



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 37 766 T2** 2009.01.15

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 559 714 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 37 766.0**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 011 763.2**

(96) Europäischer Anmeldetag: **16.03.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.08.2005**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **09.01.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.01.2009**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 333/36** (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 333/38 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

6938799 16.03.1999 JP

(73) Patentinhaber:

Mitsui Chemicals, Inc., Tokio/Tokyo, JP

(74) Vertreter:

PFENNING MEINIG & PARTNER GbR, 80339 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:

Katsuta, Hiroyuki, Mobara-shi, Chiba-ken, 297-0022, JP; Ishii, Seiichi, Ichihara-shi Chiba-ken 299-0124, JP; Tomiya, Kanji, Mobara-shi, Chiba-ken, 299-4104, JP; Kodaka, Kenji, Sanbu-gun, Chiba-ken, 299-3232, JP

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von 2-Alkyl-3-aminothiophen Derivaten und 3-Aminothiophen Derivate**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

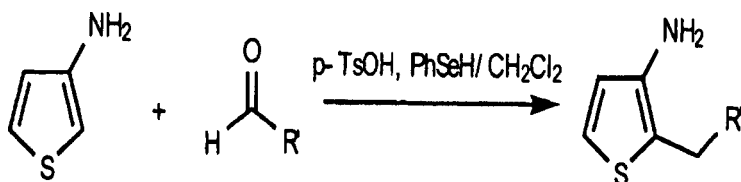
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**HINTERGRUND DER ERFINDUNG****Gebiet der Erfindung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue 3-Aminothiophen-Derivate als Zwischenprodukte in einem Verfahren zum Herstellen eines 2-Alkyl-3-aminothiophen-Derivats, das als ein landwirtschaftliches Fungizid verwendbar ist.

Beschreibung des Standes der Technik

[0002] Die japanische Patentanmeldung-Offenlegung (JP-A) Nr. 9-235282 (EP-A 077682 A1) beschreibt, dass eine bestimmte Art von 2-Alkyl-3-aminothiophen-Derivat einen starken Bekämpfungseffekt gegen verschiedene Pflanzenkrankheitsschädigungen aufweist. Zum Herstellen von diesem 2-Alkyl-3-aminothiophen-Derivat wird ein Verfahren angeregt, worin eine Alkylgruppe direkt in 2-Position von einem 3-Aminothiophen-Derivat eingeführt wird. Zum Beispiel lehrt Tetrahedron Letters, 34, 5715 bis 5718 (1993), dass 2-Alkyl-3-aminothiophen durch Umsetzen von 3-Aminothiophen mit verschiedenen Aldehyden in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure und Selenophenol erhalten wird.



(worin R' eine Alkylgruppe wiedergibt).

[0003] Jedoch gibt es in dieser Literatur überhaupt keine Beschreibung, worin 2-Alkyl-3-aminothiophen mit einer sekundären Alkylgruppe synthetisiert wird. Zum Gewinnen eines 2-Alkyl-3-aminothiophen-Derivats mit einer sekundären Alkylgruppe unter Verwendung eines in dieser Literatur beschriebenen Syntheseverfahrens muss ein 3-Aminothiophen-Derivat mit Ketonen umgesetzt werden. Wenn die Autoren der vorliegenden Erfindung einen Aldehyd gegen das Keton ersetzt haben und diese Reaktion durchführten, wurde das 3-Aminothiophen jedoch zersetzt und das beabsichtigte 2-Alkyl-3-aminothiophen-Derivat oder 2-Alkenyl-3-aminothiophen-Derivat konnte nicht erhalten werden (Bezugsbeispiel 1). Weiterhin schließt diese Literatur ein Problem als ein industrielles Herstellungsverfahren ein, da die Reaktion als ein Reduktionsmittel Selenophenol anwendet, welches nicht leicht industriell erhalten wird.

[0004] Weiterhin lehrt Tetrahedron 54, 9055 bis 9066 (1998), dass, wenn ein Aldehyd mit Verzweigung an der α -Position mit 3-Aminothiophen oder 3-Aminothiophen-Derivat umgesetzt wird, eine primäre Alkenylgruppe eingeführt wird. Jedoch schließt diese Literatur überhaupt keine Beschreibung hinsichtlich Reaktionen unter Anwendung eines Ketons ein.

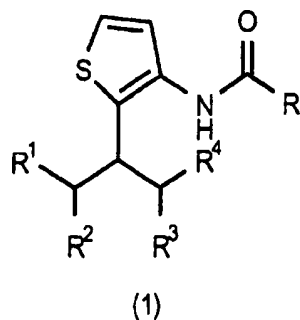
KURZDARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0005] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Zwischenprodukt in einem Verfahren zum industriellen Herstellen einer Verbindung mit einer sekundären Alkylgruppe bereitzustellen unter 2-Alkyl-3-aminothiophen-Derivaten, die als ein landwirtschaftliches oder gartenbauliches Fungizid durch Umsetzen eines 3-Aminothiophen-Derivats mit einem Keton verwendbar sind.

[0006] Die Autoren der vorliegenden Erfindung haben zum Lösen des vorstehend beschriebenen Problems geforscht und gefunden, dass, wenn ein 3-Aminothiophen-Derivat, worin eine Aminogruppe an 3-Position gegen eine Amidbindung oder Carbamatbindung ersetzt ist, mit verschiedenen Ketonen in Gegenwart einer Säure umgesetzt wird, eine sekundäre Alkenylgruppe in 2-Position des 3-Aminothiophen-Derivats eingeführt wird, und wenn diese Alkenylgruppe durch ein industriell mögliches Verfahren reduziert wird, kann sie leicht zu einer Alkylgruppe umgewandelt werden, was die Erfindung ausführt.

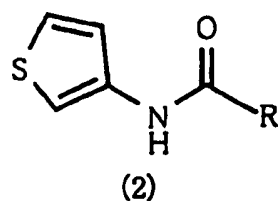
[0007] Das heißt, der Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die nachstehenden (4). (1) bis (3), (5) und (6) erläutern nur weitere Aspekte/Alternativen bezüglich der beanspruchten 3-Aminothiophen-Derivate und sind nicht Gegenstände der vorliegenden Erfindung.

(1) Ein Verfahren zum Herstellen eines 2-Alkyl-3-aminothiophen-Derivats, wiedergegeben durch die Formel (1):

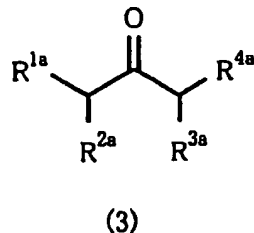


worin R ein Wasserstoffatom, Alkylgruppe oder Alkoxygruppe wiedergibt, die substituiert sein kann, aromatischen oder nicht aromatischen Ring, der substituiert sein kann, aromatischen oder nicht aromatischen heterocyclischen Ring, der substituiert sein kann, wobei jeder von R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig ein Wasserstoffatom oder gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen wiedergibt und R¹ und R², R³ und R⁴, R¹ und R³, R¹ und R⁴, R² und R³ oder R² und R⁴ zusammen eine Cycloalkylgruppe bilden können,

umfassend Umsetzen einer Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (2):

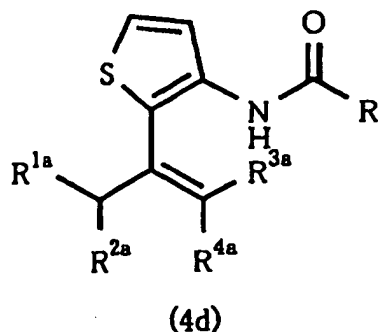
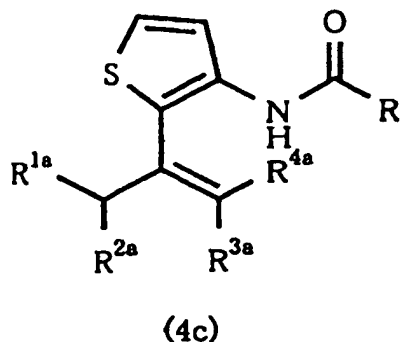
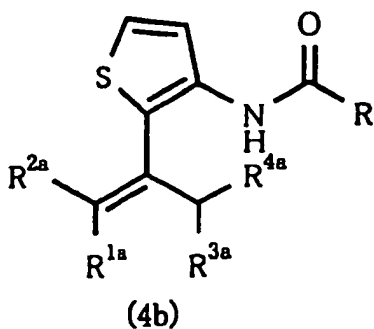
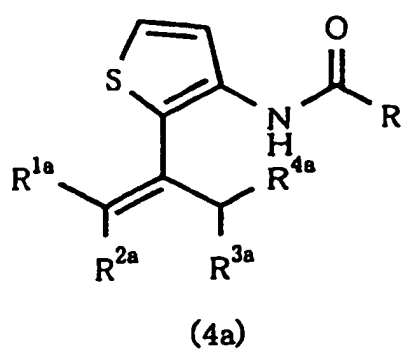


worin R wie vorstehend definiert ist,
mit einer Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (3):

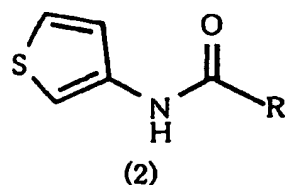


worin jeder von R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} und R^{4a} unabhängig ein Wasserstoffatom, gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder gerade oder verzweigte Alkenylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen wiedergibt und R^{1a} und R^{2a}, R^{3a} und R^{4a}, R^{1a} und R^{3a}, R^{1a} und R^{4a}, R^{2a} und R^{3a} oder R^{2a} und R^{4a} zusammen eine Cycloalkylgruppe oder Cycloalkenylgruppe bilden können,
in Gegenwart einer Säure und Reduzieren des sich ergebenden Reaktionsgemisches.

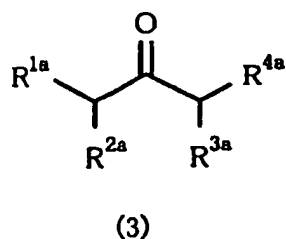
(2) Ein Verfahren zum Herstellen eines Gemisches von 2-Alkenyl-3-aminothiophen-Derivaten, enthaltend Verbindungen, wiedergegeben durch die Formeln (4a), (4b), (4c) bzw. (4d):



worin R ein Wasserstoffatom, Alkylgruppe oder Alkoxygruppe, die substituiert sein können, aromatischen oder nicht aromatischen Kohlenwasserstoffring, der substituiert sein kann, aromatischen oder nicht aromatischen heterocyclischen Ring, der substituiert sein kann, wiedergibt, wobei jeder von R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} und R^{4a} unabhängig ein Wasserstoffatom, gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder gerade oder verzweigte Alkenylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen wiedergibt, und R^{1a} und R^{2a}, R^{3a} und R^{4a}, R^{1a} und R^{3a}, R^{1a} und R^{4a}, R^{2a} und R^{3a} oder R^{2a} und R^{4a} zusammen eine Cycloalkylgruppe oder Cycloalkenylgruppe bilden können, umfassend Umsetzen einer Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (2):

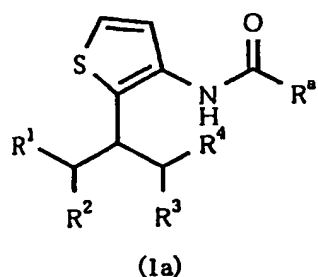


worin R wie vorstehend definiert ist, mit einer Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (3):

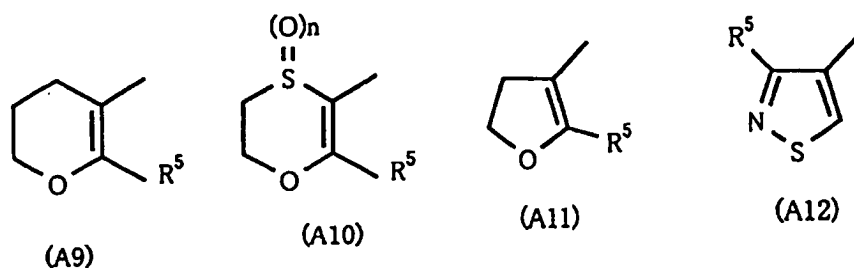
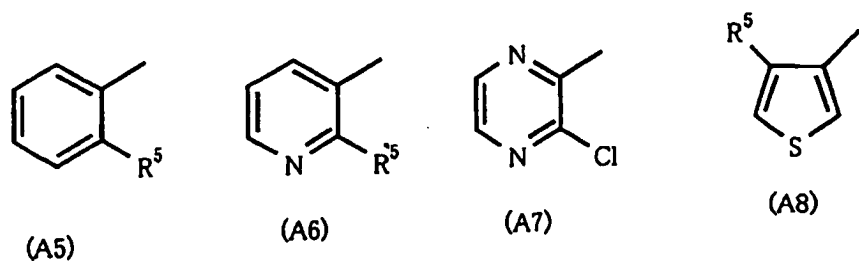
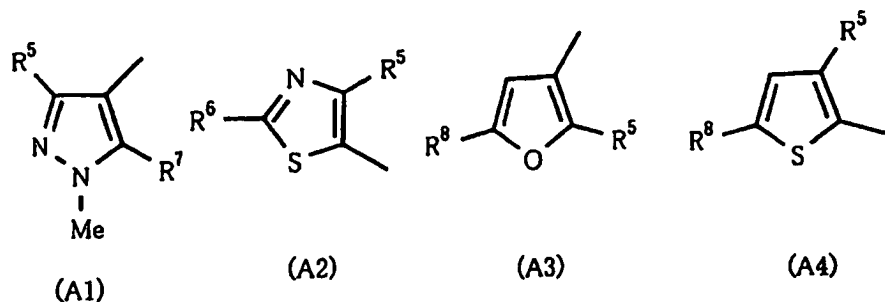


worin R^{1a} bis R^{4a} wie vorstehend definiert sind, in Gegenwart einer Säure.

(3) Ein Verfahren zum Herstellen von 2-Alkyl-3-aminothiophen, wiedergegeben durch die Formel (1a):



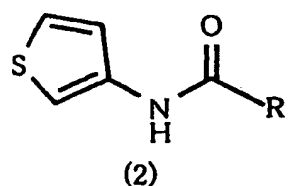
worin R^3 eine Gruppe, wiedergegeben durch eine beliebige der nachstehenden (A1) bis (A12):



wiedergibt, worin R^5 eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt, R^6 ein Wasserstoffatom, Methylgruppe, Trifluormethylgruppe, Halogenatom, Methoxygruppe oder Aminogruppe wiedergibt, R^7 ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Methylgruppe oder Methoxygruppe wiedergibt, R^8 ein Wasserstoffatom, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt und n eine ganze Zahl von 0 bis 2 wiedergibt und hierbei, in dem Fall von (A9), (A10) oder (A11), R^5 kein Halogenatom darstellt,

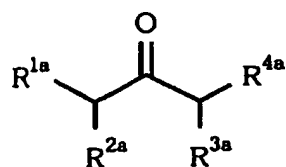
wobei jeder von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig ein Wasserstoffatom oder gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen wiedergibt, und R^1 und R^2 , R^3 und R^4 , R^1 und R^3 , R^1 und R^4 , R^2 und R^3 oder R^2 und R^4 zusammen eine Cycloalkylgruppe bilden können,

umfassend Umsetzen einer Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (2):



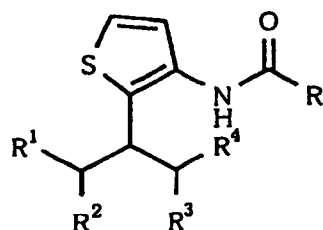
worin R ein Wasserstoffatom, Alkylgruppe oder Alkoxygruppe, die substituiert sein kann, aromatischen oder nicht aromatischen Kohlenwasserstoffring, der substituiert sein kann, oder aromatischen oder nicht aromatischen heterocyclischen Ring, der substituiert sein kann, wiedergibt,

mit einer Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (3):



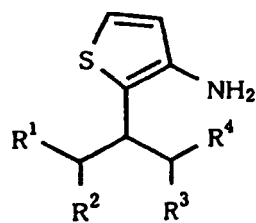
(3)

worin jeder von R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} und R^{4a} unabhängig ein Wasserstoffatom, gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder gerade oder verzweigte Alkenylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen wiedergibt, und R^{1a} und R^{2a}, R^{3a} und R^{4a}, R^{1a} und R^{3a}, R^{1a} und R^{4a}, R^{2a} und R^{3a} oder R^{2a} und R^{4a} zusammen eine Cycloalkylgruppe oder Cycloalkenylgruppe bilden können, in Gegenwart einer Säure unter Reduzieren des sich ergebenden Reaktionsgemisches, um eine Verbindung, wiedergegeben durch Formel (1):



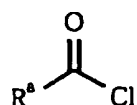
(1)

worin R, R¹, R², R³ und R⁴ wie vorstehend definiert sind, zu erhalten, weiteres Hydrolysieren der sich ergebenden Verbindung unter saurer oder alkalischer Bedingung, um eine Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (5):



(5)

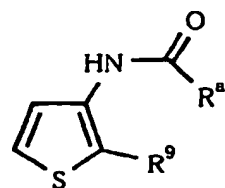
worin R¹, R², R³ und R⁴ wie vorstehend definiert sind, zu erhalten, und Umsetzen dieser Verbindung mit einer Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (8a):



(8a)

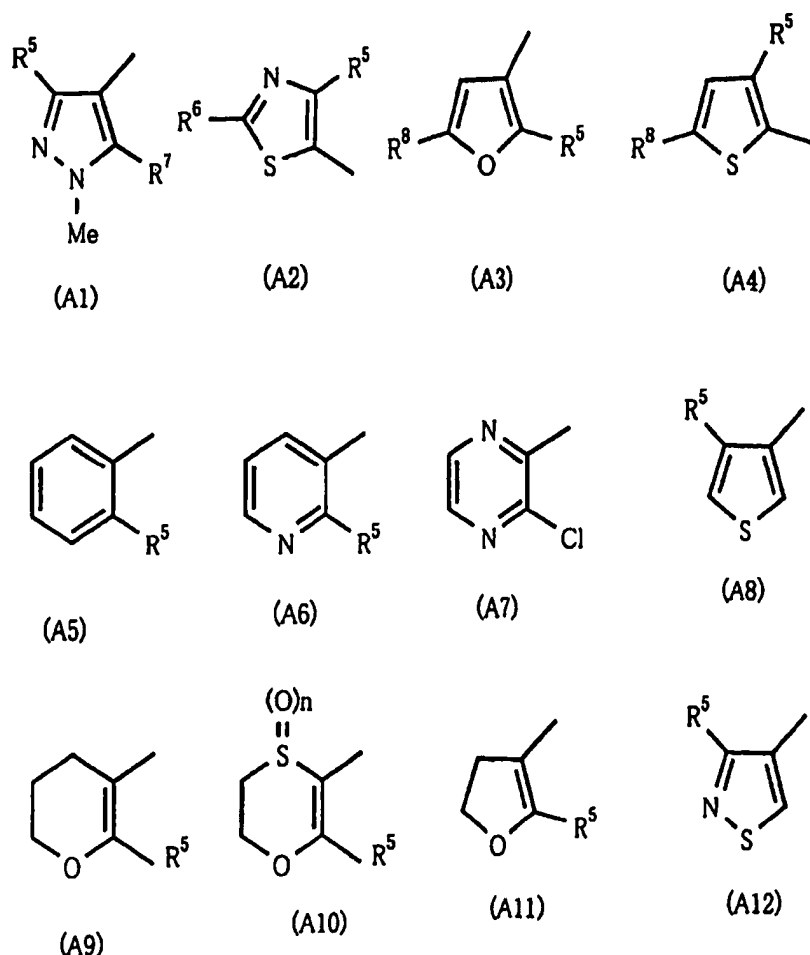
worin R^a wie vorstehend definiert ist.

(4) Ein 3-Aminothiophen-Derivat, wiedergegeben durch die Formel (6a):



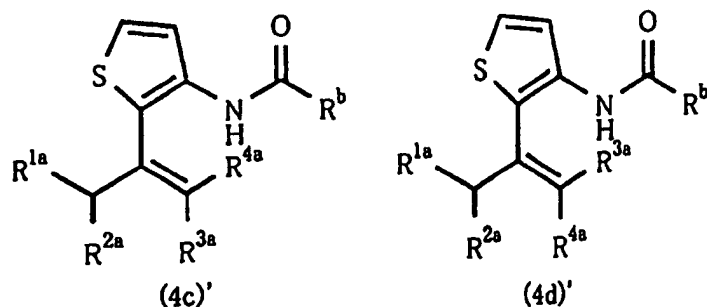
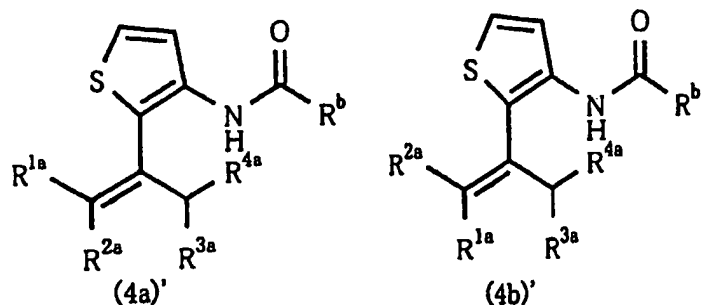
(6a)

worin R⁹ ein Wasserstoffatom, Carboxylgruppe oder Alkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wiedergibt, und R^a eine Gruppe, wiedergegeben durch eine beliebige der nachstehenden (A1) bis (A12):

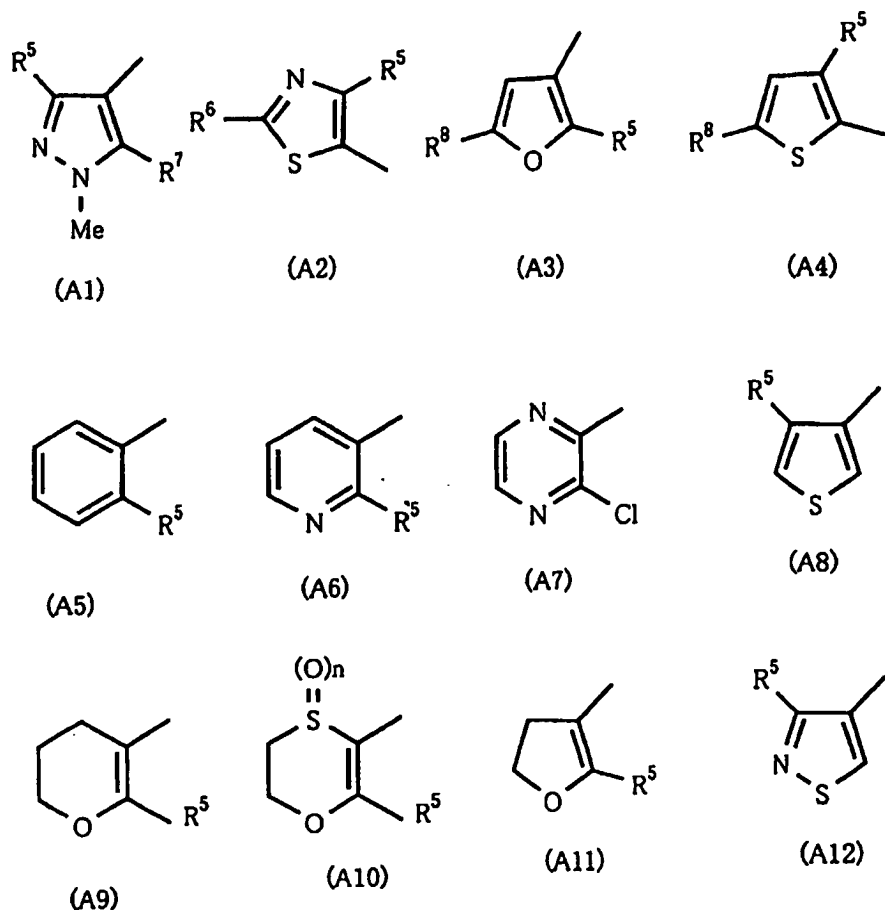


wiedergibt, worin R^5 eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt, R^6 ein Wasserstoffatom, Methylgruppe, Trifluormethylgruppe, Halogenatom, Methoxygruppe oder Aminogruppe wiedergibt, R^7 ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Methylgruppe oder Methoxygruppe wiedergibt, R^8 ein Wasserstoffatom, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt und n eine ganze Zahl von 0 bis 2 wiedergibt und hierbei, in dem Fall von (A9), (A10) oder (A11), R^5 kein Halogenatom darstellt.

(5) Ein Gemisch von 2-Alkenyl-3-aminothiophen-Derivaten, enthaltend Verbindungen, wiedergegeben durch die Formeln (4a)', (4b)', (4c)' bzw. (4d)':

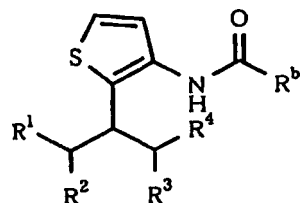


worin R^b ein Wasserstoffatom, Alkylgruppe oder Alkoxygruppe, die substituiert sein kann, aromatischen oder nicht aromatischen Kohlenwasserstoffring, der substituiert sein kann, oder aromatischen oder nicht aromatischen heterocyclischen Ring, der substituiert sein kann, wiedergibt, und jede von R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} und R^{4a} unabhängig ein Wasserstoffatom, gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder gerade oder verzweigte Alkenylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen wiedergibt, und R^{1a} und R^{2a} , R^{3a} und R^{4a} , R^{1a} und R^{3a} , R^{1a} und R^{4a} , R^{2a} und R^{3a} oder R^{2a} und R^4 zusammen eine Cycloalkylgruppe oder Cycloalkenylgruppe bilden können, mit Ausnahme des Falls, worin R^b eine Gruppe, wiedergegeben durch eine beliebige der nachstehenden (A1) bis (A12):



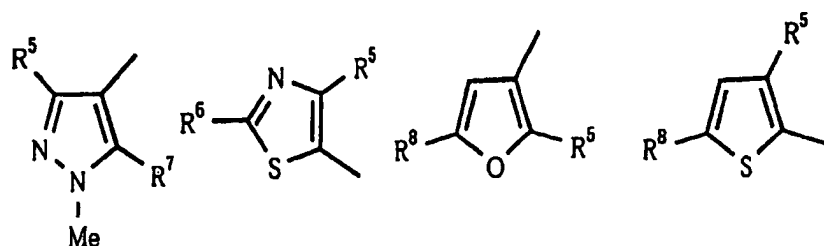
wiedergibt, worin R^5 eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt, R^6 ein Wasserstoffatom, Methylgruppe, Trifluormethylgruppe, Halogenatom, Methoxygruppe oder Aminogruppe wiedergibt, R^7 ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Methylgruppe oder Methoxygruppe wiedergibt, R^8 ein Wasserstoffatom, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt und n eine ganze Zahl von 0 bis 2 wiedergibt und hierbei, in dem Fall von (A9), (A10) oder (A11), R^5 kein Halogenatom darstellt und der Fall, worin R^b eine tert-Butoxygruppe wiedergibt und R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} und R^{4a} alle ein Wasserstoffatom wiedergeben, ausgeschlossen sind.

(6) Ein 2-Alkyl-3-aminothiophen-Derivat, wiedergegeben durch die Formel (1b):



(1b)

worin R^b ein Wasserstoffatom, Alkylgruppe oder Alkoxygruppe, die substituiert sein kann, aromatischen oder nicht aromatischen Kohlenwasserstoffring, der substituiert sein kann, oder aromatischen oder nicht aromatischen heterocyclischen Ring, der substituiert sein kann, wiedergibt, und jeder von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig ein Wasserstoffatom oder gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen wiedergibt, und R^1 und R^2 , R^3 und R^4 , R^1 und R^3 , R^1 und R^4 , R^2 und R^3 oder R^2 und R^4 zusammen eine Cycloalkylgruppe bilden können, ausgenommen für den Fall, worin R^b eine Gruppe, wiedergegeben durch eine beliebige der nachstehenden (A1) bis (A12):

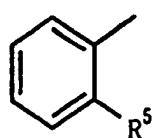


(A1)

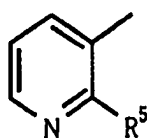
(A2)

(A3)

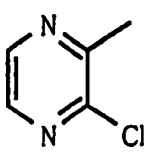
(A4)



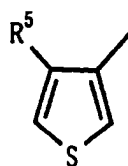
(A5)



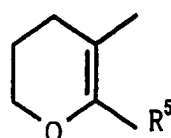
(A6)



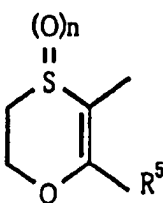
(A7)



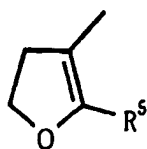
(A8)



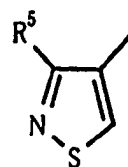
(A9)



(A10)



(A11)



(A12)

wiedergibt, worin R^5 eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt, R^6 ein Wasserstoffatom, Methylgruppe, Trifluormethylgruppe, Halogenatom, Methoxygruppe oder Aminogruppe wiedergibt, R^7 ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Methylgruppe oder Methoxygruppe wiedergibt, R^8 ein Wasserstoffatom, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt

und n eine ganze Zahl von 0 bis 2 wiedergibt und hierbei, in dem Fall von (A9), (A10) oder (A11), R⁵ kein Halogenatom darstellt.

BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN IM EINZELNEN

[0008] In den vorliegenden Formeln kann R ein Wasserstoffatom wiedergeben und Beispiele für eine unsubstituierte oder substituierte Alkylgruppe, wiedergegeben durch R, schließen Alkylgruppen mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie eine Methylgruppe, Ethylgruppe, Propylgruppe, Isopropylgruppe, Butylgruppe, Isobutylgruppe, sec-Butylgruppe, tert-Butylgruppe, Hexylgruppe, Decylgruppe, Methoxymethylgruppe, Ethoxymethylgruppe, Phenylmethylgruppe und dergleichen, ein, wobei Beispiele für eine unsubstituierte oder substituierte Alkoxygruppe, wiedergegeben durch R, Alkoxygruppen mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie eine Methoxygruppe, Ethoxygruppe, Propoxygruppe, Isopropoxygruppe, Cyclopropoxygruppe, Butoxygruppe, Isobutoxygruppe, sec-Butoxygruppe, tert-Butoxygruppe, Cyclohexyloxygruppe, Hexyloxygruppe, Benzyloxygruppe und dergleichen, einschließen, wobei Beispiele für einen unsubstituierten oder substituierten aromatischen Kohlenwasserstoffring, wiedergegeben durch R, eine Phenylgruppe und substituierte Phenylgruppen einschließen, wobei der Substituent an den substituierten Phenylgruppen, zum Beispiel eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie eine Methylgruppe, Ethylgruppe, Propylgruppe, Isopropylgruppe und dergleichen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie eine Methoxygruppe, Ethoxygruppe, Propoxygruppe, Isopropoxygruppe und dergleichen, ein Halogenatom, wie Chloratom, Bromatom, Fluoratom und Jodatom, oder eine Nitrogruppe, Cyanogruppe, Aminogruppe oder dergleichen, einschließt; wobei Beispiele für einen unsubstituierten oder substituierten nicht aromatischen Kohlenwasserstoffring, wiedergegeben durch R, nicht aromatische Kohlenwasserstoffringe, die cyclische Kohlenwasserstoffringe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellen, wie eine Cyclopropylgruppe, Cyclopentylgruppe, Cyclohexylgruppe, Cyclohexenylgruppe und dergleichen, einschließen; wobei Beispiele für einen unsubstituierten oder substituierten aromatischen heterocyclischen Ring, wiedergegeben durch R, 5- oder 6-gliedrige aromatische heterocyclische Ringe, wie eine Pyrazolylgruppe, Thiazolylgruppe, Isothiazolylgruppe, Furylgruppe, Thienylgruppe, Pyridylgruppe, Pyrazinylgruppe, Oxazolylgruppe, Pyrrolylgruppe, substituierte Pyrazolylgruppe, substituierte Thiazolylgruppe, substituierte Isothiazolylgruppe, substituierte Furylgruppe, substituierte Thienylgruppe, substituierte Pyridylgruppe, substituierte Pyrazinylgruppe, substituierte Oxazolylgruppe, substituierte Pyrrolylgruppe und dergleichen, wobei der Substituent der substituierten Pyrazolylgruppe, substituierten Thiazolylgruppe, substituierten Isothiazolylgruppe, substituierten Furylgruppe, substituierten Thienylgruppe, substituierten Pyridylgruppe, substituierten Pyrazinylgruppe, substituierten Oxazolylgruppe und substituierten Pyrrolylgruppe, zum Beispiel eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie eine Methylgruppe, Ethylgruppe, Propylgruppe, Isopropylgruppe und dergleichen, eine Halogenalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe und dergleichen, ein Halogenatom, wie Fluoratom, Chloratom, Bromatom und Jodatom, oder eine Aminogruppe, Cyanogruppe oder dergleichen, darstellt, einschließen; und Beispiele für einen unsubstituierten oder substituierten nicht aromatischen heterocyclischen Ring, wiedergegeben durch R, 5- oder 6-gliedrige nicht aromatische heterocyclische Ringe, wie eine Dihydropyranylgruppe, Dihydrofurylgruppe, Tetrahydrofurylgruppe, 2,3-Dihydro-1,4-oxathin-5-ylgruppe, substituierte Dihydropyranylgruppe, substituierte Dihydrofurylgruppe, substituierte Tetrahydrofurylgruppe, substituierte 2,3-Dihydro-1,4-oxathin-5-ylgruppe und dergleichen, wobei der Substituent an der substituierten Dihydropyranylgruppe, substituierten Dihydrofurylgruppe, substituierten Tetrahydrofurylgruppe und substituierten 2,3-Dihydro-1,4-oxathin-5-ylgruppe, zum Beispiel eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie eine Methylgruppe, Ethylgruppe, Propylgruppe, Isopropylgruppe und dergleichen, eine Halogenalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe und dergleichen, ein Halogenatom, wie Fluoratom, Chloratom, Jodatom und dergleichen, oder eine Aminogruppe, Cyanogruppe oder dergleichen darstellt, einschließen. Wenn R (A1) wiedergibt, sind 4-Pyrazolylgruppen, worin R⁵ an der 3-Position eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt und R⁷ an der 5-Position ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Methylgruppe oder Methoxygruppe wiedergibt und Methyl an 1-Position substituiert ist, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 1,3-Dimethyl-4-pyrazolylgruppe, 5-Chlor-1,3-dimethyl-4-pyrazolylgruppe, 5-Chlor-1-methyl-3-trifluormethyl-4-pyrazolylgruppe, 1-Methyl-3-trifluormethyl-4-pyrazolylgruppe, 1-Methyl-3-difluormethyl-4-pyrazolylgruppe, 1-Methyl-3-ethyl-4-pyrazolylgruppe, 1-Methyl-3-chlor-4-pyrazolylgruppe, 1-Methyl-3-trifluormethyl-5-methoxy-4-pyrazolylgruppe und dergleichen einschließen, wenn R (A2) wiedergibt, sind 5-Thiazolylgruppen, worin R⁵ an der 4-Position eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt und R⁶ an der 2-Position ein Wasserstoffatom, Methylgruppe, Trifluormethylgruppe, Halogenatom, Methoxygruppe oder Aminogruppe wiedergibt, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 2-Methyl-4-trifluormethyl-5-thiazolylgruppe, 2-Methyl-4-difluormethyl-5-thiazolylgruppe, 4-Trifluormethyl-5-thiazolylgruppe, 2,4-Dimethyl-5-thiazolylgruppe, 2-Methyl-4-ethyl-5-thiazolylgruppe, 2-Amino-4-methyl-5-thiazolylgruppe, 2-Methoxy-4-methyl-5-thiazolylgruppe, 2-Chlor-4-methyl-5-thiazolylgruppe und dergleichen einschließen, wenn R (A3) wiedergibt, sind 3-Furylgruppen, worin R⁵ an der 2-Position eine Trifluormethylgruppe, Diflu-

ormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt und R⁸ an der 5-Position ein Wasserstoffatom, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 2-Methyl-3-furylgruppe, 2,5-Dimethyl-3-furylgruppe, 2-Chlor-3-furylgruppe, 2-Trifluormethyl-3-furylgruppe und dergleichen einschließen, wenn R (A4) wiedergibt, sind 2-Thienylgruppen, worin R⁵ an der 3-Position eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt und R⁸ an der 5-Position ein Wasserstoffatom, Methylgruppe oder Halogenatom wiedergibt, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 3-Methyl-2-thienylgruppe, 3,5-Dimethyl-2-thienylgruppe, 3-Chlor-2-thienylgruppe, 3-Jod-2-thienylgruppe und dergleichen einschließen, wenn R (A5) wiedergibt, sind Phenylgruppen, worin R⁵ an der 2-Position eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 2-Trifluormethylphenylgruppe, 2-Difluormethylphenylgruppe, 2-Methylphenylgruppe, 2-Ethylphenylgruppe, 2-Fluorphenylgruppe, 2-Chlorphenylgruppe, 2-Bromphenylgruppe, 2-Jodphenylgruppe einschließen, wenn R (A6) wiedergibt, sind 3-Pyridylgruppen, worin R⁵ an der 2-Position eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 2-Trifluormethyl-3-pyridylgruppe 2-Difluormethyl-3-pyridylgruppe, 2-Methyl-3-pyridylgruppe, 2-Ethyl-3-pyridylgruppe, 2-Fluor-3-pyridylgruppe, 2-Chlor-3-pyridylgruppe, 2-Brom-3-pyridylgruppe und 2-Jod-3-pyridylgruppe einschließen, wenn R (A7) wiedergibt, schließen Beispiele dafür eine 2-Chlor-3-pyridinylgruppe ein, wenn R (A8) wiedergibt, sind 4-Thienylgruppen, worin R⁵ an der 3-Position eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 3-Trifluormethyl-4-thienylgruppe, 3-Difluormethyl-4-thienylgruppe, 3-Methyl-4-thienylgruppe, 3-Ethyl-4-thienylgruppe, 3-Fluor-4-thienylgruppe, 3-Chlor-4-thienylgruppe, 3-Brom-4-thienylgruppe und 3-Jod-4-thienylgruppe einschließen, wenn R (A9) wiedergibt, sind 3,4-Dihydro-2H-pyran-5-ylgruppen, worin R⁵ an der 6-Position eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe oder Ethylgruppe wiedergibt, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 6-Trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyran-5-ylgruppe, 6-Difluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyran-5-ylgruppe, 6-Methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-5-ylgruppe und 2-Ethyl-3,4-dihydro-2H-pyran-5-ylgruppe einschließen, und wenn R (A10) wiedergibt, sind 2,3-Dihydro-1,4-oxathin-5-ylgruppen, 2,3-Dihydro-1,4-oxathin-4-Oxid-5-ylgruppen oder 2,3-Dihydro-1,4-oxathin-4,4-dioxid-5-ylgruppen, worin R⁵ an der 6-Position eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe oder Ethylgruppe wiedergibt, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 6-Methyl-2,3-dihydro-1,4-oxathin-5-ylgruppe, 6-Methyl-2,3-dihydro-1,4-oxathin-4-oxid-5-ylgruppe, 6-Methyl-2,3-dihydro-1,4-oxathin-4,4-dioxid-5-ylgruppe und dergleichen einschließen. Wenn R (A11) wiedergibt, sind 2,3-Dihydro-4-furylgruppen, worin R⁵ an der 5-Position eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe oder Ethylgruppe wiedergibt, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 5-Trifluormethyl-2,3-dihydro-4-furylgruppe, 5-Difluormethyl-2,3-dihydro-4-furylgruppe, 5-Methyl-2,3-dihydro-4-furylgruppe und 5-Ethyl-2,3-dihydro-4-furylgruppe einschließen, und wenn R (A12) wiedergibt, sind 4-Isothiazolylgruppen, worin R⁵ an der 3-Position eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 3-Trifluormethyl-4-isothiazolylgruppe, 3-Difluormethyl-4-isothiazolylgruppe, 3-Methyl-4-isothiazolylgruppe, 3-Ethyl-4-isothiazolylgruppe, 3-Fluor-4-isothiazolylgruppe, 3-Chlor-4-isothiazolylgruppe, 3-Brom-4-isothiazolylgruppe und 3-Jod-4-isothiazolylgruppe einschließen.

[0009] R¹, R², R³ und R⁴ können ein Wasserstoffatom wiedergeben und Beispiele für eine Alkylgruppe, wiedergegeben durch R¹, R², R³ und R⁴, schließen gerade oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie eine Methylgruppe, Ethylgruppe, Propylgruppe, Isopropylgruppe, Butylgruppe, Isobutylgruppe, sec-Butylgruppe, tert-Butylgruppe, Hexylgruppe, Decylgruppe, Dodecylgruppe und dergleichen, ein.

[0010] R¹ und R², R³ und R⁴, R¹ und R³, R¹ und R⁴, R² und R³ oder R² und R⁴ können zusammen eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden.

[0011] R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} und R^{4a} können ein Wasserstoffatom wiedergeben und Beispiele für eine Alkylgruppe, wiedergegeben durch R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} und R^{4a}, schließen gerade oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie eine Methylgruppe, Ethylgruppe, Propylgruppe, Isopropylgruppe, Butylgruppe, Isobutylgruppe, sec-Butylgruppe, tert-Butylgruppe, Hexylgruppe, Decylgruppe, Dodecylgruppe und dergleichen, ein, und Beispiele für eine Alkenylgruppe, wiedergegeben durch R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} und R^{4a}, schließen gerade oder verzweigte Alkenylgruppen mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie eine Ethenylgruppe, 1-Propenylgruppe, 2-Propenylgruppe, Isopropenylgruppe, 1-Butenylgruppe, 2-Butenylgruppe, 1-Hexenylgruppe, 2-Dodecenylgruppe und dergleichen, ein.

[0012] R^{1a} und R^{2a}, R^{3a} und R^{4a}, R^{1a} und R^{3a}, R^{1a} und R^{4a}, R^{2a} und R^{3a} oder R^{2a} und R^{4a} können zusammen eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden.

[0013] R⁹ kann ein Wasserstoffatom oder Carboxylgruppe wiedergeben und Beispiele für eine Alkoxycarbo-

nylgruppe, wiedergegeben durch R^9 , schließen Alkoxycarbonylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie eine Methoxycarbonylgruppe, Ethoxycarbonylgruppe, Propoxycarbonylgruppe, Isopropoxycarbonylgruppe, Butoxycarbonylgruppe, tert-Butoxycarbonylgruppe, Hexyloxycarbonylgruppe und dergleichen, ein.

[0014] Wenn R^a (A1) wiedergibt, sind 4-Pyrazolylgruppen, worin R^5 an der 3-Position eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt und R^7 an der 5-Position ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Methylgruppe oder Methoxygruppe wiedergibt und Methyl an der 1-Position substituiert ist, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 1,3-Dimethyl-4-pyrazolylgruppe, 5-Chlor-1,3-dimethyl-4-pyrazolylgruppe, 5-Chlor-1-methyl-3-trifluormethyl-4-pyrazolylgruppe, 1-Methyl-3-trifluormethyl-4-pyrazolylgruppe, 1-Methyl-3-difluormethyl-4-pyrazolylgruppe, 1-Methyl-3-ethyl-4-pyrazolylgruppe, 1-Methyl-3-chlor-4-pyrazolylgruppe, 1-Methyl-3-trifluormethyl-5-methoxy-4-pyrazolylgruppe und dergleichen einschließen, wenn R^a (A2) wiedergibt, sind 5-Thiazolylgruppen, worin R^5 an der 4-Position eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt und R^6 an der 2-Position ein Wasserstoffatom, Methylgruppe, Trifluormethylgruppe, Halogenatom, Methoxygruppe oder Aminogruppe wiedergibt, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 2-Methyl-4-trifluormethyl-5-thiazolylgruppe, 2-Methyl-4-difluormethyl-5-thiazolylgruppe, 4-Trifluormethyl-5-thiazolylgruppe, 2,4-Dimethyl-5-thiazolylgruppe, 2-Methyl-4-ethyl-5-thiazolylgruppe, 2-Amino-4-methyl-5-thiazolylgruppe, 2-Methoxy-4-methyl-5-thiazolylgruppe, 2-Chlor-4-methyl-5-thiazolylgruppe und dergleichen einschließen, wenn R^a (A3) wiedergibt, sind 3-Furylgruppen, worin R^5 an der 2-Position eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt und R^8 an der 5-Position ein Wasserstoffatom, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 2-Methyl-3-furylgruppe, 2,5-Dimethyl-3-furylgruppe, 2-Chlor-3-furylgruppe, 2-Trifluormethyl-3-furylgruppe und dergleichen einschließen, wenn R^a (A4) wiedergibt, sind 2-Thienylgruppen, worin R^5 an der 3-Position eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt und R^8 an der 5-Position ein Wasserstoffatom, Methylgruppe oder Halogenatom wiedergibt, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 3-Methyl-2-thienylgruppe, 3,5-Dimethyl-2-thienylgruppe, 3-Chlor-2-thienylgruppe, 3-Jod-2-thienylgruppe und dergleichen einschließen, wenn R^a (A5) wiedergibt, sind Phenylgruppen, worin R^5 an der 2-Position eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 2-Trifluormethylphenylgruppe, 2-Difluormethylphenylgruppe, 2-Methylphenylgruppe, 2-Ethylphenylgruppe, 2-Fluorphenylgruppe, 2-Chlorphenylgruppe, 2-Bromphenylgruppe, 2-Jodphenylgruppe einschließen, wenn R^a (A6) wiedergibt, sind 3-Pyridylgruppen, worin R^5 an der 2-Position eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 2-Trifluormethyl-3-pyridylgruppe, 2-Difluormethyl-3-pyridylgruppe, 2-Methyl-3-pyridylgruppe, 2-Ethyl-3-pyridylgruppe, 2-Fluor-3-pyridylgruppe, 2-Chlor-3-pyridylgruppe, 2-Brom-3-pyridylgruppe und 2-Jod-3-pyridylgruppe einschließen, wenn R^a (A7) wiedergibt, schließen Beispiele dafür eine 2-Chlormethyl-3-pyridylgruppe ein, wenn R^a (A8) wiedergibt, sind 4-Thienylgruppen, worin R^5 an der 3-Position eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 3-Trifluormethyl-4-thienylgruppe, 3-Difluormethyl-4-thienylgruppe, 3-Methyl-4-thienylgruppe, 3-Ethyl-4-thienylgruppe, 3-Fluor-4-thienylgruppe, 3-Chlor-4-thienylgruppe, 3-Brom-4-thienylgruppe und 3-Jod-4-thienylgruppe einschließen, wenn R^a (A9) wiedergibt, sind 3,4-Dihydro-2H-pyran-5-ylgruppen, worin R^5 an der 6-Position eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe oder Ethylgruppe wiedergibt, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 6-Trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyran-5-ylgruppe, 6-Difluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyran-5-ylgruppe, 6-Methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-5-ylgruppe und 2-Ethyl-3,4-dihydro-2H-pyran-5-ylgruppe einschließen, wenn R^a (A10) wiedergibt, sind 2,3-Dihydro-1,4-oxathin-5-ylgruppen, 2,3-Dihydro-1,4-oxathin-4-Oxid-5-ylgruppen oder 2,3-Dihydro-1,4-oxathin-4,4-dioxid-5-ylgruppen, worin R^5 an der 6-Position eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe oder Ethylgruppe wiedergibt, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 6-Methyl-2,3-dihydro-1,4-oxathin-5-ylgruppe, 6-Methyl-2,3-dihydro-1,4-oxathin-4-oxid-5-ylgruppe, 6-Methyl-2,3-dihydro-1,4-oxathin-4,4-dioxid-5-ylgruppe und dergleichen einschließen. Wenn R^a (A11) wiedergibt, sind 2,3-Dihydro-4-furylgruppen, worin R^5 an der 5-Position eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe oder Ethylgruppe wiedergibt, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 5-Trifluormethyl-2,3-dihydro-4-furylgruppe, 5-Difluormethyl-2,3-dihydro-4-furylgruppe, 5-Methyl-2,3-dihydro-4-furylgruppe und 5-Ethyl-2,3-dihydro-4-furylgruppe einschließen und wenn R^a (A12) wiedergibt, sind 4-Isothiazolylgruppen, worin R^5 an der 3-Position eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt, angeführt, wobei Beispiele dafür eine 3-Trifluormethyl-4-isothiazolylgruppe, 3-Difluormethyl-4-isothiazolylgruppe, 3-Methyl-4-isothiazolylgruppe, 3-Ethyl-4-isothiazolylgruppe, 3-Fluor-4-isothiazolylgruppe, 3-Chlor-4-isothiazolylgruppe, 3-Brom-4-isothiazolylgruppe und 3-Jod-4-isothiazolylgruppe einschließen.

[0015] R^b ist ein Substituent, worin R^a von R ausgeschlossen ist.

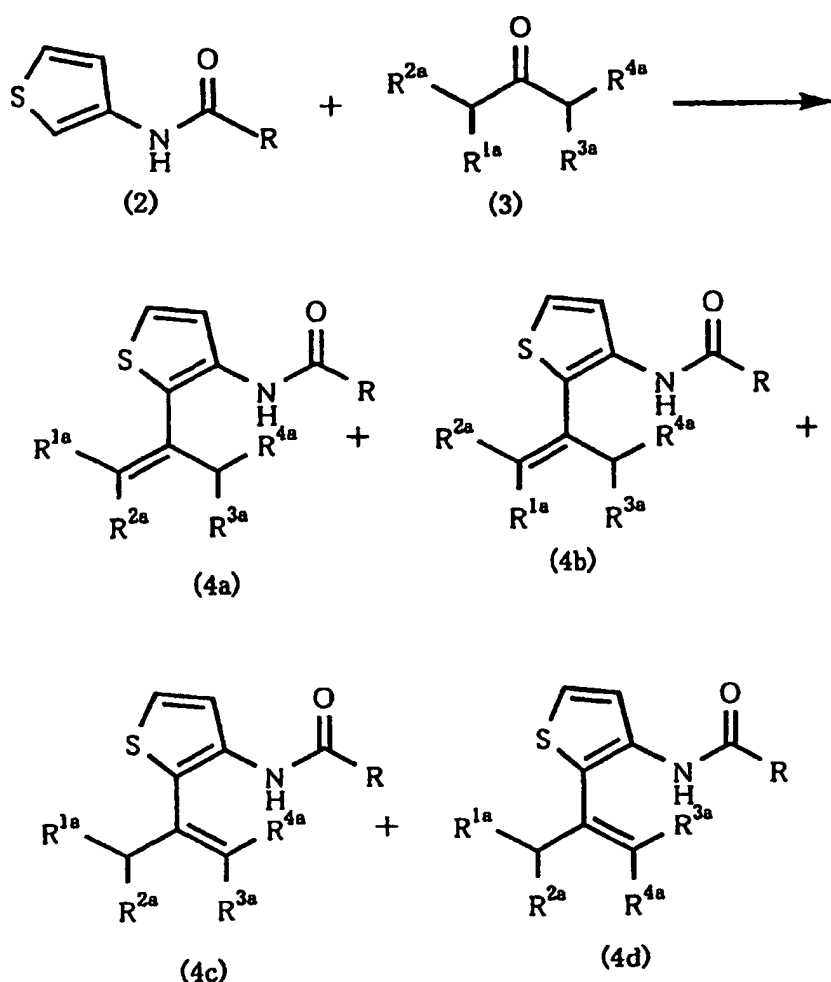
[0016] „Halogen“, wann immer in der Beschreibung und in den Ansprüchen erscheinend, ist als Fluor, Chlor, Brom und Jod umfassend zu verstehen.

[0017] Ein Verfahren zur Herstellung eines 2-Alkyl-3-aminothiophen-Derivats und ein Verfahren zum Herstellen eines 3-Aminothiophen-Derivats werden nachstehend im Einzelnen beschrieben.

[0018] Zuerst wird eine Reaktion, worin eine sekundäre Alkenylgruppe in der 2-Position von einem 3-Aminothiophen-Derivat eingeführt wird und diese Alkenylgruppe weiterhin zu einer Alkylgruppe umgewandelt wird, erläutert. Zum Erläutern dieser Reaktion im Einzelnen wird sie in zwei Schritte geteilt und erläutert. Jedoch der erste Schritt und der zweite Schritt können auch kontinuierlich durchgeführt werden und die Zweischnittreaktion ist nicht notwendigerweise erforderlich.

[0019] In dem ersten Schritt der Reaktion wird eine Verbindung der Formel (2) mit einer Verbindung der Formel (3) in Gegenwart einer Säure umgesetzt, um ein Gemisch von 2-Alkenyl-3-aminothiophenen, durch die Formeln (4a) bis (4d) verkörpert, herzustellen.

Erster Schritt der Reaktion



worin

R , R^{1a} bis R^{4a} wie vorstehend definiert sind.

[0020] Das Gemisch von 2-Alkenyl-3-aminothiophenen, verkörpert durch die Formeln (4a) bis (4d), wird maximal durch die vier Arten von Verbindungen aufgebaut. Zum Beispiel, wenn R^{1a} bis R^{4a} alle in der Verbindung, wiedergegeben durch Formel (3), verschieden sind, schließt das Gemisch vier Verbindungen ein. Wenn die Verbindung, wiedergegeben durch Formel (3), 4-Methyl-2-pentanone darstellt, umfasst das Gemisch drei Verbindungen. Und wenn die Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (3), Cyclohexanon darstellt, wird nur eine Verbindung, verkörpert durch die Formeln (4a) bis (4d), erhalten.

[0021] Die Anwendungsmenge einer Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (3), in dem ersten Schritt

der Reaktion ist gewöhnlich 0,5 bis 100,0 Mol, vorzugsweise 1,0 bis 0,0 Mol, besonders bevorzugt 1,0 bis 10,0 pro 1 Mol einer Verbindung der Formel (2).

[0022] Beispiele für ein, falls notwendig, verwendetes Lösungsmittel in dem ersten Schritt der Reaktion schließen aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Petrolether und dergleichen, Aromaten, wie Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Anisol und dergleichen, Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergleichen, Ether, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Diethylether und dergleichen, Nitrile, wie Acetonitril, Propionitril und dergleichen, Ester, wie Essigsäureethylester und dergleichen, und halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan und dergleichen, ein, und gemischte Lösungsmittel davon werden auch verwendet. Auch kann eine Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (3), als ein Lösungsmittel verwendet werden. Die Anwendungsmenge eines Lösungsmittels in dem ersten Schritt der Reaktion ist gewöhnlich 0,1 bis 200 ml, vorzugsweise 1 bis 50 ml, bevorzugter 1 bis 20 ml, bezogen auf 1 g einer Verbindung, verkörpert durch die Formel (2).

[0023] Der erste Schritt der Reaktion wird in Gegenwart einer Säure durchgeführt und Beispiele für die Säure schließen Mineralsäuren, wie Schwefelsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Phosphorsäure und dergleichen, schwache organische Säuren, wie Essigsäure, Propionsäure und dergleichen, starke organische Säuren, wie p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure und dergleichen, feste Säuren, wie Zeolith und dergleichen, Lewis-Säuren, wie Aluminiumchlorid, Zinkchlorid und dergleichen, ionenausgetauschte Harze und dergleichen ein. Zu bevorzugen sind eine Mineralsäure, wie Schwefelsäure, Bromwasserstoffsäure und dergleichen, und eine organische Säure, wie p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure und dergleichen, und besonders zu bevorzugen sind Schwefelsäure und p-Toluolsulfonsäure. Die Anwendungsmenge von diesen Säuren ist gewöhnlich von 0,001 bis 10 Mol, vorzugsweise 0,01 bis 1 Mol, bezogen auf 1 Mol einer Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (2).

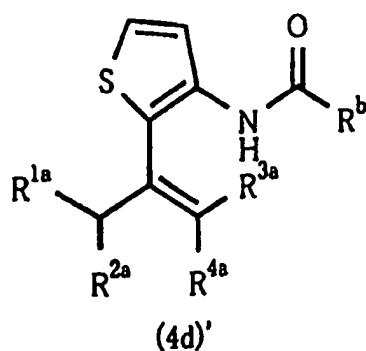
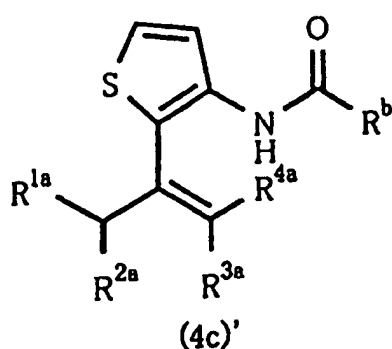
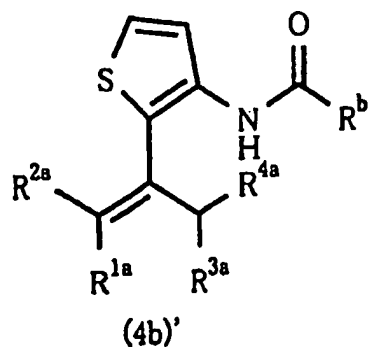
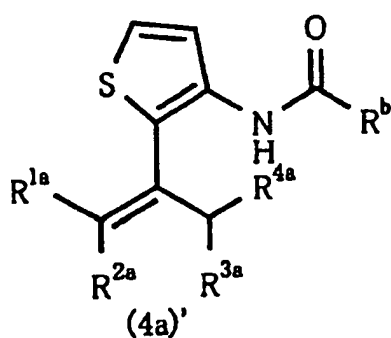
[0024] Die Reaktionstemperatur in dem ersten Schritt der Reaktion ist gewöhnlich von 0 bis 300°C, vorzugsweise 40 bis 180°C, bevorzugter 70 bis 130°C, und die Reaktionszeit ist gewöhnlich 0,1 bis 100 Stunden, vorzugsweise 1 bis 36 Stunden.

[0025] Hinsichtlich verschiedener Bedingungen in dem ersten Schritt der Reaktion, nämlich der Anwendungsmengen der Verbindungen der allgemeinen Formeln (2) und (3), der Art und der Anwendungsmenge eines Lösungsmittels, der Art und Anwendungsmenge einer Säure, der Reaktionstemperatur und der Reaktionszeit, können Zahlenwerte innerhalb gewöhnlicher Bereiche, bevorzugter Bereiche und mehr oder besonders bevorzugbarer Bereiche für entsprechende Bedingungen geeigneterweise ausgewählt und kombiniert werden.

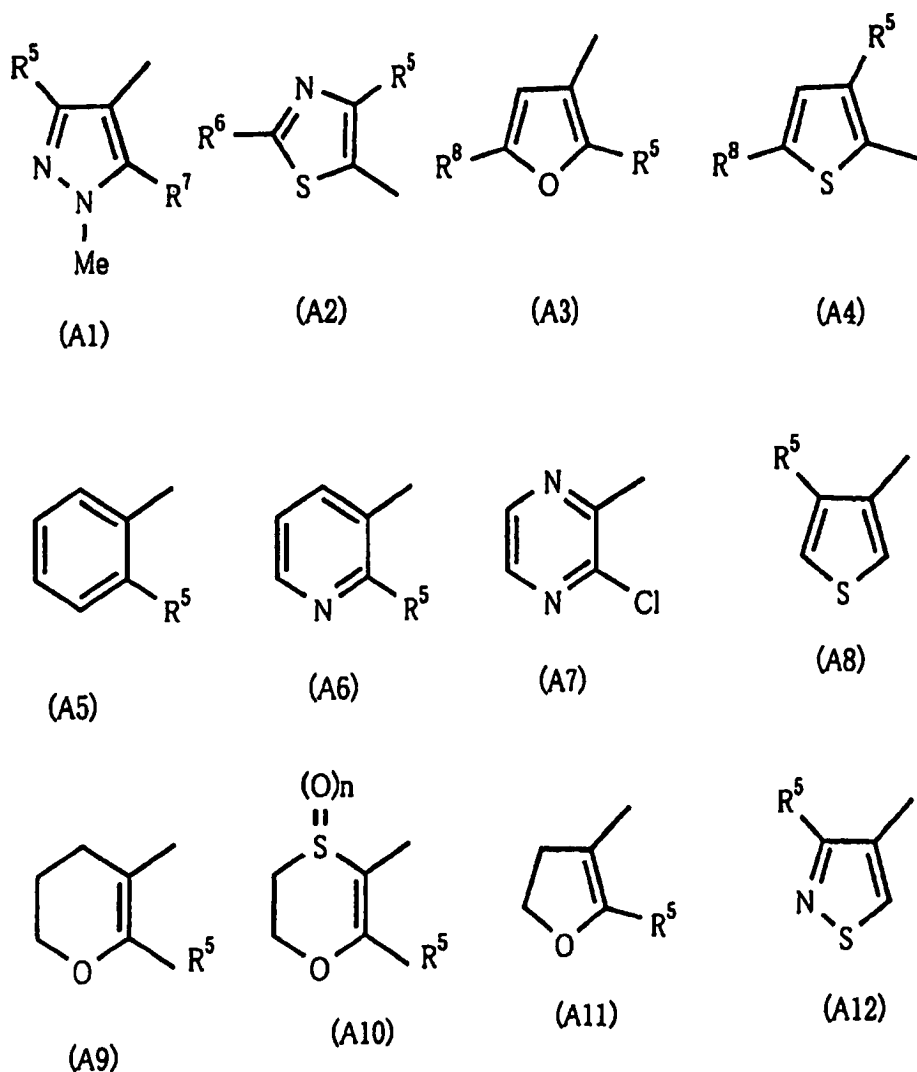
[0026] Weiterhin wird in dem ersten Schritt der Reaktion Wasser mit den Verbindungen, wiedergegeben durch die Formeln (4a) bis (4d), gebildet. Das Entfernen des gebildeten Wassers, falls erforderlich, kann den Fortschritt der Reaktion fördern. Das Entfernen des gebildeten Wassers kann durch Zusetzen eines Trockenmittels, wie wasserfreies Magnesiumsulfat, wasserfreies Natriumsulfat oder dergleichen, oder durch Ausführen von azeotroper Entwässerung durchgeführt werden.

[0027] Die Reaktionstemperatur in dem ersten Schritt der Reaktion sollte bei einer Temperatur eingestellt werden, worin die Reaktion fortschreitet und ein Katalysator, der in dem ersten Schritt der Reaktion angewendet wird, sollte geeigneterweise ausgewählt und derart verwendet werden, dass die Reaktion fortschreiten kann. Weiterhin sollten als der in dem ersten Schritt der Reaktion verwendete Katalysator Katalysatoren, die ohne Probleme bei Reaktionstemperaturen, bei denen die Reaktion fortschreiten kann, verwendet werden können, geeigneterweise zur Verwendung ausgewählt werden.

[0028] Unter Gemischen von 2-Alkenyl-3-aminothiophen-Derivaten, wiedergegeben durch die allgemeinen Formeln (4a) bis (4d), die in diesem ersten Schritt der Reaktion erhalten werden können, ist das nachstehende ein Gemisch, zusammengesetzt aus neuen Verbindungen.



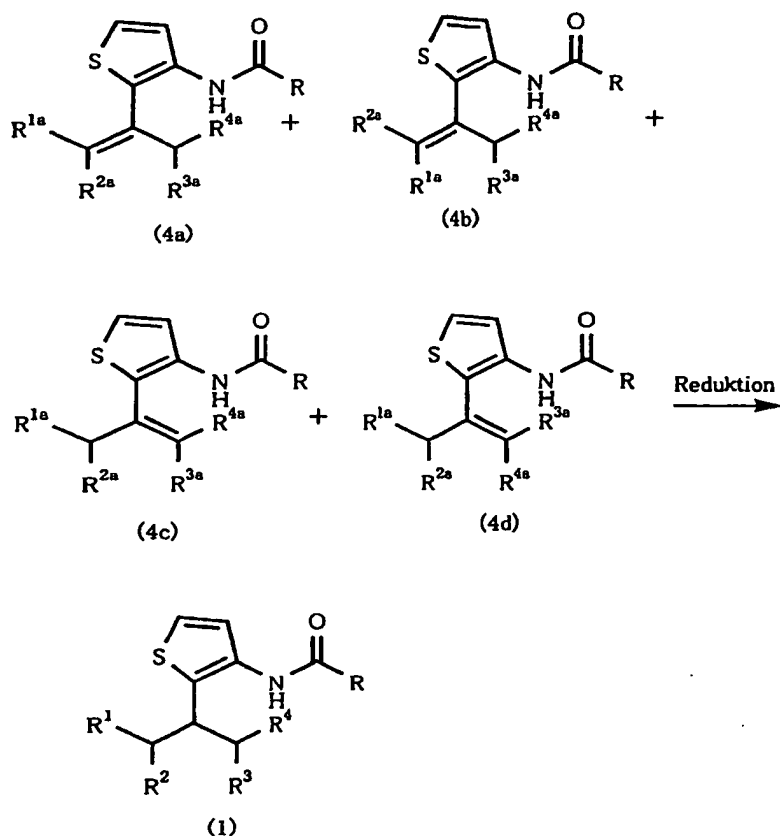
worin R^b ein Wasserstoffatom, Alkylgruppe oder Alkoxygruppe, die substituiert sein kann, aromatischen oder nicht aromatischen Kohlenwasserstoffring, der substituiert sein kann, oder aromatischen oder nicht aromatischen heterocyclischen Ring, der substituiert sein kann, wiedergibt, und jeder von R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} und R^{4a} unabhängig ein Wasserstoffatom, gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder gerade oder verzweigte Alkenylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen wiedergeben und R^{1a} und R^{2a} , R^{3a} und R^{4a} , R^{1a} und R^{3a} , R^{1a} und R^{4a} , R^{2a} und R^{3a} oder R^{2a} und R^{4a} zusammen eine Cycloalkylgruppe bilden können, ausgenommen für den Fall, worin R eine Gruppe, wiedergegeben durch eine beliebige der nachstehenden (A1) bis (A12):



wiedergibt, worin R^5 eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt, R^6 ein Wasserstoffatom, Methylgruppe, Trifluormethylgruppe, Halogenatom, Methoxygruppe oder Aminogruppe wiedergibt, R^7 ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Methylgruppe oder Methoxygruppe wiedergibt, R^8 ein Wasserstoffatom, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt und n eine ganze Zahl von 0 bis 2 wiedergibt und hierbei, in dem Fall von (A9), (A10) oder (A11), R^5 kein Halogenatom darstellt und der Fall, worin R eine tert-Butoxygruppe wiedergibt und R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} und R^{4a} alle ein Wasserstoffatom wiedergeben, ausgeschlossen ist.

[0029] In dem zweiten Schritt der Reaktion wird ein Gemisch, zusammengesetzt aus Verbindungen, verkörpert durch die Formeln (4a) bis (4d), reduziert, um ein 2-Alkyl-3-aminothiophen-Derivat, wiedergegeben durch die Formel (1), herzustellen.

Zweiter Schritt der Reaktion



worin R ein Wasserstoffatom, Alkylgruppe oder Alkoxygruppe, die substituiert sein kann, aromatischen Ring oder nicht aromatischen Ring, der substituiert sein kann, aromatischen oder nicht aromatischen heterocyclischen Ring, der substituiert sein kann, wiedergibt, jeder von R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig ein Wasserstoffatom oder gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen wiedergibt und R¹ und R², R³ und R⁴, R¹ und R³, R¹ und R⁴, R² und R³ oder R² und R⁴ zusammen eine Cycloalkylgruppe bilden können, wobei jeder von R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} und R^{4a} unabhängig ein Wasserstoffatom, gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder gerade oder verzweigte Alkenylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen wiedergibt und R^{1a} und R^{2a}, R^{3a} und R^{4a}, R^{1a} und R^{3a}, R^{1a} und R^{4a}, R^{2a} und R^{3a} oder R^{2a} und R^{4a} zusammen eine Cycloalkylgruppe oder Cycloalkenylgruppe bilden können.

[0030] Das Reduktionsverfahren ist nicht besonders beschränkt und es wird gewöhnlich ein Verfahren angewendet, worin eine Doppelbindung zu einer Einfachbindung reduziert wird (zum Beispiel Shin Jikken Kagaku Koza, Band 15, Oxidation und Reduktion [II], Maruzen (1977)), und katalytische Reduktion ist industriell bevorzugbar.

[0031] Als ein in der katalytischen Reaktion verwendeter Katalysator kann ein Metallkatalysator verwendet werden, der gewöhnlich bei katalytischer Reduktion verwendet wird, zum Beispiel Nickel, Palladium, Platin, Rhodium, Ruthenium, Kobalt, Chrom, Kupfer, Blei und dergleichen. Und diese Metalle können als Gemisch verwendet werden. Während diese Katalysatoren in der Form von Metall verwendet werden können, werden sie gewöhnlich auf einem Träger, wie Kohlenstoff, Bariumsulfat, Kieselgel, Aluminium, Celite und dergleichen, getragen und alternativ können Nickel, Kobalt, Kupfer und dergleichen in Form eines Raney-Katalysators verwendet werden.

[0032] Der Gehalt an einem in der katalytischen Reduktion verwendeten Katalysator ist gewöhnlich 3 bis 20% und die Anwendungsmenge ist nicht besonders begrenzt, und der Katalysator wird in einer Menge von gewöhnlich 1 bis 100 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf ein aus Verbindungen, die durch die Formeln (4a) bis (4d) verkörpert werden, zusammengesetztes Gemisch, verwendet.

[0033] Beispiele für ein, falls erforderlich, in der katalytischen Reduktionsreaktion des zweiten Schritts verwendetes Lösungsmittel schließen Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergleichen, aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Petrolether und dergleichen, Aromaten, wie Benzol, Toluol, Anisol und dergleichen,

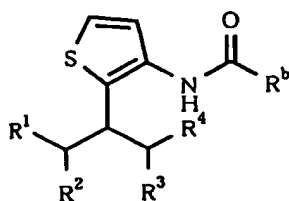
Ether, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Diethylether und dergleichen, Ester, wie Essigsäureethylester und dergleichen, aliphatische Carbonsäuren, wie Essigsäure, Propionsäure und dergleichen, aprotische polare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und dergleichen, ein, und gemischte Lösungsmittel davon werden auch verwendet. Die Anwendungsmenge eines Lösungsmittels in dem zweiten Schritt der Reaktion ist gewöhnlich von 0,1 bis 200 ml, vorzugsweise 2 bis 20 ml, bezogen auf 1 g eines Gemisches, zusammengesetzt aus Verbindungen, die durch Formeln (4a) bis (4d) verkörpert werden.

[0034] Die Reaktionstemperatur in der katalytischen Reduktion von dem zweiten Schritt der Reaktion ist gewöhnlich 0 bis 300°C, vorzugsweise 20 bis 180°C, und die Reaktionszeit ist gewöhnlich 0,5 bis 100 Stunden, vorzugsweise 1 bis 48 Stunden.

[0035] Die katalytische Reduktionsreaktion in dem zweiten Schritt kann unter Atmosphärendruck von Wasserstoff oder unter dem Druck von Wasserstoff ausgeführt werden. Wenn die Reaktion unter Druck ausgeführt wird, ist der Druck von Wasserstoff 0,098 bis 30 MPa, vorzugsweise 0,098 bis 5,0 MPa.

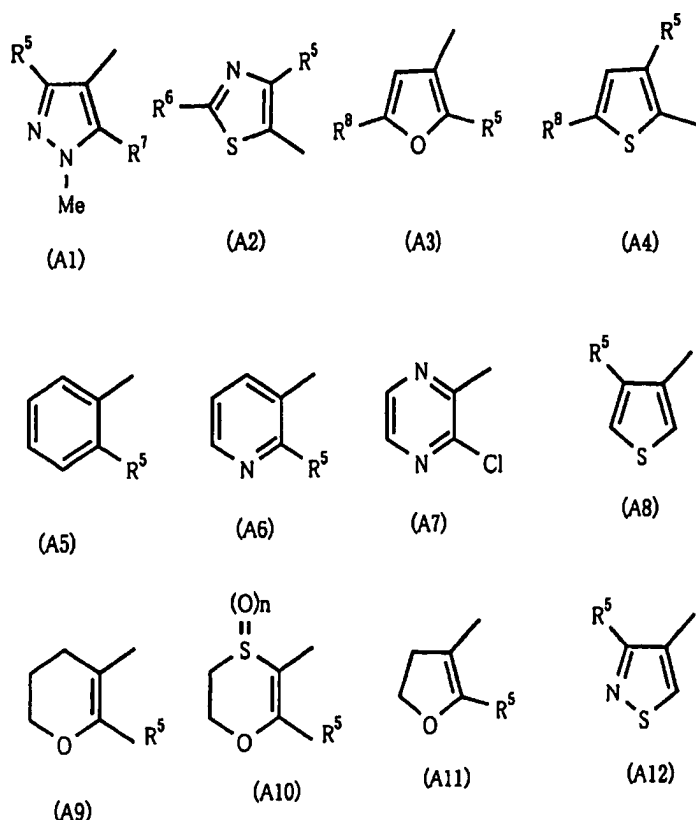
[0036] Hinsichtlich verschiedener Bedingungen in der katalytischen Reduktion des zweiten Schritts der Reaktion, nämlich der Art und Anwendungsmenge eines Katalysators, der Art und Anwendungsmenge eines Lösungsmittels, der Reaktionstemperatur und der Reaktionszeit und des Reaktionsdruckes, können Zahlenwerte innerhalb gewöhnlicher Bereiche und bevorzugter Bereiche für entsprechende Bedingungen geeigneterweise ausgewählt und kombiniert werden.

[0037] Unter Gemischen von 2-Alkyl-3-aminothiophen-Derivaten, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (1b), die in diesem zweiten Schritt der Reaktion erhalten werden können, ist die nachstehende eine neue Verbindung.



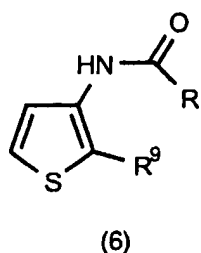
(1b)

worin R^b ein Wasserstoffatom, Alkylgruppe oder Alkoxygruppe, die substituiert sein kann, aromatischen oder nicht aromatischen Kohlenwasserstoffring, der substituiert sein kann, oder aromatischen oder nicht aromatischen heterocyclischen Ring, der substituiert sein kann, wiedergibt. Jeder von R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig ein Wasserstoffatom oder gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen wiedergibt, und R¹ und R², R³ und R⁴, R¹ und R³, R¹ und R⁴, R² und R³ oder R² und R⁴ zusammen eine Cycloalkylgruppe bilden können, ausgenommen in dem Fall, worin R^b eine Gruppe, wiedergegeben durch eine beliebige der nachstehenden (A1) bis (A12):



wiedergibt, worin R^5 eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt, R^6 ein Wasserstoffatom, Methylgruppe, Trifluormethylgruppe, Halogenatom, Methoxygruppe oder Aminogruppe wiedergibt, R^7 ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Methylgruppe oder Methoxygruppe wiedergibt, R^8 ein Wasserstoffatom, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt und n eine ganze Zahl von 0 bis 2 wiedergibt und hierbei, in dem Fall von (A9), (A10) oder (A11), R^5 kein Halogenatom darstellt.

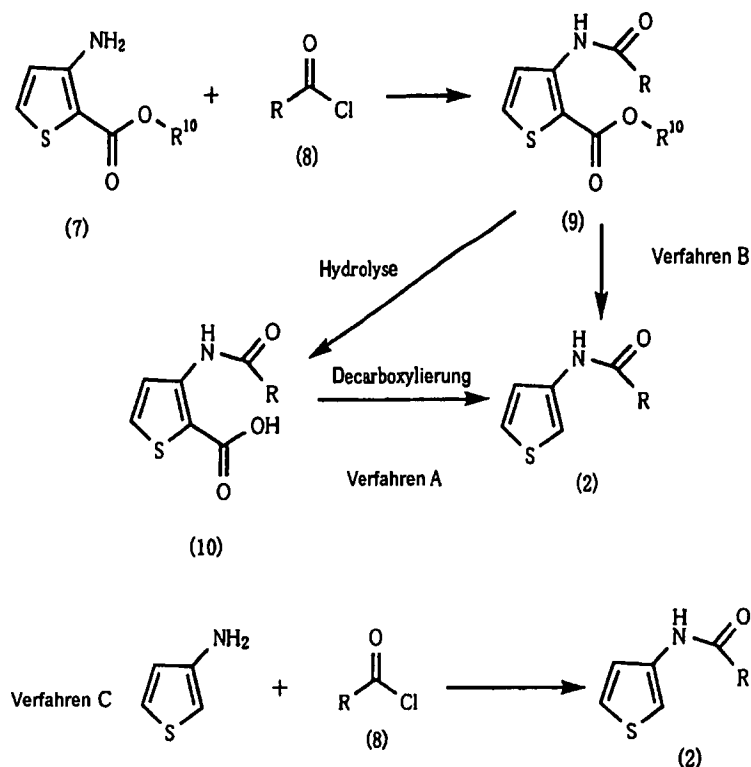
[0038] Dann wird ein Verfahren zum Synthetisieren eines 3-Aminothiophen-Derivats, wiedergegeben durch die nachstehende Formel (6):



worin R^9 ein Wasserstoffatom, Carboxylgruppe oder Alkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wiedergibt, R ein Wasserstoffatom, Alkylgruppe oder Alkoxygruppe, die substituiert sein kann, aromatischen oder nicht aromatischen Kohlenwasserstoffring, der substituiert sein kann, oder aromatischen oder nicht aromatischen heterocyclischen Ring, der substituiert sein kann, wiedergibt, welches das Zwischenprodukt der vorliegenden Erfindung umfasst, beschrieben.

[0039] Diese Verbindungen können zum Beispiel durch ein Verfahren, gezeigt in der nachstehenden Reaktionsformel 1, hergestellt werden und Beispiele für das Herstellungsverfahren sind nicht darauf begrenzt. Die Verbindung der Formel (6) schließt Verbindungen der Formeln (2), (9) und (10) ein.

Reaktionsformel 1



worin R wie vorstehend definiert ist, die Formel (9) den Fall bedeutet, worin R^9 in der Formel (6) eine Alkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt, die Formel (10) den Fall bedeutet, worin R^9 in der Formel (6) eine Carboxylgruppe darstellt, die Formel (2) den Fall bedeutet, worin R^9 in der Formel (6) ein Wasserstoffatom darstellt und R^{10} eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wiedergibt. Beispiele für die Alkylgruppe, wiedergegeben durch R^{10} , schließen Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie eine Methylgruppe, Ethylgruppe, Propylgruppe, Isopropylgruppe, Butylgruppe, tert-Butylgruppe, Hexylgruppe und dergleichen, ein.

[0040] Eine Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (9), kann durch Umsetzen von 3-Aminothiophen-2-carboxylaten, wiedergegeben durch die Formel (7), mit einem Carbonsäurehalogenid, wiedergegeben durch die Formel (8), in geschmolzenem Zustand oder in einem Lösungsmittel hergestellt werden. Rohmaterialien, 3-Aminothiophen-2-carboxylate, wiedergegeben durch Formel (7), können durch ein bekanntes Verfahren, zum Beispiel ein Verfahren, beschrieben in SYNTHETIC COMMUNICATION, 9(8), 731 bis 734 (1979), hergestellt werden.

[0041] Die Anwendungsmenge einer Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (8), in dieser Reaktion ist gewöhnlich 0,2 bis 20,0 Mol, vorzugsweise 0,5 bis 5 Mol pro 1 Mol, einer Verbindung der Formel (7).

[0042] Beispiele für ein, falls erforderlich, in dieser Reaktion verwendetes Lösungsmittel schließen aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Petrolether und dergleichen, Aromaten, wie Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Anisol und dergleichen, Ether, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Diethylether und dergleichen, Nitrile, wie Acetonitril, Propionitril und dergleichen, Ester, wie Essigsäureethylester und dergleichen, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan und dergleichen, und aprotische polare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon und dergleichen, ein, und gemischte Lösungsmittel davon können auch angewendet werden. Die Anwendungsmenge eines Lösungsmittels in dieser Reaktion ist gewöhnlich 0,1 bis 200 ml, vorzugsweise 1 bis 20 ml, bezogen auf 1 g einer Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (7).

[0043] Diese Reaktion kann auch in der Gegenwart einer Base durchgeführt werden, und Beispiele für die Base schließen Hydroxide von Alkalimetallen und Erdalkalimetallen, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid und dergleichen, Oxide von Alkalimetallen und Erdalkalimetallen, wie Calciumoxid, Magnesiumoxid und dergleichen, Metallhydrid von Alkalimetallen und Erdalkalimetallen, wie Natriumhydrid, Calciumhydrid und dergleichen, Alkalimetallamide, wie Lithiumamid, Natriumamid und dergleichen, Carbonate von Alkalimetallen und Erdalkalimetallen, wie Natriumcarbonat, Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat und dergleichen, ein.

chen, Hydrogencarbonate von Alkalimetallen und Erdalkalimetallen, wie Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat und dergleichen, alkylierte Alkalimetalle und Erdalkalimetalle, wie Methyllithium, Phenyllithium, Methylmagnesiumchlorid und dergleichen, Alkoxide von Alkalimetallen und Erdalkalimetallen, wie Natriummethoxid, Natriumethoxid, Kalium-t-butoxid, Dimethoxymagnesium und dergleichen, und verschiedene organische Basen, wie Triethylamin, Pyridin und dergleichen, ein. Die Anwendungsmenge von diesen Basen ist gewöhnlich 0,1 bis 20,0 Mol, vorzugsweise 1 bis 5,0 Mol pro 1 Mol Carbonsäurechloride, wiedergegeben durch Formel (8).

[0044] Die Reaktionstemperatur ist gewöhnlich -70 bis 250°C , vorzugsweise 0 bis 150°C , und die Reaktionszeit ist gewöhnlich 0,1 bis 72 Stunden, vorzugsweise 0,5 bis 24 Stunden.

[0045] Hinsichtlich verschiedener Bedingungen in dieser Reaktion, nämlich der Anwendungsmengen der Verbindungen der Formeln (7) und (8), der Art und Anwendungsmenge eines Lösungsmittels, der Art und Anwendungsmenge einer Base, der Reaktionstemperatur und der Reaktionszeit, können Zahlenwerte innerhalb gewöhnlicher Bereiche und bevorzugter Bereiche für entsprechende Bedingungen geeigneterweise ausgewählt und kombiniert werden.

[0046] Eine Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (10), kann durch Hydrolysieren eines Esters einer Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (9), hergestellt werden. Das Hydrolyseverfahren ist nicht besonders begrenzt und es wird gewöhnlich ein Verfahren angewendet, worin ein Ester in eine Carbonsäure hydrolysiert wird (zum Beispiel Shin Jikken Kagaku Koza, Band 14, Synthesis and Reaction of Organic Compound (II), Maruzen (1977)).

(Verfahren A):

[0047] Eine Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (2), kann durch Decarboxylieren einer Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (10), hergestellt werden.

[0048] Diese Reaktion kann in einem Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Beispiele für ein, falls erforderlich, verwendetes Lösungsmittel schließen Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Pentanol und dergleichen, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol und dergleichen, aprotische polare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon und dergleichen, und basische Lösungsmittel, wie Pyridin, Chinolin und dergleichen, ein, und gemischte Lösungsmittel davon werden auch angewendet. Die Anwendungsmenge eines Lösungsmittels in dieser Reaktion ist gewöhnlich 0,1 bis 200 ml, vorzugsweise 1 bis 20 ml, bezogen auf 1 g einer Verbindung, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (10).

[0049] Diese Reaktion kann auch in Gegenwart eines Katalysators durchgeführt werden, und Beispiele für den Katalysator schließen Mineralsäuren, wie Schwefelsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Phosphorsäure und dergleichen, schwache organische Säuren, wie Essigsäure, Propionsäure und dergleichen, starke organische Säuren, wie p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure und dergleichen, Metalle, wie Kupfer und dergleichen, und Metalloxide, wie Kupferoxid und dergleichen, ein. Die Anwendungsmenge von diesen Katalysatoren ist gewöhnlich 0,1 bis 100 Mol-%, vorzugsweise 1 bis 20 Mol-%, bezogen auf eine Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (10).

[0050] Die Reaktionstemperatur von dieser Reaktion ist gewöhnlich 0 bis 400°C , vorzugsweise 40 bis 250°C , und die Reaktionszeit ist gewöhnlich 0,01 bis 240 Stunden, vorzugsweise 0,1 bis 72 Stunden.

[0051] Hinsichtlich verschiedener Bedingungen in dieser Reaktion, nämlich der Anwendungsmenge einer Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (10), der Art und Anwendungsmenge eines Lösungsmittels, der Art und Anwendungsmenge eines Katalysators, der Reaktionstemperatur und der Reaktionszeit, können Zahlenwerte innerhalb gewöhnlicher Bereiche und bevorzugter Bereiche für entsprechende Bedingungen geeigneterweise ausgewählt und kombiniert werden.

(Verfahren B):

[0052] Eine Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (2), kann auch aus einer Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (9), in einem Schritt durch ein bekanntes Verfahren, zum Beispiel ein Verfahren, beschrieben in SYNTHESIS, 487 (1981), hergestellt werden.

(Verfahren C):

[0053] Eine Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (2), kann auch durch Umsetzen von 3-Aminothiophen mit einem Carbonsäurehalogenid, wiedergegeben durch die Formel (8), im geschmolzenen Zustand oder in einem Lösungsmittel hergestellt werden. Rohmaterialien, 3-Aminothiophen kann durch ein bekanntes Verfahren, zum Beispiel ein Verfahren, beschrieben in SYNTHETIC COMMUNICATION, 25 (23), 3729 bis 3734 (1995), hergestellt werden.

[0054] Hinsichtlich 3-Aminothiophen kann ein Aminoderivat in der freien Form intakt umgesetzt werden und kann auch in der Form eines sauren Salzes umgesetzt werden. Beispiele für das angewendete Salz schließen Salze von Mineralsäuren, wie Hydrochloride, Sulfate, Hydrobromide, Hydrojodide, Phosphate und dergleichen, und organische Säuren, wie Acetate, Oxalate und dergleichen, ein.

[0055] Die Anwendungsmenge einer Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (8), ist gewöhnlich 0,2 bis 20,0 Mol, vorzugsweise 0,5 bis 5 Mol pro 1 Mol 3-Aminothiophen.

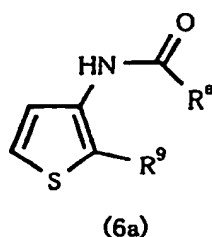
[0056] Beispiele für ein, falls erforderlich, angewendetes Lösungsmittel schließen aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Petrolether und dergleichen, Aromaten, wie Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Anisol und dergleichen, Ether, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Diethylether und dergleichen, Nitrile, wie Acetonitril, Propionitril und dergleichen, Ester, wie Essigsäureethylester und dergleichen, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan und dergleichen, und aprotische polare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon und dergleichen, ein, und gemischte Lösungsmittel davon werden auch angewendet. Die Anwendungsmenge eines Lösungsmittels in dieser Reaktion ist gewöhnlich 0,1 bis 200 ml, vorzugsweise 1 bis 20 ml, bezogen auf 1 g von 3-Aminothiophen.

[0057] Diese Reaktion kann in der Gegenwart einer Base durchgeführt werden, und Beispiele für die Base schließen Hydroxide von Alkalimetallen und Erdalkalimetallen, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid und dergleichen, Oxide von Alkalimetallen und Erdalkalimetallen, wie Calciumoxid, Magnesiumoxid und dergleichen, Hydride von Alkalimetallen und Erdalkalimetallen, wie Natriumhydrid, Calciumhydrid und dergleichen, Alkalimetallamide, wie Lithiumamid, Natriumamid und dergleichen, Carbonate von Alkalimetallen und Erdalkalimetallen, wie Natriumcarbonat, Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat und dergleichen, Hydrogencarbonate von Alkalimetallen und Erdalkalimetallen, wie Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat und dergleichen, alkylierte Alkalimetalle und Erdalkalimetalle, wie Methyllithium, Phenyllithium, Methylmagnesiumchlorid und dergleichen, Alkoxide von Alkalimetallen und Erdalkalimetallen, wie Natriummethoxid, Natriumethoxid, Kalium-t-butoxid, Dimethoxymagnesium und dergleichen, und verschiedene organische Basen, wie Triethylamin, Pyridin und dergleichen, ein. Die Anwendungsmenge von diesen Basen ist gewöhnlich 0,1 bis 20,0 Mol, vorzugsweise 1 bis 5,0 Mol pro 1 Mol Carbonsäurechloride, wiedergegeben durch die Formel (8).

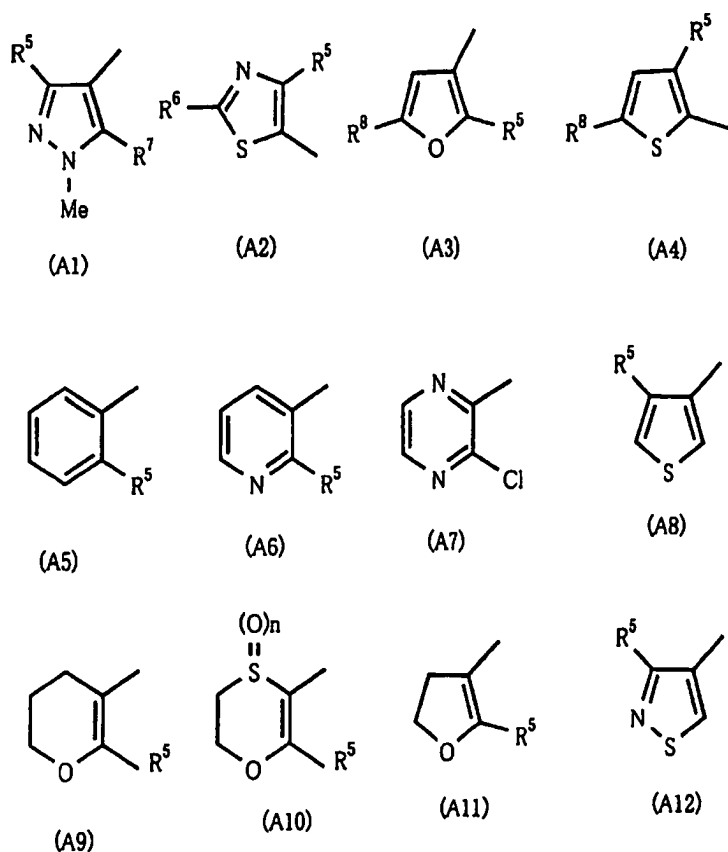
[0058] Die Reaktionstemperatur ist gewöhnlich von -70 bis 250°C , vorzugsweise 0 bis 150°C , und die Reaktionszeit ist gewöhnlich 0,1 bis 72 Stunden, vorzugsweise 0,5 bis 24 Stunden.

[0059] Hinsichtlich verschiedener Bedingungen in dieser Reaktion, nämlich den Anwendungsmengen von 3-Aminothiophen und Verbindungen, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (8), der Art und Anwendungsmenge eines Lösungsmittels, der Art und Anwendungsmenge einer Base, der Reaktionstemperatur und der Reaktionszeit, können Zahlenwerte innerhalb gewöhnlicher Bereiche und bevorzugter Bereiche für entsprechende Bedingungen geeigneterweise ausgewählt und kombiniert werden.

[0060] Unter 3-Aminothiophen-Derivaten, wiedergegeben durch die Formel (6), die durch das vorstehend beschriebene Verfahren, gezeigt in der Reaktionsformel 1, erhalten werden können, ist das nachstehende eine neue Verbindung der vorliegenden Erfindung.



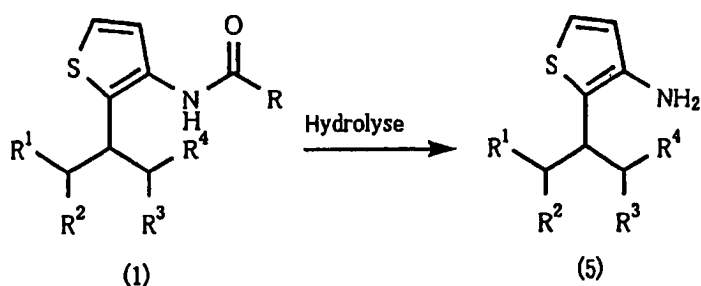
worin R^9 ein Wasserstoffatom, Carboxylgruppe oder Alkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wiedergibt und R^a eine Gruppe, wiedergegeben durch eine beliebige der nachstehenden (A1) bis (A12):



wiedergibt, worin R^5 eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt, R^6 ein Wasserstoffatom, Methylgruppe, Trifluormethylgruppe, Halogenatom, Methoxygruppe oder Aminogruppe wiedergibt, R^7 ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Methylgruppe oder Methoxygruppe wiedergibt, R^8 ein Wasserstoffatom, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt und n eine ganze Zahl von 0 bis 2 wiedergibt und hierbei, in dem Fall von (A9), (A10) oder (A11), R^5 kein Halogenatom darstellt. Bezüglich des weiteren Verarbeitens der erfindungsgemäßen Verbindungen und der sich aus diesem weiteren Verarbeiten ergebenden Produkte wird auf die Offenbarung der Stammanmeldung (EP 00 105 31), deren Inhalt hierin durch Hinweis einbezogen ist, verwiesen.

[0061] Dann wird ein Verfahren zur Herstellung von 2-Alkyl-3-aminothiophen, wiedergegeben durch die Formel (5), beschrieben.

Reaktionsformel 2



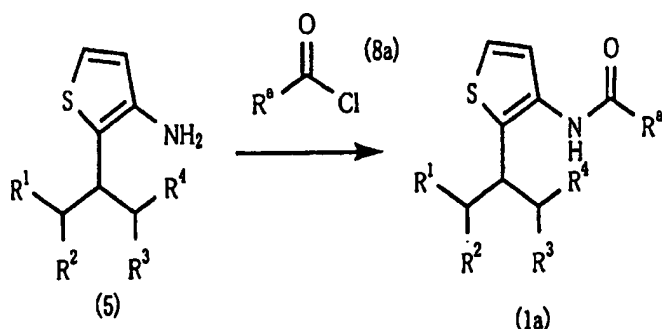
worin R ein Wasserstoffatom, Alkylgruppe oder Alkoxygruppe, die substituiert sein kann, aromatischen oder nicht aromatischen Kohlenwasserstoffring, der substituiert sein kann, aromatischen oder nicht aromatischen heterocyclischen Ring, der substituiert sein kann, wiedergibt, wobei jeder von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig ein Wasserstoffatom oder gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen wiedergibt und R^1 und R^2 , R^3 und R^4 , R^1 und R^3 , R^1 und R^4 , R^2 und R^3 oder R^2 und R^4 zusammen eine Cycloalkylgruppe bilden können.

[0062] Eine Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (5), kann durch Hydrolysieren einer Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (1), mit einer Säure oder Alkali hergestellt werden. Das Hydrolyseverfahren

ist nicht besonders begrenzt und es wird gewöhnlich ein Verfahren angewendet, worin ein Amid zu einem Amin hydrolysiert wird (zum Beispiel Shin Jikken Kagaku Koza, Band 14, Synthesis and Reaction of Organic Compound (II), Maruzen (1977)).

[0063] Dann wird ein Verfahren zur Herstellung von 2-Alkyl-3-aminothiophen-Derivat, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (1a), beschrieben.

Reaktionsformel 3



worin R¹ bis R⁴, R^a wie vorstehend definiert sind.

[0064] Eine Verbindung, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (1a), kann durch Umsetzen einer Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (5), mit einem Carbonsäurehalogenid, wiedergegeben durch die Formel (8a), unter geschmolzener Bedingung oder in einem Lösungsmittel hergestellt werden.

[0065] Die Anwendungsmenge einer Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (8a), ist gewöhnlich 0,2 bis 20,0 Mol, vorzugsweise 0,5 bis 5 Mol pro 1 Mol einer Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (5).

[0066] Beispiele für ein, falls erforderlich, verwendetes Lösungsmittel schließen aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Petrolether und dergleichen, Aromaten, wie Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Anisol und dergleichen, Ether, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Diethylether und dergleichen, Nitrile, wie Acetonitril, Propionitril und dergleichen, Ester, wie Essigsäureethylester und dergleichen, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan und dergleichen, und aprotische polare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon und dergleichen, ein, und gemischte Lösungsmittel davon werden auch verwendet. Die Anwendungsmenge eines Lösungsmittels in dieser Reaktion ist gewöhnlich 0,1 bis 200 ml, vorzugsweise 1 bis 20 ml, bezogen auf 1 g einer Verbindung, wiedergegeben durch die Formel (5).

[0067] Diese Reaktion kann auch in Gegenwart von einer Base durchgeführt werden, und Beispiele für die Base schließen Hydroxide von Alkalimetallen und Erdalkalimetallen, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid und dergleichen, Oxide von Alkalimetallen und Erdalkalimetallen, wie Calciumoxid, Magnesiumoxid und dergleichen, Hydride von Alkalimetallen und Erdalkalimetallen, wie Natriumhydrid, Calciumhydrid und dergleichen, Alkalimetallamide, wie Lithiumamid, Natriumamid und dergleichen, Carbonate von Alkalimetallen und Erdalkalimetallen, wie Natriumcarbonat, Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat und dergleichen, Hydrogencarbonate von Alkalimetallen und Erdalkalimetallen, wie Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat und dergleichen, alkylierte Alkalimetalle und Erdalkalimetalle, wie Methyllithium, Phenyllithium, Methylmagnesiumchlorid und dergleichen, Alkoxide von Alkalimetallen und Erdalkalimetallen, wie Natriummethoxid, Natriumethoxid, Kalium-t-butoxid, Dimethoxymagnesium und dergleichen, und verschiedene organische Basen, wie Triethylamin, Pyridin und dergleichen, ein. Die Anwendungsmenge von diesen Basen ist gewöhnlich 0,1 bis 20,0 Mol, vorzugsweise 1 bis 5,0 Mol pro 1 Mol Carbonsäurechloride, wiedergegeben durch die Formel (8a).

[0068] Die Reaktionstemperatur ist gewöhnlich von -70 bis 250°C, vorzugsweise 0 bis 150°C, und die Reaktionszeit ist gewöhnlich von 0,1 bis 72 Stunden, vorzugsweise 0,5 bis 24 Stunden.

[0069] Hinsichtlich verschiedener Bedingungen in dieser Reaktion, nämlich den Anwendungsmengen von Verbindungen, wiedergegeben durch die Formeln (5) und (8a), der Art und Anwendungsmenge eines Lösungsmittels, der Art und Anwendungsmenge einer Base, der Reaktionstemperatur und der Reaktionszeit, können Zahlenwerte innerhalb gewöhnlicher Bereiche und bevorzugter Bereiche für entsprechende Bedingungen ge-

eigneterweise ausgewählt und kombiniert werden.

BEISPIELE

[0070] Die nachstehenden Beispiele erläutern weiterhin speziell die vorliegende Erfindung, begrenzen jedoch den Umfang der vorliegenden Erfindung nicht.

Bezugsbeispiel 1

Reaktion von 3-Aminothiophen mit 4-Methyl-2-pentanon

[0071] 0,15 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat und 1,61 g (16,1 mMol) 4-Methyl-2-pentanon wurden in 5 ml Methylenchlorid vorgelegt, auf 5°C gekühlt, dann wurden tropfenweise 0,53 g (5,35 mMol) 3-Aminothiophen zugegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei 5°C gerührt, ohne einen Fortschritt der Reaktion zu finden. Deshalb wurde die Reaktionstemperatur auf 25°C erhöht und das Gemisch wurde 1 Stunde gerührt. Da die Reaktion überhaupt nicht fortschritt, wurde das Rühren unter Rückfluss fortgesetzt, um Zersetzung von 3-Aminothiophen zu finden.

Beispiel 1

Synthese von N-{3-(2-Methoxycarbonyl)-thienyl}-3-trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carboxamidamid (Verbindung 1.1)

[0072] 9,53 g (60,7 mMol) 3-Aminothiophen-2-carbonsäuremethylester und 9,60 g (121,4 mMol) Pyridin wurden in 63 ml Tetrahydrofuran vorgelegt, dann wurde das Gemisch auf 10°C gekühlt und das Gemisch wurde tropfenweise mit 12,9 g (60,7 mMol) 3-Trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carbonylchlorid bei einer Temperatur von 18°C oder darunter versetzt. Nach Rühren des Gemisches bei 25°C für 3 Stunden wurde Essigsäureethylester zugegeben und das Gemisch wurde nacheinander mit einer 5%igen wässrigen Salzsäurelösung, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der erhaltene Rückstand wurde aus Hexan kristallisiert, um 20,1 g der beabsichtigten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten (Ausbeute: 99%). Das wie hierin verwendete 3-Trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carbonylchlorid wurde durch Herstellen von 3-Trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carbonsäureethylester durch ein Verfahren, beschrieben in DE 42 31 517, dann Hydrolysieren desselben durch ein gewöhnliches Verfahren und Säure-Chlorieren des Hydrolysats erhalten.

Beispiel 2

Synthese von N-{3-(2-Carboxy)thienyl}-3-trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carboxamid (Verbindung 8.1)

[0073] 15,6 g (46,8 mMol) von dem in Beispiel 1 erhaltenen N-{3-(2-Methoxycarbonyl)thienyl}-3-trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carboxamid und 3,74 g (93,7 mMol) Natriumhydroxid wurden in einem gemischten Lösungsmittel, umfassend 60 ml Methanol, 40 ml Wasser und 10 ml Dioxan, vorgelegt und das Gemisch wurde 5 Stunden bei 25°C gerührt. Dazu wurden 7,8 ml konzentrierte Salzsäure zum Steuern des pH-Werts bei etwa 4 gegeben, dann wurden Methanol und Dioxan unter vermindertem Druck abdestilliert und 1 ml konzentrierte Salzsäure wurde zum Steuern des pH-Werts auf 1 zugegeben. Die abgeschiedenen Kristalle wurden filtriert, dann mit 30 ml Wasser dreimal gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet, um 14,7 g der beabsichtigten Verbindung (Ausbeute: 99%) zu erhalten.

Beispiel 3

Synthese von N-(3-Thienyl)-3-trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carboxamid (Verbindung 15.1) (Verfahren A)

[0074] 2,0 g (6,27 mMol) von dem in Beispiel 2 erhaltenen N-{3-(2-Carboxy)thienyl}-3-trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carboxamid wurden ohne Anwendung eines Lösungsmittels auf 215°C erhitzt und 10 Minuten unter der gleichen Bedingung gerührt. Es wurde auf Raumtemperatur gekühlt, um 1,57 g der beabsichtigten Verbindung als braune Kristalle zu erhalten (Ausbeute: 91%).

Beispiel 4

Synthese von N-(3-Thienyl)-3-trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carboxamid (Verbindung 15.1) (Verfahren C)

[0075] 65,0 g (0,451 Mol) 3-Aminothiophen-1/2-oxalat wurden in 455 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und das Gemisch wurde unter einem Stickstoffstrom auf 10°C gekühlt. 74,9 g (0,948 Mol) Pyridin und 67,2 g (0,316 Mol) 3-Trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carbonylchlorid wurden nacheinander bei 18°C tropfenweise zugegeben und das Gemisch wurde 2 Stunden bei 25°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde in 1500 ml Wasser entladen, dann wurde Tetrahydrofuran unter vermindertem Druck abdestilliert. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden filtriert, dann mit 100 ml Wasser dreimal gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet, um 73,9 g der beabsichtigten Verbindung (Ausbeute: 85% (bezogen auf Carbonylchlorid)) als Kristalle zu erhalten. Das hierin verwendete 3-Trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carbonylchlorid wurde durch Herstellen von 3-Trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carbonsäureethylester durch ein Verfahren, beschrieben in DE 42 31 517, dann Hydrolysieren durch ein gewöhnliches Verfahren und Säure-Chlorieren des Hydrolysats erhalten.

Beispiel 5

Synthese von N-(3-Thienyl)-3-trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carboxamid (Verbindung 15.1) (Verfahren B)

[0076] 5,0 g (15,0 mMol) von dem in Beispiel 1 erhaltenen N-{3-(2-Methoxycarbonyl)thienyl}-3-trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carboxamid und 1,91 g (16,5 mMol) Pyridinhydrochlorid wurden in 25 ml Pyridin vorgelegt und das Gemisch wurde 42 Stunden bei 120°C gerührt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt, dann wurde Pyridin unter vermindertem Druck abdestilliert, um 12,1 g eines Öls zu erhalten. Dieses Öl wurde in 200 ml Wasser entladen und die abgeschiedenen Kristalle wurden filtriert. Diese Kristalle wurden mit 10 ml Wasser dreimal gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet, um 3,88 g der beabsichtigten Verbindung (Ausbeute: 94%) als Kristalle zu erhalten.

Beispiel 6 (nicht mehr durch die Ansprüche umfasst)

Synthese von N-[3-{2-(1,3-Dimethylbutyl)}thienyl]-3-trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carboxamid

[0077] 20,0 g (72,7 mMol) von dem in Beispiel 4 erhaltenen N-(3-Thienyl)-3-trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carboxamid, 21,9 g (218,2 mMol) 4-Methyl-2-pentanone und 1,0 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat wurden in 160 ml Toluol vorgelegt und das Gemisch wurde unter Erhitzen auf 112°C für 8 Stunden unter Extrahieren des während der Reaktion aus dem System erzeugten Wassers gerührt. Nach Kühlen auf 50°C wurde die Lösung mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, dann wurde der erhaltene Rückstand durch Kieselgelsäulenchromatographie (Elutionsmittel: Hexan/Essigsäureethylester = 6/4) gereinigt, um 24,1 g eines Gemisches als farblose Kristalle zu erhalten.

[0078] 1,0 g (2,80 mMol) von diesem Gemisch und 0,2 g 5-%iges Palladium-auf-Kohlenstoff (Degussa chemischer Katalysator E106R/W) wurden in 10 ml Methanol vorgelegt und katalytische Reduktion wurde bei 25°C für 9 Stunden bei Normaldruck durchgeführt. Das Palladium-auf-Kohlenstoff wurde filtriert und das Methanol in dem Filtrat wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, dann wurde Essigsäureethylester zu dem Rückstand gegeben. Nach Waschen mit Wasser wurde die organische Schicht über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um 1,0 g der beabsichtigten Verbindung als farblose Kristalle (Ausbeute: 91%) zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ-Wert, J = Hz): 0,86 (6H, d, J = 6,8), 1,25 (3H, d, J = 6,8), 1,43–1,64 (3H, m), 3,08 (1H, Sext., J = 6,8), 3,99 (3H, s), 7,12 (1H, d, J = 5,1), 7,43 (1H, d, J = 5,1), 7,53 (1H, br s), 8,05 (1H, s).

Fp.: 107 bis 108°C

Beispiel 7 (nicht mehr durch die Ansprüche umfasst)

Synthese von N-[3-{2-(1-Methylpropyl)}thienyl]-3-trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carboxamid

[0079] Die Titelverbindung wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 6 synthetisiert mit der Ausnahme, dass Methylpropylketon anstelle von 4-Methyl-2-pentanone verwendet wurde (Ausbeute: 76%).

¹H-NMR (CDCl₃, δ-Wert, J = Hz): 0,89 (3H, d, J = 7,3), 1,0 (3H, d, J = 7,3), 1,59–1,69 (2H, m), 2,85–2,93 (1H, m), 3,99 (3H, s), 7,13 (1H, d, J = 5,1), 7,46 (1H, d, J = 5,1), 7,54 (1H, br s), 8,05 (1H, s).

Fp.: 112 bis 114°C

Beispiel 8 (nicht mehr durch die Ansprüche umfasst)

Synthese von N-{3-(2-Cyclohexyl)thienyl}-3-trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carboxamid

[0080] Die Titelverbindung wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 6 synthetisiert mit der Ausnahme, dass Cyclohexanon anstelle von 4-Methyl-2-pentanone verwendet wurde (Ausbeute: 68%).

¹H-NMR (CDCl₃, δ-Wert, J = Hz): 1,22–1,49 (5H, m), 1,72–1,94 (5H, m), 2,72–2,79 (1H, m), 3,99 (3H, s), 7,10 (1H, d, J = 5,1), 7,51 (1H, d, J = 5,1), 7,60 (1H, br s), 8,06 (1H, s).

Fp.: 128,7 bis 129,5°C

Bezugsbeispiel 2

Synthese von N-{3-(2-Methoxycarbonyl)thienyl}-benzamid

[0081] 31,4 g (0,200 Mol) 3-Aminothiophen-2-carbonsäuremethylester wurden in 97,2 g Toluol vorgelegt und das Gemisch wurde auf 90°C erhitzt. 29,5 g (0,210 Mol) Benzoylchlorid wurden tropfenweise innerhalb 20 Minuten unter Halten der Rückflusstemperatur zugegeben und das Gemisch wurde 4 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurden 100 ml Toluol zugegeben und das Gemisch wurde nacheinander mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Die Lösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, um 52,0 g der beabsichtigten Verbindung als Kristalle (Ausbeute: 100%) zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, ppm, J = Hz): 3,94 (3H, s), 7,49–7,61 (5H, m), 8,00–8,05 (2H, m), 8,31 (1H, d, J = 5,3).

Fp.: 101,4 bis 102,3°C

Bezugsbeispiel 3

Synthese von N-{3-(2-Carboxy)thienyl}benzamid

[0082] 50,0 g (0,192 Mol) von dem in Bezugsbeispiel 2 erhaltenen N-{3-(2-Methoxycarbonyl)thienyl}benzamid wurden in 300 ml Ethanol vorgelegt und dazu wurden tropfenweise 15,4 g (0,385 Mol) Natriumhydroxid, gelöst in 150 ml Wasser, gegeben. Dieses Gemisch wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann auf 10°C gekühlt und 30 ml konzentrierte Salzsäure wurden tropfenweise zum Steuern des pH-Werts auf etwa 6 zugegeben. Methanol wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, dann wurden 100 ml Wasser in dem sich ergebenden Rückstand vorgelegt und 10 ml konzentrierte Salzsäure wurden zum Steuern des pH-Werts auf 1 zugegeben. Die abgeschiedenen Kristalle wurden filtriert und mit 50 ml Wasser dreimal gewaschen. Die erhaltenen Kristalle wurden unter vermindertem Druck getrocknet, um 45,0 g der beabsichtigten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten (Ausbeute: 95%).

¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm, J = Hz): 7,56–7,69 (3H, m), 7,91–7,94 (3H, m), 8,09 (1H, d, J = 5,7), 11,2 (1H, br s)

Fp.: 214,6 bis 214,9°C

Bezugsbeispiel 4

Synthese von N-(3-Thienyl)benzamid (Verfahren A)

[0083] 0,0 g (12,1 mMol) von dem in Bezugsbeispiel 3 erhaltenen N-{3-(2-Carbonyl)thienyl}benzamid und 1,5 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat wurden in 120 ml 1,3-Dimethyl-2-imidazolyldinon vorgelegt und das Gemisch wurde bei 10°C 27 Stunden gerührt. Nachdem auf Raumtemperatur gekühlt wurde, wurde die Lösung in 1000 ml Wasser entladen. Die abgeschiedenen Kristalle wurden filtriert und mit 30 ml Wasser dreimal gewaschen. Die erhaltenen Kristalle wurden unter vermindertem Druck getrocknet, um 20,8 g der beabsichtigten Verbindung als Kristalle zu erhalten (Ausbeute: 85%).

¹H-NMR (CDCl₃, ppm, J = Hz): 7,12–7,14 (1H, m), 7,28–7,29 (1H, m), 7,44–7,58 (3H, m), 7,73 (1H, dd, J = 2,9, 0,6), 7,84–7,88 (2H, m), 8,20 (1H, br s)

Fp.: 155,4 bis 156,2°C

Beispiel 9 (nicht mehr durch die Ansprüche umfasst)

Synthese des Gemisches von N-[3-{2-(E)-(4-Methyl-2-penten-2-yl)}thienyl]benzamid, N-[3-{2-(Z)-(4-Methyl-2-penten-2-yl)}thienyl]benzamid und N-[3-{2-(4-Methyl-1-penten-2-yl)}thienyl]benzamid (Gemisch 115.3)

[0084] 20,0 g (0,0985 Mol) von dem in Bezugsbeispiel 4 erhaltenen N-(3-Thienyl)benzamid, 29,6 g (0,296 Mol) 4-Methyl-2-pentan-2-on und 1,0 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat wurden in 200 ml Toluol vorgelegt und das Gemisch wurde unter Erhitzen bei 111°C für 9,5 Stunden gerührt unter Extrahieren des während der Reaktion aus dem System erzeugten Wassers. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung mit einer 1 N wässrigen Natriumhydroxidlösung und gesättigter Natriumchloridlösung nacheinander gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, dann wurde der erhaltene Rückstand durch Kieselgelsäulenchromatographie (Elutionsmittel: Hexan/Essigsäureethylester = 9:1) gereinigt, um 26,1 g des beabsichtigten Gemisches als farblose Kristalle zu erhalten (Ausbeute: 93%).

Beispiel 10 (nicht mehr durch die Ansprüche umfasst)

Synthese von N-[3-{2-(1,3-Dimethylbutyl)}thienyl]benzamid (Verbindung 114.3)

[0085] 24,0 g (84,2 mMol) des in Beispiel 9 erhaltenen Gemisches von N-[3-{2-(E)-(4-Methyl-2-penten-2-yl)}thienyl]benzamid, N-[3-{2-(Z)-(4-Methyl-2-penten-2-yl)}thienyl]benzamid und N-[3-{2-(4-Methyl-1-penten-2-yl)}thienyl]benzamid, 4,8 g 5%iges Palladium-auf-Kohlenstoff (Degussa chemischer Katalysator E106R/W) und 120 ml Methanol wurden in einem 200-ml-Autoklaven vorgelegt, mit Stickstoff gespült, dann wurde eine Hydrierungsreaktion für 11 Stunden unter Bedingungen einer Temperatur von 40°C und einem Wasserstoffdruck von 1,96 MPa durchgeführt. Nach Spülen mit Stickstoff wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um 23,5 g der beabsichtigten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten (Ausbeute: 97%).

Beispiel 11 (nicht mehr durch die Ansprüche umfasst)

Synthese von 3-Amino-2-(1,3-dimethylbutyl)thiophen

[0086] 21,8 g (76,0 mMol) des in Beispiel 10 erhaltenen N-[3-{2-(1,3-Dimethylbutyl)}thienyl]benzamid wurden in eine gemischte Lösung, zusammengesetzt aus 100 ml konzentrierter Salzsäure und 70 ml Essigsäure, vorgelegt und die Reaktion wurde unter Erhitzen unter Rückfluss bei 97°C für 27 Stunden durchgeführt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung mit einer 10 N wässrigen Natriumhydroxidlösung unter Beschicken mit Eis neutralisiert. Nach zweimaligem Extrahieren mit Essigsäureethylester wurde die Lösung mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um 13,3 g der beabsichtigten Verbindung als ein Öl zu erhalten (Ausbeute: 96%).

¹H-NMR (CDCl₃, δ-Wert, J = Hz): 0,89 (3H, d, J = 6,6), 0,90 (3H, d, J = 6,6), 1,23 (3H, d, J = 6,6), 1,35–1,65 (3H, m), 2,95 (1H, Sext., J = 6,6), 3,35 (2H, br s), 6,55 (1H, d, J = 5,1), 6,95 (1H, d, J = 5,1)

Physikalischer Zustand: Öl

Beispiel 12 (nicht mehr durch die Ansprüche umfasst)

Synthese von N-[3-{2-(1,3-Dimethylbutyl)}thienyl]-3-trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carboxamid

[0087] 0,50 g (2,73 mMol) von dem in Beispiel 11 erhaltenen 3-Amino-2-(1,3-dimethylbutyl)thiophen und 0,26 g (3,28 mMol) Pyridin wurden in 3 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und das Gemisch wurde auf 10°C gekühlt. 0,64 g (3,00 mMol) 3-Trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carbonylchlorid wurden tropfenweise unter Halten der Reaktionstemperatur unter 18°C zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann in eine 5%ige wässrige Salzsäurelösung entladen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die Essigsäureethylesterschicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, dann wurde der erhaltene Rückstand aus Hexan auskristallisiert, um 0,93 g der beabsichtigten Verbindung als Kristalle zu erhalten (Ausbeute: 95%). Das hierin verwendete 3-Trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carbonylchlorid wurde durch Herstellen von 3-Trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carbonsäureethylester durch ein Verfahren, beschrieben in DE 42 31 517, dann Hydrolysieren desselben durch ein gewöhnliches Verfahren und Säure-Chlorieren des Hydrolysats erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ-Wert, J = Hz): 0,86 (6H, d, J = 6,8), 1,25 (3H, d, J = 6,8), 1,43–1,64 (3H, m), 3,08 (1H, Sext.,

J = 6,8), 3,99 (3H, s), 7,12 (1H, d, J = 5,1), 7,43 (1H, d, J = 5,1), 7,53 (1H, br s), 8,05 (1H, s).
Fp.: 107 bis 108°C

Bezugsbeispiel 5

Synthese von 3-Isopropoxycarbonylaminothiophen-2-carbonsäuremethylester

[0088] 22,1 g (0,141 Mol) 3-Aminothiophen-2-carbonsäuremethylester wurden in 100 ml Essigsäureethylester gelöst und dies wurde mit 11,7 g (0,148 Mol) Pyridin versetzt. 18,1 g (0,148 Mol) Chlorameisensäureisopropylester wurden tropfenweise unter Kühlen mit Eis über 30 Minuten zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Lösung auf 60°C erhitzt und 3 Stunden unter Erhitzen gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionslösung nacheinander mit einer 5%igen wässrigen Salzsäurelösung, gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie (Elutionsmittel: Hexan/Essigsäureethylester = 7/3) gereinigt, um 0,6 g der beabsichtigten Verbindung als Kristalle zu erhalten (Ausbeute: 85%). Die hierin erhaltenen Kristalle wurden nicht analysiert und wurden für die nächste Reaktion verwendet.

Bezugsbeispiel 6

Synthese von 3-Isopropoxycarbonyl-aminothiophen (Verfahren B)

[0089] 0,8 g (0,126 Mol) von dem in Bezugsbeispiel 5 erhaltenen 3-Isopropoxy-carbonylaminothiophen-2-carbonsäuremethylester und 16,1 g (0,139 Mol) Pyridinhydrochlorid wurden in 70 ml Pyridin vorgelegt und das Gemisch wurde auf 10°C erhitzt und unter Erhitzen für 45 Stunden gerührt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde Pyridin unter vermindertem Druck abdestilliert und in den erhaltenen Rückstand wurden 300 ml Essigsäureethylester gegeben. Die Essigsäureethylesterschicht wurde mit Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie (Elutionsmittel: Hexan/Essigsäureethylester = 2/1) gereinigt, um 21,0 g der beabsichtigten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten (Ausbeute: 90%).

¹H-NMR (CDCl₃, ppm, J = Hz): 1,29 (6H, d, J = 6,3), 5,01 (1H, Sept., J = 6,3), 6,80 (1H, br s), 6,92–6,94 (1H, m), 7,19–7,26 (2H, m).
Fp.: 105,0 bis 107,2°C

Beispiel 13 (nicht mehr durch die Ansprüche umfasst)

Synthese des Gemisches von 3-Isopropoxycarbonylamino-{2-(E)-(4-methyl-2-penten-2-yl)}thiophen, 3-Isopropoxycarbonylamino-{2-(Z)-(4-methyl-2-penten-2-yl)}thiophen und 3-Isopropoxycarbonylamino-{2-(4-methyl-1-penten-2-yl)}thiophen (Gemisch 115.5)

[0090] (15,4 mMol) von dem in Bezugsbeispiel 6 erhaltenen 3-Isopropoxycarbonylaminothiophen, 4,60 g (46,0 mMol) von 4-Methyl-2-pentanone und 0,14 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat wurden in 20 ml Toluol vorgelegt und das Gemisch wurde 7 Stunden unter Rückfluss erhitzt unter Extrahieren des in der Reaktion aus dem System erzeugten Wassers. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, dann wurde der erhaltene Rückstand durch Kieselgelsäulenchromatographie (Elutionsmittel: Hexan/Essigsäureethylester = 20/1) gereinigt, um 3,68 g des beabsichtigten Gemisches als ein Öl zu erhalten (Ausbeute: 89%).

Beispiel 14 (nicht mehr durch die Ansprüche umfasst)

Synthese von 3-Isopropoxycarbonyl-{2-(1,3-dimethylbutyl)}thiophen (Verbindung 114.5)

[0091] 2,06 g (7,72 mMol) von dem in Beispiel 13 erhaltenen Gemisch von 3-Isopropoxycarbonylamino-{2-(E)-(4-methyl-2-penten-2-yl)}thiophen, 3-Isopropoxy-carbonylamino-{2-(Z)-(4-methyl-2-penten-2-yl)}thiophen und 3-Isopropoxycarbonylamino-{2-(4-methyl-1-penten-2-yl)}thiophen und 0,41 g von 5%igem Palladium-auf-Kohlenstoff (Degussa chemischer Katalysator E106R/W) wurden in 20 ml Methanol vorgelegt und nach Stickstoffspülung wurde eine Hydrierungsreaktion bei Normaldruck unter Wasserstoffatmosphäre für 9 Stunden durchgeführt. Nach Stickstoffspülung wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatogra-

phie (Elutionsmittel: Hexan/Essigsäureethylester = 9/1) gereinigt, um 1,61 g der beabsichtigten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten (Ausbeute: 70%).

Beispiel 15 (nicht mehr durch die Ansprüche umfasst)

Synthese von 3-Amino-2-(1,3-dimethylbutyl)thiophen

[0092] 1,24 g (4,61 mMol) von dem in Beispiel 14 erhaltenen 3-Isopropoxycarbonyl-{2-(1,3-dimethylbutyl)}thiophen und 1,36 g (34,0 mMol) Natriumhydroxid wurden in einem Gemisch von 5 ml Methanol, 4 ml Wasser und 5 ml Dioxan vorgelegt und das Gemisch wurde 8 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, dann zweimal mit Diethylether extrahiert und mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie (Elutionsmittel: Hexan/Essigsäureethylester = 9/1) gereinigt, um 0,42 g der beabsichtigten Verbindung als ein braunes Öl zu erhalten (Ausbeute: 50%).

¹H-NMR (CDCl₃, δ-Wert, J = Hz): 0,89 (3H, d, J = 6,6), 0,90 (3H, d, J = 6,6), 1,23 (3H, d, J = 6,6), 1,35–1,65 (3H, m), 2,95 (1H, Sext., J = 6,6), 3,35 (2H, br s), 6,55 (1H, d, J = 5,1), 6,95 (1H, d, J = 5,1).

Physikalischer Zustand: Öl

Beispiel 16 (nicht mehr durch die Ansprüche umfasst)

Synthese von N-[3-{2-(1,3-Dimethylbutyl)thienyl}]-3-trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carbonsäureamid

[0093] 0,25 g (1,36 mMol) von dem in Beispiel 15 erhaltenen 3-Amino-2-(1,3-dimethylbutyl)thiophen und 0,13 g (1,64 mMol) wurden in 3 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und das Gemisch wurde auf 10°C gekühlt. 0,32 g (1,50 mMol) 3-Trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carbonylchlorid wurden tropfenweise unter Halten der Reaktionstemperatur unter 18°C zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann in eine 5%ige wässrige Salzsäurelösung entladen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die Essigsäureethylesterschicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, dann wurde der erhaltene Rückstand aus Hexan kristallisiert, um 0,46 g der beabsichtigten Verbindung als Kristalle zu erhalten (Ausbeute: 94%). Das hierin verwendete 3-Trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carbonylchlorid wurde durch Herstellen von 3-Trifluormethyl-1-methylpyrazol-4-carbonsäureethylester durch ein Verfahren, beschrieben in DE 42 31 517, dann Hydrolysieren desselben durch ein gewöhnliches Verfahren und Säure-Chlorieren des Hydrolysats hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃, δ-Wert, J = Hz): 0,86 (6H, d, J = 6,8), 1,25 (3H, d, J = 6,8), 1,43–1,64 (3H, m), 3,08 (1H, Sext., J = 6,8), 3,99 (3H, s), 7,12 (1H, d, J = 5,1), 7,43 (1H, d, J = 5,1), 7,53 (1H, br s), 8,05 (1H, s)

Fp.: 107 bis 108°C

[0094] Beispiele für eine Verbindung der Formel (6a), die ein Zwischenprodukt der vorliegenden Erfindung darstellt, werden in den nachstehenden Tabellen zusammengefasst.

[0095] In Tabelle 1 ist ein Lösungsmittel zur Messung von NMR DMSO-d₆, wenn R⁹ Carboxygruppe darstellt.

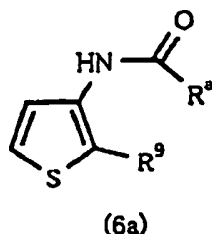


Tabelle 1

Verbindung Nr.	R ⁹	Ar	Fp. (°C)	¹ H-NMR (270 MHz) (CDCl ₃ , δ-Wert, J : Hz)
1.1	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁷ = H)	144,1–144,9	3,92 (3H, s), 4,0 (3H, s), 7,51 (1H, d, J = 5,6), 7,96 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 5,6), 10,68 (1H, br s)
1.2	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁷ = H)		
1.3	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁷ = H)		
1.4	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁷ = H)		
1.5	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = F, R ⁷ = H)		
1.6	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = Cl, R ⁷ = H)		
1.7	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = Br, R ⁷ = H)		
1.8	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = I, R ⁷ = H)		
2.1	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁷ = F)		
2.2	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁷ = F)		
2.3	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁷ = F)		
2.4	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁷ = F)		
2.5	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = F, R ⁷ = F)		
2.6	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = Cl, R ⁷ = F)		
2.7	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = Br, R ⁷ = F)		
2.8	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = I, R ⁷ = F)		
3.1	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁷ = Cl)		
3.2	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁷ = Cl)		
3.3	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁷ = Cl)		
3.4	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁷ = Cl)		
3.5	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = F, R ⁷ = Cl)		
3.6	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = Cl, R ⁷ = Cl)		
3.7	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = Br, R ⁷ = Cl)		
3.8	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = I, R ⁷ = Cl)		
4.1	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁷ = Br)		
4.2	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁷ = Br)		
4.3	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁷ = Br)		
4.4	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁷ = Br)		
4.5	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = F, R ⁷ = Br)		
4.6	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = Cl, R ⁷ = Br)		
4.7	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = Br, R ⁷ = Br)		
4.8	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = I, R ⁷ = Br)		
5.1	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁷ = I)		
5.2	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁷ = I)		
5.3	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁷ = I)		
5.4	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁷ = I)		
5.5	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = F, R ⁷ = I)		
5.6	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = Cl, R ⁷ = I)		
5.7	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = Br, R ⁷ = I)		

5.8	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = I, R ⁷ = I)		
6.1	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁷ = CH ₃)		
6.2	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁷ = CH ₃)		
6.3	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁷ = CH ₃)		
6.4	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁷ = CH ₃)		
6.5	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = F, R ⁷ = CH ₃)		
6.6	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = Cl, R ⁷ = CH ₃)		
6.7	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = Br, R ⁷ = CH ₃)		
6.8	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = I, R ⁷ = CH ₃)		
7.1	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁷ = OCH ₃)		
7.2	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁷ = OCH ₃)		
7.3	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁷ = OCH ₃)		
7.4	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁷ = OCH ₃)		
7.5	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = F, R ⁷ = OCH ₃)		
7.6	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = Cl, R ⁷ = OCH ₃)		
7.7	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = Br, R ⁷ = OCH ₃)		
7.8	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = I, R ⁷ = OCH ₃)		
8.1	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁷ = H)	221,6–222	4,0 (3H, s), 7,53 (1H, d, J = 5,6), 8,09 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 5,6)
8.2	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁷ = H)		
8.3	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁷ = H)		
8.4	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁷ = H)		
8.5	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = F, R ⁷ = H)		
8.6	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = Cl, R ⁷ = H)		
8.7	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = Br, R ⁷ = H)		
8.8	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = I, R ⁷ = H)		
9.1	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁷ = F)		
9.2	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁷ = F)		
9.3	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁷ = F)		
9.4	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁷ = F)		
9.5	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = F, R ⁷ = F)		
9.6	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = Cl, R ⁷ = F)		
9.7	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = Br, R ⁷ = F)		
9.8	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = I, R ⁷ = F)		
10.1	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁷ = Cl)		
10.2	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁷ = Cl)		
10.3	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁷ = Cl)		
10.4	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁷ = Cl)		
10.5	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = F, R ⁷ = Cl)		
10.6	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = Cl, R ⁷ = Cl)		
10.7	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = Br, R ⁷ = Cl)		
10.8	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = I, R ⁷ = Cl)		
11.1	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁷ = Br)		
11.2	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁷ = Br)		
11.3	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁷ = Br)		

11.4	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁷ = Br)		
11.5	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = F, R ⁷ = Br)		
11.6	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = Cl, R ⁷ = Br)		
11.7	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = Br, R ⁷ = Br)		
11.8	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = I, R ⁷ = Br)		
12.1	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁷ = I)		
12.2	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁷ = I)		
12.3	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁷ = I)		
12.4	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁷ = I)		
12.5	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = F, R ⁷ = I)		
12.6	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = Cl, R ⁷ = I)		
12.7	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = Br, R ⁷ = I)		
12.8	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = I, R ⁷ = I)		
13.1	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁷ = CH ₃)		
13.2	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁷ = CH ₃)		
13.3	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁷ = CH ₃)		
13.4	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁷ = CH ₃)		
13.5	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = F, R ⁷ = CH ₃)		
13.6	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = Cl, R ⁷ = CH ₃)		
13.7	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = Br, R ⁷ = CH ₃)		
13.8	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = I, R ⁷ = CH ₃)		
14.1	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁷ = OCH ₃)		
14.2	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁷ = OCH ₃)		
14.3	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁷ = OCH ₃)		
14.4	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁷ = OCH ₃)		
14.5	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = F, R ⁷ = OCH ₃)		
14.6	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = Cl, R ⁷ = OCH ₃)		
14.7	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = Br, R ⁷ = OCH ₃)		
14.8	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = I, R ⁷ = OCH ₃)		
15.1	H	A1 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁷ = H)	158,3–158,9	3,98 (3H, s), 7,0 (1H, dd, J = 5,2, 1,3), 7,26 (1H, dd, J = 5,2, 3,3), 7,65 (1H, dd, J = 3,3, 1,3), 8,00 (1H, s), 8,01 (1H, br s)
15.2	H	A1 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁷ = H)		
15.3	H	A1 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁷ = H)		
15.4	H	A1 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁷ = H)		
15.5	H	A1 (R ⁵ = F, R ⁷ = H)		
15.6	H	A1 (R ⁵ = Cl, R ⁷ = H)		
15.7	H	A1 (R ⁵ = Br, R ⁷ = H)		
15.8	H	A1 (R ⁵ = I, R ⁷ = H)		
16.1	H	A1 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁷ = F)		
16.2	H	A1 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁷ = F)		
16.3	H	A1 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁷ = F)		
16.4	H	A1 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁷ = F)		
16.5	H	A1 (R ⁵ = F, R ⁷ = F)		

16.6	H	A1 ($R^5 = \text{Cl}$, $R^7 = \text{F}$)		
16.7	H	A1 ($R^5 = \text{Br}$, $R^7 = \text{F}$)		
16.8	H	A1 ($R^5 = \text{I}$, $R^7 = \text{F}$)		
17.1	H	A1 ($R^5 = \text{CF}_3$, $R^7 = \text{Cl}$)		
17.2	H	A1 ($R^5 = \text{CHF}_2$, $R^7 = \text{Cl}$)		
17.3	H	A1 ($R^5 = \text{CH}_3$, $R^7 = \text{Cl}$)		
17.4	H	A1 ($R^5 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^7 = \text{Cl}$)		
17.5	H	A1 ($R^5 = \text{F}$, $R^7 = \text{Cl}$)		
17.6	H	A1 ($R^5 = \text{Cl}$, $R^7 = \text{Cl}$)		
17.7	H	A1 ($R^5 = \text{Br}$, $R^7 = \text{Cl}$)		
17.8	H	A1 ($R^5 = \text{I}$, $R^7 = \text{Cl}$)		
18.1	H	A1 ($R^5 = \text{CF}_3$, $R^7 = \text{Br}$)		
18.2	H	A1 ($R^5 = \text{CHF}_2$, $R^7 = \text{Br}$)		
18.3	H	A1 ($R^5 = \text{CH}_3$, $R^7 = \text{Br}$)		
18.4	H	A1 ($R^5 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^7 = \text{Br}$)		
18.5	H	A1 ($R^5 = \text{F}$, $R^7 = \text{Br}$)		
18.6	H	A1 ($R^5 = \text{Cl}$, $R^7 = \text{Br}$)		
18.7	H	A1 ($R^5 = \text{Br}$, $R^7 = \text{Br}$)		
18.8	H	A1 ($R^5 = \text{I}$, $R^7 = \text{Br}$)		
19.1	H	A1 ($R^5 = \text{CF}_3$, $R^7 = \text{I}$)		
19.2	H	A1 ($R^5 = \text{CHF}_2$, $R^7 = \text{I}$)		
19.3	H	A1 ($R^5 = \text{CH}_3$, $R^7 = \text{I}$)		
19.4	H	A1 ($R^5 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^7 = \text{I}$)		
19.5	H	A1 ($R^5 = \text{F}$, $R^7 = \text{I}$)		
19.6	H	A1 ($R^5 = \text{Cl}$, $R^7 = \text{I}$)		
19.7	H	A1 ($R^5 = \text{Br}$, $R^7 = \text{I}$)		
19.8	H	A1 ($R^5 = \text{I}$, $R^7 = \text{I}$)		
20.1	H	A1 ($R^5 = \text{CF}_3$, $R^7 = \text{CH}_3$)		
20.2	H	A1 ($R^5 = \text{CHF}_2$, $R^7 = \text{CH}_3$)		
20.3	H	A1 ($R^5 = \text{CH}_3$, $R^7 = \text{CH}_3$)		
20.4	H	A1 ($R^5 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^7 = \text{CH}_3$)		
20.5	H	A1 ($R^5 = \text{F}$, $R^7 = \text{CH}_3$)		
20.6	H	A1 ($R^5 = \text{Cl}$, $R^7 = \text{CH}_3$)		
20.7	H	A1 ($R^5 = \text{Br}$, $R^7 = \text{CH}_3$)		
20.8	H	A1 ($R^5 = \text{I}$, $R^7 = \text{CH}_3$)		
21.1	H	A1 ($R^5 = \text{CF}_3$, $R^7 = \text{OCH}_3$)		
21.2	H	A1 ($R^5 = \text{CHF}_2$, $R^7 = \text{OCH}_3$)		
21.3	H	A1 ($R^5 = \text{CH}_3$, $R^7 = \text{OCH}_3$)		
21.4	H	A1 ($R^5 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^7 = \text{OCH}_3$)		
21.5	H	A1 ($R^5 = \text{F}$, $R^7 = \text{OCH}_3$)		
21.6	H	A1 ($R^5 = \text{Cl}$, $R^7 = \text{OCH}_3$)		
21.7	H	A1 ($R^5 = \text{Br}$, $R^7 = \text{OCH}_3$)		
21.8	H	A1 ($R^5 = \text{I}$, $R^7 = \text{OCH}_3$)		
22.1	CO_2CH_3	A2 ($R^5 = \text{CF}_3$, $R^6 = \text{H}$)		
22.2	CO_2CH_3	A2 ($R^5 = \text{CHF}_2$, $R^6 = \text{H}$)		

22.3	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = H)		
22.4	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = H)		
22.5	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = H)		
22.6	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = H)		
22.7	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = H)		
22.8	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = R)		
23.1	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = CH ₃)		
23.2	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = CH ₃)		
23.3	CO ₂ CR ₃	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = CH ₃)		
23.4	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = CH ₃)	107,1–109,4	1,35 (3H, t, J = 7,6), 2,73 (3H, s), 3,18 (2H, q, J = 7,6), 3,93 (3H, s), 7,52 (1H, d, J = 5,0), 8,19 (1H, d, J = 5,0), 10,7 (1H, br s)
23.5	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = CH ₃)		
23.6	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = CH ₃)		
23.7	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = CH ₃)		
23.8	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = CH ₃)		
24.1	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = CF ₃)		
24.2	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = CF ₃)		
24.3	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = CF ₃)		
24.4	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = CF ₃)		
24.5	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = CF ₃)		
24.6	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = CF ₃)		
24.7	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = CH ₃)		
24.8	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = CF ₃)		
25.1	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = F)		
25.2	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = F)		
25.3	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = F)		
25.4	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = F)		
25.5	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = F)		
25.6	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = F)		
25.7	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = F)		
25.8	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = F)		
26.1	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = Cl)		
26.2	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = Cl)		
26.3	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = Cl)		
26.4	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = Cl)		
26.5	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = Cl)		
26.6	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = Cl)		
26.7	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = Cl)		
26.8	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = Cl)		
27.1	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = Br)		
27.2	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = Br)		
27.3	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = Br)		
27.4	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = Br)		

27.5	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = Br)		
27.6	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = Br)		
27.7	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = Br)		
27.8	CO ₂ CH ₃	A1 (R ⁵ = I, R ⁶ = Br)		
28.1	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = I)		
28.2	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = I)		
28.3	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = I)		
28.4	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = I)		
28.5	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = I)		
28.6	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = I)		
28.7	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = I)		
28.8	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = I)		
29.1	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = OCH ₃)		
29.2	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = OCH ₃)		
29.3	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = OCH ₃)		
29.4	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = OCH ₃)		
29.5	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = OCH ₃)		
29.6	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = OCH ₃)		
29.7	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = OCH ₃)		
29.8	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = OCH ₃)		
30.1	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = NH ₂)		
30.2	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = NH ₂)		
30.3	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = NH ₂)		
30.4	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = NH ₂)		
30.5	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = NH ₂)		
30.6	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = NH ₂)		
30.7	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = NH ₂)		
30.8	CO ₂ CH ₃	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = NH ₂)		
31.1	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = H)		
31.2	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = H)		
31.3	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = H)		
31.4	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = H)		
31.5	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = H)		
31.6	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = H)		
31.7	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = H)		
31.8	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = H)		
32.1	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = CH ₃)		
32.2	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = CH ₃)		
32.3	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = CH ₃)		
32.4	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = CH ₃)		
32.5	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = CH ₃)		
32.6	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = CH ₃)		
32.7	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = CH ₃)		
32.8	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = CH ₃)		
3.1	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = CF ₃)		

3.2	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = CF ₃)		
3.3	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = CF ₃)		
3.4	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = CF ₃)		
3.5	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = CF ₃)		
3.6	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = CF ₃)		
3.7	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = CH ₃)		
3.8	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = CF ₃)		
34.1	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = F)		
34.2	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = F)		
34.3	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = F)		
34.4	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = F)		
34.5	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = F)		
34.6	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = F)		
34.7	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = F)		
34.8	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = F)		
35.1	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = Cl)		
35.2	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = Cl)		
35.3	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = Cl)		
35.4	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = Cl)		
35.5	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = Cl)		
35.6	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = Cl)		
35.7	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = Cl)		
35.8	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = Cl)		
36.1	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = Br)		
36.2	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = Br)		
36.3	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = Br)		
36.4	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = Br)		
36.5	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = Br)		
36.6	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = Br)		
36.7	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = Br)		
36.8	CO ₂ H	A1 (R ⁵ = I, R ⁶ = Br)		
37.1	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = I)		
37.2	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = I)		
37.3	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = I)		
37.4	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = I)		
37.5	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = I)		
37.6	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = I)		
37.7	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = I)		
37.8	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = I)		
38.1	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = OCH ₃)		
38.2	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = OCH ₃)		
38.3	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = OCH ₃)		
38.4	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = OCH ₃)		
38.5	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = OCH ₃)		
38.6	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = OCH ₃)		

38.7	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = OCH ₃)		
38.8	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = OCH ₃)		
39.1	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = NH ²)		
39.2	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = NH ₂)		
39.4	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = NH ₂)		
39.5	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = NH ₂)		
39.6	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = NH ²)		
39.7	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = NH ²)		
39.8	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = NH ²)		
40.1	H	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = H)		
40.2	H	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = H)		
40.3	H	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = H)		
40.4	H	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = H)		
40.5	H	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = H)		
40.6	H	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = H)		
40.7	H	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = H)		
40.8	H	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = H)		
41.1	H	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = CH ₃)		
41.2	H	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = CH ₃)		
41.3	H	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = CH ₃)		
41.4	H	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = CH ₃)	119,6–121,1	1,34 (3H, t, J = 7,3), 2,71 (3H, s), 3,10 (2H, q, J = 7,3), 7,05 (1H, dd, J = 5,3, 1,3), 7,26–7,29 (1H, m), 7,62 (1H, dd, J = 3,3, 1,3), 7,66 (1H, br s)
41.5	H	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = CH ₃)		
41.6	H	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = CH ₃)		
41.7	H	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = CH ₃)		
41.8	H	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = CH ₃)		
42.1	H	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = CF ₃)		
42.2	H	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = CF ₃)		
42.3	H	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = CF ₃)		
42.4	H	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = CF ₃)		
42.5	H	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = CF ₃)		
42.6	H	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = CF ₃)		
42.7	H	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = CH ₃)		
42.8	H	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = CF ₃)		
43.1	H	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = F)		
43.2	H	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = F)		
43.3	H	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = F)		
43.4	H	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = F)		
43.5	H	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = F)		
43.6	H	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = F)		
43.7	H	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = F)		
43.8	H	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = F)		

44.1	H	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = Cl)		
44.2	H	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = Cl)		
44.3	H	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = Cl)		
44.4	H	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = Cl)		
44.5	H	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = Cl)		
44.6	H	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = Cl)		
44.7	H	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = Cl)		
44.8	H	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = Cl)		
45.1	H	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = Br)		
45.2	H	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = Br)		
45.3	H	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = Br)		
45.4	H	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = Br)		
45.5	H	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = Br)		
45.6	H	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = Br)		
45.7	H	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = Br)		
45.8	H	A1 (R ⁵ = I, R ⁶ = Br)		
46.1	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = I)		
46.2	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = I)		
46.3	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = I)		
46.4	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = I)		
46.5	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = I)		
46.6	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = I)		
46.7	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = I)		
46.8	CO ₂ H	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = I)		
47.1	H	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = OCH ₃)		
47.2	H	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = OCH ₃)		
47.3	H	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = OCH ₃)		
47.4	H	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = OCH ₃)		
47.5	H	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = OCH ₃)		
47.6	H	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = OCH ₃)		
47.7	H	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = OCH ₃)		
47.8	H	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = OCH ₃)		
48.1	H	A2 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁶ = NH ₂)		
48.2	H	A2 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁶ = NH ₂)		
48.3	H	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = NH ₂)		
48.4	H	A2 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁶ = NH ₂)		
48.5	H	A2 (R ⁵ = F, R ⁶ = NH ₂)		
48.6	H	A2 (R ⁵ = Cl, R ⁶ = NH ₂)		
48.7	H	A2 (R ⁵ = Br, R ⁶ = NH ₂)		
48.8	H	A2 (R ⁵ = I, R ⁶ = NH ₂)		
49.1	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = H)		
49.2	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = H)		

49.3	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = H)	135,3–136,2	2,68 (3H, s), 3,92 (3H, s), 6,72 (1H, d, J = 2,3), 7,31 (1H, d, J = 2,3), 7,50 (1H, d, J = 5,3), 8,23 (1H, d, J = 5,3), 10,70 (1H, br s)
49.4	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = H)		
49.5	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = F, R ⁸ = H)		
49.6	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = H)		
49.7	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = Br, R ⁸ = H)		
49.8	CO ₂ CH	A3 (R ⁵ = I, R ⁸ = H)		
50.1	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = CH ₃)		
50.2	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = CH ₃)		
50.3	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = CH ₃)		
50.4	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = CH ₃)		
50.5	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = F, R ⁸ = CH ₃)		
50.6	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = CH ₃)		
50.7	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = Br, R ⁸ = CH ₃)		
50.8	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = I, R ⁸ = CH ₃)		
51.1	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
51.2	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
51.3	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
51.4	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
51.5	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = F, R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
51.6	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
51.7	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = Br, R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
51.8	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = I, R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
52.1	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = F)		
52.2	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = F)		
52.3	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = F)		
52.4	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = F)		
52.5	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = F, R ⁸ = F)		
52.6	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = F)		
52.7	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = Br, R ⁸ = F)		
52.8	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = I, R ⁸ = F)		
53.1	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = Cl)		
53.2	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = Cl)		
53.3	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = Cl)		
53.4	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = Cl)		
53.5	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = F, R ⁸ = Cl)		
53.6	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = Cl)		
53.7	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = Br, R ⁸ = Cl)		
53.8	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = I, R ⁸ = Cl)		
54.1	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = Br)		
54.2	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = Br)		
54.3	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = Br)		

54.4	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = Br)		
54.5	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = F, R ⁸ = Br)		
54.6	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = Br)		
54.7	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = Br, R ⁸ = Br)		
54.8	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = I, R ⁸ = Br)		
55.1	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = I)		
55.2	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = I)		
55.3	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = I)		
55.4	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = I)		
55.5	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = F, R ⁸ = I)		
55.6	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = I)		
55.7	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = Br, R ⁸ = I)		
55.8	CO ₂ CH ₃	A3 (R ⁵ = I, R ⁸ = I)		
56.1	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = H)		
56.2	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = H)		
56.3	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = H)		
56.4	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = H)		
56.5	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = F, R ⁸ = H)		
56.6	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = H)		
56.7	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = Br, R ⁸ = H)		
56.8	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = I, R ⁸ = H)		
57.1	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = CH ₃)		
57.2	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = CH ₃)		
57.3	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = CH ₃)		
57.4	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = C ^H 3)		
57.5	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = F, R ⁸ = CH ₃)		
57.6	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = CH ₃)		
57.7	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = Br, R ⁸ = CH ₃)		
57.8	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = I, R ⁸ = CH ₃)		
58.1	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
58.2	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
58.3	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
58.4	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
58.5	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = F, R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
58.6	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
58.7	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = Br, R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
58.8	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = I, R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
59.1	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = F)		
59.2	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = F)		
59.3	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = F)		
59.4	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = F)		
59.5	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = F, R ⁸ = F)		
59.6	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = F)		
59.7	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = Br, R ⁸ = F)		

59.8	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = I, R ⁸ = F)		
60.1	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = Cl)		
60.2	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = Cl)		
60.3	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = Cl)		
60.4	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = Cl)		
60.5	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = F, R ⁸ = Cl)		
60.6	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = Cl)		
60.7	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = Br, R ⁸ = Cl)		
60.8	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = I, R ⁸ = Cl)		
61.1	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = Br)		
61.2	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = Br)		
61.3	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = Br)		
61.4	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = Br)		
61.5	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = F, R ⁸ = Br)		
61.6	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = Br)		
61.7	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = Br, R ⁸ = Br)		
61.8	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = I, R ⁸ = Br)		
62.1	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = Br)		
62.2	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = I)		
62.3	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = I)		
62.4	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = I)		
62.5	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = F, R ⁸ = I)		
62.6	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = I)		
62.7	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = Br, R ⁸ = I)		
62.8	CO ₂ H	A3 (R ⁵ = I, R ⁸ = I)		
63.1	H	A3 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = H)		
63.2	H	A3 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = H)		
63.3	H	A3 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = H)	118,4–120,4	2,64 (3H, s), 6,53 (1H, d, J = 2,3), 7,07 (1H, dd, J = 5,3, 1,3), 7,25 (1H, dd, J = 5,3, 3,3), 7,29 (1H, d, J = 2,3) 7,63 (1H, dd, J = 3,3, 1,3), 7,41 (1H, br s)
63.4	H	A3 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = H)		
63.5	H	A3 (R ⁵ = F, R ⁸ = H)		
63.6	H	A3 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = H)		
63.7	H	A3 (R ⁵ = Br, R ⁸ = H)		
63.8	H	A3 (R ⁵ = I, R ⁸ = H)		
64.1	H	A3 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = CH ₃)		
64.2	H	A3 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = CH ₃)		
64.3	H	A3 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = CH ₃)		
64.4	H	A3 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = CH ₃)		
64.5	H	A3 (R ⁵ = F, R ⁸ = CH ₃)		
64.6	H	A3 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = CH ₃)		
64.7	H	A3 (R ⁵ = Br, R ⁸ = CH ₃)		
64.8	H	A3 (R ⁵ = I, R ⁸ = CH ₃)		

65.1	H	A3 ($R^5 = CF_3$, $R^8 = CH_2CH_3$)		
65.2	H	A3 ($R^5 = CHF_2$, $R^8 = CH_2CH_3$)		
65.3	H	A3 ($R^5 = CH_3$, $R^8 = CH_2CH_3$)		
65.4	H	A3 ($R^5 = C_2H_5$, $R^8 = CH_2CH_3$)		
65.5	H	A3 ($R^5 = F$, $R^8 = CH_2CH_3$)		
65.6	H	A3 ($R^5 = Cl$, $R^8 = CH_2CH_3$)		
65.7	H	A3 ($R^5 = Br$, $R^8 = CH_2CH_3$)		
65.8	H	A3 ($R^5 = I$, $R^8 = CH_2CH_3$)		
66.1	H	A3 ($R^5 = CF_3$, $R^8 = F$)		
66.2	H	A3 ($R^5 = CHF_2$, $R^8 = F$)		
66.3	H	A3 ($R^5 = CH_3$, $R^8 = F$)		
66.4	H	A3 ($R^5 = C_2H_5$, $R^8 = F$)		
66.5	H	A3 ($R^5 = F$, $R^8 = F$)		
66.6	H	A3 ($R^5 = Cl$, $R^8 = F$)		
66.7	H	A3 ($R^5 = Br$, $R^8 = F$)		
66.8	H	A3 ($R^5 = I$, $R^8 = F$)		
67.1	CO ₂ H	A3 ($R^5 = CF_3$, $R^8 = Cl$)		
67.2	CO ₂ H	A3 ($R^5 = CHF_2$, $R^8 = Cl$)		
67.3	CO ₂ H	A3 ($R^5 = CH_3$, $R^8 = Cl$)		
67.4	CO ₂ H	A3 ($R^5 = C_2H_5$, $R^8 = Cl$)		
67.5	CO ₂ H	A3 ($R^5 = F$, $R^8 = Cl$)		
67.6	CO ₂ H	A3 ($R^5 = Cl$, $R^8 = Cl$)		
67.7	CO ₂ H	A3 ($R^5 = Br$, $R^8 = Cl$)		
67.8	CO ₂ H	A3 ($R^5 = I$, $R^8 = Cl$)		
68.1	H	A3 ($R^5 = CF_3$, $R^8 = Br$)		
68.2	H	A3 ($R^5 = CHF_2$, $R^8 = Br$)		
68.3	H	A3 ($R^5 = CH_3$, $R^8 = Br$)		
68.4	H	A3 ($R^5 = C_2H_5$, $R^8 = Br$)		
68.5	H	A3 ($R^5 = F$, $R^8 = Br$)		
68.6	H	A3 ($R^5 = Cl$, $R^8 = Br$)		
68.7	H	A3 ($R^5 = Br$, $R^8 = Br$)		
68.8	H	A3 ($R^5 = I$, $R^8 = Br$)		
69.1	H	A3 ($R^5 = CF_3$, $R^8 = I$)		
69.2	H	A3 ($R^5 = CHF_2$, $R^8 = I$)		
69.3	H	A3 ($R^5 = CH_3$, $R^8 = I$)		
69.4	H	A3 ($R^5 = C_2H_5$, $R^8 = I$)		
69.5	H	A3 ($R^5 = F$, $R^8 = I$)		
69.6	H	A3 ($R^5 = Cl$, $R^8 = I$)		
69.7	H	A3 ($R^5 = Br$, $R^8 = I$)		
69.8	H	A3 ($R^5 = I$, $R^8 = I$)		
70.1	CO ₂ CH ₃	A4 ($R^5 = CF_3$, $R^8 = H$)		
70.2	CO ₂ CH ₃	A4 ($R^5 = CHF_2$, $R^8 = H$)		

70.3	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = H)	157,8–158,7	2,66 (3H, s), 3,92 (3H, s), 6,95 (1H, d, J = 4,9), 7,38 (1H, d, J = 4,9), 7,50 (1H, d, J = 5,3), 8,23 (1H, d, J = 5,3), 10,8 (1H, br s)
70.4	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = H)		
70.5	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = F, R ⁸ = H)		
70.6	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = H)		
70.7	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = Br, R ⁸ = H)		
70.8	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = I, R ⁸ = H)		
71.1	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = CH ₃)		
71.2	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = CH ₃)		
71.3	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = CH ₃)		
71.4	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = CH ₃)		
71.5	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = F, R ⁸ = CH ₃)		
71.6	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = CH ₃)		
71.7	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = Br, R ⁸ = CH ₃)		
71.8	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = I, R ⁸ = CH ₃)		
72.1	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
72.2	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
72.3	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
72.4	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
72.5	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = F, R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
72.6	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
72.7	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = Br, R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
72.8	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = I, R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
73.1	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = F)		
73.2	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = F)		
73.3	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = F)		
73.4	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = F)		
73.5	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = F, R ⁸ = F)		
73.6	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = F)		
73.7	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = Br, R ⁸ = F)		
73.8	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = I, R ⁸ = F)		
74.1	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = Cl)		
74.2	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = Cl)		
74.3	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = Cl)		
74.4	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = Cl)		
74.5	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = F, R ⁸ = Cl)		
74.6	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = Cl)		
74.7	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = Br, R ⁸ = Cl)		
74.8	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = I, R ⁸ = Cl)		
75.1	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = Br)		
75.2	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = Br)		
75.3	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = Br)		

75.4	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = Br)		
75.5	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = F, R ⁸ = Br)		
75.6	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = Br)		
75.7	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = Br, R ⁸ = Br)		
75.8	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = I, R ⁸ = Br)		
76.1	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = I)		
76.2	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = I)		
76.3	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = I)		
76.4	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = I)		
76.5	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = F, R ⁸ = I)		
76.6	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = I)		
76.7	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = Br, R ⁸ = I)		
76.8	CO ₂ CH ₃	A4 (R ⁵ = I, R ⁸ = I)		
77.1	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = H)		
77.2	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = H)		
77.3	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = H)		
77.4	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = H)		
77.5	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = F, R ⁸ = H)		
77.6	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = H)		
77.7	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = Br, R ⁸ = H)		
77.8	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = I, R ⁸ = H)		
78.1	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = CH ₃)		
78.2	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = CH ₃)		
78.3	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = CH ₃)		
78.4	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = CH ₃)		
78.5	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = F, R ⁸ = CH ₃)		
78.6	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = CH ₃)		
78.7	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = Br, R ⁸ = CH ₃)		
78.8	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = I, R ⁸ = CH ₃)		
79.1	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
79.2	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
79.3	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
79.4	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
79.5	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = F, R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
79.6	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
79.7	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = Br, R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
79.8	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = I, R ⁸ = CH ₂ CH ₃)		
80.1	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = F)		
80.2	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = F)		
80.3	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = F)		
80.4	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = F)		
80.5	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = F, R ⁸ = F)		
80.6	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = F)		
80.7	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = Br, R ⁸ = F)		

80.8	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = I, R ⁸ = F)		
81.1	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = Cl)		
81.2	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = Cl)		
81.3	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = Cl)		
81.4	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = Cl)		
81.5	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = F, R ⁸ = Cl)		
81.6	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = Cl)		
81.7	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = Br, R ⁸ = Cl)		
81.8	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = I, R ⁸ = Cl)		
82.1	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = Br)		
82.2	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = Br)		
82.3	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = Br)		
82.4	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = Br)		
82.5	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = F, R ⁸ = Br)		
82.6	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = Br)		
82.7	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = Br, R ⁸ = Br)		
82.8	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = I, R ⁸ = Br)		
83.1	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = I)		
83.2	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = I)		
83.3	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = I)		
83.4	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = I)		
83.5	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = F, R ⁸ = I)		
83.6	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = I)		
83.7	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = Br, R ⁸ = I)		
83.8	CO ₂ H	A4 (R ⁵ = I, R ⁸ = I)		
84.1	H	A4 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = H)		
84.2	H	A4 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = H)		
84.3	H	A4 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = H)	100–100,8	2,58 (3H, s), 6,93 (1H, d, J = 4,8), 7,07 (1H, dd, J =
				5,1, 1,3), 7,26 (1H, dd, J = 5,1, 3,1), 7,31 (1H, d, J = 4,8), 7,64 (1H, dd, J = 3,1, 1,3), 7,82 (1H, br s)
84.4	H	A4 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = H)		
84.5	H	A4 (R ⁵ = F, R ⁸ = H)		
84.6	H	A4 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = H)		
84.7	H	A4 (R ⁵ = Br, R ⁸ = H)		
84.8	H	A4 (R ⁵ = I, R ⁸ = H)		
85.1	H	A4 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁸ = CH ₃)		
85.2	H	A4 (R ⁵ = CHF ₂ , R ⁸ = CH ₃)		
85.3	H	A4 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = CH ₃)		
85.4	H	A4 (R ⁵ = C ₂ H ₅ , R ⁸ = CH ₃)		
85.5	H	A4 (R ⁵ = F, R ⁸ = CH ₃)		
85.6	H	A4 (R ⁵ = Cl, R ⁸ = CH ₃)		
85.7	H	A4 (R ⁵ = Br, R ⁸ = CH ₃)		
85.8	H	A4 (R ⁵ = I, R ⁸ = CH ₃)		

86.1	H	A4 ($R^5 = CF_3$, $R^8 = CH_2CH_3$)		
86.2	H	A4 ($R^5 = CHF_2$, $R^8 = CH_2CH_3$)		
86.3	H	A4 ($R^5 = CH_3$, $R^8 = CH_2CH_3$)		
86.4	H	A4 ($R^5 = C_2H_5$, $R^8 = CH_2CH_3$)		
86.5	H	A4 ($R^5 = F$, $R^8 = CH_2CH_3$)		
86.6	H	A4 ($R^5 = Cl$, $R^8 = CH_2CH_3$)		
86.7	H	A4 ($R^5 = Br$, $R^8 = CH_2CH_3$)		
86.8	H	A4 ($R^5 = I$, $R^8 = CH_2CH_3$)		
87.1	H	A4 ($R^5 = CF_3$, $R^8 = F$)		
87.2	H	A4 ($R^5 = CHF_2$, $R^8 = F$)		
87.3	H	A4 ($R^5 = CH_3$, $R^8 = F$)		
87.4	H	A4 ($R^5 = C_2H_5$, $R^8 = F$)		
87.5	H	A4 ($R^5 = F$, $R^8 = F$)		
87.6	H	A4 ($R^5 = Cl$, $R^8 = F$)		
87.7	H	A4 ($R^5 = Br$, $R^8 = F$)		
87.8	H	A4 ($R^5 = I$, $R^8 = F$)		
88.1	CO ₂ H	A4 ($R^5 = CF_3$, $R^8 = Cl$)		
88.2	CO ₂ H	A4 ($R^5 = CHF_2$, $R^8 = Cl$)		
88.3	CO ₂ H	A4 ($R^5 = CH_3$, $R^8 = Cl$)		
88.4	CO ₂ H	A4 ($R^5 = C_2H_5$, $R^8 = Cl$)		
88.5	CO ₂ H	A4 ($R^5 = F$, $R^8 = Cl$)		
88.6	CO ₂ H	A4 ($R^5 = Cl$, $R^8 = Cl$)		
88.7	CO ₂ H	A4 ($R^5 = Br$, $R^8 = Cl$)		
88.8	CO ₂ H	A4 ($R^5 = I$, $R^8 = Cl$)		
89.1	H	A4 ($R^5 = CF_3$, $R^8 = Br$)		
89.2	H	A4 ($R^5 = CHF_2$, $R^8 = Br$)		
89.3	H	A4 ($R^5 = CH_3$, $R^8 = Br$)		
89.4	H	A4 ($R^5 = C_2H_5$, $R^8 = Br$)		
89.5	H	A4 ($R^5 = F$, $R^8 = Br$)		
89.6	H	A4 ($R^5 = Cl$, $R^8 = Br$)		
89.7	H	A4 ($R^5 = Br$, $R^8 = Br$)		
89.8	H	A4 ($R^5 = I$, $R^8 = Br$)		
90.1	H	A4 ($R^5 = CF_3$, $R^8 = I$)		
90.2	H	A4 ($R^5 = CHF_2$, $R^8 = I$)		
90.3	H	A4 ($R^5 = CH_3$, $R^8 = I$)		
90.4	H	A4 ($R^5 = C_2H_5$, $R^8 = I$)		
90.5	H	A4 ($R^5 = F$, $R^8 = I$)		
90.6	H	A4 ($R^5 = Cl$, $R^8 = I$)		
90.7	H	A4 ($R^5 = Br$, $R^8 = I$)		
90.8	H	A4 ($R^5 = I$, $R^8 = I$)		
91.1	CO ₂ CH ₃	A5 ($R^5 = CF_3$)		
91.2	CO ₂ CH ₃	A5 ($R^5 = CHF_2$)		

91.3	CO ₂ CH ₃	A5 (R ⁵ = CH ₃)	122,4–123,1	2,57 (3H, s), 3,88 (3, s), 7,29–7,42 (3H, m), 7,53–7,55 (1H, m), 7,60–7,63 (1H, m), 8,0 (1H, d, J = 5,3) 10,60 (1H, br s)
91.4	CO ₂ CH ₃	A5 (R ⁵ = C ₂ H ₅)		
91.5	CO ₂ CH ₃	A5 (R ⁵ = F)		
91.6	CO ₂ CH ₃	A5 (R ⁵ = Cl)		
91.7	CO ₂ CH ₃	A5 (R ⁵ = Br)		
91.8	CO ₂ CH ₃	A5 (R ⁵ = I)		
92.1	CO ₂ H	A5 (R ⁵ = CF ₃)		
92.2	CO ₂ H	A5 (R ⁵ = CHF ₂)		
92.3	CO ₂ H	A5 (R ⁵ = CH ₃)	200,9–201,4	2,46 (3H, s), 7,3–7,38 (2H, m), 7,44–7,50 (1H, m), 7,60–7,64 (1H, m), 7,93 (1H, d, J = 5,6), 8,11 (1H, d, J = 5,6), 10,7 (1H, s)
92.4	CO ₂ H	A5 (R ⁵ = C ₂ H ₅)		
92.5	CO ₂ H	A5 (R ⁵ = F)		
92.6	CO ₂ H	A5 (R ⁵ = Cl)		
92.7	CO ₂ H	A5 (R ⁵ = Br)		
92.8	CO ₂ H	A5 (R ⁵ = I)		
93.1	H	A5 (R ⁵ = CF ₃)		
93.2	H	A5 (R ⁵ = CHF ₂)		
93.3	H	A5 (R ⁵ = CH ₃)	162,2–163,8	2,49 (3H, s), 7,05 (1H, dd, J = 5,3, 1,3), 7,24–7,36 (5H, m), 7,70 (1H, dd, J = 2,9, 1,3), 7,84 (1H, br s)
93.4	H	A5 (R ⁵ = C ₂ H ₅)		
93.5	H	A5 (R ⁵ = F)		
93.6	H	A5 (R ⁵ = Cl)		
93.7	H	A5 (R ⁵ = Br)		
93.8	H	A5 (R ⁵ = I)		
94.1	CO ₂ CH ₃	A6 (R ⁵ = CF ₃)		
94.2	CO ₂ CH ₃	A6 (R ⁵ = CHF ₂)		
93.3	CO ₂ CH ₃	A6 (R ⁵ = CH ₃)		
93.4	CO ₂ CH ₃	A6 (R ⁵ = C ₂ H ₅)		
94.5	CO ₂ CH ₃	A6 (R ⁵ = F)		
94.6	CO ₂ CH ₃	A6 (R ⁵ = Cl)	152,5–153,4	3,90 (3H, s), 7,40 (1H, dd, J = 7,6, 4,9), 7,56 (1H, d, J = 5,3), 8,09 (1H, dd, J = 7,6, 2,0), 8,27 (1H, d, J = 5,3), 8,54 (1H, dd, J = 4,9, 2,0), 10,92 (1H, br s)
93.7	CO ₂ CH ₃	A6 (R ⁵ = Br)		
94.8	CO ₂ CH ₃	A6 (R ⁵ = I)		
95.1	CO ₂ H	A6 (R ⁵ = CF ₃)		
95.2	CO ₂ H	A6 (R ⁵ = CHF ₂)		
95.3	CO ₂ H	A6 (R ⁵ = CH ₃)		

95.4	CO ₂ H	A6 (R ⁵ = C ₂ H ₅)		
95.5	CO ₂ H	A6 (R ⁵ = F)		
95.6	CO ₂ H	A6 (R ⁵ = Cl)	mehr als 200°C	7,61 (1H, dd, J = 7,6, 4,9), 7,92 (1H, d, J = 5,3), 8,06 (1H, d, J = 5,3), 8,21 (1H, dd, J = 7,6, 2,0), 8,59 (1H, dd, J = 4,9, 2,0), 10,84 (1H, s)
95.7	CO ₂ H	A6 (R ⁵ = Br)		
95.8	CO ₂ H	A6 (R ⁵ = I)		
96.1	H	A6 (R ⁵ = CF ₃)		
96.2	H	A6 (R ⁵ = CHF ₂)		
96.3	H	A6 (R ⁵ = CH ₃)		
96.4	H	A6 (R ⁵ = C ₂ H ₅)		
96.5	H	A6 (R ⁵ = F)		
96.6	H	A6 (R ⁵ = Cl)	halbfest	7,11 (1H, dd, J = 5,3, 1,3), 7,0 (1H, dd, J = 5,3, 3,3), 7,41 (1H, dd, J = 7, 9, 4,7), 7,76 (1H, dd, J = 3,3, 1,3), 8,20–8,23 (1H, m), 8,50 (1H, dd, J = 4,7, 2,0), 8,58 (1H, br s)
96.7	H	A6 (R ⁵ = Br)		
96.8	H	A6 (R ⁵ = I)		
97.1	CO ₂ CH ₃	A7		
97.2	CO ₂ H	A7		
97.3	H	A7		
98.1	CO ₂ CH ₃	A8 (R ⁵ = CF ₃)		
98.2	CO ₂ CH ₃	A8 (R ⁵ = CHF ₂)		
98.3	CO ₂ CH ₃	A8 (R ⁵ = CH ₃)		
98.4	CO ₂ CH ₃	A8 (R ⁵ = C ₂ H ₅)		
98.5	CO ₂ CH ₃	A8 (R ⁵ = F)		
98.6	CO ₂ CH ₃	A8 (R ⁵ = Cl)		
98.7	CO ₂ CH ₃	A8 (R ⁵ = Br)		
98.8	CO ₂ CH ₃	A8 (R ⁵ = I)		
99.1	CO ₂ H	A8 (R ⁵ = CF ₃)		
99.2	CO ₂ H	A8 (R ⁵ = CHF ₂)		
99.3	CO ₂ H	A8 (R ⁵ = CH ₃)		
99.4	CO ₂ H	A8 (R ⁵ = C ₂ H ₅)		
99.5	CO ₂ H	A8 (R ⁵ = F)		
99.6	CO ₂ H	A8 (R ⁵ = Cl)		
99.7	CO ₂ H	A8 (R ⁵ = Br)		
99.8	CO ₂ H	A8 (R ⁵ = I)		
100.1	H	A8 (R ⁵ = CF ₃)		
100.2	H	A8 (R ⁵ = CHF ₂)		
100.3	H	A8 (R ⁵ = CH ₃)		
100.4	H	A8 (R ⁵ = C ₂ H ₅)		
100.5	H	A8 (R ⁵ = F)		
100.6	H	A8 (R ⁵ = Cl)		

100.7	H	A8 ($R^5 = \text{Br}$)		
100.8	H	A8 ($R^5 = \text{I}$)		
101.1	CO_2CH_3	A9 ($R^5 = \text{CF}_3$)		
101.2	CO_2CH_3	A9 ($R^5 = \text{CHF}_2$)		
101.3	CO_2CH_3	A9 ($R^5 = \text{CH}_3$)		
101.4	CO_2CH_3	A9 ($R^5 = \text{C}_2\text{H}_5$)		
102.1	CO_2H	A9 ($R^5 = \text{CF}_3$)		
102.2	CO_2H	A9 ($R^5 = \text{CHF}_2$)		
102.3	CO_2H	A9 ($R^5 = \text{CH}_3$)		
102.4	CO_2H	A9 ($R^5 = \text{C}_2\text{H}_5$)		
10.1	H	A9 ($R^5 = \text{CF}_3$)		
10.2	H	A9 ($R^5 = \text{CHF}_2$)		
10.3	H	A9 ($R^5 = \text{CH}_3$)	151,1–152,6	1,89–1,97 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,32–2,37 (2H, m), 4,02–4,05 (2H, m), 6,99 (1H, dd, $J = 5,3, 1,3$), 7,23 (1H, dd, $J = 5,3, 3,3$), 7,40 (1H, br s), 7,58 (1H, dd, $J = 3,3, 1,3$)
10.4	H	A9 ($R^5 = \text{C}_2\text{H}_5$)		
104.1	CO_2CH_3	A10 ($R^5 = \text{CF}_3$)		
104.2	CO_2CH_3	A10 ($R^5 = \text{CHF}_2$)		
104.3	CO_2CH_3	A10 ($R^5 = \text{CH}_3$)		
104.4	CO_2CH_3	A10 ($R^5 = \text{C}_2\text{H}_5$)		
105.1	CO_2H	A10 ($R^5 = \text{CF}_3$)		
105.2	CO_2H	A10 ($R^5 = \text{CHF}_2$)		
105.3	CO_2H	A10 ($R^5 = \text{CH}_3$)		
105.4	CO_2H	A10 ($R^5 = \text{C}_2\text{H}_5$)		
106.1	H	A10 ($R^5 = \text{CF}_3$)		
106.2	H	A10 ($R^5 = \text{CHF}_2$)		
106.3	H	A10 ($R^5 = \text{CH}_3$)		
106.4	H	A10 ($R^5 = \text{C}_2\text{H}_5$)		
107.1	CO_2CH_3	A11 ($R^5 = \text{CF}_3$)		
107.2	CO_2CH_3	A11 ($R^5 = \text{CHF}_2$)		
107.3	CO_2CH_3	A11 ($R^5 = \text{CH}_3$)		
107.4	CO_2CH_3	A11 ($R^5 = \text{C}_2\text{H}_5$)		
108.1	CO_2H	A11 ($R^5 = \text{CF}_3$)		
108.2	CO_2H	A11 ($R^5 = \text{CHF}_2$)		
108.3	CO_2H	A11 ($R^5 = \text{CH}_3$)		
108.4	CO_2H	A11 ($R^5 = \text{C}_2\text{H}_5$)		
109.1	H	A11 ($R^5 = \text{CF}_3$)		
109.2	H	A11 ($R^5 = \text{CHF}_2$)		
109.3	H	A11 ($R^5 = \text{CH}_3$)		
109.4	H	A11 ($R^5 = \text{C}_2\text{H}_5$)		
110.1	CO_2CH_3	A12 ($R^5 = \text{CF}_3$)		
110.2	CO_2CH_3	A12 ($R^5 = \text{CHF}_2$)		
110.3	CO_2CH_3	A12 ($R^5 = \text{CH}_3$)		

110.4	CO ₂ CH ₃	A12 (R ⁵ = C ₂ H ₅)		
110.5	CO ₂ CH ₃	A12 (R ⁵ = F)		
110.6	CO ₂ CH ₃	A12 (R ⁵ = Cl)		
110.7	CO ₂ CH ₃	A12 (R ⁵ = Br)		
110.8	CO ₂ CH ₃	A12 (R ⁵ = I)		
111.1	CO ₂ H	A12 (R ⁵ = CF ₃)		
111.2	CO ₂ H	A12 (R ⁵ = CHF ₂)		
111.3	CO ₂ H	A12 (R ⁵ = CH)		
111.4	CO ₂ H	A12 (R ⁵ = C ₂ H ₅)		
111.5	CO ₂ H	A12 (R ⁵ = F)		
111.6	CO ₂ H	A12 (R ⁵ = Cl)		
111.7	CO ₂ H	A12 (R ⁵ = Br)		
111.8	CO ₂ H	A12 (R ⁵ = I)		
112.1	H	A12 (R ⁵ = CF ₃)		
112.2	H	A12 (R ⁵ = CHF ₂)		
112.3	H	A12 (R ⁵ = CH ₃)		
112.4	H	A12 (R ⁵ = C ₂ H ₅)		
112.5	H	A12 (R ⁵ = F)		
112.6	H	A12 (R ⁵ = Cl)		
112.7	H	A12 (R ⁵ = Br)		
112.8	H	A12 (R ⁵ = I)		
113.1	CO ₂ C ₂ H ₅	A1 (R ⁵ CF ₃ , R ⁷ = H)	144,8–146,2	1,40 (3H, t, J = 7,3), 4,02 (3H, s), 4,36 (2H, q, J = 7,3), 7,50 (1H, d, J = 5,6), 7,95 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 5,6), 10,7 (1 br s)
113.2	CO ₂ ¹ Pr	A1 (R ⁵ = CF ₃ , R ⁷ = H)	159,6–161,5	1,37 (6H, d, J = 6,2), 4,03 (3H, s), 5,22 (1H, Sept., J = 6,2), 7,49 (1H, d, J = 5,0), 7,96 (1H, s), 8,18 (1H, H, d, J = 5,0), 10,8 (1H br s)
113.3	CO ₂ C ₂ H ₅	A2 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁶ = CH)		
113.4	CO ₂ ⁿ Pr	A3 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = H)		
113.5	CO ₂ ⁿ Bu	A4 (R ⁵ = CH ₃ , R ⁸ = H)		
113.6	CO ₂ ^s Bu	A5 (R ⁵ = CF ₃)		
113.7	CO ₂	A6 (R ⁵ = Cl)		
113.8	CO ₂ ⁿ Pen	A7		
113.9	CO ₂ ⁿ Hex	A8 (R ⁵ = CH ₃)		
113.1	CO ₂ ^c Hex	A9 (R ⁵ = CH ₃)		
113.11	CO ₂ ⁿ Pr	A10 (R ⁵ = CH ₃)		
113.12	CO ₂ ^c Pr	A11 (R ⁵ = CH ₃)		
113.13	CO ₂ C ₂ H ₅	A12 (R ⁵ = Cl)		

Pr: Propyl, Bu: Butyl, Pent: Pentyl, Hex: Hexyl, i: iso, n: normal, s: sekundär, t: tertiär, c: cyclo

[0096] Beispiele einer Verbindung der allgemeinen Formel (1b), die ein alternatives Zwischenprodukt bezüglich der Zwischenprodukte der vorliegenden Erfindung darstellt, werden in der nachstehenden Tabelle 2 zusammengefasst.

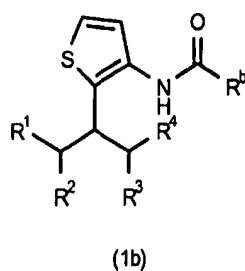


Tabelle 2

Verbindung Nr.	R	R ¹ –R ⁴	Physikalische Eigenschaft	¹ H-NMR (270 MHz) (CDCl ₃ , δ-Wert, J : Hz)
114.1	H	R ¹ = R ² = R ³ = H, R ⁴ = i-C ₃ H ₇		
114.2	CH ₃	R ¹ = R ² = R ³ = H, R ⁴ = i-C ₃ H ₇	farblose Kristalle	0,88 (6H, d, J = 6,9), 1,26 (3H, d, J = 6,9), 1,39–1,59 (3H, m), 2,16 (3H, s), 3,00–3,08 (1H, m), 7,07 (1H, d, J = 5,3), 7,23 (1H, d, J = 5,3)
114.3	Ph	R ¹ = R ² = R ³ = H, R ⁴ = i-C ₃ H ₇	Fp. 105,2–105,8 °C	0,88 (3H, d, J = 6,3), 0,89 (3H, d, J = 6,3), 1,0 (3H, d, J = 6,3), 1,39–1,63 (3H, m), 3,11 (1H, Sext., J = 6,3), 7,14 (1H, d, J = 5,3), 7,42–7,59 (5H, m), 7,86 (2H, d, J = 6,9)
114.4	OC ₂ H ₅	R ¹ = R ² = R ³ = H, R ⁴ = i-C ₃ H ₇		
114.5	i-OC ₃ H ₇	R ¹ = R ² = R ³ = H, R ⁴ = i-C ₃ H ₇	Fp. 57,8–59,9 °C	0,87 (3H, d, J = 6,3), 0,88 (3, d, J = 6,3), 1,23–1,0 (9H, m), 1,38–1,58 (3H, m), 3,04 (1H, Sext., J = 6,3), 4,99 (1H, Sept., J = 6,3), 6,13 (1H, br s), 7,05 (1H, d, J = 5,3)
114.6	OBz	R ¹ = R ² = R ³ = H, R ⁴ = i-C ₃ H ₇	farblose Kristalle	0,85 (6H, d, J = 6,9), 1,22 (3H, d, J = 6,9), 1,38–1,55 (3H, m), 3,02 (1H, Sext., J = 6,9), 5,19 (2H, s), 6,25 (1H, br s), 7,07 (1H, d, J = 5,3), 7,24–7,38 (6H, m)

[0097] Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formeln (4a)' bis (4d)', die alternative Zwischenprodukte bezüglich der Zwischenprodukte der vorliegenden Erfindung darstellen, werden in der nachstehenden Tabelle 3 zusammengefasst.

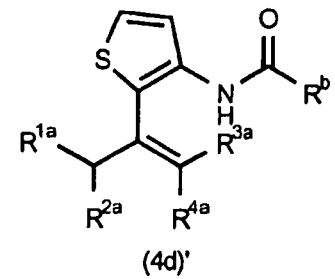
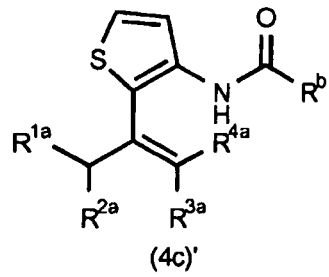
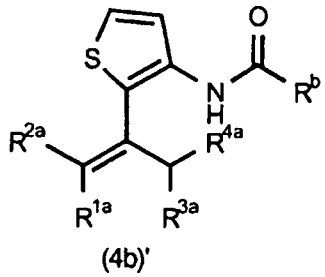
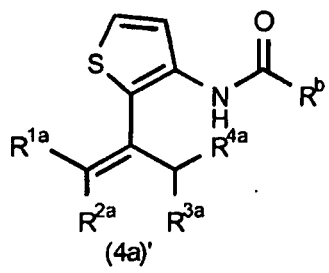


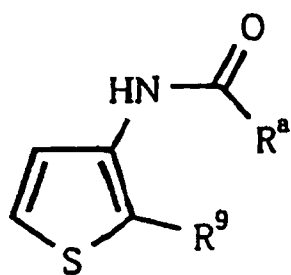
Tabelle 3

Verbindung Nr.	R	R ^{1a} –R ^{4a}	Physikalische Eigenschaften	¹ H-NMR (270 MHz) (CDCl ₃ , δ-Wert, J : Hz)
115.1	H	R ^{1a} = R ^{2a} = R ^{3a} = H, R ^{4a} = i-C ₃ H ₇	Sdp. 123–130°C/4 mmHg	0,89 (6H, m), 1,94–2,01 (3H, m), 2,35 (1H, m), 5,52 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,60 (1H, m), 8,0 (1H, m), 5,26–5,43 3 (1/20 × 2H, exo-Methylenprotonen)
115.2	CH ₃	R ^{1a} = R ^{2a} = R ^{3a} = H, R ^{4a} = i-C ₃ H ₇	Sdp. 123–137°C/2 mmHg	0,93–1,06 (6H, m), 1,96–1,99 (3H, m), 2,12 (3H, s), 2,25–2,70 (1H, m), 5,47–5,55 (1H, m), 7,11–7,19 (1H, d, J = 5,3), 7,3 (1H, br s), 7,65–7,74 (1H, m), 5,19–5,28 (1/10 × 2H, exo-Methylenprotonen)
115.3	Ph	R ^{1a} = R ^{2a} = R ^{3a} = H, R ^{4a} = i-C ₃ H ₇	farblose Kristalle	0,86–1,07 (6H, m), 2,00–2,05 (3H, m), 2,24–2,82 (1H, m), 5,55–5,63 (1H, m), 7,18–7,27 (1H, m), 7,45–7,54 (3H, m), 7,80–7,95 (3H, m), 8,27 (1H, br s), 5,27–5,36 (1/5 × 2H, exo-Methylenprotonen)
115.4	OC ₂ C ₅	R ^{1a} = R ^{2a} = R ^{3a} = H, R ^{4a} = i-C ₃ H ₇	Öl	0,92–1,05 (6H, m), 1,27 (3H, m), 1,93–1,99 (3H, m), 2,24–2,67 (1H, m), 4,21 (2H, q, J = 7,2), 5,47–5,50 (1H, m), 7,09 (1H, d, J = 5,3), 7,18 (1H, d, J = 5,3), 5,19–5,27 (1/10 × 2H, exo-Methylenprotonen)
115.5	i-OC ₃ H ₇	R ^{1a} = R ^{2a} = R ^{3a} = H, R ^{4a} = i-C ₃ H ₇	farblose Kristalle	0,91–1,05 (6H, m), 1,23–1,0 (6H, m), 1,94–1,98 (3H, m), 2,12–2,74 (1H, m), 4,94–5,04 (1H, m), 5,44–5,53 (1H, m), 6,38–6,57 (1H, m), 7,08–7,17 (1H, m), 7,49–7,57 (1H, m), 5,18–5,26 (1/6 × 2H, exo-Methylenprotonen)
115.6	OBz	R ^{1a} = R ^{2a} = R ^{3a} = H, R ^{4a} = i-C ₃ H ₇	Öl	0,89–1,02 (6H, m), 1,92–1,97 (3H, m), 2,18–2,70 (1H, m), 5,18–5,19 (2H, m), 5,44–5,52 (1H, m), 6,51–6,70 (1H, m), 7,09–7,18 (1H, m), 7,3–7,41 (5H, m), 7,50–7,60 (1H, m), 5,21–5,25 (1/4 × 2H, exo-Methylenprotonen)

[0098] Gemäß der vorliegenden Erfindung kann ein 2-Alkyl-3-aminothiophen-Derivat mit einer sekundären Alkylgruppe, wiedergegeben durch die Formel (1), einfach und mit hoher Ausbeute durch Anwenden eines Zwischenprodukts der Formel (6a) hergestellt werden.

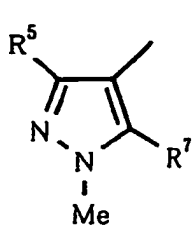
Patentansprüche

1. 3-Aminothiophenderivat, wiedergegeben durch die Formel (6a):

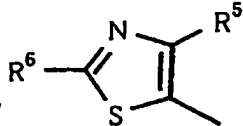


(6a)

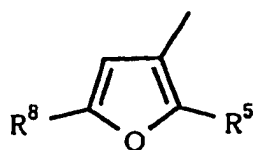
worin R^9 ein Wasserstoffatom, Carboxylgruppe oder Alkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wiedergibt und R^a eine Gruppe, wiedergegeben durch eine beliebige der nachstehenden (A1) bis (A12):



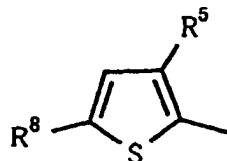
(A1)



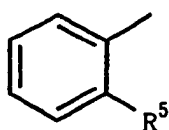
(A2)



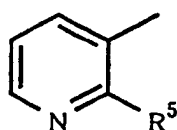
(A3)



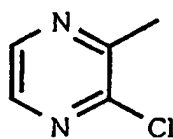
(A4)



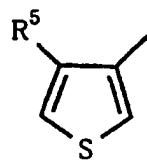
(A5)



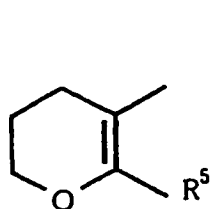
(A6)



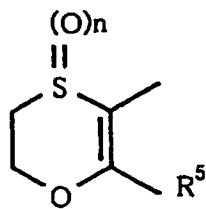
(A7)



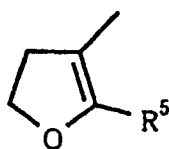
(A8)



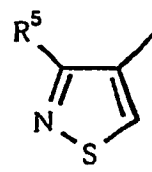
(A9)



(A10)



(A11)



(A12)

wiedergibt, worin R^5 eine Trifluormethylgruppe, Difluormethylgruppe, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt, R^6 ein Wasserstoffatom, Methylgruppe, Trifluormethylgruppe, Halogenatom, Methoxygruppe oder Aminogruppe wiedergibt, R^7 ein Wasserstoffatom, Halogenatom, Methylgruppe oder Methoxygruppe wiedergibt, R^8 ein Wasserstoffatom, Methylgruppe, Ethylgruppe oder Halogenatom wiedergibt und n eine ganze Zahl von 0 bis 2 wiedergibt und hierbei, in dem Fall von (A9), (A10) oder (A11), R^5 kein Halogenatom darstellt.

2. 3-Aminothiophenderivat nach Anspruch 1, worin R^a (A1), (A2), (A3), (A4) oder (A9) wiedergibt.

3. 3-Aminothiophenderivat nach Anspruch 2, worin R^a (A1), (A2), (A3) oder (A4) wiedergibt.

4. 3-Aminothiophenderivat nach Anspruch 3, worin R^a (A1) wiedergibt.

5. 3-Aminothiophenderivat nach Anspruch 4, worin R^5 eine Trifluormethylgruppe wiedergibt und R^7 ein Wasserstoffatom wiedergibt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen