)-3	12	V.a (120 г/1 екв.), MeOH (1400 мл), NaOH (5.96 екв.), H ₂ O (58.54 екв.), к.т. протягом ночі
(d)-4	7	V.a (2.15 г/1 екв.), EtOH 30 мл), NaOH (2М в H ₂ O, 2.5 екв.), 45 °С 2.5 год.
(d)-5	19	NaOH (10 % в H ₂ O, 3 екв.), к.т., V.a (724 г/1 екв.), 1 год. 95 °С

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання піразольної сполуки формули V або її солі, стереоізомера, таутомера або N-оксиду



що включає стадію циклізації гіdraзонзаміщеної α,β -ненасиченої карбонільної сполуки формули IV



- за допомогою її реакції з реагентом, що містить групу R^6 , де R^1 вибирають з H, галогену, CN, NO_2 , C_1 - C_{10} -алкілу, C_2 - C_{10} -алкенілу, C_2 - C_{10} -алкінілу, де C-атоми не заміщені, можуть бути частково або повністю галогеновані або можуть бути заміщені за допомогою 1, 2 або 3 однакових або різних замісників R^x ;
- OR^a , SR^a , $C(Y)OR^c$, $S(O)_mR^d$, $S(O)_mY^1R^d$, NR^eR^f , $C(Y)NR^gR^h$, гетероциклілу, гетарилу, C_3 - C_{10} -циклоалкілу, C_3 - C_{10} -циклоалкенілу і арилу, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 однаковими або різними замісниками, вибраними з радикалів R^y і R^x ;
- R^2 вибирають з H, C_1 - C_{10} -алкілу, C_2 - C_{10} -алкенілу, C_2 - C_{10} -алкінілу, де C-атоми можуть бути не заміщені, можуть бути частково або повністю галогеновані, або можуть бути заміщені за допомогою 1, 2 або 3 однакових або різних замісників R^x ;
- $C(Y)OR^c$, $C(Y)NR^gR^h$, гетероциклілу, гетарилу, C_3 - C_{10} -циклоалкілу, C_3 - C_{10} -циклоалкенілу і арилу, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 однаковими або різними замісниками, вибраними з радикалів R^y і R^x ;
- R^3 вибирають з H, галогену, CN, NO_2 , C_1 - C_{10} -алкілу, C_2 - C_{10} -алкенілу, C_2 - C_{10} -алкінілу, де C-атоми можуть бути не заміщені, можуть бути частково або повністю галогеновані або можуть бути заміщені за допомогою 1, 2 або 3 однакових або різних замісників R^x ;
- OR^a , SR^a , $C(Y)OR^c$, $S(O)_mR^d$, $S(O)_mY^1R^d$, NR^eR^f , $C(Y)NR^gR^h$, гетероциклілу, гетарилу, C_3 - C_{10} -циклоалкілу, C_3 - C_{10} -циклоалкенілу і арилу, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 однаковими або різними замісниками, вибраними з радикалів R^y і R^x ;
- де R^4 і R^5 незалежно один від одного вибирають з H, NO_2 , C_1 - C_{10} -алкілу, C_2 - C_{10} -алкенілу, C_2 - C_{10} -алкінілу, де C-атоми можуть бути не заміщені, можуть бути частково або повністю галогеновані або можуть бути заміщені за допомогою 1, 2 або 3 однакових або різних замісників R^x ;
- C_1 - C_{10} -галогеналкілу, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_{10} -алкілу, де C-атоми можуть бути не заміщені або частково або повністю заміщені однаковими або різними замісниками R^y ;
- $C(Y)OR^c$, $C(Y)NR^gR^h$, $C(Y)NR^iNR^eR^f$, C_1 - C_5 -алкілен-OR, C_1 - C_5 -алкілен-CN, C_1 - C_5 -алкілен- $C(Y)OR^c$, C_1 - C_5 -алкілен- NR^eR^f , C_1 - C_5 -алкілен- $C(Y)NR^gR^h$, C_1 - C_5 -алкілен- $S(O)_mR^d$, C_1 - C_5 -алкілен- $S(O)_mNR^eR^f$, C_1 - C_5 -алкілен- $NR^iNR^eR^f$, гетероциклілу, C_3 - C_{10} -циклоалкілу, C_3 - C_{10} -циклоалкенілу, гетарилу, арилу, гетероцикліл- C_1 - C_5 -алкілу, C_3 - C_1 -циклоалкіл- C_1 - C_5 -алкілу, C_3 - C_{10} -циклоалкеніл- C_1 - C_5 -алкілу, гетарил- C_1 - C_5 -алкілу, арил- C_1 - C_5 -алкілу, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 однаковими або різними замісниками R^y ;
- груп -D-E, де D означає прямий зв'язок, C_1 - C_6 -алкілен, C_2 - C_6 -алкенілен або C_2 - C_6 -алкінілен, вуглецеві ланцюги яких можуть бути частково або повністю заміщені за допомогою R^n , і

Е означає неароматичний 3-12-членний карбо- або гетероцикл, який може містити 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з N-R¹, O і S, де S може бути окиснена, причому карбо- або гетероцикл може бути частково або повністю заміщений за допомогою Rⁿ;

i

5 груп -A-SO_m-G, де

A означає C₁-C₆-алкілен, C₂-C₆-алкенілен і C₂-C₆-алкінілен, де C-атоми можуть бути не заміщені або частково або повністю заміщені за допомогою R^p, і

G означає C₁-C₄-галогеналкіл або C₃-C₆-циклоалкіл, який може бути галогенований; або

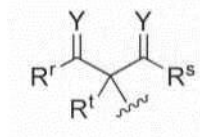
10 R⁴ і R⁵ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-12-члений неароматичний карбо- або гетероцикл, причому гетероцикл може містити 1, 2, 3, 4 або 5 гетероатомів, вибраних з N-R¹, O і S, де S може бути окиснена, і причому карбо- або гетероцикл може бути частково або повністю заміщений за допомогою R^j;

i де

15 R⁶ вибирають з H, CN, C₁-C₆-фторалкілу, C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, C₃-C₆-циклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₂-алкілу, C₃-C₆-циклоалкенілу, C₃-C₆-циклоалкеніл-C₁-C₂-алкілу, гетероциклілу, гетероцикліл-C₁-C₂-алкілу, арилу, арил-C₁-C₂-алкілу, гетарилу, гетарил-C₁-C₂-алкілу, де вуглецеві ланцюги або циклічні фрагменти можуть бути не заміщені, частково або повністю заміщені однаковими або різними замісниками R^x;

20 OR^a, SR^a, NR^eR^f, і

груп загальної формули (i)



, (i)

i де

25 R^a, R^b незалежно один від одного вибирають з H, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкілметилу, C₃-C₆-галогенциклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкенілу, C₃-C₆-циклоалкенілметилу, C₃-C₆-галогенциклоалкенілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-галогеналкенілу, C₂-C₄-алкінілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гетероциклілу, гетероцикліл-C₁-C₄-алкілу, арилу, гетарилу, арил-C₁-C₄-алкілу і гетарил-C₁-C₄-алкілу, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, які, незалежно один від одного, вибирають з галогену, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси і C₁-C₄-галогеналкокси;

30 R^c вибирають з H, C₁-C₁₀-алкілу, C₁-C₁₀-галогеналкілу, C₃-C₁₀-циклоалкілу, C₃-C₁₀-циклоалкілметилу, C₃-C₁₀-галогенциклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкенілу, C₃-C₆-циклоалкенілметилу, C₃-C₆-галогенциклоалкенілу, C₂-C₁₀-алкенілу, C₂-C₁₀-галогеналкенілу, C₂-C₄-алкінілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гетероциклілу, гетероцикліл-C₁-C₄-алкілу, арилу, гетарилу, арил-C₁-C₄-алкілу і гетарил-C₁-C₄-алкілу, де кільце в шести останніх зі згаданих радикалів може бути не заміщене або може бути заміщене 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, які, незалежно один від одного, вибирають з галогену, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси і C₁-C₄-галогеналкокси; або

40 R^c разом з групою C(Y)O утворюють сіль [C(Y)O]⁻NR₄⁺, [C(Y)O]⁻M_a⁺ або [C(Y)O]⁻½M_{ea}²⁺, де M_a означає лужний метал і M_{ea} означає лужноземельний метал, і де замісники R на атомі азоту, незалежно один від одного, вибирають з H, C₁-C₁₀-алкілу, фенілу і феніл-C₁-C₄-алкілу;

45 R^d вибирають з C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкілметилу, C₃-C₆-галогенциклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкенілу, C₃-C₆-циклоалкенілметилу, C₃-C₆-галогенциклоалкенілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-галогеналкенілу, C₂-C₄-алкінілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гетероциклілу, гетероцикліл-C₁-C₄-алкілу, арилу, гетарилу, арил-C₁-C₄-алкілу і гетарил-C₁-C₄-алкілу, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, які, незалежно один від одного, вибирають з галогену, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси і C₁-C₄-галогеналкокси;

50 R^e, R^f незалежно один від одного вибирають з H, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкілметилу, C₃-C₆-галогенциклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкенілу, C₃-C₆-циклоалкенілметилу, C₃-C₆-галогенциклоалкенілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-галогеналкенілу, C₂-C₄-алкінілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкілкарбонілу, C₁-C₄-галогеналкілкарбонілу, C₁-C₄-алкілсульфонілу, C₁-C₄-галогеналкілсульфонілу, гетероциклілу, гетероцикліл-C₁-C₄-алкілу, гетероциклілкарбонілу, гетероцикліл-C₁-C₄-сульфонілу, арилу, арилкарбонілу, арилсульфонілу, гетарилу, гетарилкарбонілу, гетарилсульфонілу, арил-C₁-C₄-алкілу і гетарил-C₁-C₄-алкілу, де

- циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, які, незалежно один від одного, вибирають з галогену, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси і C₁-C₄-галогеналкокси; або R^e і R^f разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний, насичений або ненасичений гетероцикл, який може бути заміщений додатковим гетероатомом, вибраним з O, S і N, як атомом - кільцевим членом, і де гетероцикл може бути не заміщений або може бути заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, які, незалежно один від одного, вибирають з галогену, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси і C₁-C₄-галогеналкокси; R^g, R^h незалежно один від одного вибирають з H, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, C₃-C₆-галогенциклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкенілу, C₃-C₆-галогенциклоалкенілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-галогеналкенілу, C₂-C₄-алкінілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, гетероциклілу, гетероцикліл-C₁-C₄-алкілу, арилу, гетарилу, арил-C₁-C₄-алкілу і гетарил-C₁-C₄-алкілу, де цикллічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, які, незалежно один від одного, вибирають з галогену, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси і C₁-C₄-галогеналкокси; Rⁱ вибирають з H, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкілметилу, C₃-C₆-галогенциклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкенілу, C₃-C₆-циклоалкенілметилу, C₃-C₆-галогенциклоалкенілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-галогеналкенілу, C₂-C₄-алкінілу, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, арилу і арил-C₁-C₄-алкілу, де арильне кільце може бути не заміщене або може бути заміщене 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, які, незалежно один від одного, вибирають з галогену, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси і C₁-C₄-галогеналкокси; R^j означає галоген, OH, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₁₀-алкіл, C₁-C₁₀-галогеналкіл, C₁-C₁₀-алкокси, C₁-C₁₀-галогеналкокси, бензилокси, S(O)_mR^k, C₃-C₆-циклоалкіл або 3-6-члений гетероцикл, який може містити 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N-R^l, O і S, де S може бути окиснена, причому групи R^j не заміщені або частково або повністю заміщені за допомогою R^m, і де дві групи R^j, приєднані до одного і того ж або розташованих поруч кільцевих атомів, можуть разом утворювати 3-6-члений карбо- або гетероцикл, причому гетероцикл може містити 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N-R^l, O і S, де S може бути окиснена, причому цикли можуть бути частково або повністю заміщені радикалами R^m; R^k означає H, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл або C₃-C₆-циклоалкіл, причому цикл може бути частково або повністю заміщений за допомогою R^l; R^l означає H, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-алкілкарбоніл або C₁-C₄-алкоксикарбоніл; R^m означає галоген, OH, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси або S(O)_mR^k; Rⁿ означає галоген, CN, C(Y)OR^c, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₂-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкеніл, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкіліден або S(O)_mR^o, дві розташовані поруч групи Rⁿ можуть утворювати разом з атомами, до яких вони приєднані, 3-8-члений карбо- або гетероцикл, який може містити 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з N-R^l, O і S, де S може бути окиснена, причому цикллічні фрагменти Rⁿ можуть бути заміщені галогеном, R^o або Rⁱ; R^o означає H, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₃-C₆-циклоалкіл або C₁-C₄-алкокси; R^p означає галоген, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₂-алкіл, C₁-C₂-галогеналкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₄-алкокси або C₁-C₂-галогеналкокси, або дві групи R^p можуть разом утворювати 3-6-членний карбо- або гетероциклічне кільце, причому гетероцикл містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N-R^l, O і S, де S може бути окиснена, причому карбо- або гетероциклічне кільце не заміщене або частково або повністю заміщене групами R^q; R^q означає галоген, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₄-алкокси або C₁-C₄-галогеналкокси; R^f і R^s незалежно один від одного вибирають з R^b, OR^{c1} і NR^gR^h; R^{c1} означає C₁-C₁₀-алкіл, C₁-C₁₀-галогеналкіл, C₃-C₁₀-циклоалкіл, C₃-C₁₀-циклоалкілметил, C₃-C₁₀-галогенциклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкеніл, C₃-C₆-циклоалкенілметил, C₃-C₆-галогенциклоалкеніл, C₂-C₁₀-алкеніл, C₂-C₁₀-галогеналкеніл, C₂-C₄-алкініл, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл-C₁-C₄-алкіл, арил, гетарил, арил-C₁-C₄-алкіл або гетарил-C₁-C₄-алкіл, де кільце в шести останніх зі згаданих радикалів може бути не заміщене або може бути заміщене 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, які, незалежно один від одного, вибирають з галогену, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси або C₁-C₄-галогеналкокси; R^t означає H або R^a; R^x означає галоген, CN, C(Y)OR^c, C(Y)NR^gR^h, NO₂, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, S(O)_mR^d, S(O)_mNR^eR^f, C₁-C₅-алкілен-NHC(O)OR^c, C₁-C₁₀-

- алкілкарбоніл, C₁-C₄-галогеналкілкарбоніл, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, C₁-C₄-галогеналкоксикарбоніл, C₃-C₆-циклоалкіл, 5-7-членний гетероцикліл, 5- або 6-члений гетарил, арил, C₃-C₆-циклоалкокси, 3-6-членний гетероциклілокси або арилокси, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 радикалами R^y; і
- 5 R^y вибирають з галогену, CN, C(Y)OR^c, C(Y)NR^gR^h, NO₂, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галогеналкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, бензилоксиметилу, S(O)_mR^d, S(O)_mNR^eR^f, C₁-C₄-алкілкарбонілу, C₁-C₄-галогеналкілкарбонілу, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, C₁-C₄-галогеналкоксикарбонілу, C₃-C₆-циклоалкілу, C₃-C₆-галогенциклоалкілу, C₂-C₄-алкенілу, C₂-C₄-галогеналкенілу, C₂-C₄-алкінілу і C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу;
- 10 і де
Y означає O або S;
Y¹ означає O, S або N-R^{1a};
R^{1a} означає H, C₁-C₁₀-алкіл, C₃-C₁₂-циклоалкіл, арил або гетарил; і
m означає 0, 1 або 2.
- 15 2. Спосіб за пунктом 1, де
R¹ означає H, галоген, CN, NO₂, C₁-C₁₀-алкіл, який може бути не заміщений, може бути частково або повністю галогенований або може бути заміщений 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками R^x, C(Y)OR^c, S(O)_mR^d, S(O)_mY¹R^d, C₃-C₁₂-циклоалкіл, арил або гетарил, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 однаковими або різними замісниками, вибраними з радикалів R^y і R^x;
- 20 де R^c означає H, C₁-C₄-алкіл або арил-C₁-C₄-алкіл, або де R^c разом з групою C(Y)O утворюють сіль [C(Y)O]⁻NH₄⁺, [C(Y)O]⁻M_a⁺ або [C(Y)O]⁻C(Y)O⁻1/2M_{ea}²⁺, де M_a означає лужний метал і M_{ea} означає лужноземельний метал;
де R^d означає C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, арил або гетарил;
- 25 де Y означає O; і
де Y¹ означає O або NR^{1a}, де R^{1a} означає C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, арил або гетарил;
і де, переважно,
R¹ означає CN, C(Y)OR^c,
де Y означає O і R^c означає C₁-C₄-алкіл або бензил.
- 30 3. Спосіб за пунктом 1 або 2, де
R² означає C₁-C₁₀-алкіл, який може бути не заміщений, може бути частково або повністю галогенований або може бути заміщений 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками R^x, C₃-C₁₂-циклоалкіл, арил або гетарил, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 однаковими або різними замісниками, вибраними з радикалів R^y і R^x;
- 35 і де, переважно,
R² означає C₁-C₄-алкіл, який може бути не заміщений або може бути частково або повністю галогенований.
- 40 4. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-3, де
R³ означає H, C₁-C₁₀-алкіл, який може бути не заміщений, може бути частково або повністю галогенований, або може бути заміщений 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками R^x, C₃-C₁₂-циклоалкіл, арил або гетарил, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 однаковими або різними замісниками, вибраними з радикалів R^y і R^x;
- 45 і де, переважно,
R³ означає H.
5. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-4, де R² і R³ відрізняються один від одного.
6. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-5, де
R⁴ вибирають з C₁-C₁₀-алкілу, який може бути не заміщений, може бути частково або повністю галогенований або може бути заміщений 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками R^x, і
- 50 C₃-C₁₀-циклоалкілу, який може бути не заміщений або може бути заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 однаковими або різними замісниками R^y; і
R⁵ вибирають з C₁-C₁₀-алкілу, який може бути не заміщений, може бути частково або повністю галогенований або може бути заміщений 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками R^x, і
- 55 C₃-C₁₀-циклоалкілу, який може бути не заміщений або може бути заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 однаковими або різними замісниками R^y;
і де, переважно,
R⁴ вибирають з C₁-C₄-алкілу, який може бути не заміщений, може бути частково або повністю галогенований, або може бути заміщений 1 або 2 однаковими або різними замісниками R^x, де R^x
- 60 вибирають з CN і C(O)NH₂, і

C₃-C₆-циклоалкілу, який може бути не заміщений або може бути заміщений 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками R^y, де R^y вибирають з галогену, CN і C(O)NH₂; і

R⁵ вибирають з C₁-C₄-алкілу, який може бути не заміщений, може бути частково або повністю галогенований або може бути заміщений 1 або 2 однаковими або різними замісниками R^x, де R^x вибирають з CN і C(O)NH₂, і

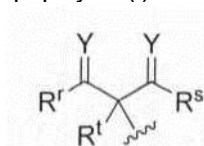
C₃-C₆-циклоалкілу, який може бути не заміщений або може бути заміщений 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками R^y, де R^y вибирають з галогену, CN і C(O)NH₂.

7. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-6, де реагент, що містить групу R⁶, являє собою

(i) відновник, де R⁶ означає H,

(ii) металоорганічний реагент, де R⁶ вибирають з C₁-C₆-фторалкілу, C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, C₃-C₆-циклоалкілу, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₂-алкілу, C₃-C₆-циклоалкенілу, C₃-C₆-циклоалкеніл-C₁-C₂-алкілу, гетероциклілу, гетероцикліл-C₁-C₂-алкілу, арилу, арил-C₁-C₂-алкілу, гетарилу, гетарил-C₁-C₂-алкілу, де вуглецеві ланцюги або циклічні фрагменти можуть бути не заміщені, частково або повністю заміщені однаковими або різними замісниками R^x, або

(iii) нуклеофільний реагент формули H-R⁶, M_a⁺R⁶⁻ або ½M_{ea}²⁺R⁶⁻, де M_a означає лужний метал і M_{ae} означає лужноземельний метал, і де R⁶ вибирають з CN, OR^a, SR^a, NR^eR^f і груп загальної формули (i)



де R^a, R^e, R^f, R^r, R^s і R^t мають значення відповідно до вищенаведеного визначення;

і де відновник (i) переважно вибирають з

(ia) іонних гідридних донорів, вибраних з групи, що складається з комплексних гідридів бору і алюмінію,

(ib) неіонних гідридних донорів, вибраних з групи, що складається з водню, який особливо переважно застосовують в комбінації з каталізатором на основі металу, ефіру Ганча, 1,4-дигідробензолу, ізопропанолу, мурашиної кислоти і форміату амонію, і

(ic) донорів електронів, які застосовують в комбінації з протонами, де електрони надаються катодом або металом, вибраним з Li, Na, K, Mg, Zn, Fe і Al;

і де металоорганічний реагент (ii) переважно включає Li, Mg, Cu, Zn, Si, Mn або In як метал, і особливо переважно являє собою триметил(трифторметил)силан;

і де нуклеофільний реагент (iii) переважно вибирають з ціаніду натрію, ціаніду калію і ціановодню.

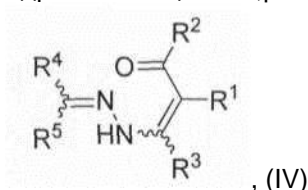
8. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-7, де

R⁶ вибирають з H, CN, і C₁-C₂-фторалкілу;

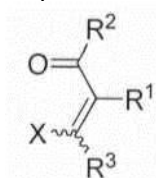
і де, переважно,

R⁶ означає H.

9. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-8, що додатково включає стадію одержання гідрозонзаміщеної α,β-ненасиченої карбонільної сполуки формули IV

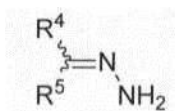


за реакцією α,β-ненасиченої карбонільної сполуки формули III



, (III)

з гідрозонною сполукою формули II



, (II)

де

X означає відхідну групу;

і R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^5 є такими, як визначено в пунктах 1-7.

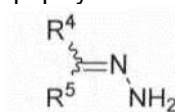
5 10. Спосіб за пунктом 9, де

X означає галоген, OH, C_1 - C_{10} -алкокси, C_3 - C_{10} -циклоалкокси, C_1 - C_{10} -алкіл- $C(O)O$ -, C_1 - C_{10} -алкіл- $S(O)_2O$ -, C_1 - C_{10} -галогеналкіл- $S(O)_2O$ -, феніл- $S(O)_2O$ -, толіл- $S(O)_2O$ -, $(C_1$ - C_{10} -алкілокси) $_2P(O)O$ -, C_1 - C_{10} -алкілтіо, C_3 - C_{10} -циклоалкілтіо, C_1 - C_{10} -алкіл- $C(O)S$ -, NH_2 , C_1 - C_{10} -алкіламіно, C_1 - C_{10} -діалкіламіно, морфоліно, N-метилпіперазино або аза- C_3 - C_{10} -циклоалкіл;

10 і де, переважно,

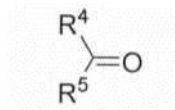
X означає галоген, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -діалкіламіно, морфоліно, N-метилпіперазино або аза- C_5 - C_6 -циклоалкіл.

11. Спосіб за пунктом 9 або 10, що додатково включає стадію одержання гідрозонної сполуки формули II



(II)

15 за реакцією карбонільної сполуки формули I

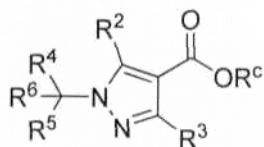


(I)

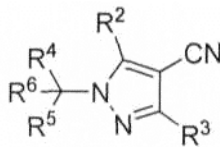
з гіdraзином або його сіллю,

де R^4 і R^5 є такими, як визначено в пунктах 1, 6 і 7.

20 12. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-11, де сполука формули V означає сполуку формули Va або Vb

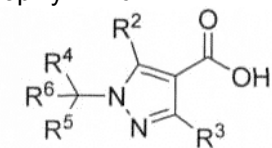


, (Va)



, (Vb)

і де спосіб додатково включає стадію перетворення сполуки формули Va або Vb на сполуку формули Vc

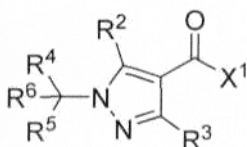


, (Vc)

25 де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 є такими, як визначено в пунктах 1, 3-7 і 9; і

де R^c у формулі Va означає C_1 - C_4 -алкіл або арил- C_1 - C_4 -алкіл.

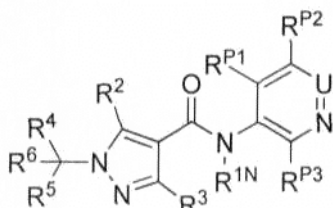
13. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-11 або 12, де спосіб додатково включає стадію перетворення сполуки формули Vc на сполуку формули VI



, (VI)

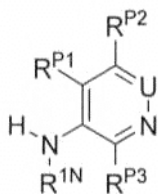
30 де X^1 означає відхідну групу, яку переважно вибирають з галогену, N_3 , p-нітрофенокси і пентафторфенокси, і особливо переважно означає хлор, і де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 є такими, як визначено в пунктах 1, 3-7 і 9.

14. Спосіб за пунктом 13, де спосіб додатково включає стадію перетворення сполуки формули VI на сполуку формули VIII



(VIII)

за реакцією сполуки формули VI зі сполукою формули VII



(VII)

де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 є такими, як визначено в пунктах 1, 3-7 і 9, і де

5 U означає N або CR^U ;

R^{P1} , R^{P2} , R^{P3} і R^U незалежно один від одного вибирають з H, галогену, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_3 -галогеналкілу, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_3 -галогеналкокси, C_1 - C_4 -алкілтіо, C_1 - C_3 -галогеналкілтіо, C_1 - C_4 -алкілсульфінілу, C_1 - C_3 -галогеналкілсульфінілу, C_1 - C_4 -алкілсульфонілу, C_1 - C_3 -галогеналкілсульфонілу, C_3 - C_6 -циклоалкілу, C_3 - C_6 -галогенциклоалкілу, C_2 - C_4 -алкенілу, C_2 - C_4 -галогеналкенілу, C_2 - C_4 -алкінілу і C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкілу; і

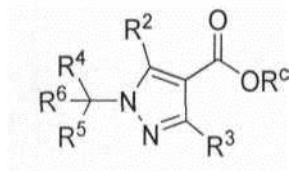
10 R^{1N} означає H, CN, C_1 - C_{10} -алкіл, C_1 - C_{10} -галогеналкіл, C_3 - C_{10} -циклоалкіл, C_3 - C_{10} -галогенциклоалкіл, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкіл, C_2 - C_{10} -алкеніл, C_2 - C_{10} -галогеналкеніл, C_2 - C_{10} -алкініл, C_3 - C_{10} -галогеналкініл, C_1 - C_3 -алкілен-CN, OR^a , C_1 - C_5 -алкілен- OR^a , $C(Y)R^b$, C_1 - C_5 -алкілен- $C(Y)R^b$, $C(Y)OR^c$, C_1 - C_5 -алкілен- $C(Y)OR^c$, $S(O)_2R^d$, NR^eR^f , C_1 - C_5 -алкілен- NR^eR^f , $C(Y)NR^gR^h$, C_1 - C_5 -алкілен- $C(Y)NR^gR^h$, $S(O)_mNR^iR^j$, $C(Y)NR^iNR^jR^k$, C_1 - C_5 -алкілен- $S(O)_2R^d$, C_1 - C_5 -алкілен- $S(O)_mNR^iR^j$, C_1 - C_5 -алкілен- $C(Y)NR^iNR^jR^k$, арил, гетероцикліл, гетарил, арил- C_1 - C_5 -алкіл, C_3 - C_{10} -циклоалкіл- C_1 - C_5 -алкіл, гетероцикліл- C_1 - C_5 -алкіл або гетарил- C_1 - C_5 -алкіл, де циклічні фрагменти можуть бути не заміщені або можуть бути заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 однаковими або різними замісниками, вибраними з радикалів R^y і R^x .

15 15. Спосіб за пунктом 14, де U означає N або CH;

R^{P1} , R^{P2} , R^{P3} означають H; і

R^{1N} означає H, C_1 - C_2 -алкіл або C_1 - C_2 -алкокси- C_1 - C_2 -алкіл.

16. Сполука формули Va або її соль, стереоізомер, таутомер або N-оксид



(Va)

25 де

R^2 означає CH_3 , R^3 означає H, R^4 означає $CH(CH_3)_2$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H; або

R^2 означає CH_3 , R^3 означає H, R^4 означає $CHFCH_3$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H; або

R^2 означає CH_3 , R^3 означає H, R^4 означає $I-CN-C_3H_4$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H; або

R^2 означає CH_3 , R^3 означає H, R^4 означає $1-C(O)NH_2-C_3H_4$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H; або

30 R^2 означає CH_3 , R^3 означає H, R^4 і R^5 разом означають $CH_2CH_2CF_2CH_2CH_2$ і R^6 означає H;

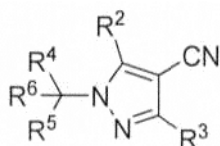
і де

R^c означає C_1 - C_4 -алкіл або арил- C_1 - C_4 -алкіл, або де R^c разом з групою $C(O)O$ утворюють соль $[C(O)O]^-NR_4^+$, $[C(O)O]^-M_a^+$ або $[C(O)O]^{1/2}M_{ea}^{2+}$, де M_a означає лужний метал і M_{ea} означає лужноземельний метал; і де замісники R на атомі азоту, незалежно один від одного, вибирають

35 з H, C_1 - C_{10} -алкілу, фенілу і феніл- C_1 - C_4 -алкілу;

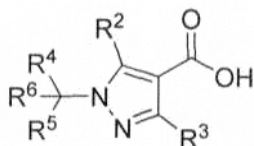
або

сполука формули Vb або її соль, стереоізомер, таутомер або N-оксид



, (Vb)

- де
 R^2 означає CH_3 , R^3 означає H , R^4 означає $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або
 R^2 означає CH_3 , R^3 означає H , R^4 означає CHFCH_3 , R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або
 R^2 означає CH_3 , R^3 означає H , R^4 означає $\text{I-CN-}\text{C}_3\text{H}_4$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або
 R^2 означає CH_3 , R^3 означає H , R^4 означає $\text{1-C(O)NH}_2\text{-}\text{C}_3\text{H}_4$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або
 R^2 означає CH_3 , R^3 означає H , R^4 і R^5 разом означають $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ і R^6 означає H .
 17. Сполука формули Vc або її соль, стереоізомер, таутомер або N-оксид



, (Vc)

- де
 R^2 означає CH_3 , R^3 означає H , R^4 означає $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або
 R^2 означає CH_3 , R^3 означає H , R^4 означає CHFCH_3 , R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або
 R^2 означає CH_3 , R^3 означає H , R^4 означає $\text{1-CN-}\text{C}_3\text{H}_4$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або
 R^2 означає CH_3 , R^3 означає H , R^4 означає $\text{1-C(O)NH}_2\text{-}\text{C}_3\text{H}_4$, R^5 означає CH_3 і R^6 означає H ; або
 R^2 означає CH_3 , R^3 означає H , R^4 і R^5 разом означають $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ і R^6 означає H .

20

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
 вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601