



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98062** (13) **C2**
(51) МПК (2012.01)**C07D 231/14** (2006.01)**C07C 205/00****C07C 211/45** (2006.01)**A01N 43/26** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2011 02589	(72) Винахідник(и): Тоблер Ханс (CH), Вальтер Харальд (CH), Еренфройнд Йозеф (CH), Корсі Камілла (CH), Жиордано Фанні (FR), Целлер Мартін (CH), Зайферт Готтфрід (CH), Шах Шаїлеш С. (CH), Джордж Нейл (GB), Джоунз Ян (GB), Боннет Пол (GB)
(22) Дата подання заявки: 14.09.2006	(73) Власник(и): СІНДЖЕНТА ПАРТІСІПЕЙШНС АГ, Schwarzwardallee 215, CH-4058 Basel, Switzerland (CH), СІНДЖЕНТА ЛІМІТЕД, European Regional Centre, Priestley Road, Surrey Research Park, Guildford, Surrey, GU2 7YH, United Kingdom (GB)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.04.2012	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 01520/05, 0296/06	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2004035589, 29.04.2004, A1 WO 03070705, 28.08.2003, A1 WO 2005034628, 21.04.2005, A1
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 16.09.2005, 24.02.2006	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: CH, CH	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.08.2011, Бюл.№ 15	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.04.2012, Бюл.№ 7	
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): , a200804811, 14.09.2006	

(54) КРИСТАЛІЧНА МОДИФІКАЦІЯ В (9-ІЗОПРОПІЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРО-1,4-МЕТАНОНАФТАЛЕН-5-ІЛ)АМІДУ, КОМПОЗИЦІЯ НА ЇЇ ОСНОВІ І СПОСІБ БОРОТЬБИ З ХВОРОБАМИ, ЩО ВИКЛИКАНІ ФІТОПАТОГЕНАМИ**(57) Реферат:**

Даний винахід належить до кристалічної модифікації В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду син-S-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, при цьому вказана кристалічна модифікація характеризується картиною порошкової дифракції рентгенівських променів, яка виражена в значеннях міжплощинних відстаней d і відносних інтенсивностей, і вказана картина порошкової дифракції рентгенівських променів містить наступні характеристичні лінії: 13,42 Å (сильна), 9,76 Å (середня), 6,93 Å (середня), 6,74 Å (середня), 4,79 Å (середня), 4,73 Å (середня) і 3,66 Å (середня) з використанням $\text{CuK}\alpha$ як джерела рентгенівських променів, зображена на фіг. 1, композиції на основі кристалічної модифікації В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду син-S-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти для боротьби з хворобами,

UA 98062 C2

викликаними фітопатогенами у корисних рослин і спосіб боротьби з хворобами, що також розкриті у винаході.

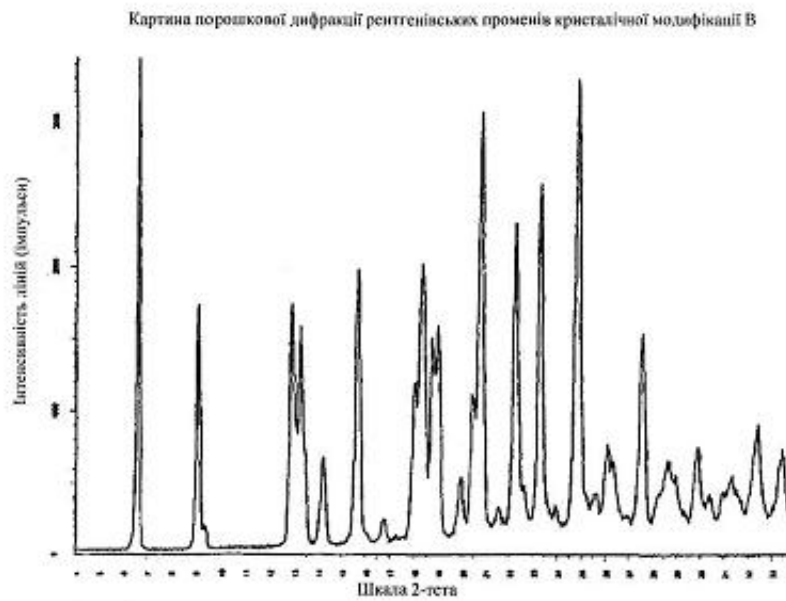


Fig. 1

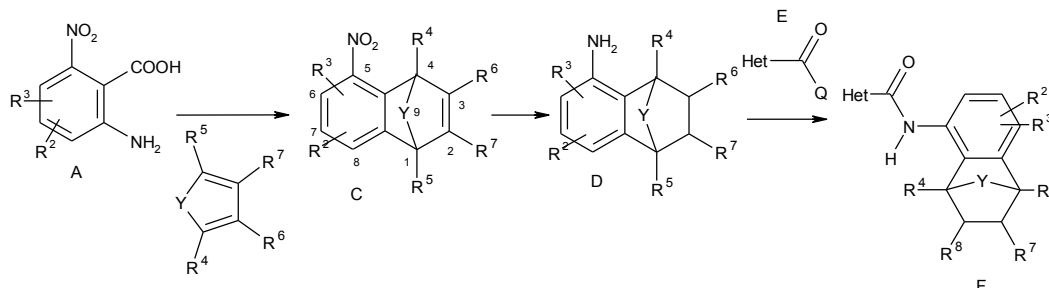
Даний винахід належить до способу одержання бензонорборнен-5-іламідів піразоліл-4-карбонових кислот, а також до нових проміжних продуктів для застосування в такому способі. Даний винахід крім того належить до нової кристалічної модифікації (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтаден-5-іл)аміду син-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової

кислоти, композицій, які містять таку модифікацію, і до їх застосування для боротьби із зараженням культурних рослин грибами.

Бензонорборнен-5-іламід піразоліл-4-карбонових кислот, наприклад (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтаден-5-іл)амід 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової

кислоти, є корисними фунгіцидами, які описані, наприклад, в WO 04/035589.

У WO 04/035589 описаний спосіб одержання бензонорборнен-5-іламідів піразоліл-4-карбонової кислоти (дивись схему 1):



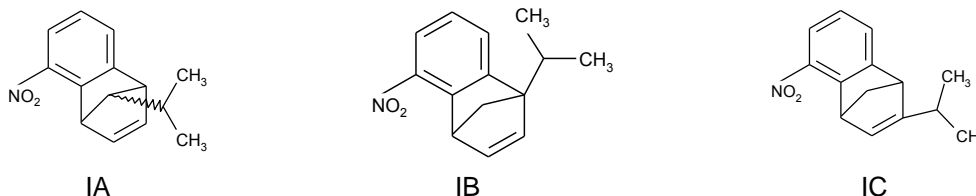
Згідно з WO 04/035589 3-нітродегідробензол, утворений, наприклад, з 6-нітроантралінових кислот формули (A), де R^2 і R^3 можуть являти собою, в числі іншого, водень, спочатку піддають взаємодії по реакції Дільса-Альдера з циклічним 1,4-діеном формули (B), де R^4 , R^5 , R^6 і R^7 можуть означати, в числі іншого, водень, і Y може означати, серед іншого, $-\text{CH}((i)\text{-C}_3\text{H}_7)-$, з утворенням сполуки 5-нітробензонорборнадієну формули (C). Подальше каталітичне відновлення в стандартних умовах (наприклад, Ra/Ni або Pd/C) в розчиннику (наприклад, метанолі) відновлює як нітрогрупу, так і ендосиклічний подвійний зв'язок в 2,3-положенні та дає 5-амінобензонорборнен формули (D). 5-амінобензонорборнен формули (D) потім може бути підданий взаємодії з похідним кислоти формули (E), де Het, серед іншого, може означати заміщений цикл піразолу, і Q означає хлор, фтор, бром або гідроксигрупу, у розчиннику (наприклад, дихлорметані) з утворенням бензонорборнен-5-іаміду піразоліл-4-карбонової

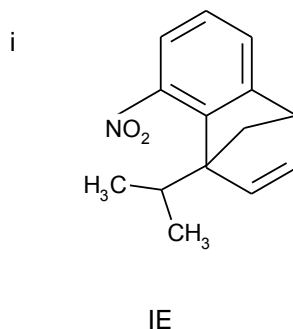
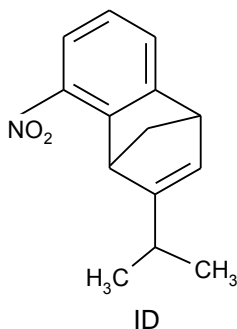
кислоти формули (F).

Взаємодія зі сполуками формули (E), де Q означає хлор, фтор або бром, має місце, наприклад, у присутності основи (наприклад, триетиламіну).

Сполуки формули (F) також можуть бути отримані в результаті взаємодії 5-амінобензонорборнену формули (D) з похідним кислоти формули (E), де Het має значення, визначене вище, і Q означає гідроксигрупу, у присутності активуючого агента (наприклад, хлорангідриду біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінової кислоти) у присутності 2 еквівалентів основи.

У випадку такого способу синтезу при одержанні 9-монозаміщених бензонорборнен-5-іламідів піразоліл-4-карбонових кислот утворюється множина регіоізомерів. Наприклад, при одержанні бензонорборнен-5-іаміду піразоліл-4-карбонової кислоти формули (F), де R^4 , R^5 , R^6 і R^7 означають водень, і Y означає $-\text{CH}((i)\text{-C}_3\text{H}_7)-$, наступні п'ять регіоізомерів утворюються на стадії реакції Дільса-Альдера, в якій утворюється сполука 5-нітробензонорборнадієн формули (C):





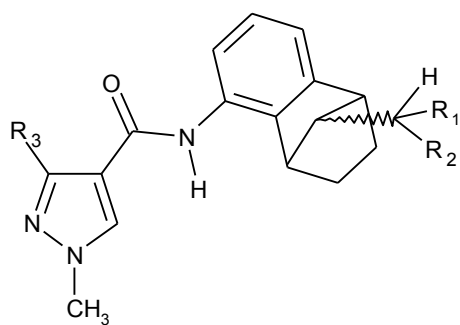
В описаному способі одержання 9-монозаміщений регіоізомер (IA) одержують тільки з невеликим виходом.

5 Поділ регіоізомерів i/або поділ стереоізомерних форм можна здійснити на стадії з'єднання нітробензонорборнадієну формули (C), 5-амінобензонорборненів формули (D) або бензонорборнен-5-іламідів піразоліл-4-карбонових кислот формули (F), і звичайний поділ здійснюють із використанням стандартних способів, таких як, наприклад, фракційна кристалізація, фракційна перегонка, або з використанням хроматографічних способів.

10 Через низький вихід 9-заміщеного регіоізомеру такий спосіб реакції не підходить для одержання, особливо у великому масштабі, 9-заміщених бензонорборнен-5-іламідів піразоліл-4-карбонових кислот формули (F).

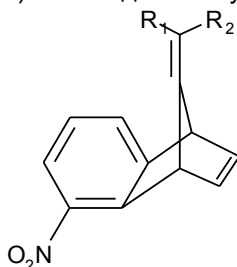
Тому задачею даного винаходу є спосіб одержання 9-монозаміщених бензонорборнен-5-іламідів піразоліл-4-карбонових кислот, що уможливорює одержання таких сполук економічно вигідним чином з високими виходами й гарною якістю.

15 Відповідно даний винахід стосується способу одержання сполук формули I



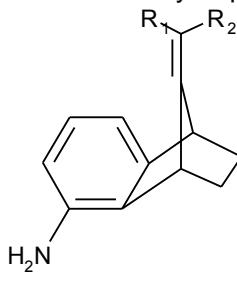
де R_1 і R_2 кожний незалежно один від одного означають водень або C_1 - C_5 -алкіл, і R_3 означає CF_3 або CF_2H , що включає в себе:

а) взаємодію сполуки формули II

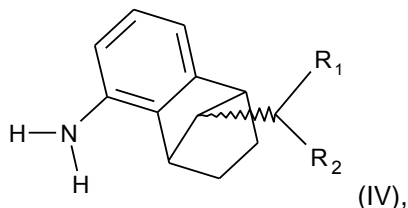


20

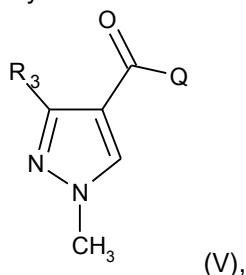
де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули I щонайменше з одним відновлювачем з утворенням сполуки формули III



де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули I; і
 (b) взаємодію вказаної сполуки щонайменше з одним відновлювачем з утворенням сполуки формули IV



5 де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули I; і
 (c) перетворення отриманої сполуки в сполуку формули I у результаті взаємодії зі сполукою формули V

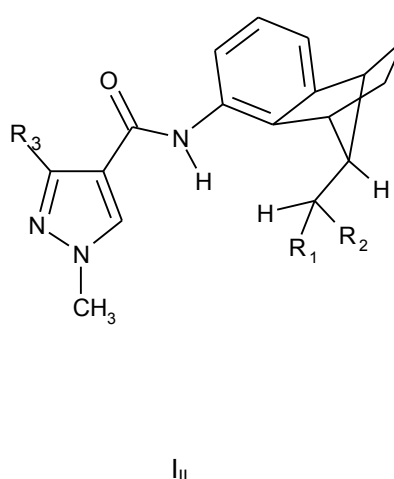
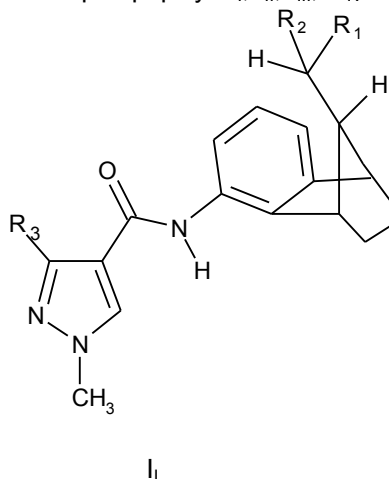


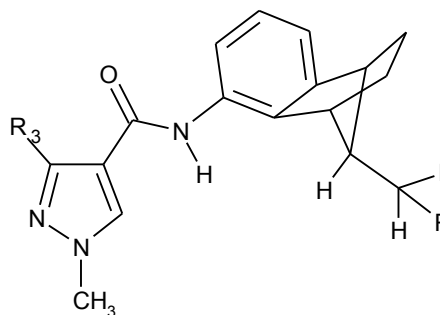
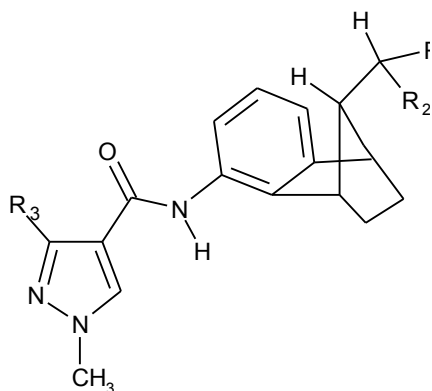
10 де Q означає хлор, фтор, бром, йод, гідроксигрупу або C_1 - C_6 -алкоксигрупу, і R_3 має значення, визначене для формули I.

Алкільні групи у визначеннях замісників можуть мати нерозгалужений або розгалужений ланцюг і являють собою, наприклад, метил (CH_3), етил (C_2H_5), н-пропіл (н- C_3H_7), ізопропіл (і- C_3H_7), н-бутил (н- C_4H_9), втор-бутил (втор- C_4H_9), ізобутил (і- C_4H_9), трет-бутил (трет- C_4H_9) і пентил, а також їхні розгалужені ізомери.

15 Алкоксигрупи у визначеннях замісників можуть мати нерозгалужений або розгалужений ланцюг і являють собою, наприклад, метокси-, етокси-, н-пропокси-, ізопропокси-, н-бутокси-, втор-бутокси-, ізобутокси-, трет-бутокси-, пентилокси- і гексилоксигрупу, а також розгалужені ізомери пентилокси- і гексилоксигрупи.

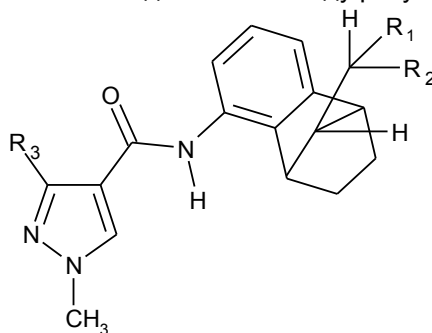
20 9-монозаміщені бензонорборнени піразоліл-4-карбонових кислот формули I є хіральними молекулами й можуть зустрічатися в різних стереоізомерних формах. Вони показані у вигляді енантіомерів формул I_I, I_{II}, I_{III}, і I_{IV}:



I_{III}I_{IV}

де R₁, R₂ і R₃ мають значення, які визначені для формули I. Спосіб відповідно до винаходу включає одержання таких стереоізомерних форм формул I_I, I_{II}, I_{III}, і I_{IV} і одержання сумішей таких стереоізомерних форм у будь-якому співвідношенні.

5 У контексті даного винаходу розуміють, що сполуки формули Ia (син)

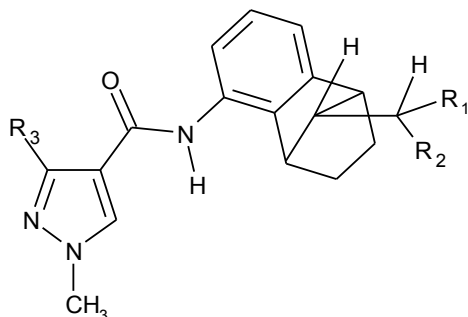


(Ia, син),

де R₁, R₂ і R₃ мають значення, які визначені для формули I, є сполуками формули I_I; сполуками формули I_{III}; або сумішшю сполук формули I_I і сполук формули I_{II} у будь-якому співвідношенні.

10 У контексті даного винаходу розуміють, що сполуки формули Ia (син) переважно являють собою рацемічну суміш сполук формули I_I і сполук формули I_{II}.

У контексті даного винаходу розуміють, що сполуки формули Ib (анти)

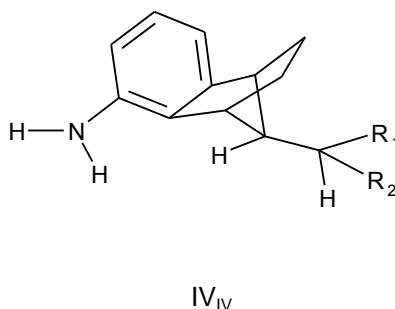
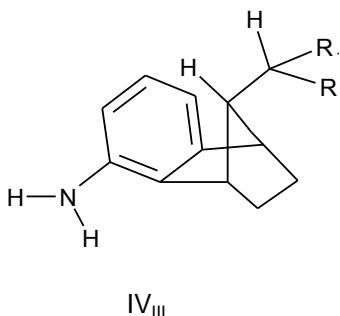
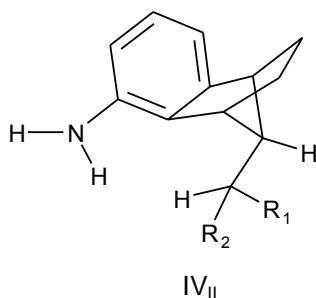
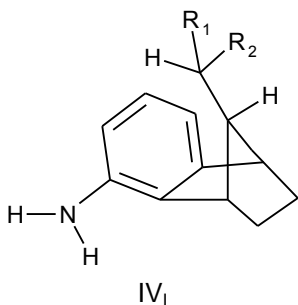


(Ib, анти),

15 де R₁, R₂ і R₃ мають значення, які визначені для формули I, являють собою сполуки формули I_{III}; сполуки формули I_{IV}; або суміш сполук формули I_{III} і сполук формули I_{IV} у будь-якому співвідношенні.

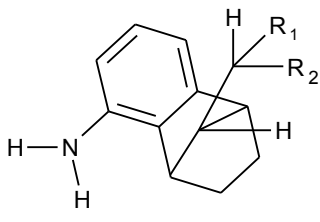
У контексті даного винаходу розуміється, що сполуки формули Ib (анти) переважно являють собою рацемічну суміш сполук формули I_{III} і сполук формули I_{IV}.

20 Сполуки формули IV можуть зустрічатися в різних стереоізомерних формах, які представлені формулами IV_I, IV_{II}, IV_{III} і IV_{IV}:



де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули I. Спосіб відповідно до винаходу включає одержання таких стереоізомерних форм формул IV_I, IV_{II}, IV_{III} і IV_{IV} і одержання сумішей таких стереоізомерних форм у будь-якому співвідношенні.

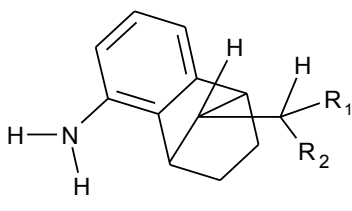
5 У контексті даного винаходу розуміють, що сполуки формули IVa (син)



де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули I, є сполуками формули IV_I; сполуками формули IV_{II}; або сумішшю сполук формули IV_I і сполук формули IV_{II} у будь-якому співвідношенні.

10 У контексті даного винаходу розуміють, що сполуки формули IVa (син) переважно являють собою рацемічну суміш сполук формули IV_I і сполук формули IV_{II}.

У контексті даного винаходу розуміють, що сполуки формули IVb (анти)



15 де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули I, є сполуками формули IV_{III}; сполуками формули IV_{IV}; або сумішшю сполук формули IV_{III} і сполук формули IV_{IV} у будь-якому співвідношенні.

У контексті даного винаходу розуміють, що сполуки формули IVb (анти) переважно являють собою рацемічну суміш сполук формули IV_{III} і сполук формули IV_{IV}.

20 У контексті даного винаходу розуміють, що "рацемічна суміш" двох енантіомерів являє собою суміш двох енантіомерів в основному у співвідношенні, рівному 1:1.

Спосіб відповідно до винаходу особливо підходить для одержання сполук формули I, в яких R_1 і R_2 означають метил.

Спосіб відповідно до винаходу ще більше підходить для одержання сполук формули I, в яких R_1 і R_2 означають метил, і R_3 означає CF_2H .

25 У способі відповідно до винаходу перевага віддається застосуванню сполук формули II, в яких R_1 і R_2 означають метил.

У способі відповідно до винаходу перевага віддається застосуванню сполук формули III, в яких R_1 і R_2 означають метил.

У способі відповідно до винаходу перевага віддається застосуванню сполук формули IV, в яких R_1 і R_2 означають метил.

Технологічна стадія а):

в одному варіанті даного винаходу на технологічній стадії а) використовують один відновлювач.

Придатним відновлювачем для технологічної стадії а) є, наприклад, водень у присутності металевого каталізатора.

Придатні кількості відновлювачі для застосування на технологічній стадії а) у даному варіанті винаходу становлять, наприклад, до 4 еквівалентів, переважно 4 еквіваленти для даної реакції.

Технологічну стадію а) переважно здійснюють у закритій посудині.

В одному варіанті способу відповідно до винаходу, в якому технологічну стадію а) здійснюють у закритій посудині, надлишок водню, наприклад, вводять у реакційну суміш, в якій уже є присутнім металевий каталізатор. Потім вимірюють витрату водню в ході реакції. У даному варіанті здійснення способу відповідно до винаходу реакцію переважно зупиняють, коли витрачено необхідну кількість водню.

Придатними металевими каталізаторами є, наприклад, платинові каталізатори, такі як, наприклад, каталізатори платина/вугілля або PtO_2 ; паладієві каталізатори, такі як, наприклад, Pd/C ; каталізатори на основі родію, такі як, наприклад, Rh/C , Rh/Al_2O_3 або Rh_2O_3 ; нікелеві каталізатори, такі як, наприклад, нікель Ренея; або каталізатори на основі іридію, такі як, наприклад, $Ir(COD)Py(Pcy)$; і їх суміші. Переважні платинові каталізатори, паладієві каталізатори, родієві каталізатори або нікелеві каталізатори; особливо переважні паладієві каталізатори, родієві каталізатори або нікелеві каталізатори; і найбільш переважні Pd/C , Rh/C або нікель Ренея.

Придатні кількості металевого каталізатора для даної реакції становлять, наприклад, від 0,001 до 0,5 еквіваленту, особливо від 0,01 до 0,1 еквіваленту.

Вказану реакцію переважно здійснюють у присутності інертного розчинника. Придатними розчинниками, наприклад, є спирти, такі як метанол, етанол, пропанол або ізопропанол, або апротонні розчинники, такі як тетрагідрофуран, трет-бутилметиловий ефір, діоксан, толуол або етилацетат і їх суміші. Особливо переважні тетрагідрофуран або метанол.

Температури зазвичай становлять від $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, переважна температура в діапазоні від $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ і особливо переважна температура в діапазоні від $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. В одному варіанті температури перебувають у діапазоні від 20 до $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Реакція може бути здійснена при атмосферному тиску або при підвищеному тиску, переважний атмосферний тиск або підвищений тиск до 6 бар і особливо переважний атмосферний тиск.

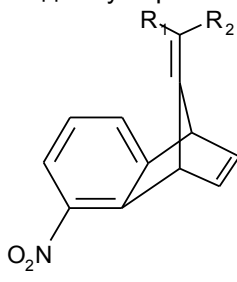
Час реакції для даної реакції зазвичай становить від 1 до 60 годин, переважно від 1 до 6 годин.

У наступному варіанті здійснення даного винаходу (варіант способу а2), використовують більше одного відновлювача на технологічній стадії а). Переважне застосування двох різних відновлювачів на підстадіях загального способу відновлення, що ідуть одна за одною. Проміжні продукти, одержувані на першій підстадії, можуть бути виділені за допомогою вибору придатних умов реакції й потім можуть бути використані на другий підстадії, щоб одержати сполуки формули III.

Варіант способу (а2), перша підстадія:

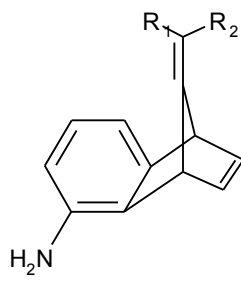
придатним відновлювачем для першої підстадії варіанта способу (а2) є, наприклад, елементарне залізо, олово або цинк у присутності кислоти. Особливо переважним відновлювачем є елементарне залізо в присутності кислоти.

В одному варіанті здійснення першої підстадії варіанта способу (а2) сполуку формули II



(II),

де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули I, піддають взаємодії з елементарним залізом у присутності кислоти з утворенням сполуки формули IIA



де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули I. Сполуки формули IIA можуть бути виділені за допомогою підбору придатних умов реакції й потім використані на другий підстадії варіанта способу (a2).

5 Сполуки формули IIA також можуть бути безпосередньо використані на другий підстадії варіанта способу (a2) без виділення.

Придатні кількості заліза для першої підстадії варіанта способу (a2) становлять, наприклад, щонайменше 5 еквівалентів; переважно для даної реакції використовують від 5 до 10 еквівалентів.

10 Придатними кислотами є, наприклад, органічні кислоти, такі як, наприклад, мурашина кислота, оцтова кислота або пропіонова кислота; або неорганічні кислоти, такі як, наприклад, соляна або сірчана кислота. Перевага віддається органічним кислотам, і особливо переважна оцтова кислота.

15 Реакцію переважно здійснюють у присутності інертного розчинника. Придатними розчинниками є, наприклад, вода; спирти, такі як метанол, етанол, пропанол або ізопропанол; або апротонні розчинники, такі як тетрагідрофуран, трет-бутилметиловий ефір, діоксан, толуол або етилацетат; і їх суміші; спирти є особливо переважними.

Температури зазвичай становлять від 0 °C до 120 °C, переважний діапазон температур від 0 °C до 100 °C і особливо переважний діапазон температур від 20 °C до 60 °C. В одному варіанті температури перебувають у діапазоні від 20 до 30 °C.

20 Реакція може бути здійснена при атмосферному тиску або при підвищеному тиску.

Час реакції для даної реакції зазвичай становить від 1 до 60 годин, переважно від 1 до 6 годин.

Варіант способу (a2), друга підстадія:

25 на другий підстадії варіанта способу (a2) сполуки, утворені на першій підстадії, піддають взаємодії з наступним відновлювачем, що відрізняється від відновлювача на першій підстадії, з утворенням сполук формули III.

Придатними відновлювачами для другої підстадії варіанта способу (a2) є відновлювачі, вказані для технологічної стадії a).

30 Придатні кількості відновлювача для другий підстадії варіанта способу (a2) становлять, наприклад, до 2 еквівалентів; переважно для даної реакції використовують 2 еквіваленти.

Другу підстадію варіанта способу (a2) переважно здійснюють у закритій посудині.

35 В одному варіанті способу відповідно до винаходу, в якому другу підстадію варіанта способу (a2) здійснюють у закритій посудині, надлишок водню вводять, наприклад, у реакційну суміш, в якій вже є присутнім металевий каталізатор. Потім вимірюють витрату водню протягом періоду протікання реакції. У даному варіанті здійснення способу відповідно до винаходу реакцію переважно зупиняють, коли витрачена необхідна кількість водню.

40 Придатними металевими каталізаторами є, наприклад, платинові каталізатори, такі як, наприклад, каталізатори платина/вугілля або PtO_2 ; паладієві каталізатори, такі як, наприклад, Pd/C ; каталізатори на основі родію, такі як, наприклад, Rh/C , Rh/Al_2O_3 або Rh_2O_3 ; нікелеві каталізатори, такі як, наприклад, нікель Ренея; або каталізатори на основі іридію, такі як, наприклад, $Ir(COD)Py(Pcy)$; і їх суміші. Переважні платинові каталізатори, паладієві каталізатори, родієві каталізатори або нікелеві каталізатори; особливо переважні паладієві каталізатори, родієві каталізатори або нікелеві каталізатори; і найбільш переважні Pd/C , Rh/C або нікель Ренея.

45 Придатні кількості металевого каталізатора для даної реакції становлять, наприклад, від 0,001 до 0,5 еквіваленту, особливо від 0,01 до 0,1 еквіваленту.

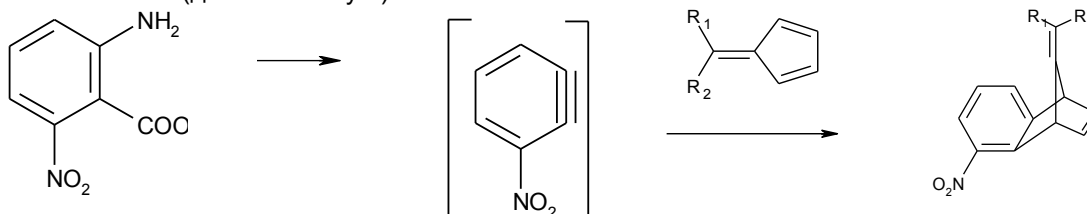
50 Реакцію переважно здійснюють у присутності інертного розчинника. Придатними розчинниками, наприклад, є спирти, такі як метанол, етанол, пропанол або ізопропанол, або апротонні розчинники, такі як тетрагідрофуран, трет-бутилметиловий ефір, діоксан, толуол або етилацетат і їх суміші. Особливо переважні тетрагідрофуран або метанол.

Температури зазвичай становлять від -40°C до 80°C , переважна температура в діапазоні від -20°C до 50°C і особливо переважна температура в діапазоні від 0°C до 30°C . В одному варіанті температури перебувають у діапазоні від 20 до 30°C .

5 Реакція може бути здійснена при атмосферному тиску або при підвищеному тиску, переважний атмосферний тиск або підвищений тиск до 6 бар і особливо переважний атмосферний тиск.

Час реакції для даної реакції зазвичай становить від 1 до 60 годин, переважно від 1 до 6 годин.

Сполуки формули II можуть бути отримані, наприклад, за допомогою послідовності реакцій, що вказана нижче (дивися схему 2):



A

B

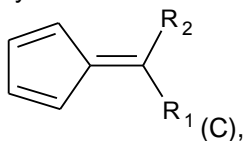
11

5-нітробензонорборнадієні формули II, де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули I, можуть бути отримані за допомогою реакції приєднання Дільса-Альдера утвореного *in situ* дегідробензолу формули B [отриманого, наприклад, виходячи з 6-нітроантранілової кислоти (сполука формули A)] за допомогою діазотування з використанням C_{1-8} -алкілнітриду, такого як, наприклад, ізоамілнітрит, трет-амілнітрит, н-амілнітрит або трет-бутилнітрит, як описано в L. Paquette et al., J. Amer. Chem. Soc. 99, 3734 (1977), або з інших придатних попередників [дивися H. Pellissier et al., Tetrahedron, 59, 701 (2003), R. Muneyuki and H. Tanida, J. Org. Chem. 31, 1988 (1966)], до фульвену формули C, де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули I. Вказана реакція може бути здійснена аналогічно реакції, описаній в R. Muneyuki and H. Tanida, J. Org. Chem. 31, 1988 (1966), P. Knochel et al., Angew. Chem. 116, 4464 (2004), J. W. Coe et al., Organic Letters 6, 1589 (2004), L. Paquette et al, J. Amer. Chem. Soc. 99, 3734 (1977), R.N. Warrener et al., Molecules, 6, 353 (2001) і R.N. Warrener et al., Molecules, 6, 194 (2001).

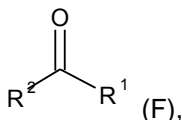
Придатними апротонними розчинниками для даної стадії є, наприклад, діетиловий ефір, бутилметиловий ефір, етилацетат, дихлорметан, ацетон, тетрагідрофуран, толуол, 2-бутанон або диметоксіетан. Придатні температури реакції перебувають у діапазоні від температури навколишнього середовища до 100 °С, переважно від 35 °С до 80 °С.

Фульвени формули С можуть бути отримані відповідно до способу, аналогічного способу, описаному в M. Neuenschwander et al., *Helv. Chim. Acta*, 54, 1037 (1971), там же 48, 955 (1965), R.D. Little et al., *J. Org. Chem.* 49, 1849 (1984), I. Erden et al., *J. Org. Chem.* 60, 813 (1995), S. Collins et al., *J. Org. Chem.* 55, 3395 (1990), J. Thiele, *Chem. Ber.* 33, 666 (1900) і *Liebigs Ann. Chem.* 1, 348 (1906).

Фульвени загальної формули (С)



де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули I, можуть бути отримані за допомогою взаємодії цикlopента-1,3-дієну зі сполукою формули (F)



де R^1 і R^2 мають значення, які визначені для формули I, у присутності основи.

Реакцію для одержання сполук формули (С) переважно здійснюють у присутності інертного розчинника. Придатними розчинниками є, наприклад, диметилформамід; диметилсульфоксид; N-метил-2-піролідон; прості ефіри, такі як, наприклад, тетрагідрофуран, трет-бутилметильовий ефір, діетиловий ефір, бутилметильовий ефір, диметоксетан; спирти, такі як, наприклад, C₁-C₁₀-спирти, такі як, наприклад, метанол або етанол; або ароматичні розчинники, такі як, наприклад, толуол, ксилен або дихлорбензол.

Придатними основами є, наприклад, амініні основи, такі як, наприклад, піролідін, морфолін, тіоморфолін або піперидин; алканолати, такі як, наприклад, метанолят натрію або етанолят натрію, або гідроксиди, такі як, наприклад, КОН або NaOH; переважний піролідін.

Придатні кількості основи для реакції становлять, наприклад, від 0,01 до 2 еквівалентів, особливо від 0,25 до 0,8 еквіваленту.

Температури зазвичай становлять від -20 °C до 80 °C, переважний діапазон температур від -10 °C до температури навколишнього середовища.

Час реакції для даної реакції зазвичай становить від 30 хвилин до 24 годин, переважно від 1 до 6 годин.

10 Приклад A1: Одержання 6,6-диметилфульвену:

950 г (5 еквівалентів) метанолу, 543 г (1,3 еквіваленту) ацетону та 397 г (6 моль) цикlopentадієну змішують разом і охолоджують до -5 °C. Додають 107 г (0,25 еквіваленту) піролідину. Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при -5 °C. Реакцію зупиняють додаванням оцтової кислоти й води. Після поділу фаз органічну фазу екстрагують насиченим розчином хлориду натрію. Розчинник видаляють у вакуумі. Одержують 535 г 6,6-диметилфульвену (чистота: 93 %; вихід: 78 %).

6-нітроантранілова кислота доступна, наприклад, згідно з H. Seidel, Chem. Ber. 34, 4351 (1901).

Технологічна стадія b):

20 В одному варіанті даного винаходу на технологічній стадії b) використовують один відновлювач.

Придатним відновлювачем для технологічної стадії b) є, наприклад, водень у присутності металевого каталізатора.

25 Придатні кількості відновлювача для даної реакції становлять, наприклад, до 1 еквіваленту, переважно 1 еквівалент для даної реакції.

Технологічну стадію b) переважно здійснюють у закритій посудині.

30 В одному варіанті способу відповідно до винаходу, в якому технологічну стадію b) здійснюють у закритій посудині, надлишок водню, наприклад, вводять у реакційну суміш, в якій вже є присутнім металевий каталізатор. Потім контролюють витрату водню протягом періоду протікання реакції. У даному варіанті здійснення способу відповідно до винаходу реакцію переважно зупиняють, коли витрачена необхідна кількість водню.

35 Придатними металевими каталізаторами є, наприклад, платинові каталізатори, такі як, наприклад, каталізатори платина/вугілля (Pt/C) або PtO₂; паладієві каталізатори, такі як, наприклад, Pd/C; каталізатори на основі родію, такі як, наприклад, Rh/C, Rh/Al₂O₃ або Rh₂O₃; нікелеві каталізатори, такі як, наприклад, нікель Ренея; або каталізатори на основі іридію, такі як, наприклад, Ir(COD)Py(Pcy); і їх суміші. Особливо переважні Pd/C або Rh/C.

Придатні кількості металевого каталізатора для даної реакції становлять, наприклад, від 0,001 до 0,5 еквіваленту, особливо від 0,01 до 0,1 еквіваленту.

40 Вказану реакцію переважно здійснюють у присутності інертного розчинника. Придатними розчинниками, наприклад, є спирти, такі як метанол, етанол, пропанол або ізопропанол, або апротонні розчинники, такі як тетрагідрофуран, трет-бутилметиловий ефір, діоксан, толуол, етилацетат або дихлорметан, і їх суміші; особливо переважний тетрагідрофуран або метанол.

45 Температури зазвичай становлять від -40 °C до 80 °C, переважна температура в діапазоні від -20 °C до 50 °C і особливо переважна температура в діапазоні від 0 °C до 30 °C. В одному варіанті температури перебувають у діапазоні від 20 до 30 °C.

Реакція може бути здійснена при атмосферному тиску або при підвищеному тиску, переважний атмосферний тиск або підвищений тиск до 150 бар і особливо переважний атмосферний тиск або підвищений тиск до 100 бар.

50 Час реакції для даної реакції зазвичай становить від 1 до 100 годин, переважно від 1 до 24 годин.

Технологічна стадія c):

55 особливо придатними для застосування на технологічній стадії c) є сполуки формули V, де Q означає хлор, фтор, бром або йод, і R₃ має значення, визначене для формули I. Більш придатними є сполуки формули V, де Q означає хлор, фтор або бром, і R₃ має значення, визначене для формули I. Особливо придатними є сполуки формули V, де Q означає хлор, і R₃ має значення, визначене для формули I.

60 У реакціях відповідно до винаходу зі сполуками формули V, де Q означає хлор, фтор або бром, і R₃ має значення, визначене для формули I (варіант способу c1), сполуки формули V використовують в еквімолярній кількості, у кількості меншій, ніж еквімолярна кількість, або в надлишку відносно сполук формули IV, переважно в еквімолярній кількості або в надлишковій

кількості аж до 3-кратного надлишку, особливо переважне використання еквімолярної кількості або надлишкової кількості аж до 1,5-кратного надлишку, ще більш переважне використання еквімолярної кількості.

5 Реакцію відповідно до варіанта способу c1) переважно здійснюють у присутності інертного розчинника. Придатними розчинниками є, наприклад, хлорбензол, дихлорметан, хлороформ, толуол, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, бутилметиловий ефір або вода, і їх суміші, особливо переважними є толуол або дихлорметан.

Реакцію відповідно до варіанта способу c1) переважно здійснюють у присутності основи.

10 Придатними основами є, наприклад, амініні основи, такі як, наприклад, триетиламін або піридин; або неорганічні основи, такі як карбонати, наприклад K_2CO_3 або Na_2CO_3 , або гідроксиди, наприклад NaOH або KOH; переважні триалкіламіни й особливо переважний триетиламін.

Придатні кількості основи для реакції становлять, наприклад, від 1 до 1,5 еквівалентів, особливо від 1 до 1,2 еквіваленту.

15 Температури зазвичай становлять від 0 °C до 100 °C, переважний діапазон температур від 10 °C до 50 °C і особливо переважний діапазон від 15 °C до 30 °C.

Реакція може бути здійснена при атмосферному тиску або при підвищеному тиску, при цьому переважний атмосферний тиск.

20 Час реакції для даної реакції зазвичай становить від 1 до 48 годин, переважно від 1 до 24 годин.

Також особливо придатними для застосування на технологічній стадії c) є сполуки формули V, де Q означає гідроксигрупу й R_3 має значення, визначене для формули I.

25 У реакціях відповідно до винаходу зі сполуками формули V, де Q означає гідроксигрупу, і R_3 має значення, визначене для формули I (варіант способу c2), сполуки формули V використовують в еквімолярній кількості, у кількості меншій, ніж еквімолярна кількість, або в надлишку стосовно сполук формули IV, переважно в еквімолярній кількості або в надлишковій кількості аж до 3-кратні надлишки, особливо переважне використання еквімолярної кількості або надлишкової кількості аж до 1,5-кратного надлишку, ще більш переважне використання еквімолярної кількості.

30 Реакції відповідно до винаходу у випадку варіанта способу c2), тобто з використанням сполук формули V, де Q означає гідроксигрупу, і R_3 має значення, визначене для формули I, переважно здійснюють у присутності активуючого агента.

Придатним активуючим агентом є, наприклад, хлорангідрид біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінової кислоти.

35 Реакцію відповідно до варіанта способу c2) переважно здійснюють у присутності інертного розчинника. Придатними інертними розчинниками є, наприклад, дихлорметан і хлороформ, і їх суміші; особливо переважним є дихлорметан.

Реакцію відповідно до варіанта способу c2) переважно здійснюють у присутності основи.

40 Придатними основами є, наприклад, амініні основи, такі як, наприклад, триетиламін або піридин; особливо переважним є триетиламін.

Придатні кількості основи для даної реакції становлять, наприклад, щонайменше 2 еквіваленти, особливо від 2 до 3 еквівалентів.

Температури зазвичай становлять від 0 °C до 100 °C, переважний діапазон температур від 10 °C до 50 °C і особливо переважний діапазон від 15 °C до 30 °C.

45 Реакція може бути здійснена при атмосферному тиску або при підвищеному тиску, при цьому переважний атмосферний тиск.

Час реакції для даної реакції зазвичай становить від 1 до 48 годин, переважно від 1 до 24 годин.

50 Також придатними для застосування на технологічній стадії c) є сполуки формули V, в яких Q означає C_1 - C_6 -алкоксигрупу, і R_3 має значення, визначене для формули I.

Особливо придатними є сполуки формули V, в яких Q означає метокси- або етоксигрупу, і R_3 має значення, визначене для формули I.

55 У реакціях відповідно до винаходу з використанням сполук формули V, в яких Q означає C_1 - C_6 -алкоксигрупу, і R_3 має значення, визначене для формули I (варіант способу c3), сполуки формули V використовують в еквімолярній кількості, у кількості, меншій, ніж еквімолярна кількість, або в надлишку в порівнянні зі сполуками формули IV.

60 Реакцію відповідно до варіанта способу c3) переважно здійснюють у присутності інертного розчинника. Придатними розчинниками є, наприклад, хлорбензол, дихлорметан, хлороформ, толуол, тетрагідрофуран, діетиловий ефір або бутилметиловий ефір і їх суміші; хлорбензол або толуол є переважними як розчинник.

Реакція також може бути здійснена у відсутності розчинника.

Реакцію відповідно до варіанта способу с3) переважно здійснюють у присутності основи.

Придатними основами є, наприклад, амінні основи, такі як, наприклад, триетиламін або піридин; неорганічні основи, такі як карбонати, наприклад K_2CO_3 або Na_2CO_3 , або гідроксиди, наприклад NaOH або KOH; або алкоксиди, такі як, наприклад, трет-бутоксид калію. Переважним є, наприклад, трет-бутоксид калію.

Придатні кількості основи для реакції становлять, наприклад, від 1 до 1,5 еквівалентів, особливо від 1 до 1,2 еквіваленту.

Температури зазвичай становлять від 0 °C до 120 °C, переважний діапазон температур від 50 °C до 100 °C і особливо переважний діапазон від 70 °C до 100 °C.

Реакція може бути здійснена при атмосферному тиску або при підвищеному тиску, при цьому переважний атмосферний тиск.

Час реакції для даної реакції зазвичай становить від 1 до 48 годин, переважно від 1 до 24 годин.

Сполуки формули V описані в WO 04/035589 або можуть бути отримані способами, описаними в даній публікації.

Переважним варіантом способу відповідно до винаходу є спосіб одержання сполук формули I, в яких R_1 і R_2 означають метил, і R_3 означає CF_2H , що включає в себе:

(а) взаємодію сполуки формули II, де R_1 і R_2 означають метил, з воднем у присутності каталізатора родію на куті з утворенням сполуки формули III, де R_1 і R_2 означає метил, при цьому як розчинник використовують тетрагідрофуран; і

(b) взаємодію вказаної сполуки з воднем у присутності каталізатора нікелю Ренея з утворенням сполуки формули IV, де R_1 і R_2 означають метил, при цьому як розчинник використовують тетрагідрофуран; і

(с) перетворення отриманої сполуки в сполуку формули I у результаті взаємодії зі сполукою формули V, де Q означає гідроксигрупу, і R_3 означає CF_2H , у присутності хлорангідриду біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінової кислоти, при цьому як розчинник використовують дихлорметан і реакцію здійснюють у присутності триетиламіну.

Вибравши придатні умови реакції для стадії реакції а), сполуку формули III, отриману на стадії реакції а), можна перетворити на сполуку формули IV безпосередньо без виділення проміжних продуктів у результаті повного гідрування. Вказаний переважний варіант здійснення даного винаходу є особливою перевагою способу відповідно до винаходу.

У вказаному переважному варіанті більш переважно використовують усього 5 еквівалентів відновлювача на стадіях реакції а) і b) разом.

У випадку вказаного переважного варіанта здійснення даного винаходу водень у присутності металевого каталізатора переважно використовують як відновлювач на стадії реакції а) і стадії реакції b).

У випадку вказаного переважного варіанта здійснення даного винаходу той самий металевий каталізатор переважно використовують на стадії реакції а) і стадії реакції b).

Придатні кількості металевого каталізатора для вказаного переважного варіанта становлять, наприклад, від 0,001 до 0,5 еквіваленту, переважно від 0,01 до 0,1 еквіваленту.

Переважно комбінацію стадій реакції а) і b) у даному переважному варіанті здійснення способу відповідно до винаходу здійснюють у закритій посудині. У випадку вказаної комбінації надлишок водню, наприклад, вводять у реакційну суміш, в якій уже є присутнім металевий каталізатор. Витрату водню потім контролюють протягом періоду протікання реакції. У даному переважному варіанті здійснення способу відповідно до винаходу реакцію переважно зупиняють, коли витрачена необхідна кількість водню, що більш переважно становить 5 еквівалентів.

У даному варіанті реакція може бути здійснена при атмосферному тиску або при підвищеному тиску до 150 бар, при цьому переважний атмосферний тиск або підвищений тиск до 50 бар, особливо переважний атмосферний тиск або підвищений тиск до 20 бар і ще більш переважний атмосферний тиск або підвищений тиск до 6 бар.

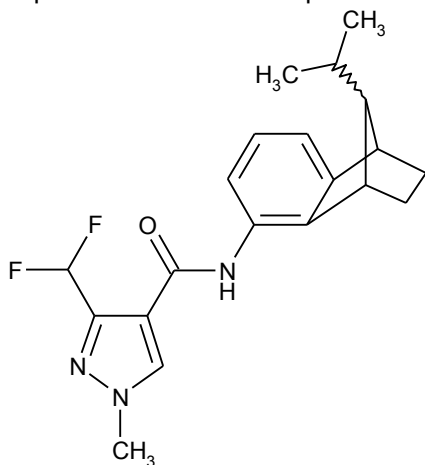
Час реакції у випадку вказаного переважного варіанта реакції зазвичай становить від 1 до 100 годин, переважно від 1 до 24 годин.

Даний винахід більш докладно пояснюється в наступних прикладах:

участь в обміні D_2O , 2H), 3,16 (м, 1H), 3,13(м, 1H), 1,87 (м, 2H), 1,48 (д, 1H), 1,42 (м, 1H), 1,12 (м, 2H), 0,90 (м, 6H); ^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$), м.ч.: 150,72, 138,74, 133,63, 126,15, 112,94, 111,53, 68,05, 45,21, 40,61, 26,25, 24,47, 23,55, 20,91 (2х).

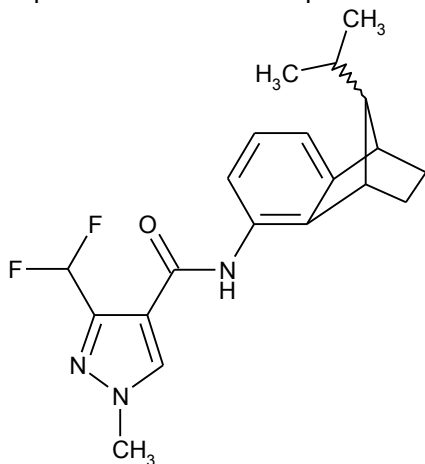
Визначення син/анти здійснювали на основі експериментів NOE-ЯМР.

- 5 Приклад Р5: Одержання (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти (сполука No. A.11)



- 1,9 г хлорангіриду біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінової кислоти (7,2 ммоль, 1,4 еквіваленти) додавали при температурі навколишнього середовища до розчину 1 г 9-ізопропіл-5-амінобензонорборнену (сполука No. Z3.11, співвідношення син/анти 90:10; 5 ммоль), 1,7 мл триетиламіну (12,1 ммоль, 2,4 еквіваленти) і 1,2 г 3-дифтерметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти (6,2 ммоль, 1,4 еквіваленти) в 40 мл дихлорметану й перемішування здійснювали протягом 20 годин. Після додавання води й насиченого розчину $NaHCO_3$ органічну фазу екстрагували етилацетатом. Очищення на силікагелі в суміші етилацетат/гексан (2:3) і наступна кристалізація з гексану давала 1,31 г (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти (т.пл. 124-125 °С; співвідношення син/анти 92:8 згідно з 1H -ЯМР; вихід: 73 %). Кристалічну речовину аналізували, використовуючи диференціальну скануючу калориметрію та дифракцію рентгенівських променів, і ідентифікували у вигляді кристалічної модифікації В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду син-3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти (дивися фіг. 7).

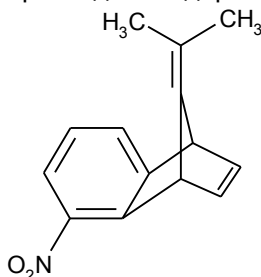
Приклад Р6: Одержання (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти (сполука No. A.11)



- До розчину 100 г 9-ізопропіл-5-амінобензонорборнену (сполука No. Z3.11, співвідношення син/анти 90:10; 0,5 моль, 50 % розчин у хлорбензолі) і 55,7 г триетиламіну (0,55 моль, 1,1 еквіваленту) в 200 г хлорбензолу при 40 °С протягом 2 годин додавали 97,3 г 3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонілхлориду (50 % розчин у хлорбензолі, 0,5 моль, 1 еквівалент) і перемішування здійснювали протягом 1 години. Після додавання води й соляної кислоти (встановлюється значення рН 6-7), органічну фазу екстрагували хлорбензолом. Органічну фазу концентрували відгонкою хлорбензолу. Після наступної кристалізації із суміші метанол/вода (3:1) одержували 126 г (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 3-

диформетил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (т.пл. 124-125 °С; чистота: 99,2 %; співвідношення син/анти 95:5 згідно з ГХ, вихід: 70 %). Кристалічну речовину аналізували, використовуючи диференціальну скануючу калориметрію й дифракцію рентгенівських променів, і ідентифікували у вигляді кристалічної модифікації В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 1-3-диформетил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (дивися фіг. 8).

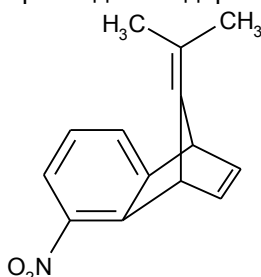
Приклад Р7: Одержання 5-нітробензонорборнадієну



Суміш 110,4 г 6-нітроантранілової кислоти (0,6 моль) і 98,5 г 6, 6-диметилфульвену (1,5 еквіваленту) в 700 мл диметоксітану по краплях при 72 °С додавали до розчину 96,3 г трет-бутилнітриту (1,4 еквіваленти) в 2 літрах 1, 2-диметоксітану в атмосфері азоту. Починалося виділення газу й температура суміші піднімалася до 79 °С. Виділення газу затихало через 30 хвилин. Після перемішування протягом 3 годин при температури флегми розчинника суміш охолоджували до температури навколишнього середовища. Розчинник видаляли у вакуумі й залишок очищували хроматографією на колонці із силікагелем, використовуючи суміш гексан/етилацетат (95:5) як елюент. Одержували 76,7 г 5-нітробензонорборнадієну у формі твердої речовини жовтого кольору, (т.пл. 94-95 °С).

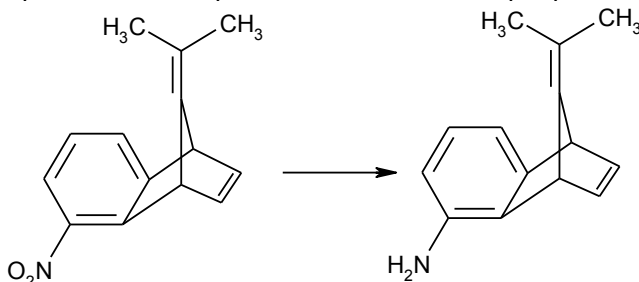
¹H-ЯМР (CDCl₃), м.ч.: 7,70 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,06 (т, 1H), 6,99 (м, 2H), 5,34 (уш.с, 1H), 4,47 (уш.с, 1H), 1,57 (2д, 6H), ¹³C-ЯМР (CDCl₃), м.ч.: 159,83, 154,30, 147,33, 144,12, 142,89, 141,93, 125,23 (2х), 119,32, 105,68, 50,51, 50,44, 19,05, 18,90.

Приклад Р8: Одержання 5-нітробензонорборнадієну:



98,5 г 6, 6-диметилфульвену в 500 г метилетилкетону нагрівали до 60 °С. Розчин 182 г 6-нітроантранілової кислоти в 700 г метилетилкетону додавали протягом 2 годин при 60 °С в атмосфері азоту, і паралельно додавали 216 г трет-амілнітриту протягом 2,5 годин. Розчинник видаляли у вакуумі при 60 °С. Додавали 200 г ксилену й потім додавали 1200 г гексану. Отриману суспензію фільтрували й промивали гексаном. Розчинник видаляли у вакуумі при 60 °С і до неочищеного продукту додавали 200 г метанолу. Неочищений продукт, що кристалізувався, відфільтровували при 0 °С і промивали 100 г метанолу. Після видалення залишкового розчинника у вакуумі при 60 °С одержували 120 г 5-нітробензонорборнадієну (т.пл. 93 °С).

Приклад Р9: Одержання 5-амінобензонорборнадієну (сполука No. Z4.11)

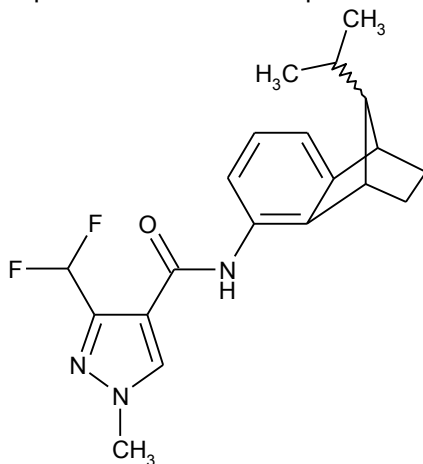


Порошкове залізо додавали до 2,72 г 5-нітробензонорборнадієну (сполука No. Z1.11), розчиненого в 50 мл тетрагідрофурану й 61 мл оцтової кислоти (5 % у воді) і перемішування

здійснювали протягом 20 годин при 30 °С. Неочищений продукт відфільтровували й додавали етилацетат. Потім здійснювали промивання водним розчином NaHCO_3 і насиченим розчином хлориду натрію й здійснювали сушіння при додаванні Na_2SO_4 . Сирий продукт очищували на колонці із силікагелем (елюент: 1:3 етилацетат:гексан). Одержували 2,01 г 5-амінобензонорборнадієну у формі кристалів бежевого кольору (вихід: 85 %; т.пл. 121-123 °С).

^1H -ЯМР (CDCl_3): 6,95 (м, 2H), 6,80 (м, 2H), 6,39 (д, 1H), 4,41 (м, 1H), 4,37 (м, 1H), 3,91 (уш. беруть участь в обміні D_2O , 2H), 1,58 (с, 3H), 1,57 (с, 3H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 160,8, 151,6, 143,0, 141,9, 139,1, 134,2, 125,3, 113,2, 112,5, 101,5, 50,9, 46,3, 19,0, 18,8.

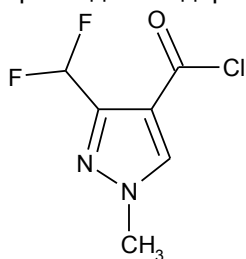
Приклад P10: Одержання (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти (сполука No. A.11)



6,2 г 5-амінобензонорборнену (сполука No. Z3.11, співвідношення син/анти 90:10; 30 ммоль, 1,05 еквіваленту) і 1,6 г трет-бутоксиду калію (14,7 ммоль, 0,5 еквіваленту) додавали до розчину 6 г етилового ефіру 3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти (29 ммоль) в 60 мл хлорбензолу. Реакційну суміш нагрівали до 95 °С і розчинник хлорбензол повністю видаляли у вакуумі. Реакційну суміш нагрівали до 120 °С і перемішували протягом 20 годин. Потім додавали 30 мл хлорбензолу. Органічну фазу двічі екстрагували водою, спочатку при низькому рН, потім при високому рН. Органічну фазу концентрували відгонкою хлорбензолу. Одержували 8 г (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти у формі масла коричневого кольору (грубий вихід: 33 %).

Одержання вихідних сполук формули V описане в наступному прикладі.

Приклад A2: Одержання 3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонілхлориду

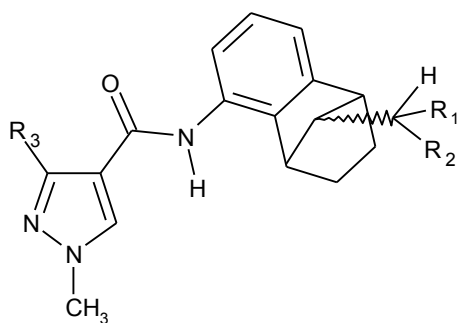


69,5 г тіонілхлориду (0,58 моль, 1,17 еквіваленту) додавали при 110 °С протягом 2 годин до розчину 88 г 3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти (0,5 моль) в 440 г хлорбензолу. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 110 °С. Реакційну суміш концентрували до одержання розчину неочищеного продукту. Одержували 190 г 3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонілхлориду (50 % у хлорбензолі, вихід: 98 %). Розчин неочищеного продукту використовували без додаткового очищення.

Наступні сполуки формули I можуть бути отримані на основі наведених вище прикладів:

Таблица 1

Сполуки формули I



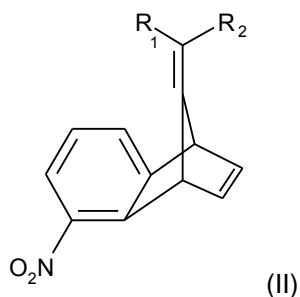
(I)

Сполука №	R ₁	R ₂	R ₃	Примітка
A.01	H	CH ₃	CF ₂ H	Суміш син/анти
A.02	H	C ₂ H ₅	CF ₂ H	Суміш син/анти
A.03	H	n-C ₃ H ₇	CF ₂ H	Суміш син/анти
A.04	H	i-C ₃ H ₇	CF ₂ H	Суміш син/анти
A.05	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	CF ₂ H	Суміш син/анти
A.06	H	n-C ₄ H ₉	CF ₂ H	Суміш син/анти
A.07	H	i-C ₄ H ₉	CF ₂ H	Суміш син/анти
A.08	H	sec-C ₄ H ₉	CF ₂ H	Суміш син/анти
A.09	H	t-C ₄ H ₉	CF ₂ H	Суміш син/анти
A.10	H	n-C ₅ H ₁₁	CF ₂ H	Суміш син/анти
A.11	CH ₃	CH ₃	CF ₂ H	Суміш син/анти
A.12	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CF ₂ H	Суміш син/анти
A.13	CH ₃	C ₂ H ₅	CF ₂ H	Суміш син/анти
A.14	CH ₃	n-C ₃ H ₇	CF ₂ H	Суміш син/анти
A.15	CH ₃	i-C ₃ H ₇	CF ₂ H	Суміш ;ин/анти
A.16	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	CF ₂ H	Суміш син/анти
A.17	H	H	CF ₂ H	Суміш син/анти
A.18	H	CH ₃	CF ₃	Суміш син/анти
A.19	H	C ₂ H ₅	CF ₃	Суміш син/анти
A.20	H	n-C ₃ H ₇	CF ₃	Суміш син/анти
A.21	H	i-C ₃ H ₇	CF ₃	Суміш син/анти
A.22	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	CF ₃	Суміш син/анти
A.23	H	n-C ₄ H ₉	CF ₃	Суміш син/анти
A.24	H	i-C ₄ H ₉	CF ₃	Суміш син/анти
A.25	H	sec-C ₄ H ₉	CF ₃	Суміш син/анти
A.26	H	t-C ₄ H ₉	CF ₃	Суміш син/анти
A.27	H	n-C ₅ H ₁₁	CF ₃	Суміш син/анти
A.28	CH ₃	CH ₃	CF ₃	Суміш син/анти
A.29	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CF ₃	Суміш син/анти
A.30	CH ₃	C ₂ H ₅	CF ₃	Суміш син/анти
A.31	CH ₃	n-C ₃ H ₇	CF ₃	Суміш син/анти
A.32	CH ₃	i-C ₃ H ₇	CF ₃	Суміш син/анти
A.33	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	CF ₃	Суміш син/анти
A.34	H	H	CF ₃	Суміш син/анти

Переважні сполуки формули II перелічені в наступній таблиці:

Таблиця 2

Сполуки формули II

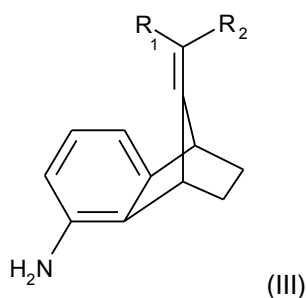


Сполука №	R ₁	R ₂	Примітки
Z1.01	H	CH ₃	Суміш E/Z
Z1.02	H	C ₂ H ₅	Суміш E/Z
Z1.03	H	n-C ₃ H ₇	Суміш E/Z
Z1.04	H	i-C ₃ H ₇	Суміш E/Z
Z1.05	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	Суміш E/Z
Z1.06	H	n-C ₄ H ₉	Суміш E/Z
Z1.07	H	i-C ₄ H ₉	Суміш B/Z
Z1.08	H	sec-C ₄ H ₉	Суміш E/Z
Z1.09	H	t-C ₄ H ₉	Суміш E/Z
Z1.10	H	n-C ₅ H ₁₁	Суміш E/Z
Z1.11	CH ₃	CH ₃	
Z1.12	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
Z1.13	CH ₃	C ₂ H ₅	Суміш E/Z
Z1.14	CH ₃	n-C ₃ H ₇	Суміш E/Z
Z1.15	CH ₃	i-C ₃ H ₇	Суміш E/Z
Z1.16	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	Суміш E/Z
Z1.17	H	H	

Переважні сполуки формули III перелічені в наступній таблиці:

Таблиця 3

Сполуки формули III



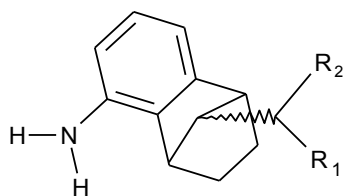
Сполука №	R ₁	R ₂	Примітки
Z2.01	H	CH ₃	Суміш E/Z
Z2.02	H	C ₂ H ₅	Суміш E/Z
Z2.03	H	n-C ₃ H ₇	Суміш E/Z
Z2.04	H	i-C ₃ H ₇	Суміш E/Z
Z2.05	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	Суміш E/Z
Z2.06	H	n-C ₄ H ₉	Суміш E/Z
Z2.07	H	i-C ₄ H ₉	Суміш B/Z
Z2.08	H	sec-C ₄ H ₉	Суміш E/Z
Z2.09	H	t-C ₄ H ₉	Суміш E/Z

Z2.10	H	n-C ₅ H ₁₁	Суміш E/Z
Z2.11	CH ₃	CH ₃	
Z2.12	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
Z2.13	CH ₃	C ₂ H ₅	Суміш E/Z
Z2.14	CH ₃	n-C ₃ H ₇	Суміш E/Z
Z2.15	CH ₃	i-C ₃ H ₇	Суміш E/Z
Z2.16	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	Суміш E/Z
Z2.17	H	H	

Переважаючі сполуки формули IV перелічені в наступній таблиці:

Таблиця 4

Сполуки формули IV



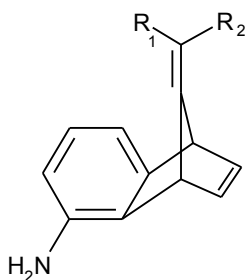
(IV)

Сполука №	R ₁	R ₂	Примітки
Z3.01	H	CH ₃	Суміш син/анти
Z3.02	H	C ₂ H ₅	Суміш син/анти
Z3.03	H	n-C ₃ H ₇	Суміш син/анти
Z3.04	H	i-C ₃ H ₇	Суміш син/анти
Z3.05	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	Суміш син/анти
Z3.06	H	n-C ₄ H ₉	Суміш син/анти
Z3.07	H	i-C ₄ H ₉	Суміш син/анти
Z3.08	H	Sec-C ₄ H ₉	Суміш син/анти
Z3.09	H	t-C ₄ H ₉	Суміш син/анти
Z3.10	H	n-C ₅ H ₁₁	Суміш син/анти
Z3.11	CH ₃	CH ₃	Суміш син/анти
Z3.12	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Суміш син/анти
Z3.13	CH ₃	C ₂ H ₅	Суміш син/анти
Z3.14	CH ₃	n-C ₃ H ₇	Суміш син/анти
Z3.15	CH ₃	i-C ₃ H ₇	Суміш син/анти
Z3.16	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	Суміш син/анти
Z3.17	H	H	Суміш син/анти

5 Переважаючі сполуки формули IIA перелічені в наступній таблиці:

Таблиця 5

Сполуки формули IIA



(IIA)

Сполука №	R ₁	R ₂	Примітки
Z4.01	H	CH ₃	Суміш E/Z

Z4.02	H	C ₂ H ₅	Суміш E/Z
Z4.03	H	n-C ₃ H ₇	Суміш E/Z
Z4.04	H	i-C ₃ H ₇	Суміш E/Z
Z4.05	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	Суміш E/Z
Z4.06	H	n-C ₄ H ₉	Суміш E/Z
Z4.07	H	i-C ₄ H ₉	Суміш E/Z
Z4.08	H	sec-C ₄ H ₉	Суміш E/Z
Z4.09	H	t-C ₄ H ₉	Суміш E/Z
Z4.10	H	n-C ₅ H ₁₁	Суміш E/Z
Z4.11	CH ₃	CH ₃	
Z4.12	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
Z4.13	CH ₃	C ₂ H ₅	Суміш E/Z
Z4.14	CH ₃	n-C ₃ H ₇	Суміш E/Z
Z4.15	CH ₃	i-C ₃ H ₇	Суміш E/Z
Z4.16	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	Суміш E/Z
Z4.17	H	H	

Вихідні речовини у випадку способу згідно з 3 даним винаходом відрізняються тим, що вони легко доступні й мають придатні для обробки властивості й, крім того, є недорогими.

В особливо переважному варіанті (bb) здійснення даного винаходу відновлювачем, використуванням на стадії (b), є водень у присутності родієвого каталізатора.

Вказаний переважний варіант (bb) уможливорює просте одержання сполук формули I, в яких відношення син-ізомерів формули Ia до анти-ізомерів формули Ib значно вище, ніж відношення, описане в WO 04/035589; у загальному досягаються відносини син/анти отриманих 9-монозаміщених бензонорборнен-5-іламідів піразоліл-4-карбонової кислоти більше, ніж 90:10.

Послідовність реакцій, описана в WO 04/035589 (схема 1) дає відношення син:анти-ізомерів 9-монозаміщених бензонорборненів піразоліл-4-карбонової кислоти, що є фунгіцидами, зрушене на користь анти-ізомеру. Одержання окремих син/анти-ізомерів відповідно до відомого рівня техніки як правило здійснюють, використовуючи звичайні способи, такі як, наприклад, хроматографічні способи.

Навпроти, згідно з особливо переважним варіантом (bb) даного способу можна легко одержати сполуки формули I, в яких відношення сполук формули Ia (син) до сполук формули Ib (анти) становить від 90:10 до 99:1.

Тому конкретною перевагою особливо переважного варіанта (bb) даного способу є те, що легко можна одержати суміші сполук формули I, які мають співвідношення син/анти з більшою перевагою син-ізомеру.

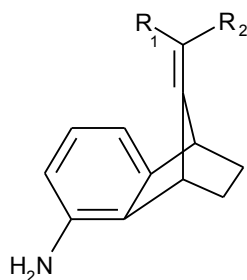
У контексті даного винаходу "суміш сполук формули I, що має співвідношення син/анти з більшою перевагою син-ізомеру" розуміють як суміш сполук формули I, в якій відношення сполук формули Ia (син) до сполук формули Ib (анти) становить від 90:10 до 99:1.

У способі відповідно до винаходу співвідношення син/анти в кінцевих продуктах, отриманих даним способом, 9-монозаміщених бензонорборнен-5-іламидах піразоліл-4-карбонової кислоти формули I, по суті визначають за співвідношенням син/анти аміно-бензонорборненів формули IV, утворених при здійсненні технологічної стадії (b).

При здійсненні технологічної стадії (c) амідування 5-амінобензонорборненів з утворенням кінцевих продуктів способу, сполук формули I, частка син-ізомерів залишається по суті без зміни.

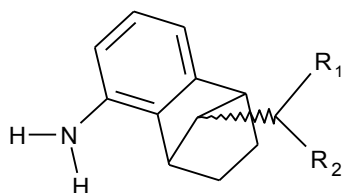
Після здійснення технологічної стадії (c) частка син-ізомерів сполук формули I може бути збільшена за допомогою фракційної кристалізації з використанням придатних розчинників, наприклад з використанням суміші трет-бутилметилового ефір/гексан або метанолу як розчинника.

У вказаному особливо переважному варіанті (bb) способу відповідно до винаходу сполуки формули III, отримані відповідно до технологічної стадії (a)



(III),

де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули I, піддають взаємодії bb) з воднем у присутності родієвого каталізатора з утворенням сполуки формули IV



(IV),

де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули I, і де відношення сполук формули IVa (син) до сполук формули IVb (анти) становить більше 90:10. Отримані сполуки потім використовують на технологічній стадії (с).

Після здійснення технологічної стадії (с) частка син-ізомерів по суті не змінюється. Вказаний особливо переважний варіант способу відповідно дає сполуки формули I, в яких відношення сполук формули Ia (син) до сполук формули Ib (анти) становить більше 90:10.

Технологічна стадія bb):

придатними родієвими каталізаторами є, наприклад, Rh/C, $RhAl_2O_3$ або Rh_2O_3 і їх суміші. Особлива перевага віддається Rh/C.

Реакцію переважно здійснюють у присутності інертного розчинника. Придатними розчинниками є, наприклад, спирти, такі як метанол, етанол, пропанол або ізопропанол, або апротонні розчинники, такі як тетрагідрофуран, трет-бутилметиловий ефір, етилацетат, діоксан або толуол, і їх суміші; особливо переважними є етанол або метанол.

Температури зазвичай становлять від 0 °C до 80 °C, при цьому переважний діапазон температур від 0 °C до 25 °C.

Час реакції для даної реакції зазвичай становить від 1 до 100 годин, переважно від 1 до 24 годин.

Також в особливо переважному варіанті (bb) здійснення даного винаходу завдяки вибору придатних умов реакції для стадії реакції а) сполуку формули III, отриману на стадії реакції а), можна піддати взаємодії з утворенням сполуки формули IV безпосередньо, без виділення проміжних продуктів, шляхом повного гідрування. Вказаний особливо переважний варіант здійснення даного винаходу забезпечує важливу перевагу способу відповідно до винаходу. У випадку такої переважної схеми здійснення варіанта (bb) усього 5 еквівалентів відновлювачі переважно використовують на стадіях реакції а) і б) разом.

У випадку такої переважної схеми здійснення варіанта (bb) той самий металевий каталізатор переважно використовують на стадії реакції а) і стадії реакції б).

Придатні кількості металевого каталізатора для вказаної переважної схеми здійснення варіанта (bb) становлять, наприклад, від 0,001 до 0,5 еквіваленту, зокрема від 0,01 до 0,1 еквіваленту. Комбінацію стадій реакції а) і б) у випадку даної переважної схеми здійснення варіанта (bb) переважно здійснюють у закритій посудині. У такій схемі надлишок водень уводять, наприклад, у реакційну суміш, в якій уже є присутнім металевий каталізатор. Потім контролюють витрату водню протягом періоду протікання реакції. У випадку вказаної переважної схеми здійснення варіанта (bb) реакцію переважно зупиняють, коли витрачена необхідна кількість водню, що більш переважно становить 5 еквівалентів.

У випадку вказаної переважної схеми здійснення варіанта (bb) реакція може бути проведена при атмосферному тиску або при підвищеному тиску до 150 бар, при цьому переважним є атмосферний тиск або підвищений тиск до 50 бар, особливо переважний атмосферний тиск і підвищений тиск до 20 бар, і ще більш переважний атмосферний тиск або підвищений тиск до 6 бар.

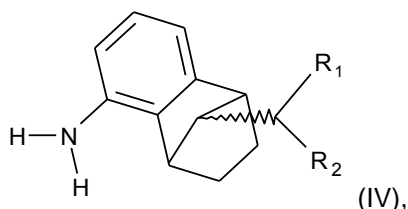
Час реакції в вказаному переважному варіанті здійснення реакції зазвичай становить від 1 до 100 годин, переважно від 1 до 24 годин.

Описаний вище особливо переважний варіант (bb) здійснення способу відповідно до винаходу більш докладно пояснюється в наступному прикладі:

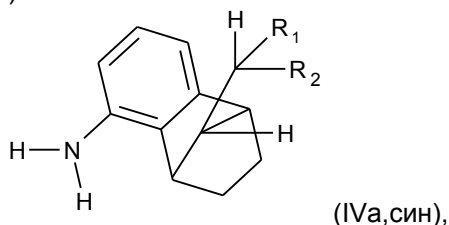
Приклад Р11: Одержання 9-ізопропіл-5-амінобензонорборнену (сполука No. Z3.11)

95 г (0,42 моль) 9-ізопропіліден-5-нітро-бензонорборнадієну (Z1.11) в 1 літрі
5 тетрагідрофурану повністю гідрували при 25 °С і нормальному тиску в присутності 50 г 5 %
Rh/C. Через 3½ дня витрата водню закінчувалася. Реакційну суміш фільтрували, розчинник
видаляли у вакуумі й здійснювали очищення хроматографією на силікагелі, використовуючи
суміш етилацетат/гексан (1:4) як елюент. Одержували 71,8 г (85 % від теоретичного) 9-
ізопропіл-5-амінобензонорборнену у формі масла із співвідношенням син/анти 92:8 за даними
10 ¹H-ЯМР.

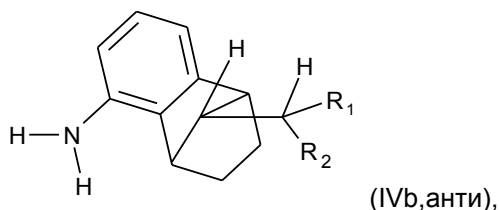
Сполуки формули IV



де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули I, і де відношення сполук формули IVa (син)



де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули I, до сполук формули IVb (анти)



де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули I, становить від 90:10 до 99:1, є корисними проміжними продуктами при одержанні сполук формули I і створені спеціально для даного способу відповідно до винаходу. Даний винахід відповідно також стосується таких сполук.

Особливо корисними для одержання сполук формули I є сполуки формули IV, в яких відношення сполук формули IVa (син) до сполук формули IVb (анти) становить від 91:9 до 99:1.

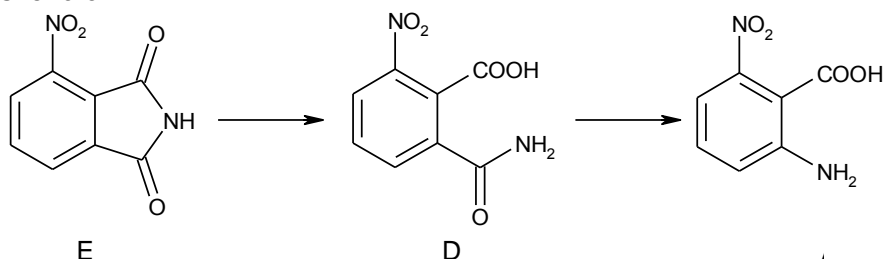
Ще більш корисними для одержання сполук формули I є сполуки формули IV, в яких відношення сполук формули IVa (син) до сполук формули IVb (анти) становить від 92:8 до 98:2.

Ще більш корисними для одержання сполук формули I є сполуки формули IV, в яких відношення сполук формули IVa (син) до сполук формули IVb (анти) становить приблизно 95:5.

Особливо придатними як проміжні продукти для одержання сполук формули I є сполуки формули IV, в яких R₁ і R₂ означають метил.

Як описано на схемі 2, 6-нітроантранілова кислота (сполука формули А на схемі 2) може бути використана для одержання сполук формули II. Було виявлено, що 6-нітроантранілова кислота може бути легко й з високим регіоселективним виходом отримана відповідно до наступної схеми (схема 3):

Схема 3:



На наведеній схемі 3-нітрофталімід (сполука формули E) перетворюють у результаті взаємодії з водним розчином основи, таким як, наприклад, водний розчин гідроксиду натрію, і наступної взаємодії з водним розчином кислоти, таким як, наприклад, водний розчин соляної кислоти, в 6-нітрофталамову кислоту (сполука формули D). 6-нітрофталамову кислоту одержують із високим регіоселективним виходом; зазвичай досягають більше 70 % на підставі вимірювання відносно вихідної речовини 3-нітрофталіміду.

Потім на другій стадії 6-нітрофталамову кислоту перетворюють у необхідну 6-нітроантранілову кислоту (сполука формули A). На даній стадії 6-нітрофталамова кислота, наприклад, може бути піддана взаємодії спочатку з водним розчином основи, таким як, наприклад, водний розчин гідроксиду натрію, і гіпохлоритом натрію, і потім водним розчином кислоти, таким як, наприклад, водний розчин соляної кислоти.

3-нітрофталімід є комерційно доступним.

Схема 2 більш докладно пояснюється в наступному прикладі:

Приклад A3: Одержання 6-нітроантранілової кислоти:

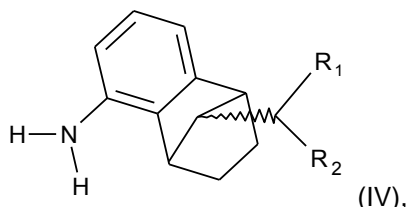
а) Одержання 6-нітрофталамової кислоти:

Суспензію 57,6 г 3-нітрофталіміду (0,3 моль) в 672 г води охолоджували до 5 °C. За максимально короткий період часу додавали 80 г 30 % розчину гідроксиду натрію (0,6 моль, 2 еквіваленти). Через 2 години при 5 °C реакційну суміш додавали при 5 °C до 65 г 32 % розчину соляної кислоти (0,57 моль, 1,9 еквіваленту), що перед цим розбавляли 72 мл води. Значення рН доводили до 2-2,5 і неочищений продукт, що випадав у вигляді кристалів, відфільтровували й двічі промивали водою. Одержували 6-нітрофталамову кислоту з виходом 73 %.

б) Одержання 6-нітроантранілової кислоти:

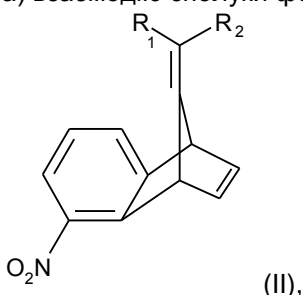
суспензію 126,3 г 6-нітрофталамової кислоти (0,6 моль) в 429 г води охолоджували до 5 °C. Додавали 80 г 30 % розчину гідроксиду натрію (0,6 моль, 1 еквівалент) протягом 0,5 години при 5 °C. Реакційну суміш разом з 288 г 15,2 % розчину гіпохлориту натрію (0,6 моль, 1 еквівалент) повільно додавали до розчину гідроксиду натрію (235,2 г 30 % розчину гідроксиду натрію (1,76 моль, 3 еквіваленти), розведеного 280 г води), попередньо нагрітого до 43 °C. Під час додавання температуру підтримували на рівні 40-45 °C. Через 1 годину при 40-45 °C реакційну суміш додавали до суміші 268 г 32 % соляної кислоти (2,35 моль, 3,9 еквіваленти) і 200 г води. Під час додавання температуру підтримували на рівні 20-45 °C. Неочищений продукт, що випадав у вигляді кристалів, відфільтровували й три рази промивали водою. Одержували 6-нітроантранілову кислоту з виходом 70 %.

Даний винахід, крім того, стосується способу одержання сполук формули IV

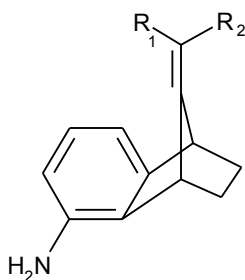


де R_1 і R_2 кожний незалежно означають водень або C_1 - C_5 -алкіл, що включає в себе:

а) взаємодію сполуки формули II



де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули IV щонайменше з одним відновлювачем з утворенням сполуки формули III



(III),

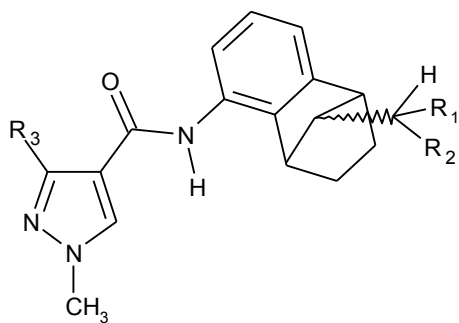
де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули IV; і

(b) перетворення отриманої сполуки з використанням щонайменше одного відновлювача на сполуку формули IV.

5 У даному способі відповідно до винаходу для одержання сполук формули IV підстадію (a) (одержання сполук формули III) і підстадію (b) (одержання сполуки формули IV) здійснюють як описано вище.

Також у даному способі відповідно до винаходу для одержання сполук формули IV завдяки вибору придатних умов реакції для стадії реакції а) сполука формули III, отримана на стадії реакції а), може бути піддана взаємодії, наприклад описаним вище чином, з утворенням сполуки формули IV безпосередньо, без виділення проміжних продуктів, шляхом повного гідрування.

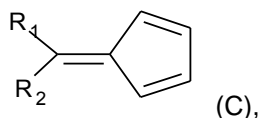
Даний винахід, крім того, стосується способу одержання сполук формули I



(I),

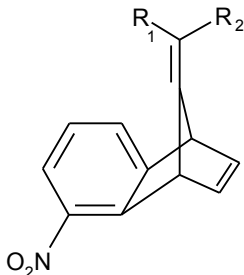
де R_1 і R_2 кожен незалежно означає водень або C_1 - C_5 -алкіл, і R_3 означає CF_3 або CF_2H , що включає в себе:

15 аа) взаємодію 6-нітроантранілової кислоти з нітритом, вибраним з ізоамілнітриту й трет-бутилнітрита, і зі сполукою формули C



(C),

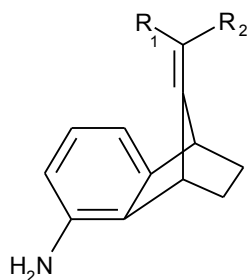
де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули I, з утворенням сполуки формули II



(II),

де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули I, і

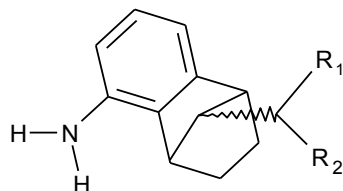
а) взаємодію отриманої сполуки з відновлювачем з утворенням сполуки формули III



(III),

де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули I; і

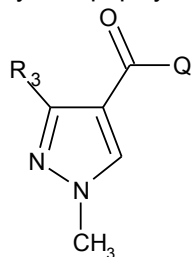
(b) взаємодію отриманої сполуки з відновлювачем з утворенням сполуки формули IV



(IV),

де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули I; і

(c) перетворення отриманої сполуки на сполуку формули I за допомогою взаємодії зі сполукою формули V



(V),

де Q означає хлор, бром, йод або гідроксигрупу, і R_3 має значення, визначене для формули

I.

У даному способі одержання сполук формули I стадії реакції (a), (b) і (c) здійснюють як описано вище. Придатними апротонними розчинниками для стадії реакції (aa) є, наприклад, діетиловий ефір, бутилметиловий ефір, етилацетат, дихлорметан, ацетон, тетрагідрофуран, толуол, 2-бутанон або диметоксіетан. Придатні температури для стадії реакції (aa) складають від температури навколишнього середовища до 100 °C, переважно від 35 до 80 °C.

Особливо переважним варіантом даного способу є спосіб одержання сполук формули I, в яких R_1 і R_2 означають метил, і R_3 означає CF_2H , що включає в себе:

(aa) взаємодію 6-нітроантранілової кислоти із трет-бутилнітритом і зі сполукою формули C, де R_1 і R_2 означають метил, з утворенням сполуки формули II, де R_1 і R_2 означають метил; і

а) взаємодію отриманої сполуки з воднем у присутності каталізатора родій/вугілля з утворенням сполуки формули III, де R_1 і R_2 означають метил; і

(b) взаємодію отриманої сполуки з воднем у присутності каталізатора нікелю Ренея з утворенням сполуки формули IV, де R_1 і R_2 означають метил; і

(c) перетворення отриманої сполуки в сполуку формули I у результаті взаємодії зі сполукою формули V, де Q означає гідроксигрупу, і R_3 означає CF_2H , у присутності активуючого агента, переважно в присутності хлорангідриду біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінової кислоти, при цьому реакцію здійснюють у присутності основи, переважно в присутності триетиламіну.

Більш переважним варіантом даного способу є спосіб одержання сполук формули I, де R_1 і R_2 означають метил, і R_3 означає CF_2H , що включає в себе:

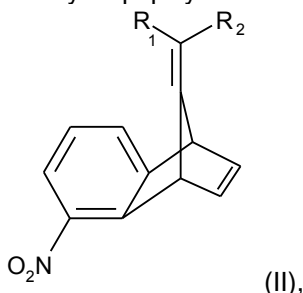
(aa) взаємодію 6-нітроантранілової кислоти із трет-бутилнітритом і зі сполукою формули C, де R_1 і R_2 означають метил, з утворенням сполуки формули II, де R_1 і R_2 означають метил, при цьому як розчинник використовують диметоксіетан, і

а) взаємодію отриманої сполуки з воднем у присутності каталізатора родій/вугілля з утворенням сполуки формули III, де R_1 і R_2 означають метил, при цьому як розчинник використовують тетрагідрофуран; і

(b) взаємодію отриманої сполуки з воднем у присутності каталізатора нікелю Ренея з утворенням сполуки формули IV, де R_1 і R_2 означають метил, при цьому як розчинник використовують тетрагідрофуран; і

(с) перетворення отриманої сполуки на сполуку формули I у результаті взаємодії сполуки формули V, де Q означає гідроксигрупу, і R_3 означає CF_2H , у присутності хлорангідриду біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінової кислоти, при цьому як розчинник використовують дихлорметан і реакцію здійснюють у присутності триетиламіну.

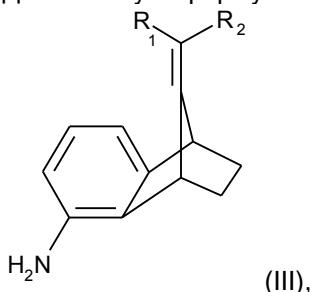
5 Сполуки формули II



де R_1 і R_2 кожний незалежно означають водень або C_1 - C_5 -алкіл, є новими й були створені спеціально для здійснення способу відповідно до винаходу. Відповідно даний винахід також стосується сполук формули II, де R_1 і R_2 кожний незалежно означає водень або C_1 - C_5 -алкіл.

10 Особливо переважні сполуки формули II, де R_1 і R_2 означають метил.

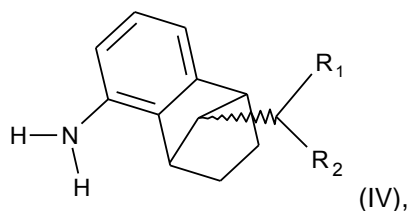
Деякі сполуки формули III



де R_1 і R_2 кожний незалежно означають водень або C_1 - C_5 -алкіл, є новими й були створені спеціально для здійснення способу відповідно до винаходу. Відповідно даний винахід також стосується сполук формули II, де R_1 і R_2 кожний незалежно означають водень або C_1 - C_5 -алкіл,

15 за винятком 5-амінобензонорборнену.

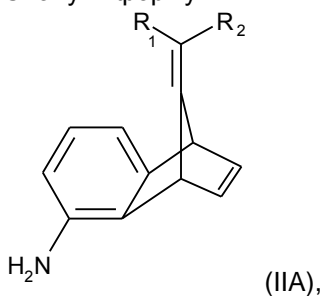
Деякі сполуки формули IV



де R_1 і R_2 кожний незалежно означають водень або C_1 - C_5 -алкіл, є новими й були створені спеціально для здійснення способу відповідно до винаходу. Відповідно даний винахід також стосується сполук формули IV, де R_1 і R_2 кожний незалежно означають водень або C_1 - C_5 -алкіл,

20 за винятком 5-амінобензонорборнену.

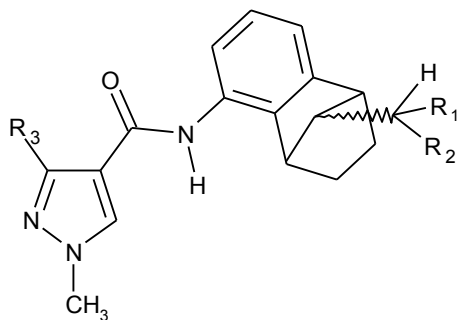
Сполуки формули IIA



де R_1 і R_2 кожний незалежно означають водень або C_1 - C_5 -алкіл, є новими й були створені спеціально для здійснення способу відповідно до винаходу. Відповідно даний винахід також стосується сполук формули IIA, де R_1 і R_2 кожний незалежно означають водень або C_1 - C_5 -алкіл.

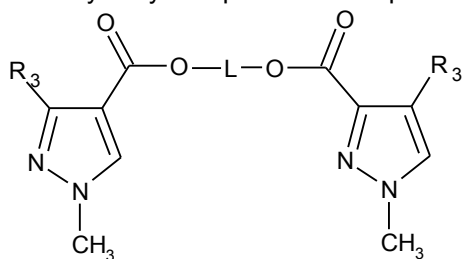
25 Особливо переважні сполуки формули IIA, де R_1 і R_2 означають метил.

Крім того, сполуки формули I



(I),

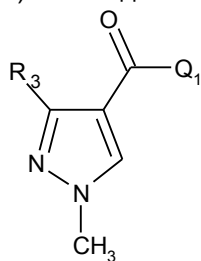
де R_1 і R_2 кожний незалежно означають водень або C_1 - C_5 -алкіл, і R_3 означає CF_3 або CF_2H , також можуть бути отримані з використанням сполук формули VI



(VI),

де L означає C_1 - C_6 -алкіленовий ланцюг, і R_3 має значення, визначене для формули I, за допомогою

d) взаємодії сполуки формули Va



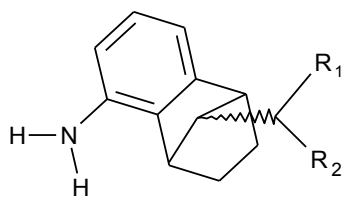
(Va),

де Q_1 означає хлор, фтор, бром, йод або C_1 - C_6 -алкоксигрупу, і R_3 має значення, визначене для формули I, зі сполукою формули VII

$HO-L-OH$ (VII),

де L має значення, визначене для формули VI, з утворенням сполуки формули VI; і

e) перетворення отриманої сполуки на сполуку формули I у результаті взаємодії зі сполукою формули IV



(IV),

де R_1 і R_2 мають значення, які визначені для формули I. У даному способі сполуки формули IV можуть бути отримані як описано вище. Даний винахід також стосується одержання сполук формули I з використанням сполук формули VI і здійснення технологічних стадій (d) і (e).

Алкіленові ланцюги у визначеннях замісників сполук формули VI можуть бути нерозгалужені або розгалуженими і являють собою, наприклад, ланцюг метилену або ланцюг етилену, або нерозгалужені або розгалужені C_1 - C_6 -алкіленові ланцюги, такі як $-CH_2-CH_2-CH_2-$ як нерозгалужений ланцюг C_3 -алкілену або $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ як розгалужений ланцюг C_5 -алкілену.

Технологічна стадія d):

особливо придатними для застосування на технологічній стадії d) є сполуки формули Va, де Q_1 означає хлор, фтор, бром або йод, і R_3 має значення, визначене для формули I. Особливо

переважними є сполуки формули Va, де Q_1 означає хлор, і R_3 має значення, визначене для формули I.

Особливо придатними для застосування на технологічній стадії d) є сполуки формули VII, де L означає етиленовий ланцюг.

5 У реакціях відповідно до винаходу сполуки формули Va використовують, наприклад, в еквімолярних кількостях або в надлишку в порівнянні зі сполуками формули VII, переважно в надлишку до 4-кратного, особливо переважно в 4-кратному надлишку, ще більш переважно в 2-кратному надлишку.

10 Реакцію переважно здійснюють у присутності інертного розчинника. Придатними розчинниками є, наприклад, хлорбензол, дихлорметан, хлороформ, толуол, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, бутилметиловий ефір або вода, і їх суміші, при цьому особливо переважним є хлорбензол.

Реакцію переважно здійснюють у присутності основи.

15 Придатними основами є, наприклад, аміні основи, такі як, наприклад, триетиламін або піридин; або неорганічні основи, такі як карбонати, наприклад K_2CO_3 або Na_2CO_3 , або гідроксиди, наприклад NaOH або KOH, при цьому переважні триалкіламіни та особливо переважний триетиламін.

Придатні кількості основи для реакції становлять, наприклад, від 1 до 1,5 еквіваленту, головним чином від 1 до 1,2 еквіваленту.

20 Температури зазвичай становлять від 0 °C до 150 °C, переважним є діапазон температур від 50 °C до 100 °C і особливо переважний діапазон температур від 60 °C до 100 °C.

Реакція може бути здійснена при атмосферному тиску або при підвищеному тиску, переважним є атмосферний тиск.

25 Час реакції для даної реакції зазвичай становить від 1 до 48 годин, переважно від 1 до 24 годин.

Сполуки формули VII комерційно доступні або можуть бути отримані відповідно до відомих способів.

Технологічна стадія e):

30 у реакціях відповідно до винаходу сполуки формули IV використовують, наприклад, в еквімолярних кількостях або в надлишку в порівнянні зі сполуками формули VI, переважно в надлишковій кількості до 4-кратні надлишки, особливо переважний 4-кратний надлишок, ще більш переважний 2-кратний надлишок.

35 Реакція може бути здійснена в присутності інертного розчинника. Придатними розчинниками є, наприклад, хлорбензол, дихлорметан, хлороформ, толуол, ксилен, тетрагідрофуран, діетиловий ефір або бутилметиловий ефір, і їх суміші, особливо переважним є хлорбензол.

Реакція також може бути здійснена під час відсутності розчинника.

Реакцію переважно здійснюють у присутності основи.

40 Придатними основами є, наприклад, аміні основи, такі як, наприклад, триетиламін або піридин; неорганічні основи, такі як карбонати, наприклад K_2CO_3 або Na_2CO_3 , або гідроксиди, наприклад NaOH або KOH; або алкоксиди, такі як, наприклад, трет-бутоксид калію, переважний, наприклад, трет-бутоксид калію.

Придатні кількості основи для реакції становлять, наприклад, від 1 до 1,5 еквіваленту, особливо від 1 до 1,2 еквіваленту.

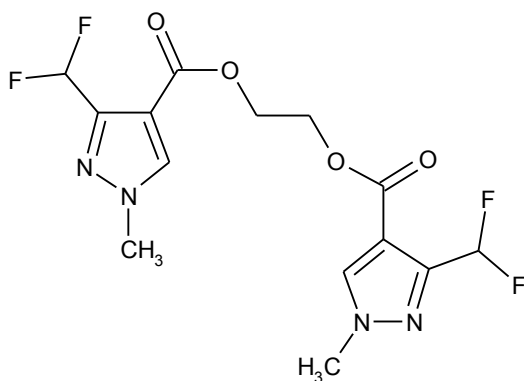
45 Температури зазвичай становлять від 0 °C до 150 °C, при цьому переважним є діапазон температур від 50 °C до 150 °C і особливо переважний діапазон температур від 80 °C до 120 °C.

Реакція може бути здійснена при атмосферному тиску або при підвищеному тиску, при цьому атмосферний тиск є кращим.

Час реакції для даної реакції зазвичай становить від 1 до 48 годин, переважно від 1 до 24 годин.

50 Описаний вище спосіб, до якого також ставиться даний винахід, пояснюється з посиланням на наступні приклади.

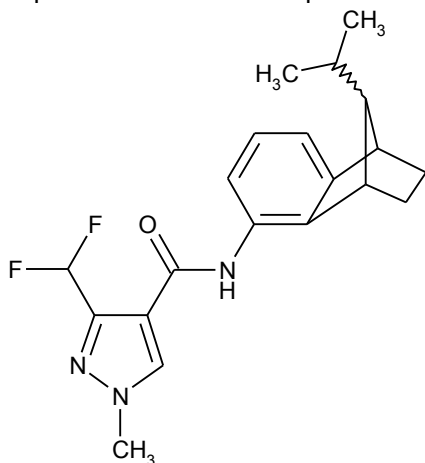
Приклад P12: Одержання 2-(3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонілокси)етилового ефіру 3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти (сполука No. Z4.02)



6,2 г етиленгліколю (0,1 моль, 0,5 еквіваленту), 22,2 г триетиламіну (0,22 ммоль, 1,1 еквіваленти) і 50 мл хлорбензолу додавали при температурі навколишнього середовища до 49 % розчину 38,9 г 3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонілхлориду (0,2 моль) у хлорбензолі. Реакційну суміш перемішували протягом 5 годин при 80 °С. Додавали воду й органічну фазу екстрагували метилізобутилкетонем. Додавали 7 г активованого вугілля й реакційну суміш фільтрували. Органічну фазу концентрували. Одержували 35,9 г 2-(3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонілокси)етилового ефіру 3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти (вихід: 95 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3), м.ч.: 7,91 (с, 2H), 7,06 (т, 2H), 4,55 (с, 4H), 3,96 (с, 6H).

Приклад P13: Одержання (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти (сполука No. A.11)

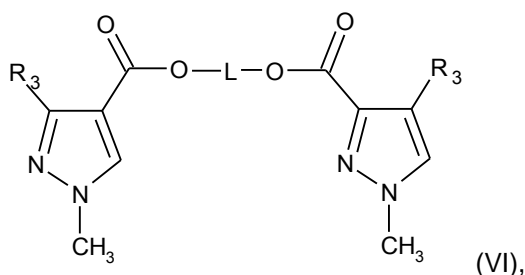


6,9 г 5-амінобензонорборнену (сполука No. Z3.11, відношення син/анти 90:10; 32,8 ммоль, 2,05 еквіваленти) і 1,9 г трет-бутоксиду калію (16 ммоль, 1 еквівалент) додають до розчину 6 г (16 ммоль) 2-(3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонілокси)етилового ефіру 3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти (сполука No. Z4.02, отримана відповідно до приклада P12) в 60 мл хлорбензолу. Реакційну суміш нагрівали до 95 °С і розчинник хлорбензол повністю видаляли у вакуумі. Реакційну суміш нагрівали до 120 °С і перемішували протягом 20 годин. Потім додавали 30 мл хлорбензолу. Органічну фазу двічі екстрагували водою, спочатку при низькому рН, потім при високому рН. Органічну фазу концентрували відгонкою хлорбензолу. Одержували 8 г (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти у формі масла коричневого кольору (вихід сирого продукту: 51 %).

Переважні сполуки формули VI перераховані в наступній таблиці.

Таблиця 6

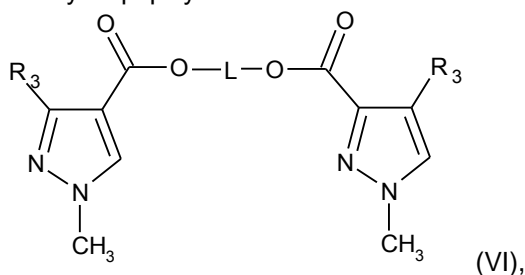
Сполуки формули VI



Сполука №	R ₃	L
Z4.01	CF ₂ H	-CH ₂ -
Z4.02	CF ₂ H	-CH ₂ -CH ₂ -
Z4.03	CF ₂ H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
Z4.04	CF ₂ H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
Z4.05	CF ₃	-CH ₂ -
Z4.06	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -
Z4.07	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
Z4.08	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -

Сполуки формули VI відрізняються доступністю й гарними властивостями, необхідними для обробки і, крім того, є недорогими.

5 Сполуки формули VI

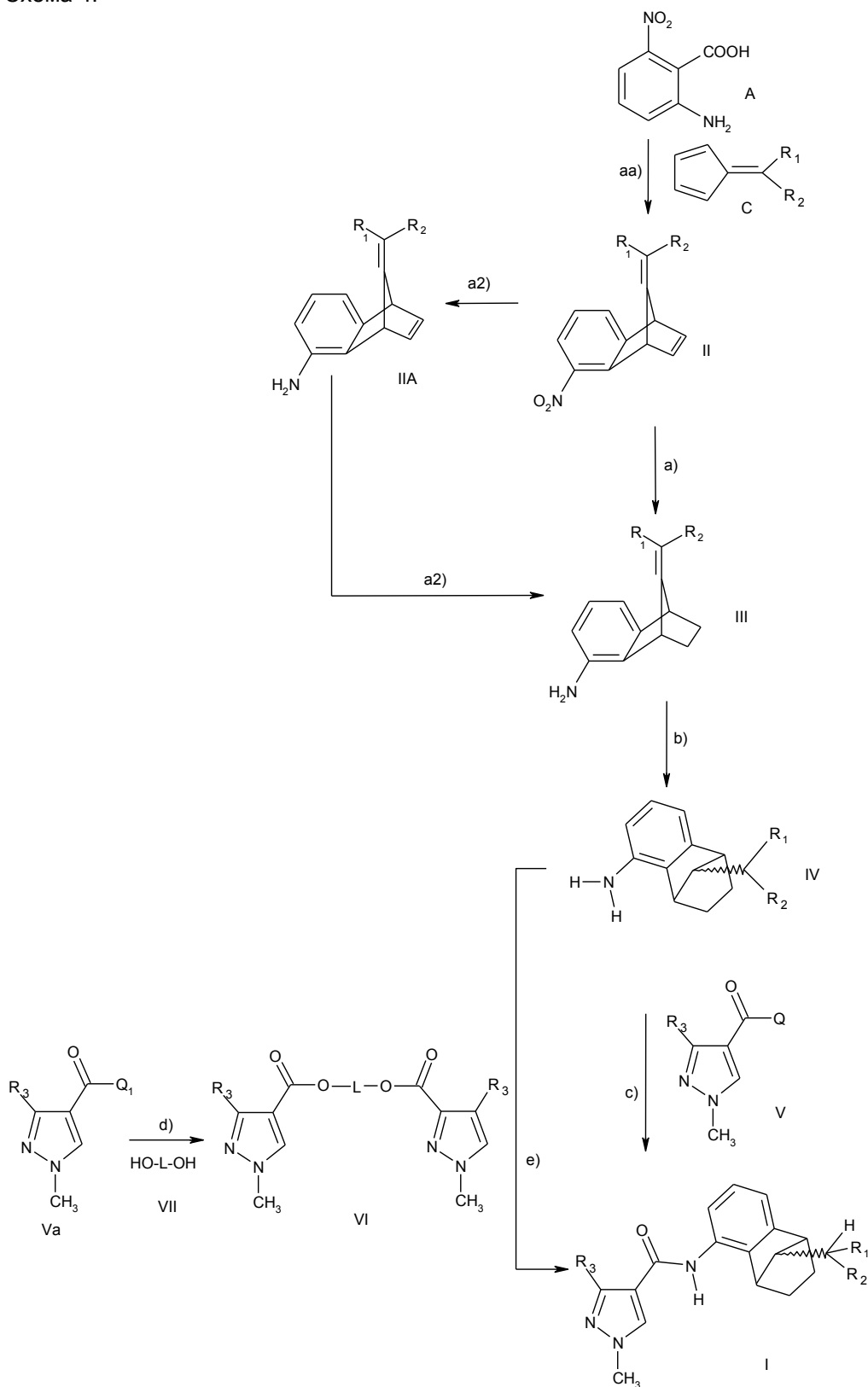


де L означає ланцюг C₁-C₆-алкілену, і R₃ означає CF₃ або CF₂H, є новими й були створені спеціально для здійснення способу відповідно до винаходу. Відповідно даний винахід також стосується сполук формули VI, де L означає ланцюг C₁-C₆-алкілену, і R₃ означає CF₃ або CF₂H.

10 Переважні сполуки формули VI, де L означає ланцюг етилену. Переважні сполуки формули VI, де R₃ означає CF₂H. Особливо переважні сполуки формули VI, де L означає ланцюг етилену, і R₃ означає CF₂H.

Для переважного подання вказані вище реакції підсумовані на схемі 4.

Схема 4:



Як вказано вище, винахід у різних аспектах, поряд із іншим, стосується:

- (1) одержання сполук формули I, виходячи зі сполук формули II, з використанням стадій а), b) і c);
- (2) одержання сполук формули I, виходячи зі сполук формули II, з використанням стадій a2), b) і c);

(3) одержання сполук формули IV, виходячи зі сполук формули II, з використанням стадій а) і b);

(4) одержання сполук формули IV, виходячи зі сполук формули II, з використанням стадій а2) і b);

5 (5) одержання сполук формули I, виходячи зі сполук формули A, з використанням стадій аа), а), b) і c);

(6) одержання сполуки формули I, виходячи зі сполук формули A, з використанням стадій аа), а2), b) і c);

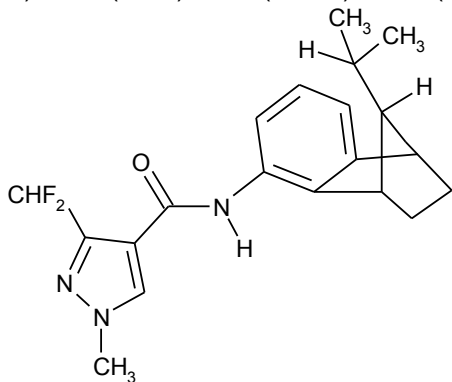
10 (7) одержання сполук формули I, виходячи зі сполуки формули I, з використанням стадій а), b), d) і e); і

(8) одержання сполук формули I, виходячи зі сполуки формули I, з використанням стадій а2), b), d) і e).

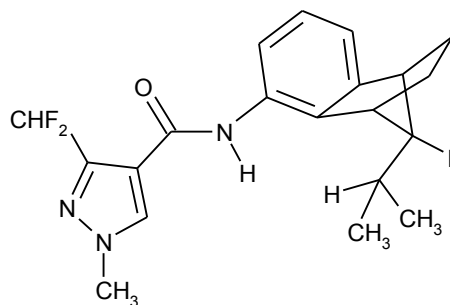
Винахід також стосується проміжних продуктів для застосування в зазначені вище способах.

15 Даний винахід, крім того, стосується нової кристалічної модифікації (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, композицій, що містять вказану сполуку, і їхнього застосування для боротьби із зараженням культурних рослин грибами.

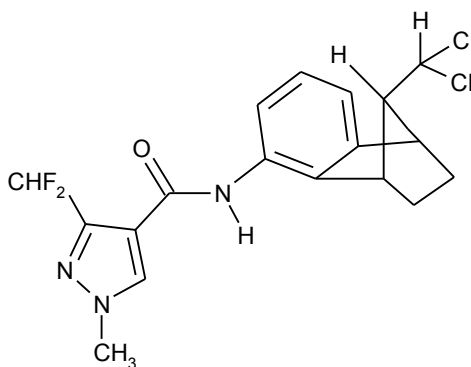
20 (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)амід 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (сполука No. A.11) є ефективним проти ряду захворювань, викликаних фітопатогенними грибами. Вказаний амід являє собою хіральну молекулу, що може зустрічатися в 4 стереоізомерних формах, показаних у вигляді енантіомерів формул A.11 (син1), A.11 (син2), A.11 (анти1) і A.11 (анти2):



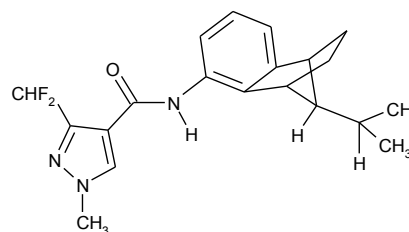
A.11(син1)



A.11(син2)



A.11(анти1)



A.11(анти2)

25 Відповідно до винаходу "(9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)амід 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти" означає рацемічну суміш сполук формули A.11 (син1) і сполук формули A.11 (син2).

30 Кристалічна речовина (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)амід 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, що має одну точку плавлення 110-112 °C (чистота діастереомеру: 90 %), описана в WO 04/035589. Вказану кристалічну речовину визначають у даному описі як "кристалічна модифікація A" (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти.

Різні кристалічні модифікації хімічних сполук можуть мати дуже різні фізичні властивості, що може призводити до непередбачених проблем при промисловому одержанні й обробці таких сполук. Характеристики кристалічних модифікацій часто впливають на можливість виділення (фільтрування), можливість перемішування (об'єм кристала), поверхневу активність (піноутворення), швидкість сушіння, розчинність, якість, можливість готування композицій і стабільність при зберіганні й біологічній ефективності, наприклад, фармацевтично активних сполук і сполук, активних при використанні в сільському господарстві. Властивості, пов'язані наприклад зі подрібнюванням і приготуванням препаратів (наприклад гранулюванням) продуктів, можуть бути зовсім різними, залежно від відповідної кристалічної модифікації. Тому що залежно від передбачуваного способу приготування препарату важливими є різні фізичні властивості відповідних продуктів, особливо корисно знайти оптимально придатну кристалічну форму для відповідного способу приготування препарату.

Крім того, модифікація може раптово перетворитися на іншу небажану модифікацію в певних термодинамічних умовах. Кількість поліморфних станів непередбачена. Найбільш стабільний полімерний стан може не утворитися, тому що швидкість утворення нових кристалів з розчину може бути дуже низкою.

Тому задачею даного винаходу є спеціальне одержання нових кристалічних модифікацій (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти з хорошими властивостями відносно готування препарату активного інгредієнта й можливості його зберігання.

Даний винахід стосується кристалічної модифікації В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, при цьому вказана кристалічна модифікація характеризується картиною порошкової дифракції рентгенівських променів, вираженою у вигляді міжплощинних відстаней d і відносних інтенсивностей, при цьому вказана картина порошкової дифракції рентгенівських променів містить наступні характеристичні лінії: 13,42 Å (сильна), 9,76 Å (середня), 6,93 Å (середня), 6,74 Å (середня), 4,79 Å (середня), 4,73 Å (середня) і 3,66 Å (середня). Картина порошкової дифракції рентгенівських променів була отримана з використанням удосконаленого рентгенівського дифрактометра для дослідження порошків Bruker-AXS D8, джерело: CuK α 1.

Кристалічна модифікація В відрізняється від кристалічної модифікації А за термодинамічною стабільністю, фізичними параметрами, таким як картина поглинання ІЧ-випромінювання й спектри комбінаційного розсіювання світла, у рентгенівських структурних дослідженнях і по своїй розчинності у воді та інших рідких носіях, зазвичай використовуваних в агрохімічних препаратах.

Модифікація В має значні переваги в порівнянні з модифікацією А. Таким чином, наприклад, ДСК, тести на розчинність і інші експерименти показали, що модифікація В несподівано має значно підвищену термодинамічну стабільність, у порівнянні з модифікацією А.

Наприклад, розчинність у воді модифікації В нижче, ніж розчинність у воді модифікації А, у відповідних діапазонах температур. У водних дисперсіях поліморф із найбільш низькою розчинністю є найбільш стабільним. Поліморф із більш високою розчинністю є нестабільним, тому що навколишня водна фаза буде наднасиченою у порівнянні з більш стабільним поліморфом, призводячи до розчинення більш нестабільного поліморфу й кристалізації більш стабільного поліморфу. Виникаюча в результаті зміна розмірів частинок може призводити до зміни стабільності утвореної дисперсії.

Для фунгіциду особливо важливо, щоб агрохімічний препарат гарантував високу й відтворену стабільність протягом тривалого періоду часу. Вказані неодмінні умови виконують завдяки включенню сполуки (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти в кристалічній модифікації В, внаслідок високої термодинамічної стабільності вказаної модифікації в порівнянні із кристалічною модифікацією А. Зокрема, це проявляється у твердій дозованій формі агрохімічного препарату. Якщо активний інгредієнт піддається процесу перетворення, то це також може впливати на стабільність твердого препарату.

Відповідно агрохімічно активні інгредієнти або їх поліморфні форми, які становлять особливий інтерес для розробки нових активних інгредієнтів, є інгредієнтами, які мають високу стабільність і не мають вказаних вище недоліків. Кристалічна модифікація В задовольняє такі умови.

Кристалічну модифікацію В одержували як описані в прикладах Р5, Р6 і Р14. Кристалічну модифікацію А одержували як описані в прикладі А4. Кристалічну модифікацію В також можна одержати кристалізацією на запалах із сумішей метанол/вода; зазвичай можна використовувати

введення 10 % затравки. Наприклад, кристалічну модифікацію В також можна одержати кристалізацією на затравках із суміші 20 % вода/метанол.

- 5 Модифікація В має картину порошкової дифракції рентгенівських променів з характеристичними лініями з міжплощинними відстанями (d -значеннями в ангстремах) 13,42 Å (сильна), 9,76 Å (середня), 6,93 Å (середня), 6,74 Å (середня), 4,79 Å (середня), 4,73 Å (середня) і 3,66 Å (середня) (дивися таблицю 7 або фіг. 1). Навпроти, модифікація А має картину порошкової дифракції рентгенівських променів з характеристичними лініями з міжплощинними відстанями (d -значеннями) 21,98 Å (середня), 10,81 Å (слабка), 8,79 Å (слабка), 6,51 Å (слабка), 4,65 Å (середня) і 4,20 Å (середня) (дивися таблицю 8 або фіг. 2). Картини порошкової дифракції
- 10 рентгенівських променів одержували, використовуючи вдосконалений рентгенівський дифрактометр для дослідження порошків Bruker-AXS D8, джерело: Cu K α 1.

Таблиця 7

Характеристика модифікації В (картина порошкової дифракції рентгенівських променів)

2-тета	Відстань d (Å)	Інтенсивність
6,69	13,42	сильна
9,08	9,76	середня
12,85	6,93	середня
13,22	6,74	середня
14,21	6,23	слабка
15,65	5,66	середня
18,32	4,84	середня
18,77	4,79	середня
19,02	4,73	середня
22,31	3,98	середня
23,35	3,81	середня
24,88	3,66	середня

Таблиця 8

Характеристика модифікації А (картина порошкової дифракції рентгенівських променів)

2-тета	Відстань d (Å)	Інтенсивність
4,02	21,98	середня
6,48	13,64	слабка
8,19	10,81	слабка
9,06	9,76	слабка
10,09	8,79	середня
11,63	7,60	середня
12,74	9,94	слабка
13,68	6,51	слабка
14,40	6,15	слабка
18,63	4,76	слабка
19,35	4,65	середня
20,96	4,23	середня

- 15 У спектрі комбінаційного розсіювання світла модифікація В відрізняється від модифікації А за формою й відносною інтенсивністю багатьох смуг (дивися фіг. 3 і 4). Наприклад, можна використовувати мікроскоп для дослідження комбінаційного розсіювання Thermo Electron Almega (785 нм, встановлювальні параметри для високого розділення) для реєстрації кожного з спектрів комбінаційного розсіювання світла.

- 20 Характеристикою модифікації В також є термограма, отримана в ДСК (диференціальна скануюча калориметрія, дивися фіг. 5). Модифікація В має ендотермічний пік у діапазоні від 120 °C до 128 °C залежно від чистоти. Наприклад, кристалічна модифікація В в очищеній формі має пік при температурі 128 °C і ендотермічний сигнал близько 90 дж/м. Така термограма характерно відрізняється від термограми модифікації А (дивися фіг. 6), що має ендотермічний
- 25 пік близько 112 °C і ендотермічний сигнал 76 дж/м. Вимірювання здійснювали на ДСК Mettler

Toledo 820 у закритому тиглі при швидкості нагрівання 10 К/хвилину. Зазвичай кількість зразка становить близько 5 мг.

Даний винахід переважно стосується кристалічної модифікації В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтаден-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, при цьому вказана кристалічна модифікація характеризується картиною порошкової дифракції рентгенівських променів, вираженою в значеннях міжплощинних відстаней d і відносних інтенсивностей, і вказана картина порошкової дифракції рентгенівських променів містить наступні характеристичні лінії: 13,42 Å (сильна), 9,76 Å (середня), 6,93 Å (середня), 6,74 Å (середня), 6,23 Å (слабка), 5,66 Å (середня), 4,84 Å (середня), 4,79 Å (середня), 4,73 Å (середня), 3,98 Å (середня), 3,81 Å (середня) і 3,66 Å (середня).

Даний винахід переважно стосується кристалічної модифікації В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтаден-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, при цьому вказана кристалічна модифікація характеризується картиною порошкової дифракції рентгенівських променів, зображеною на фіг. 1.

Даний винахід переважно стосується кристалічної модифікації В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтаден-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, при цьому вказана кристалічна модифікація характеризується наявністю на термограмі, отриманій при диференціальній скануючій калориметрії, ендотермічного сигналу з піком у діапазоні від 120 °С до 128 °С.

Даний винахід переважно стосується кристалічної модифікації В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтаден-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти по суті в чистій формі. Відповідно до винаходу термін "по суті чиста" означає присутність переважно щонайменше 75 % мас. кристалічної модифікації В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтаден-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, більш переважно щонайменше 80 % мас.

Даний винахід переважно стосується кристалічної модифікації В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтаден-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти в чистій формі. Відповідно до винаходу термін "чиста" означає присутність, щонайменше 90 % мас. кристалічної модифікації В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтаден-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, більш переважно щонайменше 95 % мас, ще більш переважно щонайменше 98 % мас.

Даний винахід переважно стосується кристалічної модифікації В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтаден-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти у високо чистій формі. Відповідно до винаходу "високо чиста" означає по суті гомогенну кристалічну модифікацію В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтаден-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти.

Кристалічну модифікацію В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтаден-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти можна використовувати проти мікроорганізмів, які викликають захворювання корисних рослин, зокрема проти фітопатогенних грибів. Кристалічна модифікація В особливо ефективна проти фітопатогенних грибів, що відносяться до наступних класів: Ascomycetes (наприклад *Venturia*, *Podosphaera*, *Erysiphe*, *Monilinia*, *Mycosphaerella*, *Uncinula*); Basidiomycetes (наприклад під *Hemileia*, *Rhizoctonia*, *Phakopsora*, *Puccinia*, *Ustilago*, *Tilletia*); недосконалі гриби (також відомі як *Deuteromycetes*; наприклад *Botrytis*, *Helminthosporium*, *Rhynchosporium*, *Fusarium*, *Septoria*, *Cercospora*, *Altemaria*, *Pyricularia* і *Pseudocercospora*); Oomycetes (наприклад *Phytophthora*, *Peronospora*, *Pseudoperonospora*, *Albugo*, *Bremia*, *Pythium*, *Pseudosclerospora*, *Plasmopara*).

Відповідно до винаходу «корисні рослини» зазвичай включають наступні види рослин: насінневі плодові; кісточкові плодові; виноград; суницю; томати; картоплю; перець; латук; цукровий буряк; арахіс; пшеницю; жито; ячмінь; тритикале; овес; рис; кукурудзу; бавовну; сою; ріпак; зернобобові культури; соняшник; каву; чай; цукрову тростину; банан; овочі, такі як огірки, боби й гарбузи; тютюн; фруктові й декоративні рослини в садівництві й виноградарстві; дернові й газонні рослини.

Варто розуміти, що термін "корисні рослини" також включає (1) рослини, яким надана толерантність до гербіцидів, подібних бромоксину, або до класів гербіцидів у результаті звичайних способів селекції або генетичної інженерії; (2) рослини, які були трансформовані з використанням технології рекомбінантних ДНК так, що вони здатні синтезувати один або декілька вибірково діючих токсинів, таких як токсини, відомі, наприклад, із продукуючих токсини бактерій, особливо бактерій роду *Bacillus*; (3) рослини, які були трансформовані з використанням технології рекомбінантних ДНК так, що вони здатні синтезувати речовини проти патогенів, що мають вибірково дію, такі як, наприклад, так звані "пов'язані з патогенезом білки"; і

(4) рослини, які також можуть мати одну або декілька "особливостей, пов'язаних із продуктивністю" (особливостей, які забезпечують підвищену якість продукту), таких як особливості, які змінюють склад жирних кислот рослини/насіння, наприклад забезпечують змінні рівні олеїнової кислоти і/або стеаринової кислоти, або особливості, які забезпечують одержання промислових продуктів, таких як, наприклад, фармацевтичні засоби (включаючи антитіла), а також промислові ферменти (наприклад фітаза, ксиланаза, глюканаза).

Кристалічна модифікація В також ефективна для захисту природних речовин рослинного й/або тваринного походження, їхніх оброблених форм або технічних матеріалів від ураження грибами.

Кількість застосовуваної кристалічної модифікації В буде залежати від різних факторів, таких як об'єкт обробки, такий як, наприклад рослина, ґрунт або насіння; тип обробки, такий як, наприклад, розпилення, запилення або протравлювання насіння; ціль обробки, наприклад профілактична або терапевтична; тип грибів, проти якого ведеться боротьба, або час застосування.

Кристалічна модифікація В також може бути використана разом з іншими фунгіцидами, бактерицидами, гербіцидами, інсектицидами, засобами проти нематод, засобами проти моллюсків або сумішами декількох таких активних інгредієнтів. Кристалічна модифікація В може застосовуватися в будь-якій звичайній формі, наприклад у формі концентрату суспензії (SC), концентрату емульсії (EC) або рідкого концентрату для обробки насіння (FS). При використанні кристалічної модифікації В її наносять на корисні рослини, місце їхнього перебування або матеріал для розмноження, зазвичай у вигляді композиції (у звичайній формі), що описана вище.

Кристалічну модифікацію В використовують за допомогою обробки грибів, корисних рослин, місць їхнього перебування або матеріалу для розмноження кристалічною модифікацією В. Кристалічну модифікацію В можна використовувати до або після інфекції корисних рослин або матеріалу для розмноження грибами. Розуміють, що термін «місце перебування» корисної рослини у використовуваному в даному описі змісті охоплює місце, на якому корисні рослини вирощують, де висівають матеріал для розмноження корисних рослин, або де матеріал для розмноження корисних рослин буде поміщений у ґрунт. Прикладом такого місця перебування є поле, на якому вирощують хлібні злаки. Розуміють, що термін "матеріал для розмноження рослин" означає генеративні частини рослини, такі як насіння, які можна використовувати для розмноження рослин, і вегетативний матеріал, наприклад черешки або бульби, наприклад картоплі; переважно термін "матеріал для розмноження рослин" означає насіння.

Кристалічна модифікація В застосовна для боротьби з наступними хворобами корисних рослин: види *Altenaria* на фруктах і овочах; види *Ascochyta* на бобових культурах; *Botrytis cinerea* на суниці, томатах, соняшнику, бобових культурах, овочах і винограді, наприклад *Botrytis cinerea* на винограді; *Cercospora arachidicola* на арахісі; *Cochliobolus sativus* на злакових; види *Colletotrichum* на бобових культурах; види *Erysiphe* на злакових; такі як *Erysiphe graminis* на пшениці й *Erysiphe graminis* на ячмені; *Erysiphe cichoracearum* і *Sphaerotheca fuliginea* на гарбузі; види *Fusarium* на злакових і кукурудзі; *Gaumannomyces graminis* на злакових і газонних рослинах; види *Helminthosporium* на кукурудзі, рисі й картоплі; *Hemileia vastatrix* на кава; види *Microdochium* на пшениці й житі; *Mycosphaerella fijiensis* на бананах; види *Phakopsora* на сої, такі як *Phakopsora pachyrhizi* на сої; види *Puccinia* на злакових, широколистих і багаторічних рослинах; такі як *Puccinia recondita* на пшениці, *Puccinia striiformis* на пшениці й *Puccinia recondita* на ячмені; види *Pseudocercospora* на злакових, такі як *Pseudocercospora helipotrichoides* на пшениці; *Phragmidium mucronatum* на трояндах; види *Podosphaera* на фруктових рослинах; види *Pyrenophora* на ячмені, такі як *Pyrenophora teres* на ячмені; *Pyricularia oryzae* на рисі; *Ramularia collo-cygni* на ячмені; види *Rhizoctonia* на бавовні, сої, злакових, кукурудзі, картоплі, рисі й газонних травах, такі як *Rhizoctonia solani* на картоплі, рисі, дернових і бавовні; *Rhynchosporium secalis* на ячмені, *Rhynchosporium secalis* на житі; види *Sclerotinia* на газонних травах, латуку, овочах і пінку, такі як *Sclerotinia sclerotiorum* на пінку й *Sclerotinia homeocarpa* на дернові; види *Septoria* на злакових, сої й овочах, такі як *Septoria tritici* на пшениці, *Septoria nodorum* на пшениці й *Septoria glycines* на сої; *Sphacelotheca reilliana* на кукурудзі; види *Tilletia* на злакові; *Ucinula necator*, *Guignardia bidwellii* і *Phomopsis viticola* на винограді; *Urocystis occulta* на житі; види *Uromyces* на бобах; види *Ustilago* на злакові й кукурудзі; види *Venturia* на фруктових рослинах, такі як *Venturia inequalis* на яблуні; види *Monilinia* на фруктових рослинах; і/або види *Penicillium* на цитрусові і яблунах.

У випадку застосування на корисних рослинах використовувана норма кристалічної модифікації В становить 5-2000 г активного інгредієнта/га, зокрема від 10 до 1000 г активного інгредієнта/га, наприклад 50, 75, 100 або 200 г активного інгредієнта/га; при використанні у

формі композиції норма зазвичай перебуває в діапазоні від 20 до 4000 г сумарної композиції на гектар. При використанні для обробки насіння зазвичай достатньо від 0,001 до 50 г кристалічної модифікації В на кг насіння, переважно від 0,01 до 10 г на кг насіння.

Даний винахід, крім того, стосується фунгіцидної композиції, що містить як активний інгредієнт кристалічну модифікацію В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти в ефективній як фунгіцид кількості разом з придатним носієм.

Вказані композиції відповідно до винаходу можна застосовувати в будь-якій звичайній формі, наприклад у формі здвоєної упаковки, концентрату суспензії (SC), суспензійної емульсії (SE), диспергованих у воді гранул (WG), емульгованих гранул (EG), масляної дисперсії (OD), що змішується з маслами рідкої речовини (OF), суспензії частинок ультра малого об'єму (SU), що змочується порошку (WP), технічного концентрату (TK), диспергованого концентрату (DC), порошку для сухої обробки насіння (DS), рідкого концентрату для обробки насіння (FS), диспергованого у воді порошку для обробки насіння (WS) або будь-якого технічно здійсненого препарату в комбінації із прийнятними для сільського господарства ад'ювантами.

Такі композиції можуть бути отримані звичайним способом, наприклад змішуванням активного інгредієнта або активних інгредієнтів з придатними інертними компонентами для приготування композицій (розріджувачами, розчинниками, наповнювачами й необов'язково іншими використовуваними для приготування композицій інгредієнтами, такими як поверхнево-активні речовини, біоциди, антифризами, зв'язувальні речовини, загущувачі й сполуки, які чинять ад'ювантну дію). Зокрема, препарати для застосування в розпилювальних формах, такі як дисперговані у воді концентрати (наприклад SC, DC, SE, і тому подібні), зволожувальні порошки й гранули, можуть містити поверхнево-активні речовини, такі як зволожувачі й диспергувальні речовини й інші сполуки, які чинять ад'ювантну дію, наприклад продукт конденсації формальдегіду з нафталінсульфонатом, алкіларилсульфонат, сульфонат лігніну, алкілсульфат на основі жирного спирту й етоксильований алкілфенол і етоксильований жирний спирт. Вказані композиції також можуть містити додаткові пестициди, такі як, наприклад, фунгіциди, інсектициди або гербіциди.

Препарат для протравлювання насіння наносять відомим способом на насіння, використовуючи композиції відповідно до винаходу й розріджувач у придатній для протравлювання насіння формі препарату, наприклад у вигляді водної суспензії або у формі сухого порошку, що має гарну адгезію з насінням. Такі препарати для протравлювання насіння відомі в даній галузі.

Загалом, препарати містять від 0,01 до 90 % мас. активного засобу, від 0 до 20 % прийнятної в сільському господарстві поверхнево-активної речовини й від 10 до 99,99 % інертних компонентів для приготування твердих або рідких препаратів і ад'ювантів, при цьому активним засобом є щонайменше кристалічна модифікація В, і необов'язково містять інші активні засоби. Концентровані форми композицій зазвичай містять приблизно від 2 до 80 %, переважно приблизно від 5 до 70 % мас. активного засобу. Застосовувані форми композицій можуть, наприклад, містити від 0,01 до 20 % мас, переважно від 0,01 до 5 % мас. активного засобу. У той час як комерційні продукти переважно будуть приготовлені у вигляді концентратів, кінцевий користувач як правило буде використовувати розведені препарати.

Крім того, даний винахід стосується способу боротьби з викликаними фітопатогенними хворобами корисних рослин або з фітопатогенами на матеріалі для розмноження, що включає в себе нанесення на корисні рослини, на місця їхнього перебування або матеріал для розмноження композиції, що містить як активний інгредієнт кристалічну модифікацію В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, в ефективній як фунгіцид кількості разом з придатним носієм.

Одержання модифікації В здійснюють, наприклад, як описано в наведені нижче варіантах.

Приклад Р14: Одержання (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (чистота: >99 %) у модифікації В

240 г кристалічного (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (чистота: 97,6 %; відношення син/анти 94:6), отриманого, виходячи з 5-амінобензонорборнену (відношення син/анти 90:10) як описано в прикладі Р6, змішували з 560 г метанолу при температурі 60 °С. Суміш нагрівали до 65 °С і перемішували аж до розчинення кристалічної речовини. Розчин охолоджували протягом 20 хвилин до температури 40 °С і потім протягом 2 годин до 25 °С. Під час вказаного періоду часу утворювався осад. Осад відфільтровували при 25 °С і сушили при 60 °С у вакуумі. Одержували 113 г чистого (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (чистота: >99 %, т.пл. 128 °С, вихід: 47 %). Кристалічну

речовину аналізували диференціальною скануючою калориметрією й дифракцією рентгенівських променів і ідентифікували як кристалічну модифікацію В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, не виявлено присутності модифікації А (дивися фіг. 1, 3 і 5).

5 Приклад А4: Одержання (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти в модифікації А

10 Кристалічний (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)амід 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (чистота син/анти-сполуки: 94,1 %; відношення син/анти 84:16) одержували як описані в прикладі Р6, виходячи з 5-амінобензонорборнену (відношення син/анти 87:13). Кристалічну речовину аналізували диференціальною скануючою калориметрією, спектроскопією комбінаційного розсіювання світла й дифракцією рентгенівських променів і ідентифікували як кристалічну модифікацію А (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, не виявлено присутності модифікації В (дивися фіг. 2, 4 і 6).

15 Приклади препаратів

Приклади, що впливають далі, служать для ілюстрації винаходу, "активний інгредієнт" означає кристалічну модифікацію В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 1-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти.

Концентрати суспензії

Активний інгредієнт 40 %

Пропіленгліколь 10 %

Ефір нонілфенолу й поліетиленгліколю (15 моль етиленоксиду) 6 %

Лігносульфонат натрію 10 %

Карбоксиметилцелюлоза 1 %

Силіконове масло (у формі 75 % емульсії у воді) 1 %

Вода 32 %

20 Дрібно подрібнений активний інгредієнт ретельно змішують із ад'ювантами, одержуючи концентрат суспензії, з якої можна одержати будь-яке необхідне розведення за допомогою розведення водою. Використовуючи такі розведення, можна обробити живі рослини, а також матеріал для розмноження рослин і захистити їх від зараження мікроорганізмами, за допомогою обприскування, поливання або занурення.

Змочувані порошки	a)	b)	c)
активний інгредієнт	25 %	50 %	75 %
лігносульфонат натрію	5 %	5 %	-
лаурилсульфат натрію	3 %	-	5 %
діізобутилнафталінсульфонат натрію	-	6 %	10 %
ефір фенолу й поліетиленгліколю (7-8 моль етиленоксиду)	-	2 %	-
вискодисперсна кремнієва кислота	5 %	10 %	10 %
каолін	62 %	27 %	-

25 Активний інгредієнт ретельно змішують із ад'ювантами й суміш ретельно подрібнюють у придатному подрібнюючому пристрої, одержуючи змочувані порошки, які можна розбавляти водою з одержанням суспензій необхідної концентрації.

Порошки для сухої обробки насіння	a)	b)	c)
активний інгредієнт	25 %	50 %	75 %
легке мінеральне масло	5 %	5 %	5 %
вискодисперсна кремнієва кислота	5 %	5 %	-
каолін	65 %	40 %	-
тальк	-	-	20

30 Активний інгредієнт ретельно змішують із ад'ювантами й суміш ретельно подрібнюють у придатному подрібнюючому пристрої, одержуючи порошки, які можна безпосередньо використовувати для обробки насіння.

Пилоподібні препарати	a)	b)	c)
активний інгредієнт	5 %	6 %	4 %
тальк	95 %	-	-
каолін	-	94 %	-
мінеральний наповнювач	-	-	96 %

Готові до застосування пилоподібні препарати одержують змішуванням активного інгредієнта з носієм і подрібнюванням суміші в придатному подрібнюючому пристрої. Такі порошки також можна використовувати для сухого протравлювання насіння.

Екструдовані гранули

активний інгредієнт	15 %
лігносульфонат натрію	2 %
карбоксиметилцелюлоза	1 %
каолін	82 %

Активний інгредієнт змішують і подрібнюють із ад'ювантами й суміш зволожують водою.

5 Суміш піддають екструзії й потім сушать у потоці повітря.

Гранули з покриттям

активний інгредієнт	8 %
Поліетиленгліколь (М.м.200)	3 %
каолін	89 %

Тонко подрібнений активний інгредієнт рівномірно в змішувачі додають до каоліну, зволоженого поліетиленгліколем. У такий спосіб одержують не пилоподібні гранули з покриттям.

Рідкі концентрати для обробки насіння

активний інгредієнт	40 %
пропіленгліколь	5 %
співполімер бутанол-РО/ЕО	2 %
тристиролфенол з 10-20 моль ЕО	2 %
1,2-бензизотіазолін-3-он (у формі 20 % розчину у воді)	0,5 %
кальцієва сіль моноазопігменту	5 %
силіконове масло (у формі 75 % емульсії у воді)	0,2 %
вода	45,3 %

Тонко подрібнений активний інгредієнт ретельно змішують із ад'ювантами, одержуючи концентрат суспензії, з якого можуть бути отримані суспензії з будь-яким необхідним розведенням за допомогою розведення водою. Використовуючи такі розведення, живі рослини, а також матеріал для розмноження рослин можна обробляти й захищати від зараження мікроорганізмами за допомогою обприскування, поливання або занурення.

Опис фігур

На фіг. 1 показана картина дифракції рентгенівських променів, на фіг. 3 показаний спектр комбінаційного розсіювання світла й на фіг. 5 показаний графік ДСК для кристалічної модифікації В, що отримана в прикладі Р14.

На фіг. 2 показана картина дифракції рентгенівських променів, на фіг. 4 показаний спектр комбінаційного розсіювання світла й на фіг. 6 показаний графік ДСК для кристалічної модифікації А, що отримана в прикладі А4.

На фіг. 7 показана картина дифракції рентгенівських променів для кристалічної модифікації В, що отримана в прикладі Р5.

На фіг. 8 показана картина дифракції рентгенівських променів для кристалічної модифікації В, що отримана в прикладі Р6.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кристалічна модифікація В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду син-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, при цьому вказана кристалічна модифікація охарактеризована картиною порошкової дифракції рентгенівських променів, що виражена у значеннях міжплощинних відстаней d і відносних інтенсивностей, і вказана картина порошкової дифракції рентгенівських променів містить наступні характеристичні лінії: 13,42 Å (сильна), 9,76 Å (середня), 6,93 Å (середня), 6,74 Å (середня), 4,79 Å (середня), 4,73 Å (середня) і 3,66 Å (середня) з використанням $\text{CuK}\alpha$, як джерела рентгенівських променів, яка зображена на фіг. 1.

2. Кристалічна модифікація В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду син-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти за п. 1, яка охарактеризована

наявністю на термограмі, одержаній при диференціальній скануючій калориметрії, ендотермічного сигналу з піком в діапазоні від 120 °С до 128 °С.

3. Кристалічна модифікація В за п. 2, яка має ендотермічний сигнал близько 90 дж/г.

4. Кристалічна модифікація В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду син-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, одержана способом, що включає стадії додавання до розчину 9-ізопропіл-5-амінобензонорборнену (співвідношення син/анти 90:10; 50 % розчин в хлорбензолі) і триетиламіну (1,1 еквівалента в хлорбензолі) при 40 °С протягом 2 годин 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонілхлориду (50 % розчин в хлорбензолі, 1 еквівалент), перемішування протягом 1 години, додавання води і соляної кислоти з встановленням значення рН 6-7, екстрагування органічної фази хлорбензолом, кристалізацію з суміші метанол/вода (3:1) з одержанням (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду 3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти.

5. Кристалічна модифікація за пп. 1-4, яка є по суті в чистій формі.

6. Кристалічна модифікація за п. 5, де по суті чиста означає присутність щонайменше 75 % мас. кристалічної модифікації В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду син-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти.

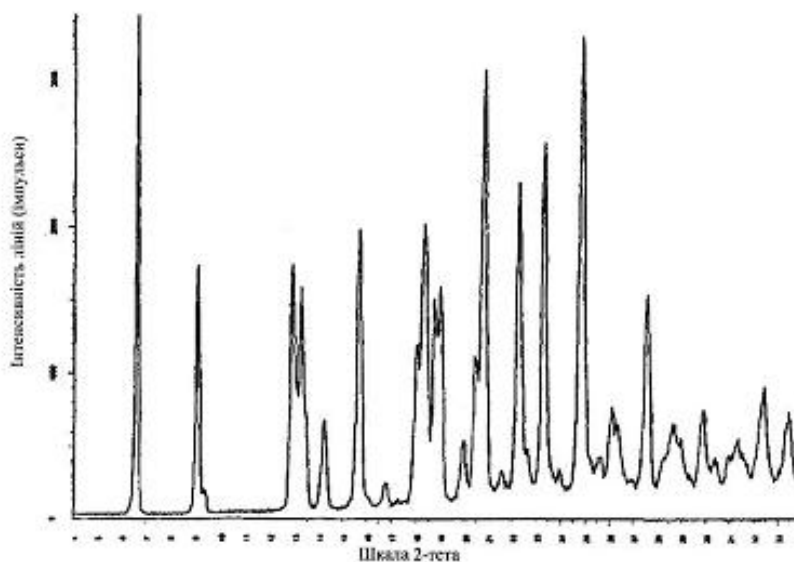
7. Кристалічна модифікація за п. 5, де по суті чиста означає присутність щонайменше 95 % мас. кристалічної модифікації В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду син-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти.

8. Композиція для боротьби з хворобами, викликаними фітопатогенами у корисних рослин або фітопатогенами на матеріалі для розмноження рослин, яка крім звичайних інертних ад'ювантів для одержання подібних композицій, містить як щонайменше один активний інгредієнт кристалічну модифікацію В (9-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метанонафтален-5-іл)аміду син-3-дифторметил-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти за будь-яким одним з пп. 1-7 в кількості, яка є ефективною для фунгіцидної дії.

9. Спосіб боротьби з хворобами, викликаними фітопатогенами у корисних рослин, або фітопатогенами на матеріалі для розмноження рослин, що включає обробку корисних рослин в місці існування рослин або матеріалу для розмноження рослин композицією за п. 8.

10. Спосіб за п. 9 для боротьби з зараженням культурних рослин грибами.

Картина порошкової дифракції рентгенівських променів кристалічної модифікації В



Фіг. 1

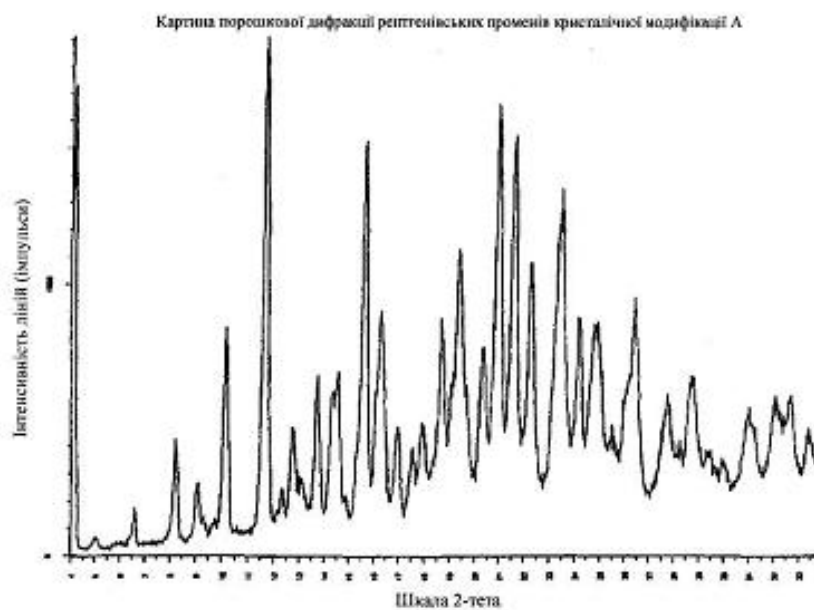


Fig. 2

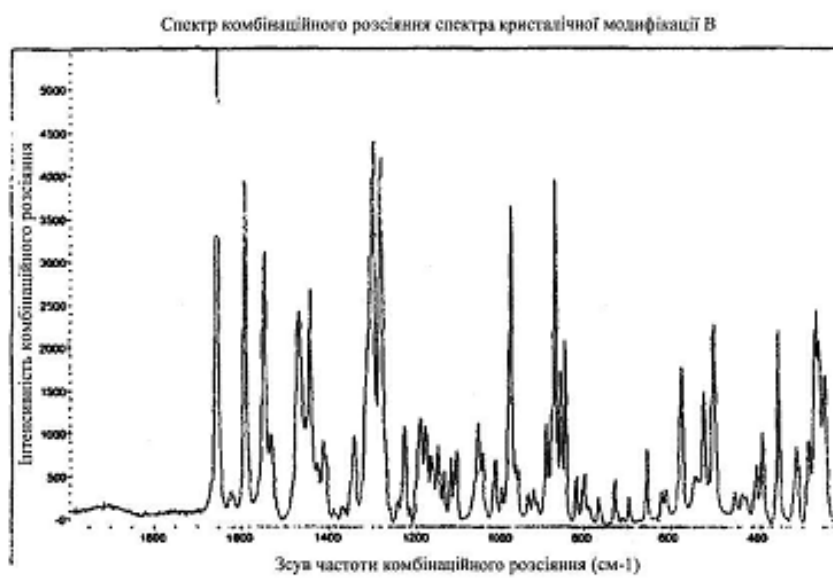


Fig. 3

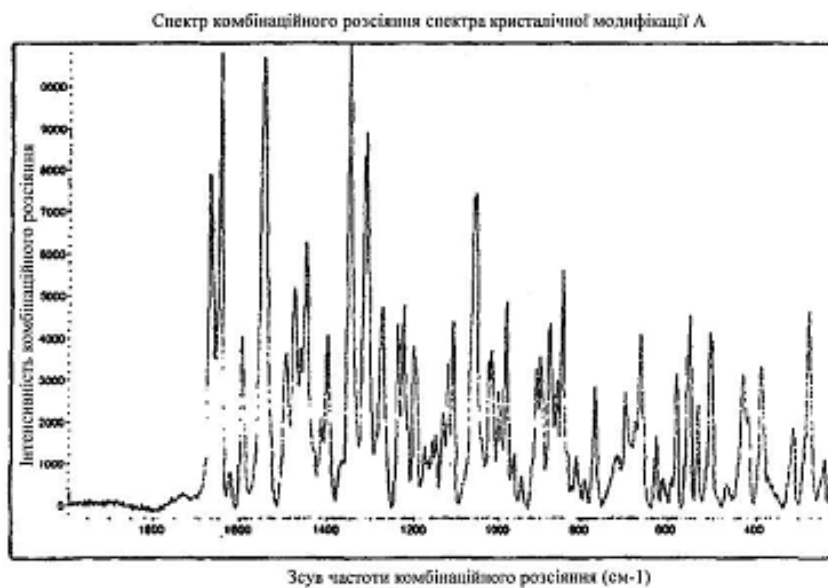


Fig. 4

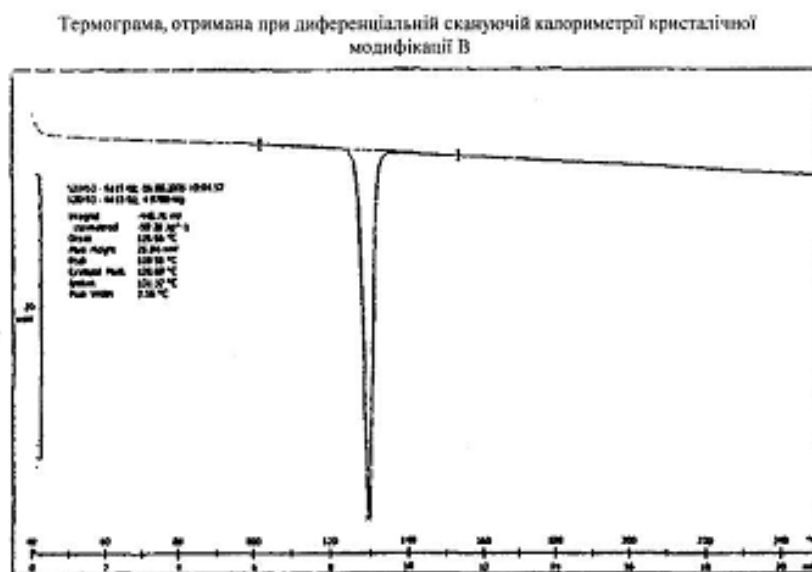


Fig. 5

Термограма, отримана при диференціальній скануючій калориметрії кристалічної модифікації В

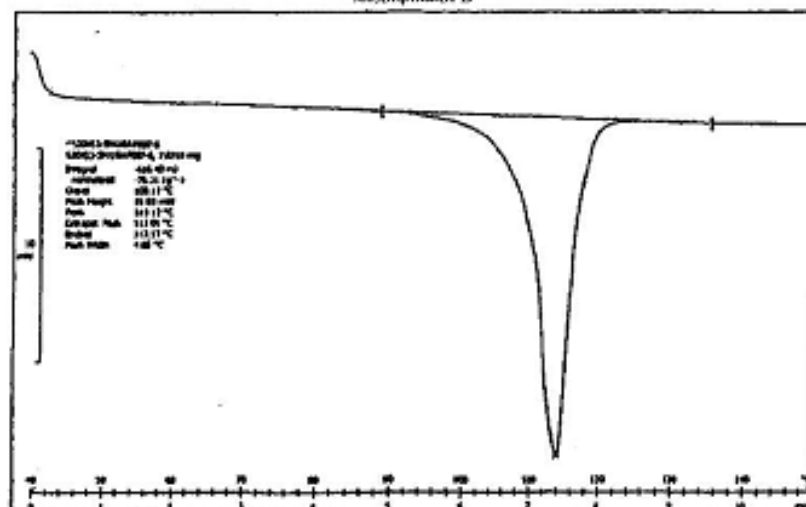


Fig. 6

Картина порошкової дифракції рентгенівських променів кристалічної модифікації В (сигнал: 92.8)

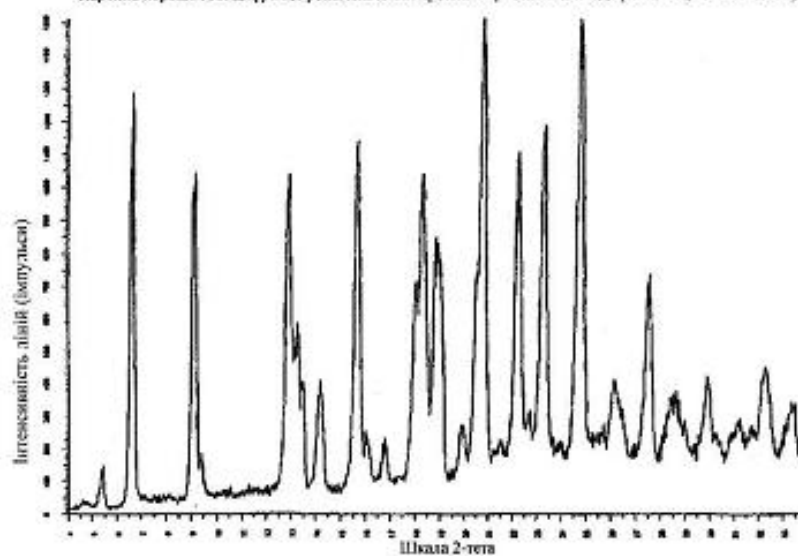


Fig. 7

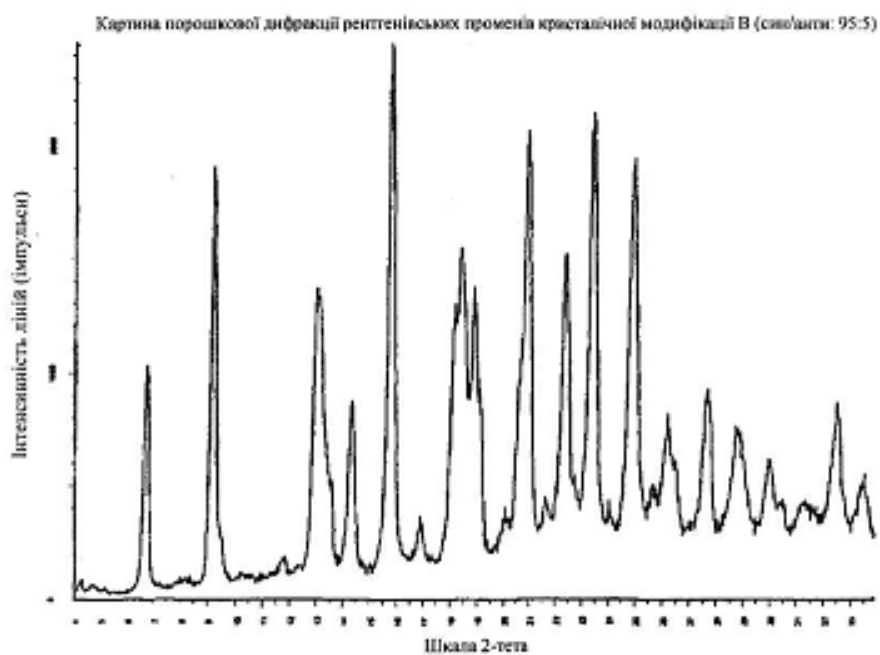


Fig. 8

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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