



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81104 (13) C2

(51) МПК

A01N 43/56 (2006.01)

C07D 231/06 (2006.01)

C07D 231/08 (2006.01)

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 231/16 (2006.01)

C07D 231/22 (2006.01)

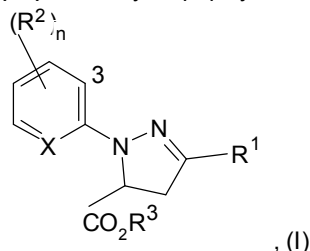
C07D 401/04 (2006.01)

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

(54) ЗАМІЩЕНІ ДИГІДРО-3-ГАЛО-1Н-ПІРАЗОЛ-5-КАРБОКСИЛАТИ ТА СПОСОБИ ЇХ ОДЕРЖАННЯ

1

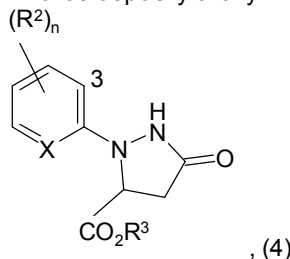
(21) 2004021086  
(22) 13.08.2002  
(24) 10.12.2007  
(86) PCT/US02/25614, 13.08.2002  
(31) 60/311,919  
(32) 13.08.2001  
(33) US  
(31) 60/341,958  
(32) 19.12.2001  
(33) US  
(31) 60/369,660  
(32) 02.04.2002  
(33) US  
(72) ФРОЙДЕНБЕРГЕР ДЖОН ГЕРБЕРТ, ЛАМ  
ДЖОРДЖ ФІЛІП, СЕЛБІ ТОМАС ПОЛ, СТІВЕНСОН  
ТОМАС МАРТІН  
(73) Е.І. ДЮ ПОН ДЕ НЕМУР ЕНД КОМПАНІ  
(56) NL 9 202 078 A, 16.06.1994  
WO 01/70671 A2, 27.09.2001  
UA 79799 C2, 15.04.2005  
(57) 1. Сполука формули I



де R<sup>1</sup> являє собою галоген;  
кожна R<sup>2</sup> являє собою незалежно C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоалкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> галоалкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> галоалкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> галоциклоалкіл, галоген, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоалкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілтіо, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілсульфініл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіламіно, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> діалкіламіно, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіламіно, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> (алкіл)циклоалкіламіно, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкілкарбоніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкоксикарбоніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>

2

алкіламінокарбоніл, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> діалкіламінокарбоніл або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> триалкілсиліл;  
R<sup>3</sup> являє собою H або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл;  
X являє собою N або CR<sup>4</sup>;  
R<sup>4</sup> являє собою H або R<sup>2</sup>; та  
n дорівнює 0-3, за умови, коли X являє собою CH,  
n дорівнює принаймні 1.  
2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що n дорівнює 1-3.  
3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R<sup>1</sup> являє собою Cl або Br; кожна R<sup>2</sup> є незалежно Cl або Br, і одна R<sup>2</sup> знаходиться у 3-положенні; і X є N.  
4. Спосіб одержання сполуки формули I, що включає обробку сполуки формули 4



де R<sup>2</sup>, X та n визначено в п. 1, а R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл, галогенуючим агентом;  
та необов'язково перетворення утвореної сполуки у сполуку, де R<sup>3</sup> являє собою H.

5. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що n дорівнює 1-3.

6. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що R<sup>1</sup> являє собою Cl або Br; кожна R<sup>2</sup> є незалежно Cl або Br і одна R<sup>2</sup> знаходиться у 3-положенні; R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл; і X є N.

7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що галогенуючим агентом є оксигалогенід фосфору або пентагалогенід фосфору.

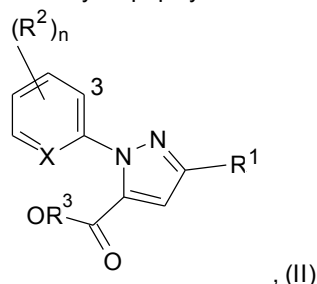
8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що його проводять за відсутності основи з використанням ацетонітрилу як розчинника.

(13) C2

(11) 81104

(19) UA

## 9. Сполука формули II



де

R<sup>1</sup> являє собою галоген;

кожна R<sup>2</sup> являє собою незалежно C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоалкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> галоалкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> галоалкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> галоциклоалкіл, галоген, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоалкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілтіо, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілсульфініл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіламіно, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> діалкіламіно, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіламіно, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> (алкіл)циклоалкіламіно, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкілкарбоніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкоксикарбоніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкіламінокарбоніл, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> діалкіламінокарбоніл або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> триалкілсиліл;

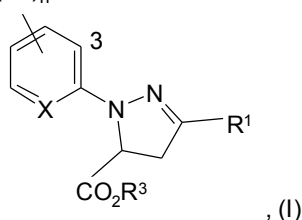
R<sup>3</sup> являє собою H або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл;X являє собою N або CR<sup>4</sup>;R<sup>4</sup> являє собою H або R<sup>2</sup>; та

n дорівнює 0-3, за умови, коли X являє собою CH, n дорівнює принаймні 1.

10. Сполука за п. 9, яка **відрізняється** тим, що n дорівнює 1-3.

11. Сполука за п. 9, яка **відрізняється** тим, що R<sup>1</sup> являє собою Cl або Br; кожна R<sup>2</sup> є незалежно Cl або Br, і одна R<sup>2</sup> знаходиться у 3-положенні; і X є N.

12. Спосіб одержання сполуки формули II за п. 9, що включає обробку сполуки формули I, де R<sup>3</sup> є C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілом,

(R<sup>2</sup>)<sub>n</sub>R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X та n визначено в п. 1,

окисником, при потребі у присутності кислоти;

та необов'язково перетворення утвореної сполуки у сполуку формули II, де R<sup>3</sup> є H.

13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що n дорівнює 1-3.

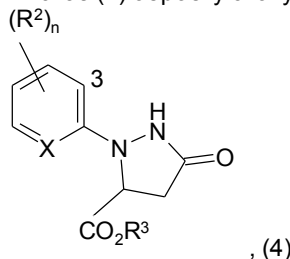
14. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що окисником є пероксид або персульфатна сіль.

15. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що X являє собою CR<sup>4</sup>; і окисником є пероксид водню.

16. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що X є N; окисником є персульфат калію; і який проводять у присутності сірчаної кислоти.

17. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що у формулі I, де R<sup>1</sup> являє собою Cl або Br, кожна R<sup>2</sup> є незалежно Cl або Br, і одна R<sup>2</sup> знаходиться у 3-положенні, R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл; і X є N.

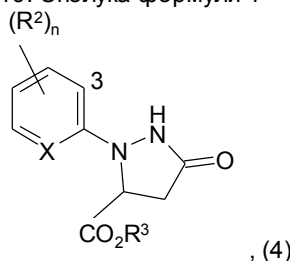
18. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що сполуку формули I одержують способом, який включає (1) обробку сполуки формули 4

де R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл,

галогенуючим агентом для одержання сполуки формули I;

(2) необов'язково перетворення утвореної в (1) сполуки у сполуку, де R<sup>3</sup> є H.

19. Сполука формули 4



де

кожна R<sup>2</sup> являє собою незалежно C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоалкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> галоалкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> галоалкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> галоциклоалкіл, галоген, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоалкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілтіо, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілсульфініл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіламіно, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> діалкіламіно, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіламіно, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> (алкіл)циклоалкіламіно, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкілкарбоніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкоксикарбоніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкіламінокарбоніл, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> діалкіламінокарбоніл або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> триалкілсиліл;

X являє собою N;

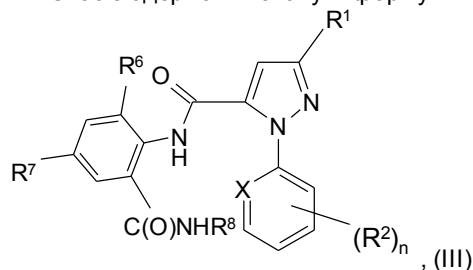
R<sup>3</sup> являє собою H або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл; і

n дорівнює 0-3, за умови, коли X являє собою CH, n дорівнює принаймні 1.

20. Сполука за п. 19, яка **відрізняється** тим, що n дорівнює 1-3.

21. Сполука за п. 19, яка **відрізняється** тим, що кожна R<sup>2</sup> являє собою незалежно Cl або Br, і одна R<sup>2</sup> знаходиться у 3-положенні.

22. Спосіб одержання сполуки формули III

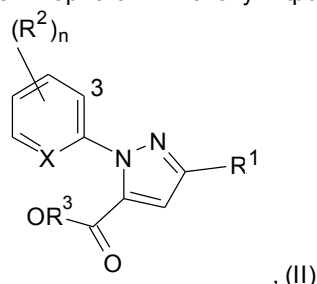


де

R<sup>1</sup> являє собою галоген;

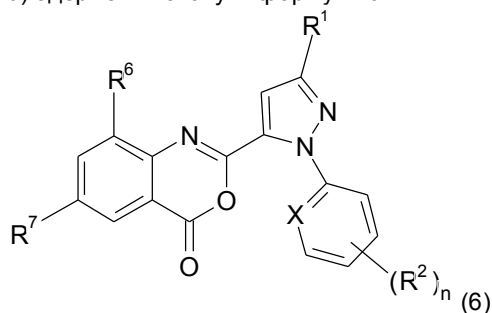
кожна R<sup>2</sup> являє собою незалежно C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоалкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> галоалкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> галоалкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> галоциклоалкіл, галоген, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галоалкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілтіо, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

алкілсульфініл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіламіно, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> діалкіламіно, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіламіно, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> (алкіл)циклоалкіламіно, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкілкарбоніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкоксикарбоніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкіламінокарбоніл, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> діалкіламінокарбоніл або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> триалкілсиліл;  
X являє собою N або CR<sup>4</sup>;  
R<sup>4</sup> являє собою H, Cl або Br;  
R<sup>6</sup> являє собою CH<sub>3</sub>, Cl або Br;  
R<sup>7</sup> являє собою F, Cl, Br, I або CF<sub>3</sub>;  
R<sup>8</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл, і  
n дорівнює 0, 1, 2 або 3; за умови, коли X являє CH, n дорівнює принаймні 1;  
з використанням сполуки формули II

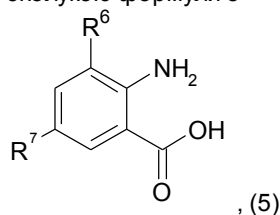


де R<sup>3</sup> являє собою H; який включає:

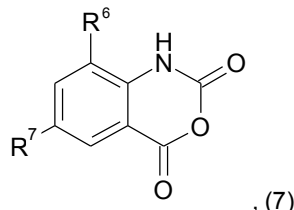
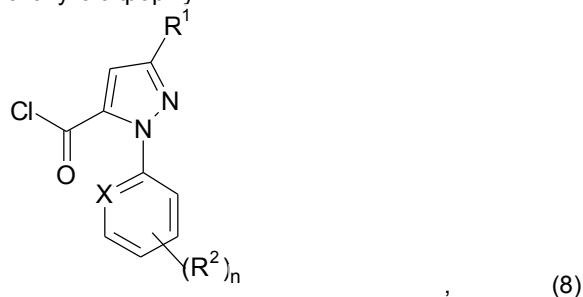
- а) одержання зазначеної сполуки формули II способом за п. 12;  
б) одержання сполуки формули 6



або шляхом і) поєднання сполуки формули II зі сполукою формули 5



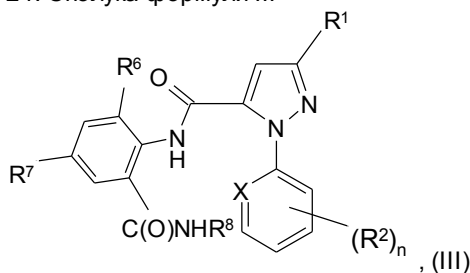
або (ii) хлорування сполуки формули II у сполуку формули 8 та поєднання сполуки формули 8 зі сполукою формули 7



та с) реагування сполуки формули 6 зі сполукою формули R<sup>8</sup>NH<sub>2</sub>.

23. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що n дорівнює 1-3.

24. Сполука формули III



де

R<sup>1</sup> являє собою Cl або Br;

n дорівнює 1;

R<sup>2</sup> являє собою Cl або Br і знаходиться в 3-положенні;

X являє собою N;

R<sup>6</sup> являє собою CH<sub>3</sub>, Cl або Br;

R<sup>7</sup> являє собою F, Cl, Br, I або CF<sub>3</sub>;

R<sup>8</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл.

Даний винахід стосується нових похідних карбонової кислоти 3-гало-1-арил заміщених дигідро-1H-піразолів та піразолів. Ці сполуки застосовуються для одержання деяких антраніламідних сполук, котрі являють інтерес як інсектициди [див., наприклад, РСТ публікацію WO 01/070671].

У [Tetrahedron Letters, 1999, 40, 2605-2606] розкрито одержання похідних 1-феніл-3-бромопіразол-5-карбонової кислоти, включаючи генерацію реакційної бромонітрилімінної проміжної

сполуки. Циклоприєднання даної проміжної сполуки до акрилового ефіру дає 1-феніл-3-бromo-2-піразолін-5-карбоксилатний ефір, котрий потім може бути підданий окисненню до потрібного 1-феніл-3-бromo-2-піразол-5-карбоксилатного ефіру. Як альтернатива, циклоприєднання до пропіолатного ефіру дає 1-феніл-3-бromo-2-піразол-5-карбоксилатний ефір безпосередньо.

У [патенті США за номером 3153654] розкрито конденсацію деяких заміщених, при потребі, арилгідразинів (де арилом є, наприклад, феніл або

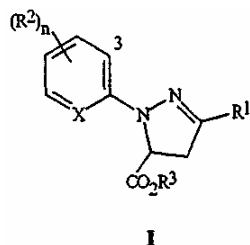
нафтил, котрі заміщені, при потребі, нижчим алкілом, нижчим алкокси або галогеном) з деякими ефірами фумарової або малеїнової кислоти з одержанням похідних 3-піразолідинон карбонової кислоти.

У неперевірених [японських патентних публікаціях за номерами 9-316055 та 9-176124] розкрито одержання похідних ефіру піразолкарбонової кислоти та піразолінових похідних, відповідно, коїрі заміщені алкілом у 1-му положенні.

[J. Med. Chem. 2001, 44, 566-578] розкриває одержання 1-(3-ціанофеніл)-3-метил-1H-піразол-5-карбонової кислоти та її застосування в одержанні інгібіторів фактора зсілості крові  $X_a$ .

Даний винахід запроваджує технологію для зручного одержання 3-гало-5-карбоксилат-1-арил-заміщених дигідро-1H-піразолів та піразолів.

Даний винахід стосується сполуки Формули I



де

$R^1$  являє собою галоген;

кожна  $R^2$  являє собою, незалежно,  $C_1$ - $C_4$  алкіл,  $C_2$ - $C_4$  алкеніл,  $C_2$ - $C_4$  алкініл,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкіл,  $C_1$ - $C_4$  галоалкіл,  $C_2$ - $C_4$  галоалкеніл,  $C_2$ - $C_4$  галоалкініл,  $C_3$ - $C_6$  галоциклоалкіл, галоген, CN, NO<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_4$  алкокси,  $C_1$ - $C_4$  галоалкокси,  $C_1$ - $C_4$  алкілтіо,  $C_1$ - $C_4$  алкілсульфініл,  $C_1$ - $C_4$  алкілсульфоніл,  $C_1$ - $C_4$  алкіламіно,  $C_2$ - $C_8$  діалкіламіно,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкіламіно,  $C_3$ - $C_6$  (алкіл)циклоалкіламіно,  $C_2$ - $C_4$  алкілкарбоніл,  $C_2$ - $C_6$  алкоксикарбоніл,  $C_2$ - $C_6$  алкіламінокарбоніл,  $C_3$ - $C_8$  діалкіламінокарбоніл або  $C_3$ - $C_6$  триалкілсиліл;

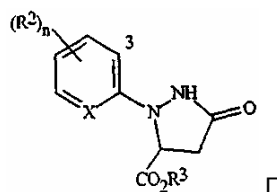
$R^3$  являє собою N або  $C_1$ - $C_4$  алкіл;

X являє собою N або  $CR^4$ ;

$R^4$  являє собою N або  $R^2$ ; та

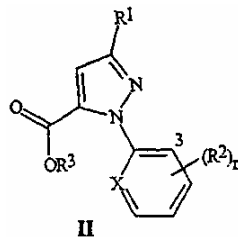
n дорівнює 0-3, за умови, коли X являє CH, n дорівнює принаймні 1.

Даний винахід стосується також способу одержання сполуки Формули I, що включає (1) обробку сполуки Формули 4



(де X,  $R^2$  та n є такими, як описано вище для Формули I, і  $R^3$  являє собою  $C_1$ - $C_4$  алкіл) галогенуючим агентом з утворенням сполуки Формули I; і при одержанні сполук Формули I, де  $R^3$  являє собою H, (2) перетворення сполуки, утвореної в (1), у сполуку, де  $R^3$  є H.

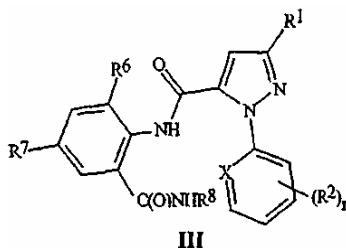
Даний винахід також стосується сполуки Формули II



де  $R^1$  являє собою галоген (і X,  $R^2$ ,  $R^3$  та n є такими, як визначено вище для Формули I), і способу одержання сполуки Формули II. Даний спосіб включає (3) обробку сполуки Формули I окисником, при потребі, у присутності кислоти з утворенням сполуки Формули II; і коли сполука Формули I, де  $R^3$  являє собою  $C_1$ - $C_4$  алкіл, використовується для приготування сполуки Формули II, де  $R^3$  є H, (4) перетворення сполуки, утвореної в (2), в сполуку Формули II, де  $R^3$  є H.

Даний винахід також запроваджує сполуки Формули 4, де X являє собою N, та їх використання у приготуванні сполук Формул I та II, де X являє собою N (і  $R^2$ ,  $R^3$  та n є такими, як визначено вище для Формули I).

Даний винахід також включає спосіб одержання сполуки Формули III,

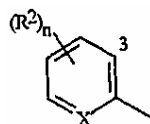


де X,  $R^1$ ,  $R^2$  та n є такими, як визначено вище для Формули II;  $R^6$  являє собою CH<sub>3</sub>, Cl або Br;  $R^7$  являє собою F, Cl, Br, I або CF<sub>3</sub>, і  $R^8$  являє собою  $C_1$ - $C_4$  алкіл, з використанням сполуки Формули II, де  $R^6$  є H. Цей спосіб характеризується приготуванням сполуки Формули II за способом, як зазначено вище.

У лиценаведеному викладі вираз "алкіл", що використовується окремо або у складних словах, таких як "алкілтіо" або "галоалкіл", включає алкіли з прямими або розгалуженими ланцюгами, такі як метил, етил, n-пропіл, i-пропіл, або різні бутилові, пентиліові чи гексилові ізомери. "Алкеніл" може включати алкени з прямими або розгалуженими ланцюгами, такі як 1-пропеніл, 2-пропеніл, та інші бутенілові, пентенілові та гексенілові ізомери. "Алкініл" також включає полієни, такі як 1,2-пропадієніл та 2,4-гексадієніл. "Алкініл" включає алкіни з прямими та розгалуженими ланцюгами, такі як 1-пропініл, 2-пропініл та різні бутінілові, пентінілові та гексінілові ізомери. "Алкініл" може також включати складові, що мають множини потрійних зв'язків, такі як 2,5-гексадіїніл. "Алкокси" включає, наприклад, метокси, етокси, n-пропілокси, ізопропілокси та різні бутокси, пентокси і гексилокси ізомери. "Алкоксиалкіл"

означає алкокси заміщення по алкілу. Приклади "алкоксиалкілу" включають  $\text{CH}_3\text{OCH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$  та  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ . "Алкілтіо" включає алкілтіо складові з розгалуженими або прямими ланцюгами, такі як метилтіо, етилтіо, і різні пропілтіо, бутилтіо, пентилтіо та гексилтіо ізомери. "Циклоалкіл" включає, наприклад, циклопропіл, цйілобутил, циклопентил та циклогексил. "Циклоалкілалкіл" вказує на алкільну групу, що заміщена циклоалкільною групою, і включає, наприклад, циклопропілметил, циклобутилметил, циклопентилпропіл та циклогексилметил. "Циклоалкіламіно" означає, що амінний азотний атом приєднаний до циклоалкільного радикалу та атому водню, і включає такі групи як циклопропіламіно, циклобутиламіно, циклопентиламіно та циклогексиламіно. "(Алкіл)циклоалкіламіно" означає циклоалкіламіну групу, де атом водню заміщений алкілрадикалом; приклади включають групи, такі як (алкіл)циклопропіламіно, (алкіл)циклобутиламіно, (алкіл)циклопентиламіно та (алкіл)циклогексиламіно. Краще, коли алкілом у (алкіл)циклоалкіламіно є  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкіл, тоді як циклоалкілом у циклоалкіламіно та (алкіл)циклоалкіламіно є  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  циклоалкіл.

Вираз "арил" у даній заявці стосується ароматичного кільця або кільцевої системи, або гетероароматичного кільця чи кільцевої системи, що, при потребі, заміщена. Вираз "ароматична кільцева система" означає цілком ненасичені карбоцикли та гетероцикли, в яких принаймні одне кільце поліциклічної кільцевої системи є ароматичним. Ароматичний вказує на те, що кожен із кільцевих атомів знаходиться суттєво в одній і тій же площині, і має р-орбіталь, перпендикулярну до площини даного кільця, і де  $(4n+2)$   $\pi$  електронів, коли  $n$  є 0 або цілим позитивним числом, зв'язані з даним кільцем згідно з правилом Гюккеля. Вираз "ароматична карбоциклічна кільцева система" включає цілком ароматичні карбоцикли та карбоцикли, у яких принаймні одне кільце поліциклічної кільцевої системи є ароматичним (наприклад, феніл та нафтил). Вираз "гетероароматичне кільце або кільцева система" включає цілком ароматичні гетероцикли та гетероцикли, у яких принаймні одне кільце поліциклічної кільцевої системи є ароматичним, і у яких принаймні один кільцевий атом не є вуглецем, і може містити 1-4 гетероатоми, що вибираються незалежно із групи, котра складається із азоту, кисню та сірки, за умови, що кожне гетероароматичне кільце містить не більше 4 азотів, не більше 2 кленів та не більше 2 сірок (де ароматичний вказує на те, що правило Гюккеля задовольняється). Зазначені гетероциклічні кільцеві системи можуть бути приєднані через наявний вуглець або азот шляхом заміщення водню на зазначених атомах вуглецю або азоту. У більш конкретному викладі, вираз "арил" стосується складової



де  $\text{R}^2$  і  $n$  є такими, як визначено вище, і "3" вказує на 3-положення для замісників на даній складовій.

Вираз "галоген", як окремо, так і у складних словах, таких як "галоалкіл", включає фтор, хлор, бром або йод. Крім того, при застосуванні у складних словах, таких як "галоалкіл", зазначений алкіл може бути частково або цілком заміщений атомами галогену, котрі можуть бути тими самими або різними. Приклади "галоалкілу" включають  $\text{F}_3\text{C}$ ,  $\text{ClCH}_2$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_2$  та  $\text{CF}_3\text{CCl}_2$ . Вирази "галоалкеніл", "галоалкініл", галоалкокси" і подібні визначаються аналогічно до виразу "галоалкіл". Приклади "галоалкенілу" включають  $(\text{Cl})_2\text{C}=\text{CHCH}_2$  та  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$ . Приклади "галоалкокси" включають  $\text{CF}_3\text{O}$ ,  $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{HCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$  та  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ .

Приклади "алкілкарбонілу" включають  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  та  $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ . Приклади "алкоксикарбонілу" включають  $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{O})$  та різні бутокси- або пентоксикарбонільні ізомери. Вирази "алкіламінокарбоніл" та "діалкіламінокарбоніл" включають, наприклад,  $\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})$  та  $(\text{CH}_3)_2\text{NC}(=\text{O})$ .

Загальна кількість вуглецевих атомів у групі замісника вказується префіксом- " $\text{C}_i\text{-C}_j$ ", де  $i$  та  $j$  дорівнюють 1-8. Наприклад,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  алкілсульфоніл відповідає сполукам від метилсульфонілу до пропілсульфонілу. У вищезазначеному викладі, коли сполука Формули I містить гетероароматичне кільце, всі замісники приєднані до даного кільця через наявний вуглець або азот шляхом заміщення водню на зазначених атомах вуглецю чи азоту.

Коли група містить замісника, який може бути воднем, наприклад,  $\text{R}^4$ , тоді, якщо цей замісник береться як водень, вважається, що це еквівалентно тому, що зазначена група незаміщена.

Деякі сполуки даного винаходу можуть існувати як один або більше стереоізомерів. Різні стереоізомери включають енантіомери, діастереомери, атропоізомери та геометричні ізомери. Фахівцеві у даній галузі зрозуміло, що один стереоізомер може бути більш активним та/або може виявляти сприятливі ефекти, коли його відносна кількість перевищує кількість інших стереоізомерів, або коли він відокремлений від інших стереоізомерів. Крім того, фахівцеві відомі способи відокремлення, збагачення та/або селективного одержання зазначених стереоізомерів.

Відповідно, сполуки даного винаходу можуть бути присутніми як суміш стереоізомерів, окремі стереоізомери або як оптично активна форма.

Кращими у плані вартості, легкості синтезу та/або найбільшої придатності є:

Перевага 1. Сполуки Формули I, де

$R^1$  являє собою Cl або Br;  
кожна  $R^2$  є, незалежно, Cl або Br, і одна  $R^2$   
знаходиться у третьому положенні; і X є N.

Перевага 2. Сполуки Формули I, де

$R^1$  являє собою Cl або Br;

X є N; та

n дорівнює 0.

Заслугують на увагу сполуки Формули I  
(включаючи, але не обмежуючись Перевагою 1),  
де n дорівнює 1-3.

Перевага 3. Сполуки Формули 2, де  
X є N.

Перевага 4. Сполуки Формули II, де

$R^1$  являє собою Cl або Br;

кожна  $R^2$  є, незалежно, Cl або Br, і одна  $R^2$   
знаходиться у третьому положенні; і X є N.

Перевага 5. Сполуки Формули II, де

$R^1$  являє собою Cl або Br;

X є N; та n дорівнює 0.

Заслугують на увагу сполуки Формули II  
(включаючи, але не обмежуючись Перевагою 3 та  
Перевагою 4), де n дорівнює 1-3.

Перевага 6. Сполуки Формули 4 (де  $R^3$  являє  
собою  $C_1-C_4$  алкіл), де кожна  $R^2$  є, незалежно, Cl  
або Br, і одна  $R^2$  знаходиться у 3-положенні.

Перевага 7. Сполуки Формули 4 (де  $R^3$  являє  
собою  $C_1-C_4$  алкіл), де

X є N; і

n дорівнює 0.

Заслугують на увагу сполуки Формули 4 (де  
 $R^3$  являє собою  $C_1-C_4$  алкіл), включаючи, але не  
обмежуючись Перевагою 6, де n дорівнює 1-3.

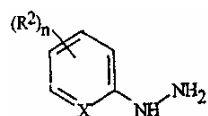
3-положення ідентифіковане як цифра "3", що  
зображена на арильній складовій, включеній у  
Формулу I, Формулу II та Формулу 4 вище.

Заслугують на увагу сполуки Формули II, у  
яких, коли  $R^1$  являє собою Cl або Br, n дорівнює 1,  
і  $R^2$ , що вибрана із Cl або Br, знаходиться у 3-  
положенні; тоді X є N. Включені сполуки, де n  
дорівнює 1-3.

Заслугують на увагу сполуки Формули II, у  
яких, коли  $R^1$  являє собою Cl або Br, n дорівнює 1,  
і  $R^2$ , що вибрана із Cl або Br, знаходиться у 3-  
положенні; тоді X є  $CR^4$ . Включені сполуки, де n  
дорівнює 1-3.

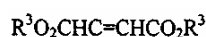
Способами, яким віддається перевага, є ті, що  
включають розглянуті вище сполуки, яким  
віддається перевага. Способи, які заслуговують на  
увагу, включають розглянуті вище сполуки, котрі  
заслугують на увагу. Особливої уваги  
заслугує спосіб одержання сполуки Формули I,  
де n дорівнює 1-3; і спосіб одержання сполуки  
Формули II, де n дорівнює 1-3.

Ступеневий процес одержання сполук  
Формули I та Формули II, що запроваджений у  
даному винаході, включає (а) обробку сполуки  
Формули 2



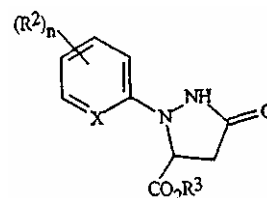
2

сполукою Формули 3



3

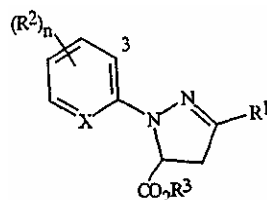
де  $R^3$  являє собою  $C_1-C_4$  алкіл,  
у присутності основи, з одержанням сполуки  
Формули 4



4

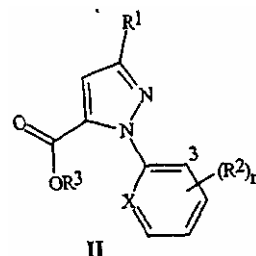
де X,  $R^2$  та n є такими, як визначено вище, і  $R^3$   
є N або  $C_1-C_4$  алкілом.

Потім сполука Формули 4, де  $R^3$  є  $C_1-C_4$   
алкілом, може бути (1) оброблена галогенуючим  
агентом з одержанням сполуки Формули I; і коли  
одержують сполуки Формули I, де  $R^3$  є H, (2)  
перетворюють сполуку, утворену в (1), у сполуку,  
де  $R^3$  є H.



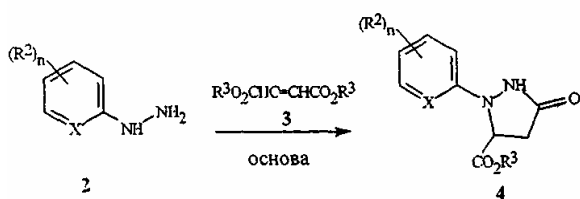
I

Потім сполука Формули I, що одержана у (1)  
або (2), може бути (3) оброблена окисником, при  
потребі, у присутності кислоти з одержанням  
сполуки Формули II; і коли сполуки Формули I, де  
 $R^3$  є  $C_1-C_4$  алкілом, використовують для  
одержання сполук Формули II, де  $R^3$  є H, (4)  
перетворюють сполуку, утворену в (3), у сполуку  
Формули II, де  $R^3$  є H.



II

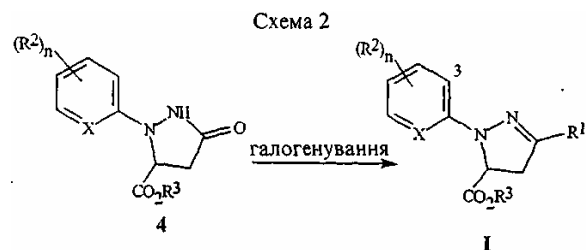
Схема I ілюструє стадію (а).



На стадії (а) сполуку Формули (2) обробляють сполукою Формули (3), де  $R^3$  є  $C_1$ - $C_4$  алкілом (можуть бути використані ефіри фумарової або малеїнової кислот, або їх суміш) у присутності основи та розчинника. Основою є, типово, металалкоксидна сіль, така як натрій метоксид, калій метоксид, натрій етоксид, калій етоксид, калій трет-бутоксид, літій трет-бутоксид і таке подібне. Відносно сполуки Формули 2 слід використовувати більше 0,5 еквівалента основи, краще, від 0,9 до 1,3 еквівалента. Слід використовувати більше 1,0 еквівалента сполуки Формули 3, краще, від 1,0 до 1,3 еквівалента. Можуть застосовуватись полярні протонні та полярні апротонні органічні розчинники, такі як спирти, ацетонітрил, тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид і таке подібне. Перевага віддається спиртам, таким як метанол та етанол. Найкраще, коли спирт береться той самий, що утворює ефір фумарової або малеїнової кислот та алкоксидну основу. Дану реакцію звичайно проводять шляхом змішування сполуки Формули 2 та основи у даному розчиннику. Потім дану суміш нагрівають або охолоджують до потрібної температури, і сполуку Формули 3 додають протягом деякого часу. Звичайно температури реакції складають від  $0^\circ C$  до точки кипіння використаного розчинника. Дана реакція може проводитись під тиском, що перевищує атмосферний, з метою підвищення точки кипіння даного розчинника. Загалом, перевага віддається температурам від приблизно  $30$  до  $90^\circ C$ . Швидкість додавання може бути настільки великою, наскільки дозволяє теплопередача. Типовий час додавання складає від 1 хвилини до 2 годин. Оптимальна температура реакції та час додавання варіюють у залежності від ідентичності сполук Формули 2 та Формули 3. Після додавання реакційну суміш можна витримувати протягом деякого часу при температурі реакції. У залежності від температури реакції потрібний час витримки може варіювати від 0 до 2 годин. Типові терміни витримки складають від 10 до 60 хвилин. Потім дана реакційна маса може бути підкислена шляхом додавання органічної кислоти, такої як оцтова кислота і таке подібне, або неорганічної кислоти, такої як соляна, сірчана кислота і таке подібне. У залежності від умов реакції та засобів виділення можна одержати сполуки Формули 4, де  $R^3$  є H, або сполуки Формули 4, де  $R^3$  є  $C_1$ - $C_4$  алкілом. Наприклад, сполука Формули 4, де  $R^3$  є  $C_1$ - $C_4$  алкілом, може бути гідролізована *in situ* у сполуку Формули 4, де  $R^3$  є H, коли у даній реакційній суміші присутня вода. Сполуки Формули 4, де  $R^3$  є H, можуть бути легко трансформовані у сполуки Формули 4, де  $R^3$  є  $C_1$ - $C_4$  алкілом, з використанням добре відомих у даній галузі

засобів етерифікації. Перевага віддається сполукам Формули 4, де  $R^3$  є  $C_1$ - $C_4$  алкілом. Потрібний продукт, сполука Формули 4, може бути виділений за допомогою способів, що добре відомі фахівцям у даній галузі, таких як кристалізація, екстракція або дистиляція.

На стадії (1), як показано на Схемі 2, сполуку Формули 4 обробляють галогенуючим агентом звичайно у присутності розчинника. Галогенуючі реагенти, що можуть використовуватись, включають оксигалогеніди фосфору, тригалогеніди фосфору, пентагалогеніди фосфору, тіонілхлорид, диалотриалкілфосфорани, диалодифенілфосфорани, оксалілхлорид та фосген. Перевага віддається оксигалогенідам фосфору та пентагалогенідам фосфору. Для досягнення повного перетворення слід використовувати принаймні 0,33 еквівалента оксигалогеніду фосфору відносно сполуки Формули 4, краще, від 0,33 до 1,2 еквівалента. Для досягнення повного перетворення слід використовувати принаймні 0,20 еквівалентів пентагалогеніду фосфору відносно сполуки Формули 4, краще, від приблизно 0,20 до 1,0 еквівалента. Для даної реакції перевага віддається сполукам Формули 4, де  $R^3$  є  $C_1$ - $C_4$  алкілом.



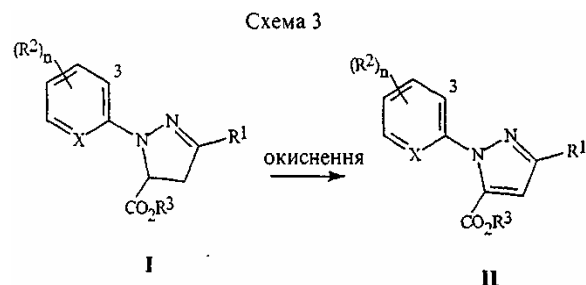
Типові розчинники для зазначеного галогенування включають галогеновані алкани, такі як дихлорометан, хлороформ, хлоробутан і таке подібне, ароматичні розчинники, такі як бензол, ксилол, хлорбензол і таке подібне, ефіри, такі як тетрагідрофуран, р-діоксан, діетиловий ефір і таке подібне, та полярні апротонні розчинники, такі як ацетонітрил, N,N-диметилформамід і таке подібне. При потребі, можуть додаватись такі органічні основи як триетиламін, піридин, N,N-диметилаланін або подібні. Може також додаватись каталізатор, такий як N,N-диметилформамід. Перевага віддається процесу, де розчинником виступає ацетонітрил, і основа відсутня. Типовим є те, що коли як розчинник використовується ацетонітрил, не потрібні ані основа ані каталізатор. Перевага віддається процесу, де сполуку Формули 4 перемішують в ацетонітрилі. Потім протягом зручного часу додають галогенуючий агент, і дану суміш витримують при потрібній температурі до завершення реакції. Типова температура реакції - від  $20^\circ C$  до температури кипіння ацетонітрилу, і тривалість реакції типово складає менше 2 годин. Потім дану реакційну масу нейтралізують неорганічною основою, такою як бікарбонат натрію, гідроксид натрію і таке подібне, або

органічною основою, такою як ацетат натрію. Потрібний продукт, сполуку Формули I, можна виділяти з використанням способів, що відомі фахівцям у даній галузі, включаючи кристалізацію, екстракцію та дистиляцію.

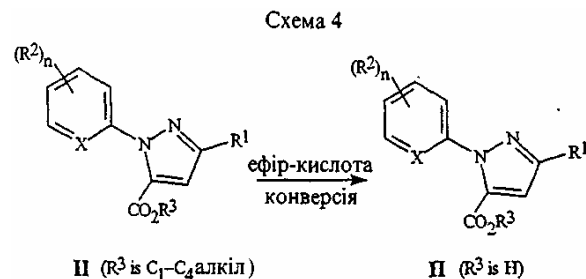
На стадії (2) сполука Формули I, де  $R^3$  є  $C_1$ - $C_4$  алкілом, ефір, може бути гідролізована у сполуку Формули I, де  $R^3$  є H, карбонову кислоту. Гідроліз може бути каталізований кислотами, металічними іонами та ферментами. Прикладом кислоти, що може бути застосована для каталізування гідролізу, зазначають йодотриметилсилан [див. *Advanced Organic Chemistry, Third Ed.*, Jerry March, John Wiley & Sons, Inc. New York, 1985, p.p.334-338, де подано огляд способів]. Гідролітичні способи, що каталізуються основами, не рекомендуються для гідролізу сполук Формули I і можуть призвести до розкладу. Карбонова кислота може бути виділена з використанням способів, що відомі фахівцям у даній галузі, включаючи кристалізацію, екстракцію та дистиляцію.

На стадії (3), як показано на Схемі 3, сполуку Формули I обробляють окисником, при потребі, у присутності кислоти. Як вихідний матеріал для стадії (3) перевага віддається сполуці Формули I, де  $R^3$  є  $C_1$ - $C_4$  алкілом (тобто, продукт стадії (1), якому віддається перевага, є кращим як вихідний матеріал для стадії (3)). Зазначеним окисником можуть слугувати пероксид водню, органічні перокси, персульфат калію, персульфат натрію, персульфат амонію, моноперсульфат калію (наприклад, Охоне®) або перманганат калію. Для досягнення повного перетворення слід застосовувати принаймні один еквівалент окисника відносно сполуки Формули I, краще, від приблизно одного до двох еквівалентів. Це окиснення типово проводиться у присутності розчинника. Таким розчинником може слугувати ефір, такий як тетрагідрофуран, р-діоксан і таке подібне, органічний ефір, такий як етилацетат, диметилкарбонат і таке подібне, або полярний апротонний органічний розчинник, такий як N,N-диметилформамід, ацетонітрил і таке подібне. Кислоти, що придатні для використання на стадії окиснення, включають неорганічні кислоти, такі як сірчана кислота, фосфорна кислота і таке подібне, органічні кислоти, такі як оцтова кислота, бензойна кислота і таке подібне. При використанні кислоти її кількість має бути більше 0,1 еквівалента відносно сполуки Формули I. Для досягнення повного перетворення може використовуватись від одного до п'яти еквівалентів кислоти. Для сполук Формули I, де X є  $CR^2$ , перевага віддається такому окиснику як пероксид водню, і краще, коли окиснення проводиться за умов відсутності кислоти. Для сполук Формули I, де X є N, перевага віддається такому окиснику як персульфат калію, і краще, коли окиснення проводиться у присутності сірчаної кислоти. Дана реакція може проводитись шляхом перемішування сполуки Формули I у потрібному розчиннику та, коли застосовується, кислоті. Потім при зручній швидкості може додаватись окисник. Температура реакції звичайно варіює від низької, близько  $0^\circ C$ , до точки кипіння даного розчинника, щоб досягти прийнятної тривалості реакції до її завершення, краще, менше 8 годин. Потрібний

продукт, сполука Формули II, де  $R^3$  є  $C_1$ - $C_4$  алкілом, може бути виділений з використанням способів, що відомі фахівцям у даній галузі, включаючи кристалізацію, екстракцію та дистиляцію.



На стадії (4), як показано на Схемі 4, сполука Формули II, де  $R^3$  є  $C_1$ - $C_4$  алкілом, ефір, може бути перетворена у сполуку Формули II, де  $R^3$  є H, карбонову кислоту. Способи для перетворення ефірів у карбонові кислоти добре відомі фахівцям у даній галузі. Сполуки Формули II ( $R^3$  є  $C_1$ - $C_4$  алкілом) можуть бути перетворені у сполуки Формули II ( $R^3$  є H) з використанням множини способів, включаючи нуклеофільне розщеплення за безводних умов, або з використанням гідролітичних методів, включаючи використання як кислот, так і основ [див. T.W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, pp.224-269, де подано огляд способів]. Для способу Схеми 4 перевага віддається каталізованим основою гідролітичним способам. Придатні основи включають лужні метали (такі як гідроксиди літію, натрію або калію). Наприклад, даний ефір може бути розчинений у суміші води та спирту, такого як етанол. Після обробки гідроксидом натрію або гідроксидом калію даний ефір піддається омиленню з утворенням натрієвої або калієвої солі даної карбонової кислоти. Підкислення сильною кислотою, такою як соляна кислота або сірчана кислота, дає карбонову кислоту. Карбонова кислота може бути виділена з використанням методів, що відомі фахівцям у даній галузі, включаючи кристалізацію, екстракцію та дистиляцію.



Слід зазначити, що деякі сполуки Формули I, де  $R^1$  являє собою галоген, можуть бути одержані з інших сполук Формули I, де  $R^1$  є іншим галогеном або являє собою сульфонатну групу, таку як р-толуолсульфонат, бензолсульфонат та метансульфонат. Наприклад, сполука Формули I, де  $R^1$  являє собою Br, може бути одержана



шляхом обробки бромистим воднем відповідної сполуки Формули I, де  $R^1$  являє собою Cl або p-толуолсульфонат. Дана реакція проводиться у придатному розчиннику, такому як дихлорометан, дихлорометан або ацетонітрил. Дана реакція може бути проведена при атмосферному або близькому до нього тиску, або при тиску, що перевищує атмосферний, в автоклаві. Коли  $R^1$  у вихідній сполуці Формули I являє собою галоген, такий як Cl, краще, коли дана реакція проводиться у такий спосіб, що галогеноводень, утворений в результаті реакції, вилучається шляхом барботування або за допомогою інших придатних методів. Дана реакція може проводитись при температурах від приблизно 0°C до 100°C, найбільш зручно при температурі навколишнього середовища (наприклад, від 10 до 40°C), і ще краще, при температурах від приблизно 20 до 30°C. Додаток кислотно каталізатора Льюїса (наприклад, триброміду алюмінію для одержання сполуки Формули I, де  $R^1$  є Br) може полегшити протікання даної реакції. Продукт Формули I виділяють за допомогою звичайних методів, що відомі фахівцям у даній галузі, включаючи екстракцію, дистиляцію та кристалізацію.

Вихідні сполуки Формули I, де  $R^1$  являє собою галоген, можуть бути одержані як вже показано на Схемі 2. Вихідні сполуки Формули I, де  $R^1$  являє собою сульфонатну групу, можуть бути одержані у схожий спосіб із відповідних сполук Формули 4 з використанням стандартних методів, таких як обробка сульфонілхлоридом (наприклад, p-толуолсульфонілхлоридом) та основою, такою як третинний амін (наприклад, триетиламін), у придатному розчиннику, такому як дихлорометан.

Без додаткових уточнень, можна вважати, що фахівець у даній галузі, використовуючи попередній опис, може застосувати даний винахід у самому повному обсязі. Тому наступні Приклади мають лише ілюстративний характер і не обмежують ніяким чином даний винахід. Необов'язково, щоб вихідний матеріал для наступних Прикладів одержувався з використанням препаративних методів, що описані в інших Прикладах. Під відсотками маються на думці вагові відсотки, за виключенням сумішей розчинників для хроматографії або коли є спеціальне застереження. Якщо нема спеціального застереження, частини та відсотки для сумішей розчинників для хроматографії подані в об'ємних відсотках.  $^1\text{H}$  ЯМР спектри подані у  $\text{млн.}^{-1}$  відносно нижньої енергетичної границі тетраметилсилану; "s" означає синглет, "d" означає дублет, "t" означає триплет, "q" означає кuartет, "t" означає мультиплет, "dd" означає дублет дублетів, "dt" означає дублет триплетів, та "br s" означає широкий синглет.

#### Приклад 1

Одержання етил 5-оксо-2-феніл-3-піразолідинкарбоксилату (альтернативна назва етил 1-феніл-3-піразолідин-5-карбоксилат) з використанням діетилмалеату

У 300-мл чотиригорлу колбу, обладнану механічною мішалкою, термометром, краплинною лійкою, зворотним холодильником та трубкою для введення азоту, завантажували 80мл абсолютного

етанолу, 80,0мл (0,214моль) 21% етоксиду натрію в етанолі та 20,0мл (0,203моль) фенілгідразину. Оранжевий розчин обробляли по краплях 40,0мл (0,247моль) діетилмалеату протягом приблизно 18 хвилин. За перші п'ять хвилин уведення температура реакційної маси зросла від 25 до 38°C. Для обмеження температури реакції у межах 38-42°C подальше введення проводилось з періодичним використанням водяної бані. Утворений в результаті оранжево-червоний розчин витримували за умов навколишнього середовища протягом 30 хвилин. Потім він був уведений у ділільну лійку, що містила 20,0мл (0,349моль) льодяної оцтової кислоти та 700мл води. Дану суміш екстрагували 250мл дихлорометану. Даний екстракт осушували над сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували на роторному випарнику. Утворене в результаті жовто-чорне масло (52,7г) розводили 100мл ефіру, після чого кристалізація даного продукту була досить швидкою, щоб зумовити м'яке кипіння. Суспензію витримували протягом 2 годин за умов навколишнього середовища. Потім її охолоджували до приблизно 0°C. Продукт виділяли методом фільтрування, промивали 2×20мл холодного ефіру і потім висушували на фільтрі у повітряному середовищі. Отриманий продукт складався із 29,1г (61%) висококристалічного білого порошку.  $^1\text{H}$  ЯМР не виявив наявності значних домішок. Фільтрат концентрували до 20,8г коричневого масла. Аналіз даного масла виявив присутність додаткових 6,4г (13%) потрібного продукту. Отже, загальний вихід реакції складав 74%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,25 (s, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,00 (t, 1H), 4,61 (dd, 1H), 4,21 (q, 2H), 2,95 (dd, 1H), 1,25 (t, 3H).

#### Приклад 2

Одержання етил 5-оксо-2-феніл-3-піразолідинкарбоксилату (альтернативна назва етил 1-феніл-3-піразолідин-5-карбоксилат) з використанням діетилфумарату

У 500-мл чотиригорлу колбу, обладнану механічною мішалкою, термометром, крапельною лійкою, зворотним холодильником та трубкою для введення азоту, завантажували 150мл абсолютного етанолу, 15,0г (0,212моль) 96% етоксиду натрію в етанолі та 20,0мл (0,203моль) фенілгідразину. Дану оранжеву суміш обробляли по краплях 40,0мл (0,247моль) діетилфумарату протягом 75 хвилин. Під час уведення температура реакційної маси зросла від 28 до 37°C, і кінцева температура складала 32°C. Утворений в результаті дещо каламутний оранжевий розчин витримували за умов навколишнього середовища протягом 135 хвилин. Потім реакційну суміш виливали у ділільну лійку, що містила 15,0мл (0,262моль) льодяної оцтової кислоти та 700мл води. Дану суміш екстрагували 150мл дихлорометану. Даний екстракт осушували над сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували на роторному випарнику. Утворене в результаті коричнево-жовте масло (41,3г) розводили 100мл ефіру. Додавали кілька затравочних кристалів. Дану суміш витримували протягом 30 хвилин за умов навколишнього

середовища. Потім її охолоджували до 0°C. Продукт виділяли методом фільтрування, промивали 2×20мл холодного ефіру і потім висушували на фільтрі у повітряному середовищі протягом приблизно 15 хвилин. Даний продукт складався із 9,5г (20%) висококристалічного білого порошку. <sup>1</sup>H ЯМР не виявив наявності значних домішок. Фільтрат концентрували до 31г коричневого масла. Аналіз даного масла виявив присутність додаткових 7,8г (16%) потрібного продукту. Отже, загальний вихід реакції складав 36%.

#### Приклад 3

Одержання етил 5-оксо-2-(2-піридиніл)-3-піразолідинкарбоксилату (альтернативна назва етил 1-(2-піридиніл)-3-піразолідинон-5-карбоксилат)

У 200-мл чотиригорлу колбу, обладнану механічною мішалкою, термометром, крапельною лійкою, зворотним холодильником та трубкою для введення азоту, завантажували 18мл абсолютного етанолу, 18,0мл (0,0482моль) 21% етоксиду натрію в етанолі, та 5,00г (0,0458моль) 2-гідразінопіридину. Даний розчин нагрівали до 34°C. Потім його обробляли по краплях 9,0мл (0,056моль) діетилмалеату протягом 20 хвилин. Температура даної реакційної маси під час уведення зростає максимально до 48°C. Утворений в результаті оранжевий розчин витримували за умов навколишнього середовища протягом 85 хвилин. Потім його виливали у ділильну лійку, що містила 4,0мл (0,070моль) льодяної оцтової кислоти та 300мл води. Дану суміш екстрагували 2×50мл дихлорометану. Даний екстракт осушували над сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували на роторному випарнику. Утворене в результаті оранжеве масло (10,7г) піддавали флешхроматографії на колонці із 200г силікагелю з використанням 4% метанолу у хлороформі як елюенту (50мл фракції). Фракції 9-12 випарювали на роторному випарнику з одержанням 3,00г оранжевого масла, котре містило 77% потрібного продукту, 15% хлороформу та 8% діетил 2-етоксибутандіоату. Фракції 13-17 концентрували з одержанням 4,75г оранжево-жовтого масла, що містило 94% потрібного продукту та 6% хлороформу. Фракції 18-21 концентрували з одержанням 1,51г оливково-зеленого масла, котре містило 80% потрібного продукту та 20% хлороформу. Загальний вихід потрібного продукту складав 8,0г (74%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,68 (br, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 6,90 (m, 2H), 5,33 (dd, 1H), 4,17 (q, 2H), 3,05 (dd, 1H), 2,48 (dd, 1H), 1,21 (t, 3H).

#### Приклад 4

Одержання етил 2-(2-хлорофеніл)-5-оксо-3-піразолідинкарбоксилату (альтернативна назва етил 1-(2-хлорофеніл)-3-піразолідинон-5-карбоксилат)

У 250-мл чотиригорлу колбу, обладнану механічною мішалкою, термометром, крапельною лійкою, зворотним холодильником та трубкою для введення азоту, завантажували 40мл абсолютного етанолу, 40,0мл (0,107моль) 21% етоксиду натрію в етанолі та 14,5г (0,102моль) (2-

хлорофеніл)гідразину. Даний пурпуровий розчин нагрівали до 35°C. Потім його обробляли по краплях 19,0мл (0,117моль) діетилмалеату протягом приблизно 23 хвилин. Для обмеження температури реакції у межах 35-40°C введення проводилось з періодичним використанням водяної/льодяної бані. Дану реакційну суміш витримували при цій температурі протягом 30 хвилин. Потім вона була введена у ділильну лійку, що містила 10,0мл (0,175моль) льодяної оцтової кислоти та 400мл води. Дану суміш екстрагували 2×100мл дихлорометану. Даний екстракт осушували над сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували на роторному випарнику. Утворене в результаті темно-коричнєве масло (31,0г) кристалізувалось при витримці. Даний матеріал суспендували у 100мл ефіру, і суспензію перемішували протягом приблизно 1 години. Продукт виділяли фільтрацією, промивали 50мл ефіру і потім висушували протягом ночі при кімнатній температурі під вакуумом. Отриманий продукт складався із 12,5г (46%) кристалічного порошку. <sup>1</sup>H ЯМР не виявив наявності значних домішок. Фільтрат концентрували до 16,3г коричневого масла. Аналіз даного масла виявив присутність додаткових 6,7г (25%) потрібного продукту. Отже, загальний вихід реакції складав 71%.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,14 (s, 1H), 7,47 (6, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,19 (q, 2H), 3,07 (dd, 1H), 2,29 (d, 1H), 1,22 (t, 3H).

#### Приклад 5

Одержання етил 2-(3-хлоро-2-піридиніл)-5-оксо-3-піразолідинкарбоксилату (альтернативна назва етил 1-(3-хлоро-2-піридиніл)-3-піразолідинон-5-карбоксилат)

У 2-л чотиригорлу колбу, обладнану механічною мішалкою, термометром, крапельною лійкою, зворотним холодильником та трубкою для введення азоту, завантажували 250мл абсолютного етанолу та 190мл (0,504моль) 21% етоксиду натрію в етанолі. Дану суміш нагрівали зі зворотним холодильником при температурі приблизно 83°C. Потім її обробляли 68,0г (0,474моль) 3-хлоро-2(1H)-придинон гідразоном (альтернативна назва 3-хлоро-2-гідразінопіридин). Дану суміш піддавали повторному нагріванню зі зворотним холодильником протягом 5 хвилин. Потім жовту суспензію обробляли по краплях 88,0мл (0,544моль) діетилмалеату протягом 5 хвилин. Під час уведення швидкість кипіння помітно зростала. По завершенню додавання весь вихідний матеріал розчинився. Утворений в результаті оранжево-червоний розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 10 хвилин. Після охолодження до 65°C реакційну суміш обробляли 50,0мл (0,873моль) льодяної оцтової кислоти. Утворився осад. Дану суміш розводили 650мл води, після чого зазначений осад розчинився. Оранжевий розчин охолоджували на льодяній бані. Продукт почав осаджуватись при 28°C. Суспензію витримували при температурі приблизно 2°C протягом 2 годин. Даний продукт виділяли шляхом фільтрації, промивали 3×50мл 40% водного етанолу і потім висушували на

фільтрі у повітряному середовищі протягом приблизно 1 години. Даний продукт складався із 70,3г (55%) висококристалічного світло-оранжевого порошку.  $^1\text{H}$  ЯМР не виявив наявності значних домішок.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,18 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,20 (q, 2H), 2,91 (dd, 1H), 2,35 (d, 1H), 1,22 (t, 3H).

#### Приклад 6

Одержання етил 3-хлоро-4,5-дихлоро-1-феніл-1Н-піразол-5-карбоксилату (альтернативна назва етил 1-феніл-3-хлоро-2-піразолін-5-карбоксилат)

#### Приклад 6А

Застосування оксихлориду фосфору в ацетонітрилі за відсутності основи

У 500-мл чотиригорлу колбу, обладнану механічною мішалкою, термометром, крапельною лійкою, зворотним холодильником та трубкою для введення азоту, завантажували 150мл ацетонітрилу, 25,0г (0,107моль) етил 5-оксо-2-феніл-3-піразолідинкарбоксилату та 11,0мл (0,18моль) оксихлориду фосфору. Світло-жовтий розчин нагрівали до 78-80°C протягом 45 хвилин. Після охолодження до 54°C утворену в результаті суміш глибокого синьо-зеленого кольору обробляли по краплях розчином 25,0г (0,298моль) бікарбонату натрію у 250мл води. Підчас уведення протягом 15 хвилин відокремлювалось оранжеве масло. Після перемішування протягом 5 хвилин величина рН даної суміші складала близько 1. Протягом приблизно 3 хвилин додавали ще 10,0г (0,119моль) бікарбонату натрію у вигляді твердої речовини, в результаті чого кінцева величина рН складала близько 6. Дану суміш розводили 400мл води, в результаті чого оранжеве масло кристалізувалось. Утворену кристалічну масу подрібнювали за допомогою шпателя. Продукт виділяли фільтрацією, промивали 4x100мл води і потім висушували на фільтрі у повітряному середовищі протягом приблизно 2 годин. Отриманий продукт складався із 24,5г (91%) пушистого кристалічного порошку світло-жовтого кольору. Будь-яких суттєвих домішок  $^1\text{H}$  ЯМР не виявив.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,74 (t, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,83 (t, 1H), 5,02 (dd, 1H), 4,14 (q, 2H), 3,68 (dd, 1H), 3,34 (d, 1H), 1,16 (t, 3H).

#### Приклад 6В

Застосування оксихлориду фосфору у хлороформі за відсутності основи

У 100-мл двогорлу колбу, обладнану механічною мішалкою, термометром, крапельною лійкою, зворотним холодильником та трубкою для введення азоту, завантажували 50мл хлороформу, 5,00г (0,0213моль) етил-5-оксо-2-феніл-3-піразолідинкарбоксилату, 2,10мл (0,0225моль) оксихлориду фосфору та 2 краплі N,N-диметилформаміду. Червоно-оранжевий розчин нагрівали зі зворотним холодильником при 64°C протягом 60 хвилин. Утворену в результаті суміш, жовто-коричневу рідину та тверду смолисту речовину глибокого зеленого кольору, піддавали нагріванню зі зворотним холодильником протягом 140 хвилин. Потім її розводили 100мл дихлорометану і переносили у ділільну лійку. Даний розчин промивали два рази 50мл 6%

водного розчину бікарбонату натрію. Органічний шар осушували над сульфатом магнію, фільтрували, потім концентрували на роторному випарнику. Неочищений продукт складався із 1,50г оранжевого масла, яке кристалізувалось при витримці. Аналіз даного неочищеного продукту методом  $^1\text{H}$  ЯМР показав, що він складається із 65% потрібного продукту та 35% вихідного матеріалу. Тому вихід потрібного продукту складав приблизно 18%.

#### Приклад 6С

Застосування оксихлориду фосфору у хлороформі у присутності триетиламіну

У 100-мл двогорлу колбу, обладнану магнітною мішалкою, термометром, зворотним холодильником та трубкою для введення азоту, завантажували 20мл хлороформу, 2,00г (0,00854моль) етил 5-оксо-2-феніл-3-піразолідинкарбоксилату, 1,30мл (0,00933моль) триетиламіну, 2 краплі N,N-диметилформаміду та 0,0850мл (0,00912моль) 21% оксихлориду фосфору. При додаванні оксихлориду фосфору зразу ж розпочиналась енергійна реакція. Дану суміш нагрівали зі зворотним холодильником при 64°C протягом 25 хвилин. Утворений в результаті жовтий розчин розводили 50мл води і потім обробляли 3,0г (0,036моль) твердого бікарбонату натрію. Двофазову суміш перемішували протягом 50 хвилин за умов навколишнього середовища. Потім її переносили до ділільної лійки та розводили 100мл дихлорометану. Органічний шар відокремлювали і потім промивали послідовно 50мл 5,5% водним розчином соляної кислоти та 50мл 3,8% водним розчином карбонату натрію. Промитий органічний шар осушували над сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували на роторному випарнику. Неочищений продукт складався із 1,90г жовтого масла, котре кристалізувалось при витримці. Аналіз зазначеного неочищеного продукту методом  $^1\text{H}$  ЯМР показав, що він містить близько 94% потрібного продукту, 2% вихідного матеріалу та 2% неідентифікованих домішок. Тому вихід потрібного продукту складав близько 83%.

#### Приклад 7

Одержання етил 3-хлоро-4,5-дигідро-1-(2-піридиніл)-1Н-піразол-5-карбоксилату (альтернативна назва етил 1-(2-піридиніл)-3-хлоро-2-піразолін-5-карбоксилат)

У 250-мл чотиригорлу колбу, обладнану механічною мішалкою, термометром, зворотним холодильником та трубкою для введення азоту, завантажували 50мл ацетонітрилу, 4,70г (0,0188моль) 5-оксо-2-(2-піридиніл)-3-піразолідинкарбоксилату та 2,00мл (0,0215моль) оксихлориду фосфору. Дану суміш саморозігрівалась від 22 до 33°C. Після витримки протягом 60 хвилин за умов навколишнього середовища відбирали пробу. Аналіз методом  $^1\text{H}$  ЯМР виявив 70% перетворення вихідного матеріалу у потрібний продукт. Дану суміш нагрівали зі зворотним холодильником при 85°C протягом 80 хвилин. Нагрівальну сітку вилучали. Утворений в результаті жовто-оранжевий розчин розводили 50мл води. Потім його обробляли по краплях 3,9г (0,049моль) 50% водної каустичної

соди, що дало рН близько 7,5. Після перемішування протягом 20 хвилин величина рН даної суміші упала до 3. Додавали ще 3,0г (0,038моль) 50% водної каустичної соди, після чого величина рН підвищилась до приблизно 9,0. Для встановлення рН на рівні близько 7,5 додавали невелику кількість концентрованої соляної кислоти. Дану нейтралізовану суміш переносили до ділильної лійки, що містила 300мл води та 100мл дихлорометану. Органічний шар відокремлювали, осушували над сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували на ротормному випарнику. Одержаний продукт складався із 4,10г (84%) блідо-жовтого масла, котре кристалізувалось при витримці. Єдиними домішками, що були виявлені методом  $^1\text{H}$  ЯМР, були 1,0% вихідного матеріалу та 0,6% ацетонітрилу.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,18 (d, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,65 (dd, 1H), 3,27 (dd, 1H), 1,14 (t, 3H).

#### Приклад 8

Одержання етил 3-хлоро-1-(3-хлоро-2-піридиніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-5-карбоксилату (альтернативна назва етил 1-(3-хлоро-2-піридиніл)-3-хлоро-2-піразолін-5-карбоксилат)

У 2-л чотиригорлу колбу, обладнану механічною мішалкою, термометром, зворотним холодильником та трубою для введення азоту, завантажували 1000мл ацетонітрилу, 91,0г (0,337моль) етил 2-(3-хлоро-2-піридиніл)-5-оксо-3-піразолідинкарбоксилату та 35,0мл (0,375моль) оксихлориду фосфору. Після додавання оксихлориду фосфору дана суміш саморозігрівалась від 22 до 25°C, і утворювався осад. Світло-жовту суспензію нагрівали зі зворотним холодильником при 83°C протягом 35 хвилин, після чого даний осад розчинявся. Утворений в результаті оранжевий розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 45 хвилин, після чого він став чорно-зеленим. Зворотний холодильник був замінений на дистиляційну насадку, і 650мл розчинника було вилучено шляхом дистиляції. Друга 2-л чотиригорла колба, обладнана механічною мішалкою, завантажувалась 130г (1,55моль) бікарбонату натрію та 400мл води. Протягом 15 хвилин до суспензії бікарбонату натрію додавали концентровану реакційну суміш. Утворену в результаті двофазову суміш енергійно перемішували протягом 20 хвилин, і за цей час виділення газу припинилось. Дану суміш розводили 250мл дихлорометану і потім перемішували протягом 50 хвилин. Суміш обробляли 11г діатомової землі Celite 545® і потім фільтрували для вилучення чорної, смолистої речовини, що інгібувала розділення фаз. Оскільки даний фільтрат повільно розділявся на дві чіткі фази, його розводили 200мл дихлорометану та 200мл води і ще раз обробляли 15г Celite 545®. Дану суміш фільтрували, і фільтрат переносили у ділильну лійку. Був відокремлений більш важкий органічний шар глибокого зеленого кольору. 50 міліметровий забруднений шар повторно фільтрували і додавали до даного органічного шару. Органічний розчин (800мл) обробляли 30г

сульфату магнію та 12г силікагелю, і дану суспензію перемішували з допомогою магнітної мішалки протягом 30 хвилин. Суспензію, яка набула глибокого синьо-зеленого кольору, фільтрували для вилучення сульфату магнію та силікагелю. Осад на фільтрі промивали 100мл дихлорометану. Фільтрат концентрували на ротормному випарнику. Одержаний продукт складався із 92,0г (93%) темно-бурштинового масла. Єдиними домішками, що були виявлені методом  $^1\text{H}$  ЯМР, були 1,0% вихідного матеріалу та 0,7% ацетонітрилу.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,12 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 5,25 (dd, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,58 (dd, 1H), 3,26 (dd, 1H), 1,15 (t, 3H).

#### Приклад 9

Одержання етил 3-бромо-1-(3-хлоро-2-піридиніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-5-карбоксилату (альтернативна назва етил 1-(3-хлоро-2-піридиніл)-3-бромо-2-піразолін-5-карбоксилат)

#### Приклад 9a

Використання оксидобромиду фосфору

У 1-л чотиригорлу колбу, обладнану механічною мішалкою, термометром, зворотним холодильником та трубою для введення азоту, завантажували 400мл ацетонітрилу, 50,0г (0,185моль) етил 2-(3-хлоро-2-піридиніл)-5-оксо-3-піразолідинкарбоксилату та 34,0г (0,119моль) оксидобромиду фосфору. Оранжеву суспензію нагрівали зі зворотним холодильником при 83°C протягом 20 хвилин. Утворений в результаті каламутний оранжевий розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 75 хвилин, і за цей час утворився щільний рудувато-коричневий кристалічний осад. Зворотний холодильник був замінений на дистиляційну насадку, і було зібрано 300мл каламутного безбарвного дистиляту. Друга 1-л чотиригорла колба, обладнана механічною мішалкою, була завантажена 45г (0,54моль) -бікарбонату натрію та 200мл води. Протягом 5 хвилин до суспензії бікарбонату натрію додавали концентровану реакційну суміш. Утворена в результаті двофазова суміш енергійно перемішувалась протягом 5 хвилин, і за цей час виділення газу припинилось. Дану суміш розводили 200мл дихлорометану і потім перемішували протягом 75 хвилин. Суміш обробляли 5г Celite 545® і потім фільтрували для вилучення коричневої смолистої речовини. Фільтрат переносили до ділильної лійки. Коричневий органічний шар (400 мл) відокремлювали і потім обробляли 15г сульфату магнію та 2,0г активованого вугілля Darco G60. Утворену в результаті суспензію перемішували з допомогою магнітної мішалки протягом 15 хвилин і потім фільтрували для вилучення сульфату магнію та активованого вугілля. Фільтрат зеленого кольору обробляли 3г силікагелю та перемішували протягом кількох хвилин. Силікагель глибокого синьо-зеленого кольору вилучали шляхом фільтрації, і фільтрат концентрували на ротормному випарнику. Одержаний продукт складався із 58,6г (95%) світло-бурштинового масла, котре кристалізувалось після витримки. Єдиною домішкою, що була виявлена методом  $^1\text{H}$  ЯМР, був ацетонітрил у кількості 0,3%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,12 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,60 (dd, 1H), 3,29 (dd, 1H), 1,15 (t, 3H).

#### Приклад 9В

Використання пентаброміду фосфору

У 1-л чотиригорлу колбу, обладнану механічною мішалкою, термометром, зворотним холодильником та трубою для введення азоту, завантажували 330мл ацетонітрилу, 52,0г (0,193моль) етил 2-(3-хлоро-2-піридиніл)-5-оксо-3-піразолідинкарбоксилату та 41,0г (0,0952моль) пентаброміду фосфору. Оранжеву суспензію нагрівали зі зворотним холодильником при  $84^\circ\text{C}$  протягом 20 хвилин. Утворена в результаті цегляно-червона суміш нагрівалась зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин, і за цей час утворився щільний рудувато-коричневий кристалічний осад. Зворотний холодильник був замінений на дистиляційну насадку, і було зібрано 220мл каламутного безбарвного дистиляту. Друга 1-л чотиригорла колба, обладнана механічною мішалкою, була завантажена 40г (0,48моль) бікарбонату натрію та 200мл води. Протягом 5 хвилин до суспензії бікарбонату натрію додавали концентровану реакційну суміш. Утворена в результаті двофазова суміш енергійно перемішувалась протягом 10 хвилин, і за цей час виділення газу припинилось. Дану суміш розводили 200мл дихлорометану і потім перемішували протягом 10 хвилин. Суміш обробляли 5г Celite 545® і потім фільтрували для вилучення пурпурової смолистої речовини. Осад на фільтрі промивали 50мл дихлорометану. Фільтрат переносили до ділільної лійки. Пурпурово-червоний органічний шар (400мл) відділяли і потім обробляли 15г сульфату магнію та 2,2г активованого вугілля Darco G60. Утворену в результаті суспензію перемішували з допомогою магнітної мішалки протягом 40 хвилин. Суспензію фільтрували для вилучення сульфату магнію та активованого вугілля. Фільтрат концентрували на роторному випарнику. Одержаний продукт складався із 61,2г (95%) темно-бурштинового масла, котре кристалізувалось після витримки. Єдиною домішкою, що була виявлена методом  $^1\text{H}$  ЯМР, був ацетонітрил у кількості 0,7%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,12 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,60 (dd, 1H), 3,29 (dd, 1H), 1,15 (t, 3H).

#### Приклад 10

Одержання етил 3-хлоро-1-феніл-1Н-піразол-5-карбоксилату (альтернативна назва етил 1-феніл-3-хлоропіразол-5-карбоксилат)

#### Приклад 10А

Використання пероксиду водню

У 100-мл двогорлу колбу, обладнану механічною мішалкою, термометром, зворотним холодильником та трубою для введення азоту, завантажували 1,50г (0,00594моль) етил 3-хлоро-4,5-дигідро-1-феніл-1Н-піразол-5-карбоксилату та 15мл ацетонітрилу. Дану суміш нагрівали до  $80^\circ\text{C}$ . Потім її обробляли 0,700мл (0,00685моль) 30% водним розчином пероксиду водню. Дану суміш витримували при  $78-80^\circ\text{C}$  протягом 5 годин. Потім реакційну масу додавали до 70мл води. Осаджений продукт виділяли фільтрацією і потім

промивали 15мл води. Вологий осад розчиняли у 100мл дихлорометану. Даний розчин осушували над сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували на роторному випарнику. Продукт складався із 1,24г (приблизно 79%) оранжевого масла, котре кристалізувалось після витримки. Виходячи із  $^1\text{H}$  ЯМР даних, чистота продукту складала близько 95%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,50 (s, 5H), 7,20 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 1,14 (t, 3H).

#### Приклад 10В

Використання діоксиду марганцю

У 100-мл двогорлу колбу, обладнану магнітною мішалкою, термометром, зворотним холодильником та трубою для введення азоту, завантажували 3,00г (0,0119моль) етил 3-хлоро-4,5-дигідро-1-феніл-1Н-піразол-5-карбоксилату. 25мл хлороформу та 2,50г (0,0245моль) активованого діоксиду марганцю. Дану суміш нагрівали зі зворотним холодильником при  $62^\circ\text{C}$  протягом 1 години. Аналіз проби реакційної маси, виконаний методом  $^1\text{H}$  ЯМР, показав приблизно 6% перетворення вихідного матеріалу у потрібний етил 1-феніл-3-хлоропіразол-5-карбоксилат. Дану суміш витримували ще 5 годин при нагріванні зі зворотним холодильником. Аналіз другої проби дав близько 9% перетворення.

#### Приклад 10С

Використання гіпохлориту натрію

У 100-мл двогорлу колбу, обладнану магнітною мішалкою, термометром, зворотним холодильником та трубою для введення азоту, завантажували 1,00г (0,00396моль) етил 3-хлоро-4,5-дигідро-1-феніл-1Н-піразол-5-карбоксилату, 10мл ацетонітрилу, 0,55г (0,0040моль) первинного кислого фосфату натрію моногідрату та 5,65г (0,00398моль) 5,25% водного гіпохлориту натрію. Оранжевий розчин витримували за умов навколишнього середовища протягом 85 хвилин. Аналіз проби реакційної маси, виконаний методом  $^1\text{H}$  ЯМР, показав приблизно 71% перетворення вихідного матеріалу у два основних продукти. Даний розчин нагрівали до  $60^\circ\text{C}$  протягом 60 хвилин. Аналіз другої проби не виявив підвищення ступеня перетворення у порівнянні з першою пробю. Дану реакційну суміш обробляли додатковими 3,00г (0,00211моль) 5,25% водного гіпохлориту натрію. Після витримки протягом 60 хвилин при  $60^\circ\text{C}$  реакційну масу додавали до 100мл води. Дану суміш екстрагували 100мл дихлорометану. Екстракт відокремлювали, осушували над сульфатом магнію, фільтрували і потім концентрували на роторному випарнику. Неочищений продукт складався із 0,92г червоно-оранжевого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР показав, що неочищений продукт складався, головним чином, із етил 3-хлоро-1-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідро-1Н-піразол-5-карбоксилату (альтернативна назва етил 1-(4-хлорофеніл)-3-хлоро-2-піразолін-5-карбоксилат) та етил 3-хлоро-1-(2-хлорофеніл)-4,5-дигідро-1Н-піразол-5-карбоксилату (альтернативна назва етил 1-(2-хлорофеніл)-3-хлоро-2-піразолін-5-карбоксилат) у відношенні 2:1. Даний ізомер може бути відокремлений методом хроматографії на силікагелі з використанням 10% етилацетату у гексанах як елюенту.

$^1\text{H}$  ЯМР для етил 3-хлоро-1-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-5-карбоксилату ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,28 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 5,08 (dd, 1H), 4,14 (q, 2H), 3,71 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 1,16 (t, 3H).  $^1\text{H}$  ЯМР для етил 3-хлоро-1-(2-хлорофеніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-5-карбоксилату ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,41 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 5,22 (dd, 1H), 3,90 (q, 2H), 3,68 (dd, 1H), 3,38 (dd, 1H), 0,91 (t, 3H).

#### Приклад 11

Одержання етил 3-хлоро-1-(3-хлоро-2-піридиніл)-1H-піразол-5-карбоксилату (альтернативна назва етил 1-(3-хлоро-2-піридиніл)-3-хлоропіразол-5-карбоксилат)

У 2-л чотиригорлу колбу, обладнану механічною мішалкою, термометром, зворотним холодильником та трубою для введення азоту, завантажували 99,5г (0,328моль) 95% чистого етил 3-хлоро-1-(3-хлоро-2-піридиніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-5-карбоксилату, 1000мл ацетонітрилу та 35,0мл (0,661моль) 98% сірчаної кислоти. Після уведення сірчаної кислоти дана суміш саморозігрівалась від 22 до 35°C. Після перемішування протягом кількох хвилин дану суміш обробляли 140г (0,518моль) персульфату калію. Дану суспензію піддавали нагріванню зі зворотним холодильником при 84°C протягом 4,5 годин. Утворену в результаті оранжеву суспензію відфільтровували ще в теплому стані (50-65°C) для вилучення тонкого білого осаду. Осад на фільтрі промивали 50мл ацетонітрилу. Даний фільтрат концентрували до приблизно 500мл на роторному випарнику. Другу 2-л чотиригорлу колбу, обладнану механічною мішалкою, завантажували 1250мл води. Дану концентровану реакційну масу додавали до води протягом приблизно 5 хвилин. Отриманий продукт виділяли фільтрацією, промивали 3×125мл 25% водним розчином ацетонітрилу, один раз 100мл води і потім висушували протягом ночі у вакуумі при кімнатній температурі. Одержаний продукт складався із 79,3г (82%) кристалічного оранжевого порошку. Єдиними домішками, що були виявлені з допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР, були приблизно 1,9% води та 0,6% ацетонітрилу.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,59 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,16 (q, 2H), 1,09 (t, 3H).

#### Приклад 12

Одержання етил 3-бромо-1-(3-хлоро-2-піридиніл)-1H-піразол-5-карбоксилату (альтернативна назва етил 1-(3-хлоро-2-піридиніл)-3-бромопіразол-5-карбоксилат)

У 1-л чотиригорлу колбу, обладнану механічною мішалкою, термометром, зворотним холодильником та трубою для введення азоту, завантажували 40,2г (0,121моль) етил 3-бромо-1-(3-хлоро-2-піридиніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-5-карбоксилату, 300мл ацетонітрилу та 13,0мл (0,245моль) 98% сірчаної кислоти. Після додавання сірчаної кислоти дана суміш саморозігрівалась від 22 до 36°C. Після перемішування протягом кількох хвилин дану суміш обробляли 48,0г (0,178моль) персульфату калію. Дану суспензію піддавали нагріванню зі зворотним холодильником при 84°C протягом 2 годин. Утворену в результаті оранжеву суспензію

відфільтровували ще в теплому стані (50-65°C) для вилучення білого осаду. Осад на фільтрі промивали 2×50мл ацетонітрилу. Даний фільтрат концентрували до приблизно 200мл на роторному випарнику. Другу 1-л чотиригорлу колбу, обладнану механічною мішалкою, завантажували 400мл води. Дану концентровану реакційну масу додавали до води протягом приблизно 5 хвилин. Отриманий продукт виділяли фільтрацією, промивали 100мл 20% водного розчину ацетонітрилу, 75мл води і потім висушували на фільтрі у повітряному середовищі протягом 1 години. Одержаний продукт складався із 36,6г (90%) кристалічного оранжевого порошку. Єдиними домішками, що були виявлені з допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР, були приблизно 1% невідомих речовин та 0,5% ацетонітрилу.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,59 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,16 (q, 2H), 1,09 (t, 3H).

#### Приклад 13

Одержання 3-хлоро-1-(3-хлоро-2-піридиніл)-1H-піразол-5-карбонової кислоти (альтернативна назва 1-(3-хлоро-2-піридиніл)-3-хлоропіразол-5-карбонова кислота)

У 1-л чотиригорлу колбу, обладнану механічною мішалкою, термометром та трубою для введення азоту, завантажували 79,3г (0,270моль) 97,5% етил 3-хлоро-1-(3-хлоро-2-піридиніл)-1H-піразол-5-карбоксилату, 260мл метанолу, 140мл води та 13,0г (0,325моль) таблеток гідроксиду натрію. Дана суміш саморозігрівалась від 22 до 35°C, і вихідний матеріал починав розчинятись після додавання гідроксиду натрію. Після перемішування протягом 45 хвилин за умов навколишнього середовища весь вихідний матеріал розчинився. Утворений в результаті розчин глибокого оранжево-коричневого кольору концентрували до приблизно 250мл на роторному випарнику. Потім дану концентровану реакційну суміш розводили 400мл води. Водний розчин екстрагували 200мл ефіру. Водний шар переносили у 1-л колбу Ерленмеєра, обладнану магнітною мішалкою. Потім розчин обробляли по краплях 36,0г (0,355моль) концентрованої соляної кислоти протягом приблизно 10 хвилин. Даний продукт виділяли шляхом фільтрації, повторно суспендували 2×200мл води, промивали один раз 100 мл води і потім висушували на фільтрі у повітряному середовищі протягом 1,5 години. Одержаний продукт складався із 58,1г (83%) кристалічного світло-коричневого порошку. Єдиною домішкою, що була виявлена методом  $^1\text{H}$  ЯМР, було приблизно 0,7% ефіру.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,95 (brs, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,20 (s, 1H).

#### Приклад 14

Одержання 3-бромо-1-(3-хлоро-2-піридиніл)-1H-піразол-5-карбонової кислоти (альтернативна назва 1-(3-хлоро-2-піридиніл)-3-бромопіразол-5-карбонова кислота)

У 300-мл чотиригорлу колбу, обладнану механічною мішалкою, термометром та трубою для введення азоту, завантажували 25,0г (0,0756моль) 98,5% чистого етил 3-бромо-1-(3-хлоро-2-піридиніл)-1H-піразол-5-карбоксилату,

75мл метанолу, 50мл води та 3,30г (0,0825моль) таблеток гідроксиду натрію. Дана суміш саморозігрівалась від 29 до 34°C, і вихідний матеріал починав розчинятись після додавання гідроксиду натрію. Після перемішування протягом 90 хвилин за умов навколишнього середовища весь вихідний матеріал розчинився. Утворений в результаті розчин темно-оранжевого кольору концентрували до приблизно 90мл на роторному випарнику. Потім дану концентровану реакційну суміш розводили 160мл води. Водний розчин екстрагували 100мл ефіру. Водний шар перенесли у 500-мл колбу Ерленмеєра, обладнану магнітною мішалкою. Потім розчин обробляли по краплях 8,50г (0,0389моль) концентрованої соляної кислоти протягом приблизно 10 хвилин. Даний продукт виділяли шляхом фільтрації, повторно суспендували 2×40мл води, промивали один раз 25мл води і потім висушували на фільтрі у повітряному середовищі протягом 2 годин. Одержаний продукт складався із 20,9г (91%) кристалічного рудувато-коричневого порошку. Єдиними домішками, що були виявлені методом  $^1\text{H}$  ЯМР, були приблизно 0,8% невідомих речовин та 0,7% ефіру.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,95 (br s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H).

#### Приклад 15

Одержання етил 3-бromo-1-(3-хлоро-2-пірвдиніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-5-карбоксилату із етил 3-хлоро-1-(3-хлоро-2-пірвдиніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-5-карбоксилату з використанням бромистого водню

Бромистий водень перепускали через розчин етил 3-хлоро-1-(3-хлоро-2-пірвдиніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-5-карбоксилату (8,45г, 29,3ммоль) у дибромометані (85мл). За 90 хвилин потік газу припиняли, і реакційну суміш промивали водним розчином бікарбонату натрію (100мл). Органічну фазу висушували та випарювали під зниженим тиском з одержанням титульного продукту у вигляді масла (9,7г, 99% вихід), що кристалізувалось при витримці.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (dd, J=1,6, 4,8Гц, 1H), 7,65 (dd, J=1,6, 7,8Гц, 1H), 6,85 (dd, J=4,7, 7,7Гц, 1H), 5,25 (X із ABX, 1H, J=9,3, 11,9Гц), 4,18 (q, 2H), 3,44 (1/2 АВ у зразку АВХ, J=11,7, 17,3Гц, 1H), 3,24 (1/2 АВ у зразку АВХ, J=9,3, 17,3Гц, 1 N), 1,19 (t, 3H).

Наступний Приклад 16 ілюструє одержання етил 1-(3-хлоро-2-пірвдиніл)-4,5-дигідро-3-[[4-метилфеніл]сульфоніл]окси]-1H-піразол-5-карбоксилату, котрий може бути використаний для одержання етил 3-бromo-1-(3-хлоро-2-тридиніл)-4,5-дигідро-1H-піразол-5-карбоксилату за способом, подібним до описаного у Прикладі 15.

#### Приклад 16

Одержання етил 1-(3-хлоро-2-пірвдиніл)-4,5-дигідро-3-[[4-метилфеніл]сульфоніл]окси]-1H-піразол-5-карбоксилату

Триетиламін (3,75г, 37,1ммоль) додавали по краплях до суміші етил 2-(3-хлоро-2-пірвдиніл)-5-оксо-3-піразолідинкарбоксилату (10,0г, 37,1ммоль) та р-толуолсульфонілхлориду (7,07г, 37,1ммоль) в дихлорометані (100мл) при 0°C. Додавали додаткові порції р-толуолсульфонілхлориду (0,35г,

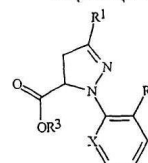
1,83ммоль) та триетиламіну (0,19г, 1,88ммоль). Потім реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Потім дану суміш розводили дихлорометаном (200мл) та промивали водою (3×70мл). Органічну фазу висушували та випарювали з одержанням титульного продукту у вигляді масла (13,7г, 87% вихід), котрий повільно утворював кристали. Продукт, що піддавали рекристалізації із етилацетат/гексани, плавився при 99,5-100°C.

ІК (нуйол (nuiol)): 1740, 1638, 1576, 1446, 1343, 1296, 1228, 1191, 1178, 1084, 1027, 948, 969, 868, 845  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 (dd, J=1,4, 4,68Гц, 1H), 7,95 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,6, 7,8Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,79 (dd, J=4,6, 7,7Гц, 1H), 5,72 (X із АВХ, J=9, 11,8Гц, 1H), 4,16 (q, 2H), 3,33 (1/2 АВ у зразку АВХ, J=17,5, 11,8Гц, 1H), 3,12 (1/2 АВ у зразку АВХ, J=17,3, 9Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,19 (t, 3H).

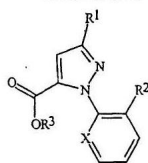
З використанням способів, що описані у даному тексті та відомі у даній галузі, можуть бути одержані наступні сполуки Таблиць 1-3. У зазначених Таблицях використані наступні скорочення: t - третинний, s - вторинний, n - нормальний, i - ізо, Me - метил, Et - етил. Pr - пропіл, i-Pr - ізопропіл та t-Bu - третинний бутил.

ТАБЛИЦЯ 1



$R^1 \in \text{Cl}$				$R^1 \in \text{CH}$				$R^1 \in \text{CCl}$				$R^1 \in \text{CBr}$			
$R^2$	$R^3$	$R^2$	$R^3$	$R^2$	$R^3$	$R^2$	$R^3$	$R^2$	$R^3$	$R^2$	$R^3$	$R^2$	$R^3$	$R^2$	$R^3$
Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H
Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me
Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et
Cl	n-Pr	Br	n-Pr	Cl	n-Pr	Br	n-Pr	Cl	n-Pr	Br	n-Pr	Cl	n-Pr	Br	n-Pr
Cl	i-Pr	Br	i-Pr	Cl	i-Pr	Br	i-Pr	Cl	i-Pr	Br	i-Pr	Cl	i-Pr	Br	i-Pr
Cl	n-Bu	Br	n-Bu	Cl	n-Bu	Br	n-Bu	Cl	n-Bu	Br	n-Bu	Cl	n-Bu	Br	n-Bu
Cl	i-Bu	Br	i-Bu	Cl	i-Bu	Br	i-Bu	Cl	i-Bu	Br	i-Bu	Cl	i-Bu	Br	i-Bu
Cl	s-Bu	Br	s-Bu	Cl	s-Bu	Br	s-Bu	Cl	s-Bu	Br	s-Bu	Cl	s-Bu	Br	s-Bu
Cl	t-Bu	Br	t-Bu	Cl	t-Bu	Br	t-Bu	Cl	t-Bu	Br	t-Bu	Cl	t-Bu	Br	t-Bu

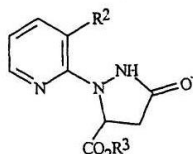
$R^1 \in \text{Br}$				$R^1 \in \text{CH}$				$R^1 \in \text{CCl}$				$R^1 \in \text{CBr}$			
$R^2$	$R^3$	$R^2$	$R^3$	$R^2$	$R^3$	$R^2$	$R^3$	$R^2$	$R^3$	$R^2$	$R^3$	$R^2$	$R^3$	$R^2$	$R^3$
Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H
Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me
Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et
Cl	n-Pr	Br	n-Pr	Cl	n-Pr	Br	n-Pr	Cl	n-Pr	Br	n-Pr	Cl	n-Pr	Br	n-Pr
Cl	i-Pr	Br	i-Pr	Cl	i-Pr	Br	i-Pr	Cl	i-Pr	Br	i-Pr	Cl	i-Pr	Br	i-Pr
Cl	n-Bu	Br	n-Bu	Cl	n-Bu	Br	n-Bu	Cl	n-Bu	Br	n-Bu	Cl	n-Bu	Br	n-Bu
Cl	i-Bu	Br	i-Bu	Cl	i-Bu	Br	i-Bu	Cl	i-Bu	Br	i-Bu	Cl	i-Bu	Br	i-Bu
Cl	s-Bu	Br	s-Bu	Cl	s-Bu	Br	s-Bu	Cl	s-Bu	Br	s-Bu	Cl	s-Bu	Br	s-Bu
Cl	t-Bu	Br	t-Bu	Cl	t-Bu	Br	t-Bu	Cl	t-Bu	Br	t-Bu	Cl	t-Bu	Br	t-Bu



X є N				X є CH				X є CCl				X є CBr			
R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H
Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me
Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et
Cl	n-Pr	Br	n-Pr	Cl	n-Pr	Br	n-Pr	Cl	n-Pr	Br	n-Pr	Cl	n-Pr	Br	n-Pr
Cl	i-Pr	Br	i-Pr	Cl	i-Pr	Br	i-Pr	Cl	i-Pr	Br	i-Pr	Cl	i-Pr	Br	i-Pr
Cl	n-Bu	Br	n-Bu	Cl	n-Bu	Br	n-Bu	Cl	n-Bu	Br	n-Bu	Cl	n-Bu	Br	n-Bu
Cl	i-Bu	Br	i-Bu	Cl	i-Bu	Br	i-Bu	Cl	i-Bu	Br	i-Bu	Cl	i-Bu	Br	i-Bu
Cl	s-Bu	Br	s-Bu	Cl	s-Bu	Br	s-Bu	Cl	s-Bu	Br	s-Bu	Cl	s-Bu	Br	s-Bu
Cl	t-Bu	Br	t-Bu	Cl	t-Bu	Br	t-Bu	Cl	t-Bu	Br	t-Bu	Cl	t-Bu	Br	t-Bu

X є N				X є CH				X є CCl				X є CBr			
R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H
Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me
Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et
Cl	n-Pr	Br	n-Pr	Cl	n-Pr	Br	n-Pr	Cl	n-Pr	Br	n-Pr	Cl	n-Pr	Br	n-Pr
Cl	i-Pr	Br	i-Pr	Cl	i-Pr	Br	i-Pr	Cl	i-Pr	Br	i-Pr	Cl	i-Pr	Br	i-Pr
Cl	n-Bu	Br	n-Bu	Cl	n-Bu	Br	n-Bu	Cl	n-Bu	Br	n-Bu	Cl	n-Bu	Br	n-Bu
Cl	i-Bu	Br	i-Bu	Cl	i-Bu	Br	i-Bu	Cl	i-Bu	Br	i-Bu	Cl	i-Bu	Br	i-Bu
Cl	s-Bu	Br	s-Bu	Cl	s-Bu	Br	s-Bu	Cl	s-Bu	Br	s-Bu	Cl	s-Bu	Br	s-Bu
Cl	t-Bu	Br	t-Bu	Cl	t-Bu	Br	t-Bu	Cl	t-Bu	Br	t-Bu	Cl	t-Bu	Br	t-Bu

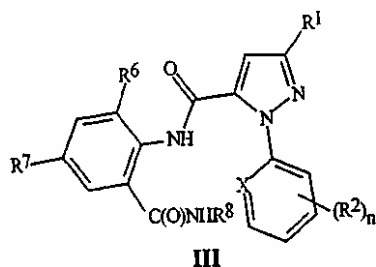
ТАБЛИЦЯ 3



R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Cl	H	Cl	n-Pr	Cl	i-Bu	Br	H	Br	n-Pr	Br	i-Bu
Cl	Me	Cl	i-Pr	Cl	s-Bu	Br	Me	Br	i-Pr	Br	s-Bu
Cl	Et	Cl	n-Bu	Cl	t-Bu	Br	Et	Br	n-Bu	Br	t-Bu

## Застосування

Сполуки Формул I, II та 4 використовуються як синтетичні проміжні сполуки для одержання сполуки Формули III



III

де X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> та n є такими, як визначено вище; R<sup>6</sup> являє собою CH<sub>3</sub>, Cl або Br; R<sup>7</sup> являє собою F, Cl, Br, I або CF<sub>3</sub>; і R<sup>8</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл.

Сполуки Формули III корисні як інсектициди.

Сполуки Формули III можуть бути одержані із сполук Формули II (та, у свою чергу, із сполук Формули 4 та I) з використанням процесів, що показані на Схемах 5-7.

Сполучення піразолкарбонової кислоти Формули IIa (сполука Формули II, де R<sup>3</sup> є H) з антраніловою кислотою Формули 5 дає бензоксазинон Формули 6. На Схемі 5 бензоксазинон Формули 6 одержують безпосередньо через послідовне додавання метансульфонілхлориду у присутності третинного аміну, такого як триетиламін або піридин, до піразолкарбонової кислоти Формули IIa з наступним додаванням антранілової кислоти Формули 5 з наступним повторним додаванням третинного аміну та метансульфонілхлориду. Цей процес дає, загалом, добрі виходи бензоксазинону.

Схема 5

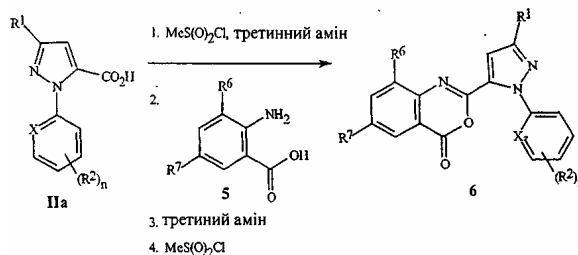
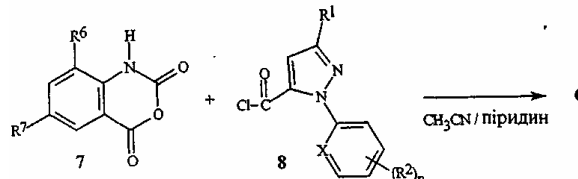


Схема 6 зображує альтернативний процес одержання бензоксазинонів Формули 6, включаючи сполучення хлориду піразолової кислоти Формули 8 з ізаітиновим ангідридом Формули 7 для прямого одержання бензоксазинону Формули 6.

Схема 6



Для цієї реакції придатні такі розчинники як піридин або піридин/ацетонітрил. Кислотні хлориди Формули 8 можуть бути одержані із відповідних кислот Формули IIa за допомогою відомих способів, таких як хлорування тійлхлоридом або оксалілхлоридом.

Сполуки Формули III можуть бути одержані шляхом реакції бензоксазинонів Формули 6 з C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіламінами як зазначено на Схемі 7. Дана реакція може проводитись у чистому вигляді або в різновиді придатних розчинників, включаючи тетрагідрофуран, діетиловий ефір, дихлорометан або хлороформ, при оптимальних температурах, що варіюють від кімнатної температури до температури перегонки даного розчинника. Загальна реакція бензоксазинонів з амінами для одержання антраніламідів добре задокументована



у хімічній літературі. Огляд по хімії беноксазину  
[див. у Jakobsen et al., Biorganic and Medicinal  
Chemistry 2000, 8, 2095-2103 та наведених там  
посиланнях. Див. також Coppola, J. Heterocyclic  
Chemistry 1999, 36, 563-588].

Схема 7

