



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60321 (13) C2

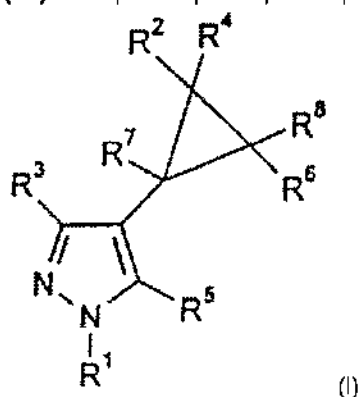
(51) 7 C07D231/38, A01N43/56,
C07D231/14, 231/12МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 1-АРИЛ-4-ЦИКЛОПРОПІЛПІРАЗОЛИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ВЕТЕРИНАРНА, АГРОНОМІЧНА ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЇ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПАРАЗИТАРНОЇ ІНВАЗІЇ

1

2

- (21) 99052678
(22) 25 11 1997
(24) 15 10 2003
(86) РСТ/ЕР97/06897, 25 11 1997
(31) 9625290 3
(32) 05 12 1996
(33) GB
(31) 9702235 4
(32) 04 02 1997
(33) GB
(31) 9712045 5
(32) 10 06 1997
(33) GB
(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р
(72) Бенкс Бернارد Джозеф, GB
(73) ФАЙЗЕР ІНК, US
(56) EP 0 234 119 A, 09 09 1987
(57) 1 1-арил-4-циклопропілпіразоли формули (I)



(I)

або їх фармацевтично, ветеринарно або агрономічно прийнятні солі, або фармацевтично, ветеринарно або агрономічно прийнятні сольвати, де
R¹ - 2,4,6-тризаміщений феніл, у якому замісники 2 та 6 незалежно вибрано з галогенів, а замісник 4 вибрано з групи, яку складають (C₁-C₄)алкіл, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, (C₁-C₄)алкоксил, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, S(O)_n(C₁-C₄)алкіл, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, галоген і пентафтортіо, або 3,4-дизаміщений піридин-2-іл, у якому замісник 3 є галогеном, а замісник 5 вибрано з групи, яку складають (C₁-C₄)алкіл, як

варіант, заміщений одним або більше галогенами, (C₁-C₄)алкоксил, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, S(O)_n(C₁-C₄)алкіл, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, галоген і пентафтортіо,
R³ - (C₁-C₄)алкіл, як варіант, заміщений гідроксильною або одним або більше галогенами, ціаногрупа, (C₁-C₅)алканол або феніл,
R⁵ - водень, (C₁-C₄)алкіл, аміногрупа або галоген,
R² та R⁴ незалежно вибрано з групи, яку складають водень, (C₁-C₄)алкіл, фтор, хлор і бром, або вони разом з атомом карбону, з яким вони з'єднані, утворюють (C₃-C₆)циклоалکیلну групу,
R⁶ та R⁸ незалежно вибрано з групи, яку складають водень, (C₁-C₄)алкіл, фтор, хлор і бром, або, коли R² та R⁴ не утворюють частини циклоалکیلної групи, R² та R⁶ разом з атомом карбону, з яким вони з'єднані, можуть утворювати (C₅-C₇)циклоалکیلну групу,
R⁷ - водень, (C₁-C₄)алкіл, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, або (C₁-C₄)алкоксил,
n = 0, 1 або 2

2 Сполуки за п 1, які відрізняються тим, що у них

R¹ - 2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл, 2,6-дихлор-4-пентафтортіофеніл, 2,4,6-трихлорфеніл або 3-хлор-5-трифторметилпіридин-1-іл,

R³ - метил, етил, проп-2-іл, 1-гідроксіетил, 2-гідроксипроп-2-іл, дифторметил, дихлорметил, трифторметил, ціаногрупа, форміл, ацетил або феніл,

R⁵ - водень, метил, аміногрупа або хлор,

R² та R⁴ незалежно вибрано з групи, яку складають водень, метил, фтор, хлор і бром, або вони разом з атомом карбону, з яким вони з'єднані, утворюють циклопропіл, циклобутил або циклопентил,

R⁶ та R⁸ незалежно вибрано з групи, яку складають водень, метил, хлор і бром, або, коли R² та R⁴ не утворюють частини циклоалکیلної групи, R² та R⁶ разом з атомом карбону, з яким вони з'єднані, можуть утворювати циклопентанову або циклогексанову групу, і

(13) C2

(11) 60321

(19) UA

R^7 - водень, метил, етил, трифторметил, хлордифторметил, пентафторетил, гептафторпропіл або метоксил

3 Сполуки за п 2, які **відрізняються** тим, що у них

R^1 - 2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл, 2,6-дихлор-4-пентафторіофеніл або 3-хлор-5-

трифторметилпіридин-1-іл,

R^3 - ціаногрупа,

R^5 - водень або аміногрупа,

R^2 та R^4 одночасно є воднем, хлором або бромом,

R^6 та R^8 - водень, і

R^7 - водень, трифторметил або хлордифторметил

4 Сполуки за п 3, які **відрізняються** тим, що сполуки формули (I) вибрано з групи, яку складають

3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол,

(-)-3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-

дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол,

3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(1-трифторметилциклопропіл)піразол,

3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-пентафторіофеніл)піразол,

3-ціано-4-(2,2-дихлорциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-пентафторіофеніл)піразол,

3-ціано-4-(2,2-дихлорциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол,

4-(хлордифторметилциклопропіл)-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол,

1-[(3-хлор-5-трифторметил)піридин-2-іл]-3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)піразол,

5-аміно-3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол,

5-аміно-3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-пентафторіофеніл)піразол,

5-аміно-3-ціано-4-(2,2-дихлорциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-пентафторіофеніл)піразол, і

5-аміно-3-ціано-4-(2,2-дихлорциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилциклопропіл)піразол

5 Сполуки за п 1, які **відрізняються** тим, що їх або їх фармацевтично або ветеринарно прийнятні солі, або їх фармацевтично або ветеринарно прийнятні сольвати, або фармацевтичні або ветеринарні композиції, які містять будь-що з переліченого, використовують для виготовлення антипаразитного медикаменту для людини або тварини

6 Ветеринарна або агрономічна композиція, яка містить сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі, або їх фармацевтично прийнятні сольвати, разом з фармацевтично прийнятим розріджувачем або носієм

7 Фармацевтична композиція, яка містить сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі, або їх фармацевтично прийнятні сольвати, разом з фармацевтично прийнятим розріджувачем або носієм

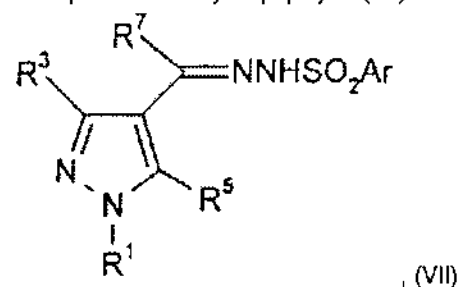
8 Ветеринарна або агрономічна композиція за п 6, або фармацевтична композиція за п 7, яка **відрізняється** тим, що її призначено для локального введення

9 1-арил-4-циклопропілпіразолі формули (I) або їх ветеринарно або агрономічно прийнятні солі, або їх ветеринарно або агрономічно прийнятні сольвати, або ветеринарно або агрономічно

прийнятна композиція, яка містить будь-яке з переліченого і призначена для використання як антипаразитний засіб

10 1-арил-4-циклопропілпіразолі формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі, або їх фармацевтично прийнятні сольвати, або фармацевтично прийнятна композиція, яка містить будь-що з переліченого і призначена для використання як медикамент

11 Проміжні сполуки формули (VII)



де Ar - феніл або нафтил, як варіант, заміщені (C_1 - C_4)алкілом, (C_1 - C_4)алкоксилем або галогеном,

R^5 - водень, (C_1 - C_4)алкіл або галоген,

R^7 - водень або (C_1 - C_4)алкіл, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, і

R^1 , R^3 , такі, як раніше визначено для формули (I)

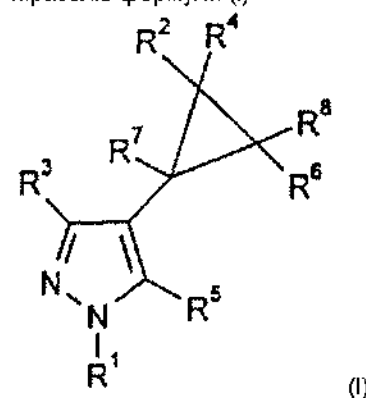
12 Сполука за п 11, яка **відрізняється** тим, що у ній Ar - 4-метилфеніл

13 Спосіб лікування паразитарної інвазії у тварини (включаючи людину), який **відрізняється** тим, що цій тварині вводять ефективну кількість сполук формули (I) або їх фармацевтично або ветеринарно прийнятних солей, або їх фармацевтично або ветеринарно прийнятних сольватів, або фармацевтично або ветеринарно прийнятних композицій, яка містить будь-що з переліченого

14 Спосіб лікування паразитарної інвазії на ділянці, який **відрізняється** тим, що зазначену ділянку обробляють ефективною кількістю сполук формули (I) або їх ветеринарно або агрономічно прийнятними солями, або їх ветеринарно або агрономічно прийнятними сольватами, або ветеринарною або агрономічною композицією, яка містить будь-що з переліченого

15 Спосіб за п 14, який **відрізняється** тим, що зараженою ділянкою є шкіра або шерсть тварини, поверхня рослин або ґрунт навколо рослин, що підлягає обробці

16 Спосіб одержання 1-арил-4-циклопропіл піразолів формули (I)



або їх фармацевтично, ветеринарно або агрономічно прийнятних солей, або фармацевтично, ветеринарно або агрономічно прийнятних сольватів,

де

R^1 - 2,4,6-тризамщений феніл, у якому замісники 2 та 6 незалежно вибрано з галогенів, а замісник 4 вибрано з групи, яку складають (C_1-C_4) алкіл, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, (C_1-C_4) алкоксил, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, $S(O)n(C_1-C_4)$ алкіл, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, галоген і пентафторто, або 3,4-дизамщений піридин-2-іл, у якому замісник 3 є галогеном, а замісник 5 вибрано з групи, яку складають (C_1-C_4) алкіл, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, (C_1-C_4) алкоксил, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, $S(O)n(C_1-C_4)$ алкіл, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, галоген і пентафторто,

R^3 - (C_1-C_4) алкіл, як варіант, заміщений гідроксилом або одним або більше галогенами, ціаногрупа, (C_1-C_5) алканол або феніл,

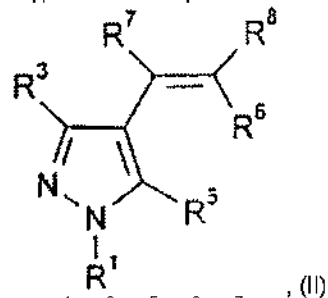
R^5 - водень, (C_1-C_4) алкіл, аміногрупа або галоген, R^2 та R^4 незалежно вибрано з групи, яку складають водень, (C_1-C_4) алкіл, фтор, хлор і бром, або вони разом з атомом карбону, з яким вони з'єднані, утворюють (C_3-C_6) циклоалکیلну групу,

R^6 та R^8 незалежно вибрано з групи, яку складають водень, (C_1-C_4) алкіл, фтор, хлор і бром, або, коли R^2 та R^4 не утворюють частини циклоалکیلної групи, R^2 та R^6 разом з атомом карбону, з яким вони з'єднані, можуть утворювати (C_5-C_7) циклоалکیلну групу,

R^7 - водень, (C_1-C_4) алкіл, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, або (C_1-C_4) алкоксил,

$n = 0, 1$ або 2 ,

згідно з яким обробляють сполуки формули (II)



де R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 та R^8 такі, як визначено для формули (I)

(а) коли R^2 та R^4 обидва бром або обидва хлор,

(і) хлороформом або бромформом у присутності основи,

(іі) похідними арилхлорметил- або арилбромметилртуть за умов термолізу, або

(б) коли R^2 та R^4 незалежно один від одного водень або (C_1-C_4) алкіл,

(і) відповідним діазоалканом у присутності міжфазного металевго каталізатора, або

(іі) на першій стадії відповідним діазоалканом у присутності міжфазного металевго каталізатора і на подальшій другій стадії термолізом проміжного піразоліну, як варіант, з подальшим утворенням фармацевтично, ветеринарно або агрономічно

прийнятної солі бажаного продукту або фармацевтично, ветеринарно або агрономічно прийнятного сольвату

17 Спосіб за п 16, який відрізняється тим, що

у випадку (а)(і) основою є гідроксид лужного металу, а реакцію проводять з міжфазним каталізатором, використовуючи як каталізатор четвертинну сіль амонію у придатному розчиннику при температурі від приблизно кімнатної до приблизно температури зворотного холодильника для реакційної суміші,

у випадку (а)(іі) реагентом є фенілтрихлорметилртуть або фенілтрибромметилртуть, а реакцію проводять при температурі приблизно від 60°C до приблизно 75°C ,

у випадку (б)(і), коли R^2 та R^4 - обидва водень, діазоалканом є діазометан, каталізатором є ацетат пападію (II), а реакцію проводять у придатному розчиннику при приблизно кімнатній температурі, і

у випадку (б)(іі), коли R^2 та R^4 - обидва водень, на першій стадії діазоалканом є діазометан і реакцію проводять у придатному розчиннику при приблизно кімнатній температурі, а на другій стадії термоліз ізольованого піразоліну проводять у придатному розчиннику при температурі приблизно від 135°C до приблизно 145°C

18 Спосіб за п 17, який відрізняється тим, що у випадку (а)(і) основою є концентрований водний розчин гідроксиду натрію, каталізатором є хлорид бензилтретиламонію, а розчинником є диетилхлорметан, як варіант, з невеликою кількістю етанолу,

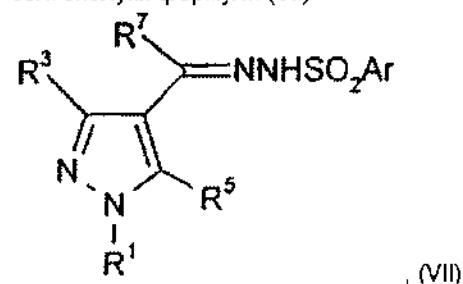
у випадку (а)(іі) розчинником є толуол, ксилол або їх суміш,

у випадку (б)(і) розчинником є етер і

у випадку (б)(іі) на першій стадії розчинник - етер,

на другій стадії розчинник - ксилол

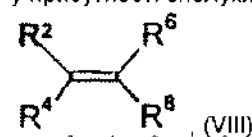
19 Спосіб за п 16, який відрізняється тим, що передбачає термоліз похідної лужнометалевої солі сполуки формули (VII)



де Ar - феніл або нафтил, як варіант, заміщений (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкоксилом або галогеном, R^5 - водень, (C_1-C_4) алкіл або галоген,

R^7 - водень, (C_1-C_4) алкіл або галоген, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, а R^1 та R^3 такі, як раніше визначені у п 16,

у присутності сполуки формули (VIII)



де R^2 , R^4 , R^6 та R^8 такі, як раніше визначено у п 16,

у присутності міжфазного металевого катализатора у відповідному розчиннику, як варіант під тиском, як варіант, з подальшим утворенням фармацевтично, ветеринарно або агрономічно прийнятної солі бажаного продукту або фармацевтично, ветеринарно або агрономічно прийнятного сольовату

20 Спосіб за п 19, який відрізняється тим, що міжфазним металевим катализатором є ацетат родію (II), розчинником є дихлорметан, а реакцію проводять при температурі від приблизно 80 °С під тиском від приблизно 101 кПа до приблизно 2757 кПа

21 Спосіб за будь-яким з пп 19, 20, який відрізняється тим, що Ar - 4-метилфеніл

22 Спосіб за будь-яким з пп 16-21, який відрізняється тим, що

R¹ - 2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл, 2,6-дихлор-4-пентафтортиофеніл, 2,4,6-трихлорфеніл або 3-хлор-5-трифторметилпіридин-1-іл,

R³ - метил, етил, проп-2-іл, 1-гідроксietил, 2-гідроксипроп-2-іл, дифторметил, дихлорметил, трифторметил, ціаногрупа, форміл, ацетил або феніл,

R⁵ - водень, метил, аміногрупа або хлор,

R² та R⁴ незалежно вибрано з групи, яку складають водень, метил, фтор, хлор і бром, або вони разом з атомом карбону, з яким вони з'єднані, утворюють циклопропіл, циклобутил або циклопентил,

R⁶ та R⁸ незалежно вибрано з групи, яку складають водень, метил, хлор і бром, або, коли R² та R⁴ не утворюють частини циклоалкільної групи, R² та R⁶ разом з атомом карбону, з яким вони з'єднані, можуть утворювати циклопентанову або циклогексанову групу, і

R⁷ - водень, метил, етил, трифторметил, хлордифторметил, пентафторетил, гексафторпропіл або метоксил

23 Спосіб за п 22, який відрізняється тим, що R¹ - 2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл, 2,6-дихлор-4-пентафтортиофеніл або 3-хлор-5-трифторметилпіридин-1-іл,

R³ - ціаногрупа,

R⁵ - водень або аміногрупа,

R² та R⁴ одночасно є воднем, хлором або бромом,

R⁶ та R⁸ - водень, і

R⁷ - водень, трифторметил або хлордифторметил

24 Спосіб за п 23, який відрізняється тим, що сполуки формули (I) вибирають з групи, яку складають

3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол,

(-)-3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол,

3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(1-трифторметилциклопропіл)піразол,

3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-пентафтортиофеніл)піразол,

3-ціано-4-(2,2-дихлорциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-пентафтортиофеніл)піразол,

3-ціано-4-(2,2-дихлорциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол,

4-(хлордифторметилциклопропіл)-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол,

1-[(3-хлор-5-трифторметил)піридин-2-іл]-3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)піразол,

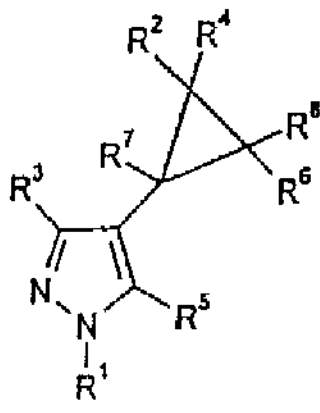
5-аміно-3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол,

5-аміно-3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-пентафтортиофеніл)піразол,

5-аміно-3-ціано-4-(2,2-дихлорциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-пентафтортиофеніл)піразол, і

5-аміно-3-ціано-4-(2,2-дихлорциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилциклопропіл)піразол

Винахід стосується сполуки формули (I)



або II фармацевтичне, ветеринарно або агрономічне прийнятних солей, або фармацевтичне, ветеринарно або агрономічно прийнятних сольватів (включаючи гідрати),

де

R¹ - 2,4,6-тризаміщений феніл, у якому

замісники 2 та 6 незалежно обрано з галогенів, а замісник 4 обрано з групи, яку складають (C₁-C₄)алкіл, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, (C₁-C₄)алкоксил, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, S(O)_n(C₁-C₄)алкіл, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, галоген і пентафтортио, або 3,4-дизаміщений піридин-2-іл, у якому замісник 3 є галогеном, а замісник 5 обрано з групи, яку складають (C₁-C₄)алкіл, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, (C₁-C₄)алкоксил, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, S(O)_n(C₁-C₄)алкіл, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, галоген і пентафтортио,

R³ - (C₁-C₄)алкіл, як варіант, заміщений гідроксилом або одним або більше галогенами, ціаногрупа, (C₁-C₅)алканол або феніл,

R⁵ - водень, (C₁-C₄)алкіл, аміногрупа або галоген,

R² та R⁴ незалежно обрано з групи, яку складають водень, (C₁-C₄)алкіл, фтор, хлор і бром,

або вони разом з атомом карбону, з яким вони з'єднані, утворюють (C₃-C₆)циклоалкільну групу,

R⁶ та R⁸ незалежно обрано з групи, яку складають водень, (C₁-C₄)алкіл, фтор, хлор і бром, або, коли R² та R⁴ не утворюють частини циклоалкільної групи, R² та R⁶ разом з атомом карбону, з яким вони з'єднані, можуть утворювати (C₅-C₇)циклоалкільну групу,

R¹ - водень, (C₁-C₄)алкіл, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, або (C₁-C₄)алкоксил,

n=0,1 або 2

Якщо не зумовлено інше, алкільна та алкоксильна групи, які мають три або більше атомів карбону, і алканолільні групи, які мають чотири або більше атомів карбону, можуть бути лінійними або розгалуженими ланцюгами, а галоген означає фтор, хлор, бром або йод

Сполуки формули (I) можуть мати один або більше хіральних центрів і тому можуть існувати як стереоізомери, тобто енантіомери або діастереоізомери або їх суміші. Винахід включає як індивідуальні стереоізомери сполуки формули (I), так і їх суміші. Розділити стереоізомери можна звичайними способами, наприклад, фракційним кристалізуванням або хроматографією (включаючи ВРХ) суміші діастереомерів сполуки формули (I) або їх відповідних солей і похідних. Індивідуальний енантіомер сполуки формули (I) можна приготувати з відповідної оптично чистої проміжної сполуки або розділенням ВРХ рацемату за допомогою відповідного хіального підтримувача, або, якщо це доречно, фракційним кристалізуванням діастереомерних солей, утворених реакцією рацемату з відповідною оптично чистою кислотою.

Винахід включає також радіомічені похідні сполуки формули (I), придатні для біологічних експериментів.

Фармацевтичне, ветеринарне або агрономічне прийнятними солями сполук формули (I) можуть бути, наприклад, нетоксичні солі приєднання кислот, утворені реакцією з такими неорганічними кислотами, як гідрохлориста, гідробромиста, сірчана і фосфорна, з органокарбонowymi або органосульфоновими кислотами (див. J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1).

Бажаними є такі сполуки формули (I), у яких R¹ - 2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл, 2,6-дихлор-4-пентафторіофеніл, 2,4,6-трихлорфеніл або 3-хлор-5-трифторметилпіридин-1-іл, R³ - метил, етил, проп-2-іл, 1-гідроксietил, 2-гідроксипроп-2-іл, диформетил, дихлорметил, трифформетил, ціаногрупа, форміл, ацетил або феніл, R⁵ - водень, метил, аміногрупа або хлор, R² та R⁴ незалежно обрано з групи, яку складають водень, метил, фтор, хлор і бром, або вони разом з атомом карбону, з яким вони з'єднані, утворюють циклопропіл, циклобутил або цикло-пентил, R⁶ та R⁸ незалежно обрано з групи, яку складають водень, метил, хлор і бром, або, коли R² та R⁴ не утворюють частини циклоалкільної групи, R² та R⁶ разом з атомом карбону, з яким вони з'єднані, можуть утворювати циклопентанову або циклогексанову групу, і R⁷ - водень, метил, етил, трифформетил, хлордифформетил, пен-

тафторетил, гептафторпропіл або метоксил

Більш бажаними є такі сполуки формули (I), у яких R¹ - 2,6-дихлор-4-трифформетилфеніл, 2,6-дихлор-4-пентафторіофеніл або 3-хлор-5-трифформетилпіридин-1-іл, R³ - ціаногрупа, R⁵ - водень або аміногрупа, R² та R⁴ одночасно є воднем, хлором або бромом, R⁶ та R⁸ - водень, і R⁷ - водень, трифформетил або хлордифформетил.

Особливо бажані сполуки згідно з винаходом включають

3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифформетилфеніл)-піразол,

(-)-3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифформетилфеніл)-піразол,

3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифформетилфеніл)-4-(1-трифформетилциклопропіл)-піразол,

3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-пентафторіофеніл)піразол,

3-ціано-4-(2,2-дихлорциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-пентафторіофеніл)піразол,

3-ціано-4-(2,2-дихлорциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифформетилфеніл)піразол,

4-(хлордифформетилциклопропіл)-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифформетилфеніл)-піразол,

1-[(3-хлор-5-трифформетил)піридин-2-іл]-3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-піразол,

5-аміно-3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифформетил-феніл)піразол,

5-аміно-3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-пентафторіо-феніл)піразол,

5-аміно-3-ціано-4-(2,2-дихлорциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-пентафторіо-феніл)піразол,

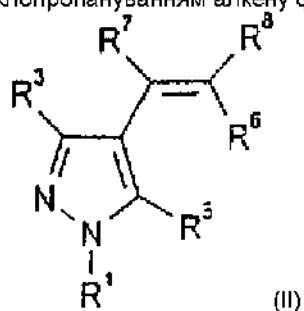
5-аміно-3-ціано-4-(2,2-дихлорциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифформетил-циклопропіл)піразол.

Винахід, крім того, включає способи приготування сполуки формули (I), або її фармацевтичне, ветеринарне або агрономічне прийнятних солей, або фармацевтичне, ветеринарне або агрономічне прийнятних сольватів (включаючи пдрати). Зрозуміло, що у процедурах, описаних далі, порядок виконання окремих операцій може бути змінений і залежить, між іншим, від таких факторів, як природа функціональних груп, присутніх у реакційній суміші, наявності ключових проміжних сполук і способу використання захисних груп (якщо вони використовуються). Ці фактори також впливають на вибір реагентів для цих операцій. Слід відзначити, що взаємодія і перетворення різних стандартних замісників або функціональних груп у сполуках формули (I) дають інші сполуки цієї ж формули. Прикладами можуть бути деамінування сполуки формули (I), у якій R³ - аміногрупа, монодебромування сполуки формули (I), у якій R² та R⁴ - бром, перетворення сполуки формули (I), у якій R³ - ціаногрупа, у сполуку формули (I), у якій R³ - (C₁-C₄)алканол і перетворення цієї останньої у сполуку формули (I), у якій R³ - (C₁-C₄)алкіл, заміщений гідроксилом або дигалогеном, і перетворення сполуки формули (I), у якій R³ - (C₁-C₄)алкіл, заміщений гідроксилом у сполуку формули (I), у якій R³ - (C₁-C₄)алкіл, або (C₁-C₄)алкіл, монозаміщений галогеном.

Далі описано процеси синтезу сполук згідно з винаходом.

1 Сполуку формули (I) можна приготувати

циклопропануванням алкену формули (II)



де R^1, R^3, R^5, R^6, R^7 та R^8 такі, які визначено для формули (I). Це можна здійснити *in situ* шляхом створення необхідних карбеноїдів у присутності (II) відповідним способом. Такі способи включають обробку хлороформу або бромому форму основою, бажано з міжфазним каталізом, термоліз відповідного металоорганічного попередника, наприклад, арилтрихлорметилу або ртутної похідної трибромметилу, обробку діазоалканом у присутності каталізатора на перехідному металі і обробку діазоалканом у присутності каталізатора на перехідному металі з подальшим термолізом проміжного піразоліну.

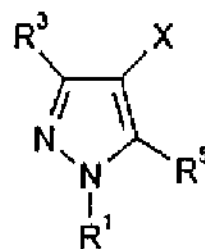
Першим способом приготування сполуки формули (I), у якій R^2 та R^4 - або обидві хлор, або бром, хлороформ або бромформ, відповідно, є обробка концентрованим водним розчином гідроксиду лужного металу у присутності (II) і четвертичної солі амонію у придатному розчині при температурі приблизно від кімнатної до приблизно температури зворотного холодильника для реакційної суміші. Бажаними реагентами є гідроксид натрію і хлорид бензилтриетиламонію, відповідно, бажаним розчинником є дихлорметан (ДХМ), як варіант, з невеликою кількістю етанолу.

Другим способом приготування сполуки формули (I), у якій R^2 та R^4 - або обидві хлор або бром, є підігрівання суміші (II) з фенілтрихлорметилртуттю або фенілтрибромметилртуттю при температурі приблизно від 60°C до приблизно 75°C у придатному розчиннику, бажано, толуолі, ксилолі або їх суміші.

Третім способом приготування сполуки формули (I), у якій R^2 та R^4 - водень, є обробка (II) розчином діазометану у етері у присутності ацетату паладію (II) при приблизно кімнатній температурі у придатному розчиннику, бажано етері.

Іншим способом приготування сполуки формули (I), у якій R^2 та R^4 - водень, є використання піразолінової проміжної сполуки, утвореної попереднім способом без ацетату паладію (II). Подальший термоліз ізольованого піразоліну у відповідному розчиннику, бажано ксилолі при температурі приблизно від 135°C до приблизно 145°C дає бажану сполуку.

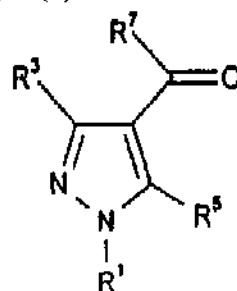
1. Сполуку формули (I) можна одержати з сполуки формули (III)



(III)

де X - бром або йод, бажано йод, а R^1, R^3 та R^5 такі, які визначено для формули (II), за умови, що R^5 - не бром і не йод. Перетворення здійснюється перехресною реакцією з'єднання (III) з винільним реагентом у відповідному, бажано дегазованому розчиннику у присутності каталізатора на перехідному металі, бажано паладієвого. Бажаним винільним реагентом є органоолов'яна похідна. Можна, наприклад, обробити (III) три-*n*-бутил(виніл)оловом у присутності тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) у ДМФ при температурі приблизно від кімнатної до приблизно 80°C і одержати сполуку формули (II), у якій R^7, R^6 та R^8 - водень.

Сполуку формули (II), у якій R^5 - водень, (C_1 - C_4)алкіл або галоген, можна приготувати у звичайний спосіб Виттіга, уводячи сполуку формули (V)



(V)

де R^7 - водень або (C_1 - C_4)алкіл, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, R^5 - водень, (C_1 - C_4)алкіл або галоген, а R^1 та R^3 такі, які визначено для формули (II), у реакцію з відповідною фосфорноліпною похідною солі алкілфосфонію.

Наприклад, обробка галогеніду метилтрифенілфосфонію сильною основою у відповідному розчиннику з подальшим доданням (V) дає сполуку формули (II), у якій R^5 та R^7 обидві є воднем. Бажаною основою є розчин *n*-бутиллітію у гексані, бажаним розчинником є етер або ТГФ, а реакцію проводять при температурі приблизно від кімнатної до приблизно 35°C .

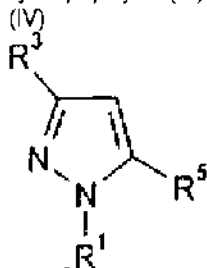
Для сполуки формули (II), у якій R^7 - (C_1 - C_4)алкоксил, R^6 та R^8 - водень, R^5 - водень, (C_1 - C_4)алкіл або галоген, а R^1 та R^3 такі, які визначено для формули (II), особливо зручно використовувати алкенову послідовність взаємоперетворень, згідно з якою сполуку формули (II), у якій R^7, R^6 та R^8 - водень, R^5 - водень, (C_1 - C_4)алкіл або галоген, а R^1 та R^3 такі, які раніше визначено для формули (II), обробляють йодом у відповідному (C_1 - C_4)алканолі у присутності солі ртуті (II) для одержання проміжного α -алкокси- β -йодетилпіразолу, який, у

свою чергу, дегідрююдинують відповідною основою, як варіант, у відповідному розчиннику. Наприклад, якщо R^7 - метоксил, на першій стадії використовують оксид ртуті і іод у метанолі приблизно при температурі зворотного холодильника для реакційної суміші, на другій стадії можна використати третичну амінову основу, наприклад, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ин (ДБУ) у толуолі при приблизно кімнатній температурі.

Сполуку формули (III), у якій R^5 - водень або галоген, можна приготувати з сполуки формули (II), у якій R^5 - аміногрупа, звичайним деамінуванням або деамінуванням-галогенуванням, відповідно. Якщо R^5 - водень, звичайна процедура включає обробку аміногрупи *t*-бутилнітридом у ТГФ при температурі приблизно від кімнатної до приблизно 70°C. Якщо, наприклад, R^5 - хлор, то розчин аміну у відповідному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, можна обробити розчином нитрозилхлориду у ДХМ при приблизно 0°C, з подальшим підігріванням реакційної суміші при температурі зворотного холодильника.

Сполуку формули (V), у якій R^5 - водень або галоген, можна приготувати з сполуки формули (IV), у якій R^5 - аміногрупа. Останню звичайним алкилуванням можна одержати з сполуки формули (IV), у якій R^5 - аміногрупа, а R^1 та R^3 такі, які визначено раніше для формули (III).

Сполуку формули (III), у якій R^5 - (C_1-C_4) алкіл або аміногрупа, можна також приготувати з сполуки формули (IV)

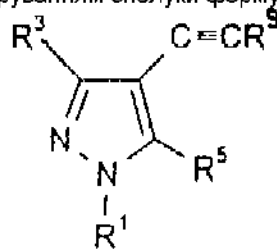


де R^5 - (C_1-C_4) алкіл або аміногрупа, а R^1 та R^3 такі, які визначено раніше для формули (III), звичайним бромнуванням або йодуванням. Якщо, наприклад, X - іод, (IV) обробляють *N*-іодсукцинамідом у відповідному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі при температурі приблизно від кімнатної до приблизно 85°C.

Сполуку формули (V), у якій R^7 - водень, зручно отримувати з сполуки формули (II), у якій R^1 , R^6 та R^8 - водень, R^5 - водень, (C_1-C_4) алкіл або галоген, а R^1 та R^3 такі, які раніше визначено для формули (II), оксидування вінілової групи у будь-який звичайний спосіб. Один з таких способів, наприклад, передбачає обробку алкену тетроксидом осмію у присутності 4-метилморфолін-*N*-оксиду у відповідному розчиннику, з подальшою обробкою реакційної суміші метаперіодатом натрію. Тетроксид осмію бажано використовувати у вигляді розчину у *t*-бутанолі, реакційним розчинником має бути 90%-й водний ацетон, а реакцію проводять при приблизно кімнатній температурі.

Таке оксидування можна також використати

для приготування сполуки формули (V), у якій R^7 - (C_1-C_4) алкіл, як варіант, заміщений одним або більше галогенами, з відповідного алкену. Однак, якщо R^7 - метил, (V) можна приготувати підруванням сполуки формули (VI)



(VI)

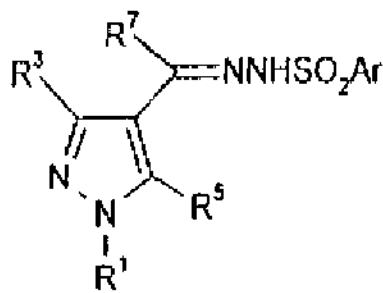
де R^9 - водень, а R^1 , R^3 та R^5 такі, які раніше визначено для формули (V). Найкраще використовувати цей спосіб також тоді, коли R^5 - аміногрупа.

Обробка алкіну (VI) кислотою у відповідному розчиннику при приблизно кімнатній температурі дає відповідну похідну 4-ацетилпіразолу.

У свою чергу, (VI) можна приготувати з відповідним чином захищеного попередника, наприклад, сполуки формули (VI), у якій R^9 - триметилсиліл. У цьому випадку зняття захисту виконується використанням слабкої основи, наприклад, карбонату калію у відповідному розчиннику, наприклад, метанолі.

Якщо R^5 - бром або іод, захищений алкін можна одержати з сполуки формули (III) реакцією перехресного з'єднання з триметилсилілацетиленом у відповідному розчиннику у присутності третичної основи і каталізатора на перехідному металі, бажано, паладієвого. Наприклад, (II) можна обробити триметилсилілацетиленом у присутності хлориду біс(трифенілфосфін)паладію (II), іодиду міді і триетиламіну у ДМФ при температурі від приблизно 45°C до приблизно 65°C.

2. Сполуку формули (I) можна також приготувати шляхом циклопропанування, згідно з яким потрібні карбеноїди отримують з піразольного попередника у присутності відповідного алкену. Одним з таких попередників є арилсульфонілгідразонова похідна сполуки формули (V), а саме сполука формули (VII)

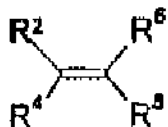


(VII)

де Ar - феніл або нафтил, як варіант, заміщений (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкоксилем або галогеном, бажано 4-метилфеніл(*p*-толіл), а R^1 , R^3 , R^5 та R^7 такі, які раніше визначені для формули (V).

Похідну солі лужного металу сполуки формули (VII), бажано солі літій, можна приготувати з (VII), використовуючи розчин *n*-бутиллітію у гексані у

відповідному розчиннику, наприклад, ТГФ при температурі від приблизно -78°C до приблизно кімнатної, з подальшим термічним розкладанням у присутності каталізатора на перехідному металі і алкену формули (VIII)



(VIII)

де R^2 , R^4 , R^6 та R^8 такі, як раніше визначені для формули (I), як варіант, у відповідному розчиннику, наприклад, ДХМ під тиском. Звичайно реакцію проводять з великим надлишком (VII) при температурі від приблизно кімнатної до приблизно 80°C під тиском від приблизно 101кПа до приблизно 2757кПа у відповідній герметизованій посудині. Такий спосіб найбільш придатний у випадку застосування слабоактивних алкенів. Бажаним металевим каталізатором є ацетат родію (II).

Типова процедура передбачає підігрівання суміші літєвої солі сполуки формули (VII), у якій Ar - 4-метилфеніл, а R^1 , R^3 , R^5 та R^7 такі, як раніше визначені для формули (VII), сполуки формули (VIII) і димеру ацетату родію (II) у безводному ДХМ при температурі від приблизно 50°C до приблизно 70°C .

Проміжні сполуки формул (IV) та (VII), якщо у подальшому не описані, можуть бути отримані у способи, описані у розділі "Приготування", або за відомими процедурами синтезу, описаними у літературі з органічної хімії, з використанням доступних вихідних матеріалів і відповідних реагентів за умов, передбачених для реакції.

Фахівцям зрозуміло, що можливі модифікації процедур, описаних у Прикладах і Приготуваннях, або застосування альтернативних процедур для приготування сполук формули (I).

Фармацевтично, ветеринарне або агрономічно прийнятні солі приєднання кислот сполуки (I) можуть бути приготовлені у звичайні способи, наприклад, обробкою розчину вільної основи відповідною кислотою у відповідному розчиннику (або без нього) з подальшим відділенням солі фільтруванням або випаровуванням реакційного розчинника під зниженим тиском.

Сполуки згідно з винаходом, тобто сполуки формули (I), виявляють антипаразитарну активність у людини, тваринах і рослинах. Вони особливо ефективні проти ектопаразитів.

Стосовно використання сполук згідно з винаходом винахід включає

- фармацевтичну антипаразитарну композицію, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або її фармацевтично прийнятний сольват, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм, яка може бути пристосована для локального введення,

- сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або її фармацевтично прийнятний сольват, або фармацевтичну композицію, яка містить перелічене і призначена для використання

як медикамент,

- використання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або її фармацевтично прийнятного сольвату, або фармацевтичної композиції, яка містить перелічене, для виготовлення медикаменту, призначеного для лікування паразитарної інвазії, і

- спосіб лікування паразитарної інвазії у людини, який передбачає лікування цієї людини ефективною кількістю сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або її фармацевтично прийнятного сольвату, або фармацевтичної композиції, яка містить перелічене.

Для лікування тварин, сполуки можна вводити поодиночі або у вигляді композиції, з увагою до способу використання, виду тварини, ідо одержує лікування, і виду паразита. Способи введення сполук включають оральне введення капсул, болюсів, таблеток або желе, локальне введення поливом, точковим нанесенням, зануренням, розприскуванням, нанесенням композиції у вигляді мусу, шампуня або порошку. Сполуки можуть бути введені ін'єкцією (наприклад, підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно) або імплантацією.

Такі композиції виготовляють у звичайні способи згідно з практичними вимогами ветеринарії. Наприклад, капсули, болюси або таблетки можуть бути виготовлені змішуванням активного інгредієнта з придатним тонкомеленим розріджувачем або носієм, який додатково містить дезінтегруючий і/або зв'язуючий агент, наприклад, крохмаль, лактозу, тальк або стеарат магнію. Оральні желе виготовляють розчиненням або суспендуванням у придатному середовищі. Композиції для поливу або точкового нанесення можна виготовляти, розчиняючи активний інгредієнт у прийнятному рідкому носії, наприклад, бутилдіголі, рідкому парафіні або нелеткому естері, як варіант, з доданням леткого компоненту, наприклад, пропан-2-олу. Композиції для ін'єкцій можна готувати у вигляді стерильних розчинів, які можуть містити інші інгредієнти, наприклад достатню кількість солі або глюкозу, щоб зробити розчин ізотонічним з кров'ю. Прийнятні рідкі носії включають рослинні олії, наприклад, кунжутну, гліцериди, наприклад триацетин, естери, наприклад, бензоат бензилу, міристат ізопропілу і похідні пропіленгліколю та жирних кислотні, а також органічні розчинники, наприклад, піролідин-2-он і гліцеропформал. Композиції готують, розчиняючи або суспендуючи активний інгредієнт у рідкому носії таким чином, щоб композиція містила від 0,01 до 10% (за масою) активного інгредієнта.

Вміст активного інгредієнта у композиції може бути різним залежно від виду тварини, що одержує лікування, рівня та типу інвазії і маси тіла тварини. При парентеральному, локальному і оральному введенні типова доза активного інгредієнта становить від 0,01 до 100мг на кг маси тіла тварини, бажано від 0,1 до 10мг на кг.

Сполуки можна вводити тваринам з їжею, і для цього можна приготувати концентровані добавки або домішки, для домішування у їжу тварини.

Сполуки згідно з винаходом можуть використовуватись проти членістоногих шкідників, зокрема, у ветеринарії, для напяду за худобою і у області охорони здоров'я. Вони ефективні проти членістоногих, які є внутрішніми або зовнішніми паразитами хребетних, зокрема теплокровних хребетних, включаючи людину і таких свійських тварин, як велика худоба, вівці, кози, коні, свині, птиця, собаки, коти і риба. Прикладами можуть бути *Acarina*, включаючи іксодових кліщів (наприклад, види *Ixodes*, *Boophilus*, зокрема *Boophilus microplus*, *Ambliomma*, *Hyalomma*, *Rhipicephalus*, зокрема *Rhipicephalus appendiculatus*, *Haemaphysalis*, *Dermacentor*, зокрема *Ornithorodius moubata*), кліщів (наприклад, *Damalina*, *Dermanyssus gallinae*, *Sarcoptes*, зокрема *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes*, *Chorioptes*, *Demodex*, *Eutrombicula*), *Diptera* (наприклад, *Aedes*, *Anopheles*, *Muscidae*, зокрема *Stomoxys calcitrans* та *Haematobia irritans*, *Hypodermia*, *Gastrophilus*, *Simulium*), *Hemiptera* (наприклад, *Triatoma*), *Phthiraptera* (наприклад, *Damalina*, *Linognathus*), *Siphonaptera* (наприклад, *Ctenocephalides*), *Dictyoptera* (наприклад, *Periplaneta*, *Blattella*) і *Hymenoptera* (наприклад, *Monomorium pharaonis*). Сполуки згідно з винаходом можуть використовуватись для захисту харчових продуктів, наприклад, зернових, включаючи зерно і борошно, земляних горіхів, кормів для худоби, деревини і домашніх предметів, наприклад, килимів і текстильних виробів від членістоногих, зокрема жуків, включаючи довгоносиків, молі та кліщів, наприклад, *Ephesia* (борошняна міль), *Anthrenus* (килимовий жучок), *Tribolium* (борошняний жук), *Sitophilus* (зерновий довгоносик) та *Acarus* (кліщ), для боротьби з тарганами, мурахами та термітами і подібними членістоногими шкідниками, які мешкають у домах та у підприємствах, для боротьби з личинками комарів у водоймах, криниціях, резервуарах або іншій стоячій або текучій воді, для обробки фундаментів, конструкцій і ґрунту для запобігання проникненню термітів, наприклад, *Reticulitermes*, *Heterotermes*, *Cryptotermes*, у сільському господарстві проти яєць, личинок і дорослих *Lepidoptera* (метелики і міль), наприклад, *Heliothis*, зокрема *Heliothis virescens* (тютюнова бутонна черва), *Heliothis armigera* і *Heliothis zea*, *Spodoptera*, зокрема *S. exempta*, *S. littoralis* (єгипетська бавовняна черва), *S. eridania* (південна похідна черва), *Mamestra configurata* (бертова похідна черва), *Earias*, зокрема *E. insulana* (єгипетська бавовняна совка), *Pectinophora*, зокрема *Pectinophora gossypiella* (рожева бавовняна совка), *Ostrinia*, зокрема *O. nubilalis* (єгипетський зерновий точильник), *Trichoplusia ni* (капустяна п'ядениця), *Pieris* (капустяна черва), *Lariphema* (похідна черва), *Agrotis* та *Amathes* (свердильник), *Chilo* (рисовий стебловий точильник), *Typhlosoma* і *Diatraea* (точильник цукрової тростини та рису), *Sparganotus pillipana* (виноградна міль), *Cydia pomonella* (міль дикої яблуні), *Archips* (фруктова листокрутка), *Plutella hystotella* (діамантова чорна міль), для боротьби з личинками та дорослими *Coleoptera* (жуки), зокрема *Hypothenemus hampei* (кофейний

свердильник), *Hylesinus* (жуки-короїди), *Anthonomus grandis* (бавовняний довгоносик), *Acalimma* (опіркові жуки), *Lema*, *Psylliodes*, *Leptotarsa decemlineata* (копородський картопляний жук), *Diabrotica* (кореневі зернові жуки), *Gonoscephalus* (несправжні проволочники), *Agriotes* (проволочники), *Dermolepida* і *Heteronychus* (білі червоподібні личинки), *Phaedon cochleariae* (прічний жук), *Lissorhoptrus oryzophilus* (водяний рисовий довгоносик), *Meloides* (пилкові жуки), *Ceutorhynchus*, *Rhinophorus* і *Cosmopolites* (кореневі довгоносики), проти *Hemiptera*, *Psylla*, *Bemisia*, *Trialeurodes*, *Aphis*, *Mysus*, *Megoura viciae*, *Phylloxera*, *Adelges*, *Phorodon humuli* (тернова тля), *Aeneolamia*, *Nephotettix* (рисові листяні товстогорілки), *Empoasca*, *Nilaparvata*, *Perkinsiella*, *Pyrausta*, *Aonidiella*, *Coccus*, *Pseudococcus*, *Helopeltis* (москитні жуки), *Lygus*, *Dysdercus*, *Oxycarenus*, *Nezara*, *Nymenoptera*, *Athalia* і *Cephus* (мухи-пиліщики), *Atta* (комахи-листорізи), *Diptera*, наприклад, *Hylemia* (кореневі мухи), *Atherigona* і *Chlorops* (посткові мухи), *Phytomyza* (листяні мінери), *Ceratitis* (фруктові мухи), *Thysanoptera*, наприклад, *Thrips tabaci*, *Orthoptera*, наприклад, *Locusta* і *Schistocerca* (сарана), і цвіркунів, наприклад, *Grillus* і *Acheta*, *Collembola*, наприклад, *Sminthurus* і *Onychiurus* (ногохвостики), *Isoptera*, наприклад, *Odontotermes* (терміти), *Dermaptera*, наприклад, *Forficula* (вухокрутка), і проти інших членістоногих сільськогосподарських шкідників, наприклад, *Acan* (кліщі), зокрема *Tetranychus*, *Panonychus* та *Bryobia* (павукові кліщі), *Eriophyes* (галотворюючі кліщі), *Polyphacotarsonemus*, *Blattius*, *Scutigerella* (симфіпиди), *Oniscus* (лісові воші) та *Triops* (ракоподібні).

Сполуки згідно з винаходом можна використовувати для боротьби з членістоногими шкідниками рослин. Активний компонент звичайно вносять на ділянці, де планується придушення членістоногих шкідників, у кількості від приблизно 0,005 до приблизно 25 кг на гектар, бажано від 0,02 до 2 кг/га. У ідеальному випадку нижчі кількості можуть забезпечити достатній захист, але несприятливі погодні умови та інші фактори можуть вимагати більших витрат активного інгредієнта. При внесенні на листя витрати можуть становити від 0,01 до 1 кг/га.

Якщо шкідники знаходяться у ґрунті, активний інгредієнт у будь-який спосіб рівномірно розподіляють по площі, що обробляється. Вносити можна за бажанням на відповідну ділянку або у безпосередній близькості до насіння або рослин, що підлягають захисту. Активний компонент можна занурити у ґрунт обприскуванням водою або це можуть зробити дощі. Розподілення композиції можна здійснити механічними засобами, наприклад, оранням або боронуванням. Вносити можна перед сівбою, під час сівби, після сівби до проростання, або після цього.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути використані проти шкідників, які живляться частинами рослин на відстані від місця внесення, наприклад, шкідників, що живляться листям можна знищувати, діючи на коріння. Крім того, сполуки можуть робити рослини неістинними для шкідників.

або відлякувати їх

Сполуки згідно з винаходом особливо ефективні для захисту полів, кормових ділянок, плантацій, теплиць, садів та виноградників, або декоративних рослин, дерев на плантаціях ту у лісах, зернових (наприклад, кукурудзи, пшениці, рису, сорго), бавовни, тютюну, овочів та салатів (наприклад, фасолі, капусти, опрків, цибулі, томатів і перців), польових культур (наприклад, картоплі, цукрового буряка, земляного горіха, сої, рапсу), цукрового тростника, пасовиськ і кормових ділянок (кукурудза, сорго, люцерна), плантацій (наприклад, чайних, кофейних, бананових, олійної пальми, кокосових, каучукових, спеціальних), садів та гаїв (наприклад, кісточкових та сім'ячкових, цитрусових, кві, авокадо, манго, маслинних і горіхових), виноградників, декоративних рослин, квітів і кущів у теплицях, садах і парках, лісових дерев (вічнозелених і тих, що скидають листя) у лісах, плантаціях і розсадниках

Вони можуть бути використані для захисту деревини (що росте, або поваленої, переробленої і у конструкціях) від пильщиків (наприклад, *Urocetus*), жуків або термитів (наприклад, *Reticulitermes*, *Heterotermes*, *Coptotermes*)

Іх можна застосовувати для захисту продуктів під час зберігання, наприклад, зерна, фруктів, горіхів, спецій і тютюну, як цілих, так і мелених або перероблених, від молі, жуків та кліщів, а також для захисту продуктів тваринництва, наприклад, шкір, волосини, шерсті та пір'я у натуральній формі або перероблених (килими та текстиль) від молі та жуків, а також для захисту м'яса та риби від жуків, кліщів та мух

Сполуки згідно з винаходом можуть бути корисними для боротьби з членістоногими, здатними розносити хвороби, небезпечні для людини і свійських тварин, такими, що вже згадувались, а також з кліщами, вошами, блохами, двокрилими і іншими кусючими комахами. Особливо корисні вони для боротьби з членістоногими, що мешкають у свійських тваринах, або живляться ними у/на шкірі, або ссуть кров тварин. У цьому випадку сполуки вводять орально, парентерально, черезшкірно або локально

Отже для вирішення першої задачі винаходу запропоновано ветеринарну або агрономічну композицію, яка містить сполуку формули (I) або II фармацевтичне прийнятної солі, або II фармацевтичне прийнятної сольоваті разом фармацевтичним прийнятним розріджувачем або носієм. Бажаємо, щоб композиція була пристосована для локального введення

Крім того, винахід включає сполуку формули (I) або II фармацевтичне прийнятну соль, або II фармацевтичне прийнятний сольват, або ветеринарну або агрономічну композицію, яка містить перелічене і призначена для знищення паразитів

Винахід також включає спосіб усунення паразитарної інвазії на зараженій ділянці, який передбачає внесення на ділянку ефективної кількості сполуки формули (I) або II фармацевтичне прийнятної солі, або II фармацевтичне прийнятної сольоваті, або

фармацевтичної композиції, яка містить перелічене

Зараженою ділянкою може бути шкіра або шерсть тварини, або поверхня рослини, або ґрунт навколо рослини, що підлягає обробці

Обробка включає профілактику, а також послаблення симптомів або повне вилікування від паразитарної інвазії

Випробування на інсектицидну активність

Дорослі мухи *Stomoxys calcitrans* були анестезовані CO₂. Безпосередньо на грудну частину кожної мухи було нанесено 1мкл розчину ацетону, який містив сполуку, що випробувалась, після чого мухи були поміщені у 50мл пробірку, закриту вологою марлею, щоб вони прийшли у себе після CO₂. Контрольні мухи отримали 1мкл ацетону, нанесеного на них. Смертність оцінювалась через 24год

Таблиця 1 ілюструє активність *in vitro* кількох сполук згідно з винаходом проти дорослих *Stomoxys calcitrans*. Дози, що дали 100%-у смертність (у мкг на муху), наведено у другій колонці

Таблиця 1

Приклад	мкг/муха
3A	0,05
7	0,05
19	0,05
27	0,05
47	0,05

Випробування на акарицидну активність

0,5мл розчину сполуки, що підлягала випробуванню, концентрацією 1мкг/мл у придатному розчиннику (ацетоні або етанолі) піпеткою рівномірно нанесли на фільтрувальний папір Whatman №1 розміром 8x6,25см, створивши щільність 10мкг/см². Після висушування паперу було складено удвоє, герметизовано з двох боків стискаючим пристроєм і покладено у посудину Кілнера з ватним тампоном, зволоженою водою. Посудину щільно закрили і витримали при 25°C протягом 24год. Після цього приблизно 50 екземплярів *Boophilus microplus* помістили у конверт з обробленого паперу, який потім герметизували з третього боку, закривши, таким чином, цілком. Конверт повернули у посудину Кілнера, який закрили і витримали при 25°C протягом 48 год. Потім витягли конверт і оцінили смертність. Контрольні екземпляри були піддані тій же процедурі, але розчин не містив сполуки. Активність при інших дозах оцінювали, змінюючи концентрацію розчину, що випробувалась

Таблиця 2 ілюструє активність *in vitro* кількох сполук згідно з винаходом проти *Boophilus microplus*. Дози, що дали 100%-у смертність (у мкг на см²), наведено у другій колонці

Таблиця 2

Приклад	мкг/см ²
3A	0,50
7	0,50

19 0,50
47 1,00

Синтез сполук згідно з винаходом і необхідних для цього проміжних сполук ілюстровано наведеними далі Прикладами і Приготуваннями

Точку плавлення визначали за допомогою апарату Галенкампа і не коригували. Спектр ЯМР одержували, використовуючи спектрометр Bruker AC300 або AM300. Обчислені і одержані вмісти іонів відповідають композиціям ізотопів найменшої маси

ВРХ - високоефективна рідинна хроматографія

Кімнатна температура дорівнює 20-25°C

ДМФ - диметилформамід, ДХМ - дихлорметан, ТГФ - тетрагідрофуран

Приклад 1 5-аміно-3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол

Суміш 1,0г сполуки Приготування 2,13мл бромформу, 0,075 г хлориду бензилтретиламонію, 2мл 60%-го водного розчину гідроксиду натрію, 12мл ДХМ і 0,5мл етанолу з енергійним перемішуванням витримують під зворотним холодильником протягом 10 днів, потім залишають охолотитись і розводять водою. Органічну фазу вносять у колонку силікагелю з елюентом ДХМ. Сирий продукт, одержаний з відповідних фракцій, очищують ВРХ з зворотною фазою на глиноземі С18 з елюентом ацетонітрил/вода/метанол (50:40:10), одержуючи бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини. Т пл 178-179°C δ (CDCl₃) 2,28(d,2H), 2,61(t,1H), 3,80(br s,2H), 7,8(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 516,4, C₁₄H₇Br₂Cl₂F₃N₄+H вимагає 516,84

Приклад 2 3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметил-феніл)піразол

0,1мл етанолу і розчин 0,29г гідроксиду натрію у 0,5мл води з перемішуванням додають до розчину 0,6г сполуки Приготування 4 і 1,83г бромформу у 2 мл ДХМ, після чого додають 0,01г хлориду бензилтретиламонію. Реакційну суміш послідовно перемішують протягом 18 год при кімнатній температурі, протягом 5 год при 50°C, протягом 48 год при кімнатній температурі, протягом 4 год при 50°C і протягом 18 год при кімнатній температурі, потім розділяють між ДХМ (100мл) і водою (100мл). Органічну фазу відділяють, висушують (MgSO₄) і випаровують під зниженим тиском, одержуючи масло, яке очищують хроматографією на колонці силікагелю (10г) з елюентом гексан/ДХМ (3:7) і з гексану кристалізують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини. Т пл 121-123°C δ (CDCl₃) 2,02(t,1H), 2,34(dd,1H), 2,88(dd,1H), 7,53(s,1H), 7,78(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 518,9, C₁₄H₆Br₂Cl₂F₃N₃+NH₄ вимагає 518,86

Приклади 3А, 3Б

А (-)-3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-піразол

Б (+)-3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-піразол

28,5мг сполуки Прикладу 2 розрізняють

хіральною ВРХ на колонці 25смх2см Chiralpak AD з елюентом гексан/пропан-2-ол (93:7) з швидкістю елюювання 9мл/хвил

Енантіомер А елююється першим і має вигляд білої кристалічної речовини. Т пл 132,5-135°C

[α]_D²⁵ -42,54° (с = 3,5мг/мл, метанол)

Енантіомер Б елююється другим і також має вигляд білої кристалічної речовини. Т пл 132,5-134°C

[α]_D²⁵ +44,02° (с = 3,5мг/мл, метанол)

Рентгенівським кристалографічним аналізом підтверджено, що останній енантіомер має R-конфігурацію

Приклад 4 3-ціано-4-(2,2-дихлорциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметил-феніл)піразол

0,015мл етанолу і 0,01г хлориду бензилтретиламонію з перемішуванням додають до розчину 0,46мг сполуки Приготування 4 у 0,66мл хлороформу, потім додають 0,25мл 50%-го розчину 0,29г гідроксиду натрію і реакційну суміш перемішують протягом 1 місяця при 60°C. Одержану суміш розділяють між ДХМ і водою, органічну фазу відділяють, висушують (MgSO₄) і випаровують під зниженим тиском. Одержану гумоподібну коричневу речовину очищують хроматографією на колонці силікагелю (10г) з елюентом ДХМ, потім ВРХ з зворотною фазою на глиноземі С18 з елюентом ацетонітрил/вода/метанол (50:40:10). Кристалізація з гексану дає бажану сполуку у вигляді безкопирних пластинок. Т пл 123-126°C δ (CDCl₃) 1,84(t,1H), 2,20(dd,1H), 2,85(dd,1H), 7,53(s,1H), 7,78(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 430,6, C₁₄H₆Cl₄F₃N₃+NH₄ вимагає 430,96

Приклад 5 5-аміно-3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-пентафторфеніл)піразол

6,4мл бромформу, потім 0,1мл етанолу і 0,29г розчину гідроксиду натрію у воді (0,5мл) з перемішуванням додають до розчину 0,35г сполуки Приготування 6 у 2мл ДХМ, після чого додають 0,01г хлориду бензилтретиламонію. Реакційну суміш перемішують при 50°C протягом 13 днів, потім залишають охолотитись. Після цього суміш випаровують під зниженим тиском і залишок розділяють між ДХМ і водою. Органічну фазу відділяють і об'єднують з етилацетатними екстрактами водної фази, об'єднані розчини промивають розсолем, висушують і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюентом ДХМ, потім ВРХ з зворотною фазою на глиноземі С18 з елюентом ацетонітрил/вода/метанол (60:30:10), одержуючи бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини. Т пл 178-180°C δ (CDCl₃) 2,29(d,2H), 2,60(t,1H), 3,89(br s,2H), 7,93(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 574,7, C₁₃H₇Br₂Cl₂F₅N₃+H вимагає 574,81

Приклад 6 3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-пентафторфеніл)піразол

Цю сполуку у вигляді білої піни одержують, як у Прикладі 5 з сполуки Приготування 8, але з елюентом гексан/ДХМ (1:1) на першій стадії хроматографії, δ (CDCl₃) 2,01(t,1H), 2,34(dd,1H), 7,54(s,1H), 7,91(d,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 576,8,

$C_{13}H_6Br_2Cl_2F_5N_3S+NH_4$ вимагає 576,83

Приклад 7 3-ціано-4-циклопропіл-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-піразол

0,2М розчин діазометану у 25мл етеру протягом не менше 25хвил з перемішуванням додають до розчину 0,332г сполуки приготування 4 і 0,01г ацетату паладію (II) у 10мл етеру і перемішують протягом 18год при кімнатній температурі Далі реакційну суміш обробляють розчином діазометану у етері (25мл) і ацетатом паладію (II) (0,01г), перемішують протягом ще 24год і випаровують під зниженим тиском Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю (5г) з елюентом ДХМ, потім ВРХ з зворотною фазою на глиноземі С18 з елюентом аце-тонтрил/вода/метанол (50 45 5), одержуючи бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 124°C δ (CDCl₃) 0,77(m,2H), 1,07(m,2H), 1,89(m,1H), 7,29(s,1H), 7,74(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 362,8, $C_{14}H_8Cl_2F_3N_3+NH_4$ вимагає 363,04

Приклад 8 3-ціано-4-(2,2-дибром-3,3-диметилциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-піразол

Розчин 0,15г сполуки Приготування 10 і 0,44г фенілтрибромметилмеркурію у 2мл толуолу гріють при 70°C протягом 5 год, залишають охолотитись і випаровують під зниженим тиском Залишок очищують ВРХ з зворотною фазою на глиноземі С18 з елюентом ацетонтрил/вода/метанол (60 30 10) і одержують бажану сполуку у вигляді білуватої твердої речовини Т пл 146-148°C δ (CDCl₃) 1,31(s,3H), 1,70(s,3H), 2,52(s,1H), 7,78(s,2H), 7,79(s,1H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 546,7, $C_{16}H_{10}Br_2Cl_4F_3N_3+NH_4$ вимагає 546,89

Приклад 9 3-ціано-4-(2,2-дибром-1-метилциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-піразол

Цю сполуку готують, як у Прикладі 8, з сполуки Приготування 15, але реакцію проводять протягом 4 год, після чого реакційну суміш фільтрують, а початкову хроматографію на колонці силікагелю проводять з елюентом гексан/ДХМ (1 1) і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 133-134°C δ (COCl₂) 1,83(s,3H), 1,90(d,3H), 2,28(d,1H), 7,59(s,1H), 7,78(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 533,0, $C_{15}H_8Br_2Cl_4F_3N_3+NH_4$ вимагає 532,88

Приклад 10 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(1-метилциклопропіл)-піразол

0 007М розчин діазометану у 20мл етеру двома однаковими порціями з перемішуванням додають до розчину 0,346г сполуки приготування 15 і 0,01 ацетату паладію (II) у 10мл етеру і перемішують протягом 48год при кімнатній температурі, після чого фільтрують Реакційну суміш обробляють розчином діазометану у етері (20мл) і ацетатом паладію (II) (0,01г), перемішують протягом ще 24год і фільтрують, потім повторюють цей цикл Після цього реакційну суміш знову обробляють розчином діазометану у етері (20мл) і ацетатом паладію (II) (0,01г), перемішують протягом 5 днів, фільтрують і випаровують під зниженим тиском Залишок кристалізують з

циклогексану і одержують бажану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини Т пл 138-139°C δ (CDCl₃) 0,86(m,2H), 1,04(t,2H), 1,50(s,3H), 7,41(s,1H), 7,74(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 359,8, $C_{15}H_{10}Cl_2F_3N_3+H$ вимагає 360,03

Приклад 11 3-ціано-4-(2,2-дибром-1-метоксициклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-піразол

Розчин 0,4г сполуки Приготування 17 і 0,76г фенілтрибромметилмеркурію у 1 мл толуолу гріють при 60°C протягом 4год, залишають охолотитись і випаровують під зниженим тиском Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/ДХМ (1 1) і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 117-118°C δ (CDCl₃) 2,22(d,1H), 2,40(d,1H), 3,43(s,3H), 7,80(s,2H), 7,84(s,1H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 532,1, $C_{15}H_8Br_2Cl_2F_3N_3O+H$ вимагає 531,84

Приклад 12 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(2 2 3 3-тетра-метилциклопропіл)-піразол

Розчин 0,04г сполуки Приготування 18, 1,08мл 2,3-диметилбут-2-ину і 0,001г димеру ацетату родію (II) у 0,3мл ДХМ протягом 30хвил доводять до 70°C і витримують при цій температурі протягом ще 30хвил До реакційної суміші додають 0,3мл ДХМ і гріють її протягом 1 год, залишають охолотитись і розділяють між ДХМ (5мл) і водою (2мл) Органічну фазу відділяють, висушують (Na₂SO₄) і випаровують під зниженим тиском Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю (1 г) з елюентом ДХМ і одержують бажану сполуку у вигляді білих кристалів Т пл 158-159°C δ (CDCl₃) 1,05(s,6H), 1,33(s,6H), 1,55(s,1H), 7,38(s,1H), 7,75(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 419,6, $C_{18}H_{16}Cl_2F_3N_3+NH_4$ вимагає 419,1

Приклад 13 3-ціано-4-(t-2,t-3-дихлор-r-1-циклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-піразол

Розчин 0,254г сполуки Приготування 18, 7,0г цис-1,2-дихлоретилену і 0,045г димеру ацетату родію (II) у 7,5мл безводного ДХМ протягом 4,5год гріють при 60°C і потім витримують при кімнатній температурі протягом 18год Суміш очищують хроматографією на колонці силікагелю (50г) з елюентом ДХМ і одержують бажану сполуку у вигляді білої речовини Т пл 138-139°C δ (CDCl₃) 2,80(t,1H), 3,80(d,2H), 7,75(s,1H), 7,80(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 431,6, $C_{14}H_6Cl_4F_3N_3+NH_4$ вимагає 430,96

Приклад 14 3-ціано-4-(t-2,t-3-дибром-r-1-циклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-піразол

Цю сполуку готують, як у Прикладі 13, з сполуки Приготування 18, але реакційну суміш гріють при 55°C протягом 4 год і після очищення хроматографією від t-бутанолу висушують виморожуванням, одержуючи бажану сполуку у вигляді блідожовтої твердої речовини Т пл 106-108°C δ (CDCl₃) 2,76(t,1H), 3,80(d,2H), 7,78(s,2H), 7,80(s,1H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 502,0, $C_{14}H_6Br_2Cl_4F_3N_3+H$ вимагає 501,83

Приклад 15 3-ціано-4-(біцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол

Цю сполуку готують, як у Прикладі 13, з сполуки Приготування 18 і циклопентену, але реакційну суміш гріють при 55°C протягом 4 год і одержують у вигляді білої твердої речовини Т пл 105-106°C δ (CDCl₃) 1,41-2,06(т,9H), 7,47(с,1H), 7,75(с,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 403,4, C₁₇H₁₂Cl₂F₃N₃+NH₄ вимагає 403,07

Приклад 16 3-ціано-4-(біцикло[4.1.0]гептан-7-іл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол

Цю сполуку готують, як у Прикладі 13, з сполуки Приготування 18 і циклогексану, одержують у вигляді білої твердої речовини Т пл 113-114°C δ (CDCl₃) 0,87(м,2H), 1,21(м,2H), 1,46(м,2H), 1,69(м,2H), 1,78(т,1H), 2,04(м,2H), 7,52(с,1H), 7,77(с,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 417,0, C₁₈H₁₄Cl₂F₃N₃+NH₄ вимагає 417,09

Приклад 17 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(2-ди-метилциклопропіл)піразол

Розчин 0,507г сполуки Приготування 18, 1,08мл 2,3-диметилбут-2-ину і 0,045г димеру ацетату родію (II) у 7мл безводного ДХМ вливають у автоклав з скляною внутрішньою поверхнею і двічі продувають азотом. Потім у автоклав додають 2-метилпропен і реакційну суміш протягом 2 год гріють при 70°C, після чого витримують при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш очищують хроматографією на колонці силікагелю (50г) з елюентом ДХМ і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 122-123°C δ (CDCl₃) 0,70(м,1H), 0,96(с,3H), 1,00(м,1H), 1,26(с,3H), 1,74(м,2H), 7,25(с,1H), 7,76(с,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 390,7, C₁₆H₁₂Cl₂F₃N₃+NH₄ вимагає 391,07

Приклад 18 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(спіро[4.4]гептан-1-іл)піразол

Цю сполуку готують, як у Прикладі 15, з сполуки Приготування 15, але гріють реакційну суміш протягом лише 3 год і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 117-118°C δ (CDCl₃) 0,88(т,2H), 1,22(дд,1H), 1,37(м,2H), 1,74(м,6H), 1,92(дд,1H), 7,27(с,1H), 7,74(с,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 417,1, C₁₈H₁₄Cl₂F₃N₃+NH₄ вимагає 417,09

Приклад 19 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(2-ди-фтор-циклопропіл)піразол

Цю сполуку готують, як у прикладі 17, з сполуки Приготування 18, але гріють реакційну суміш протягом 24 год під тиском 2068кПа. Продукт очищують ВРХ з зворотною фазою на глиноземі С18 з елюентом ацетон/трил/вода (55/45) і одержують бажану сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини, δ (CDCl₃) 1,58(т,1H), 2,16(т,2H), 2,78(т,1H), 7,50(с,1H), 7,78(с,2H)

MS (APCI) M/Z [M+H] 382,0, C₁₄H₆Cl₂F₃N₃+H вимагає 381,99

Приклад 20 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(спіро[2.3]гексан-1-

іл)піразол

Цю сполуку готують, як у прикладі 15, з сполуки Приготування 18 і метипенциклобутану, але гріють реакційну суміш протягом 4 год під зворотним холодильником і оминають витримання при кімнатній температурі. Бажану сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини Т пл 108-110°C δ (CDCl₃) 0,79(м,1H), 1,24(м,1H), 1,88-2,39(м,7H), 7,08(с,1H), 7,76(с,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 403,0, C₁₇H₁₂Cl₂F₃N₃+NH₄ вимагає 403,07

Приклад 21 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(спіро[2.2]пентан-2-іл)піразол

Розчин 0,507г сполуки Приготування 18, 5мл метиленициклопропану і 0,045г димеру ацетату родію (II) у 7мл безводного ДХМ з перемішуванням гріють при 55°C протягом 24 год у товстостінному скляному автоклаві і запишають охолодитись. Реакційну суміш очищують, як у Прикладі 13 і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 108-110°C δ (CDCl₃) 0,81(м,1H), 0,91(м,1H), 0,99-1,18(м,3H), 1,66(дд,1H), 2,21(дд,1H), 7,29(с,1H), 7,74(с,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 389,1, C₁₆H₁₀Cl₂F₃N₃+NH₄ вимагає 389,05

Приклад 22 4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметил-феніл)-3-метилпіразол

1,08мл бромоформу, потім розчин 0,459г гідроксиду натрію у 1 мл води і 0,1мл етанолу з перемішуванням додають до розчину 0,993г сполуки Приготування 22 у 4мл ДХМ, після чого додають 0,222г хлориду бензилтриетиламонію. Реакційну суміш гріють протягом 6 днів при температурі 50°C, після чого додають такі ж кількості бромоформу, гідроксиду натрію і перемішують протягом 5 днів при 50°C. Охолоджену реакційну суміш розділяють між етером і водою і водну фазу двічі екстрагують етером. Об'єднані органічні розчини висушують (Na₂SO₄) і випаровують під зниженим тиском, залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/ДХМ (3/2), розтирають з холодним гексаном і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 66-68,2°C δ (CDCl₃) 1,87(т,1H), 2,19(дд,1H), 2,47(с,3H), 2,64(дд,1H), 7,22(с,1H), 7,80(с,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 491,0, C₁₄H₉Br₂Cl₂F₃N₂+H вимагає 490,85

Приклад 23 4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметил-феніл)-3,5-диметилпіразол

1,1г бромоформу, потім розчин 0,175г гідроксиду натрію у 0,5мл води і 0,1мл етанолу з перемішуванням додають до розчину 0,368г сполуки Приготування 25 у 2мл ДХМ, після чого додають 0,01г хлориду бензилтриетиламонію. Реакційну суміш гріють протягом 4 днів під зворотним холодильником, після чого додають такі ж кількості бромоформу, гідроксиду натрію і перемішують протягом 8 днів під зворотним холодильником. Охолоджену реакційну суміш розводять ДХМ (20мл), промивають водою (3x15мл) і розсолем (10мл), після чого висушують (MgSO₄) і випаровують під зниженим тиском

Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю (30г) з елюентом гексан/етер/ДХМ (8 1 1), потім ВРХ з зворотною фазою на глиноземі С18 з елюентом ацетон/трил/вода/метанол (60 30 10) і одержують бажану сполуку у вигляді масла, δ (CDCl_3) 1,93(t,1H), 2,10(s,3H), 2,19(dd,3H), 2,36(s,3H), 2,60(dd,1H), 7,73(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 504,9, $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2+\text{H}$ вимагає 504,87

Приклад 24 4-(2,2-дибромциклопропіл)-3-метил-1-(2,4,6-трихлорфеніл)-піразол

0,1мл етанолу і розчин 0,64г гідроксиду натрію у 1мл води з перемішуванням додають до розчину 1г сполуки Приготування 28, 2мл бромформу і 0,04г хлориду бензилтриетиламонію у 2мл ДХМ. Реакційну суміш витримують під зворотним холодильником протягом 16год і залишають охолотитись, після чого розділяють між ДХМ і водою. Органічну фазу відділяють, промивають спочатку водою, потім розсолем, висушують (Na_2SO_4) і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/етилацетат (50 1) і одержують жовте масло, яке знову очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/етилацетат (19 1), розтирають з пропан-2-олом і одержують бажану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини Т пл 84-86°C δ (CDCl_3) 1,79(t,1H), 2,19(dd,1H), 2,44(s,3H), 2,63(dd,1H), 7,18(s,1H), 7,44(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 456,8, $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Br}_2\text{Cl}_3\text{N}_2+\text{H}$ вимагає 456,83

Приклад 25 4-(2,2-дибромциклопропіл)-3-метил-1-(2,4,6-трихлорфеніл)-піразол

50%-водний розчин гідроксиду натрію (2мл) з перемішуванням додають до розчину 1г сполуки Приготування 28, 7мл бромформу і 0,08г хлориду бензилтриетиламонію у суміші 0,2мл етанолу і 2мл ДХМ. Реакційну суміш витримують під зворотним холодильником протягом 16год, після чого додають 3мл хлороформу, 0,04г хлориду бензилтриетиламонію і 1мл розчину гідроксиду натрію і витримують під зворотним холодильником протягом 16год. Суміш залишають охолотитись і розділяють між ДХМ і водою. Органічну фазу відділяють, промивають спочатку водою, потім розсолем, висушують (Na_2SO_4) і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/етилацетат (19 1) і одержують жовте масло, яке очищують ВРХ з зворотною фазою на глиноземі С18 з елюентом ацетон/трил/вода/метанол (60 30 10), розтирають з пропан-2-олом і одержують бажану сполуку у вигляді безбарвного масла δ (CDCl_3) 1,61(t,1H), 2,02(dd,1H), 2,42(s,3H), 2,63(dd,1H), 7,20(s,1H), 7,47(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 368,8, $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_5\text{N}_2+\text{H}$ вимагає 368,93

Приклади 26А, 26Б

А 4-(с-2-бром-г-1-циклопропіл)-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-піразол

Б 4-(t-2-броМ-г-1-циклопропіл)-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-піразол

0,9г три-н-бутилстанумгідриду при -10°C шприцем каплями з перемішуванням додають до

розчину 0,504г сполуки Приготування 2 у 10мл толуолу. Реакційну суміш залишають досягти кімнатної температури, перемішують протягом 3год, витримують протягом 3 днів при -20°C, знову залишають досягти кімнатної температури і обробляють 0,9г три-н-бутилстанумгідриду. Суміш перемішують протягом 24год, обробляють водою і екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні фази висушують і випаровують під зниженим тиском, одержуючи коричневе масло, яке очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/ДХМ (4 1). Подальша кристалізація продукту з дипроп-2-ілетеру дає ізомер А у вигляді сіро-білої речовини Т пл 120,5-121°C δ (CDCl_3) 1,22(m,1H), 1,82(m,1H), 2,29(m,1H), 3,40(m,1H), 7,47(s,1H), 7,78(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 441,4, $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{BrCl}_2\text{F}_3\text{N}_3+\text{NH}_4$ вимагає 440,95

Очищення кристалізаційної маточної рідини ВРХ з зворотною фазою на глиноземі С18 з елюентом ацетон/трил/вода/метанол (50 40 10) дає ізомер Б у вигляді сіро-білої речовини Т пл 126°C δ (CDCl_3) 1,59(m,1H), 1,82(m,1H), 2,40(m,1H), 3,14(m,1H), 7,39(s,1H), 7,78(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 441,4, $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{BrCl}_2\text{F}_3\text{N}_3+\text{NH}_4$ вимагає 440,95

Приклад 27 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(1-трифторметил-циклопропіл)піразол

Розчин 27г сполуки Приготування 31 у 250мл ксилолу витримують під зворотним холодильником протягом 16год. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю (1кг) з елюентом спочатку гексан, потім гексан/етер (8 1), і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 141°C δ (CDCl_3) 1,24(m,2H), 1,52(m,2H), 7,72(s,1H), 7,78(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 431,3, $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_3+\text{NH}_4$ вимагає 431,0

Приклад 28 5-хлор-3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-піразол

0,275мл бромформу, потім розчин 0,126г гідроксиду натрію у 0,25мл води і 0,05мл етанолу з перемішуванням додають до розчину 0,288г сполуки Приготування 33 у 1мл ДХМ. Додають 0,006г хлориду бензилтриетиламонію, реакційну суміш енергійно перемішують протягом 48год, гріють протягом 7год при температурі 50°C і перемішують протягом 24год при кімнатній температурі. Після подальшого підігрівання протягом 7год при температурі 50°C додають 0,275мл бромформу, розчин 0,126г гідроксиду натрію у 0,25мл води і 0,05мл етанолу і продовжують гріти протягом 72год. Реакційну суміш охолоджують, після чого розділяють між етером і водою, водну фазу відділяють і двічі екстрагують етером. Об'єднані екстракти промивають розсолем, висушують (Na_2O_4) і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/ДХМ (3 2) і кристалізують з гексаном, одержуючи бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 103,5-104,2°C δ (CDCl_3) 2,31(dd,1H), 2,42(t,1H), 2,78(dd,1H), 7,80(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 552,9,

$C_{14}H_5Br_2Cl_3N_3+NH_4$ вимагає 552,82

Приклад 29 4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-3-трифторметилпіразол

0,49мл бромоформу, потім розчин 0,226г гідроксиду натрію у 1 мл води і 0,1мл етанолу з перемішуванням додають до розчину 0,530г сполуки Приготування 36 у 3мл ДХМ. Додають 0,01г хлориду бензилтриетиламонію, реакційну суміш гріють протягом 3 днів при температурі 50°C. Додають 0,49мл бромоформу, розчин 0,226г гідроксиду натрію у 1мл води і 0,1мл етанолу і продовжують гріти протягом 5 днів. Реакційну суміш охолоджують, після чого розділяють між етером і водою, водну фазу відділяють і двічі екстрагують етером. Об'єднані екстракти промивають розсолем, висушують (Na_2O_4) і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/етер/ДХМ (1 1 2), потім ВРХ з зворотною фазою на глиноземі С18 з елюентом ацетонтрил/вода/метанол (60 30 10) і одержують бажану сполуку у вигляді зелено-жовтої гумоподібної речовини, δ ($CDCl_3$) 1,87(t,1H), 2,28(dd,1H), 2,84(dd,1H), 7,40(s,1H), 7,82(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 544,6, $C_{14}H_5Br_2Cl_2F_6N_2+H$ вимагає 544,83

Приклад 30 4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-3-фенілпіразол

1 мл бромоформу, потім розчин 0,125г гідроксиду натрію у 0,1мл води і 0,1мл етанолу з перемішуванням додають до розчину 0,3г сполуки Приготування 40 у 4мл ДХМ. Додають 0,022г хлориду бензилтриетиламонію, реакційну суміш гріють протягом 5 днів при температурі 50°C, залишають охолодитись і розділяють між ДХМ (10мл) етером і водою (10мл). Органічну фазу відділяють, промивають водою, висушують (Na_2SO_4) і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/етер/ДХМ з градієнтом (100 0, 95 5, 90 10, 0 100), потім ВРХ з зворотною фазою на глиноземі С18 з елюентом аце-тонтрил/вода/метанол (60 30 10). Потрібну фракцію з колонки ВРХ концентрують і екстрагують ДХМ (3x20мл). Висушування виморожуванням об'єднаних екстрактів дає бажану сполуку у вигляді білуватої твердої речовини Т пл 47-48°C δ ($CDCl_3$) 1,86(t,1H), 2,22(dd,1H), 2,80(dd,1H), 7,35(s,1H), 7,40-7,60(m,1H), 7,75(s,2H), 7,92(d,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 553,5, $C_{19}H_{11}Br_2Cl_2F_3N_3+H$ вимагає 552,87

Приклад 31 4-(1-хлордифторметилциклопропіл)-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол

Цю сполуку готують, як у Прикладі 27, з сполуки Приготування 44, але гріють реакційну суміш протягом 4 год і використовують елюент гексан/етер (8 1) без подальшої кристалізації. Бажану сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини Т пл 124-125°C δ ($CDCl_3$) 1,24(m,2H), 1,58(m,2H), 7,74(s,1H), 7,74(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 446,9, $C_{15}H_7Cl_3F_5N_3+MШ$ вимагає 447,0

Приклад 32 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-

трифторметилфеніл)-4-(1-етил-циклопропіл)піразол

0,467М розчин діазометану у 30мл етеру протягом 2хвип з перемішуванням додають до розчину 0,3г сполуки приготування 47 і 0,025г ацетату паладію (II) у 5мл етеру і перемішують протягом 18год при кімнатній температурі. Дали реакційну суміш фільтрують, обробляють розчином діазометану у етері (30мл) і ацетатом паладію (II) (0,025г), перемішують протягом ще 4год, фільтрують, обробляють розчином діазометану у етері (30мл) і ацетатом паладію (II) (0,025г), перемішують протягом ще 40год, фільтрують, обробляють розчином діазометану у етері (30мл) і ацетатом паладію (II) (0,025 г), перемішують протягом ще 88год, фільтрують, обробляють розчином діазометану у етері (30мл) і ацетатом паладію (II) (0,025г), перемішують протягом ще 2год, фільтрують, обробляють розчином діазометану у етері (30мл) і ацетатом паладію (II) (0,025г), перемішують протягом ще 18 год і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують ВРХ з зворотною фазою на глиноземі С18 з елюентом ацетонтрил/вода (60 40), одержуючи бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 118-119°C δ ($CDCl_3$) 0,80(m,2H), 0,90(m,5H), 1,63(m,2H), 7,44(s,1 H), 7,77(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 390,8, $C_{18}H_{12}Cl_2F_3N_3+NH_4$ вимагає 391,1

Приклад 33 3-ціано-4-(2,2-дибром-1-етилциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол

Розчин 105мг сполуки Приготування 47 і 160мг фенілтрибромметилмеркурію у 4мл толуолу гріють при 70°C протягом 2год, потім додають розчин 180мг фенілтрибромметилмеркурію у 2мл толуолу і реакційну суміш гріють при 70°C протягом 16год, потім додають ще 230мг фенілтрибромметилмеркурію і реакційну суміш гріють при 70°C протягом 4год, потім додають ще 310мг фенілтрибромметилмеркурію і реакційну суміш гріють при 70°C протягом 2год, потім додають ще 310мг фенілтрибромметилмеркурію і реакційну суміш гріють при 70°C протягом 16год, після чого залишають охолодитись. Суміш фільтрують через силікагель (10г) з елюентом гексаном, а потім ДХМ, і бажані елюати випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю (10г) з елюентом гек-сан/ДХМ (4 1), потім ВРХ з зворотною фазою на глиноземі С18 з елюентом аце-тонтрил/вода/метанол (60 30 10) і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 107-108°C δ ($CDCl_3$) 1,04(t,3H), 1,90(m,2H), 2,19(m,2H), 7,62(s,2H), 7,79(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 530,0, $C_{18}H_{10}Br_2Cl_2F_3N_3+H$ вимагає 529,9

Приклад 34 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(1-пентафторетил-циклопропіл)піразол

Цю сполуку готують, як у Прикладі 31, з сполуки Приготування 50, але гріють реакційну суміш протягом 4год і використовують потім ВРХ з зворотною фазою на глиноземі С18 з елюентом ацетонтрил/вода/метанол (60 30 10). Бажану сполуку отримують у вигляді білої твердої

речовини Т пл 105-106°C δ (CDCl_3) 1,24(m,2H), 1,55(m,2H), 7,67(s,1H), 7,77(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 464,0, $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_8\text{N}_3+\text{H}$ вимагає 464,0

Приклад 35 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(1-гептафтор-пропілциклопропіл)піразол

Цю сполуку готують, як у Прикладі 31, з сполуки Приготування 53, але гріють реакційну суміш протягом 3 год і після хроматографії кристалізують з циклогексану. Бажану сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини Т пл 95-96°C δ (CDCl_3) 1,23(m,2H), 1,54(m,2H), 7,65(s,1H), 7,74(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 514,2, $\text{C}_{17}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_{10}\text{N}_3+\text{H}$ вимагає 514,0

Приклад 36 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(1-трифторметилциклопропіл)піразол

Розчин 130мг сполуки Приготування 55 у суміші 8мл ксилолу і 1мл толуолу гріють під зворотним холодильником протягом 7год, після чого витримують при кімнатній температурі протягом 16год. Розчинник випаровують під зниженим тиском і залишок очищують ВРХ з зворотною фазою на глиноземі С18 з елюентом ацетон/трифторид/вода/метанол (45/45/10), одержуючи бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 178-179°C δ (CDCl_3) 1,13(m,2H), 1,48(m,2H), 3,91(br s,2H), 7,80(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 429,1, $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_4+\text{H}$ вимагає 429,0

Приклад 37 1-[(3-хлор-5-трифторметил)піридин-2-іл]-3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)піразол

Розчин 0,50г сполуки Приготування 58 і 1г фенілтрибромметилмеркурію у 5мл толуолу гріють при 70°C у атмосфері азоту протягом 1,5год, потім додають ще 0,50г фенілтрибромметилмеркурію і реакційну суміш гріють протягом ще 72год, після чого залишають охолотитись. Суміш розділяють між етером і водою, водну фазу відділяють і двічі екстрагують етером. Об'єднані екстракти промивають водою і насиченим розсолем, висушують (Na_2SO_4) і випаровують під зниженим тиском. Сирий продукт (0,50г) у вигляді коричневого масла очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/етилацетат(9/1), одержуючи бажану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини Т пл 81-83°C δ (CDCl_3) 2,05(1,11-1), 2,33(dd,2H), 2,85(dd,2H), 8,20(s,1H), 8,23(s,1H), 8,70(s,1H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 467,9, $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{Br}_2\text{ClF}_3\text{N}_4+\text{H}$ вимагає 467,9

Приклад 38 2-ацетил-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол

Розчин 3,42г сполуки Прикладу 2 у 25мл етеру з перемішуванням додають до льодяної суміші 3,0М розчину йодиду метилмагнію у 2,26мл етеру і 25мл безводного етеру у атмосфері азоту, підтримуючи температуру реакції нижче 2°C. Реакційну суміш залишають досягти кімнатної температури, гріють під зворотним холодильником протягом 2год і потім обробляють ще 0,5мл 3,0М розчину йодиду метилмагнію у етері. Цю суміш

гріють під зворотним холодильником протягом 1год, потім перемішують протягом 18год при кімнатній температурі, додають ще 1мл розчину йодиду метилмагнію у етері, гріють під зворотним холодильником протягом 3год і з перемішуванням вливають у концентровану гідрохлоридну кислоту (2мл) і льод (10г). Трьохкратне екстрагування етером, промивання об'єднаних екстрактів розсолем, висушування (Na_2SO_4) і випаровування під зниженим тиском дають сирий продукт, який очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/ДХМ (1/1) і кристалізують з гексану, одержуючи бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 149,5-150,3°C δ (CDCl_3) 1,78(dd,3H), 2,24(dd,1H), 2,69(s,2H), 3,37(dd,1H), 7,34(s,1H), 7,78(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 536,3, $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}+\text{NH}_4$ вимагає 535,88

Приклад 39 4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-3-(1-гідроксиетил)піразол

1М розчин 3,42г комплексу боран-ТГФ у 4,61мл ТГФ з перемішуванням додають до розчину 0,40г сполуки Прикладу 38 у 5мл безводного ТГФ при температурі приблизно 50°C у атмосфері азоту. Реакційну суміш залишають досягти кімнатної температури, перемішують протягом ще 4год і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/етер (3/1) і одержують бажану сполуку у вигляді маслянистої білої твердої речовини, δ (CDCl_3) 1,55(s,1H), 1,75(d,3H), 1,80(t,1H), 2,20(dd,1H), 2,95(dd,1H), 5,20(m,1H), 7,25(s,1H), 7,70(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 521,0, $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}+\text{H}$ вимагає 520,86

Приклад 40 4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-3-етилпіразол

0,22мл тріетилсилану з перемішуванням при температурі приблизно -75°C додають до розчину 0,18г сполуки Прикладу 39 у 5мл ДХМ і підтримують температуру нижче -70°C. Додають 0,17мл трифториддіетилетерату бору і реакційну суміш залишають досягти кімнатної температури, потім перемішують протягом ще 24год. Після цього суміш охолоджують до приблизно -70°C, додають 0,22мл тріетилсилану і 0,17мл трифториддіетилетерату бору і при кімнатній температурі перемішують протягом 4 днів. Суміш промивають розбавленою гідрохлоридною кислотою і водну фазу двічі екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні розчини промивають розсолем, висушують (Na_2SO_4) і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/етер (2/1) і одержують бажану сполуку у вигляді безбарвного масла, δ (CDCl_3) 1,45(t,3H), 1,80(t,1H), 2,20(dd,1H), 2,65(dd,1H), 2,85(q,2H), 7,20(s,1H), 7,70(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 504,9, $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2+\text{H}$ вимагає 504,87

Приклад 41 4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-3-(2-гідроксипроп-2-іл)піразол

Розчин 0,30г сполуки Прикладу 38 у 5мл етеру з перемішуванням додають до льодяної суміші

3,0М розчину іодиду метилмагнію (0,21мл) і 5мл безводного етеру у атмосфері азоту, підтримуючи температуру реакції нижче 2°C. Реакційну суміш залишають досягти кімнатної температури, гріють під зворотним холодильником протягом 1 год і потім обробляють ще 0,5мл 3,0М розчину іодиду метилмагнію у етері. Цю суміш гріють під зворотним холодильником протягом 1 год, залишають охолотитись і з перемішуванням вливають у суміш концентрованої гідрохлоридної кислоти (2мл) з льодом (10г). Трьохкратне екстрагування етером, промивання об'єднаних екстрактів розсоллом, висушування (MgSO_4) і випаровування під зниженим тиском дають сирий продукт, який кристалізують з толуолу, одержуючи бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини. Т пл 132,1-132,7°C δ (CDCl_3) 1,80(s,6H), 1,82(t,1H), 2,20(dd,1H), 2,55(s,1H), 3,05(dd,1H), 7,20(s,1H), 7,70(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 534,4, $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}+\text{NH}_4$ вимагає 534,88.

Приклад 42 4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-3-(проп-2-іл)піразол.

0,14мл тріетилсилану з перемішуванням при температурі приблизно -75°C додають до розчину 0,115 г сполуки Прикладу 41 у 5мл ДХМ і підтримують температуру нижче -70°C. Додають 0,11мл трифториддіетилетерату бору, реакційну суміш витримують протягом 2,5 год при приблизно -70°C і залишають досягти кімнатної температури. Через 24 год суміш промивають розбавленою гідрохлоридною кислотою і водну фазу двічі екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні розчини промивають розсоллом, висушують (N_32804) і випаровують під зниженим тиском. Одержаний сирий продукт очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/етер (4/1) і одержують бажану сполуку у вигляді безбарвного масла, δ (CDCl_3) 1,40(d,6H), 1,80(t,1H), 2,20(dd,1H), 2,70(dd,1H), 3,20(sept,1H), 7,15(s,1H), 7,70(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 518,4, $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}+\text{H}$ вимагає 518,89.

Приклад 43 4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-3-формілпіразол.

1,5мл 1М розчину піриду дізобутилалюмінію у гексані протягом 5хв краплями з перемішуванням додають до розчину 0,5г сполуки Прикладу 2 у 15мл ТГФ. Через 1 год реакційну суміш обробляють додатковими 2,25мл розчину піриду, перемішують протягом 18 год і двічі екстрагують етером. Об'єднані екстракти промивають водою, потім розсоллом, висушують (MgSO_4) і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/етилацетат (9/1) і одержують бажану сполуку у вигляді масла, δ (CDCl_3) 1,80(001,1 H), 2,28(dd,1H), 3,32(dd,1H), 7,39(s,1H), 7,78(s,2H), 10,19(s,1H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 504,7, $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}+\text{H}$ вимагає 504,83.

Приклад 44 4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-3-дифторметилпіразол.

0,13г діетиламіносультрифториду з

перемішуванням додають до розчину 0,20г сполуки Прикладу 43 у 5мл ДХМ. Після 3-годинної витримки при кімнатній температурі реакційну суміш розводять ДХМ, двічі промивають водою, висушують (MgSO_4) і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/етилацетат (19/1) і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини. Т пл 99-101°C δ (CDCl_3) 1,85(t,1H), 2,25(dd,1H), 2,95(dd,1H), 6,87(t,1H), 7,38(s,1H), 7,74(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 526,5, $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2+\text{H}$ вимагає 526,84.

Приклад 45 4-(2,2-дибромциклопропіл)-3-дихлорметил-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол.

0,17г пентахлориду фосфору з перемішуванням додають до розчину 0,20г сполуки Прикладу 43 у 10мл етеру. Через 24 год до реакційної суміші додають ще 0,17г пентахлориду фосфору і суміш перемішують протягом 24 год, після чого випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/етилацетат (19/1) і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини. Т пл 87-89°C δ (CDCl_3) 1,90(1,14), 2,29(dd,1H), 3,12(dd,1H), 6,96(5,14), 7,30(s,14), 7,72(s,24).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+4] 559,2, $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{Br}_2\text{Cl}_4\text{F}_3\text{N}_2+\text{H}$ вимагає 558,78.

Приклад 46 3-ціано-4-(2,2-дибромциклопропіл)-1-(2,4,6-трихлорфеніл)піразол.

Суміш 2,0г сполуки Приготування 61, 6,5мл 96%-го бромформу, стабілізованого 6,5мл 1-3%-го етанолу, 1,0г гідроксиду натрію, 1мл води, 0,14мл етанолу, 6,5мл ДХМ і 80мг хлориду бензилтретиламонію енергійно перемішують під зворотним холодильником при приблизно 40°C протягом 6 год, потім при кімнатній температурі протягом 18 год, і знову при приблизно 40°C протягом 6 год. Додають 0,3г гідроксиду натрію, 0,6мл води і 130мг каталізуючої четвертинної солі амонію, реакційну суміш енергійно перемішують при приблизно 40°C протягом 6 год, потім протягом 18 год при кімнатній температурі. Додають ще 100мг каталізатора і реакційну суміш перемішують при приблизно 40°C протягом 6 год, потім протягом 18 год при кімнатній температурі, при приблизно 40°C протягом 7 год, потім протягом 18 год при кімнатній температурі, при приблизно 40°C протягом 7 год і протягом 18 год при кімнатній температурі. Нарешті додають ще 3,0мл 96%-го бромформу, 0,5мл 50%-го водного розчину гідроксиду натрію, 3,0мл ДХМ і 150мл каталізатора, реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 тижня і розділяють між ДХМ (100мл) і водою (50мл). Відділену органічну фазу промивають водою (50мл), висушують (MgSO_4) і випаровують під зниженим тиском, одержуючи чорну гумо-подібну речовину, яку очищують хроматографією на

колонці силікагелю (100 г) з елюентом гексан, потім гексан/етер/ДХМ (8 1 1) і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 164°C δ (CDCl₃) 2,02(t, 1H), 2,34(dd, 1H), 2,87(dd, 1H), 7,48(s, 1H), 7,51(s, 2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄]⁺ 484,6, C₁₃H₆Br₂Cl₃N₃+NH₄ вимагає 484,8

Приклад 47 3-ціано-4-(2,2-дихлорциклопропіл)-1-(2,4,6-трихлорфеніл)піразол

Суміш 2,0г сполуки Приготування 61, 6,0мл хлороформу, 1,0г гідроксиду натрію, 1мл води, 0,2мл етанолу, 6,5мл ДХМ і 150мг хлориду бензилтриетиламонію енергійно перемішують при приблизно 40°C протягом 66год. Додають ще 0,5г гідроксиду натрію, 1мл води, 4мл ДХМ і 180мг каталізуючої четвертичної солі амонію і реакційну суміш перемішують при приблизно 40°C протягом 90год. Додають ще 100мг каталізатора, 5мл ДХМ, 0,5мл 50%-го водного розчину гідроксиду натрію і 3,0мл хлороформу, реакційну суміш перемішують при приблизно 36°C протягом 10 днів і розділяють між ДХМ (100мл) і водою (50мл). Відділену органічну фазу промивають водою (50мл), висушують (Na₂SO₄) і випаровують під зниженим тиском, одержуючи чорну гумоподібну речовину, яку очищують хроматографією на колонці силікагелю (80г) з елюентом гексан/етер/ДХМ (8 1 1) і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 157,8°C δ (CDCl₃) 1,85(t, 1H), 2,19(0-0,1 H), 2,85(dd, 1H), 7,49(s, 1H), 7,52(s, 2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄]⁺ 396,8, C₁₃H₆Cl₃N₃+NH₄ вимагає 396,9

Приклад 48 5-аміно-3-ціано-4-(2,2-дихлорциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-пентафторфеніл)піразол

Суміш 0,50г 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-пентафторфеніл)-4-етеніл-піразолу (WO-A-97/07102), 3,0мл хлороформу, розчину 0,25г гідроксиду натрію у 0,25мл води, 2 краплі етанолу, 2,0мл ДХМ і 25мг хлориду бензилтриетиламонію енергійно перемішують під зворотним холодильником протягом 18год. Додають ще 3,0мл хлороформу і 25мг каталізуючої четвертичної солі амонію, реакційну суміш перемішують під зворотним холодильником протягом ще 78год. Додають ще 3,0мл хлороформу і 25мг каталізатора і реакційну суміш перемішують під зворотним холодильником протягом 4 днів, після чого розділяють між ДХМ (30мл) і водою (30мл). Відділену органічну фазу промивають водою (2x20мл) і насиченим розсолон, висушують (Na₂SO₄) і випаровують під зниженим тиском, одержуючи темнокоричневе масло, яке очищують

(i) попередньою абсорбцією у силікагель (1,5г) з ДХМ як елюентом з подальшою хроматографією на колонці силікагелю (20г) з елюентом гексан/етилацетат (7 3), (ii) ВРХ з зворотною фазою на глиноземі С18 з елюентом ацетон/трил/вода (70 30) і (iii) подальшою ВРХ з зворотною фазою на глиноземі С18 з елюентом ацетон/трил/вода/метанол (50 40 10), що дає бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 90-95°C δ (CDCl₃) 2,23(m, 1H), 2,56(t, 1H), 3,84(br s, 2H), 7,83(s, 2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H]⁺ 487,3, C₁₃H₇Cl₄F₅N₄S+H вимагає 486,9

Приклад 49 3-ціано-4-(2,2-дихлорциклопропіл)-1-(2,6-дихлор-4-пентафторфеніл)піразол

Реакцію проводять, як у Прикладі 48, використовуючи як вихідний матеріал 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-пентафторфеніл)-4-етенілпіразолу (WO-A-97/07102) Сире темнокоричневе масло, яке очищують

(i) попередньою абсорбцією у силікагель (1,5г) з ДХМ як елюентом з подальшою хроматографією на колонці силікагелю (15г) з елюентом гексан/етер/ДХМ (8 1 1), (ii) розтиранням одержаного білої твердої речовини з діізопропіловим етером, фільтруванням і випаровуванням фільтрату під зниженим тиском, що дає жовте масло, яке згодом стверджується, (iii) ВРХ з зворотною фазою на глиноземі С18 з елюентом ацетон/трил/вода (70 30), (iii) подальшою ВРХ з зворотною фазою на глиноземі С18 з елюентом ацетон/трил/вода (70 30), (iv) подальшою ВРХ з зворотною фазою на глиноземі С18, заздалегідь промитому гексаном, з гексаном і потім ДХМ як елюентами і (v) розчиненням одержаного масла у метанолі з подальшим додаванням до розчину води до замулення і охолодженням, що дає бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 78-80°C δ (CDCl₃) 1,87(t, 1H), 2,20(m, 1H), 2,85(m, 1H), 7,53(s, 1H), 7,93(s, 2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄]⁺ 489,1, C₁₃H₆Cl₄F₅N₃S+NH₄ вимагає 488,9

Приготування 1 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-іод-піразол

3,52г N-іодсукциніміду протягом 5хвип порціями з перемішуванням додають до розчину 5,0г 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразолу (EP-A-0295117) у 60мл ацетонітрилу при кімнатній температурі. Після перемішування протягом однієї год реакційну суміш випаровують під зниженим тиском і одержують 8,2г сирого продукту, який незважаючи на присутність сукциніміду можна використовувати без подальшого очищення

За бажанням для очищення сирий продукт можна розділити між ДХМ і водою, відділити органічну фазу, висушити її (MgSO₄), випарити під зниженим тиском і розтирати одержану жовту тверду речовину з гексаном, що дає бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т плавл 213°C (розкл)

Приготування 2 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-етилепіразол

4,25г три-н-бутил(вініл)стануму і 0,3г тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) з перемішуванням додають до розчину 2,0г сполуки Приготування 1 у 10мл ДМФ при кімнатній температурі. Реакційну суміш гріють при 75°C протягом 1год, потім перемішують при кімнатній температурі протягом 60год і розводять водою. Суміш екстрагують етером і об'єднують екстракти промивають розсолон, висушують (MgSO₄) і випаровують під зниженим тиском, одержуючи сирий продукт, який очищують хроматографією на колонці силікагелю (200г) з елюентом гексан/ДХМ (1 1) і одержують бажану сполуку у вигляді

глянцевитої твердої речовини Т пл 186-187°C δ (CDCl_3) 3,85(s,2H), 5,41(d,1H), 5,70(d,1H), 6,52(dd,1H), 7,80(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 347,0, $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4+\text{H}$ вимагає 347,0

Приготування 3 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-іодпіразол

144мл і-бутилнитриту протягом 30хвиль з перемішуванням додають до розчину 90г сполуки Приготування 1 у 720мл ТГФ при 65°C Реакційну суміш витримують при 65°C протягом 3год, потім залишають охолонути і випаровують під зниженим тиском Залишок кристалізують з пропанолу, одержуючи бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 83-84°C δ (CDCl_3) 7,70(s,1H), 7,79(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 448,8, $\text{C}_{11}\text{H}_3\text{Cl}_2\text{F}_3\text{IN}_3+\text{NH}_4$ вимагає 448,9

Приготування 4 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-етипенпіразол

Розчин 58г сполуки Приготування 3, 116мл три-н-бутил(вініл)стануму і 3,5г тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) у 10мл ДМФ перемішують при 75°C протягом 3год, і залишають охолонути Реакційну суміш розділяють між етером (600мл) і водою (600мл), органічну фазу промивають водою (x 5), потім розсоллом, висушують (Na_2SO_4) і випаровують під зниженим тиском Кристалізація залишку з пропан-2-олу дає бажану сполуку у вигляді блідокоричневої твердої речовини Т пл 75-76°C δ (CDCl_3) 5,50(d,1H), 5,94(d,1H), 6,64(dd,1H), 7,64(s,1H), 7,77(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 349,5, $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3+\text{NH}_4$ вимагає 349,02

Приготування 5 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-пентафтортіофеніл)-4-іод-піразол

11,5г N-іодсукциніміду протягом 5хвиль чотирма порціями з перемішуванням додають до розчину 18,95г 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-пентафтортіофеніл)-піразолу (WQ-A-83/06089) у 100мл ацетонтрилу при кімнатній температурі Через 15хвиль реакційну суміш випаровують під зниженим тиском і твердий залишок обробляють сумішшю ДХМ і води, нерозчинений матеріал збирають фільтруванням і розчиняють у етилацетаті Розчин висушують (Na_2SO_4) і випаровують під зниженим тиском, одержуючи бажану сполуку у вигляді плянцевитої твердої речовини Т пл 253°C δ (CDCl_3) 3,94(br s,1H), 7,92(s,1H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 521,95, $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{Cl}_2\text{F}_5\text{IN}_3\text{S}+\text{NH}_4$ вимагає 521,88

Приготування 6 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-пентафтортіофеніл)-4-етипенпіразол

4,5мл три-н-бутил(вініл)стануму з перемішуванням додають до дегазованого розчину 5,05г сполуки Приготування 5 і 0,17г тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) у 32мл ДМФ при кімнатній температурі Реакційну суміш гріють при 70°C протягом 1,5год, після чого додають 4,5мл три-н-бутил(вініл)стануму і 0,175г тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0), гріють при 70°C протягом 1год і випаровують під зниженим тиском Залишок розділяють між етером і водою, відділену органічну фазу об'єднують з етерними

екстрактами водної фази, промивають розсоллом, висушують (MgSO_4) і випаровують під зниженим тиском, одержуючи коричневу пасту, яку розтирають з гексаном Одержану коричневу тверду речовину обробляють етилацетатом, суміш фільтрують, фільтрат випаровують під зниженим тиском, а залишок кристалізують з толуолу, одержуючи бажану сполуку у вигляді глянцевої твердої речовини Т пл 227-228°C δ (CDCl_3) 3,86(s,2H), 5,41(d,1H), 5,68(d,1H), 6,50(dd,1H), 7,92(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 405,1, $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_4\text{S}+\text{H}$ вимагає 404,98

Приготування 7 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-пентафтортіофеніл)-4-іодпіразол

Розчин 3,2г t-бутилнитриту у 15мл ТГФ протягом 30хвиль з перемішуванням додають краплями до розчину 2,5г сполуки Приготування 7 і 0,09г тет-ракіс(трифенілфосфін)паладію (0) у 35мл ТГФ Реакційну суміш випаровують під зниженим тиском, залишок кристалізують з пропан-2-олу і одержують бажану сполуку у вигляді рожевуватої твердої речовини Т пл 179-180°C δ (CDCl_3) 7,66(s,1H), 7,90(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 506,4, $\text{C}_{10}\text{H}_3\text{Cl}_2\text{F}_5\text{IN}_3\text{S}+\text{NH}_4$ вимагає 506,87

Приготування 8 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-пентафтортіофеніл)-4-етипенпіразол

4,2мл три-н-бутил(вініл)стануму з перемішуванням додають до дегазованого розчину 5,05г сполуки Приготування 7 і 0,09г тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) у 32мл ДМФ при кімнатній температурі Реакційну суміш гріють при 70°C протягом 1,5год, після чого випаровують під зниженим тиском Залишок розтирають з гексаном, і одержану тверду речовину розчиняють у ДХМ і очищують хроматографією на колонці силікагелю (60г) з елюентом гексан, потім гексан/ДХМ (80/20), одержуючи бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 156°C δ (CDCl_3) 5,50(d,1H), 5,95(d,1H), 6,63(dd,1H), 7,77(s,1H), 7,92(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 406,8, $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_3\text{S}+\text{NH}_4$ вимагає 406,99

Приготування 9 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-форміл-піразол

Розчин 0,1г сполуки Приготування 4, 50мкл 2,5%-го (за масою) розчину тетроксиду осмію у t-бутанолі і 0,005г 4-метилморфолін-N-оксиду у 50мл 90%-го водного ацетону перемішують при кімнатній температурі протягом 16год Додають 0,005г метаперіодату натрію і реакційну суміш перемішують протягом ще 16год, після чого випаровують під зниженим тиском Залишок розділяють між етером і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водну фазу відділяють і екстрагують етером, об'єднані етерові екстракти висушують (N_32804) і випаровують під зниженим тиском Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю (5г) з елюентом ДХМ, і одержують бажану сполуку у вигляді бежевої твердої речовини Т пл 167,5-168,5°C δ (CDCl_3) 7,80(d,1H), 8,18(s,1H), 10,08(s,1H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 351,3, $\text{C}_{12}\text{H}_4\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}+\text{NH}_4$ вимагає 351,0

Приготування 10 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(2-метил-пропен-1-іл)піразол

2,5М розчин n-бутилпітію у 0,9мл гексану при кімнатній температурі з перемішуванням додають до розчину 0,97г йодиду проп-2-ілтрифенілфосфонію у 10мл безводного етеру, одержуючи темнокоричневий розчин. Додають розчин 0,6г сполуки Приготування 9 у 20мл етеру і реакційну суміш перемішують протягом 2год, після чого промивають водою (20мл), висушують ($MgSO_4$) і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю (5г) з елюентом ДХМ, і одержують бажану сполуку у вигляді світлокоричневої твердої речовини Т пл 72-74°C δ ($CDCl_3$) 1,90(s,3H), 1,99(s,3H), 6,17(s,1H), 7,60(s,1H), 7,77(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [$M+NH_4$] 360,2, $C_{15}H_{10}Cl_2F_3N_3+NH_4$ вимагає 360,03

Приготування 11 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-триметилсилілетилпіразол

3мл триметилсилілацетилену, 150мг йодиду міді і 300мг хлориду біс(трифенілфосфін)паладію додають до розчину 8,96г сполуки Приготування 1 у суміші 30мл тріетиламіну і 6мл ДМФ при кімнатній температурі. Реакційну суміш гріють протягом 1год, при 50-60°C, після чого додають ще 0,3мл триметилсилілацетилену і суміш гріють протягом 30хв при 50-60°C, залишають охолонути і після цього розводять водою (250мл), екстрагують етером (250мл), використовуючи розеол для розділення фаз, водну фазу відділяють і екстрагують етером (250мл).

Об'єднані етерові екстракти висушують ($MgSO_4$) і випаровують під зниженим тиском, одержуючи гумоподібну речовину (4,67г), яку очищують хроматографією на колонці силікагелю (5г) з елюентом гексан/ДХМ і після кристалізації з гексану-етеру одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 181-182°C δ ($CDCl_3$) 0,20(s,9H), 4,10(br s,2H), 7,70(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [$M+NH_4$] 434,2, $C_{16}H_{13}Cl_2F_3N_4Si+NH_4$ вимагає 434,0

Приготування 12 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-етинілпіразол

1,0г карбонату калію з перемішуванням додають до розчину 2,0г сполуки Приготування 11 у 30мл метанолу. Після 10-хвилинного витримання при кімнатній температурі реакційну суміш розділяють між етером (100мл) і водою (100мл). Органічну фазу відділяють, промивають розсолем (100мл), висушують ($MgSO_4$) і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю (5г) з елюентом ДХМ і після кристалізації з етеру одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 215-216°C δ ($CDCl_3$) 3,49(8,14), 4,20(br s,2H), 7,80(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [$M+NH_4$] 362,4, $C_{13}H_5Cl_2F_3N_4+NH_4$ вимагає 362,0

Приготування 13 4-ацетил-5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметил-феніл)піразол

0,5г p-толуолсульфонової кислоти з перемішуванням додають до розчину 0,345г сполуки Приготування 11 у 5мл ацетонітрилу

Після 2-годинного витримання при кімнатній температурі реакційну суміш розділяють між етером (100мл) і водою (100мл). Органічну фазу відділяють, промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім розсолем, висушують (Na_2SO_4) і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю (40г) з елюентом гексан/ДХМ (1/10) і одержують бажану сполуку у вигляді білої кристалічної речовини Т пл 200-201°C δ ($CDCl_3$) 2,65(s,3H), 5,83(br s,2H), 7,82(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [$M+NH_4$] 380,4, $C_{13}H_7Cl_2F_3N_4O+NH_4$ вимагає 380,03

Приготування 14 4-ацетил-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-піразол

0,0262мл t-бутилнтриту з перемішуванням краплями додають до розчину 0,4г сполуки Приготування 13 у 2мл ТГФ. Реакційну суміш витримують протягом 30хв під зворотним холодильником, після чого вносять у силікагелеву колонку (1,0г). Елювання ТГФ дає бажану сполуку у вигляді білої кристалічної речовини Т пл 166-168°C δ ($CDCl_3$) 2,67(s,3H), 7,80(s,2H), 8,12(s,1H).

MS (терморозпилювання) M/Z [$M+NH_4$] 365,0, $C_{13}H_6Cl_2F_3N_3O+NH_4$ вимагає 365,02

Приготування 15 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(1-метил-етеніл)піразол

2,5М розчин n-бутилпітію у 0,64мл ТГФ з перемішуванням додають до суспензії 0,565г бромиду метилтрифенілфосфонію у 10мл безводного етеру, одержуючи жовтий розчин. Додають розчин 0,5г сполуки Приготування 14 у 20мл етеру і реакційну суміш гріють при 30°C протягом 4год, залишають охолонитись, після чого розділяють між етером (100мл) і насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100мл). Органічну фазу відділяють, висушують і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/ДХМ (1/9) і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 129-130°C δ ($CDCl_3$) 2,16(s,3H), 5,29(s,1H), 5,80(s,1H), 7,59(s,1H), 7,86(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [$M+NH_4$] 362,9, $C_{14}H_8Cl_2F_3N_3+NH_4$ вимагає 363,04

Приготування 16 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-пентафтортіофеніл)-4-(2-іод-1-метоксietил)піразол

0,325г оксиду меркурію і 0,381г йоду з перемішуванням додають до розчину 0,5г сполуки Приготування 8 у 10мл етанолу. Реакційну суміш гріють під зворотним холодильником протягом 3год, залишають охолонитись, після чого випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом ДХМ і одержують бажану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини Т пл 92-94°C δ ($CDCl_3$) 3,46(s,3H), 3,54(m,2H), 4,49(t,1H), 7,70(s,1H), 7,78(s,2H).

Приготування 17 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-пентафтортіофеніл)-4-(1-метоксі-етеніл)піразол

0,064 г 1,8-дізабіцикло[5,4,0]ундец-7-ину з перемішуванням додають до розчину 0,2г сполуки Приготування 16 у 10мл толуолу. Реакційну суміш витримують при кімнатній температурі протягом

Згод, після чого випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силкагелю з елюентом гексан/ДХМ (1/5) і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 116-118°C δ (CDCl₃) 3,75(s,3H), 4,45(d,1H), 4,98(d,1H), 7,78(s,2H+1H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 362,1, C₁₄H₈Cl₂F₃N₃O+H вимагає 362,01

Приготування 18 Літєва сіль N-[3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметил-феніл)піразол-4-ілметилідин]-N'-(4-метилфенілсульфоніл)гідазину

Розчин 0,333г сполуки Приготування 9 і 0,186г p-толуолсульфонілгідазину у ТГФ перемішують при кімнатній температурі протягом 10хв, після чого додають активовані молекулярні сита 3 А (2 гранули, са 0,011г). Реакційну суміш охолоджують до -78°C у атмосфері азоту і протягом 3хв додають 2,5М розчин n-бутилпітри у 0,4мл гексану, після чого доводять до кімнатної температури, фільтрують і обробляють фільтрат гексаном (40мл). Утворений білий осад збирають фільтруванням і висушують, одержуючи бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини, δ (DMSO d₆) 2,28(s,3H), 7,10(d,2H), 7,45(s,1H), 7,68(d,2H), 8,23(s,1H), 8,28(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 507,8, C₁₉H₁₁Cl₂F₃N₅O₂SLi+H вимагає 508,02

Приготування 19 5-аміно-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-3-метил-піразол

Розчин 0,5г амінокротонпітрилу з перемішуванням додають до розчину 15,0г 2,6-дихлор-4-трифторметилфенілгідазину у 100мл етанолу. Реакційну суміш обробляють концентрованою сульфурою (1,0мл) і одержують твердий осад, після чого суміш гріють під зворотним холодильником протягом 6год, охолоджують і перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. Цей цикл повторюють і додають ще 4мл концентрованої сульфурою кислоти. Після цього реакційну суміш гріють протягом 8год при 60°C, охолоджують, перемішують при кімнатній температурі протягом 18год і випаровують під зниженим тиском. Утворене оранжеве масло розділяють між ДХМ (100мл) і водою (100мл), органічну фазу висушують, витримують 18год при кімнатній температурі і фільтрують, щоб видалити білу тверду речовину. Фільтрат випаровують під зниженим тиском і одержують оранжеве масло, яке розтирають з гарячим гексаном. Після охолодження у гексановому розчині осаджується жовте масло, яке повільно кристалізується, даючи бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 80-83°C. Одержано С, 42,61, Н, 2,62, N, 13,55% δ (CDCl₃) 2,25(s,3H), 3,48(br s,1H), 5,52(s,1H), 7,70(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M] 310,0, C₁₁H₈Cl₂F₃N₃ вимагає 310,12

Приготування 20 5-аміно-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-іод-3-метилпіразол

5,5г N-іодсукцинімід у перемішуванням додають до розчину 9,0г сполуки Приготування 19 у 200мл ацетонпітрилу при кімнатній температурі. Після витримання реакційної суміші під зворотним

холодильником протягом 1год її залишають на 18год при кімнатній температурі, після чого випаровують під зниженим тиском. Залишок екстрагують гарячим гексаном, осад після охолодження збирають і висушують, одержуючи бажану сполуку у вигляді білуватої твердої речовини Т пл 116-118°C Δ (CDCl₃) 2,24(s,3H), 3,68(br s,2H), 7,74(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 435,8, C₁₁H₇Cl₂F₃IN₃+H вимагає 435,91

Приготування 21 5-аміно-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-іод-3-метилпіразол

2,33мл t-бутилпітрилу з перемішуванням краплями додають до розчину 2,85г сполуки Приготування 19 у 35мл ТГФ при 0°C. Після доведення реакційної суміші до кімнатної температури її гріють під зворотним холодильником протягом 1,5год, після чого випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силкагелю з елюентом гексан/ДХМ (1/1) і одержують жовте масло, яке знову очищують хроматографією на колонці силкагелю з елюентом гексан/ДХМ (2/1) і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 118,5-119,4°C δ (CDCl₃) 2,18(s,3H), 7,54(s,1H), 7,70(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 420,5, C₁₁H₆Cl₂F₃IN₂+H вимагає 420,90

Приготування 22 1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-етеніл-3-метил-піразол

2 мл три-n-бутил(вініл)стануму і 0,1г тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) з перемішуванням додають до розчину 2,06г сполуки Приготування 21 у 25мл ДМФ. Реакційну суміш гріють при 75°C протягом 2год, потім випаровують під зниженим тиском, і залишок розділяють між етером і водою. Водну фазу двічі екстрагують етером і об'єднані екстракти промивають розсолон, висушують (Na₂SO₄) і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силкагелю з елюентом гексан/етер (9/1), потім ВРХ з зворотною фазою на глиноземі С18 з елюентом ацетонпірил/вода/метанол (40/50/10), і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 68,1-68,7°C δ (CDCl₃) 2,44(s,3H), 5,24(d,1H), 5,50(d,1H), 6,62(dd,1H), 7,57(s,1H), 7,74(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 321,1, C₁₃H₉Cl₂F₃N₂+H вимагає 321,02

Приготування 23 1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-3,5-диметилпіразол

0,100г пентан-2,4-діону з перемішуванням додають до розчину 0,254г 2,6-дихлор-4-трифторметилфенілгідазину у 4,5мл етанолу, потім додають 0,5мл льодяної оцтової кислоти при кімнатній температурі. Реакційну суміш гріють під зворотним холодильником протягом 1год і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силкагелю з ДХМ як елюентом і одержують безбарвне масло, яке після видалення надлишкового розчинника in vacuo кристалізується і дає бажану сполуку Т пл 87-89°C δ (CDCl₃) 2,10(s,3H), 2,32(s,3H), 6,07(s,1H), 7,72(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M] 309,0, C₁₂H₈Cl₂F₃N₂ вимагає 309,12

Приготування 24 1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-3,5-диметил-4-іод-піразол

Розчин 0,158г N-іодсукциніміду у 3мл ацетонітрилу краплями з перемішуванням додають до розчину 0,281г сполуки Приготування 23 у 3мл ацетонітрилу при кімнатній температурі. Через 27год реакційну суміш випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю (5г) з ДХМ як елюентом одержуючи бажану сполуку у вигляді жовтого масла, δ (CDCl_3) 2,11(s,3H), 2,32(s,3H), 7,73(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 435,0, $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{F}_3\text{IN}_2+\text{H}$ вимагає 434,91

Приготування 25 1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-3,5-диметил-4-етеніл-піразол

Розчин 1,0г сполуки Приготування 24, 2мл три-*n*-бутил(вініл)стануму і 0,1г тетракис(трифенілфосфін)паладію (0) у 10мл ДМФ перемішують при 75°C протягом 2год, і при кімнатній температурі протягом 18год. Потім реакційну суміш перемішують при 75°C протягом 2год, обробляють три-*n*-бутил(вініл)станумом (2мл), перемішують при 75°C протягом 2год, обробляють тетракис(трифенілфосфін)паладію (0) (0,1г), перемішують при 75°C протягом 2год і випаровують під зниженим тиском. Залишок розділяють між ДХМ і водою, органічну фазу відділяють, промивають водою (двічі), потім розсолом, висушують (Na_2SO_4) і випаровують під зниженим тиском. Утворений сирий продукт абсорбують у силікагель (20 г), потім очищують хроматографією на колонці силікагелю (150г) з елюентом гексан/ДХМ з градієнтом (від 100:0 до 0:100) і одержують бажану сполуку у вигляді жовтого масла, δ (CDCl_3) 2,11(s,3H), 2,40(8,34), 5,23(d,1H), 5,41(d,1H), 6,59(dd,1H), 7,71(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 335,1, $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2+\text{H}$ вимагає 335,03

Приготування 26 5-аміно-4-іод-3-метил-1-(2,4,6-трихлорфеніл)піразол

Розчин 35г 5-аміно-3-метил-1-(2,4,6-трихлорфеніл)піразолу (WO-A-94/13643) і 29г N-іодсукциніміду у 450мл ацетонітрилу з перемішуванням витримують під зворотним холодильником протягом 1,5год., після чого залишають охолонути і випаровують під зниженим тиском. Залишок розчиняють у ДХМ і розчин промивають послідовно водним розчином тіосульфату натрію, водою і розсолом, висушують (Na_2SO_4) і випаровують під зниженим тиском. Утворену темну тверду речовину розтирають з гексаном і одержують бажану сполуку у вигляді блідооранжевої твердої речовини. Т пл 135-137°C δ (CDCl_3) 2,25(s,3H), 3,67(br s,2H), 7,49(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 401,4, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_3\text{IN}_3+\text{H}$ вимагає 401,86

Приготування 27 4-іод-3-метил-1-(2,4,6-трихлорфеніл)піразол

Розчин 12мл *t*-бутилнітрилу у 50 мл безводного ТГФ з перемішуванням краплями додають до розчину 18,11г сполуки Приготування 26 у 120мл безводного ТГФ, який обережно витримується під зворотним холодильником

Реакційну суміш залишають охолонути і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/етилацетат (19:1) і одержують бажану сполуку у вигляді блідооранжевої твердої речовини. Т пл 97-99°C δ (CDCl_3) 2,36(s,3H), 7,47(s,2H), 7,48(s,1H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 386,9, $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{IN}_2+\text{H}$ вимагає 386,87

Приготування 28 4-етеніл-3-метил-1-(2,4,6-трихлорфеніл)піразол

Розчин 16,62г сполуки Приготування 27, 27,27г три-*n*-бутил(вініл)стануму і 0,6г тетракис(трифенілфосфін)паладію (0) у 100 мл безводного ДМФ гріють з перемішуванням при 75°C протягом 2,5год. Додають ще 0,6г тетракис(трифенілфосфін)паладію (0), реакційну суміш гріють при 75°C протягом 2 год і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю (150г) з елюентом гексан, потім гексан/етилацетат (99:1) і одержують бажану сполуку у вигляді блідожовтої твердої речовини. Т пл 71-73°C δ (CDCl_3) 2,40(s,3H), 5,19(d,1H), 5,49(d,1H), 6,59(dd,1H), 7,47(s,2H), 7,50(s,1H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 287,0, $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_2+\text{NH}_4$ вимагає 286,99

Приготування 29 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-трифтор-ацетилпіразол

12,45мл *t*-бутилнітрилу краплями з перемішуванням додають до розчину 30г 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-трифторацетилпіразолу (JP-A-8-311036) у 250мл ТГФ і суміш перемішують при 55°C протягом 16год. Додають такі кількості *t*-бутилнітрилу з подальшим перемішуванням при 55°C 9мл/7 год, 6мл/16 год, 9мл/6 год, 4,75мл/16 год, 6мл/16 год і 3,5мл/16год. Реакційну суміш залишають охолонути і випаровують під зниженим тиском, залишок об'єднують з залишками трьох ідентичних приготувань. Очищення хроматографією на колонці силікагелю (1000г) з елюентом гексан/ДХМ (6:4), потім ДХМ дає жовте масло, яке розтирають з гексаном (3x50мл) і потім з ДХМ (100мл) і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини. Т пл 124-125°C δ (CDCl_3) 7,83(s,2H), 8,30(s,1H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 401,7, $\text{C}_{13}\text{H}_3\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}+\text{H}$ вимагає 401,96

Приготування 30 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(3,3,3-трифторпропен-2-іл)піразол

2,5М розчин *n*-бутиллітію у 0,11мл гексану при кімнатній температурі у атмосфері азоту з перемішуванням краплями додають до суспензії 111мг г іодиду метил-трифенілфосфонію у 6мл ТГФ, одержуючи червонокоричневий розчин, який при кімнатній температурі у атмосфері азоту з перемішуванням краплями додають до розчину 100мг сполуки Приготування 29 у 1мл ТГФ. Реакційну суміш перемішують протягом 30год, після чого додають 30мл води (20мл), екстрагують етером (50мл), органічний екстракт висушують (N_32804) і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю (10г) з елюентом гексан/ДХМ (1:1) і

одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 103-104°C δ (CDCl₃) 6,20(s,1H), 6,39(s,1H), 7,78(s,1H), 7,80(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 399,8, C₁₄H₅Cl₂F₆N₃+H вимагає 400,0

Приготування 31 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(3-трифтор-метил-1-піразолін-3-іл)піразол

Розчин діазометану (40 ммоль) у 100мл етеру при кімнатній температурі повільно з перемішуванням додають до розчину 27г сполуки Приготування 30 у 150мл етеру і суміш перемішують протягом 40хв. Повільно додають ще 50 ммоль діазометану у 150мл етеру і суміш перемішують протягом ще 16год при кімнатній температурі. Надлишок діазометану відганяють, розчинник випаровують під зниженим тиском і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини, δ (CDCl₃) 2,23(m,1H), 2,52(m,1H), 4,90(m,2H), 7,78(s,2H), 8,15(s,1H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 458,8, C₁₅H₇Cl₂F₆N₅+NH₄ вимагає 459,0

Приготування 32 5-хлор-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-іодпіразол

Приблизно 1М розчин нітрозилхлориду у 2,7мл ДХМ краплями з перемішуванням додають до льодяного розчину 1,0г сполуки Приготування 1 у 15мл ацетонітрилу, суміш витримують під зворотним холодильником протягом 10хв і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/толуол (2/1), потім толуол, і одержують бажану сполуку у вигляді блідооранжевої твердої речовини Т пл 115,7-116,3°C δ (CDCl₃) 7,80(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 466,0, C₁₁H₂Cl₃F₃IN₃+H вимагає 465,84

Приготування 33 5-хлор-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-етенілпіразол

0,448г тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) при кімнатній температурі з перемішуванням додають до розчину 6,0г сполуки Приготування 32 у 75мл ДМФ. Через 5хв краплями додають 11,3мл три-*n*-бутил(вініл)стануму, суміш гріють при 70°C протягом 18год, випаровують під зниженим тиском і залишок розділяють між етером і водою. Органічну фазу відділяють, висушують і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан, потім гексан/ДХМ (2/1). Кристалізація з гексану дає бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 69,8-70,4°C δ (CDCl₃) 5,61 (d,2H), 6,20(d,2H), 6,56(dd,2H), 7,80(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 383,1, C₁₃H₅Cl₃F₃N₃+NH₄ вимагає 382,98

Приготування 34 5-аміно-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-іод-3-трифторметилпіразол

Одержують, яку Приготуванні 1, з 5-аміно-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-3-трифторметилпіразолу (WOC-A-87/03781) у вигляді білуватої твердої речовини Т пл 126°C δ (CDCl₃) 3,90(br s,2H), 7,80(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 490,2, C₁₁H₄Cl₂F₆IN₃+H вимагає 489,88

Приготування 35 1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-іод-3-трифторметилпіразол

Одержують, як у Приготуванні 34, з сполуки Приготування 34 жовте масло, що стверджується з часом, білуватої твердої речовини. Кристалізація з пропан-2-олу дає бажану речовину у вигляді жовтої твердої речовини Т пл 109-112°C. Одержано С, 27,87, Н, 0,69, N, 6,15 C₁₁H₄Cl₂F₆IN₃+NH₄ вимагає С, 27,82, Н, 0,64, N, 5,90% δ (CDCl₃) 7,70(s,1H), 7,77(s,2H)

Приготування 36 1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-етеніл-3-трифторметилпіразол

Одержують, як у Приготуванні 4, з сполуки Приготування 35, але сирий продукт кристалізують з гексану з подальшим очищенням хроматографією на колонці силікагелю з етером як елюентом, потім ВРХ з зворотною фазою на глиноземі C18 з елюентом ацетонітрил/вода/метанол (40/50/10) у вигляді блідожовтої твердої речовини Т пл 95-98°C δ (CDCl₃) 5,39(d,2H), 5,65(d,1H), 6,69(dd,1H), 7,80(s,1H), 7,81(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 391,9, C₁₃H₆Cl₂F₆N₂+NH₄ вимагає 392,02

Приготування 37 5-аміно-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-3-фенілпіразол

Розчин 0,245г 2,6-дихлор-4-трифторметилфенілпразину у 2мл етанолу з перемішуванням додають до 0,145г бензоілацетонітрилу у 8мл етанолу. Реакційну суміш гріють під зворотним холодильником протягом 6год, після чого додають 1мл льодяної оцтової кислоти, гріють під зворотним холодильником протягом ще 6 год і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю (10г) з ДХМ як елюентом, потім ВРХ з зворотною фазою на глиноземі C18 з елюентом ацетонітрил/вода/метанол (40/50/10) і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 141,5-142,5°C δ (CDCl₃) 3,60(br s,3H), 6,08(s,1H), 7,30-7,45(m,3H), 7,80(s,2H), 7,80-7,85(m,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 372,1, C₁₆H₁₀Cl₂F₃N₂+H вимагає 372,03

Приготування 38 5-аміно-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-іод-3-фенілпіразол

Одержують, як у Приготуванні 1, з сполуки Приготування 37, але реакційну суміш перемішують протягом 18 год. Бажана сполука має вигляд жовтої твердої речовини Т пл 162-164°C δ (CDCl₃) 3,80(br s,2H), 7,35(m,1H), 7,78(s,1H), 7,95(m,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 498,1, C₁₆H₉Cl₂F₃IN₃+H вимагає 497,93

Приготування 39 1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-іод-3-фенілпіразол

Розчин 3,0г *t*-бутиллітриту у 20мл ТГФ протягом 30хв з перемішуванням краплями додають до розчину 2,5г сполуки Приготування 38 у 50мл ТГФ при 65°C і витримують при цій температурі протягом 3год. Реакційну суміш залишають охолонути, витримують при кімнатній температурі протягом 18год. Утворене масло двічі

очищують хроматографією на колонці силікагелю, використовуючи як елюент ДХМ, потім послідовно гексан, гексан/етилацетат (95/5) і гексан/етилацетат (90/10) і одержують бажану сполуку у вигляді кремової твердої речовини Т пл 88-89°C δ (CDCl₃) 7,45(m,3H), 7,70(s,1H), 7,72(s,2H), 7,95(m,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 482,8, C₁₈H₈Cl₂F₃N₂+H вимагає 482,91

Приготування 40 1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-етеніл-3-феніл-піразол

0,07г тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) з перемішуванням додають краплями до розчину 1,0г сполуки Приготування 39 у 12мл ДМФ при кімнатній температурі. Через 10хв додають 1,8мл три-н-бутил(вініл)стануму, реакційну суміш гріють при 70°C протягом 6год, витримують 18год при кімнатній температурі і випаровують під зниженим тиском. Залишок розділяють між ДХМ (50мл) і водою (50мл), органічну фазу відділяють, висушують (MgSO₄) і випаровують під зниженим тиском. Залишок двічі очищують хроматографією на колонці силікагелю, використовуючи спочатку градієнтний елюент етилацетат у гексані, потім градієнтний елюент етер у гексані, і одержують бажану сполуку у вигляді жовтого масла, δ (CDCl₃) 5,25(d,1H), 5,65(d,1H), 6,80(dd,1H), 7,45(m,3H), 7,75(m,5H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 383,3, C₁₈H₁₁Cl₂F₃N₂+H вимагає 383,03

Приготування 41 5-аміно-4-хлордифторацетил-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол

30,37г хлордифтороцетового ангидриду з перемішуванням краплями додають до льодяного розчину 20,0г 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразолу (EP-A-0295117) у 200мл піридину. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 год, після чого видаленням піридину (150мл) концентрують під зниженим тиском і вливають з перемішуванням у суміш води і льоду (500мл). рН суміші доводять до 1 доданням краплями концентрованої гідрохлоридної кислоти (30мл) з перемішуванням і екстрагують етилацетатом (2x500мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію (500мл), висушують (MgSO₄) і випаровують під зниженим тиском. Залишок розчиняють у суміші ТГФ (200мл) і води (50мл), розчин гріють 16год при 60°C, охолоджують, видаляють ТГФ випаровуванням, під зниженим тиском і екстрагують етилацетатом (2x300мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (100 мл), потім розсолем (2x100мл), висушують (MgSO₄) і випаровують під зниженим тиском. Залишок кристалізують з пропан-2-олу і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 225-226°C δ (CDCl₃) 6,08(br s,2H), 7,84(s,2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 450,1, C₁₃H₄Cl₃F₅N₄O+NH₄ вимагає 450,0

Приготування 42 4-хлордифторацетил-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол

12,45мл t-бутилнітриду з перемішуванням краплями додають до розчину 13,7г сполуки

Приготування 41 у 100мл ТГФ і гріють при 60°C протягом 22год, потім залишають охолонути і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують двома хроматографіями на колонці силікагелю (50г), з ДХМ як елюентом, розтирають з гексаном (5x50мл) і кристалізацією з ДХМ одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 124-125°C δ (CDCl₃) 7,83(s,3H), 8,27(s,1H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 435,2, C₁₃H₃Cl₃F₅N₃O+NH₄ вимагає 435,0

Приготування 43 4-(3-хлор-3,3-дифторпропен-2-іл)-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол

2,5М розчин n-бутиллітію у 3,8мл гексану при кімнатній температурі у атмосфері азоту з перемішуванням краплями додають до суспензії 3,817г бромиду метилтри-фенілфосфонію у 20мл ТГФ, одержуючи червонокоричневий розчин, який при кімнатній температурі у атмосфері азоту з перемішуванням краплями додають до розчину 3,95г сполуки Приготування 42 у 30мл ТГФ і перемішують реакційну суміш протягом 1год. Додають 50мл води, екстрагують етером (2x50мл) і об'єднані екстракти висушують (Na₂SO₄) і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/ДХМ (1/1) і після кристалізації з пропан-2-олу одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 113-114°C δ (CDCl₃) 6,12(s,1H), 6,20(s,1H), 7,75(s,2H), 7,80(s,1H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 433,0, C₁₄H₅Cl₃F₅N₃+NH₄ вимагає 433,0

Приготування 44 4-(3-хлордифторметил-1-піразолін-3-іл)-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол

Розчин діазометану (2,3 ммоль) у 7,0мл етеру при кімнатній температурі повільно з перемішуванням додають до розчину 800 мг сполуки Приготування 43 у 10мл етеру і суміш перемішують протягом 1год. Надлишок діазометану і розчинник випаровують під постійним потоком азоту і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини, δ (CDCl₃) 2,27(m,1H), 2,58(m,1H), 4,90(m,2H), 7,75(s,2H), 8,06(s,1H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 474,8, C₁₅H₇Cl₃F₅N₅+NH₄ вимагає 475,0

Приготування 45 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-пропанолпіразол

2,92г моногідрату p-толуолсульфонової кислоти з перемішуванням додають до розчину 2,1г 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-проп-1-ін-1-іл)піразолу (WO-A-97/07102) у 40мл ацетонітрилу і суміш перемішують протягом 1год при кімнатній температурі. Додають ще 1,0г моногідрату p-толуолсульфонової кислоти і суміш перемішують протягом 16год при кімнатній температурі. Додають ще 20мл ацетонітрилу і 1,0г моногідрату p-толуолсульфонової кислоти, суміш перемішують ще 1год, після чого вливають у насичений водний розчин бікарбонату натрію (500мл) і екстрагують етером (2x100мл). Об'єднані органічні екстракти

промивають розсоллом, висушують (Na_2SO_4) і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю (70г) з ДХМ як елюентом і одержують бажану сполуку у вигляді білоскоричневої кристалічної речовини Т пл $167-169^\circ\text{C}$ δ (CDCl_3) 1,26(t,3H), 3,03(q,2H), 5,83(br s,2H), 7,80(s,2H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 377,2, $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}+\text{H}$ вимагає 377,0.

Приготування 46 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-пропанол-піразол.

0,66мл і-бутилнітриду з перемішуванням краплями додають до розчину 1,2г сполуки Приготування 45 у 30мл ТГФ і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Додають ще 0,3мл і-бутилнітриду і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год, потім гріють при 60°C протягом 10хв, залишають охолонути і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю (50г), з ДХМ як елюентом і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 143°C δ (CDCl_3) 1,28(m,3H), 3,01 (q,2H), 7,80(s,2H), 8,15(s,1H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 379,3, $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}+\text{NH}_4$ вимагає 379,0.

Приготування 47 4-(6-т-1-ен-2-іл)-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)піразол.

Одержують, як у Приготуванні 43, з сполуки Приготування 46, але використовуючи елюент гексан/ДХМ (2/3) і без кристалізації. Бажана сполука має вигляд білої твердої речовини Т пл $104-105^\circ\text{C}$ δ (CDCl_3) 1,19(t,3H), 2,47(q,1H), 5,29(s,1H), 5,74(m,2H), 7,60(8,14), 7,79(m,2H).

MS (електророзпилювання) M/Z [M+H] 360,1, $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3+\text{H}$ вимагає 360,0.

Приготування 48 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-пентафтор-пропанол-піразол.

2,5М розчин п-бутиллітію у 2,78мл гексану при -80°C у атмосфері азоту з перемішуванням додають до розчину 3,0г сполуки Приготування 3 у 80мл ТГФ з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не перевищувала -73°C . При -73°C реакційну суміш перемішують протягом 10хв, після чого додають розчин 0,89мл метилпентафторпропінату у 5мл ТГФ такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не перевищувала -75°C . Після цього суміш залишають на 1,5год досягти кімнатної температури, потім додають 100мл води і екстрагують суміш етилацетатом (2x80мл). Об'єднані органічні екстракти висушують (Na_2SO_4) і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю (150мл) з елюентом гексан/ДХМ (1/9), потім знову очищують хроматографією на колонці силікагелю (50мл) з елюентом гексан/етер (9/1) і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 120°C δ (CDCl_3) 7,80(s,2H), 8,25(s,1H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 468,9, $\text{C}_{14}\text{H}_3\text{Cl}_2\text{F}_8\text{N}_3\text{O}+\text{NH}_4$ вимагає 469,0.

Приготування 49 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(3,3,4,4-пентафторбут-1-ен-2-іл)піразол.

Одержують, як у Приготуванні 43, з сполуки

Приготування 48, але без заключної кристалізації. Бажана сполука має вигляд білої твердої речовини Т пл $107-108^\circ\text{C}$ δ (CDCl_3) 6,23(s,1H), 6,43(s,1H), 7,73(s,1H), 7,79(s,2H).

MS (електророзпилювання) M/Z [M+H] 450,0, $\text{C}_{15}\text{H}_5\text{Cl}_2\text{F}_8\text{N}_3+\text{H}$ вимагає 450,0.

Приготування 50 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(3-пентафторетил-1-піразолін-3-іл)піразол.

Одержують, як у Приготуванні 44, з сполуки Приготування 49 у вигляді білої твердої речовини δ (CDCl_3) 2,26(m,1H), 2,61(m,1H), 4,83(m,2H), 7,76(s,2H), 7,98(s,1H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 491,8, $\text{C}_{18}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_8\text{N}_5+\text{H}$ вимагає 492,0.

Приготування 51 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-гептафтор-бутанол-піразол.

Одержують, як у Приготуванні 48, з сполуки Приготування 3, але використовуючи елюент гексан/етер (2/3) на першій стадії хроматографії, а на другій стадії градієнт елюювання для елюента гексан/етер від 19/1 до 9/1. Бажана сполука має вигляд білоскоричневої твердої речовини Т пл $102-103^\circ\text{C}$ δ (CDCl_3) 7,80(s,2H), 8,24(s,1H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 518,7, $\text{C}_{15}\text{H}_3\text{Cl}_2\text{F}_{10}\text{N}_3\text{O}+\text{NH}_4$ вимагає 519,0.

Приготування 52 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(3,3,4,4,5,5-гептафторпент-1-ен-2-іл)піразол.

Одержують, як у Приготуванні 43, з сполуки Приготування 51, але використовуючи елюент ДХМ на першій стадії хроматографії і гексан/ДХМ (1/1) на другій стадії. Бажана сполука має вигляд білої твердої речовини Т пл $109-110^\circ\text{C}$ δ (CDCl_3) 6,24(s,1H), 6,43(s,1H), 7,73(s,1H), 7,80(s,2H).

MS (електророзпилювання) M/Z [M+H] 500,0, $\text{C}_{16}\text{H}_5\text{Cl}_2\text{F}_{10}\text{N}_3+\text{NH}$ вимагає 500,0.

Приготування 53 3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(3-гептафторпропіл-1-піразолін-3-іл)піразол.

Одержують, як у Приготуванні 44, з сполуки Приготування 52 у вигляді білої твердої речовини δ (CDCl_3) 2,36(m,1H), 2,58(m,1H), 4,80(m,1H), 4,87(m,1H), 7,77(s,2H), 7,98(s,1H).

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 559,3, $\text{C}_{18}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_8\text{N}_5+\text{NH}_4$ вимагає 559,0.

Приготування 54 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(3,3,3-трифторпропен-2-іл)піразол.

Розчин 5 ммоль комплексу бромід 3,3,3-трифторпропен-2-ілцинку/ N,N,N',N' -тетраметилетилендіамін (J Org Chem, 1991, 56, 7336) у 4,5мл ТГФ у атмосфері азоту з перемішуванням додають до розчину 1,0г сполуки Приготування 1 і 60мг тетракіс-(трифенілфосфін)паладію (0) у 1мл безводного ТГФ. Реакційну суміш гріють при 55°C протягом 20год, залишають охолонути і після цього вливають з перемішуванням у 50мл гексану. Цю суміш фільтрують, фільтр промивають етером (50мл) і об'єднані органічні розчини випаровують під зниженим тиском. Залишок двічі очищують хроматографією на колонці силікагелю (40г, 10г), використовуючи спочатку елюент гексан/етер/ДХМ

(4 1 1), потім поспідовно гексан, гексан/етер (4 5) і гексан/етер/ДХМ (4 1 1) і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 147-148°C δ (CDCl₃) 3,93(br s, 2H), 5,96(8, 1H), 6,24(s, 1H), 7,78(s, 2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 415,0, C₁₄H₆Cl₂F₆N₄+H вимагає 415,0

Приготування 55 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-(3-трифторметил-1-піразолін-3-іл)піразол

Одержують, як у Приготуванні 44, з сполуки Приготування 54 у вигляді білої твердої речовини, δ (CDCl₃) 2,28(m, 1H), 2,80(m, 1H), 4,77(br s, 1H), 4,77(m, 1H), 5,02(m, 1H), 7,78(s, 1H), 7,82(s, 1H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 457,0, C₁₅H₆Cl₂F₆N₆+H вимагає 457,0

Приготування 56 5-аміно-1-[(3-хлор-5-трифторметил)піридин-2-іл]-3-ціано-4-іодпіразол

10г N-іодсукциніміду з перемішуванням додають до розчину 7,91г 5-аміно-1-[(3-хлор-5-трифторметил)піридин-2-іл]-3-ціанопіразолу (EP-A-0500209) у 100мл ацетонітрилу при кімнатній температурі. Через 16год реакційну суміш випаровують під зниженим тиском, залишок розчиняють у ДХМ і розчин промивають поспідовно водним розчином тiosульфату натрію (двічі), водою і насиченим розсолон, висушують (MgSO₄) і випаровують під зниженим тиском, одержучи бажану сполуку у вигляді рожевої твердої речовини Т пл 107-108°C δ (CDCl₃) 5,15(br s, 1H), 8,20(s, 1H), 8,67(s, 1H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 413,1, C₁₀H₄ClF₃IN₅+H вимагає 412,9

Приготування 57 1-[(3-хлор-5-трифторметил)піридин-2-іл]-3-ціано-4-іодпіразол

Розчин 7,2мл t-бутилнітрилу у 30мл ТГФ з перемішуванням краплями додають до розчину 12,5г сполуки Приготування 56 у 90мл ТГФ. Реакційну суміш обережно гріють під зворотним холодильником протягом 1,5год, залишають охолонути до кімнатної температури, після чого випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом гексан/етилацетат (4 1) і одержують бажану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини Т пл 104-107°C δ (CDCl₃) 8,20(s, 1H), 8,70(s, 1H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 397,8, C₁₀H₃ClF₃IN₄+H вимагає 397,9

Приготування 58 1-[(3-хлор-5-трифторметил)піридин-2-іл]-3-ціано-4-етеніл-піразол

9,19г три-n-бутил(вініл)стануму і 0,3г тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) у атмосфері азоту з перемішуванням додають до розчину 10,50г сполуки Приготування 57 у 100мл ДМФ при кімнатній температурі. Реакційну суміш гріють при 75°C протягом 16год, залишають охолонути і випаровують під зниженим тиском. Залишок розділяють між ДХМ і водою, відділену органічну фазу промивають водою (тричі), потім насиченим розсолон, висушують (MgSO₄) і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю з елюентом

гексан/етилацетат (9 1) і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини Т пл 57,5-58,5°C δ (CDCl₃) 5,50(d, 2H), 5,97(d, 1H), 6,65(dd, 1H), 8,20(s, 1H), 8,35(s, 1H), 8,70(s, 1H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 297,9, C₁₂H₆ClF₃N₄+H вимагає 298,0

Приготування 59 5-аміно-3-ціано-4-іод-1-(2,4,6-трихлорфеніл)піразол

17,67г N-іодсукциніміду з перемішуванням порціями додають до розчину 22,5г 5-аміно-3-ціано-1-(2,4,6-трихлорфеніл)піразолу (US 5 232 940) у 300мл ацетонітрилу. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год і випаровують під зниженим тиском. Залишок частково очищують хроматографією на колонці силікагелю (800г) з елюентом ДХМ/етилацетат з градієнтом від 100 0 до 0 100 і одержують білорозову тверду речовину, яку потім розтирають з гексаном (25мл) і залишок розчиняють у 500мл ДХМ. Розчин промивають водою, використану воду зворотно промивають етилацетатом (500мл), об'єднані органічні розчини висушують (Na₂SO₄) і випаровують під зниженим тиском, одержучи бажану сполуку у вигляді білорозової твердої речовини, δ (CDCl₃) 6,28(br s, 2H), 7,98(s, 2H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+H] 413,0, C₁₀H₄Cl₃IN₃+H вимагає 412,9

Приготування 60 3-ціано-4-іод-1-(2,4,6-трихлорфеніл)піразол

7,13мл t-бутилнітрилу протягом 5хвиль з перемішуванням краплями додають до розчину 15,5г сполуки Приготування 59 у 400мл ТГФ. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год і гріють при 80°C протягом 40хвиль, після чого залишають охолонути до кімнатної температури і випаровують під зниженим тиском. Утворену білорозову тверду речовину очищують хроматографією на колонці силікагелю (500г) з ДХМ як елюентом і одержують бажану сполуку у вигляді білорозової твердої речовини, δ (CDCl₃) 7,52(s, 2H), 7,67(s, 1H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 414,8, C₁₀H₃Cl₃IN₃+NH₄ вимагає 414,9

Приготування 61 3-ціано-4-етеніл-1-(2,4,6-трихлорфеніл)піразол

Суміш 10,8г сполуки Приготування 60, 20мл три-n-бутил(вініл)стануму, 1,0г тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) і 60мл ДМФ перемішують при 75°C протягом 3год, залишають охолонути і з перемішуванням впливають у 100мл води. Утворену суміш екстрагують етером (2x150мл), об'єднані екстракти промивають водою (50мл) і випаровують під зниженим тиском. Залишок очищують розтиранням з гексаном (3x25мл) і потім хроматографією на колонці силікагелю (200г) з елюентом гексан/етилацетат з градієнтом від 100 1 до 1 100 і одержують бажану сполуку у вигляді білорозової твердої речовини, δ (CDCl₃) 5,46(d, 1H), 5,92(d, 1H), 6,63(dd, 1H), 7,51(s, 2H), 7,62(s, 1H)

MS (терморозпилювання) M/Z [M+NH₄] 315,0, C₁₂H₆ClF₃N₄+NH₄ вимагає 315,0

