



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.27

(51) Int. Cl. C07D 301/02 (2006.01)

(21) Номер заявки
201990524

(22) Дата подачи заявки
2013.12.18

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ ТРИАЗОЛОВ

(31) 13150663.6; 13195331.7; 13196978.4

(32) 2013.01.09; 2013.12.02; 2013.12.12

(33) EP

(43) 2019.07.31

(62) 201500738; 2013.12.18

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БАСФ АГРО Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:
Цирке Томас, Гебхардт Йоахим,
Шефер Петер (DE), Фогельбахер Уве
Йозеф (умер), Ракк Михаэль, Ломанн
Ян Клас (DE)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Веселицкая И.А.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(56) GUAN-PING YU, LIANG-ZHONG XU, XU YI,
WEN-ZHAO BI, QI ZHU, ZHI-WEI ZHAI: "Synthesis
and fungicidal evaluation of 2-arylphenyl ether-3-(1H-1,2,4-
triazol-1-yl)propan-2-ol derivatives", J. AGRIC. FOOD
CHEM., vol. 2009, no. 57, 7 May 2009 (2009-05-07), pages
4854-4860, XP002701515, Schemes 2, 3; compounds IV-2,
IV-3, page 4855, right col, 2nd par.; scheme 2

PAUL MOSSET, RENE GREE:
"Trimethylsulfonium methylsulfate, a simple and efficient
epoxidizing agent", SYNTHETIC COMMUNICATIONS:

AN INTERNATIONAL JOURNAL FOR RAPID
COMMUNICATION OF SYNTHETIC ORGANIC
CHEMISTRY, TAYLOR & FRANCIS INC,
PHILADELPHIA, PA; US, vol. 15, no. 8, 1 January
1985 (1985-01-01), pages 749-758, XP009168562, ISSN:
0039-7911, the whole document

A.A. AFONKIN, M.L. KOSTRIKIN, A.E.
SHUMEIKO, A.F. POPOV: "Synthesis of some electron-
rich aryl(hetaryl)oxiranes under phase-transfer and
homogeneous conditions", RUSSIAN JOURNAL OF
ORGANIC CHEMISTRY, vol. 44, no. 12, 2008, pages
1776-1779, XP002701516, Scheme 1; page 1779, General
procedure

DE-A1-3733755

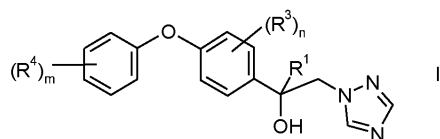
JULIE FORRESTER, RAY V.H. JONES, PETER
N. PRESTON, ELIZABETH S.C. SIMPSON: "Generation
of trimethylsulfonium cation from dimethyl sulfoxide
and dimethyl sulfate: implications for the synthesis of
epoxides from aldehydes and ketones", J. CHEM. SOC.
PERKIN TRANS. 1, vol. 1995, 1995, pages 2289-2291,
XP002701517, Preparation of compounds 4a, 4b

A.V. KUZENKOV: "Synthesis of substituted
2-azolyl-1-pyridylethan-1-ols", CHEMISTRY OF
HETEROCYCLIC COMPOUNDS, vol. 39, no. 11, 2003,
pages 1492-1495, XP002701518, Scheme 1; compound 1,
scheme 1, page 1495, prep. of 1-Phenyl-1-(2-pyridyl)-2-
(1,2,4-triazol-1-yl)ethanol

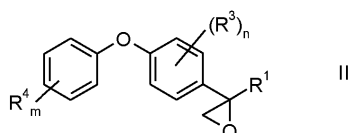
EP-A2-0113640

BRIDGET D. BRANDES, ERIC N. JACOBSEN:
"Synthesis of enantiopure 3-chlorostyrene oxide via
an asymmetric epoxidation-hydrolytic kinetic resolution
sequence", TETRAHEDRON: ASYMMETRY, vol. 8, no.
23, 1997, pages 3927-3933, XP002701519, Scheme I; page
3930: preparation of racemic I
WO-A1-02085891

(57) Изобретение относится к способу получения триазольного соединения формулы I



из оксирана формулы II



Настоящее изобретение относится к способу обеспечения триазольных соединений по реакции замещенных оксиранов с 1Н-1,2,4-триазолом в основных условиях.

Замещенные оксираны, являются ценными промежуточными соединениями для синтеза триазольных соединений, обладающих пестицидным, в частности, фунгицидным действием. Триазольные соединения, которые доступны через оксирановое промежуточное соединение, например, описаны в документах WO 2013/010862 (PCT/EP 2012/063526), WO 2013/010894 (PCT/EP 2012/063635), WO 2013/010885 (PCT/EP 2012/063620), WO 2013/024076 (PCT/EP 2012/065835), WO 2013/024075 (PCT/EP 2012/065834), WO 2013/024082 (PCT/EP 2012/065850), WO 2013/024077 (PCT/EP 2012/065836), WO 2013/024081 (PCT/EP 2012/065848), WO 2013/024080 (PCT/EP 2012/065847), WO 2013/024083 (PCT/EP 2012/065852) и EP 2559688 (EP 11177556.5), которые направлены на особые фунгицидные замещенные 2-[2-галоген-4-феноксифенил]-1-[1,2,4]триазол-1-илэтанольные соединения. WO 2013/007767 (PCT/EP 2012/063626) направлен на фунгицидные замещенные 2-[2-галогеналкил-4-феноксифенил]-1-[1,2,4]триазол-1-илэтанольные соединения, которые также можно синтезировать через соответствующее оксирановое промежуточное соединение. Общим способом синтеза оксиранов из карбонильных соединений, таких как альдегиды и кетоны, является реакция с йодидом триметилсульфония в присутствии основания (JACS 1965, 87, p. 1353 и далее). Этот реагент является очень дорогим и непригоден для промышленных масштабов. Альтернативным реагентом является метилсульфат триметилсульфония, который можно получить из диметилсульфида и диметилсульфата (Heterocycles 8, 1977, p. 397 и далее). Тем не менее, этот реагент (температура плавления от 100 до 104°C) является очень гигроскопичным и трудным для обращения в твердой форме (Synth. Communications, 15, 1985, p. 753). Например, точное дозирование указанного реагента возможно только при исключении влажности воздуха. В J. Agric. Food Chem. 2009, 57, 4854-4860 определенные производные 2-арилфенил-(простой эфир)-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола синтезируют через оксиран.

Synthetic Communications 15, 1985, p. 749 и далее в общем описывает реакцию метилсульфата триметилсульфония с альдегидами и кетонами с применением 50% раствора NaOH. Тем не менее отмечается, что удовлетворительного выхода можно достичь не с каждым кетоном или альдегидом, в частности, подвергают реакции альдегиды, которые более реакционноспособны. В соответствии с данным документом в качестве основания для реакции применяют NaOH и большие количества воды, так как основание добавляют в виде 50% водного раствора. Кроме того, в способе применяют большой избыток основания и предпочтительно метиленхлорид, что не пригодно для промышленного способа, а также из-за экологических проблем.

А.А. Afonkin et al. в Russian Journal of Organic Chemistry, vol. 44, No. 12, 2008, p. 1776-1779 раскрывает синтез некоторых богатых электронами арил(гетероарил)оксиранов как в условиях межфазного переноса, так и в гомогенных условиях при применении метилсульфата триметилсульфония в качестве реагента. В данной ссылке альдегиды в реакции описываются в общем более реакционноспособными, чем кетоны. NaOH применяют в виде 50% водного раствора, т.е. присутствуют высокие количества воды.

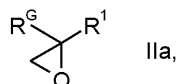
DE 3733755 направлен на способ получения 2-(4-хлорфенилэтил)-2-трет-бутилоксирана из соответствующего кетона с применением метилсульфата триметилсульфония в присутствии гидроксида калия, диметилсульфида и воды. В соответствии с данным документом количество воды, присутствующей в реакционной смеси, должно находиться между 1,0 и 1,5 моль на 1 моль кетона, в противном случае выходы недостаточно высоки. Такие ограниченные количества воды тем не менее неблагоприятны для промышленного способа.

Следовательно, способы, известные из литературы, иногда не пригодны для эффективного синтеза замещенных оксиранов, так как выход является недостаточным и/или реакционные условия и параметры, такие как содержание воды и/или отношения реагентов и ингредиентов друг к другу, не пригодны для масштабов, повышенных до промышленно релевантных количеств. В частности, так как некоторые оксираны являются ценными промежуточными продуктами для синтеза триазольных соединений с перспективной фунгицидной активностью, существует постоянная потребность в улучшенных способах, которые делают такие промежуточные продукты и целевые соединения легкодоступными.

Цель настоящего изобретения заключалась в оптимизации синтеза триазольных активных соединений с использованием указанных оксиранов.

В настоящее время неожиданно был обнаружен высокоэффективный синтез для превращения особых соединений, содержащих оксогруппу, в оксираны, которые полезны в качестве промежуточных продуктов в синтезе определенных пестицидных триазольных соединений.

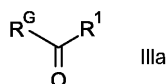
Способ получения соединений формулы IIa



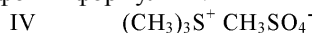
в которой R^G означает необязательно замещенный арил или гетероарил и R¹ является таким, как определено ниже;

включающий следующую стадию:

(i) реакция оксосоединения формулы IIIa



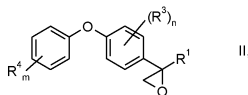
с метилсульфатом триметилсульфония формулы IV



в водном растворе в присутствии основания.

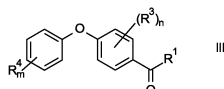
В частности, соединение IIa является оксирановым соединением II и соединение IIIa является оксосоединением III.

Способ получения соединений II

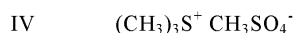


включает следующую стадию:

(i) реакция оксосоединения формулы III



с метилсульфатом триметилсульфония формулы IV



в водном растворе в присутствии KOH, где применяют от 1 до 4, предпочтительно от более 1,5 до 4 экв. воды относительно 1 экв. соединения III, где переменные R^1 , R^3 , R^4 , n и m принимают следующие значения:

R^1 выбирают из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, C_3 - C_8 -циклоалкила, C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_6 -алкила, фенила, фенил- C_1 - C_4 -алкила, фенил- C_2 - C_4 -алкенила или фенил- C_2 - C_4 -алкинила;

где алифатические фрагменты радикала R^1 дополнительно не замещены или несут одну, две, три или вплоть до максимально возможного числа одинаковых или разных групп R^{12a} , которые независимо выбирают из R^{12a} галогена, OH, CN, нитро, C_1 - C_4 -алкокси, C_3 - C_8 -циклоалкила, C_3 - C_8 -галогенциклоалкила и C_1 - C_4 -галогеналкокси;

где циклоалкильные и/или фенильные фрагменты радикала R^1 дополнительно не замещены или несут одну, две, три, четыре, пять или вплоть до максимального числа одинаковых или разных групп R^{12b} , которые независимо выбирают из R^{12b} галогена, OH, CN, нитро, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_3 - C_8 -циклоалкила, C_3 - C_8 -галогенциклоалкила и C_1 - C_4 -галогеналкокси;

R^3 независимо выбирают из галогена, CN, NO_2 , OH, SH, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, C_3 - C_8 -циклоалкила, C_3 - C_8 -циклоалкилокси, NH_2 , $\text{NH}(C_1$ - C_4 -алкила), $\text{N}(C_1$ - C_4 -алкила) $_2$, $\text{NH}(C_3$ - C_6 -циклоалкила), $\text{N}(C_3$ - C_6 -циклоалкила) $_2$, $\text{S}(\text{O})_p(C_1$ - C_4 -алкила), $\text{C}(=\text{O})(C_1$ - C_4 -алкила), $\text{C}(=\text{O})(\text{OH})$, $\text{C}(=\text{O})(\text{O}-C_1$ - C_4 -алкила), $\text{C}(=\text{O})(\text{NH}(C_1$ - C_4 -алкила)), $\text{C}(=\text{O})(\text{N}(C_1$ - C_4 -алкила) $_2$), $\text{C}(=\text{O})(\text{NH}(C_3$ - C_6 -циклоалкила)) и $\text{C}(=\text{O})(\text{N}(C_3$ - C_6 -циклоалкила) $_2$); где каждый из R^3 не замещен или дополнительно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^{3a} ; где p принимает значение 0, 1 или 2;

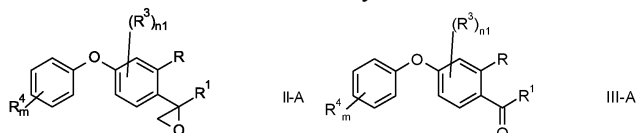
R^{3a} независимо выбирают из галогена, CN, NO_2 , OH, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_3 - C_8 -циклоалкила, C_3 - C_8 -галогенциклоалкила, C_1 - C_4 -алкокси и C_1 - C_4 -галогеналкокси;

R^4 независимо выбирают из заместителей согласно определению для R^3 , где указанный R^4 не замещен или дополнительно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^{4a} , где каждый R^{4a} независимо выбирают из заместителей согласно определению для R^{3a} ;

n принимает значение 0, 1, 2, 3 или 4; и

m принимает значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

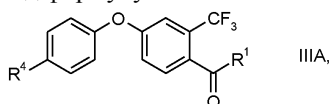
Более конкретно, соединения II и III являются следующими:



где R выбирают из галогена и $(C_1$ - C_2)галогеналкила, в частности Cl, Br, F или CF_3 , в частности Cl или CF_3 ;

R^1 , R^3 , R^4 и m являются такими, как определено и предпочтительно определено в данном описании; $n1$ принимает значение 0, 1, 2 или 3.

Соединения формулы III имеют под формулу IIIA



в которой R¹ означает C₁-C₆-алкил или C₃-C₈-циклоалкил и R⁴ означает F или Cl.

R¹ означает C₁-C₆-алкил, в частности C₁-C₄-алкил, в частности, выбирают из CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, CH(CH₃)₂, n-бутила, изобутила и трет-бутила, более предпочтительно выбирают из CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂ и C(CH₃)₃.

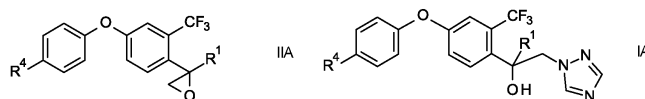
R¹ означает C₃-C₈-циклоалкил, в частности C₃-C₆-циклоалкил, такой как C₃H₅ (циклопропил), C₄H₇ (циклобутил), циклопентил или циклогексил.

R¹ означает C₃H₅ (циклопропил) или C₄H₇ (циклобутил).

R⁴ означает F или Cl, в частности Cl.

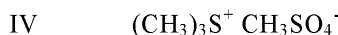
В частности, R¹ выбирают из CH₃, CH(CH₃)₂ и циклопропила и R⁴ означает Cl.

Этот вариант относится к формулам II и I соответственно:



с указанными выше значениями R¹ и R⁴.

На стадии способа (i) оксосоединение формулы III подвергают реакции с метилсульфатом триметилсульфония формулы IV



в водном растворе в присутствии основания.

Предпочтительно в способе применяют от 1 до 4 экв., в частности от 1,2 до 3,5 экв., в особенности от 1,5 до 3,3 экв., воды относительно 1 экв. соединения III. Может быть благоприятным, если присутствует более 1,5 экв. воды, в частности от более 1,5 до 4 экв. воды, в особенности от более 1,5 до 3,5 экв. воды, еще более предпочтительно от более 1,5 до 2,5 экв. воды на 1 моль соединения III. В частности, могут оказаться благоприятными отношения от 1,6 до 3,8, в особенности от 1,7 до 3,3 экв., в особенности от 1,8 до 2,8 или от 1,9 до 2,5 экв. воды на 1 моль соединения III.

Реагент IV предпочтительно применяют в количестве от 1,1 до 2,5, в частности от 1,2 до 2, в особенности от 1,3 до 1,6 экв. IV на 1 экв. (моль) соединения III.

В общем реагент формулы IV можно получить из диметилсульфида и диметилсульфата. Реагент IV получают *in situ* путем добавления диметилсульфата к реакционной смеси, содержащей диметилсульфид. Диметилсульфид обычно применяют в избытке.

В качестве реагента IV предпочтительно применяют водный раствор метилсульфата триметилсульфония III, содержащий от 33 до 37 мас.%, предпочтительно от 34 до 36 мас.%, в частности от 34 до 35,3 мас.%, также в особенности от 34,3 до 35,9 мас.% катиона триметилсульфония.

В частности, раствор реагента IV содержит от 33 до 37 мас.%, предпочтительно от 34 до 36 мас.%, в особенности от 34 до 35,3 мас.%, также в особенности от 34,3 до 35,9 мас.% катиона триметилсульфония. Соответственно, количество метилсульфата триметилсульфония в данном реагенте, измеренное как совокупность катионов триметилсульфония и анионов метилсульфата, составляет приблизительно от 80 до 90 мас.%, предпочтительно приблизительно от 83 до 88 мас.%, в частности приблизительно от 83 до 86 мас.%. Количественное определение, например, можно выполнить с помощью количественной ЯМР-спектроскопии.

Вязкость водного раствора реагента IV является относительно низкой. Растворы стабильны при комнатной температуре, в частности при 25°C, и могут храниться в течение более длительного времени. В частности, раствор реагента не кристаллизуется во время хранения в течение более длительного времени, такого как несколько недель, например вплоть до 12 недель, при температурах от 10 до 25°C.

Реагент можно получить путем добавления диметилсульфата к воде и диметилсульфиду. Диметилсульфид обычно применяют в избытке, обычно от 2 до 8, более предпочтительно от 4 до 6, в частности от 4,5 до 5,5, экв..

При получении водного раствора реагента IV предпочтительно применяют от 1,3 до 2,2 экв., более предпочтительно от 1,45 до 2,0 экв. воды относительно диметилсульфата.

Температура реакционной смеси при добавлении диметилсульфата предпочтительно является комнатной, в частности составляет от 25 до 40°C.

Водный реагент отделяется в виде нижней фазы и может быть использован далее как таковой.

Как следует из уровня техники, не удалось обеспечить стабильные водные растворы реагента IV, которые можно применять в способе синтеза оксиданов из соединений, содержащих оксогруппу. В данное время неожиданно было обнаружено, что стабильный водный раствор реагента IV можно обеспечить в том случае, если поддерживать содержание воды в особых диапазонах согласно вышеприведенному определению, относительно диметилсульфата.

Применение водного раствора реагента IV также очень эффективно в условиях реакций повышенных масштабов, поскольку он стабилен и поскольку он содержит определенное количество реагента, так что реагент IV можно легко и точно дозировать в реакционную смесь.

Основание, применяемое на стадии (i), предпочтительно выбирают из KOH и NaOH. В предпочтительном варианте осуществления применяют KOH, и, в частности, его применяют в твердой форме,

предпочтительно в виде твердых пеллет, чешуек, микрогранул и/или порошка. Является предпочтительным, если применяют по меньшей мере 3 экв. основания, предпочтительно по меньшей мере 3,2 экв., в особенности по меньшей мере 3,4 экв. на 1 экв. соединения III. Может быть предпочтительным, если количество основания составляет от 3 до 6 экв., в частности от 3 до 5 экв. на 1 моль соединения III.

Основание, в частности твердый КОН, применяют таким образом, что поддерживают требуемый согласно изобретению диапазон содержания воды, присутствующей в реакционной смеси. Следовательно, во время реакции некоторое количество основания растворено в реакционном растворе, а некоторое количество все еще присутствует в твердой форме.

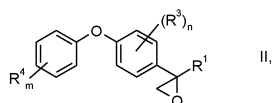
В качестве растворителя на стадии (i) также применяют диметилсульфид. Также применяют дополнительный растворитель. В частности, является пригодным апротонный органический растворитель, такой как, например, простой диэтиловый эфир, простой метил-трет-бутиловый эфир, хлорбензол, ксилол или толуол.

Реакционную температуру на стадии (i) предпочтительно поддерживают на уровне максимум 50°C, в частности максимум 45, более предпочтительно максимум 40°C. Обычно также предпочтительной является реакционная температура по меньшей мере 20°C, в частности по меньшей мере комнатная температура, в частности по меньшей мере 25°C. В дополнительном варианте осуществления температура составляет по меньшей мере 30°C. Может быть предпочтительным, если температура составляет по меньшей мере 35°C.

Оксираны формулы II можно получить с высокими выходами. Предпочтительно выходы составляют по меньшей мере 60%, более предпочтительно 70 %, еще более предпочтительно по меньшей мере 75%, еще более предпочтительно по меньшей мере 80%.

Порядок добавления реагентов к реакционной смеси варьируется. В одном варианте осуществления сначала к раствору соединения III и растворителю добавляют основание и затем добавляют реагент IV. В соответствии с другим вариантом осуществления сначала к раствору соединения III добавляют реагент IV и затем добавляют основание. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления к основанию добавляют раствор соединения III и реагент IV одновременно. В последнем варианте осуществления основание предпочтительно суспендируют в достаточном количестве растворителя и перемешивают во время добавления реагентов.

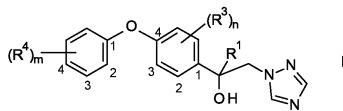
Оксиран формулы II



полученный согласно способу (стадия (i),) можно далее превратить в триазол формулы I.

Следовательно, способ включает следующую стадию:

(ii) реакция оксирана формулы II с 1H-1,2,4-триазолом и неорганическим основанием, которая приводит к соединениям формулы I



где R¹ выбирают из C₁-C₆-алкила или C₃-C₈-циклоалкила;

R³ независимо выбирают из галогена, CN, NO₂, OH, SH, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, C₃-C₈-циклоалкила, C₃-C₈-циклоалкилокси, NH₂, NH(C₁-C₄-алкила), N(C₁-C₄-алкила)₂, NH(C₃-C₆-циклоалкила), N(C₃-C₆-циклоалкила)₂, S(O)_p(C₁-C₄-алкила), C(=O)(C₁-C₄-алкила), C(=O)(OH), C(=O)(O-C₁-C₄-алкила), C(=O)(NH(C₁-C₄-алкила)), C(=O)(N(C₁-C₄-алкила)₂), C(=O)(NH(C₃-C₆-циклоалкила)) и C(=O)-(N(C₃-C₆-циклоалкила)₂), где p принимает значение 0, 1 или 2;

каждый из R³ не замещен или дополнительно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^{3a}, где R^{3a} независимо выбирают из галогена, CN, NO₂, OH, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₃-C₈-циклоалкила, C₃-C₈-галогенциклоалкила, C₁-C₄-алкокси и C₁-C₄-галогеналкокси;

R⁴ независимо выбирают из заместителей согласно определению для R³, где указанный R⁴ не замещен или дополнительно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^{4a}, где каждый R^{4a} независимо выбирают из заместителей согласно определению для R^{3a};

n принимает значение 0, 1, 2, 3 или 4;

m принимает значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

На стадии (ii) оксиран подвергают реакции с 1H-1,2,4-триазолом и неорганическим основанием.

Неорганическое основание, применяемое на стадии (ii), предпочтительно выбирают из NaOH, КОН, Na₂CO₃ и K₂CO₃, в частности из NaOH и КОН. В соответствии с одним вариантом осуществления применяют NaOH. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления применяют КОН.

В соответствии с особым вариантом осуществления в качестве основания применяют натриевую соль 1H-1,2,4-триазола, где указанную натриевую соль получают, применяя триазол и основание, пред-

почтительно выбранное из NaOH, NaN и Na-алкоголятов. См. также DE 3042302.

Количество основания, применяемого на стадии (ii), предпочтительно является равным или меньшим 1 экв., в частности меньшим 1 экв., более предпочтительно является равным или меньшим 0,8 экв., еще более предпочтительно является равным или меньшим 0,6 экв. на 1 экв. соединения II. Также предпочтительными являются количества основания, которые являются равными или меньшими 0,4 экв., в частности равными или меньшими 0,2 экв., особенно равными или меньшим 0,1 экв. на 1 экв. соединения II. Предпочтительно применяют по меньшей мере 0,1 экв., более предпочтительно по меньшей мере 0,2 экв., в частности по меньшей мере 0,3 экв., в частности по меньшей мере 0,4 экв. основания на 1 экв. соединения II.

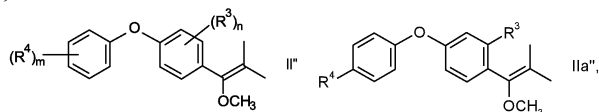
Было обнаружено, что более высокие выходы соединений I могут быть достигнуты при применении менее 1 экв. основания относительно соединения II. В особых вариантах осуществления изобретения в качестве основания применяют NaOH предпочтительно в указанном выше количестве, в частности в количестве от 0,1 до 0,55 экв. относительно оксирана формулы II.

С целью предпочтительного сокращения времени реакций являются подходящими температуры по меньшей мере 100°C, более предпочтительно по меньшей мере 110°C, в частности по меньшей мере 120°C. Также одним из вариантов осуществления является нагревание реакционной смеси в емкости с обратным холодильником. Предпочтительно реакционная температура не превышает 150°C, в частности не превышает 140°C. В особенности реакцию проводят при температуре от 120 до 140°C.

Количество 1H-1,2,4-триазола, применяемого на стадии (ii), обычно составляет по меньшей мере 1 экв. на 1 моль оксирана II. В соответствии с одним вариантом осуществления 1H-1,2,4-триазол применяют в избытке относительно оксирана II. Предпочтительные количества составляют от более 1 до 2 экв., более предпочтительно от более 1 до 1,8 экв., еще более предпочтительно от более 1 до 1,6 экв. В основном по экономической причине может быть предпочтительным применение по меньшей мере 1,1 экв., особенно от 1,15 до 1,5 экв. триазола по отношению к оксирану II.

Растворитель, используемый на стадии (ii), предпочтительно выбирают из диметилформаида, диметилацетаида, N-метилпирролидона. Наиболее предпочтительным является диметилформаид.

Одним побочным продуктом, который может образоваться, если R¹ означает изопропил, является следующее соединение II'', в частности IIa'':

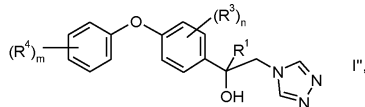


где R³, R⁴, n и m определены выше.

В частности, в формуле IIa'' R³ означает CF₃ или Cl и R⁴ означает Cl.

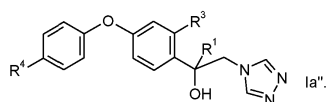
В соответствии с условиями реакции образование побочного продукта можно подавить или избежать и получить более высокие выходы.

Обычно одним дополнительным нежелательным побочным продуктом синтеза соединений I, который может встречаться в нежелательных количествах, является симметричный триазол I'', который образуется вместе с целевым триазолом формулы I, иногда с большим избытком по сравнению с целевым соединением I, что приводит, следовательно, к более низким выходам целевого продукта формулы I



где R¹, R³, R⁴, n и m определены выше.

В частности Ia'' может встречаться, когда R³ означает CF₃ или Cl, R⁴ означает Cl и R¹ является таим, как определено и предпочтительно определено в данном описании:



Особые побочные продукты Ia'', которые могут образоваться во время осуществления способа согласно изобретению, в зависимости от заместителей в реагентах, сведены в табл. S1. Каждая строка из строк S1-1 - S1-320 табл. S1 соответствует побочному продукту Ia'', содержащему заместители, заданные в соответствующей строке.

Таблица S1

Г' №	R ⁴	R ³	R ¹
S1-1	Cl	CF ₃	H
S1-2	Cl	CF ₃	CH ₃
S1-3	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃
S1-4	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
S1-5	Cl	CF ₃	CH(CH ₃) ₂
S1-6	Cl	CF ₃	C(CH ₃) ₃
S1-7	Cl	CF ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
S1-8	Cl	CF ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
S1-9	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
S1-10	Cl	CF ₃	CF ₃
S1-11	Cl	CF ₃	CHF ₂
S1-12	Cl	CF ₃	CH ₂ F
S1-13	Cl	CF ₃	CHCl ₂
S1-14	Cl	CF ₃	CH ₂ Cl
S1-15	Cl	CF ₃	CH ₂ OH
S1-16	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OH
S1-17	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
S1-18	Cl	CF ₃	CH(CH ₃)CH ₂ OH
S1-19	Cl	CF ₃	CH ₂ CH(CH ₃)OH
S1-20	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
S1-21	Cl	CF ₃	CH(CH ₃)CN
S1-22	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CN
S1-23	Cl	CF ₃	CH ₂ CN
S1-24	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CN
S1-25	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN
S1-26	Cl	CF ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CN
S1-27	Cl	CF ₃	CH ₂ CH(CH ₃)CN
S1-28	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN
S1-29	Cl	CF ₃	CH ₂ OCH ₃
S1-30	Cl	CF ₃	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
S1-31	Cl	CF ₃	CH(CH ₃)OCH ₃
S1-32	Cl	CF ₃	CH(CH ₃)OCH ₂ CH ₃
S1-33	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃
S1-34	Cl	CF ₃	CH ₂ OCF ₃
S1-35	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCF ₃
S1-36	Cl	CF ₃	CH ₂ OCCL ₃
S1-37	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCCL ₃
S1-38	Cl	CF ₃	CH=CH ₂
S1-39	Cl	CF ₃	CH ₂ CH=CH ₂
S1-40	Cl	CF ₃	CH ₂ CH=CHCH ₃
S1-41	Cl	CF ₃	CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂
S1-42	Cl	CF ₃	CH ₂ C(CH ₃)=CHCH ₃
S1-43	Cl	CF ₃	CH ₂ C(CH ₃)=C(CH ₃) ₂
S1-44	Cl	CF ₃	CH=CHCH ₃
S1-45	Cl	CF ₃	C(CH ₃)=CH ₂
S1-46	Cl	CF ₃	CH=C(CH ₃) ₂
S1-47	Cl	CF ₃	C(CH ₃)=C(CH ₃) ₂
S1-48	Cl	CF ₃	C(CH ₃)=CH(CH ₃)
S1-49	Cl	CF ₃	C(Cl)=CH ₂
S1-50	Cl	CF ₃	C(H)=CHCl
S1-51	Cl	CF ₃	C(Cl)=CHCl
S1-52	Cl	CF ₃	CH=CCL ₂
S1-53	Cl	CF ₃	C(Cl)=CCl ₂
S1-54	Cl	CF ₃	C(H)=CH(F)
S1-55	Cl	CF ₃	C(H)=CF ₂
S1-56	Cl	CF ₃	C(F)=CF ₂
S1-57	Cl	CF ₃	C(F)=CHF
S1-58	Cl	CF ₃	CH=CHCH ₂ OH
S1-59	Cl	CF ₃	CH=CHOCH ₃
S1-60	Cl	CF ₃	CH=CHCH ₂ OCH ₃
S1-61	Cl	CF ₃	CH=CHCH ₂ OCF ₃
S1-62	Cl	CF ₃	CH=CHCH ₂ OCCL ₃
S1-63	Cl	CF ₃	CH=CH(C ₃ H ₅)
S1-64	Cl	CF ₃	CH=CH(C ₄ H ₇)
S1-65	Cl	CF ₃	CH=CH(1-Cl-C ₃ H ₄)
S1-66	Cl	CF ₃	CH=CH(1-F-C ₃ H ₄)
S1-67	Cl	CF ₃	CH=CH(1-Cl-C ₄ H ₆)
S1-68	Cl	CF ₃	CH=CH(1-F-C ₄ H ₆)

S1-69	Cl	CF ₃	C≡CH
S1-70	Cl	CF ₃	C≡CCH ₃
S1-71	Cl	CF ₃	CH ₂ C≡CCH ₃
S1-72	Cl	CF ₃	CH ₂ C≡CH
S1-73	Cl	CF ₃	CH ₂ C≡CCH ₂ CH ₃
S1-74	Cl	CF ₃	C≡CCH(CH ₃) ₂
S1-75	Cl	CF ₃	C≡CC(CH ₃) ₃
S1-76	Cl	CF ₃	C≡C(C ₃ H ₅)
S1-77	Cl	CF ₃	C≡C(C ₄ H ₇)
S1-78	Cl	CF ₃	C≡C(1-Cl-C ₃ H ₄)
S1-79	Cl	CF ₃	C≡C(1-Cl-C ₄ H ₆)
S1-80	Cl	CF ₃	C≡CCl
S1-81	Cl	CF ₃	C≡CBr
S1-82	Cl	CF ₃	C≡C-I
S1-83	Cl	CF ₃	CH ₂ C≡CCl
S1-84	Cl	CF ₃	CH ₂ C≡CBr
S1-85	Cl	CF ₃	CH ₂ C≡C-I
S1-86	Cl	CF ₃	C≡CCH ₂ OCH ₃
S1-87	Cl	CF ₃	C≡CCH(OH)CH ₃
S1-88	Cl	CF ₃	C≡CCH(OCH ₃)CH ₃
S1-89	Cl	CF ₃	C≡COCH ₃
S1-90	Cl	CF ₃	CH ₂ C≡COCH ₃
S1-91	Cl	CF ₃	C≡CCH ₂ OCCl ₃
S1-92	Cl	CF ₃	C≡CCH ₂ OCF ₃
S1-93	Cl	CF ₃	C≡CCH ₂ (C ₃ H ₅)
S1-94	Cl	CF ₃	C≡CCH ₂ (C ₄ H ₇)
S1-95	Cl	CF ₃	C≡C(1-Cl-C ₃ H ₄)
S1-96	Cl	CF ₃	C≡C(1-F-C ₃ H ₄)
S1-97	Cl	CF ₃	C≡C(1-Cl-C ₄ H ₆)
S1-98	Cl	CF ₃	C≡C(1-F-C ₄ H ₆)
S1-99	Cl	CF ₃	C ₃ H ₅ (циклопропил)
S1-100	Cl	CF ₃	C ₄ H ₇ (циклобутил)
S1-101	Cl	CF ₃	C ₅ H ₉ (циклопентил)
S1-102	Cl	CF ₃	циклогексил
S1-103	Cl	CF ₃	CH(CH ₃)-C ₃ H ₅ (CH(CH ₃)- циклопропил)
S1-104	Cl	CF ₃	CH ₂ -C ₃ H ₅ (CH ₂ - циклопропил)
S1-105	Cl	CF ₃	1-(Cl)-циклопропил
S1-106	Cl	CF ₃	1-(F)-циклопропил
S1-107	Cl	CF ₃	1-(CH ₃)- циклопропил
S1-108	Cl	CF ₃	1-(CN)-циклопропил
S1-109	Cl	CF ₃	2-(Cl)-циклопропил
S1-110	Cl	CF ₃	2-(F)-циклопропил

S1-111	Cl	CF ₃	1-(Cl)-циклобутил
S1-112	Cl	CF ₃	1-(F)-циклобутил
S1-113	Cl	CF ₃	2-(Cl)-циклобутил
S1-114	Cl	CF ₃	3-(Cl)-циклобутил
S1-115	Cl	CF ₃	2-(F)-циклобутил
S1-116	Cl	CF ₃	3-(F)-циклобутил
S1-117	Cl	CF ₃	3,3-Cl ₂ -циклобутил
S1-118	Cl	CF ₃	3,3-F ₂ -циклобутил
S1-119	Cl	CF ₃	2-(CH ₃)- циклопропил
S1-120	Cl	CF ₃	1-(CH ₃)-циклобутил
S1-121	Cl	Cl	2-(CH ₃)-циклобутил
S1-122	Cl	Cl	3-(CH ₃)-циклобутил
S1-123	Cl	Cl	3,3-(CH ₃) ₂ - циклобутил
S1-124	Cl	Cl	2-(CN)-циклопропил
S1-125	Cl	Cl	1-циклопропил- циклопропил
S1-126	Cl	Cl	2-циклопропил- циклопропил
S1-127	Cl	Cl	CH(CH ₃)(циклобути л)
S1-128	Cl	Cl	CH ₂ -(циклобутил)
S1-129	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ - (циклопропил)
S1-130	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ - (циклобутил)
S1-131	Cl	Cl	CH ₂ -(1-Cl- циклопропил)
S1-132	Cl	Cl	CH ₂ -(1-F- циклопропил)
S1-133	Cl	Cl	CH ₂ -(1-Cl- циклобутил)
S1-134	Cl	Cl	CH ₂ -(1-F- циклобутил)
S1-135	Cl	Cl	CHCH ₃ -(1-Cl- циклопропил)
S1-136	Cl	Cl	C(CH ₃) ₂ -(1-F- циклопропил)
S1-137	Cl	Cl	C ₆ H ₅
S1-138	Cl	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄
S1-139	Cl	Cl	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄
S1-140	Cl	Cl	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
S1-141	Cl	Cl	4-F-C ₆ H ₄
S1-142	Cl	Cl	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃
S1-143	Cl	Cl	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
S1-144	Cl	Cl	2-CH ₃ -C ₆ H ₄
S1-145	Cl	Cl	2-CF ₃ -C ₆ H ₄

037646

S1-146	Cl	Cl	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
S1-147	Cl	Cl	4-CF ₃ -C ₆ H ₄
S1-148	Cl	Cl	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄
S1-149	Cl	Cl	2-OCF ₃ -C ₆ H ₄
S1-150	Cl	Cl	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄
S1-151	Cl	Cl	4-OCF ₃ -C ₆ H ₄
S1-152	Cl	Cl	2,4,6-F ₃ -C ₆ H ₂
S1-153	Cl	Cl	2,4,6-Cl ₃ -C ₆ H ₂
S1-154	Cl	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅
S1-155	Cl	Cl	CH ₂ -(4-Cl)-C ₆ H ₄
S1-156	Cl	Cl	CH ₂ -(4-CH ₃)-C ₆ H ₄
S1-157	Cl	Cl	CH ₂ -(4-OCH ₃)-C ₆ H ₄
S1-158	Cl	Cl	CH ₂ -(4-F)-C ₆ H ₄
S1-159	Cl	Cl	CH ₂ -(2,4-Cl ₂)-C ₆ H ₃
S1-160	Cl	Cl	CH ₂ -(2,4-F ₂)-C ₆ H ₃
S1-161	Cl	Cl	H
S1-162	Cl	Cl	CH ₃
S1-163	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
S1-164	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃
S1-165	Cl	Cl	CH(CH ₃) ₂
S1-166	Cl	Cl	C(CH ₃) ₃
S1-167	Cl	Cl	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
S1-168	Cl	Cl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
S1-169	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
S1-170	Cl	Cl	CF ₃
S1-171	Cl	Cl	CHF ₂
S1-172	Cl	Cl	CH ₂ F
S1-173	Cl	Cl	CHCl ₂
S1-174	Cl	Cl	CH ₂ Cl
S1-175	Cl	Cl	CH ₂ OH
S1-176	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
S1-177	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
S1-178	Cl	Cl	CH(CH ₃)CH ₂ OH
S1-179	Cl	Cl	CH ₂ CH(CH ₃)OH
S1-180	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
S1-181	Cl	Cl	CH(CH ₃)CN
S1-182	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CN
S1-183	Cl	Cl	CH ₂ CN
S1-184	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CN
S1-185	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN
S1-186	Cl	Cl	CH(CH ₃)CH ₂ CN
S1-187	Cl	Cl	CH ₂ CH(CH ₃)CN
S1-188	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN
S1-189	Cl	Cl	CH ₂ OCH ₃
S1-190	Cl	Cl	CH ₃ OCH ₂ CH ₃
S1-191	Cl	Cl	CH(CH ₃)OCH ₃
S1-192	Cl	Cl	CH(CH ₃)OCH ₂ CH ₃

037646

S1-193	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃
S1-194	Cl	Cl	CH ₂ OCF ₃
S1-195	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ OCF ₃
S1-196	Cl	Cl	CH ₂ OCCl ₃
S1-197	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ OCCl ₃
S1-198	Cl	Cl	CH=CH ₂
S1-199	Cl	Cl	CH ₂ CH=CH ₂
S1-200	Cl	Cl	CH ₂ CH=CHCH ₃
S1-201	Cl	Cl	CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂
S1-202	Cl	Cl	CH ₂ C(CH ₃)=CHCH ₃
S1-203	Cl	Cl	CH ₂ C(CH ₃)=C(CH ₃) ₂
S1-204	Cl	Cl	CH=CHCH ₃
S1-205	Cl	Cl	C(CH ₃)=CH ₂
S1-206	Cl	Cl	CH=C(CH ₃) ₂
S1-207	Cl	Cl	C(CH ₃)=C(CH ₃) ₂
S1-208	Cl	Cl	C(CH ₃)=CH(CH ₃)
S1-209	Cl	Cl	C(Cl)=CH ₂
S1-210	Cl	Cl	C(H)=CHCl
S1-211	Cl	Cl	C(Cl)=CHCl
S1-212	Cl	Cl	CH=CCl ₂
S1-213	Cl	Cl	C(Cl)=CCl ₂
S1-214	Cl	Cl	C(H)=CH(F)
S1-215	Cl	Cl	C(H)=CF ₂
S1-216	Cl	Cl	C(F)=CF ₂
S1-217	Cl	Cl	C(F)=CHF
S1-218	Cl	Cl	CH=CHCH ₂ OH
S1-219	Cl	Cl	CH=CHOCH ₃
S1-220	Cl	Cl	CH=CHCH ₂ OCH ₃
S1-221	Cl	Cl	CH=CHCH ₂ OCF ₃
S1-222	Cl	Cl	CH=CHCH ₂ OCCl ₃
S1-223	Cl	Cl	CH=CH(C ₃ H ₅)
S1-224	Cl	Cl	CH=CH(C ₄ H ₇)
S1-225	Cl	Cl	CH=CH(1-Cl-C ₃ H ₄)
S1-226	Cl	Cl	CH=CH(1-F-C ₃ H ₄)
S1-227	Cl	Cl	CH=CH(1-Cl-C ₄ H ₆)
S1-228	Cl	Cl	CH=CH(1-F-C ₄ H ₆)
S1-229	Cl	Cl	C≡CH
S1-230	Cl	Cl	C≡CCH ₃
S1-231	Cl	Cl	CH ₂ C≡CCH ₃
S1-232	Cl	Cl	CH ₂ C≡CH
S1-233	Cl	Cl	CH ₂ C≡CCH ₂ CH ₃
S1-234	Cl	Cl	C≡CCH(CH ₃) ₂
S1-235	Cl	Cl	C≡CC(CH ₃) ₃
S1-236	Cl	Cl	C≡C(C ₃ H ₅)
S1-237	Cl	Cl	C≡C(C ₄ H ₇)
S1-238	Cl	Cl	C≡C(1-Cl-C ₃ H ₄)
S1-239	Cl	Cl	C≡C(1-Cl-C ₄ H ₆)

S1-240	Cl	Cl	C≡CCl
S1-241	Cl	Cl	C≡CBr
S1-242	Cl	Cl	C≡C-I
S1-243	Cl	Cl	CH ₂ C≡CCl
S1-244	Cl	Cl	CH ₂ C≡CBr
S1-245	Cl	Cl	CH ₂ C≡C-I
S1-246	Cl	Cl	C≡CCH ₂ OCH ₃
S1-247	Cl	Cl	C≡CCH(OH)CH ₃
S1-248	Cl	Cl	C≡CCH(OCH ₃)CH ₃
S1-249	Cl	Cl	C≡COCH ₃
S1-250	Cl	Cl	CH ₂ C≡COCH ₃
S1-251	Cl	Cl	C≡CCH ₂ OCCL ₃
S1-252	Cl	Cl	C≡CCH ₂ OCF ₃
S1-253	Cl	Cl	C≡CCH ₂ (C ₃ H ₅)
S1-254	Cl	Cl	C≡CCH ₂ (C ₄ H ₇)
S1-255	Cl	Cl	C≡C(1-Cl-C ₃ H ₄)
S1-256	Cl	Cl	C≡C(1-F-C ₃ H ₄)
S1-257	Cl	Cl	C≡C(1-Cl-C ₄ H ₆)
S1-258	Cl	Cl	C≡C(1-F-C ₄ H ₆)
S1-259	Cl	Cl	C ₃ H ₅ (циклопропил)
S1-260	Cl	Cl	C ₄ H ₇ (циклобутил)
S1-261	Cl	Cl	C ₅ H ₉ (циклопентил)
S1-262	Cl	Cl	циклогексил
S1-263	Cl	Cl	CH(CH ₃)-C ₃ H ₅ (CH(CH ₃)- циклопропил)
S1-264	Cl	Cl	CH ₂ -C ₃ H ₅ (CH ₂ - циклопропил)
S1-265	Cl	Cl	1-(Cl)-циклопропил
S1-266	Cl	Cl	1-(F)-циклопропил
S1-267	Cl	Cl	1-(CH ₃)- циклопропил
S1-268	Cl	Cl	1-(CN)-циклопропил
S1-269	Cl	Cl	2-(Cl)-циклопропил
S1-270	Cl	Cl	2-(F)-циклопропил
S1-271	Cl	Cl	1-(Cl)-циклобутил
S1-272	Cl	Cl	1-(F)-циклобутил
S1-273	Cl	Cl	2-(Cl)-циклобутил
S1-274	Cl	Cl	3-(Cl)-циклобутил
S1-275	Cl	Cl	2-(F)-циклобутил
S1-276	Cl	Cl	3-(F)-циклобутил
S1-277	Cl	Cl	3,3-Cl ₂ -циклобутил
S1-278	Cl	Cl	3,3-F ₂ -циклобутил
S1-279	Cl	Cl	2-(CH ₃)- циклопропил
S1-280	Cl	Cl	1-(CH ₃)-циклобутил

S1-281	Cl	Cl	2-(CH ₃)-циклобутил
S1-282	Cl	Cl	3-(CH ₃)-циклобутил
S1-283	Cl	Cl	3,3-(CH ₃) ₂ - циклобутил
S1-284	Cl	Cl	2-(CN)-циклопропил
S1-285	Cl	Cl	1-циклопропил- циклопропил
S1-286	Cl	Cl	2-циклопропил- циклопропил
S1-287	Cl	Cl	CH(CH ₃)(циклобути л)
S1-288	Cl	Cl	CH ₂ (циклобутил)
S1-289	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ - (циклопропил)
S1-290	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ - (циклобутил)
S1-291	Cl	Cl	CH ₂ (1-Cl- циклопропил)
S1-292	Cl	Cl	CH ₂ (1-F- циклопропил)
S1-293	Cl	Cl	CH ₂ (1-Cl- циклобутил)
S1-294	Cl	Cl	CH ₂ (1-F- циклобутил)
S1-295	Cl	Cl	CHCH ₃ -(1-Cl- циклопропил)
S1-296	Cl	Cl	C(CH ₃) ₂ -(1-F- циклопропил)
S1-297	Cl	Cl	C ₆ H ₅
S1-298	Cl	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄
S1-299	Cl	Cl	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄
S1-300	Cl	Cl	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
S1-301	Cl	Cl	4-F-C ₆ H ₄
S1-302	Cl	Cl	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃
S1-303	Cl	Cl	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
S1-304	Cl	Cl	2-CH ₃ -C ₆ H ₄
S1-305	Cl	Cl	2-CF ₃ -C ₆ H ₄
S1-306	Cl	Cl	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
S1-307	Cl	Cl	4-CF ₃ -C ₆ H ₄
S1-308	Cl	Cl	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄
S1-309	Cl	Cl	2-OCF ₃ -C ₆ H ₄
S1-310	Cl	Cl	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄
S1-311	Cl	Cl	4-OCF ₃ -C ₆ H ₄
S1-312	Cl	Cl	2,4,6-F ₃ -C ₆ H ₂
S1-313	Cl	Cl	2,4,6-Cl ₃ -C ₆ H ₂
S1-314	Cl	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅
S1-315	Cl	Cl	CH ₂ -(4-Cl)-C ₆ H ₄
S1-316	Cl	Cl	CH ₂ -(4-CH ₃)-C ₆ H ₄
S1-317	Cl	Cl	CH ₂ -(4-OCH ₃)-C ₆ H ₄
S1-318	Cl	Cl	CH ₂ -(4-F)-C ₆ H ₄
S1-319	Cl	Cl	CH ₂ -(2,4-Cl ₂)-C ₆ H ₃
S1-320	Cl	Cl	CH ₂ -(2,4-F ₂)-C ₆ H ₃

Реакционные условия изобретения дают возможность снизить количество I'' в пользу целевого продукта I. Следовательно, можно существенно улучшить выход триазола I по сравнению с обычными способами уровня техники.

Кроме того, было обнаружено, что если продукт реакции I, полученный на стадии (ii), кристаллизуют, как описано в соответствии с изобретением, продукт может быть получен с высоким выходом и чистотой.

Следовательно, соединения I, полученные на стадии (ii), кристаллизуют из пригодного растворителя, такого как, например, толуол, алифатический спирт, ацетонитрил, этилацетат и/или циклогексан, в частности толуол и/или алифатический спирт.

В частности, алифатический спирт выбирают из метанола, этанола, н-пропанола, изопропанола, н-бутанола, изобутанола или любой их смеси. В частности, алифатический спирт выбирают из метанола и этанола.

Обычно для стадии кристаллизации значительную часть растворителя, в частности диметилформамида, как описано выше, сначала упаривают, предпочтительно при пониженном давлении. Предпочтительно удаляют по меньшей мере 55% растворителя, более предпочтительно по меньшей мере 60% растворителя, в частности по меньшей мере 70% растворителя. В особенности может быть предпочтитель-

ным, если удаляют по меньшей мере 80%, в частности по меньшей мере 90% растворителя, такого как ДМФА. Растворитель можно затем рециркулировать для повторного использования на стадии способа (ii), при необходимости, после предварительной дополнительной ректификации.

Затем добавляют воду и соответствующий пригодный растворитель, такой как простой эфир, например простой диэтиловый эфир, простой диизопропиловый эфир, простой метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), метиленхлорид и/или толуол, в частности толуол. Также для применения в качестве растворителя может быть подходящим этилацетат. Затем продукт I предпочтительно получают путем кристаллизации непосредственно из концентрированной, например, толуолсодержащей реакционной смеси. Также для кристаллизации продуктов предпочтительной и пригодной в соответствии с изобретением является замена растворителя, например, на метанол или этанол (см. выше).

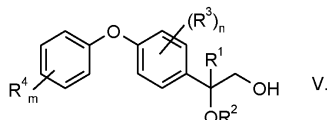
Для осуществления стадии кристаллизации добавляют затравочные кристаллы.

С помощью использования стадии кристаллизации при проведении стадий способа (ii) образование нежелательного симметричного триазола I'' может быть снижено до уровня, равного или меньшего 10%, более предпочтительно равного или меньшего 8%, еще более предпочтительно равного или меньшего 5%, еще более предпочтительно равного или меньшего 2%.

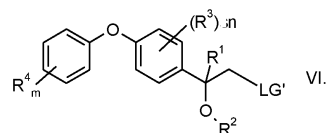
Предпочтительно отношение выделенного соединения I к I'' составляет по меньшей мере 20:1, более предпочтительно по меньшей мере 30:1, еще более предпочтительно 50:1, в частности 70:1. В частности, отношение соединения I к I'' составляет по меньшей мере 30:1.

Также можно осуществлять общие способы дальнейших реакций оксиранов II с получением конечных продуктов I.

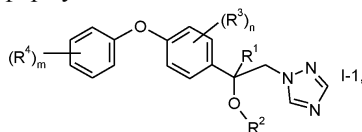
Например, эпоксидное кольцо соединения II можно раскрыть с помощью реакции со спиртами R²OH предпочтительно в кислых условиях с получением соединений V



После этого полученные соединения V подвергают реакции с галогенирующими агентами или сульфурирующими агентами, такими как PBr₃, PCl₃, мезилхлорид, тозилхлорид или тионилхлорид, с получением соединений VI, где LG' является нуклеофильно замещаемой уходящей группой, такой как галоген, алкилсульфонил, алкилсульфонилокси и арилсульфонилокси, предпочтительно хлор, бром или йод, особенно предпочтительно бром или алкилсульфонил. Затем соединения VI подвергают реакции с 1H-1,2,4-триазолом с получением соединений I, как известно в данной области техники и/или описано выше:



Для получения соединений формулы I, где спиртовая группа дериватизирована в группу простого эфира, что приводит к соединениям формулы I-1



где переменные R¹, R², R⁴, n и m определены и предпочтительно определены в данном документе;

R² означает водород, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₃-C₈-циклоалкил, C₃-C₈-циклоалкил-C₁-C₆-алкил, фенил, фенил-C₁-C₄-алкил, фенил-C₂-C₄-алкенил или фенил-C₂-C₄-алкинил;

где алифатические фрагменты радикала R² дополнительно не замещены или несут одну, две, три или вплоть до максимально возможного числа одинаковых или разных групп R^{12a}, которые независимо выбирают из:

R^{12a} галогена, OH, CN, нитро, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₈-циклоалкила, C₃-C₈-галогенциклоалкила и C₁-C₄-галогеналкокси;

где циклоалкильные и/или фенильные фрагменты радикала R² дополнительно не замещены или несут одну, две, три, четыре, пять или вплоть до максимального числа одинаковых или разных групп R^{12b}, которые независимо выбирают из:

R^{12b} галогена, OH, CN, нитро, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкила, C₃-C₈-циклоалкила, C₃-C₈-галогенциклоалкила и C₁-C₄-галогеналкокси;

можно проводить следующую стадию:

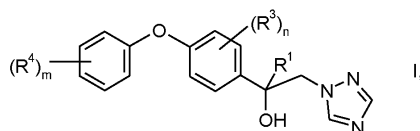
(iii) дериватизация соединения формулы I из стадии (i) в основных условиях посредством R²-LG, где LG является нуклеофильно замещаемой уходящей группой;

LG представляет собой нуклеофильно замещаемую уходящую группу, такую как галоген, алкилсульфонил, алкилсульфонилокси и арилсульфонилокси, предпочтительно хлор, бром или йод, особенно предпочтительно бром. Предпочтительно на стадии (iii) используют основание, такое как, например, NaH.

Пригодными растворителями являются, например, простые эфиры, в частности циклические простые эфиры. Возможными растворителями являются, например, тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (2-Ме-ТГФ), простой диэтиловый эфир, ТВМЕ (простой трет-бутилметилловый эфир), СРМЕ (простой циклопентилметилловый эфир), ДМЕ (1,2-диметоксиэтан) и 1,4-диоксан. Более того, растворителями, которые могут быть пригодными, являются, например, простой диизопропиловый эфир, простой ди-н-бутиловый эфир и/или диглим. Часто применение ТГФ или 2-метил-ТГФ является особенно подходящим. Кроме того, также может быть подходящим применение комбинаций двух или большего числа различных растворителей, таких как, например, любая комбинация растворителей, перечисленных выше или любого одного из перечисленных простых эфиров с алифатическими углеводородами, такими как н-гексан, гептан, или ароматическими углеводородами, такими как толуол или ксилолы.

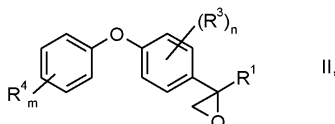
Специалист в данной области хорошо знаком с реакцией на стадии (ii) и может варьировать условия реакции аналогично известным синтезам.

В соответствии с аспектом изобретения относится к способу получения триазольного соединения формулы I



включающему следующую стадию:

(ii) реакция окисана формулы II



с 1H-1,2,4-триазолом и неорганическим основанием, где применяют 0,1-0,8 экв. указанного основания на 1 экв. соединения II, которая приводит к соединениям формулы I, где

R¹ выбирают из C₁-C₆-алкила или C₃-C₈-циклоалкила;

R³ независимо выбирают из галогена, CN, NO₂, OH, SH, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, C₃-C₈-циклоалкила, C₃-C₈-циклоалкилокси, NH₂, NH(C₁-C₄-алкила), N(C₁-C₄-алкила)₂, NH(C₃-C₆-циклоалкила), N(C₃-C₆-циклоалкила)₂, S(O)_p(C₁-C₄-алкила), C(=O)(C₁-C₄-алкила), C(=O)(OH), C(=O)(O-C₁-C₄-алкила), C(=O)(NH(C₁-C₄-алкила)), C(=O)(N(C₁-C₄-алкила)₂), C(=O)(NH(C₃-C₆-циклоалкила)) и C(=O)-(N(C₃-C₆-циклоалкила)₂), где p принимает значение 0, 1 или 2;

каждый из R³ не замещен или дополнительно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R³^а, где R³^а независимо выбирают из галогена, CN, NO₂, OH, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₃-C₈-циклоалкила, C₃-C₈-галогенциклоалкила, C₁-C₄-алкокси и C₁-C₄-галогеналкокси;

R⁴ независимо выбирают из заместителей согласно определению для R³, где указанный R⁴ не замещен или дополнительно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R⁴^а, где каждый R⁴^а независимо выбирают из заместителей согласно определению для R³^а;

n принимает значение 0, 1, 2, 3 или 4;

m принимает значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

Для получения соединений формулы I, в которых спиртовая группа дериватизирована (что приводит к соединениям "OR²", соединениям I-1, см. выше), впоследствии можно осуществлять следующую стадию:

(iii) дериватизация соединения формулы I из стадии (ii) в основных условиях посредством R²-LG, где LG является нуклеофильно замещаемой уходящей группой;

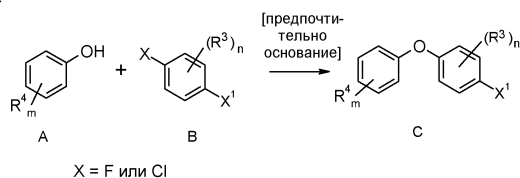
где переменные R¹, R³, R⁴, n и m определены и предпочтительно определены в данном документе.

Стадии реакции (ii) и (iii) подробно описаны выше и также соответственно применяются к этому аспекту изобретения, а именно к соответствующим стадиям (ii) и (iii), при условии, что характерной их чертой является то, что неорганическое основание применяют в количестве, меньшем 1 экв. на 1 экв. соединения II.

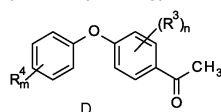
Окисан II, применяемый в способе согласно изобретению, можно получить в соответствии со способом согласно изобретению, описанным выше, или также можно обеспечить по аналогии с известными способами, например, по реакции соответствующего содержащего оксогруппу соединения III с галогенидами триметилсульф(окс)ония ((CH₃)₃S⁺ONa⁻), предпочтительно йодидом триметилсульфония, предпочтительно в присутствии основания, такого как гидроксид натрия (см. также JACS 1965, 87, p. 1353).

Исходные содержащие оксогруппу соединения III для способов согласно изобретению можно синтезировать, как описано в вышеупомянутой литературе и заявках на патенты. Обычно специалист в данной области может получить их различными путями по аналогии с известными способами уровня техники (ср. J.Agric. Food Chem. (2009), 57, 4854-4860; EP 0275955 A1; DE 4003180 A1; EP 0113640 A2; EP 0126430 A2). Далее приведены пути синтеза предшественников.

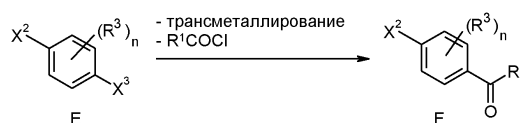
В первом способе, например, на первой стадии подвергают реакции фенолы A с производными B, где X¹ означает I или Br, в частности Br (= бромпроизводные III), предпочтительно в присутствии основания, что дает соединения C.



После этого полученные соединения C, где, в частности, X означает Br, превращают в реактивы Гриньяра по реакции с реагентами трансметаллирования, такими как изопропилмагнийгалогениды, и затем подвергают реакции с ацетилхлоридом предпочтительно в безводных условиях и предпочтительно в присутствии катализатора, такого как CuCl, CuCl₂, AlCl₃, LiCl и их смеси, с получением ацетофенонов D

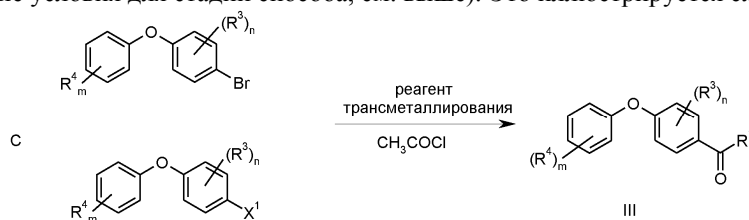


Второй способ получения предшественников является следующим. На первой стадии галогенное производное E, в котором X² означает галоген, в частности F, и X³ означает галоген, в частности Br, подвергают реакции с реагентом трансметаллирования, таким как, например, изопропилмагнийбромид, и, далее, ацилхлоридным реагентом R¹COCl (например, ацетилхлоридом) предпочтительно в безводных условиях и необязательно в присутствии катализатора, такого как CuCl, CuCl₂, AlCl₃, LiCl и их смеси, с получением кетонов F

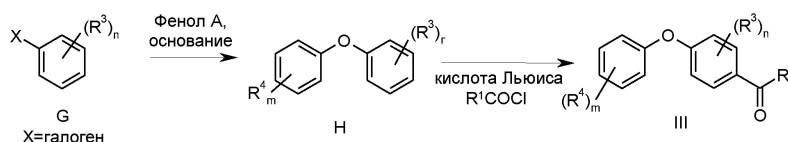


После этого кетоны F подвергают реакции с фенолами A предпочтительно в присутствии основания с получением соединений III, где R¹ являются такими, как определено и предпочтительно определено соответственно в данном документе.

Соединения III также можно получить по аналогии с первым способом, описанным для соединений D (предпочтительные условия для стадии способа, см. выше). Это иллюстрируется следующим образом:



Альтернативно, соединения III можно синтезировать с помощью ацилирования по Фриделю-Крафтсу, как указано ниже:



Простые эфиры H можно синтезировать путем нуклеофильного замещения группы X в соединении G (Angewandte Chemie, International Edition, 45(35), 5803-5807; 2006, US 20070088015 A1, Journal of the American Chemical Society, 134(17), 7384-7391; 2012). Затем катализируемое кислотой Льюиса присоединение галогенангидрида кислоты преимущественно приведет к соединениям III (Journal of Chemical Research, Synopses, (8), 245; 1992, WO 2010/096777 A1).

Если индивидуальные соединения не могут быть получены непосредственно с помощью путей, описанных выше, их можно получить путем дериватизации других соединений.

В случае выделения продукта из реакционной смеси на любой из реакционных стадий способа согласно изобретению или других описанных способов, что является подходящим, такое выделение можно проводить с помощью методик, известных в общем виде специалисту в данной области техники. Обычно реакционную смесь экстрагируют пригодным органическим растворителем (например, ароматическими

углеводородами, такими как толуол и ксилолы) и остаток, при необходимости, очищают с помощью перекристаллизации и/или хроматографии.

В определениях переменных, приведенных в данном документе, используются собирательные термины, которые обычно являются характерными для рассматриваемых заместителей. Термин " C_n-C_m " указывает число атомов углерода, возможное в каждом случае в рассматриваемом заместителе или замещающем фрагменте.

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, брому и йоду.

Термин " C_1-C_6 -алкил" относится к насыщенному углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, например, такой как метил, этил, пропил, 1-метилэтил, бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, 1,1-диметилэтил, пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, гексил, 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-этилбутил, 2-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-1-метилпропил и 1-этил-2-метилпропил. Подобным образом, термин " C_2-C_4 -алкил" относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 4 атомов углерода, такой как этил, пропил (н-пропил), 1-метилэтил (изопропил), бутил, 1-метилпропил (втор-бутил), 2-метилпропил (изобутил), 1,1-диметилэтил (трет-бутил).

Термин " C_1-C_6 -галогеналкил" относится к алкильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода согласно вышеприведенному определению, причем некоторые или все атомы водорода в этой группе могут быть заменены на атомы галогенов, как упомянуто выше. Примерами являются " C_1-C_2 -галогеналкильные" группы, такие как хлорметил, бромметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторметил, дихлорфторметил, хлордифторметил, 1-хлорэтил, 1-бромэтил, 1-фторэтил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-хлор-2-фторэтил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2,2-дихлор-2-фторэтил, 2,2,2-трихлорэтил или пентафторэтил.

Термин " C_2-C_6 -алкенил" относится к ненасыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 6 атомов углерода и двойную связь в любом положении. Примерами являются " C_2-C_4 -алкенильные" группы, такие как этенил, 1-пропенил, 2-пропенил (аллил), 1-метилэтенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-метил-1-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-метил-2-пропенил, 2-метил-2-пропенил.

Термин " C_2-C_6 -алкинил" относится к ненасыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь. Примерами являются " C_2-C_4 -алкинильные" группы, такие как этинил, проп-1-инил, проп-2-инил (пропаргил), бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, 1-метилпроп-2-инил.

Термин " C_3-C_8 -циклоалкил" относится к моноциклическим насыщенным углеводородным радикалам, содержащим от 3 до 8 атомов углерода - членов кольца, таким как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил.

Термин " C_3-C_8 -циклоалкил- C_1-C_4 -алкил" относится к алкилу, содержащему от 1 до 4 атомов углерода (согласно вышеприведенному определению), где один атом водорода алкильного радикала заменен на циклоалкильный радикал, содержащий от 3 до 8 атомов углерода (согласно вышеприведенному определению).

Термин " C_1-C_6 -алкокси" относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, которая присоединена через кислород в любом положении в алкильной группе. Примерами являются " C_1-C_4 -алкокси" группы, такие как метокси, этокси, н-пропокси, 1-метилэтокси, бутокси, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси или 1,1-диметилэтокси.

Термин " C_1-C_6 -галогеналкокси" относится к C_1-C_6 -алкокси радикалу согласно вышеприведенному определению, причем некоторые или все атомы водорода в этой группе могут быть заменены на атомы галогенов, как упомянуто выше. Примерами являются " C_1-C_4 -галогеналкокси" группы, такие как OSn_2F , $OSnF_2$, $OSnF_3$, OSn_2Cl , $OSnCl_2$, $OSnCl_3$, хлорфторметокси, дихлорфторметокси, хлордифторметокси, 2-фторэтокси, 2-хлорэтокси, 2-бромэтокси, 2-йодэтокси, 2,2-дифторэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2-хлор-2-фторэтокси, 2-хлор-2,2-дифторэтокси, 2,2-дихлор-2-фторэтокси, 2,2,2-трихлорэтокси, OS_2F_5 , 2-фторпропокси, 3-фторпропокси, 2,2-дифторпропокси, 2,3-дифторпропокси, 2 хлорпропокси, 3-хлорпропокси, 2,3-дихлорпропокси, 2-бромпропокси, 3-бромпропокси, 3,3,3-трифторпропокси, 3,3,3-трихлорпропокси, $OSn_2-C_2F_5$, $OSnF_2-C_2F_5$, 1-фторметил-2-фторэтокси, 1-хлорметил-2-хлорэтокси, 1-бромметил-2-бромэтокси, 4-фторбутокси, 4-хлорбутокси, 4-бромбутокси или нафтафторбутокси.

Термин "фенил- C_1-C_6 -алкил" относится к алкилу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода (согласно вышеприведенному определению), где один атом водорода алкильного радикала заменен на фенильный радикал. Подобным образом, термины "фенил- C_2-C_6 -алкенил" и "фенил- C_2-C_6 -алкинил" относятся к алкенилу и алкинилу соответственно, где один атом водорода вышеупомянутых радикалов заменен на фенильный радикал.

Значения и предпочтительные значения, описанные ниже для переменных R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n и m , применяются к соединениям и предшественникам соединений I, и к побочным продуктам в любом из способов согласно изобретению, подробно раскрытых выше.

R^1 в соответствии с настоящим изобретением означает водород, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_6 -алкил, фенил, фенил- C_1 - C_4 -алкил, фенил- C_2 - C_4 -алкенил или фенил- C_2 - C_4 -алкинил, где алифатические фрагменты радикала R^1 могут нести одну, две, три или вплоть до максимально возможного числа одинаковых или разных групп R^{12a} , которые независимо друг от друга выбирают из галогена, OH, CN, нитро, C_1 - C_4 -алкокси, C_3 - C_8 -циклоалкила, C_3 - C_8 -галогенциклоалкила и C_1 - C_4 -галогеналкокси; и где циклоалкильные и/или фенильные фрагменты радикала R^1 могут нести одну, две, три, четыре, пять или вплоть до максимального числа одинаковых или разных групп R^{12b} , которые независимо друг от друга выбирают из галогена, OH, CN, нитро, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_3 - C_8 -циклоалкила, C_3 - C_8 -галогенциклоалкила и C_1 - C_4 -галогеналкокси.

В соответствии с одним вариантом осуществления R^1 означает H.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения R^1 выбирают из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, C_3 - C_8 -циклоалкила, C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкила, фенила, фенил- C_1 - C_4 -алкила, фенил- C_2 - C_4 -алкенила и фенил- C_2 - C_4 -алкинила, где R^1 в каждом случае замещены или замещены посредством R^{12a} и/или R^{12b} , как определено и предпочтительно определено в данном описании. Особые варианты осуществления изобретения можно найти в табл. P1.

В соответствии с одним отдельным вариантом осуществления R^1 означает C_1 - C_6 -алкил, в частности C_1 - C_4 -алкил, такой как CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$ или $C(CH_3)_3$. Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям, в которых R^1 означает C_1 - C_6 -алкил, в частности C_1 - C_4 -алкил, который замещен одной, двумя или тремя или вплоть до максимально возможного числа одинаковыми или разными группами R^{12a} , как определено и предпочтительно определено в данном описании. В соответствии с особым вариантом осуществления изобретения R^1 означает C_1 - C_6 -галогеналкил, в частности C_1 - C_4 -галогеналкил, более предпочтительно C_1 - C_2 -галогеналкил, такой как CF_3 или CHF_2 . В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления изобретения R^1 означает C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_6 -алкил, в частности C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил, такой как CH_2-OCH_3 . Более того, особые варианты осуществления изобретения можно найти в табл. P1.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления R^1 означает C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_6 -алкил, в частности C_3 - C_6 -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкил. Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям, в которых R^1 означает C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_6 -алкил, в частности C_3 - C_6 -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкил, который замещен одной, двумя или тремя или вплоть до максимально возможного числа одинаковыми или разными группами R^{12a} в алкильном фрагменте и/или замещен одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью или вплоть до максимально возможного числа одинаковыми или разными группами R^{12b} в циклоалкильном фрагменте. R^{12a} и R^{12b} в каждом случае являются такими, как определено и предпочтительно определено в данном описании. Особые варианты осуществления изобретения можно найти в табл. P1.

В соответствии с другим вариантом осуществления R^1 означает C_2 - C_6 -алкенил, в частности C_2 - C_4 -алкенил, такой как $CH=CH_2$, $CH_2CH=CH_2$, $CH=CHCH_3$ или $C(CH_3)=CH_2$. Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям, в которых R^1 означает C_2 - C_6 -алкенил, в частности C_2 - C_4 -алкенил, который замещен одной, двумя или тремя или вплоть до максимально возможного числа одинаковыми или разными группами R^{12a} , как определено и предпочтительно определено в данном описании. В соответствии с особым вариантом осуществления изобретения R^1 означает C_2 - C_6 -галогеналкенил, в частности C_2 - C_4 -галогеналкенил. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления изобретения R^1 означает C_3 - C_8 -циклоалкил- C_2 - C_6 -алкенил или C_3 - C_8 -галогенциклоалкил- C_2 - C_6 -алкенил, в частности, C_3 - C_6 -циклоалкил- C_2 - C_4 -алкенил или C_3 - C_6 -галогенциклоалкил- C_2 - C_4 -алкенил. Более того, особые варианты осуществления изобретения можно найти в табл. P1.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления R^1 означает C_2 - C_6 -алкинил, в частности C_2 - C_4 -алкинил, такой как $C\equiv CH$, $C\equiv CCH_3$, $CH_2-C\equiv C-H$ или $CH_2-C\equiv C-CH_3$. Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям, в которых R^1 означает C_2 - C_6 -алкинил, в частности C_2 - C_4 -алкинил, который замещен одной, двумя или тремя или вплоть до максимально возможного числа одинаковыми или разными группами R^{12a} , как определено и предпочтительно определено в данном описании. В соответствии с особым вариантом осуществления изобретения R^1 означает C_2 - C_6 -галогеналкинил, в частности C_2 - C_4 -галогеналкинил. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления изобретения R^1 означает C_3 - C_8 -циклоалкил- C_2 - C_6 -алкинил или C_3 - C_6 -галогенциклоалкил- C_2 - C_6 -алкинил, в частности C_3 - C_6 -циклоалкил- C_2 - C_4 -алкинил или C_3 - C_6 -галогенциклоалкил- C_2 - C_4 -алкинил. Более того, особые варианты осуществления изобретения можно найти в табл. P1.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления R^1 означает фенил- C_1 - C_4 -алкил, в частности фенил- C_1 - C_2 -алкил, такой как бензил, где алкильный фрагмент в каждом случае не замещен или несет один, два или три R^{12a} , как определено и предпочтительно определено в данном описании, в частности, выбранных из галогена, в частности F и Cl, C_1 - C_4 -алкокси, в частности OCH_3 , и CN, и где фенил в каждом случае не замещен или несет один, два или три R^{12b} , как определено и предпочтительно определено в данном описании, в частности, выбранных из галогена, в частности Cl и F, C_1 - C_4 -алкокси, в частности OCH_3 , C_1 - C_4 -алкила, в частности CH_3 или C_2H_5 , и CN. Особые варианты осуществления изобретения

можно найти в табл. P1.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления R^1 означает фенил- C_2 - C_4 -алкенил, в частности фенил- C_2 - C_3 -алкенил, такой как фенилэтенил, в котором алкенильный фрагмент в каждом случае не замещен или несет один, два или три R^{12a} , как определено и предпочтительно определено в данном описании, в частности, выбранных из галогена, в частности F и Cl, C_1 - C_4 -алкокси, в частности OCH_3 , и CN, и где фенил в каждом случае не замещен или несет один, два или три R^{12b} , как определено и предпочтительно определено в данном описании, в частности, выбранных из галогена, в частности Cl и F, C_1 - C_4 -алкокси, в частности OCH_3 , C_1 - C_4 -алкила, в частности CH_3 или C_2H_5 , и CN. В соответствии с еще одним вариантом осуществления R^1 означает фенил- C_2 - C_4 -алкинил, в частности фенил- C_2 - C_3 -алкинил, такой как фенилэтинил, в котором алкинильный фрагмент в каждом случае не замещен или несет один, два или три R^{12a} , как определено и предпочтительно определено в данном описании, в частности, выбранных из галогена, в частности F и Cl, C_1 - C_4 -алкокси, в частности OCH_3 , и CN, и где фенил в каждом случае не замещен или несет один, два или три R^{12b} , как определено и предпочтительно определено в данном описании, в частности, выбранных из галогена, в частности Cl и F, C_1 - C_4 -алкокси, в частности OCH_3 , C_1 - C_4 -алкила, в частности CH_3 или C_2H_5 , и CN. Особые варианты осуществления изобретения можно найти в табл. P1.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления R^1 означает C_3 - C_8 -циклоалкил, в частности C_3 - C_6 -циклоалкил, такой как C_3H_5 (циклопропил), C_4H_7 (циклобутил), циклопентил или циклогексил. Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям, в которых R^1 означает C_3 - C_8 -циклоалкил, в частности C_3 - C_6 -циклоалкил, такой как C_3H_5 (циклопропил) или C_4H_7 (циклобутил), который замещен одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью или вплоть до максимально возможного числа одинаковыми или разными группами R^{12b} , как определено и предпочтительно определено в данном описании. В соответствии с особым вариантом осуществления изобретения R^1 означает C_3 - C_8 -галогенциклоалкил, в частности C_3 - C_6 -галогенциклоалкил, такой как галогенциклопропил, в частности 1-F-циклопропил или 1-Cl-циклопропил. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления изобретения R^1 означает C_3 - C_8 -циклоалкил- C_3 - C_8 -циклоалкил, в частности C_3 - C_6 -циклоалкил- C_3 - C_6 -циклоалкил, где каждый из указанных циклоалкил-циклоалкильных фрагментов не замещен или несет один, два или три R^{12b} , как определено и предпочтительно определено в данном описании, такой как 1-циклопропил-циклопропил или 2-циклопропил-циклопропил. Особые варианты осуществления изобретения можно найти в табл. P1.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления R^1 означает фенил, где фенил не замещен или несет один, два, три, четыре или пять независимо выбранных R^{12b} , как определено и предпочтительно определено в данном описании, в частности, выбранных из галогена, в частности, Cl и F, C_1 - C_4 -алкокси, в частности OCH_3 , C_1 - C_4 -алкила, в частности CH_3 или C_2H_5 , и CN. Особые варианты осуществления изобретения можно найти в табл. P1.

В дополнительном варианте осуществления изобретения R^1 выбирают из водорода, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила и C_3 - C_6 -циклоалкила, где R^1 в каждом случае не замещены или замещены посредством R^{12a} и/или R^{12b} , как определено и предпочтительно определено в данном описании. В каждом случае заместители могут также иметь предпочтительные значения для соответствующего заместителя согласно вышеприведенному определению. Особые варианты осуществления изобретения можно найти в табл. P1.

Особенно предпочтительные варианты осуществления R^1 в соответствии с изобретением приведены в табл. P1, в которой каждая строка из строк P1-1 - P1-160 соответствует одному отдельному варианту осуществления изобретения и в которой строки P1-1 - P1-160 также в любой комбинации представляют предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения.

Таблица Р1

строка	R ¹
P1-1	H
P1-2	CH ₃
P1-3	CH ₂ CH ₃
P1-4	CH ₂ CH ₂ CH ₃
P1-5	CH(CH ₃) ₂
P1-6	C(CH ₃) ₃
P1-7	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
P1-8	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
P1-9	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
P1-10	CF ₃
P1-11	CHF ₂
P1-12	CH ₂ F
P1-13	CHCl ₂
P1-14	CH ₂ Cl
P1-15	CH ₂ OH
P1-16	CH ₂ CH ₂ OH
P1-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
P1-18	CH(CH ₃)CH ₂ OH
P1-19	CH ₂ CH(CH ₃)OH
P1-20	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
P1-21	CH(CH ₃)CN
P1-22	CH ₂ CH ₂ CN
P1-23	CH ₂ CN
P1-24	CH ₂ CH ₂ CN
P1-25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN
P1-26	CH(CH ₃)CH ₂ CN
P1-27	CH ₂ CH(CH ₃)CN
P1-28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN
P1-29	CH ₂ OCH ₃
P1-30	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
P1-31	CH(CH ₃)OCH ₃
P1-32	CH(CH ₃)OCH ₂ CH ₃
P1-33	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃
P1-34	CH ₂ OCF ₃
P1-35	CH ₂ CH ₂ OCF ₃
P1-36	CH ₂ OCCL ₃
P1-37	CH ₂ CH ₂ OCCL ₃
P1-38	CH=CH ₂
P1-39	CH ₂ CH=CH ₂
P1-40	CH ₂ CH=CHCH ₃
P1-41	CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂
P1-42	CH ₂ C(CH ₃)=CHCH ₃
P1-43	CH ₂ C(CH ₃)=C(CH ₃) ₂
P1-44	CH=CHCH ₃
P1-45	C(CH ₃)=CH ₂
P1-46	CH=C(CH ₃) ₂
P1-47	C(CH ₃)=C(CH ₃) ₂
P1-48	C(CH ₃)=CH(CH ₃)
P1-49	C(Cl)=CH ₂
P1-50	C(H)=CHCl
P1-51	C(Cl)=CHCl
P1-52	CH=CCl ₂
P1-53	C(Cl)=CCl ₂
P1-54	C(H)=CH(F)
P1-55	C(H)=CF ₂
P1-56	C(F)=CF ₂
P1-57	C(F)=CHF
P1-58	CH=CHCH ₂ OH
P1-59	CH=CHOCH ₃
P1-60	CH=CHCH ₂ OCH ₃
P1-61	CH=CHCH ₂ OCF ₃
P1-62	CH=CHCH ₂ OCCL ₃
P1-63	CH=CH(C ₃ H ₅)
P1-64	CH=CH(C ₄ H ₇)

P1-65	$\text{CH}=\text{CH}(1\text{-Cl-C}_3\text{H}_4)$
P1-66	$\text{CH}=\text{CH}(1\text{-F-C}_3\text{H}_4)$
P1-67	$\text{CH}=\text{CH}(1\text{-Cl-C}_4\text{H}_6)$
P1-68	$\text{CH}=\text{CH}(1\text{-F-C}_4\text{H}_6)$
P1-69	$\text{C}\equiv\text{CH}$
P1-70	$\text{C}\equiv\text{CCH}_3$
P1-71	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$
P1-72	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$
P1-73	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$
P1-74	$\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)_2$
P1-75	$\text{C}\equiv\text{CC}(\text{CH}_3)_3$
P1-76	$\text{C}\equiv\text{C}(\text{C}_3\text{H}_5)$
P1-77	$\text{C}\equiv\text{C}(\text{C}_4\text{H}_7)$
P1-78	$\text{C}\equiv\text{C}(1\text{-Cl-C}_3\text{H}_4)$
P1-79	$\text{C}\equiv\text{C}(1\text{-Cl-C}_4\text{H}_6)$
P1-80	$\text{C}\equiv\text{CCl}$
P1-81	$\text{C}\equiv\text{CBr}$
P1-82	$\text{C}\equiv\text{CI}$
P1-83	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCl}$
P1-84	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CBr}$
P1-85	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CI}$
P1-86	$\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OCH}_3$
P1-87	$\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{OH})\text{CH}_3$
P1-88	$\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$
P1-89	$\text{C}\equiv\text{COCH}_3$
P1-90	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{COCH}_3$
P1-91	$\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OCCl}_3$
P1-92	$\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OCF}_3$
P1-93	$\text{C}\equiv\text{CCH}_2(\text{C}_3\text{H}_5)$
P1-94	$\text{C}\equiv\text{CCH}_2(\text{C}_4\text{H}_7)$
P1-95	$\text{C}\equiv\text{C}(1\text{-Cl-C}_3\text{H}_4)$
P1-96	$\text{C}\equiv\text{C}(1\text{-F-C}_3\text{H}_4)$
P1-97	$\text{C}\equiv\text{C}(1\text{-Cl-C}_4\text{H}_6)$
P1-98	$\text{C}\equiv\text{C}(1\text{-F-C}_4\text{H}_6)$
P1-99	C_3H_5 (циклопропил)
P1-100	C_4H_7 (циклобутил)
P1-101	C_5H_9 (циклопентил)
P1-102	циклогексил
P1-103	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-C}_3\text{H}_5$ ($\text{CH}(\text{CH}_3)$ -циклопропил)
P1-104	$\text{CH}_2\text{-C}_3\text{H}_5$ (CH_2 - циклопропил)
P1-105	1-(Cl)-циклопропил
P1-106	1-(F)-циклопропил
P1-107	1-(CH_3)-циклопропил
P1-108	1-(CN)-циклопропил

P1-109	2-(Cl)-циклопропил
P1-110	2-(F)-циклопропил
P1-111	1-(Cl)-циклобутил
P1-112	1-(F)-циклобутил
P1-113	2-(Cl)-циклобутил
P1-114	3-(Cl)-циклобутил
P1-115	2-(F)-циклобутил
P1-116	3-(F)-циклобутил
P1-117	3,3-Cl ₂ -циклобутил
P1-118	3,3-F ₂ -циклобутил
P1-119	2-(CH ₃)-циклопропил
P1-120	1-(CH ₃)-циклобутил
P1-121	2-(CH ₃)-циклобутил
P1-122	3-(CH ₃)-циклобутил
P1-123	3,3-(CH ₃) ₂ -циклобутил
P1-124	2-(CN)-циклопропил
P1-125	1-циклопропил-циклопропил
P1-126	2-циклопропил-циклопропил
P1-127	CH(CH ₃)(циклобутил)
P1-128	CH ₂ -(циклобутил)
P1-129	CH ₂ CH ₂ -(циклопропил)
P1-130	CH ₂ CH ₂ -(циклобутил)
P1-131	CH ₂ -(1-Cl-циклопропил)
P1-132	CH ₂ -(1-F-циклопропил)
P1-133	CH ₂ -(1-Cl-циклобутил)
P1-134	CH ₂ -(1-F-циклобутил)
P1-135	CHCH ₃ -(1-Cl-циклопропил)
P1-136	C(CH ₃) ₂ -(1-F-циклопропил)
P1-137	C ₆ H ₅
P1-138	4-Cl-C ₆ H ₄
P1-139	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄
P1-140	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
P1-141	4-F-C ₆ H ₄
P1-142	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃
P1-143	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
P1-144	2-CH ₃ -C ₆ H ₄
P1-145	2-CF ₃ -C ₆ H ₄
P1-146	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
P1-147	4-CF ₃ -C ₆ H ₄
P1-148	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄
P1-149	2-OCF ₃ -C ₆ H ₄
P1-150	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄
P1-151	4-OCF ₃ -C ₆ H ₄
P1-152	2,4,6-F ₃ -C ₆ H ₂
P1-153	2,4,6-Cl ₃ -C ₆ H ₂
P1-154	CH ₂ C ₆ H ₅
P1-155	CH ₂ -(4-Cl)-C ₆ H ₄
P1-156	CH ₂ -(4-CH ₃)-C ₆ H ₄
P1-157	CH ₂ -(4-OCH ₃)-C ₆ H ₄
P1-158	CH ₂ -(4-F)-C ₆ H ₄
P1-159	CH ₂ -(2,4-Cl ₂)-C ₆ H ₃
P1-160	CH ₂ -(2,4-F ₂)-C ₆ H ₃

R² в соединениях 1-1, полученных в соответствии с настоящим изобретением, или в их предшественниках означает C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₃-C₈-циклоалкил, C₃-C₈-циклоалкил-C₁-C₆-алкил, фенил, фенил-C₁-C₄-алкил, фенил-C₂-C₄-алкенил или фенил-C₂-C₄-алкинил, где алифатические группы радикала R² могут нести одну, две, три или вплоть до максимально возможного числа одинаковых или разных групп R^{12a}, которые независимо друг от друга выбирают из галогена, OH, CN, нитро, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₈-циклоалкила, C₃-C₈-галогенциклоалкила и C₁-C₄-галогеналкокси; и где циклоалкильные и/или фенильные фрагменты радикала R² могут нести одну, две, три, четыре, пять или вплоть до максимального числа одинаковых или разных групп R^{12b}, которые независимо друг от друга выбирают из галогена, OH, CN, нитро, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкила, C₃-C₈-циклоалкила, C₃-C₈-галогенциклоалкила и C₁-C₄-галогеналкокси.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения R² выбирают из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, C₃-C₈-циклоалкила, C₃-C₈-циклоалкил-C₁-C₄-алкила, фенила, фенил-C₁-C₄-алкила, фенил-C₂-C₄-алкенила и фенил-C₂-C₄-алкинила, где R² в каждом случае не замещены или замещены посредством R^{12a} и/или R^{12b}, как определено и предпочтительно определено в данном описании. Особые варианты осуществления изобретения можно найти в табл. P2.

В соответствии с одним отдельным вариантом осуществления R^2 означает C_1 - C_6 -алкил, в частности C_1 - C_4 -алкил, такой как CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$. Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям, в которых R^2 означает C_1 - C_6 -алкил, в частности C_1 - C_4 -алкил, который замещен одной, двумя или тремя или вплоть до максимально возможного числа одинаковыми или разными группами R^{12a} , как определено и предпочтительно определено в данном описании. В соответствии с особым вариантом осуществления изобретения R^2 означает C_1 - C_6 -галогеналкил, в частности C_1 - C_4 -галогеналкил, более предпочтительно C_1 - C_2 -галогеналкил. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления изобретения R^2 означает C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_6 -алкил, в частности C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил, такой как CH_2OCH_3 или $CH_2CH_2OCH_3$. В соответствии с еще одним особым вариантом осуществления изобретения R^2 означает гидроксид- C_1 - C_6 -алкил, в частности гидроксил- C_1 - C_4 -алкил, такой как CH_2CH_2OH . Более того, особые варианты осуществления изобретения можно найти в табл. P2.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления R^2 означает C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_6 -алкил, в частности C_3 - C_6 -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкил. Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям, в которых R^2 означает C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_6 -алкил, в частности C_3 - C_6 -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкил, более предпочтительно C_3 - C_6 -циклоалкил- C_1 - C_2 -алкил, который замещен одной, двумя или тремя или вплоть до максимально возможного числа одинаковыми или разными группами R^{12a} в алкильном фрагменте и/или замещен одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью или вплоть до максимально возможного числа одинаковыми или разными группами R^{12b} в циклоалкильном фрагменте. R^{12a} и R^{12b} в каждом случае являются такими, как определено и предпочтительно определено в данном описании. Особые варианты осуществления изобретения можно найти в табл. P2.

В соответствии с другим вариантом осуществления R^2 означает C_2 - C_6 -алкенил, в частности C_2 - C_4 -алкенил, такой как $CH_2CH=CH_2$, $CH_2C(CH_3)=CH_2$ или $CH_2CH=CHCH_3$. Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям, в которых R^2 означает C_2 - C_6 -алкенил, в частности C_2 - C_4 -алкенил, который замещен одной, двумя или тремя или вплоть до максимально возможного числа одинаковыми или разными группами R^{12a} , как определено и предпочтительно определено в данном описании. В соответствии с особым вариантом осуществления изобретения R^2 означает C_2 - C_6 -галогеналкенил, в частности C_2 - C_4 -галогеналкенил, такой как $CH_2C(Cl)=CH_2$ и $CH_2C(H)=CHCl$. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления изобретения R^2 означает C_3 - C_8 -циклоалкил- C_2 - C_6 -алкенил или C_3 - C_8 -галогенциклоалкил- C_2 - C_6 -алкенил, в частности C_3 - C_6 -циклоалкил- C_2 - C_4 -алкенил или C_3 - C_6 -галогенциклоалкил- C_2 - C_4 -алкенил. Более того, особые варианты осуществления изобретения можно найти в табл. P2.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления R^2 означает C_2 - C_6 -алкинил, в частности C_2 - C_4 -алкинил, такой как $CH_2C\equiv CH$ или $CH_2C\equiv CCH_3$. Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям, в которых R^2 означает C_2 - C_6 -алкинил, в частности C_2 - C_4 -алкинил, который замещен одной, двумя или тремя или вплоть до максимально возможного числа одинаковыми или разными группами R^{12a} , как определено и предпочтительно определено в данном описании. В соответствии с особым вариантом осуществления изобретения R^2 означает C_2 - C_6 -галогеналкинил, в частности C_2 - C_4 -галогеналкинил. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления изобретения R^2 означает C_3 - C_8 -циклоалкил- C_2 - C_6 -алкинил или C_3 - C_8 -галогенциклоалкил- C_2 - C_6 -алкинил, в частности C_3 - C_6 -циклоалкил- C_2 - C_4 -алкинил или C_3 - C_6 -галогенциклоалкил- C_2 - C_4 -алкинил. Особые варианты осуществления изобретения можно найти в табл. P2.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления R^2 означает фенил- C_1 - C_4 -алкил, в частности фенил- C_1 - C_2 -алкил, такой как бензил, где алкильный фрагмент в каждом случае не замещен или несет один, два или три R^{12a} , как определено и предпочтительно определено в данном описании, в частности, выбранных из галогена, в частности F и Cl, C_1 - C_4 -алкокси, в частности OCH_3 , и CN, и где фенил в каждом случае не замещен или несет один, два или три R^{12b} , как определено и предпочтительно определено в данном описании, в частности, выбранных из галогена, в частности Cl и F, C_1 - C_4 -алкокси, в частности OCH_3 , C_1 - C_4 -алкила, в частности CH_3 или C_2H_5 , и CN. Особые варианты осуществления изобретения можно найти в табл. P2.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления R^2 означает фенил- C_2 - C_4 -алкенил, в частности фенил- C_2 - C_3 -алкенил, такой как фенилэтен, в котором алкенильный фрагмент в каждом случае не замещен или несет один, два или три R^{12a} , как определено и предпочтительно определено в данном описании, в частности, выбранных из галогена, в частности F и Cl, C_1 - C_4 -алкокси, в частности OCH_3 , и CN, и где фенил в каждом случае не замещен или несет один, два или три R^{12b} , как определено и предпочтительно определено в данном описании, в частности, выбранных из галогена, в частности Cl и F, C_1 - C_4 -алкокси, в частности OCH_3 , C_1 - C_4 -алкила, в частности CH_3 или C_2H_5 , и CN.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления R^2 означает фенил- C_2 - C_4 -алкинил, в частности фенил- C_2 - C_3 -алкинил, такой как фенилэтинил, в котором алкинильный фрагмент в каждом случае не замещен или несет один, два или три R^{12a} , как определено и предпочтительно определено в данном описании, в частности, выбранных из галогена, в частности F и Cl, C_1 - C_4 -алкокси, в частности OCH_3 , и CN, и где фенил в каждом случае не замещен или несет один, два или три R^{12b} , как определено и предпочтительно определено в данном описании.

тельно определено в данном описании, в частности, выбранных из галогена, в частности Cl и F, C₁-C₄-алкокси, в частности OCH₃, C₁-C₄-алкила, в частности CH₃ или C₂H₅, и CN.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления R² означает C₃-C₈-циклоалкил, в частности C₃-C₆-циклоалкил, такой как C₃H₅ (циклопропил), C₄H₇ (циклобутил), циклопентил или циклогексил. Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям, в которых R² означает C₃-C₈-циклоалкил, в частности C₃-C₆-циклоалкил, такой как C₃H₅ (циклопропил) или C₄H₇ (циклобутил), который замещен одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью или вплоть до максимально возможного числа одинаковых или разных групп R^{12b}, как определено и предпочтительно определено в данном описании. В соответствии с особым вариантом осуществления изобретения R² означает C₃-C₈-галогенциклоалкил, в частности C₃-C₆-галогенциклоалкил, такой как галогенциклопропил, в частности 1-F-циклопропил или 1-Cl-циклопропил. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления изобретения R² означает C₃-C₈-циклоалкил-C₃-C₈-циклоалкил, в частности C₃-C₆-циклоалкил-C₃-C₆-циклоалкил, где каждый из указанных циклоалкил-циклоалкильных фрагментов не замещен или несет один, два или три R^{12b}, как определено и предпочтительно определено в данном описании.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления R² означает фенил, где фенил не замещен или несет один, два, три, четыре или пять независимо выбранных R^{12b}, как определено и предпочтительно определено в данном описании, в частности, выбранных из галогена, в частности Cl и F, C₁-C₄-алкокси, в частности OCH₃, C₁-C₄-алкила, в частности CH₃ или C₂H₅, и CN.

В дополнительном варианте осуществления изобретения R² выбирают из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила и C₂-C₆-алкинила, где R² в каждом случае не замещены или замещены посредством R^{12a} и/или R^{12b}, как определено и предпочтительно определено в данном описании. В каждом случае заместители могут также иметь предпочтительные значения для соответствующего заместителя согласно вышеприведенному определению. Особые варианты осуществления изобретения можно найти в табл. P2.

R^{12a} являются возможными заместителями для любого алифатического фрагмента радикала R¹ и/или R² и могут быть независимо определены для R¹ и R².

R^{12a} в соответствии с изобретением независимо выбирают из галогена, OH, CN, нитро, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₈-циклоалкила, C₃-C₈-галогенциклоалкила и C₁-C₄-галогеналкокси.

В соответствии с одним вариантом осуществления R^{12a} независимо выбирают из галогена, OH, CN, C₁-C₂-алкокси, C₃-C₆-циклоалкила, C₃-C₆-галогенциклоалкила и C₁-C₂-галогеналкокси. В особенности R^{12a} независимо выбирают из F, Cl, OH, CN, C₁-C₂-алкокси, циклопропила, 1-F-циклопропила, 1-Cl-циклопропила и C₁-C₂-галогеналкокси.

R^{12b} являются возможными заместителями для любого циклоалкильного и/или фенильного фрагмента радикала R¹ и/или R² и могут быть независимо определены для R¹ и R².

R^{12b} в соответствии с изобретением независимо выбирают из галогена, OH, CN, нитро, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкила, C₃-C₈-циклоалкила, C₃-C₈-галогенциклоалкила и C₁-C₄-галогеналкокси.

В соответствии с одним вариантом осуществления R^{12b} независимо выбирают из галогена, CN, нитро, C₁-C₂-алкила, C₁-C₂-алкокси, C₁-C₂-галогеналкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₃-C₆-галогенциклоалкила и C₁-C₂-галогеналкокси. В особенности R^{12b} независимо выбирают из F, Cl, OH, CN, нитро, CH₃, OCH₃, циклопропила, 1-F-циклопропила, 1-Cl-циклопропила и галогенметокси.

Особенно предпочтительные варианты осуществления R² в соответствии с изобретением приведены в табл. P2, в которой каждая строка из строк P2-1 - P2-87 соответствует одному отдельному варианту осуществления изобретения и в которой строки P2-1 - P2-87 также в любой комбинации представляют предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения.

Таблица P2

строка	R ²
P2-1	CH ₃
P2-2	CH ₂ CH ₃
P2-3	CH(CH ₃) ₂
P2-4	CH ₂ CH ₂ CH ₃
P2-5	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
P2-6	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
P2-7	CF ₃
P2-8	CHF ₂
P2-9	CFH ₂
P2-10	CCl ₃
P2-11	CHCl ₂
P2-12	CClH ₂
P2-13	CH ₂ CF ₃
P2-14	CH ₂ CHF ₂
P2-15	CH ₂ CCl ₃
P2-16	CH ₂ CHCl ₂
P2-17	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃
P2-18	CH(CH ₃)OCH ₂ CH ₃
P2-19	CH(CH ₃)OCH ₃
P2-20	CH ₂ OCH ₃
P2-21	CH ₂ CH ₂ OCH ₃
P2-22	CH ₂ OCF ₃
P2-23	CH ₂ CH ₂ OCF ₃
P2-24	CH ₂ OCCL ₃
P2-25	CH ₂ CH ₂ OCCL ₃
P2-26	CH ₂ CH ₂ OH
P2-27	CH ₂ OH
P2-28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH,
P2-29	CH(CH ₃)CH ₂ OH
P2-30	CH ₂ CH(CH ₃)OH
P2-31	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
P2-32	CH ₂ CN,
P2-33	CH ₂ CH ₂ CN,
P2-34	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN,
P2-35	CH(CH ₃)CH ₂ CN,
P2-36	CH ₂ CH(CH ₃)CN,
P2-37	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN
P2-38	CH=CH ₂
P2-39	C(CH ₃)=CH ₂
P2-40	CH=CHCH ₃
P2-41	CH ₂ CH=CH ₂
P2-42	CH ₂ CH=CHCH ₃
P2-43	CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂
P2-44	C(CH ₃)=CH(CH ₃)
P2-45	C(CH ₃)=C(CH ₃) ₂
P2-46	CH=C(CH ₃) ₂

P2-47	$\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})_2$
P2-48	$\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$
P2-49	$\text{CH}_2\text{C}(\text{Cl})=\text{CH}_2$
P2-50	$\text{CH}_2\text{C}(\text{H})=\text{CHCl}$
P2-51	$\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$
P2-52	$\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{OH}$
P2-53	$\text{CH}=\text{CHOCH}_3$
P2-54	$\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_3$
P2-55	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_3$
P2-56	$\text{CH}=\text{CHOCF}_3$
P2-57	$\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCF}_3$
P2-58	$\text{CH}=\text{HOCCl}_3$
P2-59	$\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCCl}_3$
P2-60	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_5)$
P2-61	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{C}_4\text{H}_7)$
P2-62	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(1\text{-Cl-C}_3\text{H}_4)$
P2-63	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(1\text{-F-C}_3\text{H}_4)$
P2-64	$\text{C}\equiv\text{CH}$
P2-65	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$
P2-66	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$
P2-67	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$
P2-68	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCl}$
P2-69	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CF}$
P2-70	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-I}$
P2-71	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$
P2-72	$\text{C}\equiv\text{COCH}_3$
P2-73	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{COCH}_3$
P2-74	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCCH}_2\text{OCH}_3$
P2-75	$\text{C}\equiv\text{COCF}_3$
P2-76	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{COCF}_3$
P2-77	$\text{C}\equiv\text{COCCl}_3$
P2-78	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{COCCl}_3$
P2-79	$\text{CH}_2\text{-}(\text{циклопропил})$
P2-80	$\text{CH}_2\text{-}(\text{циклобутил})$
P2-81	$\text{CH}_2\text{-}(1\text{-Cl-циклопропил})$
P2-82	$\text{CH}_2\text{-}(1\text{-F-циклопропил})$
P2-83	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
P2-84	$\text{CH}_2\text{-}(4\text{-Cl})\text{-C}_6\text{H}_4$
P2-85	$\text{CH}_2\text{-}(4\text{-F})\text{-C}_6\text{H}_4$
P2-86	$\text{CH}_2\text{-}(4\text{-CH}_3)\text{-C}_6\text{H}_4$
P2-87	$\text{CH}_2\text{-}(4\text{-OCH}_3)\text{-C}_6\text{H}_4$

Особенно предпочтительные варианты комбинации радикалов R^1 и R^2 в соответствии с изобретением приведены в табл. А, в которой каждая строка из строк А-1 - А-56 соответствует одному отдельному варианту осуществления изобретения и в которой строки А-1 - А-56 также в любой комбинации представляют предпочтительный вариант комбинаций радикалов R^1 и R^2 настоящего изобретения.

Таблица А

строка	R ¹	R ²
A-1	H	CH ₃
A-2	CH ₃	CH ₃
A-3	CH ₂ CH ₃	CH ₃
A-4	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
A-5	C ₃ H ₅ (циклопропил)	CH ₃
A-6	C ₄ H ₇ (циклобутил)	CH ₃
A-7	C≡CCH ₃	CH ₃
A-8	C(CH ₃) ₃	CH ₃
A-9	CF ₃	CH ₃
A-10	CHF ₂	CH ₃
A-11	CH=CHCH ₃	CH ₃
A-12	C(CH ₃)=CH ₂	CH ₃
A-13	1-(Cl)- циклопропил	CH ₃
A-14	1-(F)- циклопропил	CH ₃
A-15	H	CH ₂ CH ₃
A-16	CH ₃	CH ₂ CH ₃
A-17	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
A-18	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃
A-19	C ₃ H ₅ (циклопропил)	CH ₂ CH ₃
A-20	C ₄ H ₇ (циклобутил)	CH ₂ CH ₃
A-21	C≡CCH ₃	CH ₂ CH ₃
A-22	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₃
A-23	CF ₃	CH ₂ CH ₃
A-24	CHF ₂	CH ₂ CH ₃
A-25	CH=CHCH ₃	CH ₂ CH ₃
A-26	C(CH ₃)=CH ₂	CH ₂ CH ₃
A-27	1-(Cl)- циклопропил	CH ₂ CH ₃
A-28	1-(F)- циклопропил	CH ₂ CH ₃
A-29	H	CH ₂ -CH=CH ₂

A-30	CH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂
A-31	CH ₂ CH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂
A-32	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ -CH=CH ₂
A-33	C ₃ H ₅ (циклопропил)	CH ₂ -CH=CH ₂
A-34	C ₄ H ₇ (циклобутил)	CH ₂ -CH=CH ₂
A-35	C≡CCH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂
A-36	C(CH ₃) ₃	CH ₂ -CH=CH ₂
A-37	CF ₃	CH ₂ -CH=CH ₂
A-38	CHF ₂	CH ₂ -CH=CH ₂
A-39	CH=CHCH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂
A-40	C(CH ₃)=CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂
A-41	1-(Cl)- циклопропил	CH ₂ -CH=CH ₂
A-42	1-(F)- циклопропил	CH ₂ -CH=CH ₂
A-43	H	CH ₂ -C≡C-H
A-44	CH ₃	CH ₂ -C≡C-H
A-45	CH ₂ CH ₃	CH ₂ -C≡C-H
A-46	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ -C≡C-H
A-47	C ₃ H ₅ (циклопропил)	CH ₂ -C≡C-H
A-48	C ₄ H ₇ (циклобутил)	CH ₂ -C≡C-H
A-49	C≡CCH ₃	CH ₂ -C≡C-H
A-50	C(CH ₃) ₃	CH ₂ -C≡C-H
A-51	CF ₃	CH ₂ -C≡C-H
A-52	CHF ₂	CH ₂ -C≡C-H
A-53	CH=CHCH ₃	CH ₂ -C≡C-H
A-54	C(CH ₃)=CH ₂	CH ₂ -C≡C-H
A-55	1-(Cl)- циклопропил	CH ₂ -C≡C-H
A-56	1-(F)- циклопропил	CH ₂ -C≡C-H

В соответствии с изобретением может присутствовать ноль, один, два, три или четыре R³, а именно, для p составляющего 0, 1, 2, 3 или 4,

В соответствии с одним вариантом осуществления n принимает значение 0.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления n принимает значение 1. В соответствии с еще одним дополнительным вариантом осуществления n принимает значение 1 или 2.

В соответствии с еще одним дополнительным вариантом осуществления n принимает значение 2 или 3. В соответствии с одним особым вариантом осуществления изобретения n принимает значение 2, в соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления n принимает значение 3.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения один R присоединен к положению 2 (R³¹). В соответствии с одним особым вариантом осуществления изобретения n принимает значение 1, в соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления n принимает значение 2.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения один R³ присоединен к положению 3 (R³²). В соответствии с одним особым вариантом осуществления изобретения n принимает значение 1, в соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления n принимает значение 2.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения один R присоединен к положению 5 (R³⁴). В соответствии с одним особым вариантом осуществления изобретения n принимает значение 1, в соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления n принимает значение 2.

В соответствии с еще одним дополнительным вариантом осуществления n принимает значение 1, 2 или 3 и один R³ находится в положении 2 или 6.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения два R³ присоединены в 2,3-положениях. В соответствии с одним особым вариантом осуществления изобретения n принимает значение 2, в соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления n принимает значение 3.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения два R³ присоединены в 2,5-положениях. В соответствии с одним особым вариантом осуществления изобретения n принимает значение 2, в соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления n принимает значение 3.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения два R³ присоединены в 2,6-положениях. В соответствии с одним особым вариантом осуществления изобретения n принимает значение 2, в соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления n принимает

значение 3.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения два R^3 присоединены в 3,5-положениях. В соответствии с одним особым вариантом осуществления изобретения n принимает значение 2, в соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления n принимает значение 3.

Для каждого R^3 (или R^{31} , R^{32} , R^{34} , R^{35} соответственно), который присутствует в соединениях согласно изобретению, следующие варианты осуществления и предпочтения применяют независимо от значения любого другого R^3 (или R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} соответственно), который может присутствовать в фенильном кольце. Кроме того, отдельные варианты осуществления и предпочтения, приведенные здесь для R^3 (или R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} соответственно), применяют независимо для каждого случая $n=1$, $n=2$, $n=3$ и $n=4$.

В соответствии с изобретением каждый R^3 независимо выбирают из галогена, CN, NO₂, OH, SH, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, C₃-C₈-циклоалкила, C₃-C₈-циклоалкилокси, NH₂, NH(C₁-C₄-алкила), N(C₁-C₄-алкила)₂, NH(C₃-C₆-циклоалкила), N(C₃-C₆-циклоалкила)₂, S(O)_p(C₁-C₄-алкила), C(=O)(C₁-C₄-алкила), C(=O)(OH), C(=O)(O-C₁-C₄-алкила), C(=O)(NH(C₁-C₄-алкила)), C(=O)(N(C₁-C₄-алкила)₂), C(=O)(NH(C₃-C₆-циклоалкила)) и C(=O)-(N(C₃-C₆-циклоалкила)₂); где каждый из R^3 не замещен или дополнительно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^{3a} , где R^{3a} независимо выбирают из галогена, CN, NO₂, OH, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₃-C₈-циклоалкила, C₃-C₈-галогенциклоалкила, C₁-C₄-алкокси и C₁-C₄-галогеналкокси.

В соответствии с одним вариантом осуществления R^3 независимо выбирают из галогена, CN, NO₂, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, C₂-C₄-алкенила, C₂-C₄-галогеналкенила, C₂-C₄-алкинила, C₂-C₄-галогеналкинила, C₃-C₆-циклоалкила, C₃-C₆-галогенциклоалкила, S(C₁-C₂-алкила), S(O)(C₁-C₂-алкила), S(O)₂(C₁-C₂-алкила), C(=O)(C₁-C₂-алкила), C(=O)(OH) и C(=O)(O-C₁-C₂-алкила).

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления R^3 независимо выбирают из галогена, CN, NO₂, OH, SH, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, C₃-C₈-циклоалкила, C₃-C₈-циклоалкилокси, NH₂, NH(C₁-C₄-алкила), N(C₁-C₄-алкила)₂, NH(C₃-C₆-циклоалкила), N(C₃-C₆-циклоалкила)₂, S(O)_p(C₁-C₄-алкила) ($p=0$, 1 или 2), C(=O)(C₁-C₄-алкила), C(=O)(OH), C(=O)(O-C₁-C₄-алкила), C(=O)(NH(C₁-C₄-алкила)), C(=O)(N(C₁-C₄-алкила)₂), C(=O)(NH(C₃-C₆-циклоалкила)) и C(=O)-(N(C₃-C₆-циклоалкила)₂); где каждый из R^3 не замещен или дополнительно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^{3a} , где R^{3a} является таким, как определено и предпочтительно определено в данном описании.

В соответствии с еще одним дополнительным вариантом осуществления R^3 независимо выбирают из галогена, CN, NO₂, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, C₂-C₄-алкенила, C₂-C₄-галогеналкенила, C₂-C₄-алкинила, C₂-C₄-галогеналкинила, C₃-C₆-циклоалкила, C₃-C₆-галогенциклоалкила, S(C₁-C₂-алкила), S(O)(C₁-C₂-алкила), S(O)₂(C₁-C₂-алкила), C(=O)(C₁-C₂-алкила), C(=O)(OH) и C(=O)(O-C₁-C₂-алкила).

В соответствии с еще одним дополнительным вариантом осуществления R^3 независимо выбирают из F, Cl, Br, CN, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, S(C₁-C₄-алкила), S(O)(C₁-C₄-алкила) и S(O)₂(C₁-C₄-алкила).

В соответствии с одним особым вариантом осуществления R^3 означает галоген, в частности Br, F или Cl, в частности F или Cl.

В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^3 означает CN.

В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^3 означает C₁-C₆-алкил, в частности C₁-C₄-алкил, такой как CH₃.

В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^3 означает C₁-C₆-галогеналкил, в частности C₁-C₄-галогеналкил, такой как CF₃, CHF₂, CH₂F, CCl₃, CHCl₂ или CH₂Cl.

В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^3 означает C₁-C₆-алкокси, в частности C₁-C₄-алкокси, в частности C₁-C₂-алкокси, такой как OCH₃ или OCH₂CH₃.

В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^3 означает C₁-C₆-галогеналкокси, в частности C₁-C₄-галогеналкокси, в особенности C₁-C₂-галогеналкокси, такой как OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCCl₃, OCHCl₂ или OCH₂Cl, в частности OCF₃, OCHF₂, OCCl₃ или OCHCl₂.

В соответствии с еще одним дополнительным вариантом осуществления R^3 означает C₂-C₆-алкенил или C₂-C₆-галогеналкенил, в частности C₂-C₄-алкенил или C₂-C₄-галогеналкенил, такой как SH=CH₂.

В соответствии с еще одним дополнительным вариантом осуществления R^3 означает C₂-C₆-алкинил или C₂-C₆-галогеналкинил, в частности C₂-C₄-алкинил или C₂-C₄-галогеналкинил, такой как C≡CH.

В соответствии с еще одним дополнительным вариантом осуществления R^3 выбирают из C(=O)(C₁-C₄-алкила), C(=O)(OH), C(=O)(O-C₁-C₄-алкила), C(=O)(NH(C₁-C₄-алкила)), C(=O)(M(C₁-C₄-алкила)₂), C(=O)(NH(C₃-C₆-циклоалкила)) и C(=O)(N(C₃-C₆-циклоалкила)₂), в частности выбирают из C(=O)(C₁-C₂-алкила), C(=O)(OH), C(=O)(O-C₁-C₂-алкила), C(=O)(NH(C₁-C₂-алкила)), C(=O)(N(C₁-C₂-алкила)₂), C(=O)(NH(C₃-C₆-циклоалкила)) и C(=O)(N(C₃-C₆-циклоалкила)₂). В соответствии с одним особым вариантом осуществления изобретения R^3 означает C(=O)(OH) или C(=O)(O-C₁-C₄-алкил), в частно-

сти $C(=O)(OCH_3)$.

В соответствии с еще одним дополнительным вариантом осуществления R^3 выбирают из $S(C_1-C_2$ -алкила), $S(O)(C_1-C_2$ -алкила) и $S(O)_2(C_1-C_2$ -алкила), в частности SCH_3 , $S(O)(CH_3)$ и $S(O)_2(CH_3)$.

R^{3a} независимо выбирают из галогена, CN, NO_2 , OH, C_1-C_4 -алкила, C_1-C_4 -галогеналкила, C_3-C_8 -циклоалкила, C_3-C_8 -галогенциклоалкила, C_1-C_4 -алкокси и C_1-C_4 -галогеналкокси, в частности выбирают из галогена, CN, C_1-C_2 -алкила, C_1-C_2 -галогеналкила, C_3-C_6 -циклоалкила, C_3-C_6 -галогенциклоалкила, C_1-C_2 -алкокси и C_1-C_2 -галогеналкокси. В особенности R^{3a} независимо выбирают из F, Cl, CN, OH, CH_3 , галогенметила, циклопропила, галогенциклопропила, OCH_3 и галогенметокси.

Особенно предпочтительные варианты осуществления R^3 в соответствии с изобретением приведены в табл. P3, в которой каждая строка из строк P3-1 - P3-16 соответствует одному отдельному варианту осуществления изобретения и в которой строки P3-1 - P3-16 также в любой комбинации друг с другом представляют предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения. Таким образом, для каждого R^3 , который присутствует в соединениях согласно изобретению, эти особые варианты осуществления и предпочтения применяют независимо от значения любого другого R^3 , который может присутствовать в фенильном кольце:

Таблица P3

№	R^3
P3-1	Cl
P3-2	F
P3-3	CN
P3-4	NO_2
P3-5	CH_3
P3-6	CH_2CH_3
P3-7	CF_3
P3-8	CHF_2
P3-9	OCH_3
P3-10	OCH_2CH_3
P3-11	OCF_3
P3-12	$OCHF_2$
P3-13	SCH_3
P3-14	$SOCH_3$
P3-15	SO_2CH_3
P3-16	CO_2CH_3

Особенно предпочтительные варианты осуществления $(R^3)_n$ в соответствии с изобретением приведены в табл. P33, в которой каждая строка из строк P33-1 - P33-60 соответствует одному отдельному варианту осуществления изобретения и в которой строки P33-1 - P33-60 также в любой комбинации представляют предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения.

Таблица P33

№	$(R^3)_n$
P33-1	-*
P33-2	2-Cl
P33-3	3-Cl
P33-4	2-F
P33-5	3-F
P33-6	2-CN
P33-7	3-CN
P33-8	2- NO_2
P33-9	3- NO_2
P33-10	2- SCH_3
P33-11	3- SCH_3
P33-12	2- $SOCH_3$
P33-13	3- $SOCH_3$
P33-14	2- SO_2CH_3
P33-15	3- SO_2CH_3
P33-16	2- CO_2CH_3
P33-17	3- CO_2CH_3
P33-18	2,3- Cl_2
P33-19	2,5- Cl_2
P33-20	3,5- Cl_2
P33-21	2,6- Cl_2
P33-22	2,3- F_2
P33-23	2,5- F_2
P33-24	3,5- F_2
P33-25	2,6- F_2
P33-26	2-F-3-Cl
P33-27	2-F-6-Cl

P33-28	2-Cl-3-F
P33-29	2-CH ₃
P33-30	3-CH ₃
P33-31	2-CH ₂ CH ₃
P33-32	3-CH ₂ CH ₃
P33-33	2-CF ₃
P33-34	3-CF ₃
P33-35	2-CHF ₂
P33-36	3-CHF ₂
P33-37	2-OCH ₃
P33-38	3-OCH ₃
P33-39	2-OCH ₂ CH ₃
P33-40	3-OCH ₂ CH ₃
P33-41	2-OCF ₃
P33-42	3-OCF ₃
P33-43	2-OCHF ₂
P33-44	3-OCHF ₂
P33-45	2,3-(CH ₃) ₂
P33-46	2,6-(CH ₃) ₂
P33-47	2,3-(CH ₂ CH ₃) ₂
P33-48	2,6-(CH ₂ CH ₃) ₂
P33-49	2,3-(CF ₃) ₂
P33-50	2,6-(CF ₃) ₂
P33-51	2,3-(CHF ₂) ₂
P33-52	2,6-(CHF ₂) ₂
P33-53	2,3-(OCH ₃) ₂
P33-54	2,6-(OCH ₃) ₂
P33-55	2,3-(OCH ₂ CH ₃) ₂
P33-56	2,6-(OCH ₂ CH ₃) ₂
P33-57	2,3-(OCF ₃) ₂
P33-58	2,6-(OCF ₃) ₂
P33-59	2,3-(OCHF ₂) ₂
P33-60	2,6-(OCHF ₂) ₂

Каждый R⁴ в соответствии с настоящим изобретением независимо выбирают из галогена, CN, NO₂, OH, SH, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкинила, C₂-C₆-алкинила, C₃-C₈-циклоалкила, C₃-C₈-циклоалкила, C₃-C₈-циклоалкила)₂, S(O)_p(C₁-C₄-алкила), C(=O)(C₁-C₄-алкила), C(=O)(OH), C(=O)(O-C₁-C₄-алкила), C(=O)(NH(C₁-C₄-алкила)), C(=O)(N(C₁-C₄-алкила)₂), C(=O)(NH(C₃-C₆-циклоалкила)) и C(=O)-(N(C₃-C₆-циклоалкила)₂); где каждый из R⁴ не замещен или дополнительно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^{4a}, независимо выбранными из галогена, CN, NO₂, OH, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₃-C₈-циклоалкила, C₃-C₈-галогенциклоалкила, C₁-C₄-алкокси и C₁-C₄-галогеналкокси.

В соответствии с изобретением может присутствовать нуль, один, два, три, четыре или пять R⁴, а именно для m, составляющего 0, 1, 2, 3, 4 или 5. В частности, m означает 0, 1, 2, 3 или 4.

В соответствии с одним вариантом осуществления m означает 0.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления m означает 1, 2, 3 или 4, в частности 1, 2 или 3, в особенности 1 или 2. В соответствии с одним особым вариантом осуществления изобретения m означает 1, в соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления m означает 2.

В соответствии с еще одним дополнительным вариантом осуществления m означает 2, 3 или 4.

В соответствии с еще одним дополнительным вариантом осуществления m означает 3.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения один R⁴ присоединен к пара-положению (положение 4).

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения один R⁴ присоединен к мета-положению (положение 3).

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения один R⁴ присоединен к орто-положению (положение 2).

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения два R⁴ присоединены в 2,4-положениях.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения два R⁴ присоединены в 2,3-положениях.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения два R⁴ присоединены в 2,5-положениях.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения два R⁴ присоединены в 2,6-положениях.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения два R⁴ присоединены в 3,4-положениях.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения два R⁴ присоединены в

3,5-положениях.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления изобретения три R^4 присоединены в 2,4,6-положениях.

Для каждого R^4 , который присутствует в соединениях согласно изобретению, следующие варианты осуществления и предпочтения применяют независимо от значения любого другого R^4 , который может присутствовать в фенильном кольце. Кроме того, отдельные варианты осуществления и предпочтения, приведенные здесь для R^4 , применяют независимо для каждого случая $m=1$, $m=2$, $m=3$, $m=4$ и $m=5$.

В соответствии с одним вариантом осуществления R^4 независимо выбирают из галогена, CN, NO_2 , OH, SH, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, C_3 - C_8 -циклоалкила, C_3 - C_8 -циклоалкилокси, NH_2 , $NH(C_1$ - C_4 -алкила), $N(C_1$ - C_4 -алкила) $_2$, $NH(C_3$ - C_6 -циклоалкила), $N(C_3$ - C_6 -циклоалкила) $_2$, $S(O)_p(C_1$ - C_4 -алкила) ($p=0$, 1 или 2), $C(=O)(C_1$ - C_4 -алкила), $C(=O)(OH)$, $C(=O)(O$ - C_1 - C_4 -алкила), $C(=O)(NH(C_1$ - C_4 -алкила)), $C(=O)(N(C_1$ - C_4 -алкила) $_2$), $C(=O)(NH(C_3$ - C_6 -циклоалкила)) и $C(=O)(N(C_3$ - C_6 -циклоалкила) $_2$); где каждый из R^4 не замещен или дополнительно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R^{4a} , где R^{4a} является таким, как определено и предпочтительно определено в данном описании.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления R^4 независимо выбирают из галогена, CN, NO_2 , C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_3 - C_6 -циклоалкилокси, NH_2 , $NH(C_1$ - C_4 -алкила), $N(C_1$ - C_4 -алкила) $_2$, $S(O)_p(C_1$ - C_4 -алкила) ($p=0$, 1 или 2), $C(=O)(C_1$ - C_4 -алкила), $C(=O)(OH)$ и $C(=O)(O$ - C_1 - C_4 -алкила), где каждый из R^4 не замещен или дополнительно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными R^{4a} , где R^{4a} является таким, как определено и предпочтительно определено в данном описании.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления R^4 независимо выбирают из галогена, CN, NO_2 , C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкокси, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -галогеналкенила, C_2 - C_4 -алкинила, C_2 - C_4 -галогеналкинила, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_3 - C_6 -галогенциклоалкила, $S(C_1$ - C_2 -алкила), $S(O)(C_1$ - C_2 -алкила), $S(O)_2(C_1$ - C_2 -алкила), $C(=O)(C_1$ - C_2 -алкила), $C(=O)(OH)$ и $C(=O)(O$ - C_1 - C_2 -алкила).

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления R^4 независимо выбирают из галогена, CN, NO_2 , C_1 - C_2 -алкила, C_1 - C_2 -галогеналкила, C_1 - C_2 -алкокси, C_1 - C_2 -галогеналкокси, $S(C_1$ - C_2 -алкила), $S(O)(C_1$ - C_2 -алкила), $S(O)_2(C_1$ - C_2 -алкила), $C(=O)(OH)$ и $C(=O)(O$ - C_1 - C_2 -алкила).

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления R^4 независимо выбирают из F, Cl, Br, CN, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкокси, $S(C_1$ - C_4 -алкила), $S(O)(C_1$ - C_4 -алкила) и $S(O)_2(C_1$ - C_4 -алкила).

В соответствии с еще одним особым вариантом осуществления R^4 независимо выбирают из галогена, в частности из Br, F и Cl, в особенности из F и Cl.

В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает CN.

В соответствии с одним дополнительным вариантом осуществления R^4 означает NO_2 .

В соответствии с одним дополнительным вариантом осуществления R^4 означает OH.

В соответствии с одним дополнительным вариантом осуществления R^4 означает SH.

В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает C_1 - C_6 -алкил, в частности C_1 - C_4 -алкил, такой как CH_3 . Дальнейшими подходящими алкилами являются этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил и трет-бутил.

В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает C_1 - C_6 -галогеналкил, в частности C_1 - C_4 -галогеналкил, такой как CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , $CHCl_2$ или CH_2Cl .

В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно C_1 - C_4 -алкил, замещенный посредством OH, более предпочтительно CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH(CH_3)CH_2OH$, $CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2CH_2CH_2CH_2OH$. В особом варианте осуществления R^4 означает CH_2OH . В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно C_1 - C_4 -алкил, замещенный посредством CN, более предпочтительно CH_2CN , CH_2CH_2CN , $CH_2CH_2CH_2CN$, $CH(CH_3)CH_2CN$, $CH_2CH(CH_3)CN$, $CH_2CH_2CH_2CH_2CN$. В особом варианте осуществления R^4 означает CH_2CH_2CN . В дополнительном особом варианте осуществления R^4 означает $CH(CH_3)CN$. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_6 -алкил, более предпочтительно C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил. В особом варианте осуществления R^4 означает CH_2OCH_3 . В дополнительном особом варианте осуществления R^4 означает $CH_2CH_2OCH_3$. В дополнительном особом варианте осуществления R^4 означает $CH(CH_3)OCH_3$. В дополнительном особом варианте осуществления R^4 означает $CH_2CH_2OCH_2CH_3$. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает C_1 - C_4 -галогеналкокси- C_1 - C_6 -алкил, более предпочтительно C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил. В особом варианте осуществления R^4 означает CH_2OCF_3 . В дополнительном особом варианте осуществления R^4 означает $CH_2CH_2OCF_3$. В дополнительном особом варианте осуществления R^4 означает CH_2OCCl_3 . В дополнительном особом варианте осуществления R^4 означает $CH_2CH_2OCCl_3$.

В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает C_1 - C_6 -алкокси, в

циклоалкил, замещенный посредством CN, более предпочтительно означает C₃-C₆-циклоалкил, замещенный посредством CN. В особом варианте осуществления R⁴ означает 1-CN-циклопропил. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R⁴ означает C₃-C₈-циклоалкил-C₃-C₈-циклоалкил, предпочтительно C₃-C₆-циклоалкил-C₃-C₆-циклоалкил. В особом варианте осуществления R⁴ означает циклопропил-циклопропил. В особом варианте осуществления R⁴ означает 2-циклопропил-циклопропил. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R⁴ означает C₃-C₈-циклоалкил-C₃-C₈-галогенциклоалкил, предпочтительно C₃-C₆-циклоалкил-C₃-C₆-галогенциклоалкил.

В соответствии с одним другим вариантом осуществления R⁴ означает C₃-C₈-циклоалкил-C₁-C₄-алкил, предпочтительно C₃-C₆-циклоалкил-C₁-C₄-алкил. В особом варианте осуществления R⁴ означает СН(СН₃)(циклопропил). В дополнительном особом варианте осуществления R⁴ означает СН₂- (циклопропил).

В соответствии с дополнительным предпочтительным вариантом осуществления R⁴ означает C₃-C₈-циклоалкил-C₁-C₄-алкил, где алкильный фрагмент может быть замещен одним, двумя, тремя или вплоть до максимально возможного числа одинаковыми или разными группами R^a, как определено и предпочтительно определено в данном описании, и циклоалкильный фрагмент может быть замещен одним, двумя, тремя или вплоть до максимально возможного числа одинаковыми или разными группами R^b, как определено и предпочтительно определено в данном описании.

В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает C₃-C₈-циклоалкил-C₁-C₄-галогеналкил, C₃-C₆-циклоалкил-C₁-C₄-галогеналкил. В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает C₃-C₈-галогенциклоалкил-C₁-C₄-алкил, C₃-C₆-галогенциклоалкил-C₁-C₄-алкил. В особом варианте осуществления R⁴ означает полностью или частично галогенированный циклопропил-C₁-C₄-алкил. В дополнительном особом варианте осуществления R⁴ означает 1-С1-циклопропил-C₁-C₄-алкил. В дополнительном особом варианте осуществления R⁴ означает 1-F-циклопропил-C₁-C₄-алкил.

В соответствии с одним другим вариантом осуществления R⁴ означает NH₂.

В соответствии с одним другим вариантом осуществления R⁴ означает NH(C₁-C₄-алкил). В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает NH(CH₃). В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает NH(CH₂CH₃). В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает NH(CH₂CH₂CH₃). В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает NH(CH(CH₃)₂). В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает NH(CH₂CH₂CH₂CH₃). В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает NH(C(CH₃)₃).

В соответствии с одним другим вариантом осуществления R⁴ означает N(C₁-C₄-алкил)₂. В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает N(CH₃)₂. В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает N(CH₂CH₃)₂. В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает N(CH₂CH₂CH₃)₂. В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает N(CH(CH₃)₂)₂. В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂. В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает NH(C(CH₃)₃)₂.

В соответствии с одним другим вариантом осуществления R⁴ означает NH(C₃-C₈-циклоалкил), предпочтительно NH(C₃-C₆-циклоалкил). В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает NH(циклопропил). В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает NH(циклобутил). В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает NH(циклопентил). В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает NH(циклогексил).

В соответствии с одним другим вариантом осуществления R⁴ означает N(C₃-C₈-циклоалкил)₂, предпочтительно N(C₃-C₆-циклоалкил)₂. В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает N(циклопропил)₂. В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает N(циклобутил)₂. В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает N(циклопентил)₂. В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает N(циклогексил)₂.

В соответствии с еще одним дополнительным вариантом осуществления R⁴ выбирают из C(=O)(C₁-C₄-алкила), C(=O)(ОН), C(=O)(О-С₁-C₄-алкила), C(=O)(NH(C₁-C₄-алкила)), C(=O)(N(C₁-C₄-алкила)₂), C(=O)(NH(C₃-C₆-циклоалкила)) и C(=O)(N(C₃-C₆-циклоалкила)₂), в частности выбирают из C(=O)(C₁-C₂-алкила), C(=O)(ОН), C(=O)(О-С₁-C₂-алкила), C(=O)(NH(C₁-C₂-алкила)), C(=O)(N(C₁-C₂-алкила)₂), C(=O)(NH(C₃-C₆-циклоалкила)) и C(=O)(N(C₃-C₆-циклоалкила)₂). В соответствии с одним особым вариантом осуществления изобретения R⁴ означает C(=O)(ОН) или C(=O)(О-С₁-C₄-алкил), в частности C(=O)(ОСН₃).

В соответствии с одним другим вариантом осуществления R⁴ означает C(=O)(-С₁-C₄-алкил). В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает C(=O)СН₃. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R⁴ означает C(=O)СН₂СН₃. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R⁴ означает C(=O)СН₂СН₂СН₃. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R⁴ означает C(=O)СН(СН₃)₂. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R⁴ означает C(=O)С(СН₃)₃.

В соответствии с одним другим вариантом осуществления R⁴ означает C(=O)ОН.

В соответствии с одним другим вариантом осуществления R⁴ означает C(=O)(-О-С₁-C₄-алкил). В соответствии с особым вариантом осуществления R⁴ означает C(=O)ОСН₃. В соответствии с дополни-

тельным особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)OCH_2CH_3$. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)OCH_2CH_2CH_3$. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)OCH(CH_3)_2$. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)OC(CH_3)_3$.

В соответствии с одним другим вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)-NH(C_1-C_4\text{-алкил})$. В соответствии с особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)NHCH_3$. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)NHCH_2CH_3$. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)NHCH_2CH_2CH_3$. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)NHCH(CH_3)_2$. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)NHC(CH_3)_3$.

В соответствии с одним другим вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)-N(C_1-C_4\text{-алкил})_2$. В соответствии с особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)N(CH_3)_2$. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)N(CH_2CH_3)_2$. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)N(CH_2CH_2CH_3)_2$. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)N(CH(CH_3)_2)_2$. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)N(C(CH_3)_3)_2$.

В соответствии с одним другим вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)-NH(C_3-C_6\text{-циклоалкил})$. В соответствии с особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)NH(\text{циклопропил})$. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)NH(\text{циклобутил})$. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)NH(\text{циклопентил})$. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)NH(\text{циклогексил})$.

В соответствии с одним другим вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)-N(C_3-C_6\text{-циклоалкил})_2$. В соответствии с особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)N(\text{циклопропил})_2$. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)N(\text{циклобутил})_2$. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)N(\text{циклопентил})_2$. В соответствии с дополнительным особым вариантом осуществления R^4 означает $C(=O)N(\text{циклогексил})_2$.

В соответствии с еще одним дополнительным вариантом осуществления R^4 выбирают из $S(C_1-C_2\text{-алкила})$, $S(O)(C_1-C_2\text{-алкила})$ и $S(O)_2(C_1-C_2\text{-алкила})$, в частности SCH_3 , $S(O)(CH_3)$ и $S(O)_2(CH_3)$. В соответствии с особым вариантом осуществления R^4 выбирают из $S(C_1-C_2\text{-галогеналкила})$, $S(O)(C_1-C_2\text{-галогеналкила})$ и $S(O)_2(C_1-C_2\text{-галогеналкила})$, такого как SO_2CF_3 .

Особенно предпочтительные варианты осуществления R^4 в соответствии с изобретением приведены в табл. P4, в которой каждая строка из строк P4-1 - P4-16 соответствует одному отдельному варианту осуществления изобретения и в которой строки P4-1 - P4-16 также в любой комбинации друг с другом представляют предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения. Таким образом, для каждого R^4 , который присутствует в соединениях согласно изобретению, эти особые варианты осуществления и предпочтения применяют независимо от значения любого другого R^4 , который может присутствовать в фенильном кольце:

Таблица P4

№	R^4
P4-1	Cl
P4-2	F
P4-3	CN
P4-4	NO_2
P4-5	CH_3
P4-6	CH_2CH_3
P4-7	CF_3
P4-8	CHF_2
P4-9	OCH_3
P4-10	OCH_2CH_3
P4-11	OCF_3
P4-12	$OCHF_2$
P4-13	SCH_3
P4-14	$SOCH_3$
P4-15	SO_2CH_3
P4-16	CO_2CH_3

Особенно предпочтительные варианты осуществления $(R^4)_m$ в соответствии с изобретением приведены в табл. P44, в которой каждая строка из строк P44-1 - P44-155 соответствует одному отдельному варианту осуществления изобретения и в которой строки P44-1 - P44-155 также в любой комбинации представляют предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения.

Таблица Р44

№	(R ¹) _m
P44-1	-*
P44-2	2-Cl
P44-3	3-Cl
P44-4	4-Cl
P44-5	2-F
P44-6	3-F
P44-7	4-F
P44-8	2-CN
P44-9	3-CN
P44-10	4-CN
P44-11	2-NO ₂
P44-12	3-NO ₂
P44-13	4-NO ₂
P44-14	2-SCH ₃
P44-15	3-SCH ₃
P44-16	4-SCH ₃
P44-17	2-SOCH ₃
P44-18	3-SOCH ₃
P44-19	4-SOCH ₃
P44-20	2-SO ₂ CH ₃
P44-21	3-SO ₂ CH ₃
P44-22	4-SO ₂ CH ₃
P44-23	2-CO ₂ CH ₃
P44-24	3-CO ₂ CH ₃
P44-25	4-CO ₂ CH ₃
P44-26	2,3-Cl ₂
P44-27	2,4-Cl ₂
P44-28	2,5-Cl ₂
P44-29	3,4-Cl ₂
P44-30	3,5-Cl ₂
P44-31	2,6-Cl ₂
P44-32	2,3-F ₂
P44-33	2,4-F ₂
P44-34	2,5-F ₂
P44-35	3,4-F ₂
P44-36	3,5-F ₂
P44-37	2,6-F ₂
P44-38	2-F-3-Cl
P44-39	2-F-4-Cl
P44-40	3-F-4-Cl
P44-41	2-F-6-Cl
P44-42	2-Cl-3-F

037646

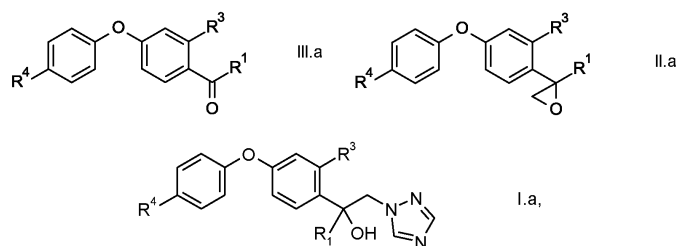
P44-43	2-Cl-4-F
P44-44	3-Cl-4-F
P44-45	2,3,4-Cl ₃
P44-46	2,4,5-Cl ₃
P44-47	3,4,5-Cl ₃
P44-48	2,4,6-Cl ₃
P44-49	2,3,4-F ₃
P44-50	2,4,5-F ₃
P44-51	3,4,5-F ₃
P44-52	2,4,6-F ₃
P44-53	2,3-4-F ₃
P44-54	2,4-F ₂ -3-Cl
P44-55	2,6-F ₂ -4-Cl
P44-56	2,5-F ₂ -4-Cl
P44-57	2,4-Cl ₂ -3-F
P44-58	2,6-Cl ₂ -4-F
P44-59	2,5-Cl ₂ -4-F
P44-60	2-CH ₃
P44-61	3-CH ₃
P44-62	4-CH ₃
P44-63	2-CH ₂ CH ₃
P44-64	3-CH ₂ CH ₃
P44-65	4-CH ₂ CH ₃
P44-66	2-CF ₃
P44-67	3-CF ₃
P44-68	4-CF ₃
P44-69	2-CHF ₂
P44-70	3-CHF ₂
P44-71	4-CHF ₂
P44-72	2-OCH ₃
P44-73	3-OCH ₃
P44-74	4-OCH ₃
P44-75	2-OCH ₂ CH ₃
P44-76	3-OCH ₂ CH ₃
P44-77	4-OCH ₂ CH ₃
P44-78	2-OCF ₃
P44-79	3-OCF ₃
P44-80	4-OCF ₃
P44-81	2-OCHF ₂
P44-82	3-OCHF ₂
P44-83	4-OCHF ₂
P44-84	2,3-(CH ₃) ₂
P44-85	2,4-(CH ₃) ₂
P44-86	3,4-(CH ₃) ₂

037646

P44-87	2,6-(CH ₃) ₂
P44-88	2,3-(CH ₂ CH ₃) ₂
P44-89	2,4-(CH ₂ CH ₃) ₂
P44-90	3,4-(CH ₂ CH ₃) ₂
P44-91	2,6-(CH ₂ CH ₃) ₂
P44-92	2,3-(CF ₃) ₂
P44-93	2,4-(CF ₃) ₂
P44-94	3,4-(CF ₃) ₂
P44-95	2,6-(CF ₃) ₂
P44-96	2,3-(CHF ₂) ₂
P44-97	2,4-(CHF ₂) ₂
P44-98	3,4-(CHF ₂) ₂
P44-99	2,6-(CHF ₂) ₂
P44-100	2,3-(OCH ₃) ₂
P44-101	2,4-(OCH ₃) ₂
P44-102	3,4-(OCH ₃) ₂
P44-103	2,6-(OCH ₃) ₂
P44-104	2,3- (OCH ₂ CH ₃) ₂
P44-105	2,4- (OCH ₂ CH ₃) ₂
P44-106	3,4- (OCH ₂ CH ₃) ₂
P44-107	2,6- (OCH ₂ CH ₃) ₂
P44-108	2,3-(OCF ₃) ₂
P44-109	2,4-(OCF ₃) ₂
P44-110	3,4-(OCF ₃) ₂
P44-111	2,6-(OCF ₃) ₂
P44-112	2,3-(OCHF ₂) ₂
P44-113	2,4-(OCHF ₂) ₂
P44-114	3,4-(OCHF ₂) ₂
P44-115	2,6-(OCHF ₂) ₂
P44-116	2,3,4-(CH ₃) ₃
P44-117	2,4,5-(CH ₃) ₃
P44-118	3,4,5-(CH ₃) ₃
P44-119	2,4,6-(CH ₃) ₃
P44-120	2,3,4- (CH ₂ CH ₃) ₃
P44-121	2,4,5- (CH ₂ CH ₃) ₃
P44-122	3,4,5- (CH ₂ CH ₃) ₃
P44-123	2,4,6-

	$(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$
P44-124	2,3,4-(CF_3) ₃
P44-125	2,4,5-(CF_3) ₃
P44-126	3,4,5-(CF_3) ₃
P44-127	2,4,6-(CF_3) ₃
P44-128	2,3,4-(CHF_2) ₃
P44-129	2,4,5-(CHF_2) ₃
P44-130	3,4,5-(CHF_2) ₃
P44-131	2,4,6-(CHF_2) ₃
P44-132	2,3,4-(OCH_3) ₃
P44-133	2,4,5-(OCH_3) ₃
P44-134	3,4,5-(OCH_3) ₃
P44-135	2,4,6-(OCH_3) ₃
P44-136	2,3,4-(OCH_2CH_3) ₃
P44-137	2,4,5-(OCH_2CH_3) ₃
P44-138	3,4,5-(OCH_2CH_3) ₃
P44-139	2,4,6-(OCH_2CH_3) ₃
P44-140	2,3,4-(OCF_3) ₃
P44-141	2,4,5-(OCF_3) ₃
P44-142	3,4,5-(OCF_3) ₃
P44-143	2,4,6-(OCF_3) ₃
P44-144	2,3,4-(OCHF_2) ₃
P44-145	2,4,5-(OCHF_2) ₃
P44-146	3,4,5-(OCHF_2) ₃
P44-147	2,4,6-(OCHF_2) ₃
P44-148	2- CF_3 -4-Cl
P44-149	2- CF_3 -4-F
P44-150	2-Cl-4- CF_3
P44-151	2-F-4- CF_3
P44-152	2-CN-4-Cl
P44-153	2-CN-4-F
P44-154	2-Cl-4-CN
P44-155	2-F-4-CN

В частности, в способе согласно изобретению соединения III.a применяют для получения соединений II.a, которые затем могут быть введены в дальнейшую реакцию с получением соединений Ia и, необязательно, в дальнейшую реакцию с получением соответствующих соединений I-1 (содержащих "OR²", см. выше):



где заместители являются такими, как определено и предпочтительно определено выше.

В частности, заместители имеют следующие предпочтительные значения. В данном случае особые значения соответствующих заместителей являются в каждом случае самостоятельно, но также и в любой комбинации друг с другом, отдельными вариантами осуществления настоящего изобретения.

В соответствии с одним отдельным вариантом осуществления изобретения в соединениях I (или I-1), II и III соответственно R¹ означает C₁-C₄-алкил, C₃-C₆-циклоалкил или C₂-C₄-алкинил. Предпочтительно R¹ означает C₁-C₄-алкил, C₃-циклоалкил или C₃-алкинил. В одном особом варианте осуществления изобретения R¹ означает CH₃. В дополнительном особом варианте осуществления R¹ означает n-(C₃H₇). В еще одном дополнительном особом варианте осуществления R¹ означает изо-(C₃H₇). В еще одном дополнительном особом варианте осуществления R¹ означает C(CH₃)₃. В еще одном дополнительном варианте осуществления R¹ означает циклопропил. В еще одном дополнительном варианте осуществления R¹ означает

$C\equiv C-CH_3$.

В соответствии с одним отдельным вариантом осуществления изобретения в соединениях I-1 R^2 означает C_1-C_3 -алкил, C_2-C_4 -алкенил или C_2-C_4 -алкинил, в частности водород, C_1-C_3 -алкил, C_2-C_4 -алкенил или C_2-C_4 -алкинил. Предпочтительно R^2 означает C_1-C_3 -алкил. В дополнительном особом варианте осуществления R^2 означает CH_3 . В еще одном дополнительном особом варианте осуществления R^2 означает C_2H_5 . В еще одном дополнительном особом варианте осуществления R^2 означает $n-(C_3H_7)$. В еще одном дополнительном особом варианте осуществления R^2 означает $iso-(C_3H_7)$. В еще одном дополнительном особом варианте осуществления R^2 означает $CH_2CH=CH_2$ (аллил). В еще одном дополнительном особом варианте осуществления R^2 означает $CH_2C(CH_3)=CH_2$. В еще одном дополнительном особом варианте осуществления R^2 означает $CH_2C\equiv CH$.

В соответствии с одним отдельным вариантом осуществления изобретения в соединениях I (или I-1), II и III соответственно R^3 означает Cl или CF_3 . В одном варианте осуществления R^3 означает Cl. В дополнительном варианте осуществления R^3 означает CF_3 .

В соответствии с одним отдельным вариантом осуществления изобретения в соединениях I (или I-1), II и III соответственно R^4 означает Cl или F. В одном варианте осуществления R^4 означает Cl. В дополнительном варианте осуществления R^4 означает F.

В особенности при применении способа в соответствии с настоящим изобретением преимущественно могут быть получены следующие соединения I.1 - I.18 и I.19 - I.31:

- соединение I.1: 2-[2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пент-3-ин-2-ол;
соединение I.2: 1-[2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил]-1-циклопропил-2-(1,2,4-триазол-1-ил)этанол;
соединение I.3: 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол;
соединение I.4: 1-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-циклопропил-2-(1,2,4-триазол-1-ил)этанол;
соединение I.5: 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-3-метил-1-(1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол;
соединение I.6: 1-[2-[2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил]-2-метоксипент-3-инил]-1,2,4-триазол;
соединение I.7: 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол;
соединение I.8: 1-[2-[2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил]-2-циклопропил-2-метокси-этил]-1,2,4-триазол;
соединение I.9: 1-[2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метоксипропил]-1,2,4-триазол;
соединение I.10: 2-[2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил]-3,3-диметил-1-(1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол;
соединение I.11: 1-[2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-циклопропил-2-метоксиэтил]-1,2,4-триазол;
соединение I.12: 1-[2-[2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил]-2-метокси-3,3-диметилбутил]-1,2,4-триазол;
соединение I.13: 1-[2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метоксибутил]-1,2,4-триазол;
соединение I.14: 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пент-3-ин-2-ол;
соединение I.15: 1-[2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метоксипент-3-инил]-1,2,4-триазол;
соединение I.16: 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)бут-3-ин-2-ол;
соединение I.17: 2-[2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол;
соединение I.18: 2-[2-хлор-4-(4-фторфенокси)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол;
соединение I.19: 2-[2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил]-3-метил-1-(1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол;
соединение I.20: 1-[2-[2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил]-2-метоксипропил]-1,2,4-триазол;
соединение I.21: 1-[2-[2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил]-2-метоксибутил]-1,2,4-триазол;
соединение I.22: 1-[2-[2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил]-2-метоксипентил]-1,2,4-триазол;
соединение I.23: 2-[2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил]-1,1,1-трифтор-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол;
соединение I.24: гидроклорид 2-[2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил]-3-фтор-1-(1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ола;
соединение I.25: 2-[2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пент-4-ин-2-ол;
соединение I.26: 2-[2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил]-1-метокси-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол;
соединение I.27: 2-[2-хлор-4-(4-фторфенокси)фенил]-1-метокси-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол;
соединение I.28: 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ол;
соединение I.29: 2-[4-(4-фторфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол;
соединение I.30: 2-[2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол;
соединение I.31: 2-[2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пентан-2-ол.

В особенности, при применении способа в соответствии с настоящим изобретением преимущественно могут быть получены следующие соединения IC.1 - IC.7:

- соединение IC.1: 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол;
соединение IC.2: 1-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-циклопропил-2-(1,2,4-триазол-1-ил)этанол;
соединение IC.3: 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-3-метил-1-(1,2,4-триазол-1-

ил)бутан-2-ол;

соединение 1С.4: 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол;

соединение 1С.5? 1-[2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метоксипропил]-1,2,4-триазол;

соединение 1С.6: 1-[2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-циклопропил-2-метоксиэтил]-1,2,4-триазол;

соединение 1С.7: 1-[2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метоксибутил] 1,2,4-триазол.

Соединения I содержат хиральные центры и их обычно получают в форме рацематов. R- и S-Энантиомеры соединений можно отделить и выделить в чистой форме с помощью методов, известных специалисту в данной области, например с помощью использования хиральной ВЭЖХ. Кроме того, компоненты I могут присутствовать в разных кристаллических модификациях, которые могут отличаться биологической активностью.

Соединения в соответствии с изобретением могут присутствовать в различных кристаллических модификациях. Кроме того, при использовании стадии кристаллизации согласно изобретению могут образовываться сольваты, в частности, любого одного из соединений I.1 - I.18. В частности, сольват образуют, применяя алифатический спирт, как описано выше, в частности метанол или этанол.

Примеры и фигуры

Следующие фигуры и примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение, но не ограничивают изобретение каким-либо образом.

Фиг. 1 показывает диаграмму рентгеновской порошковой дифракции формы A соединения I.3.

Фиг. 2 показывает диаграмму рентгеновской порошковой дифракции формы A соединения I.5.

Аналитика.

Рентгеновскую порошковую дифрактограмму форм A и B регистрировали с помощью Panalytical X'Pert Pro дифрактометра при геометрии отражений в диапазоне $2\theta=3-35^\circ$ с шагом шириной $0,0167^\circ$ и с использованием $\text{CuK}\alpha$ излучения ($1,54178 \text{ \AA}$) при 25°C . Записанные значения 2θ использовали для вычисления значений d . Интенсивность пиков (линейные отсчеты интенсивности) наносили против угла 2θ (x ось в $^\circ 2\theta$).

Данные рентгеновской дифракции монокристаллов собирали при 100K на приборе Bruker AXS CCD Detector, используя графит-монохроматическое $\text{CuK}\alpha$ излучение ($\lambda=1,54178 \text{ \AA}$). Структуру определяли прямыми методами, уточняли и обобщали с помощью использования методов Фурье с помощью пакета программного обеспечения SHELX (G.M. Sheldrick, SHELX-97, University of Göttingen 1997). Коррекцию адсорбции выполняли с помощью программного обеспечения SADABS.

DSC выполняли на модуле Mettler Toledo DSC 823e. Образец помещали в завальцованные, но вентилируемые алюминиевые тигли. Масса образца составляла 3 мг. Поведение при тепловых нагрузках анализировали в диапазоне $30-200^\circ\text{C}$ с использованием скорости нагрева $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ и потока азота $150 \text{ мл}/\text{мин}$. Значения температур плавления и полиморфных переходов подтверждали на Mettler Hot Stage в комбинации с оптическим микроскопом.

A) Получение реагента IV.

Пример A1.

Получение водного раствора метилсульфата триметилсульфония (11,3 мас.%, вода).

304 г диметилсульфида и 30 г воды (1,67 моль) перемешивали при 25°C . Затем добавляли 146 г диметилсульфата (1,15 моль) в течение 60 мин, при этом температура повышалась до 35°C . Затем смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре от 35 до 38°C . Для обеспечения разделения фаз смесь охлаждали до 30°C и не перемешивали. Получали 246 г нижней водной фазы.

Содержание воды в растворе было измерено с помощью титрования по Карлу Фишеру и составляло 11,3 мас.%. Содержание метилсульфата триметилсульфония было определено количественно на уровне 85,3 мас.%; $(\text{SMe}_3)^+$: 35 мас.% (колич.-ЯМР в D_2O , ди- Na -соль фумаровой кислоты в качестве внутреннего стандарта). Вязкость раствора при 25°C составляла 18,3 мПа·с.

Определение характеристик: ^1H -ЯМР (400 МГц, D_2O): $\delta/\text{м.д.} = 2,9$ (s, 9H), 3,72 (s, 3H), 4,66 (s, H_2O).

Пример A2.

Получение водного раствора метилсульфата триметилсульфония (14,9 мас.%, вода).

304 г диметилсульфида и 41,3 г воды (2,3 моль) перемешивали при 25°C . Затем добавляли 146 г диметилсульфата (1,15 моль) в течение 60 мин, при этом температура повышалась до 35°C . Затем смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре от 35 до 38°C . Для обеспечения разделения фаз смесь охлаждали до 30°C и не перемешивали. Получали 259 г нижней водной фазы.

Содержание воды в растворе было измерено с помощью титрования по Карлу Фишеру и составляло 14,9 мас.%. Содержание метилсульфата триметилсульфония было определено количественно на уровне 83,2 мас.%; $(\text{SMe}_3)^+$: 34 мас.% (колич.-ЯМР в D_2O , ди- Na -соль фумаровой кислоты в качестве внутреннего стандарта). Вязкость раствора при 25°C составляла 12,5 мПа·с.

Пример A3.

Получение водного раствора метилсульфата триметилсульфония (11,2 мас.%, вода).

144 г диметилсульфида, 30 г воды (1,67 моль) и 236 г толуола перемешивали при 25°C. Затем добавляли 146 г диметилсульфата (1,15 моль) в течение 60 мин, при этом температура повышалась до 46°C. Затем смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре 30°C. Для обеспечения разделения фаз смесь охлаждали до 30°C и не перемешивали. Получали 245 г нижней водной фазы.

Содержание воды в растворе было измерено с помощью титрования по Карлу Фишеру и составляло 11,2 мас.%. Содержание метилсульфата триметилсульфония было определено количественно на уровне 84,5 мас.%; $(\text{SMe}_3)^+$: 34,8 мас.% (колич.-ЯМР в D_2O , ди- Na -соль фумаровой кислоты в качестве внутреннего стандарта).

Сравнительный пример.

Получение водного раствора метилсульфата триметилсульфония (6,5 мас.%, вода).

304 г диметилсульфида и 15,0 г воды (0,83 моль) перемешивали при 25°C. Затем добавляли 146 г диметилсульфата (1,15 моль) в течение 60 мин, при этом температура была не больше, чем 35°C. Затем смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре от 35 до 38°C. Для обеспечения разделения фаз, смесь охлаждали до 30°C и не перемешивали. Получали 237 г нижней водной фазы.

Содержание воды в растворе было измерено с помощью титрования по Карлу Фишеру и составляло 6,5 мас.%. Содержание метилсульфата триметилсульфония было определено количественно на уровне 89,6 мас.%; $(\text{SMe}_3)^+$: 37,2 мас.% (колич.-ЯМР в D_2O , ди- Na -соль фумаровой кислоты в качестве внутреннего стандарта). Вязкость раствора при 30°C составляла 35,1 мПа·с. Раствор не был стабильным при 25°C. Образовались длинные зеркальные кристаллы.

В) Синтез оксиранов.

Пример В1.

Синтез 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метилоксирана.

1-[4-(4-Хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]этанон (0,87 моль), растворенный в 372 г диметилсульфида, вместе с 250 г водного метилсульфата триметилсульфония (86 мас.%, получен в соответствии с примером А1) приготавливали при 23°C. При энергичном перемешивании добавляли 15 г пеллет КОН, 85 мас.% (2,65 моль). Это привело к увеличению температуры примерно на 5°C. Затем перемешивание продолжали в течение 10 ч при 38°C. Образец реакционной смеси показал полное превращение кетона (ВЭЖХ). После этого добавляли 1350 г 20 мас.% раствора NaCl при 30°C. После отделения водной фазы диметилсульфидный раствор концентрировали с помощью дистилляции растворителя при температуре вплоть до 98°C. Получали 324 г 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метилоксирана с чистотой приблизительно 90 мас.% (колич. ВЭЖХ); выход >99%.

Определение характеристик.

Образец сырого продукта растворяли при 40°C в диизопропиловом эфире и охлаждали до -5°C. Продукт получали в виде кристаллического соединения. Температура плавления: 60°C.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta/\text{м.д.}$ = 1,63 (s, 3H), 2,92 (d, 1H), 3,02 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,34 (d, 2H) 7,64 (d, 1H);

^{13}C -ЯМР (125 МГц, CDCl_3): $\delta/\text{м.д.}$ = 24,82 (q), 55,41 (t), 57,27 (s), 115,94 (d), 120,63 (d, 2C) 121,48 (d), 123,91 (s), 128,60 (s), 129,36 (s), 130,05 (d, 2C), 131,04 (d), 134,59 (s), 154,50 (s), 156,56 (s).

Пример В2.

Синтез 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-циклопропилоксирана.

1-[4-(4-Хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]циклопропилметанон (0,80 моль), растворенный в 343 г диметилсульфида, вместе с 263,4 г водного метилсульфата триметилсульфония (86 мас.%, получен в соответствии с примером А1), приготавливали при 23°C. При энергичном перемешивании добавляли 212 г пеллет КОН, 85 мас.% (3,21 моль). Это привело к увеличению температуры примерно на 5-7°C. Затем перемешивание продолжали в течение 8 ч при 38°C. Образец реакционной смеси показал полное превращение кетона (ВЭЖХ). После этого добавляли 1236 г 20 мас.% раствора NaCl при 30°C. После отделения водной фазы, диметилсульфидный раствор концентрировали с помощью дистилляции растворителя при температуре вплоть до 90°C. Получали 332 г продукта (2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-циклопропилоксирана) с чистотой 82 мас.% (колич. ВЭЖХ); выход >95%.

Определение характеристик.

Образец сырого продукта растворяли при 60°C в изопропанолу и охлаждали до 10°C. Продукт получали в виде кристаллического соединения. Температура плавления: 45°C.

^{13}C -ЯМР (125 МГц, CDCl_3): $\delta/\text{м.д.}$ = 1,06 (t), 2,17 (t), 15,87 (d), 53,09 (t), 58,46 (s), 115,47 (d), 121,20 (d, 2C), 121,65 (d), 124,01 (s), 127,59 (s), 128,4 (s), 130,16 (d, 2C), 132,10 (d), 133,52 (s), 154,26 (s), 156,27 (s).

Пример В3.

Синтез 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-изопропилоксирана.

1-[4-(4-Хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метилпропан-1-он (0,078 моль), растворенный в 62 г диметилсульфида, вместе с 22,2 г водного метилсульфата триметилсульфония (80 мас.%, получен в соответствии с примером А1) приготавливали при 27°C. При энергичном перемешивании добавляли 15,4 г пеллет КОН, 85 мас.% (0,23 моль). Это привело к увеличению температуры примерно на 5-7°C. Затем

перемешивание продолжали в течение 3,5 ч при 38°C. Образец реакционной смеси показал полное превращение кетона (ВЭЖХ). После этого добавляли 45 г воды при 25°C. После отделения водной фазы диметилсульфидный раствор разбавляли небольшим количеством толуола и снова промывали с помощью 105 г воды. Затем органическую фазу концентрировали с помощью дистилляции растворителя при 50°C и вплоть до давления 2 мбар. Получали 30 г 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-изопропилоксирана с чистотой приблизительно 81 % (% площади, ВЭЖХ); выход приблизительно 88%.

Определение характеристик.

Образец сырого продукта анализировали с помощью ЯМР спектроскопии.

¹³C-ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ/м.д. = 17,32 (q), 17,55 (q), 31,57 (d), 52,93 (t), 62,71 (s), 116,28 (d), 120,73 (d, 2C) 121,69 (d), 123,95 (s), 127,41 (s), 129,41 (s), 130,12 (d, 2C), 131,97 (d), 134,12 (s), 154,67 (s), 156,56 (s).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ/м.д. = 0,85-0,95 (dd, 6H), 2,22-2,35 (md, 1H), 2,78 (d, 1H), 3,20 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,35 (d, 2H) 7,55 (d, 1H).

Пример В4.

Синтез 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метилоксирана.

1-[4-(4-Хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]этанон (0,13 моль), растворенный в 55 г диметилсульфида, вместе с 45 г водного метилсульфата триметилсульфония (80 мас.%, 17 мас.% H₂O, получен в соответствии с примером А2) приготавливали при 23°C. При энергичном перемешивании добавляли 25 г пеллет КОН, 85 мас.% (0,38 моль). Это привело к увеличению температуры примерно на 5°C. Затем перемешивание продолжали в течение 8 ч при 38°C. Образец реакционной смеси показал полное превращение кетона (ВЭЖХ). После этого добавляли 199 г 20 мас.% раствора NaCl при 30°C. После отделения водной фазы диметилсульфидный раствор концентрировали с помощью дистилляции растворителя при температуре вплоть до 90°C. Получали 56 г 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метилоксирана с чистотой 77 мас.% (колич. ВЭЖХ); выход >95%.

Пример В5.

Синтез 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метилоксирана.

1-[4-(4-Хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]этанон (0,45 моль), растворенный в 280 г толуола, вместе с 129 г водного метилсульфата триметилсульфония (86 мас.%, получен в соответствии с примером А1) приготавливали при 24°C. При энергичном перемешивании добавляли 89 г пеллет КОН, 85 мас.% (0,38 моль). Это привело к увеличению температуры примерно на 4°C. Затем перемешивание продолжали в течение 21 ч при 38°C. Образец реакционной смеси показал полное превращение кетона (ВЭЖХ). После этого добавляли 500 г 20 мас.% раствора NaCl при 30°C. После отделения водной фазы, толуольный раствор концентрировали с помощью дистилляции растворителя при температуре вплоть до 98°C и давлении 50 мбар. Получали 163 г 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-циклопропилоксирана с чистотой приблизительно 89 мас.% (колич. ВЭЖХ); выход >95%.

Пример В6.

Синтез 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метилоксирана.

1-[4-(4-Хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]этанон (0,128 моль), растворенный в 55,4 г диметилсульфида, приготавливали при 22°C. При энергичном перемешивании добавляли 25,4 г пеллет КОН, 85 мас.% (0,385 моль). Затем добавляли 42,1 г водного метилсульфата триметилсульфония (85,6 мас.%, получен в соответствии с примером А1). Это привело к увеличению температуры примерно на 2-3°C. Затем перемешивание продолжали в течение 8 ч при 38°C. Образец реакционной смеси показал полное превращение кетона (ВЭЖХ). После этого добавляли 199 г 20 мас.% раствор NaCl при 30°C. После отделения водной фазы диметилсульфидный раствор концентрировали с помощью дистилляции растворителя при температуре вплоть до 90°C. Получали 49,7 г 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метилоксирана с чистотой приблизительно 82 мас.% (колич. ВЭЖХ); выход приблизительно 97%.

Пример В7.

Синтез 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-циклопропилоксирана.

1-[4-(4-Хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]циклопропилметанон (0,122 моль), растворенный в 52 г диметилсульфида, приготавливали при 22°C. При энергичном перемешивании добавляли 32,2 г пеллет КОН, 85 мас.% (0,488 моль). Затем добавляли 40,1 г водного метилсульфата триметилсульфония (85,6 мас.%, получен в соответствии с примером А1). Это привело к увеличению температуры примерно на 3-5°C. Затем перемешивание продолжали в течение 8 ч при 38°C. Образец реакционной смеси показал полное превращение кетона (ВЭЖХ). После этого добавляли 187 г 20 мас.% раствора NaCl при 30°C. После отделения водной фазы диметилсульфидный раствор концентрировали с помощью дистилляции растворителя при температуре вплоть до 90°C. Получали 50,0 г 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метилоксирана с чистотой приблизительно 82 мас.% (колич. ВЭЖХ); выход приблизительно 91 %.

С) Синтез триазолов.

Пример С1. 2-[4-(4-Хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол (со-

единение I.3).

235,3 г (95,4 мас.%; 0,683 моль) 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метилоксирана приготавливали в 496 г ДМФА и нагревали до 60°C. Затем друг за другом добавляли 60,6 г (99 мас.%; 0,869 моль) триазола и 13,4 г (0,335 моль) порошка NaOH при перемешивании. Реакционную смесь нагревали до 125°C и затем перемешивали в общей сложности в течение 4 ч при этой температуре. ВЭЖХ-образец показал почти полное превращение в целевой продукт (отношение триазол-1-ил/триазол-4-ил приблизительно 10:1). Приблизительно 80% ДМФА упаривали при 65°C/4 мбар. К концентрированной реакционной смеси добавляли 714 г толуола и 400 г воды. Затем водную фазу отделяли при 60°C. Толуольную фазу снова промывали с помощью 200 г воды. Водную фазу отделяли и толуольный раствор концентрировали при 70°C/50 мбар до тех пор, пока раствор не содержал приблизительно 50% продукта. Осажденные твердые вещества повторно растворяли путем нагревания до 80°C. Раствор охлаждали от 80 до 0°C со скоростью 5К/ч при перемешивании. Суспензию твердых веществ, которая была легко перемешиваемой, разделяли с помощью фильтрования с отсасыванием и 2 раза промывали 2×100 г свежего и холодного толуола. Твердое соединение сушили при 25°C/50 мбар.

Выход: 456 г (98 мас.%; триазол-4-ильный изомер: не обнаруживается); 82% от теоретического.

Температура плавления: 126-127°C.

Полученное таким образом кристаллическое вещество анализировали с помощью DSC и с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD). Рентгеновская порошковая дифрактограмма изображена на фиг. 1. Отражения обобщены в табл. 1.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ/м.д. = 1,64 (s, 3H), 4,55 (s, 0H), 4,44 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 6,92-7,61 (m, 7H), 7,87 (s, 1H), 8,02 (s, 1H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ/м.д. = 27,8 (q), 59,02 (t), 74,77 (s), 118,21 (d), 120,50 (d), 120,82 (d, 2C), 123,95 (CF₃), 128,96 (s), 129,54(s), 130,09 (d, 2C), 130,42 (d), 137,30 (s), 144,34 (d), 151,46 (d), 154,24 (s), 156,49 (s).

Монокристаллы формы А соединения I.3 получали путем упаривания раствора указанного в заголовке соединения в ацетонитриле при температуре окружающей среды. Данные рентгеновской дифракции монокристаллов были собраны, как описано выше, и кристаллографические параметры рассчитывали на их основании. Рассчитанные таким образом кристаллографические параметры обобщены в табл. 2.

Пример С2. 1-[4-(4-Хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-циклопропил-2-(1,2,4-триазол-1-ил)этанол.

12,8 г (98 мас.%; 0,182 моль) триазола и 2,86 г (0,07 моль) порошка NaOH добавляли к 217,5 мл 22,8 мас.% ДМФА раствора 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-циклопропилоксирана (0,14 моль) при 25°C. После нагревания до 125°C реакционную смесь перемешивали при этой температуре в общей сложности в течение 10 ч. ВЭЖХ-образец показал почти полное превращение в целевой продукт (отношение триазол-1-ил/триазол-4-ил приблизительно 7,3:1). Приблизительно 90% ДМФА упаривали при 125°C/60 мбар. К концентрированной реакционной смеси добавляли 140 г толуола и 86 г воды при 40°C. Затем водную фазу отделяли при 80°C. Толуольный раствор концентрировали вплоть до 86°C/40 мбар. Получали приблизительно 133 г дистиллята. Остаток охлаждали до 60°C и добавляли 25 г метанола. После охлаждения до 45°C добавляли затравочные кристаллы и реакционную смесь выдерживали при 45°C в течение 30 мин. Затем смесь охлаждали до 0°C в течение 5 ч и перемешивали в течение 12 ч. Суспензию твердых веществ, которая была легко перемешиваемой, разделяли с помощью фильтрования с отсасыванием и 1 раз промывали 21 г метанола с температурой 0°C. Твердое соединение сушили при 55°C и 15 мбар.

Выход: 42,4 г (94,6 мас.%; приблизительно 3 мас.% MeOH; отношение триазол-1-ил/триазол-4-ил приблизительно 39:1); 68% от теоретического.

Температура плавления: 86-87°C.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ/м.д. = 0,28-0,42 (m, 4H), 1,38-1,43 (m, 1H), 4,2-4,4 (s, br., OH), 4,49 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 6,92-7,76 (ш, 7H), 7,92 (s, 1H), 8,0 (s, 1H);

¹³C-ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ/м.д. = -0,12 (t), 1,61 (t), 18,91 (d), 58,78 (t), 75,09 (s), 118,14 (d), 120,34 (d), 120,9 (d, 2C), 123,97 (CF₃), 129,20 (s), 129,53(s), 130,08 (d, 2C), 130,92 (d), 137,06 (s), 144,18 (d), 151,84 (d), 154,24 (s), 156,44 (s).

Пример С2а. Кристаллизация 1-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-циклопропил-2-(1,2,4-триазол-1-ил)этанола.

206,5 г толуольного раствора 1-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-циклопропил-2-(1,2,4-триазол-1-ил)этанола (41,8 мас.%; 0,204 моль), полученного, как описано в примере С2, концентрировали вплоть до 60°C/10 мбар. Остаток охлаждали до 50°C и растворяли в смеси 50 г этанола и 9 г воды. После охлаждения до 30°C добавляли затравочные кристаллы и реакционную смесь выдерживали при 30°C в течение 60 мин. Затем смесь охлаждали до 0°C со скоростью 2,5К/мин в течение 5 ч и перемешивали при 0°C в течение 4 дней. Суспензию твердых веществ, которая была легко перемешиваемой, разделяли с помощью фильтрования с отсасыванием и 1 раз промывали 39 г этанола с температурой 0°C.

Твердое соединение сушили при 60°C/10 мбар.

Получали 76,4 г (93,7 мас.%; отношение триазол-1-ил/триазол-4-ил приблизительно 44:1) бесцветных кристаллов, содержащих этанол в молярном отношении относительно продукта приблизительно 1/3 (обнаружено с помощью ¹H-ЯМР спектроскопии); выход кристаллизации 83%.

Температура плавления: 81,5°C.

Пример С3. 2-[4-(4-Хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-3-метил-1-(1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол (соединение I.5).

2-[4-(4-Хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-изопропилоксиран (92,9 г, 76,9 мас.%, 0,217 моль) растворяли в 180,6 г ДМФА. К этому раствору добавляли 27,4 г (98 мас.%; 0,391 моль) триазола и 4,7 г (0,117 моль) порошка NaOH при 25°C. После нагревания до 125°C реакционную смесь перемешивали при этой температуре в общей сложности в течение 22,5 ч. ВЭЖХ-образец показал, что все еще остается оксиран, и отношение триазольных продуктов составляет 10,3:1 (триазол-1-ил/триазол-4-ил). Добавление дополнительных 0,3 экв. триазола и перемешивание в течение еще 2 ч при 125°C не улучшило степень превращения. Приблизительно 79% ДМФА упаривали при вплоть до 60°C/4 мбар. К концентрированной реакционной смеси добавляли 413 г толуола и 205 г воды при 80°C. Затем водную фазу отделяли при 55°C. Толуольный раствор концентрировали при вплоть до 90°C/40 мбар до тех пор, пока не оставался остаток массой 108 г. К остатку добавляли 111 г метанола при 60°C. Полученный раствор охлаждали до -1°C со скоростью 5°C/ч. При 45°C добавляли затравочные кристаллы. Суспензию твердых веществ, которая была легко перемешиваемой, разделяли с помощью фильтрования с отсасыванием и 1 раз промыли 25 г свежего и холодного (0°C) метанола. Твердое соединение сушили при 55°C и 50 мбар.

Выход: 64,8 г (96,9 мас.%; отношение триазол-1-ил/триазол-4-ил приблизительно 100:1); 73% от теоретического. Кристаллы, как было выявлено с помощью ¹H-ЯМР, содержали остаточный метанол.

Температура плавления: 114-115°C.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ/м.д. = 0,87 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,38 (m, 1H), 4,3-4,65 (s, br., 0H), 4,58 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 6,85-7,54 (m, 7H), 7,7 (s, 1H), 7,8 (s, 1H);

¹³C-ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ/м.д. = 16,83 (q), 17,44 (q), 37,00 (d), 57,70 (t), 80,43 (s), 117,98 (d), 120,13 (d), 120,87 (d, 2C), 123,75 (CF₃), 129,54 (s), 130,10 (d, 2C), 130,20 (d), 130,82 (s), 136,65 (s), 143,83 (d), 151,69 (d), 154,20 (s), 156,06 (s)

Пример С4. 2-[4-(4-Хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-3-метил-1-(1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол (соединение I.5).

Получение соединения I.5 проводили, как описано в эксперименте С.3, за исключением того, что во время охлаждения раствора соединения I.5 в метаноле затравочные кристаллы при 45°C не добавляли. Полученное таким образом кристаллическое вещество анализировали с помощью DSC и с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD). Рентгеновская порошковая дифрактограмма изображена на фиг. 2. Отражения обобщены в табл. 3.

Монокристаллы формы А соединения I.5 получали, обеспечивая растворение полученного таким образом соединения I.5 в 3-пропанол и давая гептану диффундировать в этот раствор при температуре окружающей среды. Данные рентгеновской дифракции монокристаллов были собраны, как описано выше, и на их основании рассчитывали кристаллографические параметры. Рассчитанные таким образом кристаллографические параметры обобщены в табл. 4.

D) Сравнительные примеры, касающиеся количества используемого основания.

Основание и триазол в количествах, конкретизированных в табл. D, добавляли к 20-25% раствору соответствующего оксирана II в ДМФА. При 125°C получали продукт формулы I. После упаривания большего количества ДМФА остаток распределяли между толуолом и водой. Выход определяли после азеотропной сушки и концентрирования с помощью количественной ВЭЖХ из толуольного раствора.

Таблица D

пример	1 экв. оксирана II	экв. триазола	экв. основания	темп./продолжительность	выход 1-триазолила
D1	R ¹ =циклопропил (R ³) _n =2-CF ₃ (R ⁴) _m =4-Cl	1.3	NaOH/0,5	125°C/10 ч	82%
D2	R ¹ =CH ₃ (R ³) _n =2-CF ₃ (R ⁴) _m =4-Cl	1.3	NaOH/1.3	125°C/6 ч	86%
D3	R ¹ =циклопропил	1.3	NaOH/1.3	125°C/12 ч	75%

	$(R^3)_n=2-CF_3$ $(R^4)_m=4-Cl$				
D4	$R^1=CH_3$ $(R^3)_n=2-CF_3$ $(R^4)_m=4-Cl$	1.3	КОН/0,3	125°C/5.5 ч	93%
D5	$R^1=CH_3$ $(R^3)_n=2-CF_3$ $(R^4)_m=4-Cl$	1.3	NaOH/0,3	125°C/5 ч	91%
D6	$R^1=CH_3$ $(R^3)_n=2-CF_3$ $(R^4)_m=4-Cl$	1.3	КОН/1.3	125°C/6 ч	89%
D7	$R^1=$ циклопропил $(R^3)_n=2-CF_3$ $(R^4)_m=4-Cl$	1.3	КОН/1.3	125°C/16 ч	56%
D8	$R^1=$ циклопропил $(R^3)_n=2-CF_3$ $(R^4)_m=4-Cl$	1.3	КОН/0,3	125°C/12 ч	76%

E1) Сравнительный пример.

К 1-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]циклопропилметанону (0,13 моль), растворенному в 55 г диметилсульфида вместе с 42 г водного метилсульфата триметилсульфония (86 мас.%, получен в соответствии с примером А1), при 22°C добавляли 15,7 г пеллет NaOH (98 мас.%) (0,385 моль) при энергичном перемешивании. Это приводило к увеличению температуры приблизительно на 5-6°C. Затем перемешивание продолжали в течение 20 ч при 38°C. Образец реакционного раствора показал неполное превращение кетона (обнаружение с помощью ВЭЖХ). Затем добавляли 199 г 20 мас.% раствора NaCl при 30°C. После отделения водной фазы диметилсульфидный раствор концентрировали с помощью дистилляции растворителя при температуре вплоть до 90°C. Получали 59,7 г продукта (чистота продукта приблизительно 47 мас.%, определенная количественной ВЭЖХ) 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метилоксирана; выход: 66%.

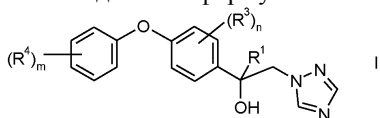
E2) Сравнительный пример.

Применение 50% водного КОН приводит к неполному превращению реагентов.

К 1-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]циклопропилметанону (0,13 моль), растворенному в 55 г диметилсульфида вместе с 42 г водного метилсульфата триметилсульфония (86 мас.%, получен в соответствии с примером А1), при 22°C добавляли 15,743 г 50% водного КОН (0,385 моль) при энергичном перемешивании. Это приводило к увеличению температуры приблизительно на 5-6°C. Затем перемешивание продолжали в течение 32 ч при 38°C. Образец реакционного раствора показал неполное превращение кетона (обнаружение с помощью ВЭЖХ). Затем добавляли 199 г 20 мас.% раствора NaCl при 30°C. После отделения водной фазы диметилсульфидный раствор концентрировали с помощью дистилляции растворителя при температуре вплоть до 90°C. Получали 53,5 г (чистота продукта приблизительно 34,5 мас.%, определенная количественной ВЭЖХ) 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метилоксирана. Выход: 44%.

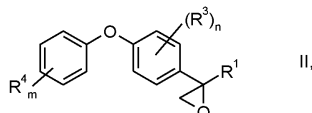
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения триазольного соединения формулы I



включающий следующую стадию:

(iia) реакция оксирана формулы II



с 1Н-1,2,4-триазолом и неорганическим основанием, где применяют 0,1-0,8 экв. указанного основания на 1 экв. соединения II, которая приводит к соединениям формулы I, где

R^1 выбирают из C_1-C_6 -алкила или C_3-C_8 -циклоалкила;

R^3 независимо выбирают из галогена, CN, NO_2 , OH, SH, C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -алкокси, C_2-C_6 -алкенила, C_2-C_6 -алкинила, C_3-C_8 -циклоалкила, C_3-C_8 -циклоалкилокси, NH_2 , $NH(C_1-C_4$ -алкила), $N(C_1-C_4$ -алкила) $_2$, $NH(C_3-C_6$ -циклоалкила), $N(C_3-C_6$ -циклоалкила) $_2$, $S(O)_p(C_1-C_4$ -алкила), $C(=O)(C_1-C_4$ -алкила), $C(=O)(OH)$, $C(=O)(O-C_1-C_4$ -алкила), $C(=O)(NH(C_1-C_4$ -алкила)), $C(=O)(N(C_1-C_4$ -алкила)) $_2$, $C(=O)(NH(C_3-C_6$ -циклоалкила)) и $C(=O)-(N(C_3-C_6$ -циклоалкила)) $_2$, где p принимает значение 0, 1 или 2;

каждый из R^3 не замещен или дополнительно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^{3a} , где R^{3a} независимо выбирают из галогена, CN, NO_2 , OH, C_1-C_4 -алкила, C_1-C_4 -галогеналкила,

C_3 - C_8 -циклоалкила, C_3 - C_8 -галогенциклоалкила, C_1 - C_4 -алкокси и C_1 - C_4 -галогеналкокси;

R^4 независимо выбирают из заместителей согласно определению для R^3 , где указанный R^4 не замещен или дополнительно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^{4a} , где каждый R^{4a} независимо выбирают из заместителей согласно определению для R^{3a} ;

n принимает значение 0, 1, 2, 3 или 4;

m принимает значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

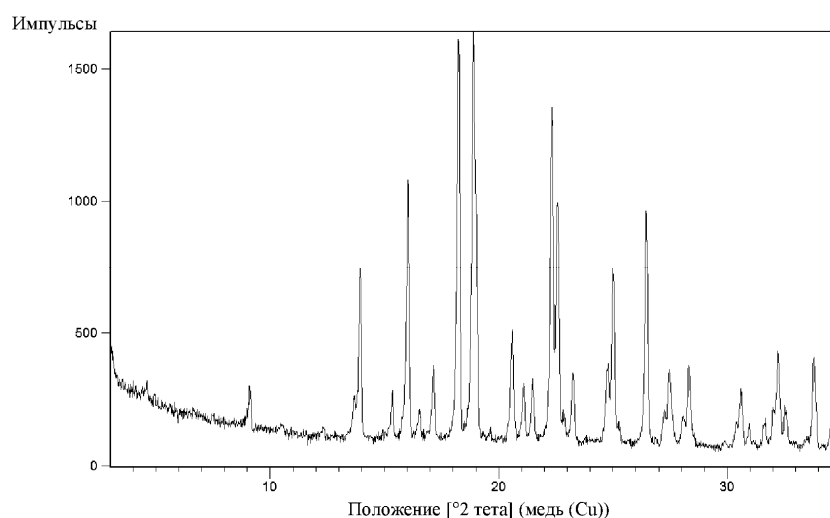
2. Способ по п.1, в котором продукт, полученный на стадии (iiа)? кристаллизуют из толуола и/или алифатического спирта.

3. Способ по п.2, в котором алифатический спирт выбирают из метанола, этанола, *n*-пропанола, изопропанола, *n*-бутанола, изобутанола или любой их смеси.

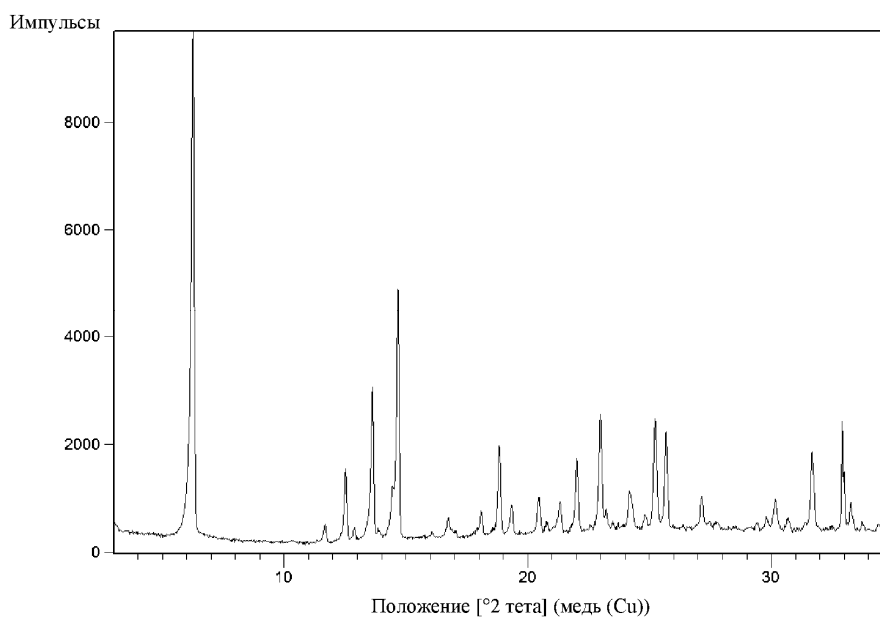
4. Способ по любому из пп.1-3, в котором основание, применяемое на стадии (iiа), выбирают из NaOH, KOH, Na_2CO_3 и K_2CO_3 .

5. Способ по любому из пп.1-4, в котором основание, применяемое на стадии (iiа), выбирают из NaOH и KOH.

6. Способ по любому из пп.1-5, в котором количество основания, применяемого на стадии (iiа), составляет от 0,1 до 0,6 экв. на 1 экв. соединения II.



Фиг. 1



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2