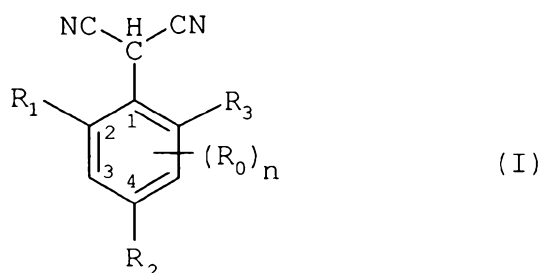


K I V O N A T

ÚJ INTERMEDIÉREK

Eredeti szöveg alapján készült kiadás

A találmány (I) általános képletű, az ismert gombaölő hatású 3-hidroxi-4-aril-5-oxo-pirazolin-származékok előállításában köz-titermékként használható, új szubsztituált aril-malonsav-dinit-rilekre, ezek előállítására és alkalmazására vonatkozik, mely képletben



R_0 jelentése egymástól függetlenül halogénatom, C_{1-6} -alkil-, C_{2-6} -alkenil-, C_{2-6} -alkinil-, C_{1-6} -halo-alkil-, ciano- C_{1-6} -alkil-, C_{2-6} -halo-alkenil-, ciano- C_{2-6} -alkenil-, C_{2-6} -halo-alkinil-, ciano- C_{2-6} -alkinil-, hidroxi-, hidroxi- C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -alkoxi-, nitro-, amino-, C_{1-6} -alkil-amino-, di(C_{1-6} -alkil)-amino-, C_{1-6} -alkil-karbonil-amino-, C_{1-6} -alkil-szulfonil-amino-, C_{1-6} -alkil-amino-szulfonil-, C_{1-6} -alkil-karbonil-, C_{1-6} -alkil-karbonil- C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -alkoxi-karbonil- C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -alkil-karbonil- C_{2-6} -alkenil-, C_{1-6} -alkoxi-karbonil-, C_{1-6} -alkoxi-karbonil- C_{2-6} -alkenil-, C_{1-6} -alkil-karbonil- C_{2-6} -alkinil-, C_{1-6} -alkoxi-karbonil- C_{2-6} -alkinil-, ciano-, karboxil-, fenilcsoport vagy egy aromás gyűrű, ami 1-2 heteroatomot tartalmaz, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül, ahol az utóbbi két aromás gyűrű C_{1-3} -alkil-, C_{1-3} -halo-alkil-,

C₁₋₃-alkoxi-, C₁₋₃-halo-alkoxi-, halogén-, ciano- vagy nitro-csoporttal szubsztituált lehet; vagy

R₀ a szomszédos R₁, R₂ és R₃-mal együtt telített vagy telítetlen C₃₋₆-szénhidrogén hidat képez, mely 1 vagy 2 heteroatommal megszakított és/vagy C₁₋₄-alkilcsoporttal szubsztituált lehet;

R₁, R₂, és R₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, C₁₋₆-alkil-, C₂₋₆-alkenil-, C₂₋₆-alkinil-, C₃₋₆-cikloalkil-, C₁₋₆-halo-alkil-, C₂₋₆-halo-alkenil-, C₁₋₆-alkoxi-karbonil-C₂₋₆-alkenil-, C₁₋₆-alkil-karbonil-C₂₋₆-alkenil-, ciano-C₂₋₆-alkenil-, nitro-C₂₋₆-alkenil-, C₂₋₆-halo-alkinil-, C₁₋₆-alkoxi-karbonil-C₂₋₆-alkinil-, C₁₋₆-alkil-karbonil-C₂₋₆-alkinil-, ciano-C₂₋₆-alkinil-, nitro-C₂₋₆-alkinil-, C₃₋₆-halo-ciklo-alkil-, hidroxi-C₁₋₆-alkil-, C₁₋₆-alkoxi-C₁₋₆-alkil-, C₁₋₆-alkil-tio-C₁₋₆-alkil-, ciano-, C₁₋₄-alkil-karbonil-, C₁₋₆-alkoxi-karbonil-, hidroxi-, C₁₋₁₀-alkoxi-, C₃₋₆-alkenil-oxi-, C₃₋₆-alkinil-oxi-, C₁₋₆-halo-alkoxi-, C₃₋₆-halo-alkenil-oxi-, C₁₋₆-alkoxi-C₁₋₆-alkoxi-, merkaptó-, C₁₋₆-alkil-tio-, C₁₋₆-halo-alkil-tio-, C₁₋₆-alkil-szulfinil-, C₁₋₆-alkil-szulfonyl-, nitro-, amino-, C₁₋₆-alkil-amino-, di(C₁₋₆-alkil)-amino- vagy fenoxicsoport, ahol a fenil-gyűrű C₁₋₃-alkil-, C₁₋₃-halo-alkil-, C₁₋₃-alkoxi-, C₁₋₃-halo-alkoxi-, halogén-, ciano- vagy nitrocsoporttal szubsztituált lehet;

R₂ jelenthet továbbá fenil-gyűrűt, naftil-gyűrűt vagy egy 5- vagy 6-tagú aromás gyűrűt, amely 1 vagy 2 heteroatomot tartalmazhat a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül, ahol a fenil-, naftil- vagy az 5- vagy 6-tagú aromás gyűrű halogénatommal, C₃₋₈-cikloalkil-, hidroxi-, merkaptó-, amino-, ciano-, nitro- vagy formilcsoporttal szubsztituált lehet; és/vagy

a fenil-gyűrű, a naftil-gyűrű és az 5- vagy 6- tagú aromás gyűrű adott esetben halogénatommal szubsztituált C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -alkoxi-, hidroxil- C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -alkoxil- C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -alkoxil- C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -alkil-karbonil-, C_{1-6} -alkil-tio-, C_{1-6} -alkil-szulfinil-, C_{1-6} -alkil-szulfonil-, mono- C_{1-6} -alkil-amino-, di(C_{1-6} -alkil)-amino-, C_{1-6} -alkil-karbonil-amino-, C_{1-6} -alkil-karbonil-(C_{1-6} -alkil)-amino-, C_{2-6} -alkenil-, C_{3-6} -alkenil-oxi-, hidroxil- C_{3-6} -alkenil-, C_{1-6} -alkoxil- C_{2-6} -alkenil-, C_{1-6} -alkoxil- C_{3-6} -alkenil-oxi-, C_{2-6} -alkenil-karbonil-, C_{2-6} -alkenil-tio-, C_{2-6} -alkenil-szulfinil-, C_{2-6} -alkenil-szulfonil-, mono- vagy di(C_{2-6} -alkenil)-amino-, C_{1-6} -alkil-(C_{3-6} -alkenil)-amino-, C_{2-6} -alkenil-karbonil-amino-, C_{2-6} -alkenil-karbonil-(C_{1-6} -alkil)-amino-, C_{2-6} -alkinil-, C_{3-6} -alkinil-oxi-, hidroxil- C_{3-6} -alkinil-, C_{1-6} -alkoxil- C_{3-6} -alkinil-, C_{1-6} -alkoxil- C_{4-6} -alkinil-oxi-, C_{2-6} -alkinil-karbonil-, C_{2-6} -alkinil-tio-, C_{2-6} -alkinil-szulfinil-, C_{2-6} -alkinil-szulfonil-, mono- vagy di(C_{3-6} -alkinil)-amino-, C_{1-6} -alkil-(C_{3-6} -alkinil)-amino-, C_{2-6} -alkinil-karbonil-amino- vagy C_{2-6} -alkinil-karbonil-(C_{1-6} -alkil)-amino-csoporttal szubsztituált lehet; és/vagy

a fenil-gyűrű, a naftil-gyűrű és az 5- vagy 6-tagú aromás gyűrű a $-COOR_{50}$, $-CONR_{51}$, $-SO_2NR_{53}R_{54}$ vagy $-SO_2OR_{55}$ általános képletű csoporttal szubsztituált lehet, amelyben R_{50} , R_{51} , R_{52} , R_{53} , R_{54} és R_{55} jelentése egymástól függetlenül C_{1-6} -alkil-, C_{2-6} -alkenil- vagy C_{3-6} -alkinilcsoport vagy halogénatommal, hidroxil-, alkoxil-, merkaptol-, amino-, ciano-, nitro-, alkil-tio-, alkil-szulfinil- vagy alkil-szulfonilcsoporttal szubsztituált C_{1-6} -alkil-, C_{2-6} -alkenil- vagy C_{3-6} -alkinilcsoport; és

n jelentése 0, 1 vagy 2.

p 0201406

(ÚJ INTERMEDIÉREK)

KÖZZÉTÉTELI

PÉLDÁNY A2

Aril-malonsav-dinitril-származék, előállítási módja

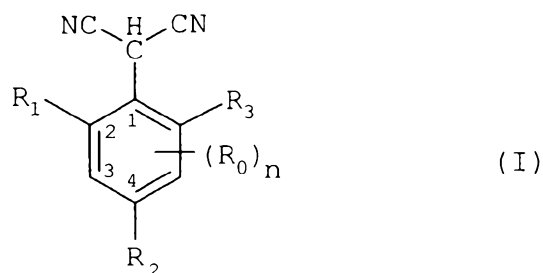
és

A jelen találmány új szubsztituált aril-malonsav-dinitrilekre vonatkozik, amelyek köztiterméként használhatók az ismert gombaölő hatású 3-hidroxi-4-aril-5-oxo-pirazolin-származékok előállítására szolgáló meglepően előnyös átfogó eljárásban. Továbbá a találmány ezen köztitermékek előállítására szolgáló eljárásra és a 3-hidroxi-4-aril-5-oxo-pirazolin-származékok előállításában történő alkalmazására is vonatkozik.

Az aril-malonsav-dinitrilek palládium-komplexek segítségével történő előállítását már leírták például a Chem. Commun. 1984, 932 cikkben és a JP-A-60 197 650 számú közrebocsátási iratban. Továbbá a J. Am. Chem. Soc. 121, 1473 (1999) irodalmi helyen a malonátok palládium katalizátor segítségével történő arilezését ismertetik.

Kísérleteink során olyan új szubsztituált aril-malonsav-dinitrilekhez jutottunk, amelyek kiemelkedő stabilitású köztitermékek a gombaölő hatású 3-hidroxi-4-aril-5-oxo-pirazolin-származékok előállítására szolgáló előnyös eljárásban.

A fentiek alapján a jelen találmány az (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik,



melyben



R_0 jelentése egymástól függetlenül halogénatom, C_{1-6} -alkil-, C_{2-6} -alkenil-, C_{2-6} -alkinil-, C_{1-6} -halo-alkil-, ciano- C_{1-6} -alkil-, C_{2-6} -halo-alkenil-, ciano- C_{2-6} -alkenil-, C_{2-6} -halo-alkinil-, ciano- C_{2-6} -alkinil-, hidroxil-, hidroxil- C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -alkoxi-, nitro-, amino-, C_{1-6} -alkil-amino-, di(C_{1-6} -alkil)-amino-, C_{1-6} -alkil-karbonil-amino-, C_{1-6} -alkil-szulfonil-amino-, C_{1-6} -alkil-amino-szulfonil-, C_{1-6} -alkil-karbonil-, C_{1-6} -alkil-karbonil- C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -alkoxi-karbonil- C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -alkil-karbonil- C_{2-6} -alkenil-, C_{1-6} -alkoxi-karbonil-, C_{1-6} -alkoxi-karbonil- C_{2-6} -alkenil-, C_{1-6} -alkil-karbonil- C_{2-6} -alkinil-, C_{1-6} -alkoxi-karbonil- C_{2-6} -alkinil-, ciano-, karboxil-, fenilcsoport vagy egy aromás gyűrű, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül, ahol az utóbbi két aromás gyűrű C_{1-3} -alkil-, C_{1-3} -halo-alkil-, C_{1-3} -alkoxi-, C_{1-3} -halo-alkoxi-, halogén-, ciano- vagy nitro-csoporttal szubsztituált lehet; vagy

R_0 a szomszédos R_1 , R_2 és R_3 szubsztituensekkel együtt egy telített vagy telítetlen C_{3-6} -szénhidrogén hidat alkot, amely 1 vagy 2 heteroatommal, úgymint nitrogén-, oxigén- vagy kénatom megszakított és/vagy C_{1-4} -alkilcsoporttal szubsztituált lehet;

R_1 , R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, C_{1-6} -alkil-, C_{2-6} -alkenil-, C_{2-6} -alkinil-, C_{3-6} -cikloalkil-, C_{1-6} -halo-alkil-, C_{2-6} -halo-alkenil-, C_{1-6} -alkoxi-karbonil- C_{2-6} -alkenil-, C_{1-6} -alkil-karbonil- C_{2-6} -alkenil-, ciano- C_{2-6} -alkenil-, nitro- C_{2-6} -alkenil-, C_{2-6} -halo-alkinil-, C_{1-6} -alkoxi-karbonil- C_{2-6} -alkinil-, C_{1-6} -alkil-karbonil- C_{2-6} -alkinil-, ciano- C_{2-6} -alkinil-, nitro- C_{2-6} -alkinil-, C_{3-6} -halo-cikloalkil-, hidroxil- C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -alkoxi- C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -alkil-tio- C_{1-6} -



-alkil-, ciano-, C_{1-4} -alkil-karbonil-, C_{1-6} -alkoxi-karbonil-, hidroxil-, C_{1-10} -alkoxi-, C_{3-6} -alkenil-oxi-, C_{3-6} -alkinil-oxi-, C_{1-6} -halo-alkoxi-, C_{3-6} -halo-alkenil-oxi-, C_{1-6} -alkoxi- C_{1-6} -alkoxi-, merkaptó-, C_{1-6} -alkil-tio-, C_{1-6} -halo-alkil-tio-, C_{1-6} -alkil-szulfinil-, C_{1-6} -alkil-szulfonil-, nitro-, amino-, C_{1-6} -alkil-amino-, di(C_{1-6} -alkil)-amino- vagy fenoxicsoport, amelyben a fenil-gyűrű C_{1-3} -alkil-, C_{1-3} -halo-alkil-, C_{1-3} -alkoxi-, C_{1-3} -halo-alkoxi-, halogén-, ciano- vagy nitrocsoporttal szubsztituált lehet;

R_2 jelenthet továbbá fenil-gyűrűt, naftil-gyűrűt vagy 5- vagy 6-tagú aromás gyűrűt, amely 1 vagy 2 heteroatomot tartalmazhat a nitrogén-, oxigén- vagy kénatom közül, ahol a fenil-, naftil- vagy 5- vagy 6-tagú aromás gyűrű halogénatommal, C_{3-8} -cikloalkil-, hidroxil-, merkaptó-, amino-, ciano-, nitro- vagy formilcsoporttal szubsztituált lehet; és/vagy

a fenil-gyűrű, a naftil-gyűrű és az 5- vagy 6- tagú aromás gyűrű C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -alkoxi-, hidroxil- C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -alkoxi- C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -alkoxi- C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -alkil-karbonil-, C_{1-6} -alkil-tio-, C_{1-6} -alkil-szulfinil-, C_{1-6} -alkil-szulfonil-, mono- C_{1-6} -alkil-amino-, di(C_{1-6} -alkil)-amino-, C_{1-6} -alkil-karbonil-amino-, C_{1-6} -alkil-karbonil-(C_{1-6} -alkil)-amino-, C_{2-6} -alkenil-, C_{3-6} -alkenil-oxi-, hidroxil- C_{3-6} -alkenil-, C_{1-6} -alkoxi- C_{2-6} -alkenil-, C_{1-6} -alkoxi- C_{3-6} -alkenil-oxi-, C_{2-6} -alkenil-karbonil-, C_{2-6} -alkenil-tio-, C_{2-6} -alkenil-szulfinil-, C_{2-6} -alkenil-szulfonil-, mono- vagy di(C_{2-6} -alkenil)-amino-, C_{1-6} -alkil-(C_{3-6} -alkenil)-amino-, C_{2-6} -alkenil-karbonil-amino-, C_{2-6} -alkenil-karbonil-(C_{1-6} -alkil)-amino-, C_{2-6} -alkinil-, C_{3-6} -alkinil-oxi-, hidroxil- C_{3-6} -alkinil-,



C₁₋₆-alkoxi-C₃₋₆-alkinil-, C₁₋₆-alkoxi-C₄₋₆-alkinil-oxi-, C₂₋₆-alkinil-karbonil-, C₂₋₆-alkinil-tio-, C₂₋₆-alkinil-szulfinil-, C₂₋₆-alkinil-szulfonil-, mono- vagy di(C₃₋₆-alkinil)-amino-, C₁₋₆-alkil-(C₃₋₆-alkinil)-amino-, C₂₋₆-alkinil-karbonil-amino- vagy C₂₋₆-alkinil-karbonil-(C₁₋₆-alkil)-aminocsoporttal szubsztituált lehet; és/vagy

a fenil-gyűrű, a naftil-gyűrű és az 5- vagy 6-tagú aromás gyűrű szubsztituált lehet halogénatommal szubsztituált C₁₋₆-alkil-, C₁₋₆-alkoxi-, hidroxil-C₁₋₆-alkil-, C₁₋₆-alkoxi-C₁₋₆-alkil-, C₁₋₆-alkoxi-C₁₋₆-alkoxi-, C₁₋₆-alkil-karbonil-, C₁₋₆-alkil-tio-, C₁₋₆-alkil-szulfinil-, C₁₋₆-alkil-szulfonil-, mono-C₁₋₆-alkil-amino-, di(C₁₋₆-alkil)-amino-, C₁₋₆-alkil-karbonil-amino-, C₁₋₆-alkil-karbonil-(C₁₋₆-alkil)-amino-, C₂₋₆-alkenil-, C₃₋₆-alkenil-oxi-, hidroxil-C₃₋₆-alkenil-, C₁₋₆-alkoxi-C₂₋₆-alkenil-, C₁₋₆-alkoxi-C₃₋₆-alkenil-oxi-, C₂₋₆-alkenil-karbonil-, C₂₋₆-alkenil-tio-, C₂₋₆-alkenil-szulfinil-, C₂₋₆-alkenil-szulfonil-, mono- vagy di(C₂₋₆-alkenil)-amino-, C₁₋₆-alkil-(C₃₋₆-alkenil)-amino-, C₂₋₆-alkenil-karbonil-amino-, C₂₋₆-alkenil-karbonil-(C₁₋₆-alkil)-amino-, C₂₋₆-alkinil-, C₃₋₆-alkinil-oxi-, hidroxil-C₃₋₆-alkinil-, C₁₋₆-alkoxi-C₃₋₆-alkinil-, C₁₋₆-alkoxi-C₄₋₆-alkinil-oxi-, C₂₋₆-alkinil-karbonil-, C₂₋₆-alkinil-tio-, C₂₋₆-alkinil-szulfinil-, C₂₋₆-alkinil-szulfonil-, mono- vagy di(C₃₋₆-alkinil)-amino-, C₁₋₆-alkil-(C₃₋₆-alkinil)-amino-, C₂₋₆-alkinil-karbonil-amino- vagy C₂₋₆-alkinil-karbonil-(C₁₋₆-alkil)-aminocsoporttal; és/vagy

a fenil-gyűrű, a naftil-gyűrű és az 5- vagy 6-tagú aromás gyűrű -COOR₅₀, -CONR₅₁, -SO₂NR₅₃R₅₄ vagy -SO₂OR₅₅ általános képletű csoporttal szubsztituált lehet, amelyben R₅₀, R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄ és R₅₅



jelentése egymástól függetlenül C_{1-6} -alkil-, C_{2-6} -alkenil- vagy C_{3-6} -alkinilcsoport vagy halogénatommal, hidroxil-, alkoxil-, merkaptó-, amino-, ciano-, nitro-, alkil-tio-, alkil-szulfonil- vagy alkil-szulfonilcsoporttal szubsztituált C_{1-6} -alkil-, C_{2-6} -alkenil- vagy C_{3-6} -alkinilcsoport; és n jelentése 0, 1 vagy 2.

A fenti definíciókban a halogénatom jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, előnyösen fluor-, klór- vagy brómatom.

A szubsztituensként szereplő alkilcsoportokra példaként szolgálnak a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, sek-butyl-, izobutyl- vagy terc-butyl-, továbbá pentil-, hexil-, heptil-, oktil-, nonil-, decil-, undecil- és dodecil izomerek.

A halo-alkilcsoportok előnyösen 1-6 szénatom lánchosszúságúak. A haloalkil-csoportokra példaként nevezzük meg a fluor-metil-, difluor-metil-, difluor-klór-metil-, trifluor-metil-, klór-metil-, diklór-metil-, diklór-fluor-metil-, triklór-metil-, 2,2,2-trifluor-etil-, 2-fluor-etil-, 2-klór-etil-, 2,2-difluor-etil-, 2,2-diklór-etil-, 2,2,2-triklór-etil- vagy pentafluor-etilcsoportokat, előnyösen a triklór-metil-, difluor-klór-metil-, difluor-metil-, trifluor-metil- vagy diklór-fluor-metilcsoportokat.

Az alkoxicssoportok előnyösen 1-6 szénatom lánchosszúságúak. Alkoxicssoportra példaként szolgálnak a metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, sek-butoxi-, terc-butoxi- vagy a pentil-oxi- vagy hexil-oxi izomerek, előnyösen a metoxi-, etoxi- vagy n-propoxi izomerek.

Halo-alkoxicssoportra példaként soroljuk fel a fluor-metoxi-,

difluor-metoxi-, trifluor-metoxi-, 2,2,2-trifluor-etoxi-, 1,1,2,2-tetrafluor-etoxi-, 2-fluor-etoxi-, 2-klór-etoxi- vagy 2,2,2-triklór-etoxicsoportokat.

Az alkenilcsoportokra példaként említjük meg a vinil-, allil-, metallil-, 1-metil-vinil-, but-2-én-1-il-, pentenil- és 2-hexenilcsoportokat; előnyösen a 3-6 szénatomos alkenilcsoportokat.

Az alkinilcsoportokra példaként szolgálnak az etinil-, propargil-, 1-metil-propargil-, 3-butinil-, but-2-in-1-il-, 2-metil-but-3-in-2-il-, but-3-in-2-il-, 1-pentinil-, pent-4-in-1-il- és 2-hexinilcsoportok; előnyösen a 3-6 szénatomos alkinilcsoportok.

Alkalmas halo-alkenilcsoportok közé tartoznak a halogénatommal egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált alkenilcsoportok, ahol a halogénatom előnyösen bróm- vagy jód-, még előnyösebben fluor- vagy klóratom. Ezekre példaként szolgálnak a 2- és 3-fluor-propenil-, 2- és 3-klór-propenil-, 2- és 3-bróm-propenil-, 2,2-difluor-1-metil-vinil-, 2,3,3-trifluor-propenil-, 3,3,3-trifluor-propenil-, 2,2,2-triklór-propenil-, 4,4,4-trifluor-but-2-én-1-il- és 4,4,4-triklór-but-2-én-1-il-csoport. A halogénatommal egyszeresen, kétszeresen, háromszorosan szubsztituált alkenilcsoportok előnyösen 3-6 szénatom lánchosszúságúak. Az alkenilcsoportok a telített vagy telítetlen szénatomjaikon halogénatommal szubsztituáltak lehetnek.

Az alkoxi-alkilcsoportok előnyösen 1-6 szénatom lánchosszúságúak. Alkoxi-alkilcsoportra példaként soroljuk fel a metoxi-metil-, metoxi-etil-, etoxi-metil-, metoxi-etil-,



n-propoxi-metil-, n-propoxi-etil-, izopropoxi-metil- vagy izopropoxi-etilcsoportokat.

Halo-alkoxicsoportha példaként szolgálnak a fluor-metoxi-, difluor-metoxi-, trifluor-metoxi-, 2,2,2-trifluor-etoxi-, 1,1,2,2-tetrafluor-etoxi-, 2-fluor-etoxi-, 2-klór-etoxi- vagy 2,2,2-triklór-etoxicsoportok.

Alkenil-oxi-csoportra példa az allil-oxi-, metallil-oxi-, vagy but-2-én-1-il-oxi-csoport.

Alkalmas halo-alkenil-oxi-csoportok közé tartoznak a halogénatommal egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált csoportok, ahol a halogénatom előnyösen bróm- vagy jódatom, még előnyösebben fluor- vagy klóratom. Ezekre példa a 2- és 3-fluor-propenil-oxi-, 2- és 3-klór-propenil-oxi-, 2- és 3-bróm-propenil-oxi-, 2,3,3-trifluor-propenil-oxi-, 2,3,3-triklór-propenil-oxi-, 4,4,4-trifluor-but-2-én-1-il-oxi- és 4,4,4-triklór-but-2-én-1-il-oxi-csoportok.

Alkinil-oxi-csoportra példaként megemlítjük a propargil-oxi- vagy 1-metil-propargil-oxi-csoportot.

Az alkalmas cikloalkil szubsztituensek 3-8 szénatomosak és ezekre példák a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil- vagy ciklooktilcsoportok. Ezek halogénatommal egyszeresen vagy többszörösen szubsztituáltak lehetnek, ahol a halogénatom előnyösen fluor-, klór- vagy brómatom.

Az alkil-karbonilcsoport előnyösen acetil- vagy propionilcsoport.

Alkoxi-karbonilcsoportra példaként szolgálnak a metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, n-propoxi-karbonil-, izopropoxi-



-karbonil- vagy butoxi-karbonil-, pentil-oxi-karbonil- vagy hexil-oxi-karbonil izomerek, előnyösen metoxi-karbonil- vagy etoxi-karbonil-csoportok.

Az alkil-tio-csoportok előnyösen 1-6 szénatom lánchosszúságúak. Alkil-tio-csoportokra példaként szolgálnak a metil-tio-, etil-tio-, propil-tio-, butil-tio-, pentil-tio- vagy hexil-tio-csoportok, vagy ezek elágazó láncú izomerjei, de előnyösek a metil-tio- vagy etil-tio-csoportok.

Haloalkil-tio-csoportra példaként megemlítjük a 2,2,2-trifluor-etil-tio- vagy 2,2,2-triklór-etil-tio-csoportokat.

Alkil-szulfinilcsoportra példaként soroljuk fel a metil-szulfinil-, etil-szulfinil-, n-propil-szulfinil-, izopropil-szulfinil-, n-butil-szulfinil-, sek-butil-szulfinil- vagy terc-butil-szulfinil-csoportokat, előnyösen a metil-szulfinil- vagy etil-szulfinil-csoportot.

Alkil-szulfonilcsoportra példaként szolgálnak a metil-szulfonil- etil-szulfonil-, n-propil-szulfonil-, izopropil-szulfonil-, n-butil-szulfonil-, izobutil-szulfonil-, sec-butil-szulfonil- vagy terc-butil-szulfonilcsoportok, előnyösen a metil-szulfonil- vagy etil-szulfonil-csoportok.

Alkil-aminocsoportra példaként nevezzük meg a metil-amino-, etil-amino-, izopropil-amino- vagy butil-, pentil- vagy hexil-amin izomereket.

Dialkil-aminocsoportra példaként szolgálnak a dimetil-amino-, metil-etil-amino-, dietil-amino-, n-propil-metil-amino-, dibutil-amino- vagy diizopropil-aminocsoportok.

Alkil-tio-alkil-csoportra példaként soroljuk fel a metil-



-tio-metil-, metil-tio-etil-, etil-tio-metil-, etil-tio-etil-, n-propil-tio-metil-, n-propil-tio-etil-, izopropil-tio-metil- vagy izopropil-tio-etil-csoportokat.

Az R_2 definíciójában szereplő fenil- és naftilcsoport és az R_1 , R_2 és R_3 definíciójában szereplő fenoxics csoport orto-, meta-, és/vagy para-helyzetben szubsztituált lehet, a naftilgyűrű esetében a szubsztituens továbbá 5-, 6-, 7- és/vagy 8-as helyzetű is lehet.

Az R_0 és R_2 definíciójában szereplő 5- vagy 6-tagú aromás gyűrűkre, amelyek 1 vagy 2 heteroatomot tartalmaznak a nitrogén-oxigén- vagy kénatom közül, példaként szolgálnak a pirrolidil-, piridil-, pirimidil-, triazinil-, tiazolil-, triazolil-, tiadiazolil-, imidazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, pirazinil-, furil-, tienil-, pirazolil-, benzoxazolil-, benzo-tiazolil-, kinoxalil-, indolil- és kinolil-csoportok. Továbbá ezek a heteroaromás gyűrűk szubsztituáltak is lehetnek.

A fent leírtaknak megfelelően ilyen szubsztituensek e heteroaromás gyűrűk definíciójában pl. az alkoxi-alkoxi-, alkil-szulfoni-amino-, alkil-amino-szulfonil-, fenil-alkil-, naftil-alkil- és heteroaril-alkil-csoportok.

Az alkil-karbonil- és alkoxi-karbonil-csoportok definíciójában a karbonilcsoport szénatomját egyik esetben sem tartalmazza a szénatomszámba megadott alsó és felső határérték.

Előnyösek azok az (I) általános képlettel rendelkező vegyületek, melyekben n jelentése az (I) általános képletben megadottakkal azonos; R_0 jelentése egymástól függetlenül halogénatom, C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -halo-alkil-, hidroxil-, C_{1-6} -alkoxi-, nitro-,



amino-, C_{1-6} -alkil-amino-, $di(C_{1-6}\text{-alkil})$ -amino-, C_{1-6} -alkil-karbonil-amino-, C_{1-6} -alkil-szulfonil-amino-, C_{1-6} -alkil-amino-szulfonil-, C_{1-4} -alkil-karbonil-, C_{1-6} -alkoxi-karbonil- vagy karboxilcsoport; és R_1 , R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, C_{1-6} -alkil-, C_{2-6} -alkenil-, C_{2-6} -alkinil-, C_{3-6} -cikloalkil-, C_{1-6} -halo-alkil-, C_{2-6} -halo-alkenil-, C_{2-6} -halo-alkinil-, C_{3-6} -halo-cikloalkil-, C_{1-6} -alkoxi- C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -alkil-tio- C_{1-6} -alkil-, ciano-, C_{1-4} -alkil-karbonil-, C_{1-6} -alkoxi-karbonil-, hidroxil-, C_{1-10} -alkoxi-, C_{3-6} -alkenil-oxi-, C_{3-6} -alkinil-oxi-, C_{1-6} -halo-alkoxi-, C_{3-6} -halo-alkenil-oxi-, C_{1-6} -alkoxi- C_{1-6} -alkoxi-, merkaptó-, C_{1-6} -alkil-tio-, C_{1-6} -halo-alkil-tio-, C_{1-6} -alkil-szulfinil-, C_{1-6} -alkil-szulfonil-, nitro-, amino-, C_{1-4} -alkil-amino- vagy $di(C_{1-4}\text{-alkil})$ -aminocsoport.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, melyekben R_1 , R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, C_{1-4} -alkil-, C_{1-4} -halo-alkil-, C_{2-4} -alkenil-, C_{2-4} -halo-alkenil-, C_{2-4} -alkinil-, C_{3-6} -cikloalkil-, C_{1-4} -alkil-karbonil-, hidroxil-, C_{1-4} -alkoxi-, C_3 - vagy C_4 -alkenil-oxi-, C_3 - vagy C_4 -alkinil-oxi-, C_{1-4} -halo-alkoxi-, nitro- vagy aminocsoport.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, melyekben R_1 jelentése C_{2-6} -alkilcsoport.

Hasonlóképpen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, melyekben n jelentése 0. Ezek közül különösképpen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, melyekben R_1 jelentése C_{2-4} -alkil-, C_{1-4} -alkoxi-, C_{2-4} -alkinil- vagy C_{3-6} -cikloalkil- és R_3 jelentése C_{1-4} -alkil-, C_{1-4} -alkoxi-, C_{2-4} -alkinil- vagy C_{3-6} -cikloalkilcsoport.



Hasonlóképpen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, melyben R_1 jelentése C_{2-6} -alkinilcsoport.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek is, melyekben R_1 és R_3 jelentése egymástól függetlenül C_{2-6} -alkil-, C_{2-6} -alkinil-, C_{1-10} -alkoxi- vagy C_{3-6} -cikloalkilcsoport. Ezek közül különösképpen előnyös (I) általános képletű vegyületekben R_1 jelentése C_{2-6} -alkil- és R_3 jelentése C_{2-6} -alkil-, C_{2-6} -alkinil- vagy C_{1-10} -alkoxicssoport.

Az aril-malonsav-dinitrilek palládium-komplexek segítségével történő előállítását már leírták a Chem. Commun. 1984, 932 cikkben és a JP-A-60 197 650 számú közrebocsátási iratban, 56-95 %-os kitermeléssel, szubsztituálatlan vagy 2- vagy 4-helyzetben monoszubsztituált aril-halidok és malonsav-dinitril-anion közötti C-C kötési reakcióval. Palládium komplexként $(PPh_3)_2PdCl_2$ és $Pd(PPh_3)_4$ -t, reakcióközegként pedig tetrahidro-furánt alkalmaznak. A JP-A-60 197 650 számú közrebocsátási iratban a bisz(trialkil-foszfin)- és bisz(trialkoxi- és trifenoxi-foszfin)-palládium(II)-klorid komplexeket, reakcióközegként pedig az etilén-glikol-dimetil-étert és a dimetil-formamidot is megemlíti. Mindkét dokumentumban a specifikusan megemlített aril-halogenidek csak szubsztituálatlan vagy mono-szubsztituált aril-jodidok és bróm-benzol, amelyet egy 4-helyzetű cianocsoport aktivál.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a C-C kötés létrehozása a malonsav-dinitril és egy kilépő csoportot is tartalmazó, mono- vagy poliszubsztituált aril-származékok egy nagyméretű csoportja között, különböző reakcióközegekben, számos palládium(II)- vagy



palládium(0)-komplex jelenlétében, magas hozammal és nagy tisztaságban kivitelezhető.

A találmány szerinti eljárásra jellemző:

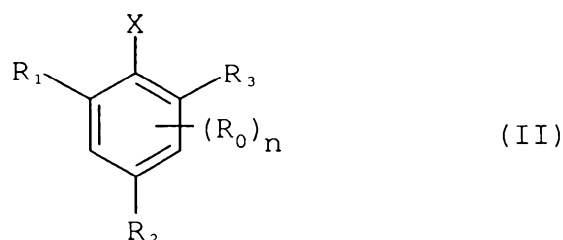
- a) a reakcióközeg és reakciókörülmények széles variálhatósága,
- b) a reagensek nagy térfogat-koncentrációja (10%-ig),
- c) az alkalmas palládium-katalizátorok nagy száma,
- d) kiindulási vegyületként széles körben alkalmazható (különösen 2- és 6-helyzetben) szubsztituált fenil-származékok, amelyek különböző kilépő csoportokat tartalmaznak, beleértve a sztérikusán gátolt (alacsony reaktivitású) kilépő csoportokat,
- e) a kiindulási vegyületek könnyű hozzáférhetősége,
- f) olyan katalizátorok alkalmazása, amelyek a kereskedelemben beszerezhetők vagy in situ könnyen előállíthatók a kereskedelemben beszerezhető palládium sókból, mint pl. palládium(II)-klorid-oldat koncentrált sósavas oldatban (20%) dimetil-acetamid (DMA), mint szolubilizálást elősegítő anyag és a megfelelő ligandok hozzáadásával,
- g) egyszerű reakciófolyamat, mint pl. az in situ előállított malonsav-dinitril-anion és palládium katalizátor reakciója arilhaliddal vagy aril-szulfonáttal,
- h) egyszerű és hatékony feldolgozási módszerek, amelyek az (I) általános képletű C-C kötésű termékeket nagy tisztasági fokban eredményezik (P17. példa),
- i) rendszerint nagyon magas hozamok, és
- j) gazdasági és ökológiai előnyök, melyek abból származnak, hogy az eljárás a (III) általános képletű 3-hidroxi-4-aril-5-oxo-pirazolin-származékok előállítására szolgáló folyamatos eljárás



részfolyamataként, lépéseként alkalmazható (3. reakcióvázlat).

A találmány szerinti eljárás ezért különösen alkalmas az (I) általános képletű aril-malonsav-dinitril-származékok ipari méretű előállítására.

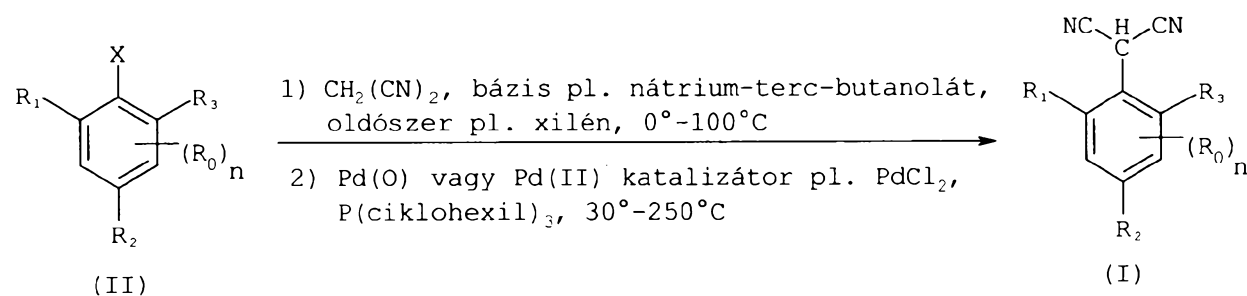
Az (I) általános képletű vegyület előállítására szolgáló találmány szerinti eljárás magában foglalja egy (II) általános képletű vegyület,



melyben R_0 , R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése az (I) általános képletben megadottakkal azonos és X jelentése egy kilépő csoport, reagáltatását malonsav-dinitril-anionnal inert oldószerben és palládium katalizátor jelenlétében. A malonsav-dinitril-aniont előnyösen malonsav-dinitrilből és egy bázisból in situ állítjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítását az alábbi 1. számú reakcióvázlat szemlélteti.

1. Reakcióvázlat:





Az 1. reakcióvázlat szerint az (I) általános képletű vegyületet a (II) általános képletű vegyületből állítjuk elő. Az első reakciólépésben a (II) általános képletű vegyületet a malonsav-dinitril alkalmas oldószerben - pl. aromás szénhidrogén, éter vagy dimetil-szulfoxid, xilén vagy tetrahidrofurán - készült oldatához adjuk 0° - 100°C hőmérsékleten egy bázis, mint pl. alkálifém-alkoholát (pl. nátrium-terc-butanolát) és palládium katalizátor jelenlétében, mint pl. külön előállított palládium katalizátor: bisz-(triciklohexil-foszfin)-palládium(II)-diklorid ($\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$). A kapcsolási reakció kiinduló lépéseként a reakcióelegyet 30° - 250°C -ra melegítjük, az alkalmazott oldószertől függően.

Palládium katalizátor jelenlétében a (II) általános képletű vegyület és malonsav-dinitril-anion közötti C-C kapcsolási reakcióhoz alkalmas kilépő X csoportok a halogénatomok, a $\text{R}_{10}\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ -általános képletű csoport (melyben R_{10} jelentése C_1 - C_4 -alkil-, előnyösen metil-, C_1 - C_4 -halo-alkil-, előnyösen halo-metil- vagy $n\text{-C}_4\text{F}_9$ -, aril-, előnyösen fenil-, vagy halogénatommal, metil- vagy halo-metilcsoporttal mono- vagy triszubsztituált fenilcsoport) és mono-, di- vagy triaril-metoxicsoport.

A mono-, di- vagy triaril-metoxicsoport aril gyűrűje előnyösen fenil-gyűrű, amely egyszeresen-háromszorosan szubsztituált lehet pl. metilcsoporttal, és a szubsztituens előnyösen a fenilgyűrűn 2-, 4- és/vagy 6-helyzetű.

Az ilyen kilépő csoportra példák a következők: metil-szulfonil-oxi-(mezilát), trifluor-metil-szulfonil-oxi-(triflát), *p*-tolil-szulfonil-oxi-(tozilát), $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ -(nonaflát), difenil-



-metoxi-, di(metil-fenil)-metoxi-, trifenil-metoxi-(tritol)- és tri(metil-fenil)-metoxicsoport.

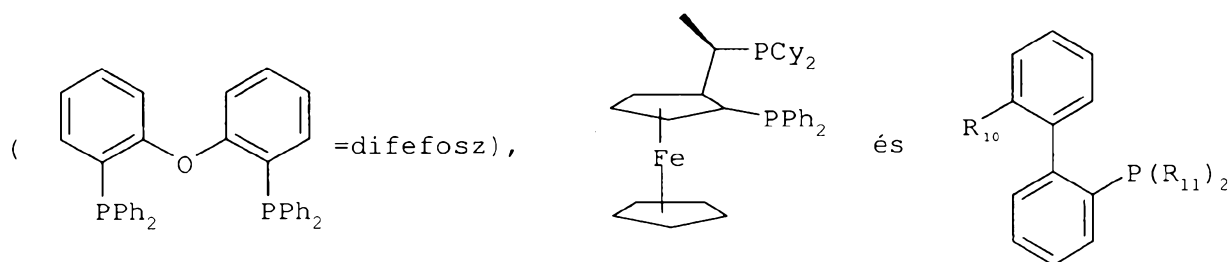
Különösen előnyös kilépő csoportok azok, melyekben X jelentése klór-, bróm-, jódatom, $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ -(triflát)-, $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ -(nonaflát)-, p-tolil-S(O)₂O-(tozilát)-, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHO}$ -, $(\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{CHO}$ -, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CO}$ -(tritol)- vagy $(\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{CO}$ -csoport. Ezek közül különösen előnyösek azon kilépő csoportok, melyekben X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom.

A (II) általános képletű vegyület és a malonsav-dinitril-anion közötti C-C kapcsolási reakcióhoz alkalmas palládium katalizátorok általában palládium(II) vagy palládium(0) komplexek, mint például palládium(II)-dihalidok, palládium(II)-acetát, palládium(II)-szulfát, bisz-(trifenil-foszfin)-palládium(II)-diklorid, bisz-(triciklopentil-foszfin)-palládium(II)-diklorid, bisz-(triciklohexil-foszfin)-palládium(II)-diklorid, bisz-(dibenzilidén-aceton)-palládium(0) vagy tetrakis-(trifenil-foszfin)-palládium(0).

A találmány szerinti eljárás egy különösen előnyös kiviteli módjában a palládium katalizátor in situ is előállítható palládium(II) vagy palládium(0) vegyületekből, a kívánt liganddal történő komplexképzés eredményeként, pl. a palládium só, mint palládium(II)-diklorid (PdCl_2) vagy palládium(II)-acetát ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), komplexbe építésével a kívánt liganddal, pl. trifenil-foszfinnal (PPh_3) vagy triciklohexil-foszfinnal (PCy_3) együtt a kiválasztott oldószerben, malonsav-dinitril és bázis jelenlétében. A palládium(II)-diklorid, mely elfogadható áron beszerezhető palládium-só, is előnyösen alkalmazható 20%-os

PdCl_2 -oldat formájában koncentrált sósavban és dimetil-acetamid (DMA), mint szolubilizálást elősegítő anyag jelenlétében (P4. és P17. példa), míg a drágább palládium(II)-diacetát lényegében oldható, pl. tetrahidrofuránban. A kívánt ligandot előnyösen legfeljebb 10x moláris feleslegben adjuk a reakcióközeghez. A reakcióelegyet melegítve ezután megképződik a C-C kapcsolási reakcióhoz szükséges palládium(II) vagy palládium(0) komplex in situ, ami azután elindítja a C-C kapcsolási reakciót.

A palládium(II) vagy palládium(0) komplexek képzéséhez alkalmas ligandok például a trimetil-foszfin, trietil-foszfin, tri(terc-butyl)-foszfin, triciklopentil-foszfin, triciklohexil-foszfin (PCy_3), tri(metil-ciklohexil)-foszfin, metil-(tetrametilén)-foszfin, terc-butyl-(pentametilén)-foszfin, trifenil-foszfin (PPh_3), tri(metil-fenil)-foszfin, 1,2-(difenil-foszfin)-ciklohexán, 1,2-(difenil-foszfin)-ciklopentán, 2,2'-(difenil-foszfin)-bifenil, 1,2-bisz-(difenil-foszfin)-etán, 1,3-bisz-(difenil-foszfin)-propán, 1,4-bisz-(difenil-foszfin)-bután, 3,4-bisz-(difenil-foszfin)-pirrolidin, 2,2'-(difenil-foszfin)-bisz-naftalin (BINAP), 1,1'-bisz-(difenil-foszfin)-ferrocén, 1,1'-bisz-(di-terc-butyl-foszfin)-ferrocén, difenil-éter-bisz-difenil-foszfin,



melyben R_{10} jelentése hidrogénatom vagy dimetil-aminocsoport, és R_{11} jelentése ciklohexil- vagy terc-butilcsoport. Az utóbbi elektronban-gazdag és sztérikusan nagykiterjedésű difenil-származékok különösen alkalmas foszfin-ligandok a jelen találmány specifikus palládium-katalizátorainak, az úgynevezett Buchwald katalizátoroknak előállításához. Ezek továbbá különösen előnyösek a találmány szerinti malonsav-dinitril és poliszubsztituált aril-származékok közötti C-C kapcsolási reakcióhoz, bázisként alkálifém-hidrideket vagy alkálifém-foszfátokat és oldószerként toluolt vagy xilolt alkalmazva.

Az említett ligandok és palládium komplexek ismertek és az irodalomban számos helyen leírják őket, mint pl. J. Am. Chem. Soc. 121, 4369-4378 (1999), EP-A-0 564406, EP-A-0 646590 és 'Palladium Reagents and Catalysts', Editor J. Tsuji, John Wiley & Sons, 1995 irodalmi helyeken.

A palládium(0) komplexekben ligandként általában mono- és bidentátokat, tercier- vagy di(tercier-amin)okat, foszfinekkel és arzin-ligandokkal együtt alkalmazunk. Ezen ligandok N-, P- és/vagy As atomjai azonos vagy különböző, egyenes vagy elágazó szénláncú alifás csoportokkal lehetnek szubsztituálva, melyek 1-18 szénatomosak, előnyösen 1-12, még előnyösebben 1-8 szénatomosak.

Szintén alkalmasak a szubsztituálatlan vagy C_{1-4} -alkil-szubsztituált- C_{5-7} -cikloalkilcsoportok, szubsztituálatlan vagy C_{1-4} -alkil-szubsztituált- C_{6-10} -arilcsoportok, különösen a fenil- és alkil-fenilcsoportok és szubsztituálatlan vagy C_{1-4} -alkilcsoporttal szubsztituált benzilcsoport.

Amikor két alifás csoport kötődik a N, P és/vagy As heteroatomokhoz, együttesen egy szubsztituálatlan vagy C_{1-4} -alkilcsoporttal szubsztituált C_4 - vagy C_5 -szénhidrogén hidat képezhetnek, így a heteroatommal együtt egy 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrűt képeznek.

Bidentát ligandok esetén, a N, P és/vagy As atomokból kettő két vegyértékkel alifás, szubsztituálatlan vagy C_{1-4} -alkilcsoporttal szubsztituált C_{2-5} -szénhidrogén láncként kapcsolódik. Az alifás kétvegyértékű szénhidrogén lánc 1 vagy 2 heteroatommal megszakított lehet, mint pl. O, N és/vagy S, és/vagy része lehet egy gyűrűnek vagy gyűrűrendszernek.

Előnyösek a foszfin ligandok, különösen a bázikus és szterikusan nagy térkitöltésű foszfin ligandok, mint pl. triciklohexil- vagy tri(terc-butyl)-foszfin-csoportok, mert a megfelelő palládium-komplexek koncentrációja jelentősen csökkenthető (3-10 faktoral), anélkül, hogy elveszítenék katalikus aktivitásukat.

A palládium katalizátorokat 0,001-50 mol%, előnyösen 0,01-10% és még előnyösebben 0,1-3 mol % mennyiségben alkalmazzuk a (II) általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

A malonsav-dinitril-anion képzéséhez (1. reakcióvázlat 1. lépés) és a (II) általános képletű vegyület közötti palládium-katalizálta C-C kapcsolási reakcióhoz (1. reakcióvázlat 2. lépés) alkalmas oldószerek az alábbiak: alifás-, cikloalifás- vagy aromás szénhidrogén, mint pl. pentán, hexán, petrol-éter, ciklohexán, metil-ciklohexán, benzol, toluol és xilol; alifás halogénezett szénhidrogének, mint pl. metilén-klorid, kloroform és di- vagy tetraklór-etán; nitrilek, mint pl. acetonitril,

propionitril és benzonitril; éterek, mint pl. dietil-éter, dibutil-éter, terc-butil-éter, etilén-glikol-dimetil-éter, etilén-glikol-dietil-éter, dietilén-glikol-dimetil-éter, tetrahidrofuran és dioxán; alkoholok, mint pl. metanol, etanol, propanol, butanol, etilén-glikol, dietilén-glikol, etilén-glikol-monometil- vagy monoetil-éter és dietilén-glikol-monometil- vagy monoetil-éter; ketonok, mint pl. acetone és metil-izobutil-keton; észterek vagy laktonok, mint pl. etil- vagy metil-acetát és valerolakton; N-szubsztituált laktámok, mint pl. N-metil-pirrolidin (NMP); amidok, mint pl. N,N-dimetil-formamid (DMF) és dimetil-acetamid (DMA); aciklikus karbamidok, mint pl. N,N'-dimetil-etilén-karbamid (DMEU); szulfoxidok, mint pl. dimetil-szulfoxid vagy ezen oldószerek keveréke. Ezek közül különösen előnyösek az aromás szénhidrogének, éterek és a dimetil-szulfoxid.

A malonsav-dinitril-anion előállításához alkalmas bázisok a gyengén nukleofil bázisok, mint pl. trialkálifém-foszfátok, alkálifém- és alkáliföldfém-hidridek, alkálifém- és alkáliföldfém-amidok és alkálifém-alkoholátok, mint pl. trikálium-foszfát, kálium- vagy nátrium-terc-butanolát, lítium-diizopropil-amid (LDA) és kálium- vagy nátrium-hidrid. Az említett bázisokat előnyösen 2-10 ekvivalens feleslegben alkalmazzuk a malonsav-dinitrilre vonatkoztatva.

A malonsav-dinitril-anionok előállításához (1. reakcióvázlat 1. lépés) különösen alkalmas bázis/oldószer kombinációk a következők: alkálifém-alkoholátok alifás-, cikloalifás- vagy aromás-szénhidrogénben, pl. nátrium-terc-butanolát xilolban.



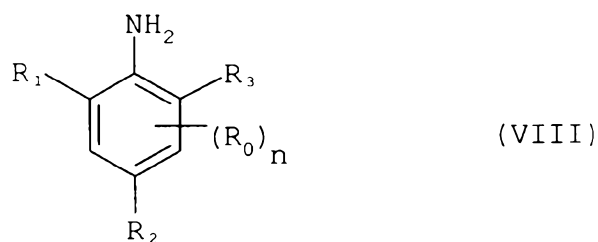
A C-C kapcsolási reakcióhoz (1. reakcióvázlat 2. lépés) különösen alkalmas palládium katalizátorok és (II) általános képletű vegyületek X kilépő csoportjainak kombinációja a palládium(II)-bisz(tricikloalkil-foszfin)-dihalidok és halogének, így pl. a palládium(II)-bisz(triciklohexil-foszfin)-diklorid és a bróm.

Előnyösen a malonsav-dinitril-anion előállítását 0° - 100°C -on, még előnyösebben 20° - 80°C -on kivitelezzük és ennek a (II) általános képletű vegyülettel történő reakcióját palládium katalizátor jelenlétében 30° - 250°C -on, előnyösen 50° - 200°C -on és még előnyösebben 80° - 160°C -on kivitelezzük, az alkalmazott reakcióközeg és reakciónyomás függvényében.

A malonsav-dinitril-anion és a (II) általános képletű vegyület közötti kapcsolási reakciót optimálisan magas 1,1-10 bar nyomáson kivitelezzük. A nagy nyomáson, zárt rendszerben kivitelezett eljárás kedvező az olyan reakciókhoz, melyek az alkalmazott oldószer forráspontja feletti hőmérsékleten pl. a toluol esetében 140°C -on mennek végbe.

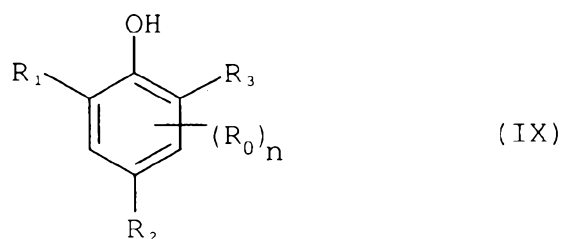
A C-C kapcsolási reakcióhoz felhasznált (gyorsan bomló) palládium katalizátort igen kis mennyisége miatt, előnyösen inert gáznyomás alatt és a reagensek között a legutolsóként adjuk a reakcióelegyhez (1. reakcióvázlat 2. lépés) (P17. példa).

A (II) általános képletű vegyületek, melyben X jelentése pl. halogénatom, ismertek vagy ismert módszerekkel, mint pl. a Sandmeyer-reakció a megfelelő (VIII) általános képletű szubsztituált anilinekből előállíthatók, a megfelelő diazóniumsókon keresztül,



mely képletben R_0 , R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése az (I) általános képletben megadottakkal azonos.

Azon (II) általános képletű vegyületek, melyekben X jelentése pl. $R_{10}S(O)_2O-$ vagy mono-, di- vagy triaril-metoxi a megfelelő (IX) általános képletű fenolokból általános módszerekkel előállíthatók,



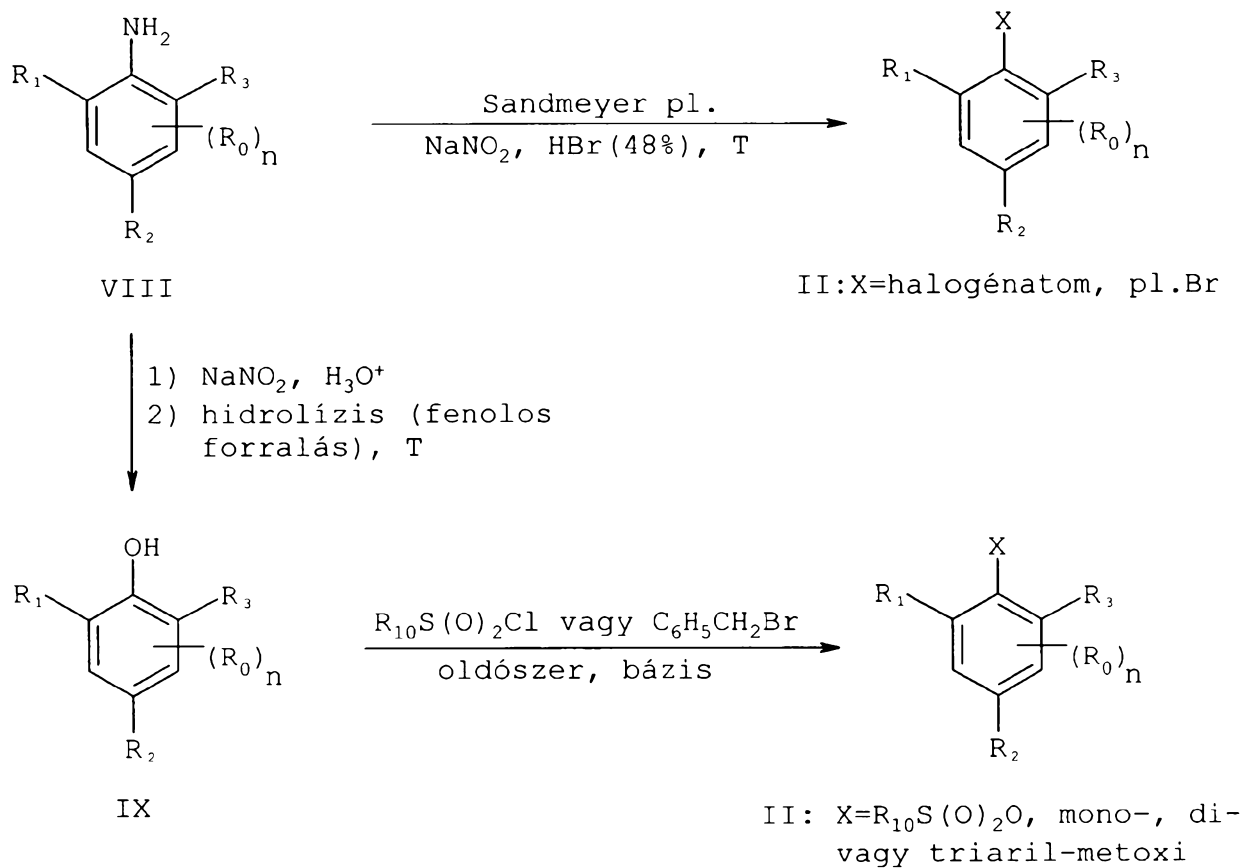
mely képletben R_0 , R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése a fent megadottakkal azonos.

A (VIII) általános képletű szubsztituált anilinek ismertek vagy ismert módszerekkel előállíthatók, pl. az EP-A-0 362 667 iratban leírtak szerint, anilinek olefinekkel történő alkilezése útján. Hasonlóképpen a (IX) általános képletű szubsztituált fenolok ismertek vagy előállíthatók pl. a megfelelő (VIII) általános képletű anilinekből vagy ezek diazónium-sóiból úgynevezett fenolos forralással (Phenolic Boiling).

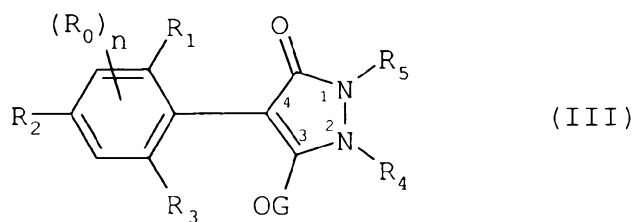
A (II) általános képletű vegyületek előállításának lehetsé-

ges módszereit az alábbi 2. reakcióvázlat szemlélteti.

2. reakcióvázlat:



A jelen (I) általános képletű szubsztituált aril-dinitrilek főként intermediereként felhasználhatók a (III) általános képletű szubsztituált 3-hidroxi-4-aril-5-oxo-pirazolin származékok előállításában,



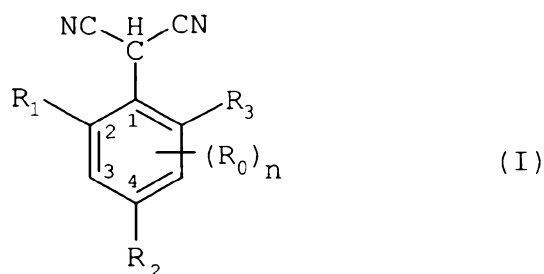


mely képletben R_0 , R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése az (I) általános képletben megadottakkal azonos, és R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül, hidrogénatom, C_{1-12} -alkil-, C_{1-12} -halo-alkil-, C_{2-8} -alkenil-, C_{2-8} -alkinil-, C_{1-10} -alkoxi- C_{1-8} -alkil-, poli- C_{1-10} -alkoxi- C_{1-8} -alkil-, C_{1-10} -alkil-tio- C_{1-8} -alkil-, C_{3-8} -cikloalkil-, C_{3-8} -halo-cikloalkilcsoport, 4-8-tagú heterociklus, fenil-, α - vagy β -naftil-, fenil- C_{1-6} -alkil-, α - vagy β -naftil- C_{1-6} -alkil-, 5- vagy 6-tagú heteroaril- vagy 5- vagy 6-tagú heteroaril- C_{1-6} -alkilcsoport, melyben az aromás és heteroaromás gyűrűk halogénatommal, C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -haloalkil-, C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -haloalkoxi-, nitro- vagy cianocsoporttal szubsztituáltak lehetnek, vagy

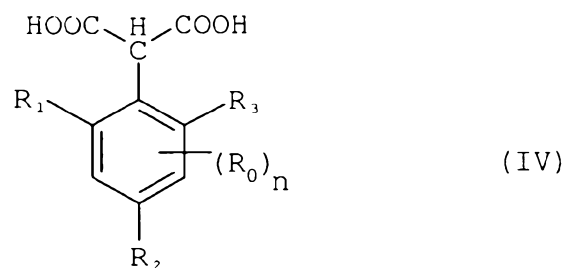
R_4 és R_5 a nitrogénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak egy telített vagy telítetlen 5- vagy 8-tagú heterociklusos gyűrűt képeznek, amely 1) oxigénatommal, kénatommal vagy $-NR_7$ -csoporttal megszakítva lehet és/vagy halogénatommal, C_{1-10} -alkil-, C_{1-10} -haloalkil-, hidroxil-, C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -alkoxi- C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -haloalkoxi-, merkaptó-, C_{1-6} -alkil-tio-, C_{3-7} -cikloalkil-, heteroaril-, heteroaril- C_{1-6} -alkil-, fenil-, fenil- C_{1-6} -alkil- vagy benziloxi-csoporttal szubsztituált lehet, ahol a 3 utolsó szubsztituensben emellett a fenilcsoportok halogénatommal, C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -haloalkil-, C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -haloalkoxi- vagy nitrocsoporttal szubsztituáltak lehetnek, és/vagy 2) egy fuzionált vagy spiro-kötésű 2-6 szénatomos alkilén- vagy alkenilén-láncot tartalmazhat, mely adott esetben megszakított lehet oxigén- vagy kénatommal, vagy a telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrű

legalább egyik gyűrűatomja áthidalja az alkilén- vagy alkenilén-láncot; R_7 jelentése hidrogénatom, C_{1-4} -alkil-, C_{1-6} -alkil-karbonil-, C_{1-6} -alkil-szulfonil-, C_{3-6} -alkenil- vagy C_{3-6} -alkinil-csoport; és G jelentése hidrogénatom, egy fémion ekvivalens vagy egy ammónium-, szulfónium- vagy foszfónium-ion, az alábbiak eljárásokkal:

a) egy (I) általános képletű vegyületet hidrolizálva,



mely képletben R_0 , R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése a fent megadottakkal azonos, előállítunk egy (IV) általános képletű vegyületet,



és azután ismert standard eljárással, önmagában ismert módon

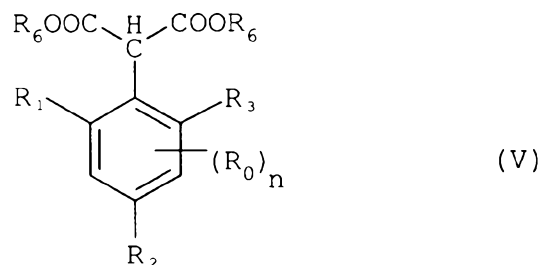
a₁) a kapott vegyületet egy (VII) általános képletű alkohollal észterifikáljuk,



mely képletben R_6 jelentése C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -haloalkil- vagy benzilcsoport, és így egy (V) általános képletű aril-malonsav-

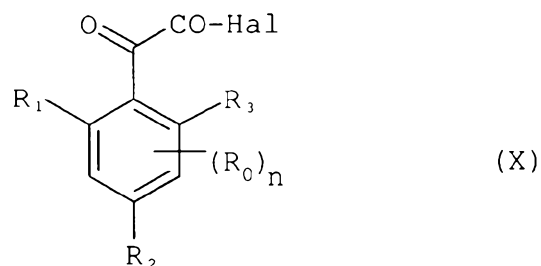


észtart kapunk,



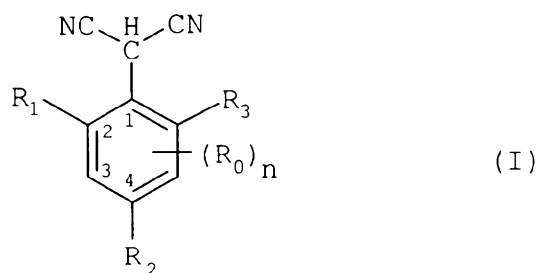
mely képletben R_0 , R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése a fent megadottakkal azonos, vagy

a₂) a (IV) általános képletű vegyületet halidsavval (X) általános képletű halo-karbonil-keténné konvertáljuk,



mely képletben R_0 , R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése a fent megadottakkal azonos és Hal jelentése halogénatom; vagy

b) egy (I) általános képletű vegyületet,

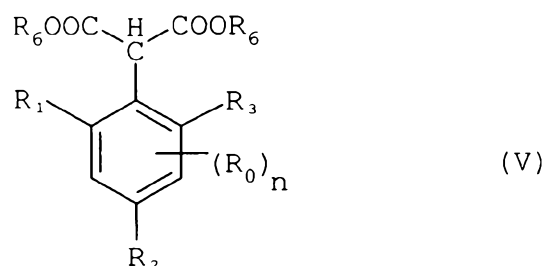


mely képletben R_0 , R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése a fent megadottakkal

azonos egy (VII) általános képletű vegyülettel közvetlen alkoholízisnek vetünk alá,

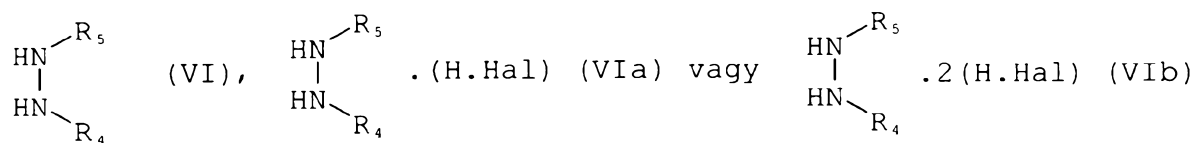


mely képletben R_6 jelentése a fent megadottakkal azonos, és így az (V) általános képletű vegyületet kapjuk,



mely képletben R_0 , R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése a fent megadottakkal azonos, majd

ezt követően a fenti eljárásokkal nyert (V) vagy (X) általános képletű vegyületet egy (VI), (VIa) vagy (VIb) általános képletű vegyülettel inert szerves oldószerben, adott esetben bázis jelenlétében reagáltatjuk,



mely képletekben R_4 és R_5 jelentése a fent megadottakkal azonos és H.Hal jelentése halidsav,; majd a kapott (III) általános képletű vegyületet, melyben G jelentése fémion ekvivalens vagy ammónium-kation, adott esetben átalakítjuk a vegyület megfelelő sójává, melyben G jelentése szulfónium- vagy foszfónium-kation,



vagy Brönsted-savval történő kezeléssel azon megfelelő (III) általános képletű vegyületté alakítjuk, melyben G jelentése hidrogénatom.

Az (I) általános képletű vegyületeknél megadott jelentések felelnek meg a (III) általános képletű vegyületek R_4 és R_5 csoportjában jelen lévő halogén-, alkil-, halo-alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-alkil-, alkil-tio-alkil-, cikloalkil és halo-cikloalkil-csoportoknak.

Polialkoxi-alkilcsoportra példa a metoxi-metoxi-metil-, etoxi-metoxi-metil-, etoxi-etoxi-metil-, n-propoxi-etoxi-metil-, izopropoxi-etoxi-metil-, metoxi-metoxi-etil-, etoxi-metoxi-etil-, etoxi-etoxi-etil-, n-propoxi-etoxi-metil-, n-propoxi-etoxi-etil-, izopropoxi-etoxi-metil-, izoprpopoxi-etoxi-etil- vagy (etoxi)₃-etilcsoportok.

A fenil- és naftilcsoport orto-, meta- és/vagy para-helyzetben szubsztituált lehet, a naftilgyűrű esetében a szubsztituens továbbá 5-, 6-, 7- és/vagy 8-as helyzetben is lehet. A szubsztituensek előnyösen orto- és para-helyzetűek a gyűrű kapcsolódási ponthoz képest. A fenil- és naftil-gyűrű szubsztituensei például halogénatomok, C_{1-4} -alkil-, C_{1-6} -halo-alkil-, C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -halo-alkoxi-, nitro-, ciano-, amino-, C_{1-4} -alkilamino és di(C_{1-4} -alkil)-aminocsoportok.

A R_4 és R_5 definíciójában szereplő heterociklusos csoportok előnyösen 4-8 szénatomos gyűrűk, amelyek 1 vagy 2 heteroatomot, mint pl. N, S és/vagy O tartalmaznak. Ezek általában telítettek.

A R_4 és R_5 definíciójában szereplő heteroaril csoportok általában 5-6 szénatomos aromás heterocilusok, amelyek előnyösen

1-3 heteroatomot, mint pl. N, S és/vagy O tartalmaznak.

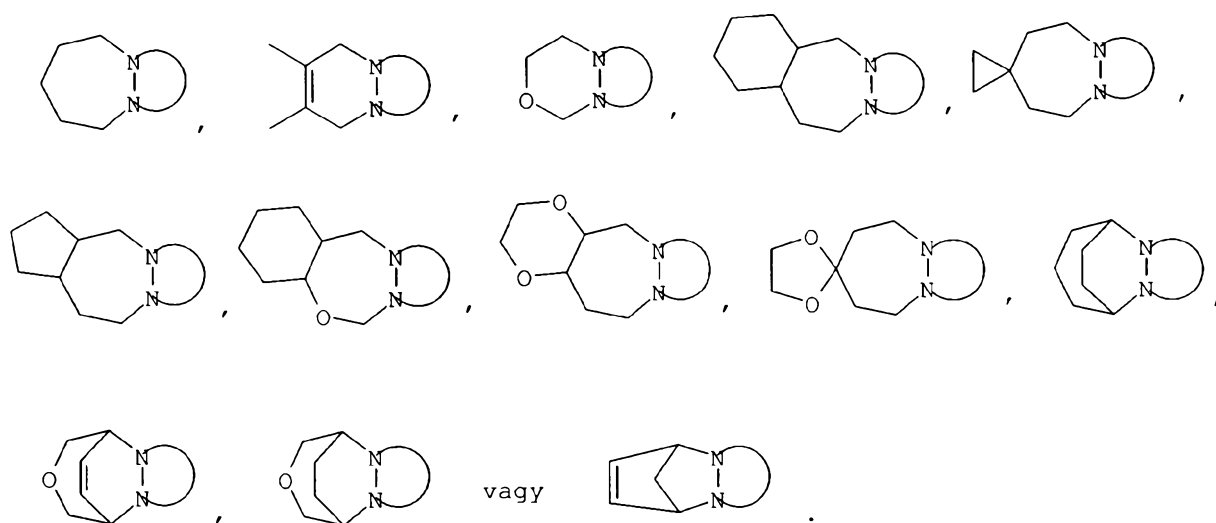
Alkalmas heterociklus- és heteroaril-csoportokra példaként szolgálnak a pirrolidil-, piperidil-, piranil-, dioxanil-, azetidil-, oxetanil-, piridil-, pirimidil-, triazinil-, tiazolil-, triazolil-, tiadiazolil-, imidazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, pirazinil-, furil-, tienil-, morfolil-, piperazinil-, pirazolil-, benoxazolil-, benzotiazolil-, kinoxalil-, indolil-, kinolil-csoportok. Ezek a heterociklusos és heteroaromás csoportok továbbá szubsztituáltak lehetnek például halogénnel, C_{1-4} -alkil-, C_{1-4} -alkoxi-, C_{1-6} -haloalkil-, C_{1-6} -halogén-alkoxi-, nitro- vagy cianocsoporttal.

A (III) általános képletű vegyület G szubsztituenseként szereplő fémion ekvivalensekre, mint pl. az alkálifém- vagy alkáli-földfém-ionok és ammónium-ionok példaként szolgálnak a nátrium-, kálium-, magnézium-, kalcium- és ammónium-kationok, mint pl. trietil-ammónium- és metil-ammónium-kationok. Szulfónium-kationok közé sorolhatók pl. a tri(C_1 - C_4 -alkil)-szulfónium-kationok, amelyek pl. a megfelelő alkálifém-sók konvertálásával, kationcserélő alkalmazásával nyerhetők.

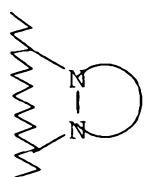
Az a szubsztituens meghatározás, mely szerint „ R_4 és R_5 a nitrogénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak egy telített vagy telítetlen 5-8 szénatomos heterociklusos gyűrűt képeznek, amely 1) oxigén-, kénatommal vagy $-NR_7$ -csoporttal megszakítva lehet, és/vagy halogénatommal, C_{1-10} -alkil-, C_{1-10} -halo-alkil-, hidroxil-, C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -alkoxi- C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -halo-alkoxi-, merkaptó-, C_{1-6} -alkil-tio-, C_{3-7} -cikloalkil-, heteroaril-, heteroaril- C_{1-6} -alkil-, fenil-, fenil- C_{1-6} -alkil- vagy benzil-oxi-



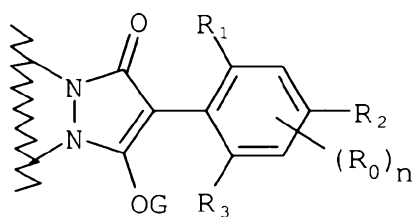
csoporttal szubsztituált lehet, ahol a 3 utolsó szubsztituens fenilcsoportja emellett halogénatommal, C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -halo-alkil-, C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -halo-alkoxi- vagy nitrocsoporttal szubsztituált lehet; és/vagy 2) egy fúzionált vagy spiro-kötésű 2-6 szénatomos alkilén- vagy alkenilén-láncot tartalmazhat, mely adott esetben oxigén- vagy kénatommal megszakítva lehet, vagy a telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrű legalább egyik gyűrűatomja áthidalja az alkilén- vagy alkenilén-láncot” az alábbi gyűrű rendszereket jelentheti a (III) általános képletű vegyületekben:



A fenti policiklusos gyűrű rendszerekben az alábbi



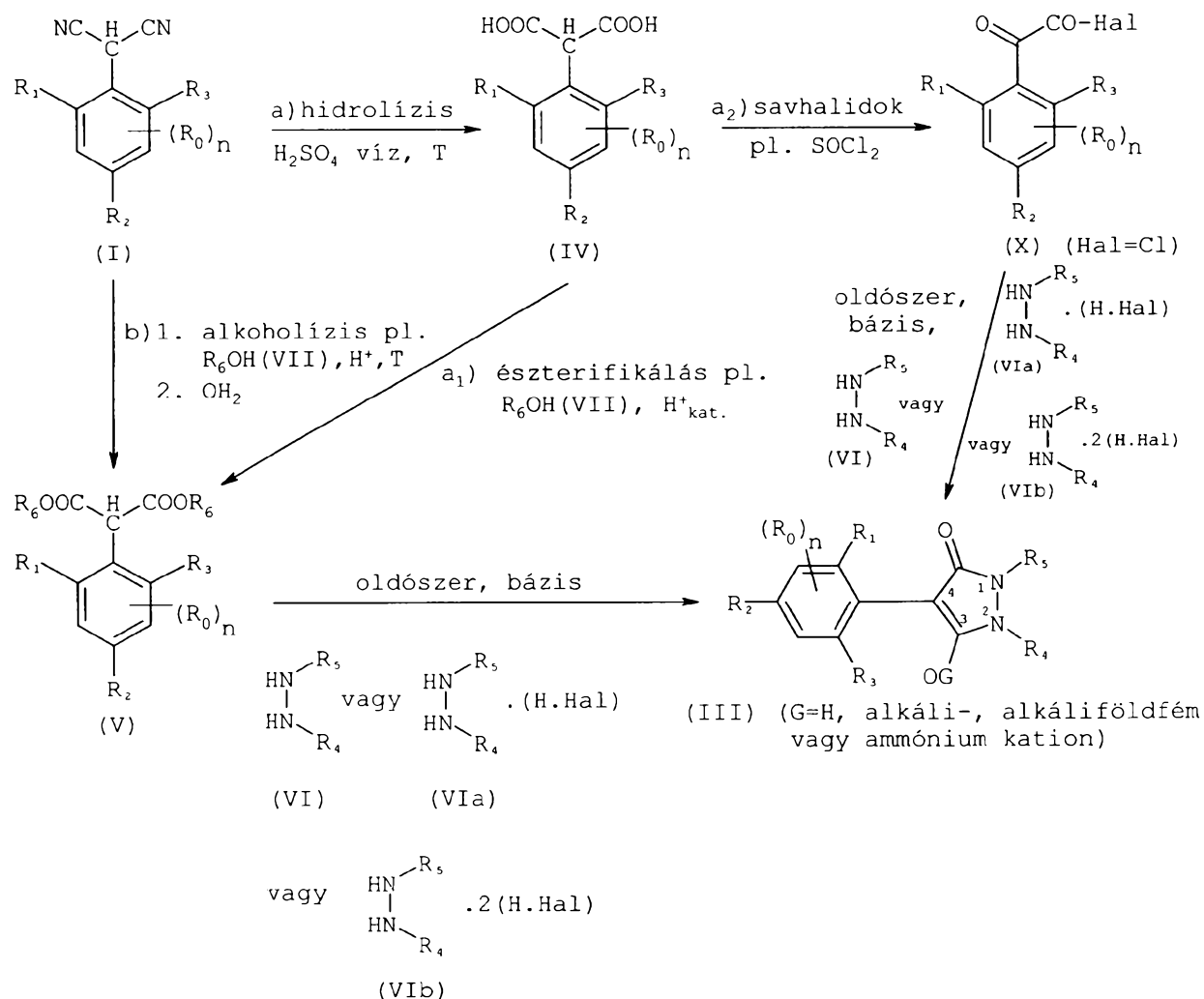
egyszerűsített képletrészlet a következő csoportot jelenti



A R_4 és R_5 szubsztituensek által kialakítható 5-8 szénatomos heterociklus gyűrűk és a fúzionált vagy spiro-kötésű 2-6 szénatomos alkilén- vagy alkenilén-láncok ezek szerint megszakíthatók lehetnek egyszer vagy kétszer heteroatomokkal.

Az (I) általános képletű vegyület alkalmazását a (III) általános képletű 3-hidroxi-4-aryl-5-oxo-pirazolin-származékok előállításában a 3. reakcióvázlat szemlélteti.

3. reakcióvázlat:



Az (I) általános képletű arilmalonsav-dinitrilek hidrolízisével a (IV) általános képletű arilmalonsavak előállítása (3. reakcióvázlat a, út) ismert, általános eljárásokkal kivitelezhető, mint pl. hígított kénsavban, 50°C hőmérsékleten néhány órán át történő melegítéssel. Az (V) általános képletű arilmalonsav-észter előállítása ismert, a kapott (IV) általános képletű arilmalonsav észterifikációjával standard eljárásokkal kivitelezhető, mint pl. feleslegben lévő (VII) általános képletű alko-



hollal reagáltatva katalitikus mennyiségű sav jelenlétében (3. reakcióvázlat a₁ út).

Hasonló módon a (IV) általános képletű aril-malonsavak a megfelelő (X) általános képletű halokarbonil-keténekké szintén átalakíthatók, mely képletben R₀, R₁, R₂, R₃ és n jelentése a fentiekben megadottal azonos és Hal jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom. Ez az eljárás a WO 97/02243-ban leírtakkal analóg módon kivitelezhető, halogénsav, mint pl. oxalil-klorid, tionil-klorid, tionil-bromid, foszfor-triklorid, foszfor-pentaklorid vagy foszgén alkalmazásával, adott esetben katalizátor, mint pl. dietil-formamid vagy trifenil-foszfin jelenlétében és adott esetben bázis, mint pl. piridin vagy trietil-amin jelenlétében, -20°C és 200°C közötti hőmérsékleten (3. reakcióvázlat, a₂ út).

Az (I) általános képletű arilmalonsav-dinitrilek (V) általános képletű arilmalonsav-észterekké szintén közvetlenül átalakíthatók alkoholízis útján (Pinner reakció) (VII) általános képletű alkohollal, sav katalitikus mennyiségének jelenlétében, adott esetben magas hőmérsékleten és az ezt követő vizes közegű feldolgozással (3. reakcióvázlat b, út). Ilyen alkoholízist írnak le pl. a Chem. Rev. 61, 179 (1961) irodalmi helyen.

Az (V) általános képletű arilmalonsav-észterek és (VI) általános képletű hidrazin-származékok vagy ezek (VIa) vagy (VIb) általános képletű sójának kondenzációja a WO 92/16510 vagy WO 97/02243 közzétételi iratokban leírtakkal analóg módon kivitelezhető szerves oldószerben, mint pl. xilol, adott esetben bázis, mint pl. trietil-amin jelenlétében, és a feldolgozási mód-



szertől illetve a kondenzációs reakcióban alkalmazott bázistól függően a (III) általános képletű kívánt célvegyületet ($G=H$) vagy ennek sóját (G =alkálifém vagy alkáliföldfém-ion ekvivalens vagy ammónium-ion) eredményezi. A megfelelő szulfónium- vagy foszfónium-sók pl. kationcserélő alkalmazásával sókonvertálással előállíthatók.

Az (V) általános képletű vegyületek és a (VI) általános képletű vegyületek közötti kondenzációs reakció bázis nélkül ugyancsak kivitelezhető, míg ugyanezt a kondenzációs reakciót a (VIa) vagy (VIb) általános képletű vegyületekkel (a (VI) általános képletű vegyülettel szemben) előnyösen bázis jelenlétében (ekvimoláris mennyiségű) hajtjuk végre.

Az (X) általános képletű halo-karbonil-ketének és (VI) általános képletű hidrazin-származékok vagy ezek (VIa) vagy (VIb) általános képletű sójának kondenzációjával a (III) általános képletű vegyületek előállítása a WO 97/02243 közzétételi iratban leírtakkal analóg módon kivitelezhető, adott esetben szerves oldószerben, mint pl. toluol, xilol és egy bázis, mint pl. alkáliföldfém-karbonát, piridin vagy trietil-amin jelenlétében, -20°C és 250°C közötti hőmérsékleten.

Ha a kiindulási vegyületek nem tiszta enantiomerek, a fenti eljárásban kapott (III) általános képletű vegyületek racém elegy vagy diasztereomer keverék formájában keletkeznek, amelyek kívánt esetben a fiziko-kémiai tulajdonságaik alapján ismert módszerekkel elválaszthatók, mint pl. optikailag tiszta bázisokkal, savakkal vagy fém-komplexekkel történő sóképzést követő frakcionált kristályosítással, vagy kromatográfiás eljárásokkal, mint

pl. nagynyomású-folyadékkromatográfia (HPLC) acetil-cellulózon.

Az R_0 - R_5 és G szubsztituensektől függően, a (III) általános képletű vegyületek geometriai és/vagy optikai izomerek és izomer-elegy (atropizomerek) vagy tautomerek és tautomer-elegy formájában lehetnek jelen.

A (VI), (VIa) és (VIb) általános képletű vegyületek egyaránt ismertek, vagy a WO 95/00521 és WO 99/47525 közzétételi iratokban leírtakkal analóg módon előállíthatók. A (VII) általános képletű alkoholok ismertek.

Az alábbi példákban részletesebben ismertetjük a találmányt anélkül, hogy korlátoznánk az oltalmi kört.

Példák

P1. példa: 2,6-dietil-4-metil-bróm-benzol előállítása

8,83 g (0,128 mol) nátrium-nitrit 200 ml vízben készült oldatát 4°C-on, 4 óra alatt cseppenként hozzáadjuk 20 g (0,1225 mol) 2,6-dietil-4-metil-anilin 500 ml 48 %-os hidrogén-bromidban készült szuszpenziójához, majd a barna oldatot 80°C-ra melegítjük. Ezen a hőmérsékleten egy órán át keverjük, majd a reakcióelegyet 20°C-ra hűtjük, 1 liter vízzel hígítjuk és hexánnal háromszor kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat kétszer mossuk sóoldattal, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuum alatt 60°C-on bepároljuk. 27,5 g nyers terméket kapunk, melyet szilikagél kromatográfiával tisztítunk (500 g szilikagél; eluens: hexán). Így 19,89 g (az elméleti 71 %-a) kívánt cím szerinti vegyülethez jutunk szintelen olaj formájában.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,89 ppm (s, 2H); 2,75 ppm (q, 4H); 2,27 ppm (s, 3H); 1,22 ppm (t, 6H).

P2. példa: 2,6-dietil-4-metil-jód-benzol előállítása

100 g 4-metil-2,6-dietil-anilint, majd 480 g jeget adunk 91,4 ml kénsav 370 ml vízben készült oldatához. A kapott reakcióelegyhez 0–5°C között 44,6 g nátrium-nitrit 110 ml vízben készült oldatát adjuk cseppenként 45 perc alatt, majd ezt követően 136,4 g kálium-jodid 150 ml vízben készült oldatát adjuk hozzá. 20°C-on 15 percig keverjük, majd a reakcióelegyet 3 liter terc-butil-metil-éterrel (TBME) háromszor kirázzuk; az egyesített szerves fázisokat 8%-os sósavval és vízzel egyszer mossuk, szárítjuk és bepároljuk. 137,75 g nyers terméket kapunk, melyet desztillációval tisztítva (forráspont: 125°C/5 mbar) 57,8 g kívánt cím szerinti vegyülethez jutunk színtelen olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,90 ppm (s, 2H); 2,75 ppm (q, 4H); 2,30 ppm (s, 3H); 1,23 ppm (t, 6H).

P3. példa: 4-metil-fenil-malonsav-dinitril előállítása

0,18 g malonsav-dinitrilt 15 ml xilolban oldunk és 0,72 g nátrium-terc-butanolátot adunk hozzá lassan cseppenként. A sárga szuszpenziót 20°C-on 1 órán át keverjük. 0,43 g 4-bróm-toluolt és 0,035 g bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)-dikloridot ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) adunk hozzá és egy éjszakán át keverjük 150°C külső hőmérsékleten. A feldolgozáshoz 25 ml vizet és 25 ml 1 N sósavat adunk a reakcióelegyhez és dietil-éterrel kirázzuk. Az egyesített éteres fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepá-

roljuk. 0,72 g nyers termékhez jutunk, amely 54 %-ban tartalmazza a kívánt cím szerinti vegyületet HPLC-vel (nagy-nyomású folyadék-kromatográfia Nucleosil-en végezve; eluens: acetonitril/víz + 0,1% trifluor-ecetsav (TFA)) meghatározva, így 97% hozammal kapjuk a tiszta vegyületet.

P4. példa: 4-metil-fenil-malonsav-dinitril előállítása

0,18 g malonsav-dinitrilt 13 ml xilolban oldunk és a kapott oldathoz 0,72 g nátrium-terc-butanolátot adunk lassan cseppenként. A sárga szuszpenziót 20°C-on 1 órán át keverjük. 0,43 g 4-brómtoluolt, 0,2 ml 20% palládium(II)-diklorid (PdCl_2) kb. 0,01 mol DMA-ban készült koncentrált sósavas oldatát, majd 2 ml xilolban 65 g trifenil-foszfint (PPh_3) adunk hozzá. A sárga szuszpenziót egy éjszakán át keverjük 150°C külső hőmérsékleten. A feldolgozáshoz ezután 25 ml vizet és 25 ml 1 N sósavat adunk a reakcióelegyhez és dietil-éterrel kirázzuk. Az egyesített éteres fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 0,91 g nyers termékhez jutunk, amely 40,5 %-ban tartalmazza a kívánt cím szerinti vegyületet HPLC-vel (Nucleosil; eluens: acetonitril/víz + 0,1% trifluor-ecetsav (TFA)) meghatározva, így 97 % hozammal kapjuk a tiszta vegyületet.

P5. példa: 2,4,6-trimetil-fenil-malonsav-dinitril előállítása

13,2 g malonsav-dinitrilt 500 ml tetrahydrofuranban oldunk és a kapott oldathoz lassan 12 g nátrium-hidridet (NaH , 60 %) adunk. A sárga szuszpenziót 20°C-on 1 órán át keverjük. 25 g 2,4,6-mezitil-jodidot és 0,738 g palládium(II)-bisz(triciklohexil-

foszfin)-dikloridot ($\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$) adunk hozzá és a sárga szuszpenziót egy éjszakán át keverjük 80°C külső hőmérsékleten. A feldolgozáshoz 500 ml vizet és 500 ml 1 N sósavat adunk a reakcióelegyhez és dietil-éterrel kirázzuk. Az egyesített éteres fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 32,2 g nyers terméket kapunk, melyet szilikagél kromatográfiával tisztítunk (eluens: etil-acetát/hexán = 1/10). Így 16 g (az elméleti 86 %-a) kívánt cím szerinti vegyülethez jutunk.

P6. példa: 2,6-dietil-4-metil-fenil-malonsav-dinitril előállítás

0,66 g malonsav-dinitrilt 30 ml tetrahidrofuránban oldunk és a kapott oldathoz lassan 0,6 g nátrium-hidridet (NaH , 60 %) adunk. A képződött sárga szuszpenziót 20°C -on 1 órán át keverjük. 1,46 g 2,6-dietil-4-metil-jód-benzolt és 0,11 g palládium(II)-bisz(triciklohexil-foszfin)-dikloridot ($\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$) adunk hozzá és a sárga szuszpenziót egy éjszakán át keverjük 80°C külső hőmérsékleten. A feldolgozáshoz 25 ml vizet és 25 ml 1 N sósavat adunk a reakcióelegyhez és dietil-éterrel kirázzuk. Az egyesített éteres fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 1,9 g nyers terméket kapunk, melyet szilikagél kromatográfiával tisztítunk (eluens: etil-acetát/hexán = 1/10). Így 0,62 g (az elméleti 58 %-a) kívánt cím szerinti vegyülethez jutunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,05 ppm (s, 2H); 5,32 ppm (s, 1H); 2,85 ppm (q, 4H); 2,37 ppm (s, 3H), 1,35 ppm (t, 6H).



P7. példa: 2,6-dietil-4-metil-fenil-malonsav-dinitril előállítás

0,66 g malonsav-dinitrilt 30 ml dimetil-szulfoxidban (DMSO) oldunk és a kapott oldathoz lassan 0,6 g nátrium-hidridet (NaH, 60 %) adunk. A képződött sárga szuszpenziót 20°C-on 1 órán át keverjük. 1,18 g 2,6-dietil-4-metil-bróm-benzolt és 0,07 g palládium(II)-bisz(triciklohexil-foszfin)-dikloridot $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$ adunk hozzá és a sárga szuszpenziót egy éjszakán át keverjük 150°C külső hőmérsékleten. A feldolgozáshoz 25 ml vizet és 25 ml 1 N sósavat adunk a reakcióelegyhez és dietil-éterrel kirázzuk. Az egyesített éteres fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 1,5 g nyers terméket kapunk, melyet szilikagél kromatográfiával tisztítunk (eluens: etil-acetát/hexán = 1/10). Így 0,88 g (az elméleti 83 %-a) kívánt cím szerinti vegyülethez jutunk.

P8. példa: 2,6-dietil-4-metil-fenil-malonsav-dinitril előállítás

0,18 g malonsav-dinitrilt 15 ml xilolban oldunk és a kapott oldathoz 0,72 g nátrium-terc-butanolátot adunk. A képződött sárga szuszpenziót 20°C-on 1 órán át keverjük. 0,59 g 2,6-dietil-4-metil-bróm-benzolt és 0,035 g bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)-dikloridot $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$ adunk hozzá és a sárga szuszpenziót egy éjszakán át keverjük 150°C külső hőmérsékleten. A feldolgozáshoz 25 ml vizet és 25 ml 1 N sósavat adunk a reakcióelegyhez és dietil-éterrel kirázzuk. Az egyesített éteres fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 0,92 g



nyers terméket kapunk, melyet szilikagél kromatográfiával tisztítunk (eluens: etil-acetát/hexán = 1/10). Így 0,47 g (az elméleti 89 %-a) kívánt cím szerinti vegyülethez jutunk.

P9. példa: 4-bróm-2,6-dietil-anilin előállítása

27 ml (0,5 mol) bróm 50 ml jégecetben készült oldatát 10°C-on cseppenként 74,6 g (0,5 mol) 2,6-dietil-anilin 200 ml jégecetben készült oldatához adjuk. A reakcióelegyet 20°C-on 1 órán át keverjük a reakció teljessé válásához; ezután a reakcióelegyet jég/víz keverékébe öntjük, nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk és etil-acetáttal kétszer kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-tioszulfát oldattal és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 112,4 g nyers olajat kapunk, melyet desztillációval tisztítunk (forráspont 129-131°C/1 mbar). Így 92 g (az elméleti 81 %-a) kívánt cím szerinti vegyülethez jutunk színtelen olaj formájában.

¹H-NMR (CDCl₃): 7,07 ppm (s, 2H); 3,60 ppm (bs=széles jel, 2H); 2,50 ppm (q, 4H); 1,25 ppm (t, 6H).

P10. példa: 4-fenil-2,6-dietil-anilin előállítása

912 mg (0,004 mol) 4-bróm-2,6-dietil-anilint, 732 mg (0,006 mol) fenil-bórsavat és 1820 mg (0,012 mol) cézium-fluoridot (CsF) 20 ml gázmentes dioxánba helyezünk és 18 mg (0,00008 mol) Pd(OAc)₂ és 47 mg (0,00012 mol) (2'-diciklohexil-foszfanyl-bifenil-2-il)-dimetil-amin 1 ml dioxánban készült oldatát adjuk hozzá, majd 20°C-on 16 órán át keverjük. A reakciókeveréket hígított nátrium-hidroxid oldatba öntjük és etil-acetáttal kétszer kirázzuk. A



szerves fázisokat sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 1,0 g nyers olajat kapunk, melyet szilikagélen kromatografálunk, így 742 mg (az elméleti 82 %-a) tiszta vegyülethez jutunk olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,55 ppm (m, 2H); 7,39 ppm (m, 2H); 7,25 ppm (m, 1H); 7,21 ppm (s, 2H); 3,70 ppm (bs, 2H); 2,60 ppm (q, 4H); 1,28 ppm (t, 6H).

P11. példa: 1,4-dibróm-2,6-dietil-benzol előállítása

5,7 g (0,025 mol) 4-bróm-2,6-dietil-anilint 10 ml vízbe és 10 ml 48 %-os brómsavba helyezünk, és 5,25 ml (0,02625 mol) 5 moláris nátrium-nitrit oldatot adunk hozzá cseppenként 0°C -on. Jégfürdőben 30 percig, majd 100°C -on 45 percig keverjük. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk és etil-acetáttal kétszer kirázzuk. A szerves fázisokat sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 6,48 g nyers olajat kapunk, majd szilikagél kromatográfálás után 3,62 g (az elméleti 50 %-a) cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,20 ppm (s, 2H); 2,75 ppm (q, 4H); 1,22 ppm (t, 6H).

P12. példa: 4-(2-piridil)-1-bróm-2,6-dietil-benzol előállítása

790 mg (0,005 mol) 2-bróm-piridint helyezünk 7 ml tetrahidrofuránba -70°C -on, és terc-butil-litium pentánban készült 1,5 mólos oldatából 6,7 ml-t (0,010 mol) adunk hozzá cseppenként. CO_2 fürdőben 15 percig keverjük a reakcióelegyet, majd 1,12 g (0,005 mol) cink-bromid 8 ml tetrahidrofuránban készült



oldatát adjuk hozzá cseppenként és a fürdőt tovább keverjük hűtés nélkül. Majd 20°C-on 0,46 g (0,005 mol) 1,4-dibróm-2,6-dietil-benzolt és 288 mg (0,00025 mol) tetrakis-(trifenil-fenil-foszfin)-palládiumot(0) adunk hozzá, ezt követően a vízfürdő hőmérsékletét 60°C-on tartjuk 1,5 órán át, miközben az elegyet keverjük. A reakciókeveréket telített ammónium-klorid oldatba öntjük és etil-acetáttal kétszer kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 1,79 g nyers olajat kapunk, melyet szilikagélen kromatografálva 700 mg (az elméleti 48 %-a) kívánt cím szerinti vegyülethez jutunk olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,74 ppm (m, 2H); 7,70 ppm (s, 2H); 7,23 ppm (m, 1H); 2,87 ppm (q, 4H); 1,30 ppm (t, 6H).

P13. példa: 4-fenil-1-bróm-2,6-dietil-benzol (4-bróm-3,5-dietil-bifenil) előállítása

609 mg (0,0027 mol) 4-fenil-2,6-dietil-anilint 2 ml vízben emulzifikálunk, és 0°C-on 2 ml hidrogén-bromid oldatot (48 %) adunk hozzá. Ezután 0,568 ml (0,002842 mol) 5 mólos nátrium-nitrit oldatot adunk hozzá és jégfürdőben 30 percig, majd 100°C-on 45 percig keverjük. A reakciókeveréket lehűtjük, jeges vízzel hígítjuk és etil-acetáttal kétszer kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 730 mg nyers terméket kapunk, amelyet szilikagélen kromatografálva 347 mg (az elméleti 44%-a) kívánt célvegyülethez jutunk, melynek olvadáspontja 72-74°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,58 ppm (m, 2H); 7,43 ppm (m, 2H); 7,35 ppm



(m, 1H); 7,28 ppm (s, 2H); 2,87 ppm (q, 4H); 1,28 ppm (t, 6H).

P14. példa: 2,6-dietil-4-fenil-fenil-malonsav-dinitril előállítása

84 mg (0,00128 mol) malonsav-dinitrilt 7 ml gázmentes xilolban oldunk, 84 mg (0,00349 mol) nátrium-terc-butanolátot adunk hozzá és 20°C-on 30 percig keverjük. Ezután 336 mg (0,00116 mol) 4-fenil-1-bróm-2,6-dietil-benzolt és 16,3 mg (0,0000232 mol) bisz-(trifenil-foszfin)-palládium(II)-dikloridot adunk az elegyhez és 150°C-on 17 órán át keverjük. A reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, sósavval savanyítjuk és etil-acetáttal kétszer kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és sóoldattal mosunk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 315 mg (az elméleti 99 %-a) kívánt cím szerinti vegyülethez jutunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,35-7,50 ppm (m, 3H); 7,40 ppm (s, 2H); 5,35 ppm (s, 1H); 2,93 ppm (q, 4H); 1,39 ppm (t, 6H).

A fenti példákkal analóg módon a következő vegyületeket (P15. és P16. példák) állíthatjuk elő:

2,6-dietil-4-(2-piridil)-fenil-malonsav-dinitril,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,72 ppm (m, 1H); 7,82 ppm (s, 2H); 7,77 ppm (m, 1H); 5,37 ppm (s, 1H); 2,95 ppm (q, 4H); 1,41 ppm (t, 6H) és

2,6-dimetil-4-(4-piridil)-fenil-malonsav-dinitril,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,70 ppm (d, 2H); 7,47 ppm (d, 2H); 7,40 ppm (s, 2H); 5,39 ppm (s, 1H); 2,64 ppm (s, 6H).



P17. példa: 2,6-dietil-4-metil-fenil-malonsav-dinitril előállítása

198,8 g (2,06 mol) nátrium-terc-butanolátot és 600 ml xilolt 2,5 literes szulfonáló lombikba helyezünk, amely belső termométerrel, argongáz összekötéssel, visszafolyató kondenzáló vagy desztillációs feltéttel van felszerelve, majd a kapott oldathoz 60°C-on 50,4 g (0,76 mol) malonsav-dinitril olvadékot adunk, és a reakcióhőmérsékletet 103°C-ra emeljük. Kb. 50 ml terc-butanol kidesztillál 80°C-on 70 perc alatt enyhe argon-gáznyomás alatt, majd ugyanezen hőmérsékleten 496 g 2,6-dietil-4-metil-brómbenzolt (31,4 % xilolban) adunk a reakcióelegyhez. A reakcióelegyet ezután 130°C-on 2 órán át melegítjük.

Ez idő alatt 1,98 g triciklohexil-foszfint helyezünk egy másik 100 ml-es lombikba, argon-gáznyomás alatt; majd 35 ml száraz xilol és 27 ml N,N-dimetil-acetamid (DMA) keverékét mikropipettával hozzáadjuk és a kapott oldatot gázmentesítjük. Ezután 0,73 g 20 % palládium(II)-klorid oldatot (koncentrált sósavas) adunk hozzá mikropipettával, és a kapott sárga szuszpenziót 20°C-on 1 órán át keverjük. Az ilyen módon előállított katalizátor oldatot a fenti reakcióelegybe vezetjük 105°C-on, és a keletkezett szuszpenziót 120-130°C-on 2 órán át keverjük. A gázkromatográfiával analizált minta 100 %-os reakciót mutat.

A feldolgozáshoz a reakciókeveréket 40°C-ra hűtjük és 800 ml jég/víz keveréket adunk hozzá. A vizes fázist (kb. 1,4 liter) elválasztjuk és rotációs-bepárlóval 365 ml víz/xilol keveréket kidesztillálunk. A vizes fázist ezután 15°C-ra hűtjük, majd 142 g 32 % sósavoldatot adunk hozzá, így a pH-t 5-5,5 értékre beál-

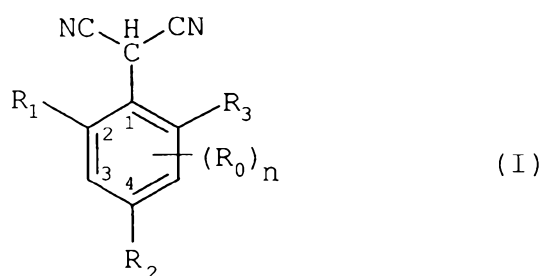


lítjuk. A kristályos nyers termék kicsapódik, amit azonnal szűrünk, majd 250 ml vízzel mossuk. A kapott 163 g (az elméleti 112 %-a) nyers terméket vákuum szárítóban, 60°C-on egy éjszakán át szárítjuk, így 143,8 g (az elméleti 99 %-a) 98,8 % tisztaságú kívánt cím szerinti vegyülethez jutunk.



Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek,



mely képletben

R_0 jelentése egymástól függetlenül halogénatom, C_{1-6} -alkil-, C_{2-6} -alkenil-, C_{2-6} -alkinil-, C_{1-6} -halo-alkil-, ciano- C_{1-6} -alkil-, C_{2-6} -halo-alkenil-, ciano- C_{2-6} -alkenil-, C_{2-6} -halo-alkinil-, ciano- C_{2-6} -alkinil-, hidroxil-, hidroxil- C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -alkoxi-, nitro-, amino-, C_{1-6} -alkil-amino-, di(C_{1-6} -alkil)-amino-, C_{1-6} -alkil-karbonil-amino-, C_{1-6} -alkil-szulfonil-amino-, C_{1-6} -alkil-amino-szulfonil-, C_{1-6} -alkil-karbonil-, C_{1-6} -alkil-karbonil- C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -alkoxi-karbonil- C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -alkil-karbonil- C_{2-6} -alkenil-, C_{1-6} -alkoxi-karbonil-, C_{1-6} -alkoxi-karbonil- C_{2-6} -alkenil-, C_{1-6} -alkil-karbonil- C_{2-6} -alkinil-, C_{1-6} -alkoxi-karbonil- C_{2-6} -alkinil-, ciano-, karboxil-, fenilcsoport vagy egy aromás gyűrű, ami 1-2 heteroatomot tartalmaz a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül, ahol a két utóbbi aromás gyűrű C_{1-3} -alkil-, C_{1-3} -halo-alkil-, C_{1-3} -alkoxi-, C_{1-3} -halo-alkoxi-, halogén-, ciano- vagy nitro-csoporttal szubsztituált lehet; vagy

R_0 a szomszédos R_1 , R_2 és R_3 szubsztituensekkel együtt egy telített vagy teítetlen C_{3-6} -szénhidrogén hidat hoz létre, amely 1



vagy 2 heteroatommal, mint nitrogén-, oxigén- és kénatom megszakított és/vagy C₁₋₄-alkilcsoporttal szubsztituált lehet;

R₁, R₂, és R₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, C₁₋₆-alkil-, C₂₋₆-alkenil-, C₂₋₆-alkinil-, C₃₋₆-cikloalkil-, C₁₋₆-haloalkil-, C₂₋₆-haloalkenil-, C₁₋₆-alkoxi-, -karbonil-C₂₋₆-alkenil-, C₁₋₆-alkil-karbonil-C₂₋₆-alkenil-, ciano-C₂₋₆-alkenil-, nitro-C₂₋₆-alkenil-, C₂₋₆-haloalkinil-, C₁₋₆-alkoxi-karbonil-C₂₋₆-alkinil-, C₁₋₆-alkil-karbonil-C₂₋₆-alkinil-, ciano-C₂₋₆-alkinil-, nitro-C₂₋₆-alkinil-, C₃₋₆-halo-cikloalkil-, hidroxil-C₁₋₆-alkil-, C₁₋₆-alkoxil-C₁₋₆-alkil-, C₁₋₆-alkil-tio-C₁₋₆-alkil-, ciano-, C₁₋₄-alkil-karbonil-, C₁₋₆-alkoxi-karbonil-, hidroxil-, C₁₋₁₀-alkoxil-, C₃₋₆-alkenil-oxil-, C₃₋₆-alkinil-oxil-, C₁₋₆-haloalkoxil-, C₃₋₆-haloalkenil-oxil-, C₁₋₆-alkoxil-C₁₋₆-alkoxil-, merkaptol-, C₁₋₆-alkil-tio-, C₁₋₆-haloalkil-tio-, C₁₋₆-alkil-szulfonil-, C₁₋₆-alkil-szulfonil-, nitro-, amino-, C₁₋₆-alkil-amino-, di(C₁₋₆-alkil)-amino- vagy fenoxicsoport, amelyben a fenil gyűrű C₁₋₃-alkil-, C₁₋₃-haloalkil-, C₁₋₃-alkoxil-, C₁₋₃-haloalkoxil-, halogén-, ciano- vagy nitrocsoporttal szubsztituált lehet;

R₂ jelenthet továbbá fenil-gyűrűt, naftil-gyűrűt vagy egy 5- vagy 6-tagú aromás gyűrűt, amely 1 vagy 2 heteroatomot tartalmazhat a nitrogén-, oxigén- vagy kénatom közül, ahol a fenil-, a naftil- vagy az 5- vagy 6-tagú aromás gyűrű halogénatommal, C₃₋₈-cikloalkil-, hidroxil-, merkaptol-, amino-, ciano-, nitro- vagy formilcsoporttal szubsztituált lehet; és/vagy

a fenil-gyűrű, a naftil-gyűrű és az 5- vagy 6- tagú aromás gyűrű C₁₋₆-alkil-, C₁₋₆-alkoxil-, hidroxil-C₁₋₆-alkil-, C₁₋₆-alkoxil-



C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -alkoxi- C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -alkil-karbonil-,
 C_{1-6} -alkil-tio-, C_{1-6} -alkil-szulfinil-, C_{1-6} -alkil-szulfonil-,
 mono- C_{1-6} -alkil-amino-, di(C_{1-6} -alkil)-amino-, C_{1-6} -alkil-
 -karbonil-amino-, C_{1-6} -alkil-karbonil-(C_{1-6} -alkil)-amino-,
 C_{2-6} -alkenil-, C_{3-6} -alkenil-oxi-, hidroxi- C_{3-6} -alkenil-, C_{1-6} -
 -alkoxi- C_{2-6} -alkenil-, C_{1-6} -alkoxi- C_{3-6} -alkenil-oxi-, C_{2-6} -alkenil-
 -karbonil-, C_{2-6} -alkenil-tio-, C_{2-6} -alkenil-szulfinil-,
 C_{2-6} -alkenil-szulfonil-, mono- vagy di(C_{2-6} -alkenil)-amino-,
 C_{1-6} -alkil-(C_{3-6} -alkenil)-amino-, C_{2-6} -alkenil-karbonil-amino-,
 C_{2-6} -alkenil-karbonil-(C_{1-6} -alkil)-amino-, C_{2-6} -alkinil-, C_{3-6} -
 -alkinil-oxi-, hidroxi- C_{3-6} -alkinil-, C_{1-6} -alkoxi- C_{3-6} -alkinil-,
 C_{1-6} -alkoxi- C_{4-6} -alkinil-oxi-, C_{2-6} -alkinil-karbonil-, C_{2-6} -alkinil-
 -tio-, C_{2-6} -alkinil-szulfinil-, C_{2-6} -alkinil-szulfonil-, mono-
 vagy di(C_{3-6} -alkinil)-amino-, C_{1-6} -alkil-(C_{3-6} -alkinil)-amino-,
 C_{2-6} -alkinil-karbonil-amino- vagy C_{2-6} -alkinil-karbonil-
 -(C_{1-6} -alkil)-aminocsoporttal szubsztituált lehet; és/vagy
 a fenil-gyűrű, a naftil-gyűrű és a 5- vagy 6-tagú aromás gyűrű
 szubsztituált lehet halogénatommal szubsztituált C_{1-6} -alkil-,
 C_{1-6} -alkoxi-, hidroxi- C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -alkoxi- C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -
 -alkoxi- C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -alkil-karbonil-, C_{1-6} -alkil-tio-, C_{1-6} -
 -alkil-szulfinil-, C_{1-6} -alkil-szulfonil-, mono- C_{1-6} -alkil-amino-,
 di(C_{1-6} -alkil)-amino-, C_{1-6} -alkil-karbonil-amino-, C_{1-6} -alkil-
 -karbonil-(C_{1-6} -alkil)-amino-, C_{2-6} -alkenil-, C_{3-6} -alkenil-oxi-,
 hidroxi- C_{3-6} -alkenil-, C_{1-6} -alkoxi- C_{2-6} -alkenil-, C_{1-6} -alkoxi- C_{3-6} -
 -alkenil-oxi-, C_{2-6} -alkenil-karbonil-, C_{2-6} -alkenil-tio-, C_{2-6} -
 -alkenil-szulfinil-, C_{2-6} -alkenil-szulfonil-, mono- vagy di(C_{2-6} -
 -alkenil)-amino-, C_{1-6} -alkil-(C_{3-6} -alkenil)-amino-, C_{2-6} -alkenil-



-karbonil-amino-, C_{2-6} -alkenil-karbonil- $(C_{1-6}$ -alkil)-amino-, C_{2-6} -alkinil-, C_{3-6} -alkinil-oxi-, hidroxil- C_{3-6} -alkinil-, C_{1-6} -alkoxi- C_{3-6} -alkinil-, C_{1-6} -alkoxi- C_{4-6} -alkinil-oxi-, C_{2-6} -alkinil-karbonil-, C_{2-6} -alkinil-tio-, C_{2-6} -alkinil-szulfinil-, C_{2-6} -alkinil-szulfonyl-, mono- vagy di(C_{3-6} -alkinil)-amino-, C_{1-6} -alkil- $(C_{3-6}$ -alkinil)-amino-, C_{2-6} -alkinil-karbonil-amino- vagy C_{2-6} -alkinil-karbonil- $(C_{1-6}$ -alkil)-aminocsoporttal; és/vagy

a fenil-gyűrű, a naftil-gyűrű és az 5- vagy 6-tagú aromás gyűrű $-COOR_{50}$, $-CONR_{51}$, $-SO_2NR_{53}R_{54}$ vagy $-SO_2OR_{55}$ általános képletű csoporttal szubsztituált lehet, amelyben R_{50} , R_{51} , R_{52} , R_{53} , R_{54} és R_{55} jelentése egymástól függetlenül C_{1-6} -alkil-, C_{2-6} -alkenil- vagy C_{3-6} -alkinilcsoport vagy halogénatommal, hidroxil-, alkoxil-, merkaptol-, amino-, ciano-, nitro-, alkil-tio-, alkil-szulfinil- vagy alkil-szulfonylcsoporttal szubsztituált C_{1-6} -alkil-, C_{2-6} -alkenil- vagy C_{3-6} -alkinilcsoport; és n jelentése 0, 1 vagy 2.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, melyben R_0 jelentése egymástól függetlenül halogénatom, C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -halo-alkil-, hidroxil-, C_{1-6} -alkoxil-, nitro-, amino-, C_{1-6} -alkil-amino-, di(C_{1-6} -alkil)-amino-, C_{1-6} -alkil-karbonil-amino-, C_{1-6} -alkil-szulfonyl-amino-, C_{1-6} -alkil-amino-szulfonyl-, C_{1-4} -alkil-karbonil-, C_{1-6} -alkoxil-karbonil- vagy karboxilcsoport; és R_1 , R_2 , és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, C_{1-6} -alkil-, C_{2-6} -alkenil-, C_{2-6} -alkinil-, C_{3-6} -cikloalkil-, C_{1-6} -halo-alkil-, C_{2-6} -halo-alkenil-, C_{2-6} -halo-alkinil-, C_{3-6} -halo-cikloalkil-, C_{1-6} -alkoxil- C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -alkil-tio- C_{1-6} -alkil-, ciano-, C_{1-4} -alkil-karbonil-, C_{1-6} -alkoxil-karbonil-, hidroxil-,



C_{1-10} -alkoxi-, C_{3-6} -alkenil-oxi-, C_{3-6} -alkinil-oxi-, C_{1-6} -halo-alkoxi-, C_{3-6} -halo-alkenil-oxi-, C_{1-6} -alkoxi- C_{1-6} -alkoxi-, merkapto-, C_{1-6} -alkil-tio-, C_{1-6} -halo-alkil-tio-, C_{1-6} -alkil-szulfinil-, C_{1-6} -alkil-szulfonil-, nitro-, amino-, C_{1-4} -alkil-amino- vagy di(C_{1-4} -alkil)-amino-csoport.

3. A 2. igénypont szerinti vegyület, melyben R_1 , R_2 , és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, C_{1-4} -alkil-, C_{1-4} -halo-alkil-, C_{2-4} -alkenil-, C_{2-4} -halo-alkenil-, C_{2-4} -alkinil-, C_{3-6} -cikloalkil-, C_{1-4} -alkil-karbonil-, C_{1-6} -alkoxi-karbonil-, hidroxil-, C_{1-4} -alkoxi-, C_3 - vagy C_4 -alkenil-oxi-, C_3 - vagy C_4 -alkinil-oxi-, C_{1-4} -halo-alkoxi-, nitro- vagy aminocsoport.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyület, melyben R_1 jelentése C_{2-6} -alkilcsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyület, melyben n jelentése 0.

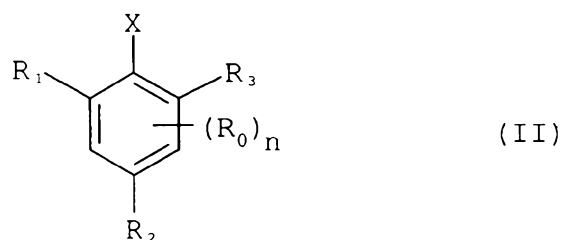
6. Az 5. igénypont szerinti vegyület, melyben R_1 jelentése C_{2-4} -alkil-, C_{1-4} -alkoxi-, C_{2-4} -alkinil- vagy C_{3-6} -cikloalkil- és R_3 jelentése C_{1-4} -alkil-, C_{1-4} -alkoxi-, C_{2-4} -alkinil- vagy C_{3-6} -cikloalkilcsoport.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyület, melyben R_1 jelentése C_{2-4} -alkinilcsoport.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyület, melyben R_1 és R_3 jelentése egymástól függetlenül C_{2-4} -alkil-, C_{2-4} -alkinil-, C_{1-10} -alkoxi- vagy C_{3-6} -cikloalkilcsoport.

9. A 8. igénypont szerinti vegyület, melyben R_1 jelentése C_{2-6} -alkil- és R_3 jelentése C_{2-6} -alkil-, C_{2-6} -alkinil- vagy C_{1-10} -alkoxicssoport.

10. Eljárás egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet malonsav-dinitril-anionnal inert oldószerben és palládium katalizátor jelenlétében reagáltatunk,



mely képletben R_0 , R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése az (I) általános képletben megadottakkal azonos és X jelentése egy kilépő csoport.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű vegyület X kilépő csoportjának jelentése halogénatom, $R_{10}S(O)_2O$ -csoport (melyben R_{10} jelentése metil-, halo-metil-, $n-C_4F_9$ -, fenil- vagy halogénatommal, metil- vagy halo-metilcsoporttal mono-, di- vagy triszubsztituált fenilcsoport) vagy mono-, di- vagy triaril-metoxics csoport.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy X jelentése klór-, bróm-, jódatom, $CF_3S(O)_2O$ -(triflát), $CF_3(CF_2)_3S(O)_2O$ -(nonaflát)-, p -tolil- $S(O)_2O$ -(tozilát)-, $(C_6H_5)_2CHO$ -, $(CH_3-C_6H_4)_2CHO$ -, $(C_6H_5)_3CO$ -(tritol)- vagy $(CH_3-C_6H_4)_3CO$ -csoport.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom.

14. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy palládium-katalizátorként palládium(II) vagy palládium(0)-komplexeket alkalmazunk.



15. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy palládium-katalizátorként palládium(II)-dihalid, palládium(II)-acetát, palládium(II)-szulfát, bisz-(trifenil-foszfin)-palládium(II)-diklorid, bisz-(triciklopentil-foszfin)-palládium(II)-diklorid, bisz-(dibenzilidén-aceton)-palládium(0) vagy tetrakis-(trifenil-foszfin)-palládium(0) katalizátorokat alkalmazunk.

16. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a palládium katalizátort in situ állítjuk elő palládium(II) vagy palládium(0) vegyületekből a kívánt liganddal való komplexképzéssel.

17. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a palládium-katalizátort 0,001-50 mol%, előnyösen 0,01-10 mol% és még előnyösebben 0,1-3 mol% mennyiségben alkalmazzuk a (II) általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

18. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy oldószerként alifás-, cikloalifás- vagy aromás szénhidrogént, alifás halogénezett szénhidrogént, nitrilt, étert, alkoholt, ketont, észtert vagy laktont, N-szubsztituált-laktámot, amidot, aciklusos-karbamidot, szulfoxidot vagy ezen oldószerek keverékét alkalmazzuk.

19. A 18. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy aromás szénhidrogént, egy étert vagy dimetil-szulfoxidot alkalmazunk.

20. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy bázisként trialkálifém-foszfátot, alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidridet, alkálifém- vagy alkáliföldfém-amidot vagy alkálifém-

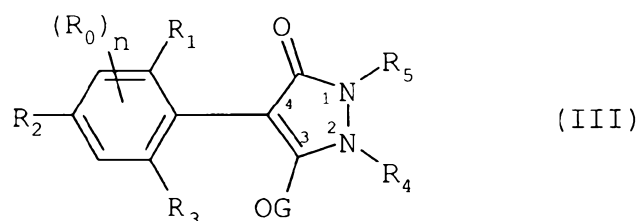
alkoholátot alkalmazunk.

21. A 20. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a bázist ekvivalens mennyiségben vagy 2-10 ekvivalens feleslegben alkalmazzuk a malonsav-dinitrilre vonatkoztatva.

22. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a malonsav-dinitril képzését 0-100°C hőmérsékleten, a malonsav-dinitril és (II) általános képletű vegyület közötti reakciót 30-250°C hőmérsékleten végezzük.

23. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a malonsav-dinitril és (II) általános képletű vegyület közötti reakciót megemelt, 1,1-10 bar nyomáson kivitelezünk.

24. Egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, mint intermedier alkalmazása (III) általános képletű szubsztituált 3-hidroxi-4-aril-5-oxo-pirazolin-származék előállításában,



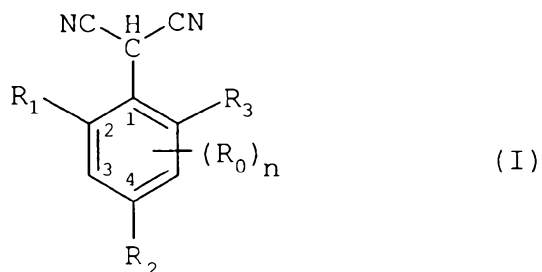
mely képletben R_0 , R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése az (I) általános képletben megadottakkal azonos, és R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, C_{1-12} -alkil-, C_{1-12} -haloalkil-, C_{2-8} -alkenil-, C_{2-8} -alkinil-, C_{1-10} -alkoxi- C_{1-8} -alkil-, poli- C_{1-10} -alkoxi- C_{1-8} -alkil-, C_{1-10} -alkil-tio- C_{1-8} -alkil-, C_{3-8} -cikloalkil-, C_{3-8} -halo-cikloalkilcsoport, 4-8-tagú heterociklus, fenil-, α - vagy β -



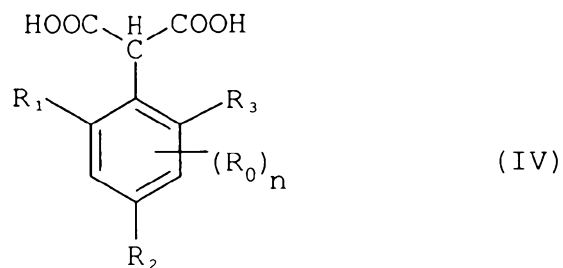
naftil-, fenil- C_{1-6} -alkil-, α - vagy β -naftil- C_{1-6} -alkil-, 5- vagy 6-tagú heteroaril- vagy 5- vagy 6-tagú heteroaril- C_{1-6} -alkilcsoport, melyben az aromás és heteroaromás gyűrűk halogén-atommal, C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -halo-alkil-, C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -halo-alkoxi-, nitro- vagy cianocsoporttal szubsztituáltak lehetnek, vagy

R_4 és R_5 a nitrogénatomokkal együtt, melyekhez kapcsolódnak, egy telített vagy telítetlen 5- vagy 8-tagú heterociklusos gyűrűt képeznek, amely 1) oxigén-, kénatommal vagy $-NR_7$ -csoporttal megszakítva lehet és/vagy halogénatommal, C_{1-10} -alkil-, C_{1-10} -halo-alkil-, hidroxil-, C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -alkoxi- C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -halo-alkoxi-, merkaptó-, C_{1-6} -alkil-tio-, C_{3-7} -cikloalkil-, heteroaril-, heteroaril- C_{1-6} -alkil-, fenil-, fenil- C_{1-6} -alkil- vagy benzil-oxi-csoporttal szubsztituált lehet, ahol a 3 utolsó szubsztituens fenil-gyűrűje emellett halogénatommal, C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -halo-alkil-, C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -halo-alkoxi- vagy nitro-csoporttal szubsztituált lehet; és/vagy 2) egy fuzionált vagy spiro-kötésű 2-6 szénatomos alkilén- vagy alkenilén-láncot tartalmazhat, mely adott esetben oxigén- vagy kénatommal megszakított lehet, vagy a telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrű legalább egyik gyűrűatomja áthidalja az alkilén- vagy alkenilén-láncot; R_7 jelentése hidrogénatom, C_{1-4} -alkil-, C_{1-6} -alkil-karbonil-, C_{1-6} -alkil-szulfonil-, C_{3-6} -alkenil- vagy C_{3-6} -alkinil-csoport; és G jelentése hidrogénatom, egy fémion ekvivalens vagy egy ammónium-, szulfónium- vagy foszfóniumion, azzal jellemezve, hogy

a) egy (I) általános képletű vegyület hidrolizálásával,



mely képletben R_0 , R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése a fent megadottakkal azonos, előállítunk egy (IV) általános képletű vegyületet,

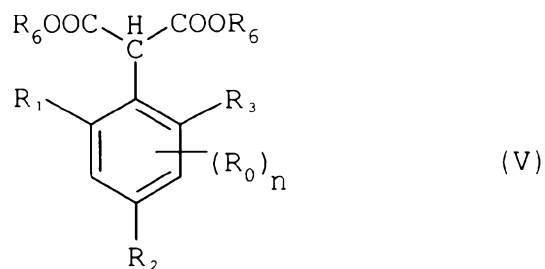


mely képletben R_0 , R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése a fenti, ezt követően önmagában ismert módon

a₁) a (IV) általános képletű vegyületet (VII) általános képletű alkohollal észterifikáljuk,

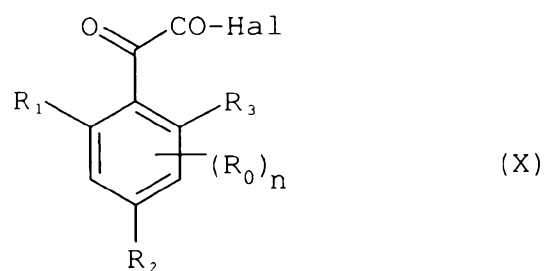


mely képletben R_6 jelentése C_{1-6} -alkil-, C_{1-6} -haloalkil- vagy benzilcsoport, és így egy (V) általános képletű aril-malonsav-észtert kapunk,



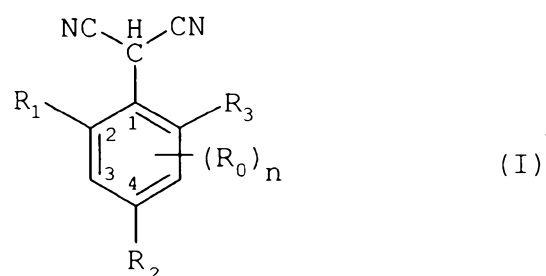
mely képletben R_0 , R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése a fentiekben megadott, vagy

a₂) a (IV) általános képletű vegyületet egy halidsavval (X) általános képletű halo-karbonil-keténné konvertáljuk,



mely képletben R_0 , R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése a fentiekben megadott és Hal jelentése halogénatom; vagy

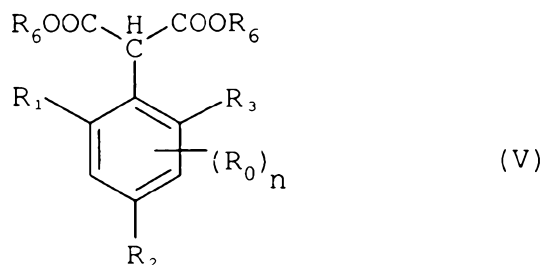
b) az (I) általános képletű vegyületet,



mely képletben R_0 , R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése a fentiekben megadott, közvetlenül egy (VII) általános képletű vegyülettel,

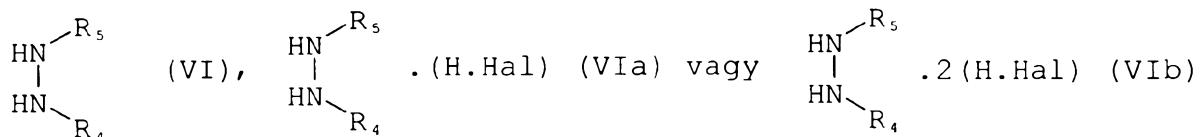


mely képletben R_6 jelentése a fentiekben megadott, alkoholízisnek vetjük alá és így egy (V) általános képletű vegyülethez jutunk,



mely képletben R_0 , R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése a fentiekben megadott;

ezt követően a fenti eljárásokkal kapott (V) vagy (X) általános képletű vegyületet inert szerves oldószerben, adott esetben bázis jelenlétében egy (VI), (VIa) vagy (VIb) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk,



mely képletekben R_4 és R_5 jelentése a fent megadottakkal azonos és H.Hal jelentése halidsav;



majd az így-kapott (III) általános képletű vegyületet, melyben G jelentése fémion ekvivalens vagy ammónium-kation, adott esetben a vegyület megfelelő só formájává alakítjuk, melyben G jelentése szulfónium- vagy foszfónium-kation, vagy Brönsted-savval történő kezeléssel átalakítjuk azon megfelelő vegyületté, amelyben G jelentése hidrogénatom.

+ Dr. Rajt. 02.05/27

02.05/27

02.05/27

A meghatalmazott

Somlai Mária

szabadalmi ügyvivő

az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda tagja

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099