



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

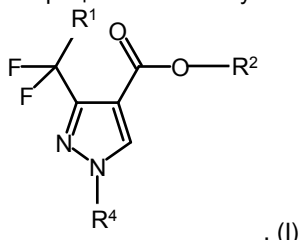
(19) **UA** (11) **96971** (13) **C2**
(51) **МПК**
C07D 231/14 (2006.01)

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ФТОРМЕТИЛЗАМІЩЕНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

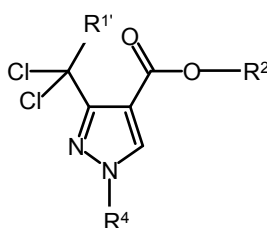
1

(21) а200907476
(22) 20.12.2007
(24) 26.12.2011
(86) РСТ/ЕР2007/064390, 20.12.2007
(31) 06126937.9
(32) 21.12.2006
(33) ЕР
(46) 26.12.2011, Бюл.№ 24, 2011 р.
(72) ЦІРКЕ ТОМАС, DE, РАК МІХАЕЛЬ, DE
(73) БАСФ СЕ, DE
(56) WO 2005/044804 A; 19.05.2005
WO 03/070705 A; 28.08.2003
WO 2007/031323 A; 22.03.2007
(57) 1. Спосіб одержання фторметилзаміщених гетероциклічних сполук загальної формули (I)



у якій
R¹ означає водень або фтор;
R² означає -[A-O]_m-R³-групу, у якій
A означає C₂-C₄-алкандііл,
R³ означає C₁-C₄-алкіл і
m означає 1 або 2;
R⁴ вибраний із групи, що включає водень, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галоалкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкілтіо-C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галоалкокси-C₁-C₄-алкіл, C₁-C₆-алкілкарбоніл, C₁-C₆-алкоксикарбоніл, феніл і бензил, де останні два радикали можуть необов'язково бути заміщені будь-якою комбінацією 1, 2 або 3 радикалів R^{y4}, вибраних незалежно один від одного з галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галоалкілу, C₁-C₄-алкоксигрупи й C₁-C₄-галоалкоксигрупи; і
у якому хлорметилзаміщену гетероциклічну сполуку загальної формули (II)

2



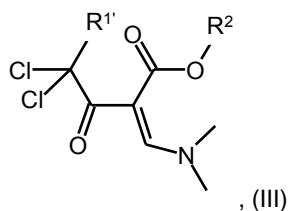
, (II)

у якій R^{1'} означає водень або хлор і R² і R⁴ кожний означає, як визначено вище, перетворюють у присутності фторуєчого агента.
2. Спосіб за п. 1, у якому R¹ у загальній формулі (I) і R^{1'} у загальній формулі (II) кожний означає водень.
3. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, у якому m означає 1.
4. Спосіб за п. 3, у якому R² означає 2-метоксіетил, 3-метоксипропіл, 2-етоксіетил або 3-етоксипропіл.
5. Спосіб за п. 4, у якому R² означає 2-метоксіетил або 2-етоксіетил.
6. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, у якому R⁴ означає водень або C₁-C₄-алкіл.
7. Спосіб за п. 6, у якому R⁴ означає C₁-C₄-алкіл.
8. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, у якому фторуєчий агент вибраний із групи, що включає фториди лужних металів, фторид кобальту (III), фторид сурми, фторид молібдену, фтороводень, суміші фтороводень/піридин, четвертинні амонієві гідрофториди або гідрофториди триалкіламінів загальної формули n⁺HF/N(C₁-C₄-алкіл)₃, де n означає 1, 2 або 3.
9. Спосіб за п. 8, у якому фторуєчий агент вибраний із групи, що включає трис-гідрофторид триетиламіну, трис-гідрофторид три-n-бутиламіну й суміші фтороводень/піридин.
10. Спосіб за п. 9, у якому фторуєчий агент вибраний із групи, що включає трис-гідрофторид триетиламіну й трис-гідрофторид три-n-бутиламіну.
11. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, у якому сполуку загальної формули (II) піддають реакції обміну галогену при температурі від 80 до 170 °C.
12. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, що додатково включає одержання сполуки загальної формули (II).
13. Спосіб одержання сполук загальної формули (II), де сполуку загальної формули (III)

(13) **C2**

(11) **96971**

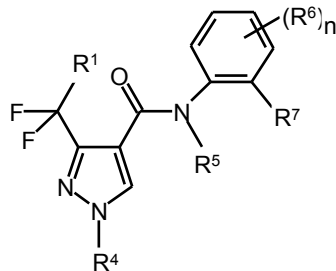
(19) **UA**



(III)

у якій $R^{1'}$ і R^2 кожний має визначення, дане вище, перетворюють у присутності гідразину або похідного гідразину формули $(C_1-C_4\text{-алкіл})NH-NH_2$.

14. Спосіб одержання амідів загальної формули (IV)



(IV)

у якій

R^1 і R^4 кожний має визначення, дане вище;

R^5 вибраний із групи, що включає водень, C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -галоалкіл, C_3-C_8 -циклоалкіл, C_3-C_8 -галоциклоалкіл, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкіл і C_1-C_4 -галоалкокси- C_1-C_4 -алкіл;

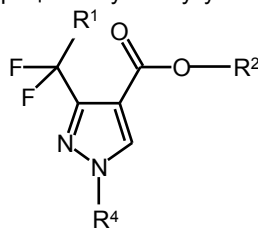
R^6 вибраний із групи, що включає водень, галоген, C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкоксигрупу, C_1-C_6 -алкілтіогрупу, C_1-C_6 -галоалкіл, C_1-C_6 -галоалкоксигрупу або C_1-C_6 -галоалкілтіогрупу;

n означає 1, 2, 3 або 4;

R^7 вибраний із групи, що включає C_1-C_{20} -алкіл, C_{20} -алкеніл, C_2-C_{20} -алкініл, які можуть необов'язково бути заміщені комбінацією радикалів R^{ax} , де R^{ax} кожний незалежно вибраний з галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, гідроксиду, меркаптогрупи, аміногрупи, карбоксиду, C_1-C_6 -алкоксигрупи, C_2-C_6 -алкенілоксигрупи, C_2-C_6 -алкінілоксигрупи, C_1-C_6 -галоалкоксигрупи, C_1-C_6 -алкілтіогрупи, C_1-C_6 -алкіламіногрупи, ді- $(C_1-C_6$ -алкіл)аміногрупи, C_1-C_6 -алкілсульфонілу, C_1-C_6 -алкілсульфоксиду, формілу, C_1-C_6 -алкілкарбонілу, C_1-C_6 -алкоксикарбонілу, формілоксигрупи й C_1-C_6 -алкілкарбонілоксигрупи; C_3-C_8 -циклоалкілу, C_4-C_{14} -біциклоалкілу, феніл, які можуть необов'язково бути заміщені комбінацією 1, 2, 3, 4 або 5 радикалів R^{ax} ,

де R^{ax} кожний незалежно вибраний з галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, гідроксиду, меркаптогрупи, аміногрупи, карбоксиду, C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -галоалкілу, C_3-C_6 -циклоалкілу, C_1-C_6 -алкоксигрупи, C_2-C_6 -алкенілоксигрупи, C_2-C_6 -алкінілоксигрупи, C_1-C_6 -галоалкоксигрупи, C_1-C_6 -алкілтіогрупи, C_1-C_6 -алкіламіногрупи, ді- $(C_1-C_6$ -алкіл)аміногрупи, C_1-C_6 -алкілсульфонілу, C_1-C_6 -алкілсульфоксиду, формілу, C_1-C_6 -алкілкарбонілу, C_1-C_6 -алкоксикарбонілу, формілоксигрупи й C_1-C_6 -алкілкарбонілоксигрупи;

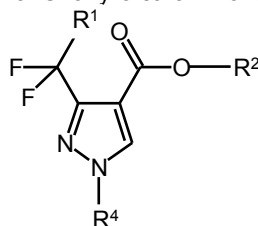
у якому принаймні одну фторметилзаміщену гетероциклічну сполуку загальної формули (I)



(I)

у якій R^1 , R^2 і Het кожний мають визначення, дані в будь-якому із попередніх пунктів, піддають хімічному перетворенню карбоксильної групи в амідну функцію.

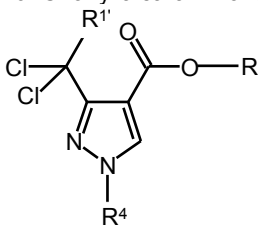
15. Сполука загальної формули (I)



(I)

у якій R^1 , R^2 і R^4 кожний мають визначення, дані в будь-якому із пп. 1-5.

16. Сполука загальної формули (II)



(II)

у якій $R^{1'}$, R^2 і R^4 кожний мають визначення, дані в будь-якому із пп. 1-5.

Дійсний винахід відноситься до способу одержання фторметил-заміщених гетероциклічних сполук шляхом перетворення відповідних хлорметил-заміщених сполук у присутності фторуєчих агентів.

WO 2005/044804 описує нижчі алкільні ефіри фторметил-заміщених гетероциклічних карбонових кислот і їх одержання шляхом фторування відповідних хлорметил-заміщених гетероциклічних ефірів карбонових кислот і їх наступне перетворення в аніліди фторметил-заміщених гетероцик-

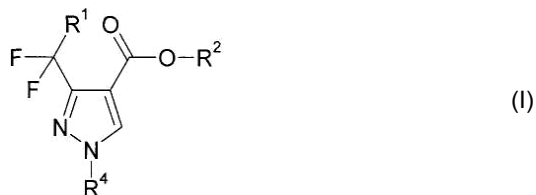
лічних карбонових кислот. Даний спосіб у деяких аспектах є незадовільним.

Таким чином, завдання дійсного винаходу надати додаткові фторметил-заміщені гетероциклічні сполуки, особливо ефіри 3-дифторметилпіразол-4-іл або 3-трифторметилпіразол-4-іл карбонових кислот, і способи одержання цих сполук. Ці ефіри фторметил-заміщених піразол-4-іл карбонових кислот повинні характеризуватися поліпшеною конвертованістю до відповідних амідів. Крім того, повинно бути можливим забезпечення вихідних

сполук для одержання ефірів фторметил-заміщених піразол-4-іл карбонових кислот поліпшеною селективністю стосовно N-заміщення.

Не очікувано було знайдено, що гетероциклічні ефіри карбонових кислот формули I і II, описані надалі в цьому документі, забезпечують ці завдання й, отже, є переважно підходящими для одержання анілідів фторметил-заміщених гетероциклічних карбонових кислот.

Дійсний винахід, таким чином, надає фторметил-заміщені гетероциклічні сполуки загальної формули (I)



у якій

R¹ означає водень або фтор;

R² означає -[A-O]_m-R³ групу, у якій

A означає C₂-C₄-алкандііл,

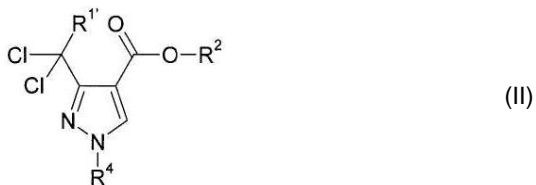
R³ означає C₁-C₄-алкіл і

m означає 1 або 2;

R⁴ обраний із групи, що включає C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галоалкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкілтіо-C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галоалкокси-C₁-C₄-алкіл, C₁-C₆-алкілкарбоніл, C₁-C₆-алкоксикарбоніл, феніл і бензил, де останні два радикали можуть необов'язково бути заміщені будь-якою комбінацією 1, 2 або 3 радикалів R⁴, вибраних незалежно один від одного з галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-галоалкілу, C₁-C₄-алкоксигрупи й C₁-C₄-галоалкоксигрупи;

і спосіб їх одержання,

де хлорметил-заміщену гетероциклічну сполуку загальної формули (II)



у якій R^{1'} означає водень або хлор і R² і R⁴ кожен означає як визначено вище, перетворюють у присутності фторуєчого агента.

Сполуки винаходу формули (I) можуть бути одержані з високими виходами, селективністю й чистотою. Додатковою перевагою є висока селективність, заснована на положенні радикала R⁴, оскільки навіть попередник формули (II) може бути одержаний з високою регіоселективністю. До того ж, спосіб відповідно до винаходу дозволяє застосування недорогих вихідних матеріалів. Додатковою перевагою є той факт, що обидві обробки реакційних сумішей, одержаних при фторуванні й наступному перетворенні сполук формули (I) у карбоксаміди можуть бути виконані без яких-небудь ускладнень.

Терміни для органічних груп, використовувані у визначенні змінних, означають, наприклад вираження "галоген", колективні терміни, які представ-

ляють окремі члени цих груп органічних одиниць. У конкретних прикладах, приставка C_x-C_y означає кількість можливих атомів вуглецю.

Термін "галоген" у кожному випадку означає фтор, бром, хлор або йод, особливо фтор, хлор або бром.

Прикладами інших визначень є:

Термін "C₁-C₆-алкіл", як використано тут і в термінах C₁-C₆-алкоксигрупа, C₁-C₆-алкіламіногрупа, ді-(C₁-C₆-алкіл)аміногрупа, C₁-C₆-алкілтіогрупа, C₁-C₆-алкілсульфоніл, C₁-C₆-алкілсульфоксил, C₁-C₆-алкілкарбоніл, C₁-C₆-алкоксикарбоніл, і C₁-C₆-алкілкарбонілоксигрупа, означає насичену нерозгалужену або розгалужену вуглеводневу групу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, особливо від 1 до 4 атомів вуглецю, наприклад метил, етил, пропіл, 1-метилетил, бутіл, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, 1,1-диметилетил, пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, гексил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, 1,1,2-триметилпропіл, 1,2,2-триметилпропіл, 1-етил-1-метилпропіл, 1-етил-2-метилпропіл і їх ізомери. C₁-C₄-алкіл включає, наприклад, метил, етил, пропіл, 1-метилетил, бутіл, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл або 1,1-диметилетил.

Термін "C₁-C₆-галоалкіл", як використано тут і в галоалкільних одиницях C₁-C₆-галоалкоксигрупи, C₁-C₆-галоалкокси-C₁-C₆-алкілу й галоалкілтіогрупи, описує нерозгалужені або розгалужені алкільні групи, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, де деякі або всі атоми водню цих груп заміщені на атом галогену, наприклад C₁-C₄-галоалкіл, такий як хлорметил, бромметил, дихлорметил, трихлорметил, форметил, диформетил, триформетил, хлорформетил, дихлорформетил, хлордиформетил, 1-хлоретил, 1-брометил, 1-фторетил, 2-фторетил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, 2-хлор-2-фторетил, 2-хлор-2,2-дифторетил, 2,2-дихлор-2-фторетил, 2,2,2-трихлоретил, пентафторетил, і т.п.

Термін "C₁-C₆-алкоксигрупа" як використаний тут описує нерозгалужені або розгалужені насичені алкільні групи, які містять від 1 до 6 атомів вуглецю й приєднані за допомогою атома кисню. Приклади включають C₁-C₆-алкоксигрупу, наприклад метоксигрупу, етоксигрупу, ОСН₂-C₂H₅, ОСН(CH₃)₂, н-бутоксигрупу, ОСН(CH₃)-C₂H₅, ОСН₂-CH(CH₃)₂, ОС(CH₃)₃, н-пентоксигрупу, 1-метилбутоксигрупу, 2-метилбутоксигрупу, 3-метилбутоксигрупу, 1,1-диметилпропоксигрупу, 1,2-диметилпропоксигрупу, 2,2-диметилпропоксигрупу, 1-етилпропоксигрупу, н-гексоксигрупу, 1-метилпентоксигрупу, 2-метилпентоксигрупу, 3-метилпентоксигрупу, 4-метилпентоксигрупу, 1,1-диметилбутоксигрупу, 1,2-диметилбутоксигрупу, 1,3-диметилбутоксигрупу, 2,2-диметилбутоксигрупу, 2,3-диметил-бутоксигрупу, 3,3-диметилбутоксигрупу, 1-етилбутоксигрупу, 2-

етилбутоксигрупу, 1,1,2-триметилпропоксигрупу, 1,2,2-триметилпропоксигрупу, 1-етил-1-метилпропоксигрупу, 1-етил-2-метилпропоксигрупу, і т.п.

Термін " C_1 - C_6 -галоалкоксигрупа" як використаний тут описує C_1 - C_6 -алкоксигрупи як описано вище, де деякі або всі атоми водню цих груп заміщені на атом галогену, тобто, наприклад, C_1 - C_6 -галоалкоксигрупу, таку як хлорметоксигрупу, дихлорметоксигрупу, трихлорметоксигрупу, фторметоксигрупу, дифторметоксигрупу, трифторметоксигрупу, хлорфторметоксигрупу, дихлорфторметоксигрупу, хлордифторметоксигрупу, 2-фторетоксигрупу, 2-хлоретоксигрупу, 2-брометоксигрупу, 2-йодетоксигрупу, 2,2-дифторетоксигрупу, 2,2,2-трифторетоксигрупу, 2-хлор-2-фторетоксигрупу, 2-хлор-2,2-дифторетоксигрупу, 2,2-дихлор-2-фторетоксигрупу, 2,2,2-трихлоретоксигрупу, пентафторетоксигрупу, 2-фторпропоксигрупу, 3-фторпропоксигрупу, 2,2-дифторпропоксигрупу, 2,3-дифторпропоксигрупу, 2-хлорпропоксигрупу, 3-хлорпропоксигрупу, 2,3-дихлорпропоксигрупу, 2-бромпропоксигрупу, 3-бромпропоксигрупу, 3,3,3-трихлорпропоксигрупу, 3,3,3-трихлорпропоксигрупу, 2,2,3,3,3-пентафторпропоксигрупу, гептафторпропоксигрупу, 1-(фторметил)-2-фторетоксигрупу, 1-(хлорметил)-2-хлоретоксигрупу, 1-(бромметил)-2-брометоксигрупу, 4-фторбутоксигрупу, 4-хлорбутоксигрупу, 4-бромбутоксигрупу, нонафторбутоксигрупу, 5-фтор-1-пентоксигрупу, 5-хлор-1-пентоксигрупу, 5-бром-1-пентоксигрупу, 5-йод-1-пентоксигрупу, 5,5,5-трихлор-1-пентоксигрупу, ундекафторпентоксигрупу, 6-фтор-1-гексоксигрупу, 6-хлор-1-гексоксигрупу, 6-бром-1-гексоксигрупу, 6-йод-1-гексоксигрупу, 6,6,6-трихлор-1-гексоксигрупу або додекафторгексоксигрупу, особливо хлорметоксигрупу, фторметоксигрупу, дифторметоксигрупу, трифторметоксигрупу, 2-фторетоксигрупу, 2-хлоретоксигрупу або 2,2,2-трифторетоксигрупу.

Термін " C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкіл" як використано тут описує C_1 - C_4 -алкільний радикал, у якому один атом водню заміщений на C_1 - C_4 -алкоксильний радикал. Їх прикладами є CH_2 - OCH_3 , CH_2 - OC_2H_5 , н-пропоксиметил, CH_2 - $OCH(CH_3)_2$, н-бутоксиметил, (1-метилпропокси)-метил, (2-метилпропокси)-метил, CH_2 - $OC(CH_3)_3$, 2-(метоксі)-етил, 2-(етоксі)-етил, 2-(н-пропокси)-етил, 2-(1-метилетоксі)-етил, 2-(н-бутоксі)-етил, 2-(1-метилпропокси)-етил, 2-(2-метилпропокси)-етил, 2-(1,1-диметилетоксі)-етил, 2-(метоксі)-пропіл, 2-(етоксі)-пропіл, 2-(н-пропокси)-пропіл, 2-(1-метилетоксі)-пропіл, 2-(н-бутоксі)-пропіл, 2-(1-метилпропокси)-пропіл, 2-(2-метилпропокси)-пропіл, 2-(1,1-диметилетоксі)-пропіл, 3-(метоксі)-пропіл, 3-(етоксі)-пропіл, 3-(н-пропокси)-пропіл, 3-(1-метилетоксі)-пропіл, 3-(н-бутоксі)-пропіл, 3-(1-метилпропокси)-пропіл, 3-(2-метилпропокси)-пропіл, 3-(1,1-диметилетоксі)-пропіл, 2-(метоксі)-бутил, 2-(етоксі)-бутил, 2-(н-пропокси)-бутил, 2-(1-метилетоксі)-бутил, 2-(н-бутоксі)-бутил, 2-(1-метилпропокси)-бутил, 2-(2-метилпропокси)-бутил, 2-(1,1-диметилетоксі)-бутил, 3-(метоксі)-бутил, 3-(етоксі)-бутил, 3-(н-пропокси)-бутил, 3-(1-

метилетоксі)-бутил, 3-(н-бутоксі)-бутил, 3-(1-метилпропокси)-бутил, 3-(2-метилпропокси)-бутил, 3-(1,1-диметилетоксі)-бутил, 4-(метоксі)-бутил, 4-(етоксі)-бутил, 4-(н-пропокси)-бутил, 4-(1-метилетоксі)-бутил, 4-(н-бутоксі)-бутил, 4-(1-метилпропокси)-бутил, 4-(2-метилпропокси)-бутил, 4-(1,1-диметилетоксі)-бутил, і т.п.

Термін " C_1 - C_6 -алкілкарбоніл" як використано тут описує нерозгалужену або розгалужену насичену алкільную групу, що включає від 1 до 6 атомів вуглецю й приєднана термінально або внутрішньо за допомогою атома вуглецю карбонільного фрагменту. Приклади включають C_1 - C_6 -алкілкарбоніли, такі як $C(O)$ - CH_3 , $C(O)$ - C_2H_5 , н-пропілкарбоніл, 1-метилетилкарбоніл, н-бутилкарбоніл, 1-метилпропілкарбоніл, 2-метилпропілкарбоніл, 1,1-диметилетилкарбоніл, н-пентилкарбоніл, 1-метилбутилкарбоніл, 2-метилбутилкарбоніл, 3-метилбутилкарбоніл, 1,1-диметилпропілкарбоніл, 1,2-диметилпропілкарбоніл, 2,2-диметилпропілкарбоніл, 1-етилпропіл-карбоніл, н-гексилкарбоніл, 1-метилпентилкарбоніл, 2-метилпентилкарбоніл, 3-метилпентилкарбоніл, 4-метилпентилкарбоніл, 1,1-диметилбутилкарбоніл, 1,2-диметилбутилкарбоніл, 1,3-диметилбутилкарбоніл, 2,2-диметилбутилкарбоніл, 2,3-диметилбутилкарбоніл, 3,3-диметилбутилкарбоніл, 1-етилбутилкарбоніл, 2-етилбутилкарбоніл, 1,1,2-триметилпропілкарбоніл, 1,2,2-триметилпропілкарбоніл, 1-етил-1-метилпропілкарбоніл або 1-етил-2-метилпропілкарбоніл, і т.п.

Термін " C_1 - C_6 -алкоксикарбоніл" як використано тут описує нерозгалужену або розгалужену алкоксигрупу, що включає від 1 до 6 атомів вуглецю й приєднана за допомогою атома вуглецю карбонільного фрагмента. Приклади включають (C_1 - C_6 -алкокси)-карбоніли, такі як $C(O)$ - OCH_3 , $C(O)$ - OC_2H_5 , $C(O)$ - $O-CH_2-C_2H_5$, $C(O)$ - $OCH(CH_3)_2$, н-бутоксикарбоніл, $C(O)$ - $OCH(CH_3)-C_2H_5$, $C(O)$ - $OCH_2CH(CH_3)_2$, $C(O)$ - $OC(CH_3)_3$, н-пентоксикарбоніл, 1-метилбутоксикарбоніл, 2-метилбутоксикарбоніл, 3-метилбутоксикарбоніл, 2,2-диметилпропоксикарбоніл, 1-етилпропоксикарбоніл, н-гексоксикарбоніл, 1,1-диметил-пропоксикарбоніл, 1,2-диметилпропоксикарбоніл, 1-метилпентоксикарбоніл, 2-метилпентоксикарбоніл, 3-метилпентоксикарбоніл, 4-метилпентоксикарбоніл, 1,1-диметилбутоксикарбоніл, 1,2-диметилбутоксикарбоніл, 1,3-диметилбутоксикарбоніл, 2,2-диметилбутоксикарбоніл, 2,3-диметилбутоксикарбоніл, 3,3-диметилбутоксикарбоніл, 1-етилбутоксикарбоніл, 2-етилбутоксикарбоніл, 1,1,2-триметилпропоксикарбоніл, 1,2,2-триметилпропоксикарбоніл, 1-етил-1-метилпропоксикарбоніл або 1-етил-2-метилпропоксикарбоніл, і т.п.

Термін " C_1 - C_6 -алкілкарбонілоксигрупа" як використано тут описує нерозгалужені або розгалужені насичені алкільні групи, які містять від 1 до 6

атомів вуглецю й приєднані термінально або внутрішньо за допомогою атома вуглецю карбонілоксигрупи. Приклади включають C_1-C_6 -алкілкарбонілоксигрупу, таку як $O-C(O)-CH_3$, $O-C(O)-C_2H_5$, н-пропілкарбонілоксигрупу, 1-метилетилкарбонілоксигрупу, н-бутилкарбонілоксигрупу, 1-метилпропілкарбонілоксигрупу, 2-метилпропілкарбонілоксигрупу, 1,1-диметилетилкарбонілоксигрупу, н-пентилкарбонілоксигрупу, 1-метилбутилкарбонілоксигрупу, 2-метилбутилкарбонілоксигрупу, 3-метилбутилкарбонілоксигрупу, 1,1-диметилпропілкарбонілоксигрупу, 1,2-диметилпропілкарбонілоксигрупу, і т.п.

Термін " C_2-C_6 -алкеніл" як використано тут і для алкенільного фрагмента C_2-C_6 -алкенілоксигрупи описує нерозгалужені й розгалужені ненасичені вуглеводневі радикали, що містять від 2 до 6 атомів вуглецю й принаймні один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, наприклад етиніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-метилетиніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 1-метил-1-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-метил-2-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 1-метил-1-бутеніл, 2-метил-1-бутеніл, 3-метил-1-бутеніл, 1-метил-2-бутеніл, 2-метил-2-бутеніл, 3-метил-2-бутеніл, 1-метил-3-бутеніл, 2-метил-3-бутеніл, 3-метил-3-бутеніл, 1,1-диметил-2-пропеніл, 1,2-диметил-1-пропеніл, 1,2-диметил-2-пропеніл, 1-етил-1-пропеніл, 1-етил-2-пропеніл, 1-гексеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл, 4-гексеніл, 5-гексеніл, 1-метил-1-пентеніл, 2-метил-1-пентеніл, 3-метил-1-пентеніл, 4-метил-1-пентеніл, і-метил-2-пентеніл, 2-метил-2-пентеніл, 3-метил-2-пентеніл, 4-метил-2-пентеніл, 1-метил-3-пентеніл, 2-метил-3-пентеніл, 3-метил-3-пентеніл, 4-метил-3-пентеніл, 1-метил-4-пентеніл, 2-метил-4-пентеніл, 3-метил-4-пентеніл, 4-метил-4-пентеніл, 1,1-диметил-2-бутеніл, 1,1-диметил-3-бутеніл, 1,2-диметил-1-бутеніл, 1,2-диметил-2-бутеніл, 1,2-диметил-3-бутеніл, 1,3-диметил-1-бутеніл, 1,3-диметил-2-бутеніл, 1,3-диметил-3-бутеніл, 2,2-диметил-3-бутеніл, 2,3-диметил-1-бутеніл, 2,3-диметил-2-бутеніл, 2,3-диметил-3-бутеніл, 3,3-диметил-1-бутеніл, 3,3-диметил-2-бутеніл, 1-етил-1-бутеніл, 1-етил-2-бутеніл, 1-етил-3-бутеніл, 2-етил-1-бутеніл, 2-етил-2-бутеніл, 2-етил-3-бутеніл, 1,1,2-триметил-2-пропеніл, 1-етил-1-метил-2-пропеніл, 1-етил-2-метил-1-пропеніл і 1-етил-2-метил-2-пропеніл.

Термін " C_2-C_6 -алкенілоксигрупа" як використано тут описує нерозгалужені або розгалужені алкенільні групи, які містять від 2 до 6 атомів вуглецю й приєднані за допомогою атома кисню, наприклад вінілоксигрупу, алілокси (пропен-3-ілоксигрупу), металілоксигрупу, бутен-4-ілоксигрупу, і т.п.

Термін " C_2-C_6 -алкініл", як використано тут і в алкінільних фрагментах C_2-C_6 -алкінілоксигрупи, C_2-C_6 -алкініламіногрупи, C_2-C_6 -алкінілтіогрупи, C_2-C_6 -алкінілсульфонілу, C_2-C_6 -алкінілкарбонілу, C_2-C_6 -алкінілоксикарбонілу й C_1-C_6 -алкінілкарбонілоксигрупи, описує нерозгалужені й розгалужені ненасичені вуглеводневі фрагменти,

що містять від 2 до 6 атомів вуглецю й принаймні один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок, наприклад етиніл, проп-1-ін-1-іл, проп-2-ін-1-іл, н-бут-1-ін-1-іл, н-бут-1-ін-3-іл, н-бут-1-ін-4-іл, н-бут-2-ін-1-іл, н-пент-1-ін-1-іл, н-пент-1-ін-3-іл, н-пент-1-ін-4-іл, н-пент-1-ін-5-іл, н-пент-2-ін-1-іл, н-пент-2-ін-4-іл, н-пент-2-ін-5-іл, 3-метилбут-1-ін-3-іл, 3-метилбут-1-ін-4-іл, н-гекс-1-ін-1-іл, н-гекс-1-ін-3-іл, н-гекс-1-ін-4-іл, н-гекс-1-ін-5-іл, н-гекс-1-ін-6-іл, н-гекс-2-ін-1-іл, н-гекс-2-ін-4-іл, н-гекс-2-ін-5-іл, н-гекс-2-ін-6-іл, н-гекс-3-ін-1-іл, н-гекс-3-ін-2-іл, 3-метилпент-1-ін-1-іл, 3-метилпент-1-ін-3-іл, 3-метилпент-1-ін-4-іл, 3-метилпент-1-ін-5-іл, 4-метилпент-1-ін-1-іл, 4-метилпент-2-ін-4-іл або 4-метилпент-2-ін-5-іл і інші.

Термін " C_3-C_8 -циклоалкіл" як використано тут описує моно-, бі- або поліциклічні вуглеводневі радикали, що містять від 3 до 8 атомів вуглецю, особливо від 3 до 6 атомів вуглецю. Приклади моноциклічних радикалів включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил. Приклади біциклічних радикалів включають біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[3.1.1]гептил, біцикло[2.2.2]октил і біцикло[3.2.1]октил. Прикладами трициклічних радикалів є адамантаніл і гомоадамантаніл.

Кожний циклоалкільний радикал може необов'язково бути заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 вищезгаданими радикалами $R^\#$. Іншими словами, 1, 2, 3, 4 або 5 атомів водню цих радикалів може бути кожний незалежно заміщений на вищезгадані радикали $R^\#$. Замісники $R^\#$ циклоалкільних радикалів переважно обрані з галогену, особливо фтору або хлору, або C_1-C_6 -алкілу.

Термін " (C_2-C_4) -алкандііл" як використано тут описує етан-1,2-дііл, пропан-1,3-дііл і бутан-1,4-дііл.

В окремому варіанті втілення винаходу, R^1 у загальній формулі (I) і $R^{1'}$ у загальній формулі (II) кожний означає водень.

У сполуках формули (I) і (II), m означає переважно 1.

Прикладами підходящих радикалів R^2 , у яких m означає 1 є 2-метоксіетил, 3-метоксипропіл, 4-метоксибутил, 2-етоксіетил, 3-етоксипропіл, 4-етоксибутил, 2-(пропокси)-етил, 3-(пропокси)-пропіл, 4-(пропокси)-бутил, 2-(1-метилетоксі)-етил, 3-(1-метилетоксі)-пропіл, 4-(1-метилетоксі)-бутил, 2-(бутоксі)-етил, 3-(бутоксі)-пропіл, 4-(бутоксі)-бутил, 2-(2-метилпропокси)-етил, 3-(2-метилпропокси)-пропіл, 4-(2-метилпропокси)-бутил, 2-(1,2-диметилетоксі)-етил, 3-(1,2-диметилетоксі)-пропіл і 4-(1,2-диметилетоксі)-бутил, переважно 2-метоксіетил, 3-метоксипропіл, 2-етоксіетил або 3-етоксипропіл і більш переважно 2-метоксіетил або 2-етоксіетил.

R^4 переважно обраний з водню, C_1-C_6 -алкілу, C_3-C_6 -циклоалкілу й необов'язково заміщеного фенілу, особливо з водню й C_1-C_4 -алкілу. R^4 більш переважно означає C_1-C_4 -алкіл; R^4 особливо означає метил.

Підходящими фторуєчими агентами для конwertування хлорметил-заміщених гетероциклічних сполук загальної формули (II) у присутності фторуєчого агенту (що згадане надалі в цьому доку-

менті як реакція обміну галогену) є фторуючі агенти, використовувані звичайно в реакціях обміну галогену. Однак, фторуючий агент переважно обраний із фторидів лужних металів, таких як фторид натрію, фторид калію або фторид цезію, фторид кобальту (III), фторид сурми, фторид молібдену, фтороводень, сумішей фтороводень/піридин, четвертинних амонієвих гідрофторидів або гідрофторидів триалкіламінів загальної формули $n^+ \text{HF}/\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкіл})_3$, де n означає 1, 2 або 3. Фторуючий агент більш переважно обраний із трис-гідрофториду триетиламіну, трис-гідрофториду три-*n*-бутиламіну й сумішей фтороводень/піридин, особливо із трис-гідрофториду триетиламіну й трис-гідрофториду три-*n*-бутиламіну.

Фторуючий агент використаний у мольному співвідношенні фторидних еквівалентів до атому хлору, що заміщується, в межах від 1:1 до 3:1. Фторуючий агент переважно використаний у мольному співвідношенні в межах від 1:1 до 1.5:1.

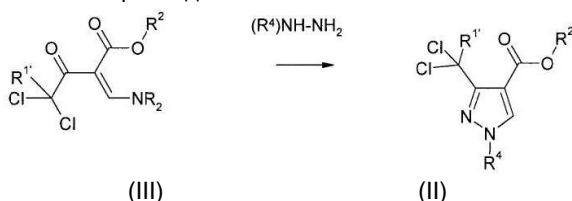
Реакція обміну галогену відбувається переважно при температурі в інтервалі від 80 до 170 °C, особливо при температурі в інтервалі від 100 до 150 °C.

Реакція обміну галогену може бути здійснена при звичайному тиску або в автоклаві при автогенному тиску. Тиск переважно знаходиться в інтервалі від 0.1 до 50 бар, особливо в інтервалі від 1 до 10 бар.

Крім реакції обміну галогену, винахід також відноситься до надання сполуки загальної формули (II).

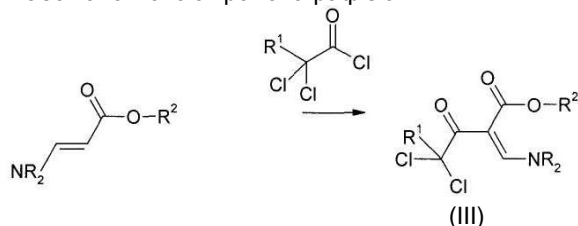
Сполуки загальної формули (II) можуть бути одержані аналогічно синтетичним шляхам одержання подібних хлорметил-заміщених гетероциклів, деякі з яких відомі (WO 92/12970, WO 93/11117, WO 2005/044804).

Особливо підходящий шлях синтезу до одержання сполук загальної формули (II) показаний нижче як приклад.

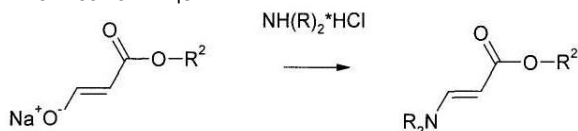


Сполуки піразолу загальної формули (II) є доступними за допомогою реакції 2-ацил-N,N-діалкіл-3-аміноакрилових ефірів (III) з гідразином або підходящими похідними гідразину. У цій реакції, гідразин або похідне гідразину звичайно використовують у приблизно еквімолярній кількості, наприклад у мольному співвідношенні (III):(гідразин або похідне гідразину) в інтервалі від 0.8:1 до 1:1.2. Як правило, реакцію проводять у сухому інертному розчиннику, наприклад в ароматичних вуглеводнях, напр. толуолі, ксилолах тощо. Реакцію проводять як правило в захисній газовій атмосфері, наприклад під азотом. Як правило, спочатку завантажують гідразин або похідне гідразину, і при охолодженні додають розчин 3-аміноакрилового ефіру в інертному розчиннику, що при необхідності сушили. У наслідку продукт відокремлювали, якщо

це необхідно, за допомогою підходящого способу виділення, наприклад екстракцією, кристалізацією й/або колонковою хроматографією.



2-ацил-N,N-діалкіл-3-аміноакрилові ефіри (III) можуть бути одержані, наприклад, за допомогою взаємодії 3-N,N-діалкіламіноакрилових ефірів з галогенованими ацетилхлоридами. Звичайно, реакцію проводять в інертному розчиннику, наприклад толуолі. Молярне співвідношення діетиламіноакрилового ефіру до галогенованого ацетилхлориду знаходиться звичайно в інтервалі від 0.8:1 до 1:1.2 і є особливо приблизно еквімолярним. Для реакції, спочатку діалкіламіноакриловий ефір звичайно розчиняють в інертному розчиннику й до нього повільно при охолодженні додають розчин галогенованого ацетилхлориду. Продукт реакції потім виділяють шляхом звичайних способів виділення як описано вище.

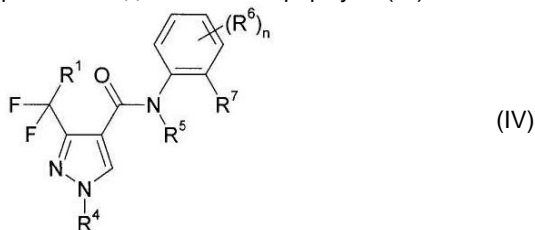


3-N,N-диметиламіноакрилові ефіри, у свою чергу, можуть бути одержані з лужних солей формілацетильних ефірів, особливо з натрієвих солей, шляхом взаємодії з гідрохлоридами вторинних амінів, особливо гідрохлоридом диметиламіну. Звичайно, гідрохлорид вторинного аміну спочатку розчиняють у неполярному розчиннику й повільно додають розчин солі формілацетильного ефіру. Молярне співвідношення (лужна сіль формілацетильного ефіру):(гідрохлорид вторинного аміну) знаходиться як правило в інтервалі від 0.8:1.2 до 1:1.2; дві сполуки особливо застосовують у приблизно еквімолярних кількостях. Коли утвориться сіль як побічний продукт у вигляді осаду при відповідних умовах реакції, вона може бути відділена після закінчення реакції за допомогою підходящого способу, наприклад фільтрацією, і фільтрат, що містить цільовий продукт реакції, звільняють від летких компонентів, наприклад випарюванням. Продукт реакції, якщо це необхідно, виділяють із залишку за допомогою підходящих методів виділення.

Дійсний винахід отже далі відноситься до способів одержання сполук загальної формули (II), де сполуку загальної формули (III), у якій R^1 і R^2 кожний має визначення, дане вище, перетворюють у присутності гідразину або похідного гідразину формули $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкіл})\text{NH}-\text{NH}_2$. Особливо, у цих цілях використовують метилгідразин.

Сполуки винаходу загальної формули (I) є переважно підходящими для синтезу великої кількості сполук, які становлять інтерес як активні інгредієнти, наприклад противогрибкові карбоксаміди.

Винахід отже далі відноситься до способу одержання амідів загальної формули (IV)



у якій

R^1 і R^4 кожний має визначення, дане вище;

R^5 обраний із групи, що включає C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галоалкіл, C_3 - C_8 -циклоалкіл, C_3 - C_8 -галоциклоалкіл, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -галоалкокси- C_1 - C_4 -алкіл;

R^6 обраний із групи, що включає водень, галоген, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкоксигрупу, C_1 - C_6 -алкілтіогрупу, C_1 - C_6 -галоалкіл, C_1 - C_6 -галоалкоксигрупу або C_1 - C_6 -галоалкілтіогрупу;

n означає 1, 2, 3 або 4;

R^7 обраний із групи, що включає C_1 - C_{20} -алкіл, C_2 - C_{20} -алкеніл, C_2 - C_{20} -алкініл, що може необов'язково бути заміщений комбінацією радикалів R^{ax} ,

де R^{ax} кожний незалежно обраний з галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, гідроксилу, меркаптогрупи, аміногрупи, карбоксилу, C_1 - C_6 -алкоксигрупи, C_2 - C_6 -алкенілоксигрупи, C_2 - C_6 -алкінілоксигрупи, C_1 - C_6 -галоалкоксигрупи, C_1 - C_6 -алкілтіогрупи, C_1 - C_6 -алкіламіногрупи, ді-(C_1 - C_6 -алкіл)аміногрупи, C_1 - C_6 -алкілсульфонілу, C_1 - C_6 -алкілсульфоксиду, формілу, C_1 - C_6 -алкілкарбонілу, C_1 - C_6 -алкоксикарбонілу, формілоксигрупи й C_1 - C_6 -алкілкарбонілоксигрупи;

C_3 - C_8 -циклоалкіл, C_4 - C_{14} -біциклоалкіл і феніл, які можуть необов'язково бути заміщені комбінацією 1, 2, 3, 4 або 5 радикалів R^{ax} ,

де R^{ax} кожний незалежно обраний з галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, гідроксилу, меркаптогрупи, аміногрупи, карбоксилу, C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_6 -галоалкілу, C_3 - C_6 -циклоалкілу, C_1 - C_6 -алкоксигрупи, C_2 - C_6 -алкенілоксигрупи, C_2 - C_6 -алкінілоксигрупи, C_1 - C_6 -галоалкоксигрупи, C_1 - C_6 -алкілтіогрупи, C_1 - C_6 -алкіламіногрупи, ді-(C_1 - C_6 -алкіл)аміногрупи, C_1 - C_6 -алкілсульфонілу, C_1 - C_6 -алкілсульфоксиду, формілу, C_1 - C_6 -алкілкарбонілу, C_1 - C_6 -алкоксикарбонілу, формілоксигрупи й C_1 - C_6 -алкілкарбонілоксигрупи; і

де принаймні одна фторметил-заміщена гетероциклічна сполука загальної формули (I) піддаватиметься хімічному перетворенню карбоксильної групи в амідну функцію.

Підходящі способи перетворення складних ефірів в аміді відомі в попередньому рівні техніки. Наприклад, складноефірна функція сполуки загальної формули (I) може бути перетворена за допомогою гідролізу у вільну карбонову кислоту або у відповідний карбоксилат аніон у присутності кислоти або основи, переважно в присутності основи. Карбонова кислота може далі взаємодіяти при підходящих умовах реакції з відповідним похідним аніліну безпосередньо даючи сполуки загальної формули (IV), або може, при необхідності, бути перетворена в більше реакційно-здатні сполуки перед взаємодією з похідним аніліну, наприклад у хлорангідрид. Залежно від обраного синтетичного

шляху, реакція сполучення похідного карбонової кислоти й похідного аніліну може, при необхідності, здійснюватися в присутності каталізаторів, конденсуючих засобів, речовин, що зв'язують кислоту й/або з відділенням води, наприклад за допомогою азеотропного відгону. Способи для цих цілей і для виділення цільового продукту загальної формули (IV) відомі в попередньому рівні техніки.

Одержання фторметил-заміщених гетероциклічних сполук буде проілюстровано надалі в цьому документі на підставі прикладів. Ці приклади виконують винятково мету ілюстрації й не повинні інтерпретуватися як обмеження.

Приклад 1: Одержання 2-метоксіетил-3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-ілкарбоксилата

1.1 2-метоксіетил-3-N,N-диметиламіноакрилат

До суспензії гідриду натрію (12.0 г, 0.30 моль) у сухому толуолі (100 мл) по краплях додавали 2-метоксіетанол (22.8 г, 0.30 моль) з такою швидкістю, щоб температура значно не перевищувала 30 °C (близько 30 хв.). Після закінчення виділення газу, реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 3 год. Реакційний розчин перемішували із сухим толуолом (20 мл) і 2-метоксіетилацетатом (47.9 г, 0.40 моль) і переносили в автоклав. Автоклав нагрівали до 60 °C при тиску CO 20 бар протягом 12 год. Після охолодження й зняття тиску, реакційну суміш перемішували знову з толуолом (20 мл) і додавали по краплях до гідрохлориду диметиламіну (24.8 г, 0.30 моль) у толуолі (100 мл) протягом 30 хв. Реакційну суміш перемішували протягом додаткових 3 год., кристалічний осад, що випав, відокремлювали фільтруванням і фільтрат звільняли від розчинника при зниженому тиску. Цільовий продукт реакції одержували після фракційної перегонки.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ =2.6-3.1 (s broad, 6H), 3.4 (d, 3H), 3.62 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 4.57 (d, 1H), 7.47 м. ч. (d, 1H).

1.2 2-метоксіетил-4,4-дихлор-2-(N,N-диметиламінометил)-ацетоацетат

2-Метоксіетил-3-N,N-диметиламіноакрилат (14 г, 0.08 моль) спочатку розчиняли в толуолі (200 мл) і прохолоджували до температури від 0 до 5 °C. Протягом 20 хв. по краплях додавали розчин дихлорацетилхлориду (12.0 г, 0.08 моль) у толуолі (20 мл). Потім до реакційного розчину по краплях повільно додавали водяний розчин NaOH (10 %, 0.08 моль) при температурі від 0 до 5 °C. Після перемішування при цій температурі протягом трьох годин, суміш нагрівали до кімнатної температури. Після того, як фази розділяться, водну фазу екстрагували толуолом (50 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (50 мл) і звільняли від летких компонентів на роторному випарнику. Одержували 23 г 2-метоксіетил-4,4-дихлор-2-(N,N-диметиламінометил)-ацетоацетат.

1.3 2-метоксіетил 3-дихлорметил-1-метил-1H-піразол-4-карбоксилат

Метилгідазин (3.8 г, 0.08 моль) спочатку розчиняли в сухому толуолі (90 мл) під азотом і прохолоджували до приблизно 0 °C. При цій температурі протягом $\frac{1}{2}$ години повільно додавали по краплях розчин 2-метоксіетил-4,4-дихлор-2-(N,N-

диметиламінометилен)-ацетоацетата (23 г, 0.08 моль) у сухому толуолі (90 мл). Після закінчення додавання, суміш перемішували при 0 °C протягом додаткових 3 годин і потім нагрівали до кімнатної температури. Після закінчення реакції, реакційний розчин промивали водою (100 мл). Промивну фазу екстрагували толуолом (100 мл); дві органічні фази поєднували й звільняли від летких компонентів при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (SiO₂, етилацетат:петролейний ефір, 1:1) і досліджували за допомогою GC контролю й ¹H ЯМР. Цільовий продукт одержували з виходом 7.7 г (0.03 моль) і чистотою 95.5 %.

CI-MS: m/e = 267 (M⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ=3.4 (s, 3H), 3.67 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.4 (t, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.9 м. ч. (s, 1H); ¹³C ЯМР (127 МГц, CDCl₃): δ=39.82 (CH₃), 58.93 (CH₃), 62.59 (CH),

63.51 (CH₂), 70.39 (CH₂), 110.19 (quart. C), 134.87 (CH), 151.39 (quart. C), 161.79 м.ч. (quart. C).

1.4 2-метоксіетил-3-дифторметил-1-метил-1H-піразол-4-іл-карбоксилат

2-Метоксіетил-3-дихлорметил-1-метил-1H-піразол-4-карбоксилат і трис-гідрофторид триетиламіну нагрівали при 145 °C при автогенному тиску (< 1 бар) в автоклаві протягом 10 год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розчиняли в дихлорметані, промивали водою й насиченим розчином NaCl, сушили над MgSO₄ і звільняли від летких компонентів при зниженому тиску. Цільовий продукт одержували з виходом 2.7 г (0.01 моль, 88 % від теорії). Чистоту визначали за допомогою ¹H ЯМР і вона становила близько 90 %.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ=3.4 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.4 (t, 2H), 7.12 (t, 1H, ¹⁹F ²J coupling=74 Гц), 7.95 м. ч. (s, 1H).