

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991655 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.01.29(22) Дата подачи заявки
2018.01.12

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A01N 43/52 (2006.01)
A01N 43/54 (2006.01)
A01N 43/713 (2006.01)
A01N 43/76 (2006.01)
A01N 43/80 (2006.01)
A01N 43/84 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)

(54) ТИОБЕНЗОИМИДАЗОЛЫ В КАЧЕСТВЕ ФУНГИЦИДОВ

(31) 1700587.7

(32) 2017.01.13

(33) GB

(86) PCT/GB2018/050077

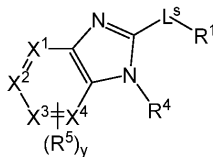
(87) WO 2018/130838 2018.07.19

(71) Заявитель:
РЕДАГ КРОП ПРОТЕКШЕН ЛТД
(GB)

(72) Изобретатель:
Урх Кристофер Джон, Батлин Роджер
Джон, Кристоу Стефания, Бут Ребекка
Кэтрин (GB)

(74) Представитель:
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Гизатуллин Ш.Ф., Лебедев В.В.,
Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,
Глухарёва А.О., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) Настоящее изобретение относится к 2-тиобензимидазолам формулы (I), которые имеют применение в области сельского хозяйства в качестве фунгицидов.



A1

201991655

201991655

A1

ТИОБЕНЗОИМИДАЗОЛЫ В КАЧЕСТВЕ ФУНГИЦИДОВ

Настоящее изобретение относится к 2-тиобензимидазолам и родственным соединениям, которые имеют применение в области сельского хозяйства в качестве фунгицидов.

С учетом глобального увеличения потребности в продовольствии на международном уровне существует потребность в новых средствах для обработки с целью снижения потерь продовольственных сельскохозяйственных культур от болезней, насекомых и сорняков. В мировом масштабе более 40% культур теряют до сбора и 10% после сбора. На самом деле потери возросли с середины 1990-х годов.

Новой угрозой, вносящей вклад в это, является появление организмов, устойчивых к химическим средствам, например, устойчивые к глифосату сорняки в США и устойчивые к стробилурину штаммы гриба вида из рода септория.

Недавнее исследование также говорит о том, что географическая распространенность многих вредителей сельскохозяйственных культур и заболеваний растет, вероятно, в результате глобального потепления.

В международных заявках WO2012/136581, WO2016/055802 и WO2017/178819 представлен ряд тетразол-содержащих соединений, которые зарекомендовали себя активными как фунгициды.

Цель определенных вариантов осуществления настоящего изобретения заключается в обеспечении пестицидов (например, фунгицидов), которые проявляют активность или неселективно, т.е. активность широкого спектра, или которые проявляют активность специфически в отношении выбранных организмов-мишеней.

Цель определенных вариантов осуществления настоящего изобретения заключается в обеспечении соединений, которые являются менее стойкими в окружающей среде после применения, чем соединения из уровня техники. В качестве альтернативы или дополнения, соединения согласно настоящему изобретению могут быть менее склонными к бионакоплению при попадании в пищевую цепь, чем соединения из предшествующего уровня техники.

Еще одна цель определенных вариантов осуществления согласно настоящему изобретению заключается в обеспечении соединений, которые являются менее вредными для людей, чем соединения из предшествующего уровня техники.

В качестве альтернативы или дополнения, соединения согласно настоящему изобретению могут быть менее вредными, чем соединения из предшествующего уровня

техники в отношении одной или нескольких из следующих групп: амфибии, рыбы, млекопитающие (в том числе одомашненные животные, такие как собаки, кошки, коровы, овцы, свиньи, козы и т.д.), рептилии, птицы и полезные беспозвоночные (например, пчелы и другие насекомые или черви), полезные нематоды, полезные грибы и азотфиксирующие бактерии.

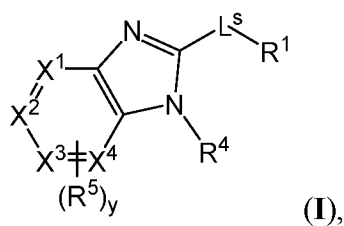
Определенные соединения согласно настоящему изобретению могут быть столь же активными или более активными, чем соединения из предшествующего уровня техники. Они могут характеризоваться активностью в отношении организмов, у которых развилась устойчивость к соединениям из предшествующего уровня техники. Тем не менее, определенные варианты осуществления настоящего изобретения также могут относиться к соединениям, которые характеризуются более низким уровнем активности в сравнении с соединениями из предшествующего уровня техники. Эти соединения с более низкой активностью все еще являются эффективными в качестве фунгицидов, но могут обладать другими преимуществами в сравнении с существующими соединениями, такими как, например, уменьшенное воздействие на окружающую среду.

Определенные соединения согласно настоящему изобретению могут являться более селективными, чем соединения из предшествующего уровня техники, т.е. они могут характеризоваться лучшей, подобной или даже немного более низкой активностью, чем соединения из предшествующего уровня техники в отношении целевого вида, но характеризуются значительно более низкой активностью в отношении нецелевого вида (например, сельскохозяйственных культур, защиту которых обеспечивают).

Определенными вариантами осуществления согласно настоящему изобретению предполагаются соединения, которые достигают одной или нескольких из вышеуказанных целей. Соединения могут быть активными сами по себе, или они могут метаболизироваться или реагировать в водной среде с получением на выходе активного соединения.

Краткое описание настоящего изобретения

Согласно первому аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



где $-L^S$ - независимо представляет собой $-(CR^2R^3)_n-S-C(R^2R^3)_n-$;

где X^1 , X^2 , X^3 и X^4 каждый выбран из углерода и азота; где не более трех X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой азот;

R^1 независимо выбран из $C(O)OR^6$, $C(O)NR^7R^8$, 5-, 6-, 9- или 10-членной гетероарильной группы, причем указанная гетероарильная группа необязательно замещена одной R^9 группой и/или от 1 до 5 R^{10} групп;

R^2 и R^3 каждый независимо выбран из H, F, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила; или R^2 и R^3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_5 -циклоалкильную группу;

R^4 независимо выбран из 5- или 6-членного гетероарила, необязательно дополнительно замещенного от 1 до 4 R^{11} группами;

R^5 , R^{10} и R^{11} каждый независимо в каждом случае выбран из: галогена, нитро, циано, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NR^{12}CONR^{12}R^{12}$, $NR^{12}CO_2R^{12}$, OR^{12a} , SR^{12} , $S(O)R^{12}$, $OS(O)_2R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)_2NR^{12}R^{12}$, CO_2R^{12} , $C(O)R^{12}$, $CONR^{12}R^{12}$, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, C_1 - C_6 -галогеналкила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и $-O-C_1-C_4$ -галогеналкила;

R^6 и R^7 каждый независимо выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_3 - C_6 -алкенила, C_3 - C_6 -алкинила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{14} ; где R^{14} независимо выбран из: C_3 - C_6 -циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила и $-O-C_1-C_4$ -алкила;

R^8 , R^{12} , R^{15} , R^{18} и R^{22} каждый независимо в каждом случае выбран из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

или R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

или где две R^{12} группы присоединены к тому же атому азота, две R^{12} группы вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^9 представляет собой $NR^{15}R^{16}$;

R^{12a} независимо в каждом случае выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила

и C₃-C₆-циклоалкила;

R¹³ независимо в каждом случае выбран из H, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₆-алкила, C(O)-C₁-C₆-алкила, C(O)O-C₁-C₆-алкила и S(O)₂-C₁-C₆-алкила;

или R¹³ и R¹² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R¹⁶ независимо выбран из: H, C₁-C₆-алкила, C₃-C₇-циклоалкила, C₁-C₄-алкилен-R^{16a}, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-, 6-, 9- или 10-членного гетероарила, C(S)-L¹-R¹⁷ и C(O)-L¹-R¹⁷;

R^{16a} независимо выбран из: C₃-C₆-циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, -O-C₀-C₃-алкилен-C₃-C₆-циклоалкила и -O-C₁-C₄-алкила;

-L¹- отсутствует или независимо выбран из -O-, -S- и -NR¹⁸-;

R¹⁷ независимо выбран из C₁-C₈-алкила, C₁-C₈-галогеналкила, C₃-C₈-алкенила, C₃-C₈-алкинила, C₀-C₃-алкилен-R¹⁹ и -CR²⁰R²⁰L²R²¹;

-L²- независимо выбран из -O-, -S- и -NR²²-;

R²⁰ независимо в каждом случае выбран из F, H и C₁-C₄-алкила;

R²¹ независимо выбран из H, C₁-C₈-алкила, C₁-C₈-галогеналкила, C₂-C₈-алкенила, C₂-C₈-алкинила и C₀-C₃-алкилен-R²³;

R¹⁹ и R²³ каждый независимо в каждом случае выбран из C₃-C₆-циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и фенила;

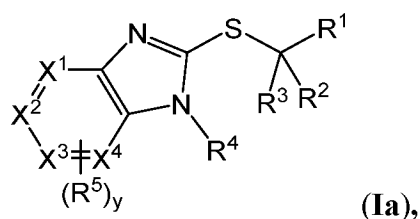
у представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 и 4;

n независимо в каждом случае представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

причем, если любая R¹-R²³ группа представляет собой или образует часть алкильной, алкенильной, алкинильной, галогеналкильной, циклоалкильной, гетероциклоалкильной, фенильной или гетероарильной группы, такая алкильная, галогеналкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена, где это химически возможно, 1-5 заместителями, где каждый независимо в каждом случае выбран из: оксо, =NR^a, =NOR^a, галогена, нитро, циано, NR^aR^b, NR^aS(O)₂R^a, NR^aC(O)R^a, NR^aCONR^aR^a, NR^aCO₂R^a, OR^a, SR^a, S(O)R^a, S(O)₂R^a, S(O)₂NR^aR^a, CO₂R^a, C(O)R^a, CONR^aR^a, C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, C₂-C₄-алкинила и C₁-C₄-галогеналкила; где R^a независимо в каждом случае выбран из H и C₁-C₄ алкила; и R^b независимо в каждом случае выбран из H, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₄-алкила, C(O)-C₁-C₄-алкила и S(O)₂-C₁-C₄-алкила;

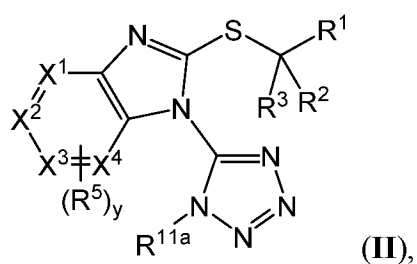
или его агрономически приемлемой соли или N-оксиду.

Согласно варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):



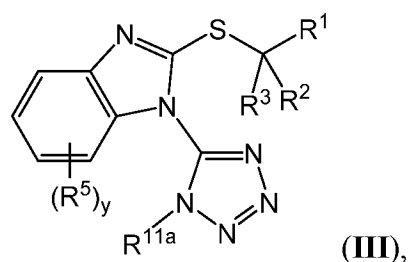
где X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и y описаны выше для соединений формулы (I).

Согласно варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II):



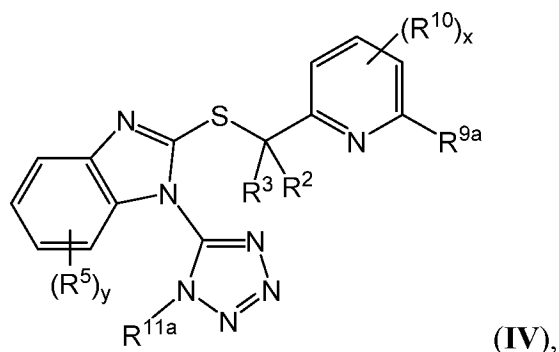
где X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и y описаны выше для соединений формулы (I); и где R^{11a} независимо выбран из: H, C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -алкенила, C_3 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила. R^{11a} может быть выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила и C_3 - C_6 -циклоалкила.

Согласно варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III):



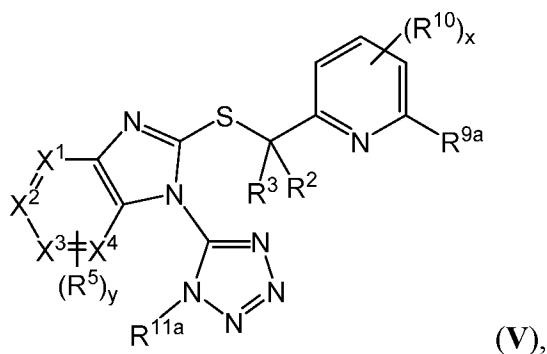
где R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и y описаны выше для соединений формулы (I); и где R^{11a} независимо выбран из: H, C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -алкенила, C_3 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила. R^{11a} может быть выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила и C_3 - C_6 -циклоалкила.

Согласно варианту осуществления соединение формулы **I** представляет собой соединение формулы **(IV)**:



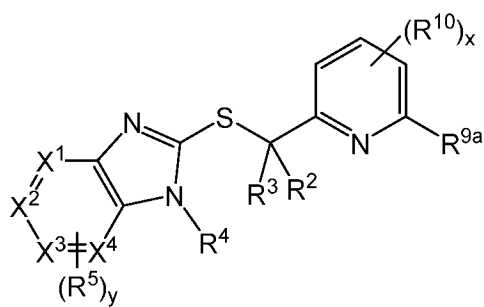
где R^2 , R^3 , R^5 , R^{10} и y описаны выше для соединений формулы **(I)**; и где R^{9a} или отсутствует или представляет собой $NR^{15}R^{16}$; и где R^{11a} независимо выбран из: H, C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -алкенила, C_3 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила; и x представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1, 2, 3 и 4. R^{11a} может быть выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -алкенила, C_3 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила.

Согласно варианту осуществления соединение формулы **(I)** представляет собой соединение формулы **(V)**:



где X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{10} и y описаны выше для соединений формулы **(I)**; и где R^{9a} или отсутствует или представляет собой $NR^{15}R^{16}$; и где R^{11a} независимо выбран из: H, C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -алкенила, C_3 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила; и x представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1, 2, 3 и 4. R^{11a} может быть выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -алкенила, C_3 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила.

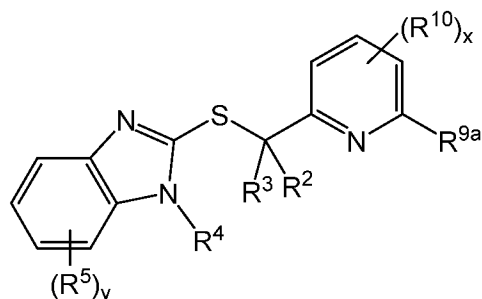
Согласно варианту осуществления соединение формулы **(I)** представляет собой соединение формулы **(VI)**:



(VI),

где X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} и y описаны выше для соединений формулы (I); и где R^{9a} или отсутствует или представляет собой $NR^{15}R^{16}$; и x представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1, 2, 3 и 4.

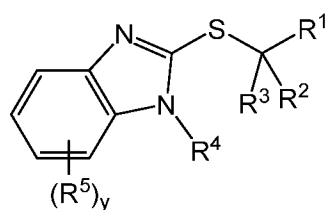
Согласно варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (VII):



(VII),

где R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} и y описаны выше для соединений формулы (I); где R^{9a} или отсутствует или представляет собой $NR^{15}R^{16}$; и где x представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1, 2, 3 и 4.

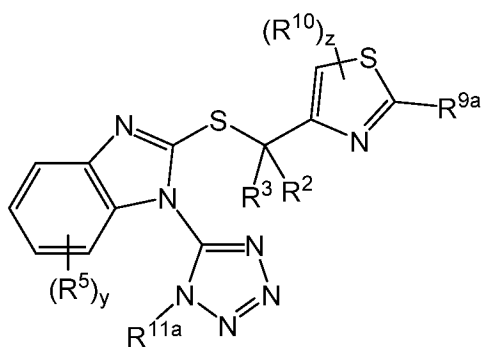
Согласно варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (VIII):



(VIII),

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и y описаны выше для соединений формулы (I).

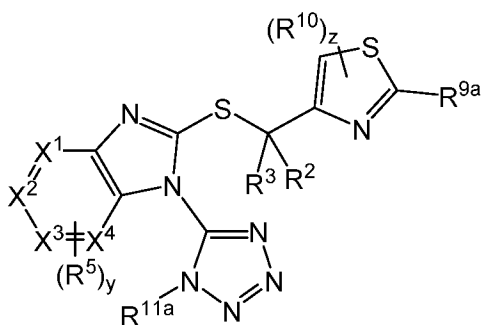
Согласно варианту осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы (IX):



(IX),

где R^2 , R^3 , R^5 , R^{10} и y описаны выше для соединений формулы (I); и где R^{9a} или отсутствует или представляет собой $NR^{15}R^{16}$; и где R^{11a} независимо выбран из: H, C₁-C₄-алкила, C₃-C₄-алкенила, C₃-C₄-алкинила, фенила, C₃-C₆-циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C₁-C₄-галогеналкила; и z представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1 и 2. R^{11a} может быть выбран из C₁-C₄-алкила, C₃-C₄-алкенила, C₃-C₄-алкинила, фенила, C₃-C₆-циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C₁-C₄-галогеналкила.

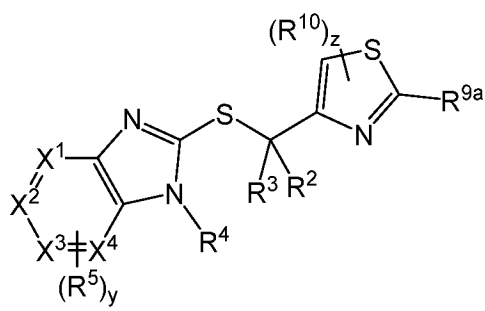
Согласно варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (X):



(X),

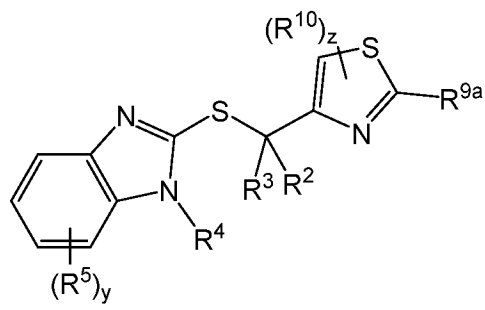
где X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{10} и y описаны выше для соединений формулы (I); и где R^{9a} или отсутствует или представляет собой $NR^{15}R^{16}$; и где R^{11a} независимо выбран из: H, C₁-C₄-алкила, C₃-C₄-алкенила, C₃-C₄-алкинила, фенила, C₃-C₆-циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C₁-C₄-галогеналкила; и z представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1 и 2. R^{11a} может быть выбран из C₁-C₄-алкила, C₃-C₄-алкенила, C₃-C₄-алкинила, фенила, C₃-C₆-циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C₁-C₄-галогеналкила.

Согласно варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (XI):



где X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} и y описаны выше для соединений формулы (I); и где R^{9a} или отсутствует или представляет собой $NR^{15}R^{16}$; и z представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1 и 2.

Согласно варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (XII):



где R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} и y описаны выше для соединений формулы (I); где R^{9a} или отсутствует или представляет собой $NR^{15}R^{16}$; и где z представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1 и 2.

Во избежание сомнений, если R^{9a} отсутствует, атом углерода, к которому R^{9a} показан как присоединенный, может быть замещен R^{10} группой. Таким образом, в определенных формулах выше, если R^{9a} отсутствует, химически возможно для x быть 4. Аналогичным образом, в определенных формулах выше, если R^{9a} отсутствует, химически возможно для z быть 2.

Следующие варианты осуществления применимы к соединениям любой из формул (I)-(XII). Такие варианты осуществления являются независимыми и взаимозаменяемыми. Любой вариант осуществления может быть объединен с любым другим вариантом осуществления, где это химически допустимо. Другими словами, любой из признаков, описанный в следующих вариантах осуществления, может быть (где это химически допустимо) объединен с признаками, описанными в одном или нескольких других вариантах осуществления. В частности, если соединение приведено в качестве примера или проиллюстрировано в настоящем описании, любые два или несколько изложенных ниже вариантов осуществления, выраженные на любом уровне

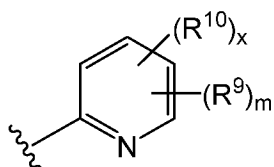
применимости, которые охватывают такое соединение, могут быть объединены с получением дополнительного варианта осуществления, который образует часть настоящего раскрытия.

$-L^s$ - может быть $-S-$. $-L^s$ - может быть $-(CR^2R^3)-S-$. $-L^s$ - может быть $-S-(CR^2R^3)-$, например, $-S-CH_2-$.

X^1 может быть азотом. X^1 может быть углеродом. X^2 может быть азотом. X^2 может быть углеродом. X^3 может быть азотом. X^3 может быть углеродом. X^4 может быть азотом. X^4 может быть углеродом. Может быть отмечено, что не более чем два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой азот. Может быть отмечено, что не более чем один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой азот. Может быть, что один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой азот. Может быть, что каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой углерод.

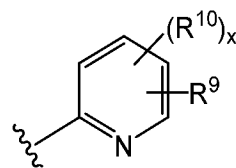
R^1 может быть 5- или 6-членной гетероарильной группой. R^1 может быть 5- или 6-членной гетероарильной группой, содержащей атом азота в кольце рядом с атомом углерода, через который R^1 соединен с остатком молекулы. Если такая R^1 группа замещена R^9 группой, такая R^9 группа может быть соединена с R^1 группой при атоме углерода, находящимся рядом с атомом азота, который находится рядом с углеродом, через который R^1 соединен с остатком молекулы.

R^1 может быть 6-членной гетероарильной группой. Таким образом, R^1 может быть выбран из пиридина, пиримидина или пиазина. R^1 может быть 6-членной гетероарильной группой, содержащей атом азота в кольце рядом с атомом углерода, через который R^1 соединен с остатком молекулы. Согласно определенным примерам R^1 представляет собой пиридин. Таким образом, R^1 может быть 2-пиридином. R^1 может обладать структурой:



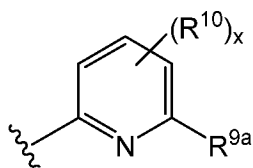
, где x представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 и 4, и m представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1. Может быть, что m

представляет собой 1. Таким образом, R^1 может обладать структурой:



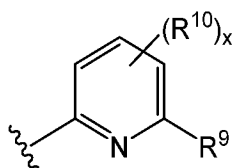
Согласно определенным вариантам осуществления R^1 характеризуется

структурой:

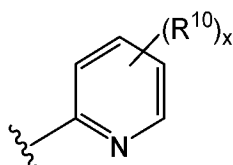


, где x представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 и 4; и R^{9a} или отсутствует или представляет собой $NR^{15}R^{16}$.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 характеризуется структурой:

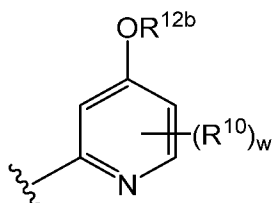


Тем не менее, может быть, что R^1 не замещен R^9 . Таким образом, R^1 может обладать структурой:



, где x представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 и 4.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 характеризуется структурой:



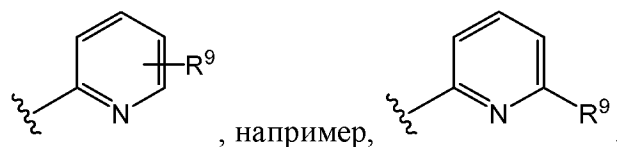
, где R^{12b} независимо выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила и C_3 - C_6 -циклоалкила; и w представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3. Может быть, что R^{12b} независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила и C_3 - C_6 -циклоалкила. Может быть, что R^{12b} независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила и C_1 - C_6 -галогеналкила.

w может быть целым числом от 0 до 2. w может быть целым числом от 1 до 3, например, от 1 до 2. w может быть 1.

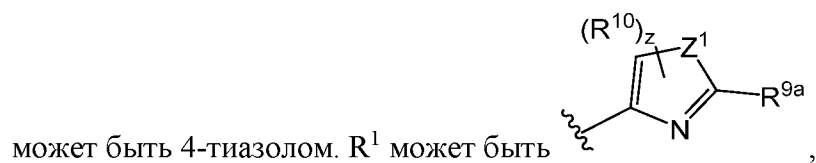
R^{10} независимо в каждом случае может быть выбран из галогена, нитро, циано, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NR^{12}CONR^{12}R^{12}$, $NR^{12}CO_2R^{12}$, OR^{12a} , SR^{12} , $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $OS(O)_2OR^{12}$, $S(O)_2NR^{12}R^{12}$, CO_2R^{12} , $C(O)R^{12}$, $CONR^{12}R^{12}$, C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -алкенила, C_3 - C_4 -алкинила и C_1 - C_4 -галогеналкила. R^{10} независимо в каждом случае может

быть выбран из галогена, циано, C₁-C₄-алкила, O-C₁-C₄-алкила и C₁-C₄-галогеналкила. R¹⁰ независимо в каждом случае может быть выбран из: галогена, циано, C₁-C₄-алкила, C₃-C₄-алкенила, C₃-C₄-алкинила, фенила, C₃-C₆-циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C₁-C₄-галогеналкила.

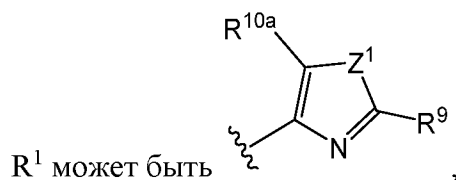
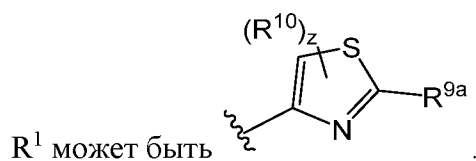
x может быть целым числом от 0 до 2. x может быть целым числом от 1 до 3, например, от 1 до 2. x может быть 1. x может быть 0. Таким образом, R¹ может быть



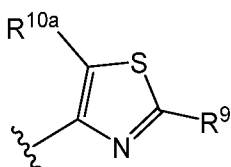
Альтернативно, R¹ может быть 5-членной гетероарильной группой. Таким образом, R¹ может быть выбран из оксазола, имидазола или тиазола. R¹ может быть выбран из оксазола и тиазола. Согласно определенным предпочтительным примерам R¹ представляет собой тиазол. R¹ может быть 5-членной гетероарильной группой, содержащей атом азота в кольце рядом с атомом углерода, через который R¹ соединен с остатком молекулы. Таким образом, R¹ может быть 4-тиазолом или 4-оксазолом. R¹



где Z¹ независимо выбран из O и S; R^{9a} или отсутствует, или представляет собой NR¹⁵R¹⁶; и где z представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1 и 2. Z¹ может быть O. Z¹ может быть S.

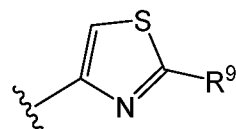


где Z¹ независимо выбран из O и S; R^{10a} независимо выбран из: H, галогена, нитро, циано, NR¹²R¹³, NR¹²S(O)₂R¹², NR¹²C(O)R¹², NR¹²CONR¹²R¹², NR¹²CO₂R¹², OR^{12a}, SR¹², S(O)R¹², OS(O)₂R¹², S(O)₂R¹², S(O)₂NR¹²R¹², CO₂R¹², C(O)R¹², CONR¹²R¹², C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, C₂-C₄-алкинила, фенила, C₃-C₆-циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C₁-C₄-галогеналкила. R¹ может быть



R^{10a} может быть независимо выбран из H, галогена, нитро, циано, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NR^{12}CONR^{12}R^{12}$, $NR^{12}CO_2R^{12}$, OR^{12a} , SR^{12} , $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $OS(O)_2OR^{12}$, $S(O)_2NR^{12}R^{12}$, CO_2R^{12} , $C(O)R^{12}$, $CONR^{12}R^{12}$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила и C_1 - C_4 -галогеналкила. R^{10a} может быть независимо выбран из: H, галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила. R^{10a} может быть независимо выбран из: H, галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3,6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила.

R^{10a} может быть R^{10} . R^{10a} таким образом может быть независимо выбран из: галогена, нитро, циано, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NR^{12}CONR^{12}R^{12}$, $NR^{12}CO_2R^{12}$, OR^{12a} , SR^{12} , $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)_2NR^{12}R^{12}$, CO_2R^{12} , $C(O)R^{12}$, $CONR^{12}R^{12}$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3,6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила. R^{10a} может быть независимо выбран из галогена, нитро, циано, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NR^{12}CONR^{12}R^{12}$, $NR^{12}CO_2R^{12}$, OR^{12a} , SR^{12} , $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)_2NR^{12}R^{12}$, CO_2R^{12} , $C(O)R^{12}$, $CONR^{12}R^{12}$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила и C_1 - C_4 -галогеналкила. R^{10a} может быть независимо выбран из: галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила. R^{10a} может быть независимо выбран из: галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3,6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила.



R^{10a} может быть H. Таким образом, R^1 может быть

Z может быть 0.

R^{9a} может быть $NR^{15}R^{16}$.

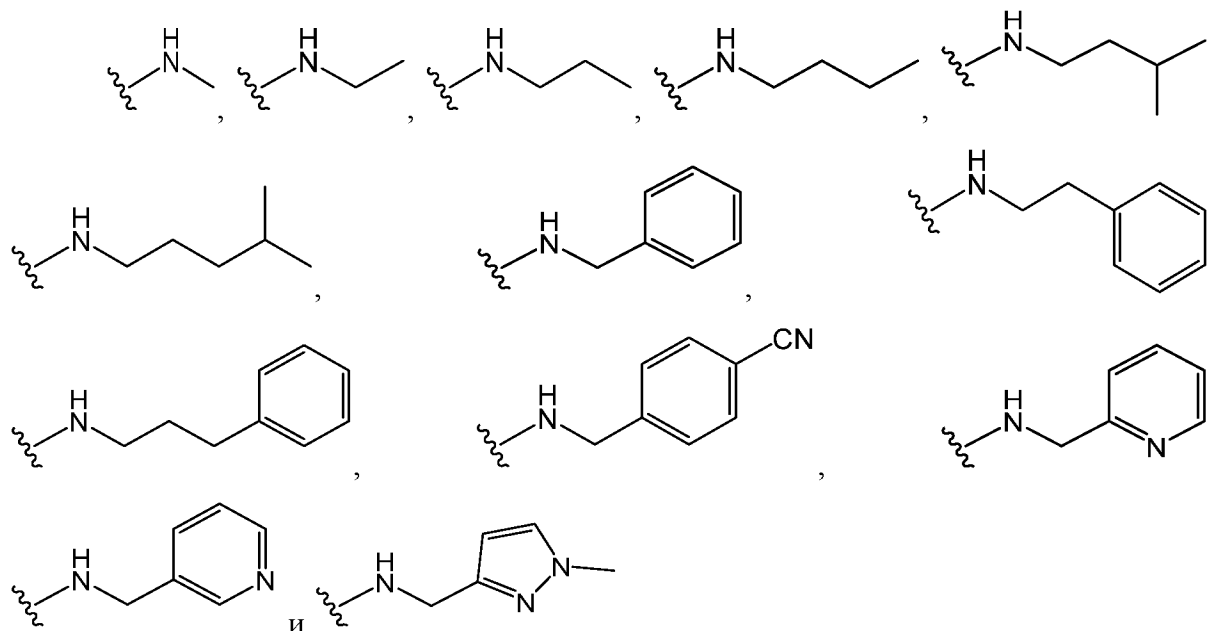
R^{15} может быть C_1 - C_4 -алкилом, например, Me или Et. Предпочтительно, однако, R^{15} представляет собой H.

R^{16} может быть независимо выбран из: H и C_1 - C_6 -алкила.

R^{16} может быть независимо выбран из: C_1 - C_6 -алкила и C_1 - C_4 -алкилен- R^{16a} . R^{16a} может быть независимо выбран из: C_3 - C_6 -циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного

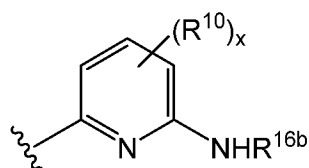
гетероарила. R^{16a} может быть независимо выбран из: C_3 - C_6 -циклоалкила и фенила. R^{16a} может быть 5- или 6-членным гетероарилом, например, 5- или 6-членной гетероарильной группой, содержащей по меньшей мере один атом азота в кольце.

Иллюстративные R^9 группы включают в себя:



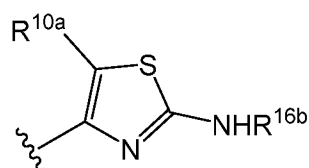
R^{16} может быть независимо выбран из 4-7-членного гетероциклоалкила и 5-, 6-, 9- или 10-членного гетероарила. R^{16} может быть независимо выбран из 4-7-членного гетероциклоалкила и 5- или 6-членного гетероарила.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 характеризуется структурой:



, где R^{16b} независимо выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_1 - C_4 -алкилен- R^{16a} , 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-, 6-, 9- или 10-членного гетероарила. R^{16b} может быть независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_1 - C_4 -алкилен- R^{16a} , 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-, 6-, 9- или 10-членного гетероарила.

R^1 может быть



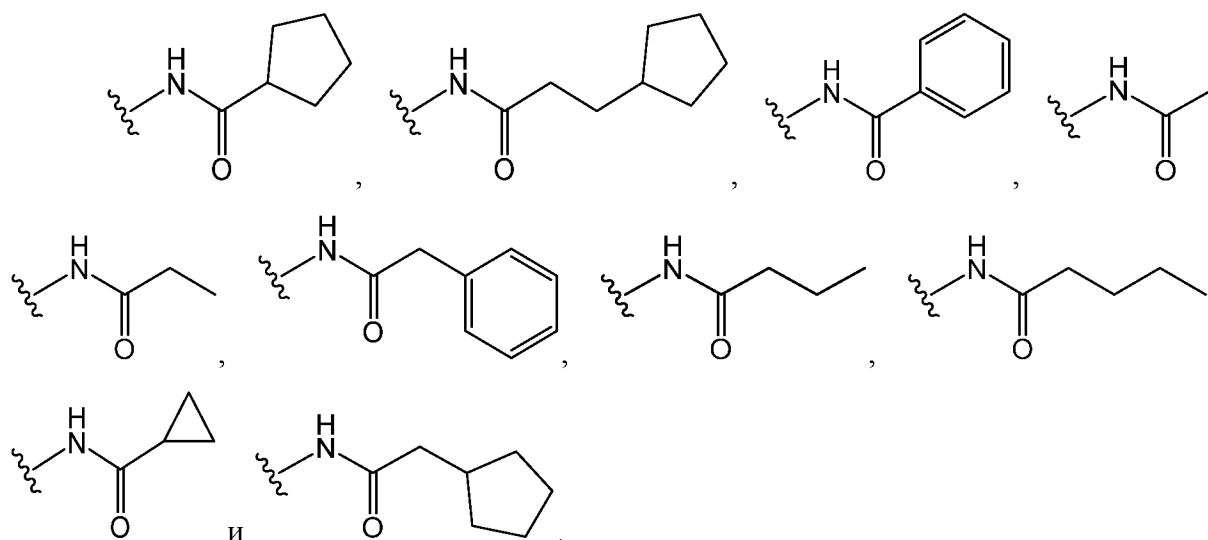
, где R^{16b} независимо выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_1 - C_4 -алкилен- R^{16a} , 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-, 6-, 9- или 10-

членного гетероарила. R^{16b} может быть независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_1 - C_4 -алкилен- R^{16a} , 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-, 6-, 9- или 10-членного гетероарила.

Предпочтительно, R^{16} выбран из $C(S)-L^1-R^{17}$ и $C(O)-L^1-R^{17}$. R^1 может быть $C(O)-L^1-R^{17}$.

$-L^1$ - может отсутствовать. Согласно таким вариантам осуществления R^{17} может быть независимо выбран из: C_1 - C_8 -алкила, C_2 - C_8 -алкенила, C_2 - C_8 -алкинила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{19} . R^{19} может быть выбран из C_3 - C_6 -циклоалкила и фенила. R^{19} может быть фенилом. R^{19} может быть C_3 - C_6 -циклоалкилом. R^{17} может быть независимо выбран из: C_1 - C_8 -алкила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{19} , где R^{19} выбран из фенила и C_3 - C_6 -циклоалкила. R^{17} может быть независимо выбран из: C_1 - C_8 -алкила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{19} , где R^{19} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил. Указанные R^{17} и R^{19} группы могут быть незамещенными.

Иллюстративные R^9 группы включают в себя:



$-L^1$ - может отсутствовать. Согласно таким вариантам осуществления R^{17} может быть независимо выбран из: 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и $-CR^{20}R^{20}L^2R^{21}$. R^{17} может быть независимо выбран из: 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила. R^{17} может быть $CR^{20}R^{20}L^2R^{21}$.

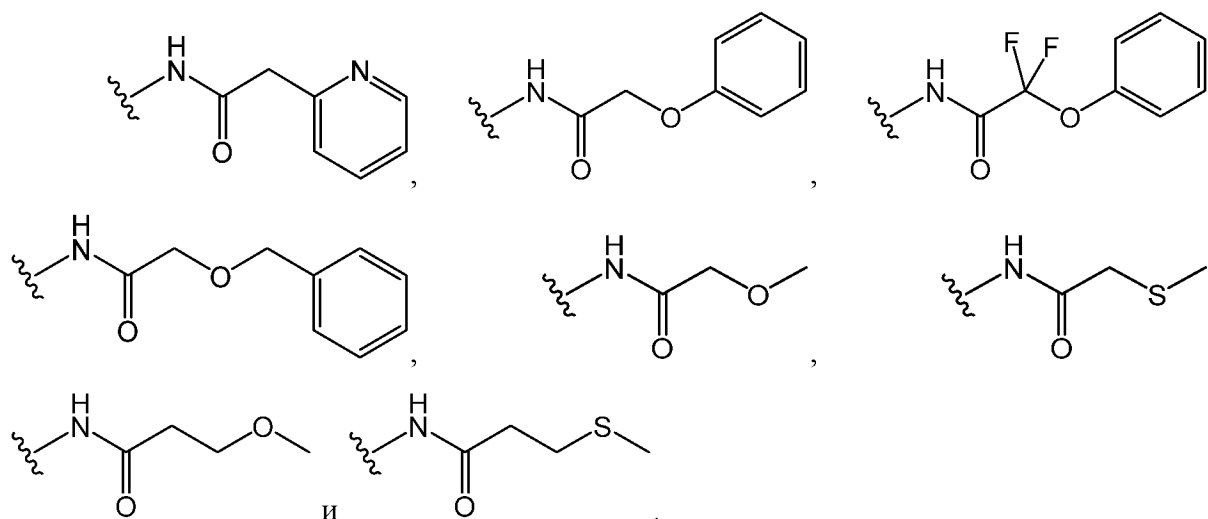
R^{20} предпочтительно во всех случаях независимо выбран из F, H и Me. R^{20} во всех случаях может быть независимо выбран из F и H. R^{20} во всех случаях может быть H. R^{20} во всех случаях может быть F.

$-L^2$ - может быть $-NR^{22}-$, например, NH. $-L^2$ - может быть $-S-$. $-L^2$ - может быть $-O-$.

R^{17} может быть $CR^{20}R^{20}OR^{21}$ или $CR^{20}R^{20}SR^{21}$, где R^{21} независимо выбран из C_1 -

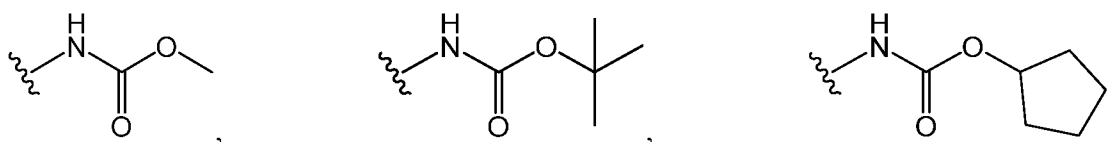
C_8 -алкила, C_1 - C_8 -галогеналкила, C_2 - C_8 -алкенила, C_2 - C_8 -алкинила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{23} , где R^{23} независимо в каждом случае выбран из C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и фенила. R^{21} может быть независимо выбран из: C_1 - C_8 -алкила, C_2 - C_8 -алкенила, C_2 - C_8 -алкинила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{23} . R^{23} может быть выбран из C_3 - C_6 -циклоалкила и фенила. R^{23} может быть фенилом. R^{23} может быть C_3 - C_6 -циклоалкилом. R^{21} может быть независимо выбран из: C_1 - C_8 -алкила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{23} , где R^{23} выбран из фенила и C_3 - C_6 -циклоалкила. Указанные R^{21} и R^{23} группы могут быть незамещенными. R^{17} может быть $CR^{21}R^{21}OR^{23}$, где R^{23} независимо выбран из: незамещенного C_1 - C_8 -алкила, незамещенного C_3 - C_6 -циклоалкила и незамещенного фенила.

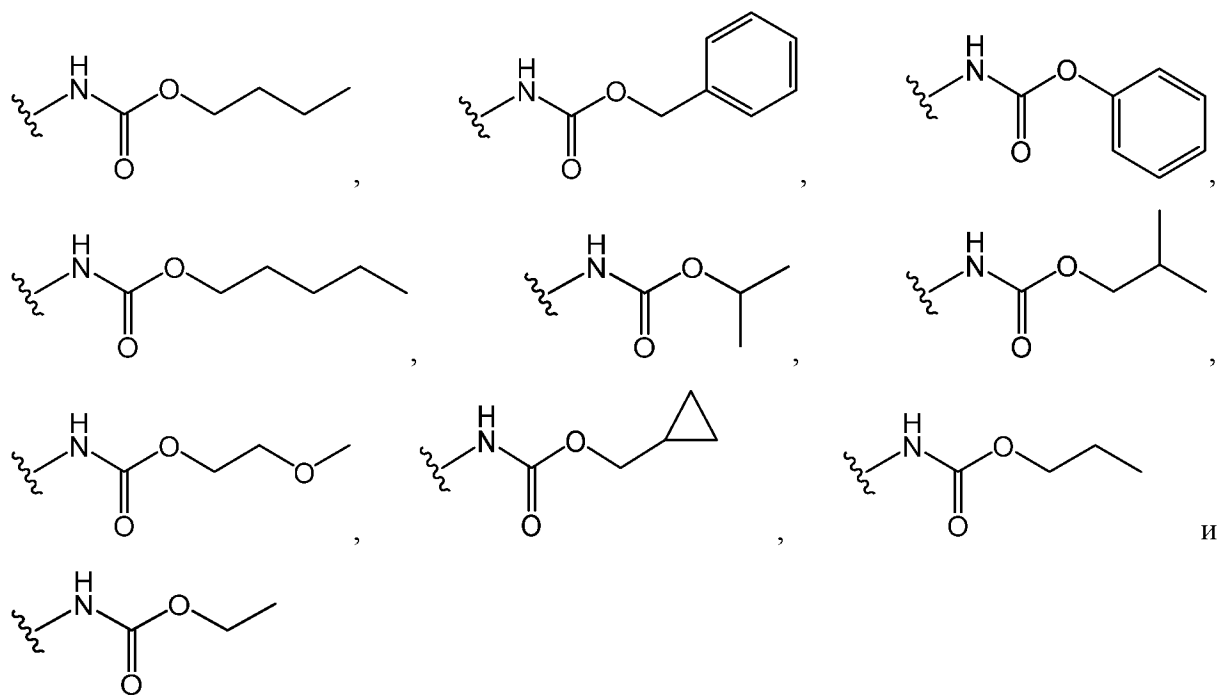
Иллюстративные R^9 группы включают в себя:



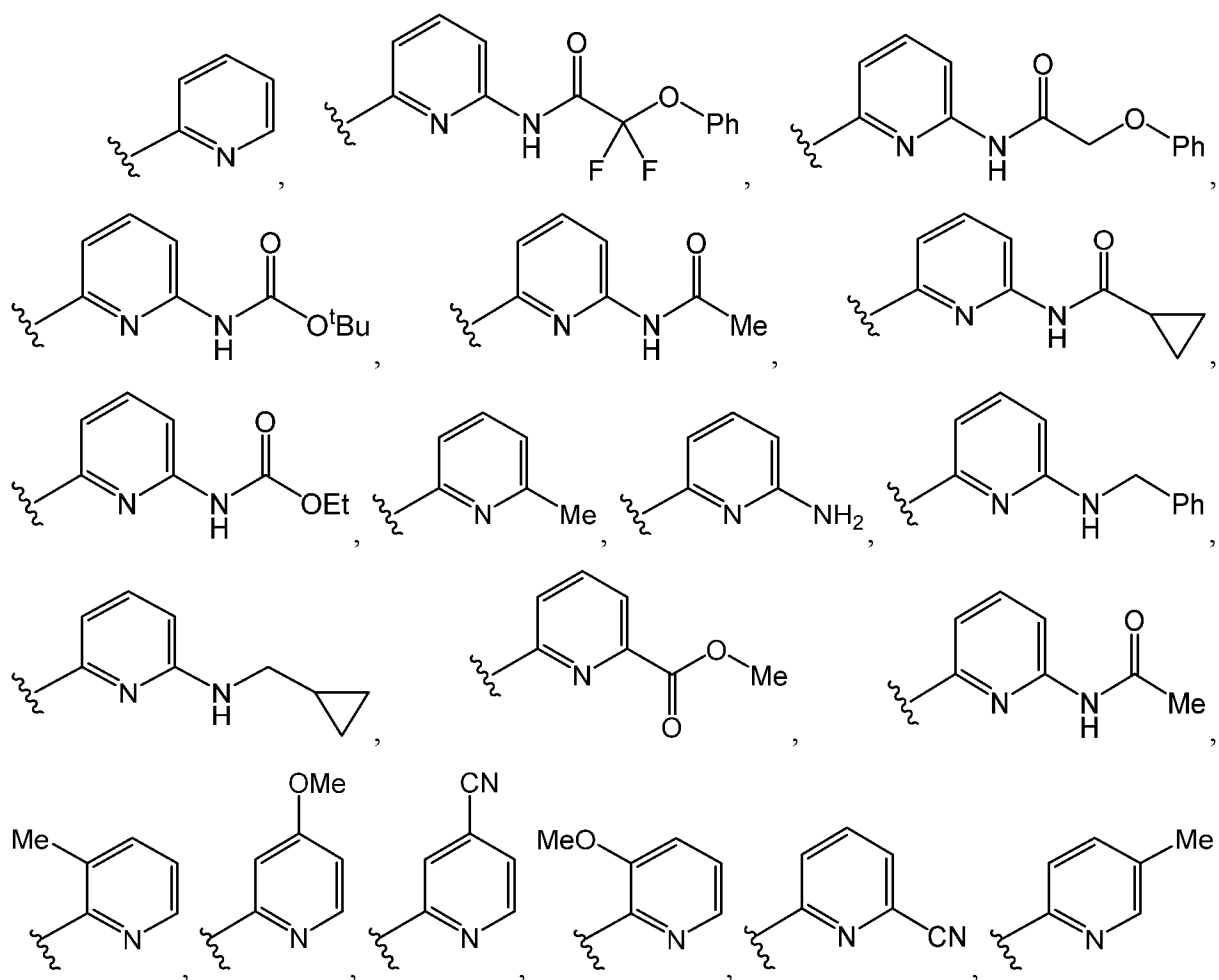
$-L^1$ - может быть независимо выбран из: $-O-$, $-S-$ и $-NR^{18}-$. $-L^1$ - может быть $-O-$. Согласно таким вариантам осуществления R^{17} может быть независимо выбран из: C_1 - C_8 -алкила, C_2 - C_8 -алкенила, C_2 - C_8 -алкинила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{19} . R^{19} может быть выбран из C_3 - C_6 -циклоалкила и фенила. R^{19} может быть фенилом. R^{19} может быть C_3 - C_6 -циклоалкилом. R^{17} может быть независимо выбран из: C_1 - C_8 -алкила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{19} , где R^{19} выбран из фенила и C_3 - C_6 -циклоалкила. R^{17} может быть независимо выбран из: C_1 - C_8 -алкила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{19} , где R^{19} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил. Указанные R^{17} и R^{19} группы могут быть незамещенными. R^{17} может быть C_1 - C_8 -алкилом. R^{17} может быть C_3 - C_8 -алкилом.

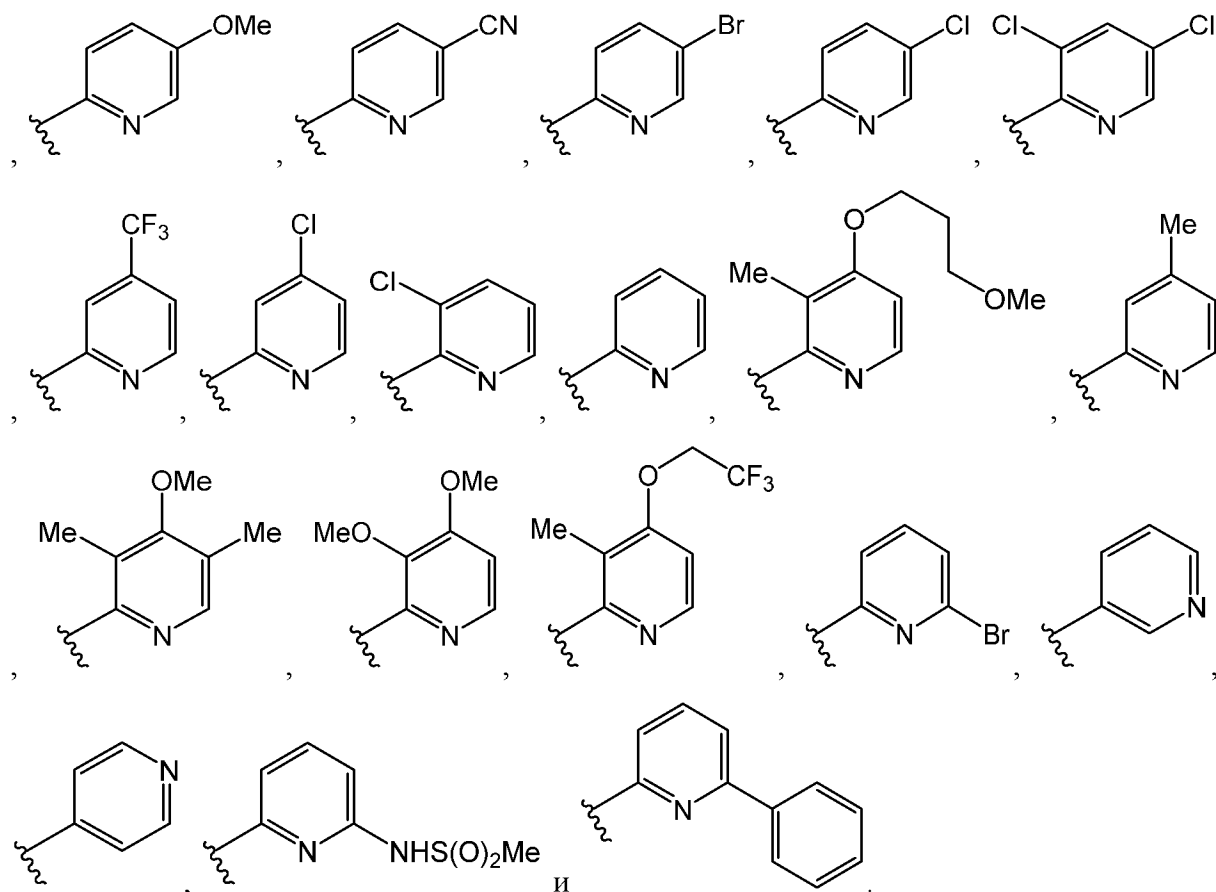
Иллюстративные R^9 группы включают в себя:



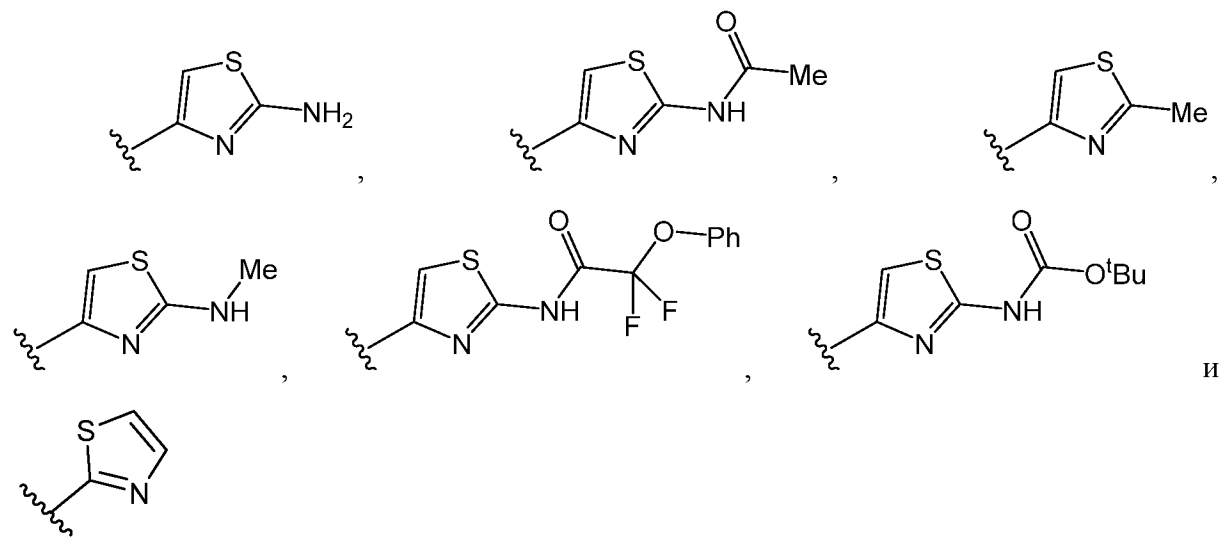


Конкретные примеры R^1 включают в себя:





Дополнительные конкретные примеры R^1 включают в себя:



Может быть, что R^2 и R^3 каждый независимо выбран из H, F, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила. Может быть, что R^2 и R^3 каждый независимо выбран из H, F, Me, CF_3 и Et. Может быть, что R^2 и R^3 каждый независимо выбран из H и Me. Может быть, что R^2 и R^3 каждый представляет собой H.

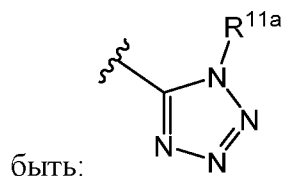
R^2 и R^3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать C_3 - C_5 -циклоалкильную группу. R^2 и R^3 вместе с атомом углерода, к

которому они присоединены, могут образовывать циклопропильную группу.

R^4 может быть 5- или 6-членной гетероарильной группой, содержащей 1, 2, 3 или 4 атома азота в кольце. R^4 может быть 5-членной гетероарильной группой, содержащей 1, 2, 3 или 4 атома азота в кольце. R^4 может быть 6-членной гетероарильной группой, содержащей 1 или 2 атома азота в кольце.

R^4 может быть замещен в положении, смежном с точкой соединения R^4 с остатком молекулы, с R^{11b} группой, где R^{11b} выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила. R^4 может быть замещен в положении, смежном с точкой соединения R^4 с остатком молекулы, с R^{11b} группой, где R^{11b} выбран из хлора, брома, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила. R^4 может быть 5- или 6-членной гетероарильной группой, содержащей 1, 2, 3 или 4 атома азота в кольце, указанная гетероарильная группа была замещена в положении, смежном с точкой соединения с R^4 с остатком молекулы, с R^{11b} группой. R^4 может быть 5-членной гетероарильной группой, содержащей 1, 2, 3 или 4 атома азота в кольце, указанная гетероарильная группа была замещена в положении, смежном с точкой соединения с R^4 с остатком молекулы, с R^{11b} группой. R^4 может быть 6-членной гетероарильной группой, содержащей 1 или 2 атома азота в кольце, указанная гетероарильная группа была замещена в орто-положении с точкой соединения с R^4 с остатком молекулы, с R^{11b} группой.

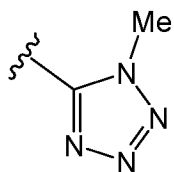
R^4 может быть тетразольным кольцом. Указанное тетразольное кольцо замещено одной R^{11a} группой; где R^{11a} независимо выбран из: C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -алкенила, C_3 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила. Указанный тетразол типично будет присоединен к остатку молекулы через атом углерода тетразольного кольца. R^{11a} может быть присоединен к атому азота возле указанного атома углерода. Таким образом, R^4 может



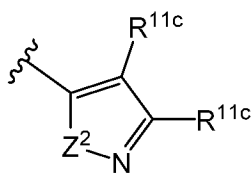
R^{11a} может быть выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -алкенила, C_3 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила. R^{11a} может быть выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила и C_3 -

С₆-циклоалкила. R^{11a} может быть С₁-С₄-алкила, например, метила.

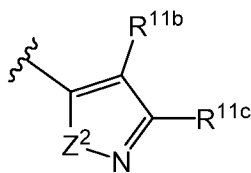
Таким образом, R⁴ может быть:



R⁴ может быть выбран из изоксазола, пиразола или изотиазола. Таким образом, R⁴ может быть:

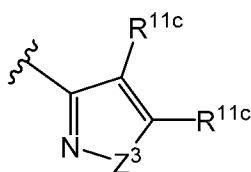


, где Z² выбран из O, S и NR^{11a}, где R^{11a} независимо выбран из: H, С₁-С₄-алкила, С₃-С₄-алкенила, С₃-С₄-алкинила, фенила, С₃-С₆-циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и С₁-С₄-галогеналкила; и где R^{11c} выбран из H и R¹¹. R⁴ может быть:

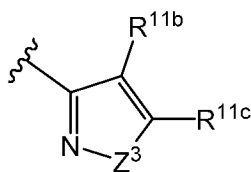


, где R^{11b} выбран из хлора, брома, С₁-С₄-алкила, С₂-С₄-алкенила, С₂-С₄-алкинила, фенила, С₃-С₆-циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и С₁-С₄-галогеналкила; и где R^{11c} выбран из H и R¹¹. Z² может быть S. Z² может быть O. Z² может быть NR^{11a}.

Альтернативно, R⁴ может быть:



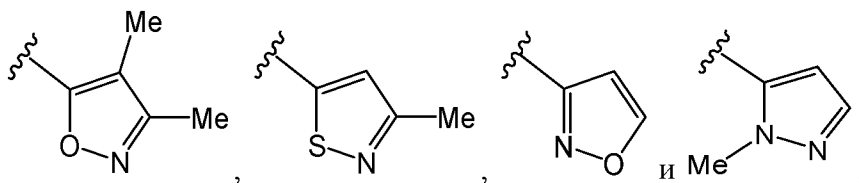
, где Z³ выбран из O, S и NR^{11a}, где R^{11a} независимо выбран из: H, С₁-С₄-алкила, С₃-С₄-алкенила, С₃-С₄-алкинила, фенила, С₃-С₆-циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и С₁-С₄-галогеналкила; и где R^{11c} выбран из H и R¹¹. R⁴ может быть:



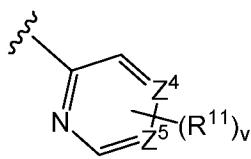
, где R^{11b} выбран из хлора, брома, С₁-С₄-алкила, С₂-С₄-алкенила, С₂-С₄-алкинила, фенила, С₃-С₆-циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и С₁-С₄-галогеналкила; и где R^{11c} выбран из H и R¹¹. Z³ может быть

S. Z^3 может быть O. Z^3 может быть NR^{11a} .

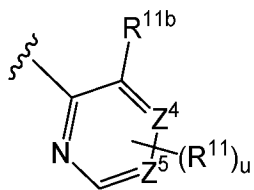
Иллюстративные примеры R^4 включают в себя:



R^4 может быть 6-членным гетероароматическим кольцом. R^4 может быть пиридином. R^4 может быть 2-пиридином. R^4 может быть пиазином. R^4 может быть пиридазином. Таким образом, R^4 может быть:



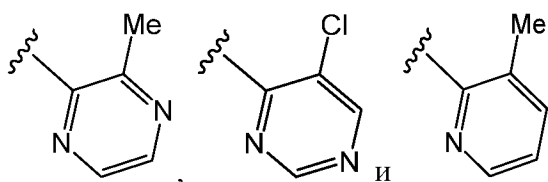
, где Z^4 и Z^5 каждый независимо выбран из азота или углерода; и v представляет собой целое число от 0 до 4. Во избежание сомнений, где Z^4 и/или Z^5 представляет собой углерод, указанный углерод может быть замещен R^{11} группой.



R^4 может быть , где R^{11b} выбран из хлора, брома, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила; и где u представляет собой целое число от 0 до 3.

Z^4 может быть углеродом. Z^4 может быть N. Z^5 может быть углеродом. Z^5 может быть N. Может быть, что один из Z^4 и Z^5 представляет собой азот. Может быть, что Z^4 и Z^5 каждый представляет собой углерод. Может быть, что Z^4 представляет собой углерод и Z^5 представляет собой азот. Может быть, что Z^5 представляет собой углерод и Z^4 представляет собой азот.

Иллюстративные примеры R^4 включают в себя:



R^{11a} может быть независимо выбран из: H, C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -алкенила и C_3 - C_4 -алкинила. R^{11a} может быть независимо выбран из: H и C_1 - C_4 -алкила. R^{11a} может быть независимо выбран из: C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -алкенила и C_3 - C_4 -алкинила. R^{11a} может быть

H. R^{11a} может быть C_1 - C_4 -алкилом, например, метилом.

R^{11b} может быть выбран из хлора, брома, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила и C_3 - C_6 -циклоалкила. R^{11b} может быть выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила и C_3 - C_6 -циклоалкила. R^{11b} может быть C_1 - C_4 -алкилом, например, метилом.

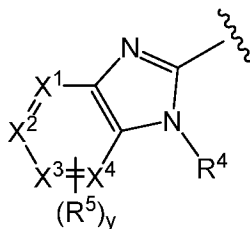
R^{11c} может быть во всех случаях H.

v может быть 1 или 2. u может быть 1 или 2. v может быть 0. u может быть 0.

R^{11} независимо в каждом случае выбран из: галогена, нитро, циано, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NR^{12}CONR^{12}R^{12}$, $NR^{12}CO_2R^{12}$, OR^{12a} , SR^{12} , $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $OS(O)_2OR^{12}$, CO_2R^{12} , $C(O)R^{12}$, $CONR^{12}R^{12}$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила, C_1 - C_4 -галогеналкила и $-O$ - C_1 - C_4 -галогеналкила. R^{11} независимо в каждом случае может быть выбран из галогена, нитро, циано, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NR^{12}CONR^{12}R^{12}$, $NR^{12}CO_2R^{12}$, OR^{12a} , SR^{12} , $S(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $OS(O)_2OR^{12}$, CO_2R^{12} , $C(O)R^{12}$, $CONR^{12}R^{12}$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, C_1 - C_4 -галогеналкила и $-O$ - C_1 - C_4 -галогеналкила. R^{11} независимо в каждом случае может быть выбран из галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила. R^{11} независимо в каждом случае может быть выбран из: галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила.

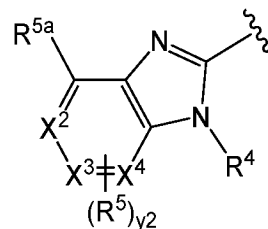
u может быть 0. Альтернативно, u может быть 1 или 2. R^5 независимо в каждом случае может быть выбран из галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила и $-O$ - C_1 - C_4 -галогеналкила.

X^1 может быть CR^{5a} , где R^{5a} выбран из галогена, циано, нитро, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила, O - C_1 - C_4 -алкила и O - C_1 - C_4 -галогеналкила.



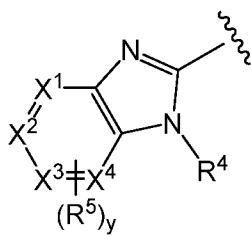
Таким образом,

может быть

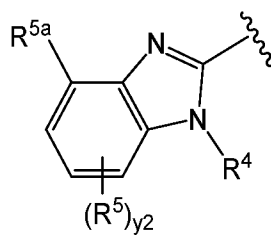


, где R^{5a}

выбран из галогена, циано, нитро, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила, O - C_1 - C_4 -алкила и O - C_1 - C_4 -галогеналкила; и y_2 представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1, 2 и 3.



может быть



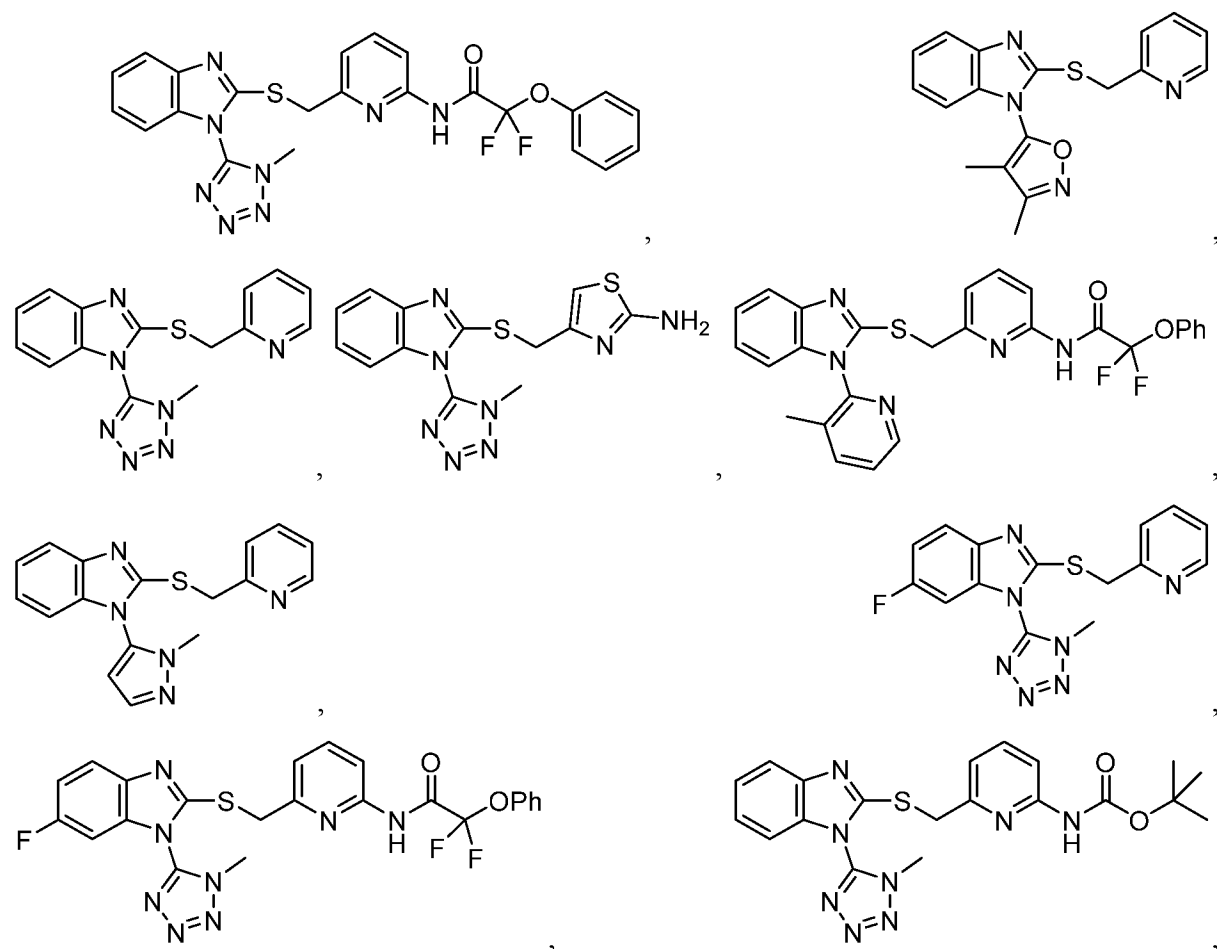
, где R^{5a} выбран из галогена,

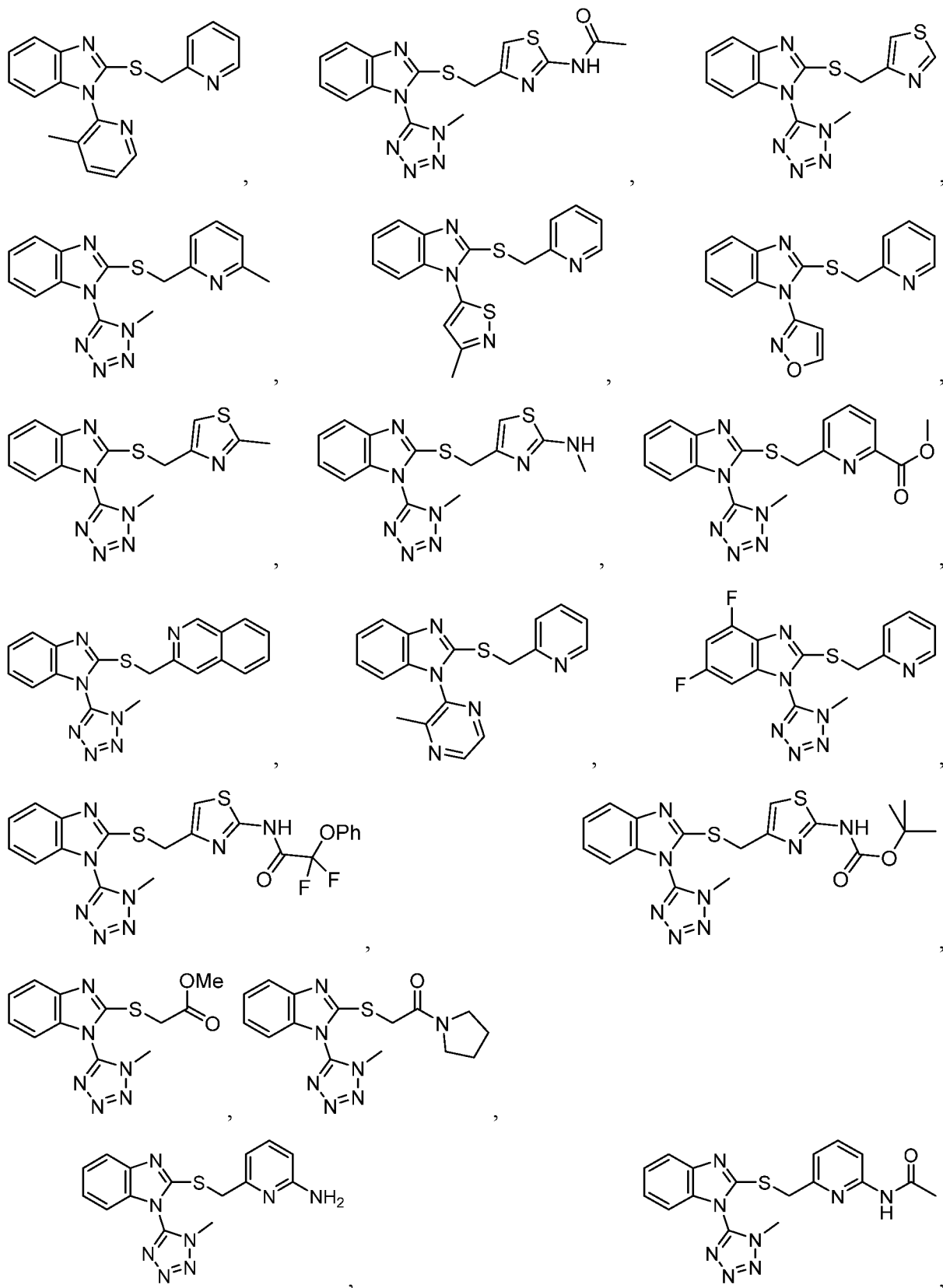
циано, нитро, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила, O - C_1 - C_4 -алкила и O - C_1 - C_4 -галогеналкила; и y_2 представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1, 2 и 3.

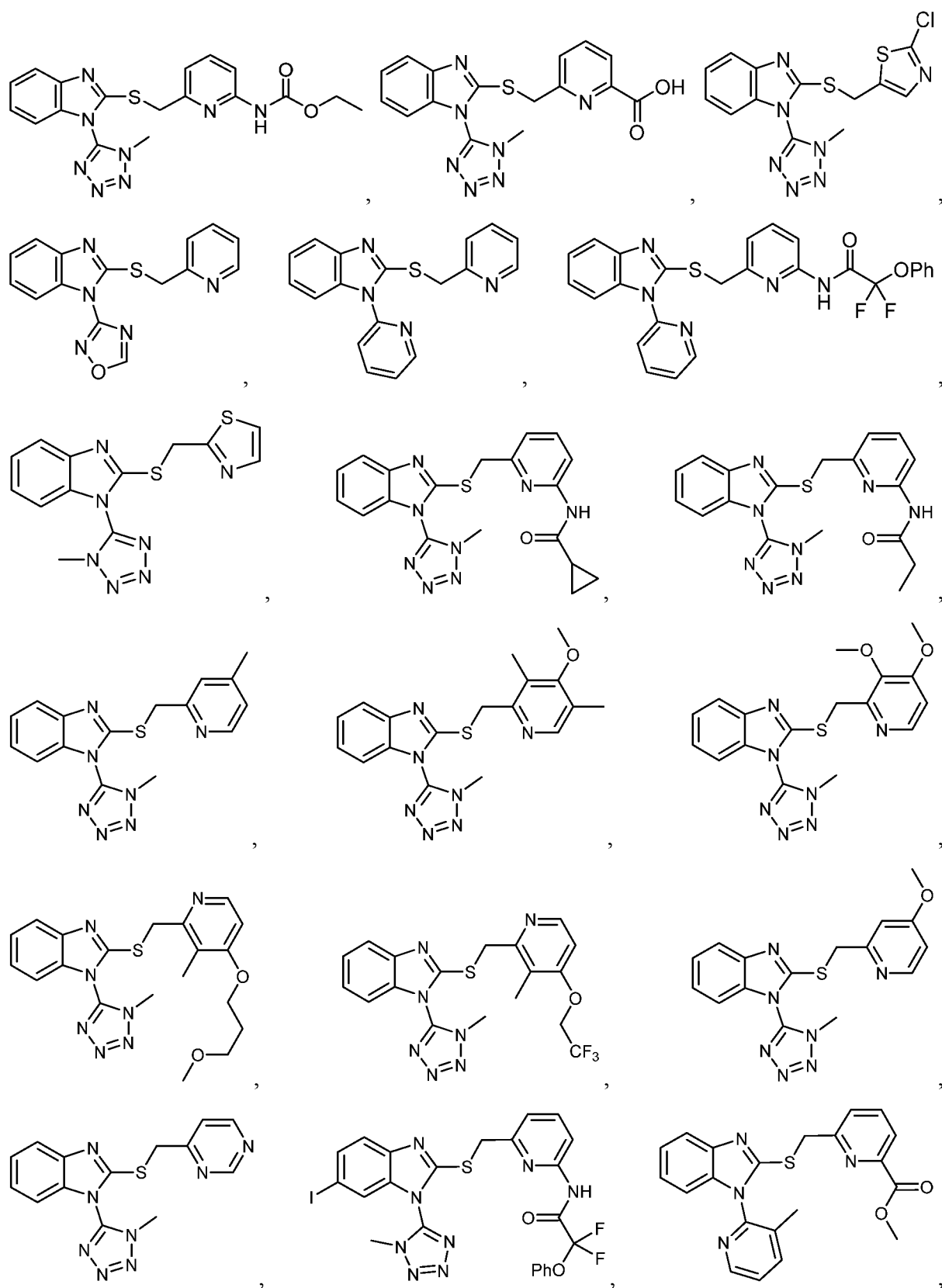
R^{5a} может быть выбран из хлора, брома, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила, O - C_1 - C_4 -алкила и O - C_1 - C_4 -галогеналкила. R^{5a} может быть хлором или бромом. R^{5a} может быть хлором.

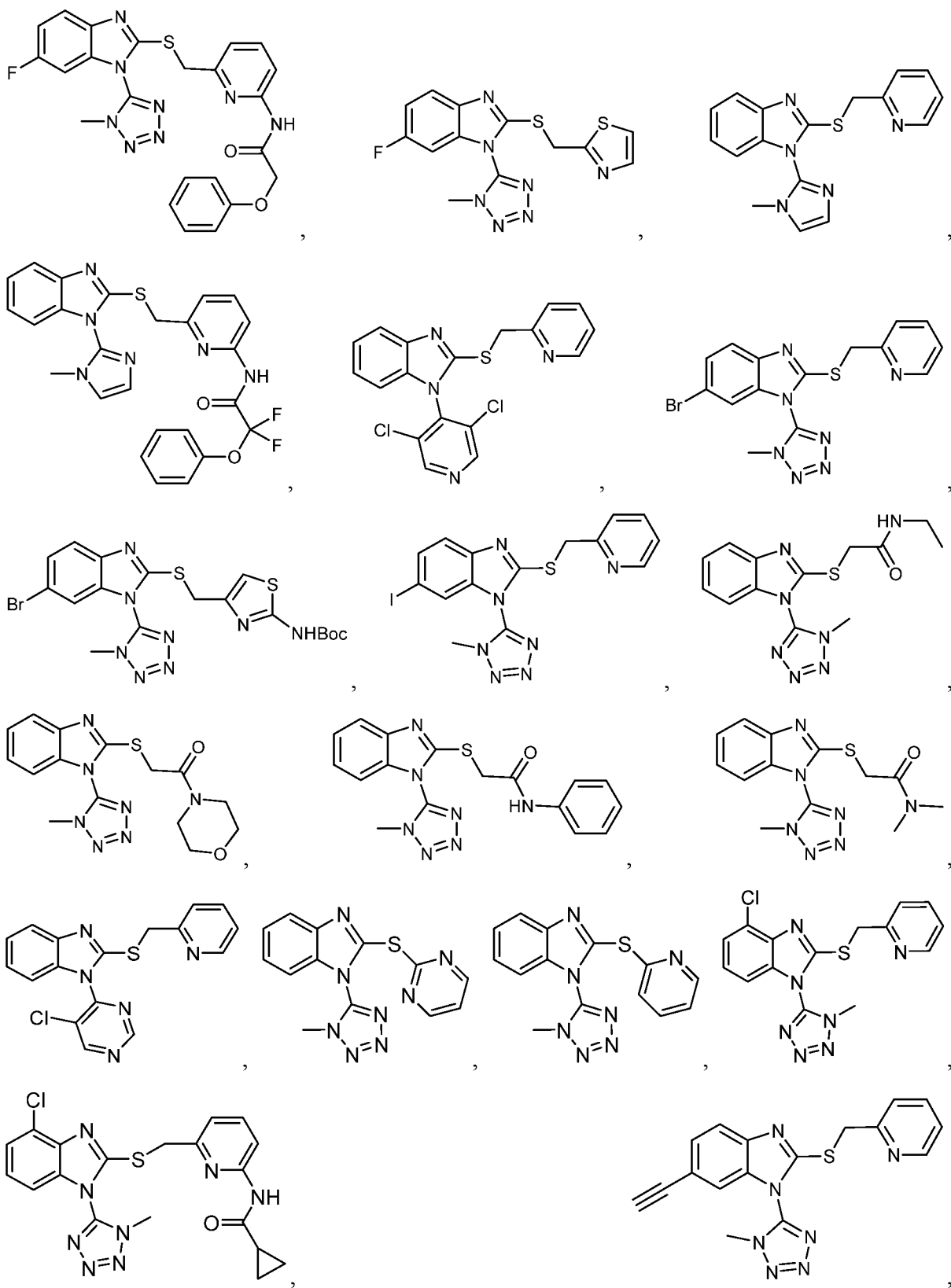
R^5 независимо в каждом случае может быть выбран из галогена, циано, C_2 - C_4 -алкинила, C_2 - C_4 -алкенила, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила, O - C_1 - C_4 -алкила и O - C_1 - C_4 -галогеналкила. R^5 независимо в каждом случае может быть выбран из фтора, хлора, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила, O - C_1 - C_4 -алкила и O - C_1 - C_4 -галогеналкила. R^5 независимо в каждом случае может быть выбран из фтора, хлора и O - C_1 - C_4 -алкила.

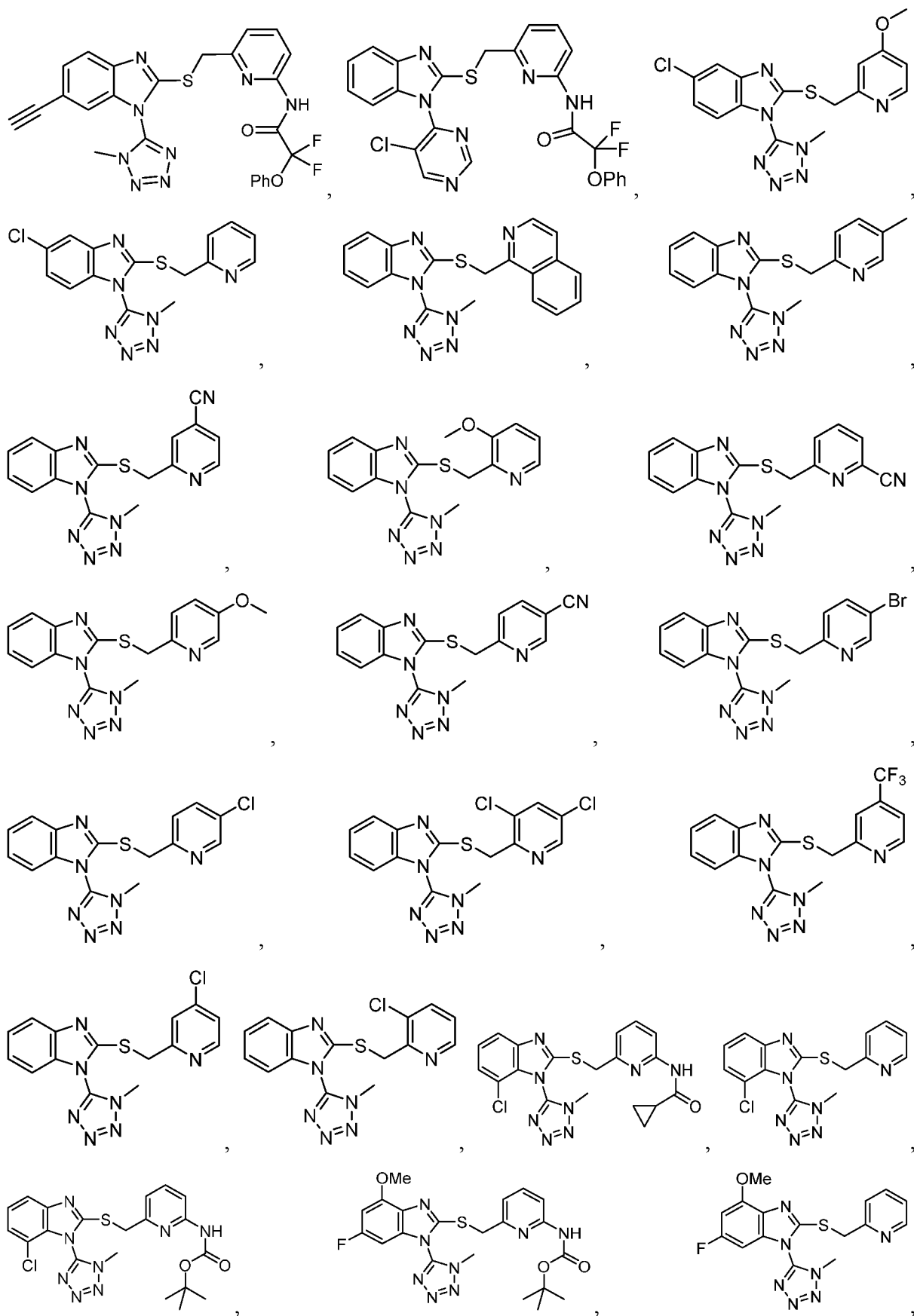
Соединение формулы (I) может быть соединением, выбранным из:

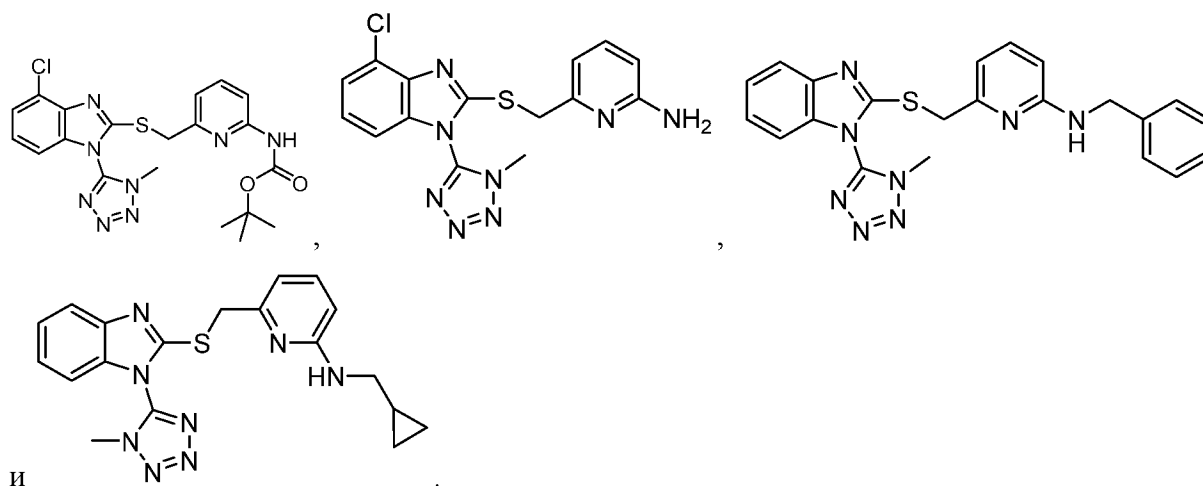








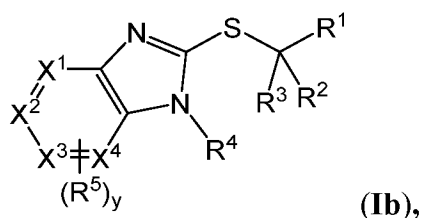




и

Настоящее изобретение может быть описано в одном из следующих пронумерованных пунктов:

1. Соединение формулы (**Ib**):



где X^1 , X^2 , X^3 и X^4 каждый выбран из углерода и азота; где не более трех X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой азот;

R^1 независимо выбран из $C(O)OR^6$, $C(O)NR^7R^8$, 5-, 6-, 9- или 10-членной гетероарильной группы, причем указанная гетероарильная группа необязательно замещена одной R^9 группой и/или от 1 до 5 R^{10} групп;

R^2 и R^3 каждый независимо выбран из H, F, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила; или R^2 и R^3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_5 -циклоалкильную группу;

R^4 независимо выбран из 5- или 6-членного гетероарила, необязательно дополнительно замещенного от 1 до 4 R^{11} групп;

R^5 , R^{10} и R^{11} каждый независимо в каждом случае выбран из: галогена, нитро, циано, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NR^{12}CONR^{12}R^{12}$, $NR^{12}CO_2R^{12}$, OR^{12} , SR^{12} , $S(O)R^{12}$, $OS(O)_2R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)_2NR^{12}R^{12}$, CO_2R^{12} , $C(O)R^{12}$, $CONR^{12}R^{12}$, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, C_1 - C_6 -галогеналкила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и $-O-C_1$ - C_4 -галогеналкила;

R^6 и R^7 каждый независимо выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{14} ; где R^{14} независимо выбран из: C_3 - C_6 -

циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила и $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила;

R^8 , R^{12} , R^{15} , R^{18} и R^{22} каждый независимо в каждом случае выбран из H, C_1-C_6 -алкила и C_3-C_6 -циклоалкила;

или R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

или где две R^{12} группы присоединены к тому же атому азота, две R^{12} группы вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^9 представляет собой $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$;

R^{13} независимо в каждом случае выбран из H, C_3-C_6 -циклоалкила, C_1-C_6 -алкила, $\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкила и $\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкила;

или R^{13} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^{16} независимо выбран из: H, C_1-C_6 -алкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-, 6-, 9- или 10- членного гетероарила, $\text{C}(\text{S})-\text{L}^1-\text{R}^{17}$ и $\text{C}(\text{O})-\text{L}^1-\text{R}^{17}$;

$-\text{L}^1$ - отсутствует или независимо выбран из $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ и $-\text{NR}^{18}-$;

R^{17} независимо выбран из C_1-C_8 -алкила, C_1-C_8 -галогеналкила, C_2-C_8 -алкенила, C_2-C_8 -алкинила, C_0-C_3 -алкилен- R^{19} и $-\text{CR}^{20}\text{R}^{20}\text{L}^2\text{R}^{21}$;

$-\text{L}^2$ - независимо выбран из $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ и $-\text{NR}^{22}-$;

R^{20} независимо в каждом случае выбран из F, H и C_1-C_4 -алкила;

R^{21} независимо выбран из H, C_1-C_8 -алкила, C_1-C_8 -галогеналкила, C_2-C_8 -алкенила, C_2-C_8 -алкинила и C_0-C_3 -алкилен- R^{23} ;

R^{19} и R^{23} каждый независимо в каждом случае выбран из C_3-C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и фенила;

y представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 и 4;

причем, если любая R^1-R^{23} группа представляет собой или образует часть алкильной, алкенильной, алкинильной, галогеналкильной, циклоалкильной, гетероциклоалкильной, фенильной или гетероарильной группы, такая алкильная, галогеналкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена, где это химически возможно, 1-5 заместителями, где каждый независимо в каждом случае выбран из: оксо, $=\text{NR}^a$, $=\text{NOR}^a$, галогена, нитро, циано, NR^aR^b , $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{CONR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^a$, OR^a , SR^a , $\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, CO_2R^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, CONR^aR^a , C_1-C_4 -алкила, C_2-C_4 -

алкенила, C₂-C₄-алкинила и C₁-C₄-галогеналкила; где R^a независимо в каждом случае выбран из H и C₁-C₄ алкила; и R^b независимо в каждом случае выбран из H, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₄-алкила, C(O)-C₁-C₄-алкила и S(O)₂-C₁-C₄-алкила;

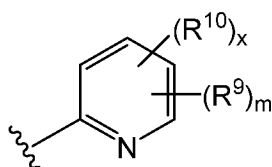
или его агрономически приемлемая соль или N-оксид.

2. Соединение пункта 1, где каждый из X¹, X², X³ и X⁴ представляет собой углерод.

3. Соединение пункта 1, где один из X¹, X², X³ и X⁴ представляет собой азот.

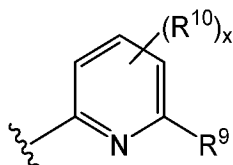
4. Соединение по любому из пунктов 1 - 3, где R¹ представляет собой 5- или 6-членную гетероарильную группу, содержащую атом азота в кольце рядом с атомом углерода, через который R¹ соединен с остатком молекулы.

5. Соединение пункта 4, где R¹ характеризуется структурой:

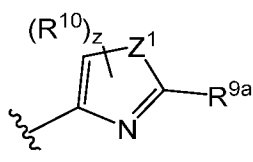


, где x представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3; и m представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1.

6. Соединение пункта 5, где R¹ характеризуется структурой:

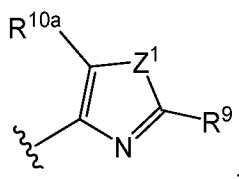


7. Соединение пункта 4, где R¹ характеризуется структурой



где Z¹ независимо выбран из O и S; R^{9a} или отсутствует или представляет собой NR¹⁵R¹⁶; и где z представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1 и 2.

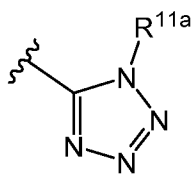
8. Соединение пункта 7, где R¹ характеризуется структурой



где Z¹ независимо выбран из O и S; R^{10a} независимо выбран из: H, галогена, нитро, циано, NR¹²R¹³, NR¹²S(O)₂R¹², NR¹²C(O)R¹², NR¹²CONR¹²R¹², NR¹²CO₂R¹², OR¹², SR¹², S(O)R¹², OS(O)₂R¹², S(O)₂R¹², S(O)₂NR¹²R¹², CO₂R¹², C(O)R¹², CONR¹²R¹², C₁-C₄-алкила,

C₂-C₄-алкенила, C₂-C₄-алкинила, фенила, C₃-C₆-циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C₁-C₄-галогеналкила.

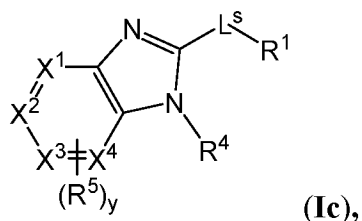
9. Соединение пункта 7 или пункта 8, где Z¹ представляет собой S.
10. Соединение по любому из пунктов 1 - 9, где R¹⁶ выбран из C(S)-L¹-R¹⁷ и C(O)-L¹-R¹⁷.
11. Соединение по любому из пунктов 1 - 10, где R² и R³ каждый представляет собой H.
12. Соединение по любому из пунктов 1 - 11, где R⁴ замещен в положении, смежном с точкой соединения R⁴ с остатком молекулы, с R^{11b} группой, где R^{11b} выбран из C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, C₂-C₄-алкинила, фенила, C₃-C₆-циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C₁-C₄-галогеналкила.
13. Соединение пункта 12, где R⁴ характеризуется структурой:



, где R^{11a} выбран из C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, C₂-C₄-алкинила, фенила, C₃-C₆-циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C₁-C₄-галогеналкила. R^{11a} может быть выбран из C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила и C₃-C₆-циклоалкила.

14. Соединение пункта 13, где R^{11a} представляет собой C₁-C₄-алкил.
15. Соединение по любому из пунктов 1 - 14, где у представляет собой 0.
16. Способ контроля грибковых заболеваний, при этом способ предусматривает внесение агрономически эффективного и, по сути, нефитотоксичного количества соединения по любому из пунктов 1 - 15 на семена растений, на сами растения или на участок, где, как предполагается, будут расти растения.
17. Применение соединения по любому из пунктов 1 - 15 для контроля грибковых заболеваний.
18. Фунгицидная композиция, содержащая эффективное и нефитотоксичное количество активного соединения по любому из пунктов 1 - 15.

19. Соединение формулы (Ic):



где $-L^S$ - независимо представляет собой $-(CR^2R^3)_n-S-C(R^2R^3)_n-$;

где X^1 , X^2 , X^3 и X^4 каждый выбран из углерода и азота; где не более трех X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой азот;

R^1 независимо выбран из $C(O)OR^6$, $C(O)NR^7R^8$, 5-, 6-, 9- или 10-членной гетероарильной группы, причем указанная гетероарильная группа необязательно замещена одной R^9 группой и/или от 1 до 5 R^{10} группами;

R^2 и R^3 каждый независимо выбран из H, F, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила; или R^2 и R^3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_5 -циклоалкильную группу;

R^4 независимо выбран из 5- или 6-членного гетероарила, необязательно дополнительно замещенного от 1 до 4 R^{11} группами;

R^5 , R^{10} и R^{11} каждый независимо в каждом случае выбран из: галогена, нитро, циано, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NR^{12}CONR^{12}R^{12}$, $NR^{12}CO_2R^{12}$, OR^{12a} , SR^{12} , $S(O)R^{12}$, $OS(O)_2R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)_2NR^{12}R^{12}$, CO_2R^{12} , $C(O)R^{12}$, $CONR^{12}R^{12}$, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, C_1 - C_6 -галогеналкила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и $-O-C_1$ - C_4 -галогеналкила;

R^6 и R^7 каждый независимо выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{14} ; где R^{14} независимо выбран из: C_3 - C_6 -циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила и $-O-C_1$ - C_4 -алкила;

R^8 , R^{12} , R^{15} , R^{18} и R^{22} каждый независимо в каждом случае выбран из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

или R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

или где две R^{12} группы присоединены к тому же атому азота, две R^{12} группы вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^9 представляет собой $NR^{15}R^{16}$;

R^{12a} независимо в каждом случае выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

R^{13} независимо в каждом случае выбран из H, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_1 - C_6 -алкила, $C(O)$ - C_1 - C_6 -алкила, $C(O)O$ - C_1 - C_6 -алкила и $S(O)_2$ - C_1 - C_6 -алкила;

или R^{13} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^{16} независимо выбран из: H, C_1 - C_6 -алкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-, 6-, 9- или 10- членного гетероарила, $C(S)-L^1-R^{17}$ и $C(O)-L^1-R^{17}$;

$-L^1$ - отсутствует или независимо выбран из $-O-$, $-S-$ и $-NR^{18}-$;

R^{17} независимо выбран из C_1 - C_8 -алкила, C_1 - C_8 -галогеналкила, C_2 - C_8 -алкенила, C_2 - C_8 -алкинила, C_0 - C_3 -алкилен- R^{19} и $-CR^{20}R^{20}L^2R^{21}$;

$-L^2$ - независимо выбран из $-O-$, $-S-$ и $-NR^{22}-$;

R^{20} независимо в каждом случае выбран из F, H и C_1 - C_4 -алкила;

R^{21} независимо выбран из H, C_1 - C_8 -алкила, C_1 - C_8 -галогеналкила, C_2 - C_8 -алкенила, C_2 - C_8 -алкинила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{23} ;

R^{19} и R^{23} каждый независимо в каждом случае выбран из C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и фенила;

у представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 и 4;

n независимо в каждом случае представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

причем, если любая R^1-R^{23} группа представляет собой или образует часть алкильной, алкенильной, алкинильной, галогеналкильной, циклоалкильной, гетероциклоалкильной, фенильной или гетероарильной группы, такая алкильная, галогеналкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена, где это химически возможно, 1-5 заместителями, где каждый независимо в каждом случае выбран из: оксо, $=NR^a$, $=NOR^a$, галогена, нитро, циано, NR^aR^b , $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aCONR^aR^a$, $NR^aCO_2R^a$, OR^a , SR^a , $S(O)R^a$, $S(O)_2R^a$, $S(O)_2NR^aR^a$, CO_2R^a , $C(O)R^a$, $CONR^aR^a$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила и C_1 - C_4 -галогеналкила; где R^a независимо в каждом случае выбран из H и C_1 - C_4 алкила; и R^b независимо в каждом случае выбран из H, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_1 - C_4 -алкила, $C(O)-C_1$ - C_4 -алкила и $S(O)_2-C_1$ - C_4 -алкила;

или его агрономически приемлемая соль или N-оксид.

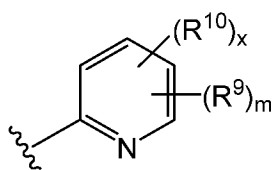
20. Соединение пункта 19, где L^5 представляет собой $-S-C(R^2R^3)-$.

21. Соединение пункта 19 или пункта 20, где каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой углерод.

22. Соединение пункта 19 или пункта 20, где один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой азот.

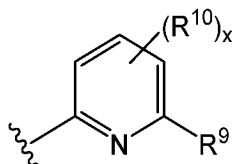
23. Соединение по любому из пунктов 19 - 22, где R^1 представляет собой 5- или 6-членную гетероарильную группу, содержащую атом азота в кольце рядом с атомом углерода, через который R^1 соединен с остатком молекулы.

24. Соединение пункта 23, где R^1 характеризуется структурой:

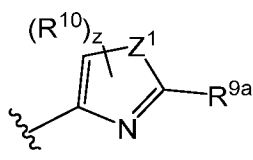


, где x представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 и 4; и m представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1.

25. Соединение пункта 24, где R^1 характеризуется структурой:

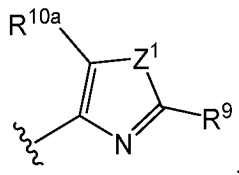


26. Соединение пункта 23, где R^1 характеризуется структурой



где Z^1 независимо выбран из O и S; R^{9a} или отсутствует или представляет собой $NR^{15}R^{16}$; и где z представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1 и 2.

27. Соединение пункта 26, где R^1 характеризуется структурой



где Z^1 независимо выбран из O и S; R^{10a} независимо выбран из: H, галогена, нитро, циано, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NR^{12}CONR^{12}R^{12}$, $NR^{12}CO_2R^{12}$, OR^{12a} , SR^{12} , $S(O)R^{12}$, $OS(O)_2R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)_2NR^{12}R^{12}$, CO_2R^{12} , $C(O)R^{12}$, $CONR^{12}R^{12}$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила.

28. Соединение пункта 26 или пункта 27, где Z^1 представляет собой S.

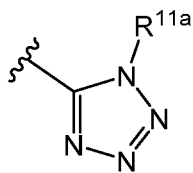
29. Соединение по любому из пунктов 19 - 28, где R^{16} выбран из $C(S)-L^1-R^{17}$ и $C(O)-L^1-R^{17}$.

30. Соединение по любому из пунктов 19 - 29, где R^2 и R^3 каждый представляет собой H.

31. Соединение по любому из пунктов 19 - 30, где R^4 замещен в положении, смежном с точкой соединения R^4 с остатком молекулы, с R^{11b} группой, где R^{11b} выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-

гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C₁-C₄-галогеналкила.

32. Соединение пункта 31, где R⁴ характеризуется структурой:



, где R^{11a} выбран из C₁-C₄-алкила, C₃-C₄-алкенила, C₃-C₄-алкинила, фенила, C₃-C₆-циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C₁-C₄-галогеналкила.

33. Соединение пункта 32, где R^{11a} представляет собой C₁-C₄-алкил.

34. Соединение по любому из пунктов 19 - 33, где у представляет собой 0.

35. Способ контроля грибковых заболеваний, при этом способ предусматривает внесение агрономически эффективного и, по сути, нефитотоксичного количества соединения по любому из пунктов 19-34 на семена растений, на сами растения или на участок, где, как предполагается, будут расти растения.

36. Применение соединения по любому из пунктов 19-34 для контроля грибковых заболеваний.

37. Фунгицидная композиция, содержащая эффективное и нефитотоксичное количество активного соединения по любому из пунктов 19-34.

Подробное описание настоящего изобретения

Термин C_m-C_n относится к группе с атомами углерода в количестве от m до n.

Термин «алкил» относится к одновалентной неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. Например, C₁-C₆-алкил может относиться к метилу, этилу, н-пропилу, изопропилу, н-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, н-пентилу и н-гексилу. Алкильные группы могут быть незамещенными или замещенными одним или несколькими заместителями. Конкретными заместителями для каждой алкильной группы независимо могут быть фтор, OR^a или NHR^a.

Термин «алкилен» относится к двухвалентной неразветвленной насыщенной углеводородной цепи. Например, C₁-C₃-алкилен может относиться к метилену, этилену или пропилену. Алкиленовые группы могут быть незамещенными или замещенными одним или несколькими заместителями. Конкретными заместителями для каждой алкиленовой группы независимо могут быть метил, фтор, OR^a или NHR^a. Во избежание сомнений C₀-алкилен представляет собой связь.

Термин «галогеналкил» относится к углеводородной цепи, замещенной по

меньшей мере одним атомом галогена, независимо выбранным в каждом случае из: фтора, хлора, брома и йода. Атом галогена может быть присутствовать в любом положении на углеводородной цепи. Например, C_1 - C_6 -галогеналкил может относиться к хлорметилу, фторметилу, трифторметилу, хлорэтилу например, 1-хлорметилу и 2-хлорэтилу, трихлорэтилу, например, 1,2,2-трихлорэтилу, 2,2,2-трихлорэтилу, фторэтилу, например, 1-фторметилу и 2-фторэтилу, трифторэтилу, например, 1,2,2-трифторэтилу и 2,2,2-трифторэтилу, хлорпропилу, трихлорпропилу, фторпропилу, трифторпропилу. Галогеналкильная группа может быть фторалкильной группой, т. е. углеводородной цепью, замещенной по меньшей мере одним атомом фтора. Таким образом, галогеналкильная группа может содержать любое количество галогеновых заместителей. Группа может содержать один галогеновый заместитель, она может содержать два или три галогеновых заместителя или она может быть насыщена галогеновыми заместителями.

Термин «алкенил» относится к разветвленной или неразветвленной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну двойную связь. Двойная(е) связь(и) может(гут) присутствовать в виде *E* или *Z* изомера. Двойная связь может быть в любом возможном положении углеводородной цепи. Например, « C_2 - C_6 -алкенил» может относиться к этенилу, пропенилу, бутенилу, бутадиенилу, пентенилу, пентадиенилу, гексенилу и гексадиенилу. Алкенильные группы могут быть незамещенными или замещенными одним или несколькими заместителями. Конкретными заместителями для каждого насыщенного атома углерода в каждой алкенильной группе независимо могут быть фтор, OR^a или NHR^a .

Термин «алкинил» относится к разветвленной или неразветвленной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну тройную связь. Тройная связь может быть в любом возможном положении углеводородной цепи. Например, « C_2 - C_6 -алкинил» может относиться к этинилу, пропинилу, бутинилу, пентинилу и гексинилу. Алкинильные группы могут быть незамещенными или замещенными одним или несколькими заместителями. Конкретными заместителями для каждого насыщенного атома углерода в каждой алкинильной группе независимо могут быть фтор, OR^a или NHR^a .

Термин «циклоалкил» относится к насыщенной углеводородной кольцевой системе, содержащей 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Например, « C_3 - C_6 -циклоалкил» может относиться к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу. Циклоалкильные группы могут быть незамещенными или замещенными одним или

несколькими заместителями. Конкретными заместителями для каждой циклоалкильной группы независимо могут быть фтор, OR^a или NHR^a .

Термин «y-z-членный гетероциклоалкил» относится к от y- до z- членной гетероциклоалкильной группе. Таким образом, он может относиться к моноциклической или бициклической насыщенной или частично насыщенной группе, содержащей от y до z атомов в кольцевой системе и содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, S и N в кольцевой системе (другими словами 1 или 2 из атомов, образующих кольцевую системы, выбраны из O, S и N). Под частично насыщенным подразумевается, что кольцо может содержать одну или две двойные связи. Это используется особенно для моноциклических колец с от 5 до 6 членов. Двойная связь типично будет между двумя атомами углерода, но может быть между атомом углерода и атомом азота. Под гетероциклоалкильной группой может подразумеваться насыщенная гетероциклоалкильная группа. Примеры гетероциклоалкильных групп включают в себя: пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, дигидрофуран, тетрагидропиран, дигидропиран, диоксан, азепин. Гетероциклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими заместителями. Конкретными заместителями для любого насыщенного атома углерода в каждой гетероциклоалкильной группе независимо могут быть фтор, OR^a или NHR^a .

Арильными группами может быть любая ароматическая карбоциклическая кольцевая система (т. е., кольцевая система, содержащая $2(2n + 1)\pi$ электронов). Арильные группы могут содержать от 6 до 12 атомов углерода в кольцевой системе. Арильные группы типично будут фенильными группами. Арильные группы могут быть нафтильными группами или бифенильными группами.

В любом из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления гетероарильными группами может быть любая ароматическая (т. е. кольцевая система, содержащая $2(2n + 1)\pi$ электронов) 5- или 6-членная кольцевая система, содержащая от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N (другими словами от 1 до 4 атомов, образующих кольцевую систему, выбрано из O, S и N). Таким образом, любые гетероарильные группы могут быть независимо выбраны из: 5-членных гетероарильных групп, в которых гетероароматическое кольцо замещено 1-4 гетероатомами, независимо выбранными из O, S и N; и 6-членных гетероарильных групп, в которых гетероароматическое кольцо замещено 1-3 (например, 1-2) атомами азота. Конкретно, гетероарильные группы могут быть независимо выбраны из: пиррола, фурана, тиюфена,

пиразола, имидазола, оксазола, изоксазола, триазола, оксадиазола, тиadiaзола, тетразола, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиазина, триазина.

Может быть, что в любой группе, которая представляет собой арильную или гетероарильную группу, такая арильная или гетероарильная группа может быть незамещенной или необязательно замещенной, где это химически возможно, 1-5 заместителями, где каждый независимо в каждом случае выбран из: галогена, нитро, циано, NR^aR^a , $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{CONR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^a$, OR^a , SR^a , $\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{CO}_2\text{R}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, CONR^aR^a , $\text{CR}^b\text{R}^b\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{CR}^b\text{R}^b\text{OR}^a$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила и C_1 - C_4 -галогеналкила; где R^a описан выше для формулы I.

Соединения по настоящему изобретению, содержащие один или несколько асимметрических атомов углерода, могут существовать в виде двух или нескольких стереоизомеров. Если соединение по настоящему изобретению содержит двойную связь, такую как $\text{C}=\text{C}$ или $\text{C}=\text{N}$ группу, геометрические цис/транс (или Z/E) изомеры являются возможными. Если структурные изомеры являются взаимопревращаемыми при помощи барьера с низким энергопотреблением, может возникать таутомерная изомерия («таутомерия»). Это может принимать форму протонной таутомерии в соединениях по настоящему изобретению, содержащих, например, имино-, кето- или оксимную группу, или так называемой валентной таутомерии в соединениях, которые содержат ароматический фрагмент. Из этого следует, что простое соединение может проявлять более одного типа изомерии.

В объем настоящего изобретения включены все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомерные формы соединений по настоящему изобретению, включая соединения, проявляющие более одного типа изомерии, и смеси одно или нескольких из них. Также включены кислотно-аддитивные или основные соли, где противоион является оптически активным, например, d-лактат или l-лизин, или рацемическим, например, dl-тартрат или dl-аргинин.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены, храниться и/или использоваться в форме агрономически приемлемой соли. Подходящие соли включают в себя без ограничения соли приемлемых неорганических кислот, таких как хлористоводородные, серные, фосфорные, азотные, карбоновые, борные, сульфамовые и бромистоводородные кислоты, или соли агрономически приемлемых органических кислот, таких как уксусные, пропионовые, масляные, виннокаменные, малеиновые, гидроксималеиновые, фумаровые, яблочные, лимонные, молочные, муциновые, глюконовые, бензойные, янтарные, щавелевые, фенилуксусные, метансульфоновые,

толуолсульфоновые, бензолсульфоновые, салициловые, сульфаниловые, аспарагиновые, глутаминовые, эдетовые, стеариновые, пальмитиновые, олеиновые, лауриновые, пантотеновые, дубильные, аскорбиновые и валериановые кислоты. Подходящие соли также включают в себя соли неорганических и органических оснований, например, противоионов, таких как Na, Ca, K, Li, Mg, аммоний, триметилсульфоний. Соединения также могут быть получены, храниться и/или использоваться в форме N-оксида.

Цис/транс-изомеры могут быть разделены традиционными методиками, хорошо известными специалистам настоящей области техники, например, хроматографией и фракционной кристаллизацией.

Традиционные методики для получения/выделения отдельных энантиомеров, при необходимости, включают в себя хиральный синтез из подходящего оптически чистого прекурсора или расщепление рацемата (или рацемата соли или производного) с применением, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC). Таким образом, хиральные соединения по настоящему изобретению (и их хиральные прекурсоры) могут быть получены в энантиомерно обогащенной форме с применением хроматографии, типично HPLC, на асимметричной смоле с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, типично гептана или гексана, содержащей от 0 до 50% по объему изопропанола, типично от 2% до 20%, и для конкретных примеров от 0 до 5% по объему алкиламина например, 0,1% диэтиламина. Концентрированием элюата получали обогащенную смесь.

Альтернативно, рацемат (или рацемический прекурсор) может взаимодействовать с подходящим оптически активным соединением, например, спиртом, или в случае, если соединение по настоящему изобретению содержит кислотный или основной фрагмент, основание или кислоту, такую как 1-фенилэтиламиную или виннокаменную кислоту. Полученная диастереомерная смесь может быть разделена методом хроматографии и/или фракционной кристаллизацией и один или оба диастереоизомера превращены в соответствующий(е) чистый(е) энантиомер(ы) способами, хорошо известными специалистам настоящей области техники.

При кристаллизации любого рацемата, кристаллы двух различных типов являются возможными. Первый тип представляет собой рацемическое соединение (истинный рацемат), которое указано выше, где была получена одна гомогенная форма кристалла, содержащая оба энантиомера в эквимоллярных количествах. Второй тип представляет собой рацемическую смесь или конгломерат, где две формы кристалла были получены в эквимоллярных количествах, каждая содержала простой энантиомер.

Тогда как обе кристаллические формы, присутствующие в рацемической смеси, обладают одинаковыми физическими свойствами, они могут обладать различными физическими свойствами по сравнению с истинным рацематом. Рацемические смеси могут быть разделены традиционными методиками, известными специалистам настоящей области техники – см., например, «Stereochemistry of Organic Compounds» by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994).

Активность соединений по настоящему изобретению может быть оценена различными *in silico*, *in vitro* и *in vivo* анализами. *In silico* анализы различных соединений были представлены как прогнозирующие окончательную *in vitro* и даже *in vivo* активность.

Настоящее изобретение также включает в себя все экологически приемлемые изотопно меченые соединения формул (I) - (XII) и их синтезы, где один или несколько атомов заменены атомами с одинаковым атомным числом, но с атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе.

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения по настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H , углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, такие как ^{36}Cl , фтора, такие как ^{18}F , йода, такие как ^{123}I и ^{125}I , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, такие как ^{32}P , и серы, такие как ^{35}S .

Изотопно меченые соединения обычно могут быть получены традиционными методиками, известными специалистам настоящей области техники, или способами, аналогичными описанным, с применением соответствующего изотопно-меченого реагента вместо ранее используемого не меченого реагента.

По всему описанию и формуле изобретения этого настоящего изобретения слова «содержит» и «включает в себя» и вариации слов, например, «содержащий» и «что содержит», означает «включает в себя без ограничения», и не предусмотрено, что (и не) исключает другие фрагменты, добавки, компоненты, целые числа или стадии.

По всему описанию и формуле изобретения настоящего изобретения форма единственного числа охватывает форму множественного числа, если в контексте не указано иное. В частности, при использовании неопределенного артикля является понятным, что в описании рассматривается множественное число, а также единственное число, если в контексте не указано иное.

Является понятным, что признаки, целые числа, характеристики, соединения,

химические фрагменты или группы, описанные совместно с конкретным аспектом, вариантом осуществления или примером настоящего изобретения, применимы к любому другому аспекту, варианту осуществления или примеру, описанному в настоящем изобретении, за исключением, если они не сочетаются.

Если необходимо, соединения согласно настоящему изобретению можно применять в качестве фунгицидов в определенных концентрациях или нормах внесения.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предполагается способ контроля грибковых болезней растений, сельскохозяйственных культур или семян, при этом способ предусматривает внесение агрономически эффективного и, по сути, нефитотоксичного количества соединения согласно настоящему изобретению на семена растений, на сами растения или на участок, где, как предполагается, будут расти растения.

Пестицид можно вносить в виде средства для обработки семян, посредством внекорневого внесения, внесения на стебель, внесения посредством пропитывания или капельного внесения (внесение с поливной водой) на семена, растение, или плод растения, или в почву, или в инертный субстрат (например, неорганические субстраты, такие как песок, минеральная вата, стекловата; вспученные минералы, такие как перлит, вермикулит, цеолит или вспученная глина), пемза, пирокластические материалы или продукты, синтетические органические субстраты (например, полиуретан), органические субстраты (например, торф, компосты, продукты на основе древесных отходов, такие как кокосовое волокно, древесное волокно или обрезки, древесная кора), или в жидкий субстрат (например, плавающие гидропонные системы, методика питательного слоя, аэропоника).

В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение также относится к фунгицидной композиции, содержащей эффективное и нефитотоксичное количество активного соединения согласно настоящему изобретению. Композиция может дополнительно содержать один или несколько дополнительных фунгицидов.

Термин «эффективное и нефитотоксичное количество» означает количество пестицида согласно настоящему изобретению, которое является достаточным для контроля или уничтожения любого из заданных вредителей, присутствующих на сельскохозяйственных культурах или склонных к появлению на них, и которое не оказывает какого-либо значительного вредного воздействия на сельскохозяйственные культуры или фактически оказывает положительное воздействие на жизненность растений и приводит в результате к отсутствию организма-мишени. Количество будет

варьировать в зависимости от вредителя, подлежащего контролю, типа сельскохозяйственной культуры, климатических условий и соединений, включенных в пестицидную композицию. Это количество можно определить с помощью систематических испытаний в полевых условиях, которые находятся в рамках квалификации специалиста в данной области техники.

В зависимости от их конкретных физических и/или химических свойств активные соединения согласно настоящему изобретению можно составить в виде растворов, эмульсий, суспензий, порошков, пен, паст, гранул, аэрозолей, препаратов, микроинкапсулированных в полимерных веществах и в материалах покрытия для семян, а также в виде ULV (сверхмалый объем) составов для аэрозольной обработки с использованием генераторов холодного и теплого тумана.

Активные соединения можно применять в чистом виде или в виде состава, например, готовых к применению растворов, эмульсий, суспензий на водной или масляной основе, порошков, смачиваемых порошков, паст, растворимых порошков, дустов, растворимых гранул, гранул для разбрасывания, суспензионных концентратов, натуральных веществ, пропитанных активным соединением, синтетических веществ, пропитанных активным соединением, удобрений, а также микроинкапсулированных препаратов в полимерных веществах. Внесение можно осуществлять, например, с помощью полива, разбрызгивания, распыления, разбрасывания, опыливания, внесения в виде пены, распределения и т.д. Также представляется возможным внесение активных соединений с помощью способа с применением сверхмалого объема или впрыскивания препарата активного соединения или самого активного соединения в почву. Также представляется возможной обработка семян растений.

Составы, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, получают известным образом, например, посредством смешивания соединений с разбавителями (например, жидкими растворителями и/или твердыми носителями), необязательно, с применением поверхностно-активных веществ (например, эмульгаторов, и/или диспергаторов, и/или пенообразователей). Составы готовят либо на фабриках/промышленных установках, либо, в качестве альтернативы, до внесения или во время него.

Вспомогательные средства представляют собой вещества, которые являются подходящими для придания самой композиции и/или препаратам, полученным из нее (например, разбрызгиваемым жидкостям, протравителям семян), конкретных свойств,

таких как определенные технические свойства и/или также конкретные биологические свойства. Типичными подходящими вспомогательными средствами являются разбавители, растворители и носители.

Подходящие разбавители представляют собой, например, воду, полярные и неполярные жидкие органические химические вещества, например, из классов ароматических углеводородов и углеводородов, отличных от ароматических, (таких как парафины, алкилбензолы, алкилнафталины, хлорбензолы), спирты и полиолы (которые, если необходимо, также могут быть замещены, этерифицированы и/или эстерифицированы), кетоны (такие как ацетон, циклогексанон), сложные эфиры (в том числе жиры и масла) и (поли)эфиры, незамещенные и замещенные амины, амиды, лактамы (такие как *N*-алкилпирролидоны) и лактоны, сульфоны и сульфоксиды (такие как диметилсульфоксид).

Если применяемым разбавителем является вода, также представляется возможным применение, например, органических растворителей в качестве вспомогательных растворителей. В основном подходящие жидкие растворители представляют собой: ароматические соединения, такие как ксилол, толуол или алкилнафталины, хлорированные ароматические соединения и хлорированные алифатические углеводороды, такие как хлорбензолы, хлорэтилены или метиленхлорид, алифатические углеводороды, такие как циклогексан или парафины, например, нефтяные фракции, спирты, такие как бутанол или гликоль, а также их простые и сложные эфиры, кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон, метилизобутилкетон или циклогексанон, сильно полярные растворители, такие как диметилформамид и диметилсульфоксид.

Подходящие твердые носители представляют собой, например, соли аммония и размолотые природные минералы, такие как каолины, глины, тальк, мел, кварц, аттапульгит, монтмориллонит или диатомовая земля, и размолотые, синтетические минералы, такие как тонко измельченный диоксид кремния, оксид алюминия и силикаты; подходящие твердые носители для гранул представляют собой, например, дробленые и фракционированные естественные горные породы, такие как кальцит, мрамор, пемза, сепиолит и доломит, а также синтетические гранулы из муки неорганического и органического материала и гранулы из органического материала, такого как бумага, древесные опилки, скорлупа кокосовых орехов, стержни маисовых початков и стебли табака; подходящие эмульгаторы и/или пенообразователи представляют собой, например, неионные и анионные эмульгаторы, такие как

полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирных кислот, полиоксиэтиленовые простые эфиры жирных спиртов, например, алкилариловые простые эфиры полигликолей, алкилсульфонаты, алкилсульфаты, арилсульфонаты, а также гидролизаты белков; подходящие диспергаторы представляют собой неионные и/или ионные вещества, например, из классов простых эфиров спиртов и РОЕ и/или простых эфиров спиртов и РОР, сложных эфиров кислот и/или сложных эфиров РОР-РОЕ, алкилариловых простых эфиров и/или простых эфиров РОР-РОЕ, аддуктов с жирами и/или аддуктов РОР-РОЕ, полиольных производных РОЕ и/или полиольных производных РОР, аддуктов РОЕ-и/или РОР-сорбитана или сахаров, алкил или арилсульфатов, алкил- или арилсульфонатов и алкил- или арилфосфатов или соответствующих аддуктов простых эфиров РО. Более того, подходящие олиго- или полимеры, например, полученные из виниловых мономеров, из акриловой кислоты, из ЕО и/или РО отдельно или в комбинации, например, с (поли)спиртами или (поли)аминами. Также представляется возможным использование лигнина и его производных с сульфоновыми кислотами, немодифицированных и модифицированных целлюлоз, ароматических и/или алифатических сульфоновых кислот и их аддуктов с формальдегидом.

В составах можно применять средства, придающие липкость, такие как карбоксиметилцеллюлоза и натуральные и синтетические полимеры в виде порошков, гранул или латексов, такие как аравийская камедь, поливиниловый спирт и поливинилацетат, а также натуральные фосфолипиды, такие как цефалины и лецитины, и синтетические фосфолипиды.

Дополнительные добавки могут представлять собой минеральные и растительные масла. Также представляется возможным добавление красителей, таких как неорганические пигменты, например, оксида железа, оксида титана и берлинской лазури, и органических красящих веществ, таких как ализариновые красители, азокрасители и красители на основе фталоцианинов металлов, и микроэлементов, таких как соли железа, магния, бора, меди, кобальта, молибдена и цинка. Другие возможные добавки представляют собой душистые вещества, минеральные или растительные, необязательно, модифицированные масла и воски.

Составы также могут содержать стабилизаторы, например, стабилизаторы при низких температурах, консерванты, антиоксиданты, светостабилизаторы или другие средства, которые улучшают химическую и/или физическую стабильность.

Составы обычно содержат от 0,01 до 98% по массе активного соединения, предпочтительно, от 0,1 до 95% и, особенно предпочтительно, от 0,5 до 90%.

Активные соединения согласно настоящему изобретению также можно применять в виде смеси с другими известными фунгицидами, например, для улучшения спектра активности или для снижения или замедления развития устойчивости.

Также возможна смесь с другими известными активными соединениями, такими как нематоциды, акарициды, гербициды, инсектициды, бактерициды или другие фунгициды, или с удобрениями и регуляторами роста, антидотами или химическими сигнальными веществами. Иллюстративные нормы внесения активных соединений согласно настоящему изобретению являются следующими: при обработке листьев: от 0,1 до 10000 г/га, предпочтительно, от 10 до 1000 г/га, особенно предпочтительно, от 50 до 300 г/га (если внесение осуществляют посредством полива или капельного внесения, представляется возможным даже снизить норму внесения, в особенности, когда применяют инертные субстраты, такие как минеральная вата или перлит); при обработке семян: от 2 до 200 г на 100 кг семян, предпочтительно, от 2,5 до 150 г на 100 кг семян и, особенно предпочтительно, от 2,5 до 25 г на 100 кг семян, особенно предпочтительно, от 2,5 до 12,5 г на 100 кг семян; при обработке почвы: от 0,1 до 10000 г/га, предпочтительно, от 1 до 5000 г/га.

Композиции согласно настоящему изобретению являются подходящими для защиты любого сорта растений, который используется в сельском хозяйстве, в теплице, в лесах или в садоводстве, и, в частности, зерновых (например, пшеницы, ячменя, ржи, проса и овса), маиса, хлопчатника, сои, риса, картофеля, подсолнечника, бобов, кофе, свеклы (например, сахарной свеклы и кормовой свеклы), арахиса, овощей (например, томатов, огурцов, разновидностей лука и салата-латука), разновидностей газонной травы, фруктовых и орехоплодных деревьев (например, яблонь, грушевых деревьев, персиковых деревьев, нектариновых деревьев, абрикосовых деревьев, лещины, пекана, макадамии, фисташковых деревьев), ягодных культур (например, разновидностей клубники, малины, черной смородины, красной смородины), культурного винограда, бананов, какао и декоративных растений.

Активные соединения согласно настоящему изобретению в комбинации с хорошей толерантностью у растений и подходящей токсичностью у теплокровных животных и как хорошо переносимые в окружающей среде являются подходящими для защиты растений и органов растений, для повышения урожайности, для улучшения качества собранного материала и для контроля вредителей, в частности, грибковых заболеваний, которые встречаются в сельском хозяйстве, в садоводстве, в животноводстве, в лесах, в садах и объектах рекреационной инфраструктуры, в защите

хранящихся продуктов и материалов и в сфере гигиены. Их можно предпочтительно использовать в качестве средств для защиты сельскохозяйственных растений.

Применение в качестве фунгицидов

Соединения согласно настоящему изобретению обладают активностью фунгицидов.

Ниже приведены иллюстративные примеры сельскохозяйственных вредителей, которых можно контролировать с помощью фунгицидных соединений:

Заболевания, вызываемые оомицетами, такие как: вызванные грибом из рода *Albugo* заболевания, вызванные, например, *Albugo Candida*; вызванные грибом из рода *Bremia* заболевания, вызванные, например, *Bremia lactucae*; вызванные грибом из рода *Peronospora* заболевания, вызванные, например, *Peronospora pisi* или *P. brassicae*; вызванные грибом из рода *Phytophthora* заболевания, вызванные, например, *Phytophthora infestans*; вызванные грибом из рода *Plasmopara* заболевания, вызванные, например, *Plasmopara viticola*; вызванные грибом из рода *Pseudoperonospora*, вызванные, например, *Pseudoperonospora humuli* или *Pseudoperonospora cubensis*; вызванные грибом из рода *Pythium* заболевания, вызванные, например, *Pythium ultimum*.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть активными в отношении широкого спектра грибковых заболеваний, вызываемых оомицетами. В качестве альтернативы, они могут быть активными специфически в отношении определенных вызываемых оомицетами заболеваний, но не других.

Примечательными возбудителями грибковых заболеваний, вызываемых оомицетами, являются:

Plasmopara viticola

Phytophthora infestans

Pythium ultimum

Bremia lactuca

Peronospora spp

Помимо их фунгицидной активности соединения согласно настоящему изобретению также могут обладать некоторой активностью в отношении других микробов, например, бактерий.

Фунгицидные соединения согласно настоящему изобретению также можно применять в лечении грибковых заболеваний у людей и животных (например, млекопитающих). Аналогично, бактерицидные соединения согласно настоящему

изобретению можно применять в лечении бактериальных заболеваний у людей и животных. Таким образом, настоящее изобретение включает в себя способ лечения грибкового или бактериального заболевания, при этом способ предусматривает введение терапевтического количества противогрибкового средства согласно настоящему изобретению субъекту (например, субъекту-человеку), нуждающемуся в этом. Соединение может быть составлено для местного применения в инфицированной области тела, или его можно составить для перорального или парентерального введения.

Синтез

Специалисту следует понимать, что при получении соединений по настоящему изобретению может применяться модификация способов, известных из уровня техники.

Например, специалист будет автоматически знаком со стандартными учебниками, такими как "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations", RC Larock, Wiley-VCH (1999 или более поздние издания); "March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure", MB Smith, J. March, Wiley, (5-ое издание или более позднее издание); "Advanced Organic Chemistry, Part B, Reactions and Synthesis", FA Carey, RJ Sundberg, Kluwer Academic/Plenum Publications, (2001 или более поздние издания); "Organic Synthesis - The Disconnection Approach", S Warren (Wiley), (1982 или более поздние издания); "Designing Organic Syntheses" S Warren (Wiley) (1983 или более поздние издания); "Heterocyclic Chemistry", J. Joule (издание Wiley 2010 или более позднее издание); ("Guidebook To Organic Synthesis" RK Mackie and DM Smith (Longman) (1982 или более поздние издания), и т. д., и приведенными в них ссылками, в качестве руководства.

Специалист знаком с целым рядом стратегий синтеза органических, и в особенности гетероциклических, молекул, и это представляет собой обычные общедоступные сведения, представленных в учебниках, таких как Warren "Organic Synthesis: The Disconnection Approach"; Mackie and Smith "Guidebook to Organic Chemistry"; и Clayden, Greeves, Warren and Wothers "Organic Chemistry".

Химик-специалист будет использовать свои суждения и навыки применительно к наиболее эффективной последовательности реакций для синтеза конкретного целевого соединения и, при необходимости, будет использовать защитные группы. Это будет зависеть, среди прочего, от таких факторов, как природа других функциональных групп, присутствующих в конкретном субстрате. Поэтому ясно, что тип используемых химических манипуляций будет влиять на выбор реагента, который используется в стадиях синтеза, необходимости и типе используемых защитных групп, и последовательности

осуществления стадий введения/удаления защитных групп. Указанные и другие параметры реакций станут очевидны специалисту посредством ссылки на стандартные учебники и на примеры, представленные в настоящем документе.

Чувствительные функциональные группы могут нуждаться во введении/удалении защиты в процессе синтеза соединения по настоящему изобретению. Это может достигаться общеизвестными способами, например, описанными в работе "Protective Groups in Organic Synthesis" by TW Greene and PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc. (1999), и представленных в ней ссылках.

По всему описанию указанные сокращения имеют следующие значения:

CDI – карбонилдиимидазол

DCM – дихлорметан

DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон

DIPEA – диизопропилэтиламин

DMAP – *N,N*-диметил-4-аминопиридин

DMF – *N,N*-диметилформамид

DMSO – диметилсульфоксид

Im – имидазол

LDA – диизопропиламид лития

NBS – *N*-бромсукцинимид

PE – петролейный эфир

PMB – *para*-метоксибензил

TBAF – фторид тетрабутиламмония

Tf – трифторметилсульфонил

THF – тетрагидрофуран

TMS – триметилсилил

TCDI – тиокарбонилдиимидазол

TBSO – *tert*-бутилдиметилсилилокси

HATU – гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида

Определенные соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с общей схемой синтеза, представленной ниже. Определенные соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со способами или способами, аналогичными описанным в **Примерах 1 - 90**.

Общая схема синтеза

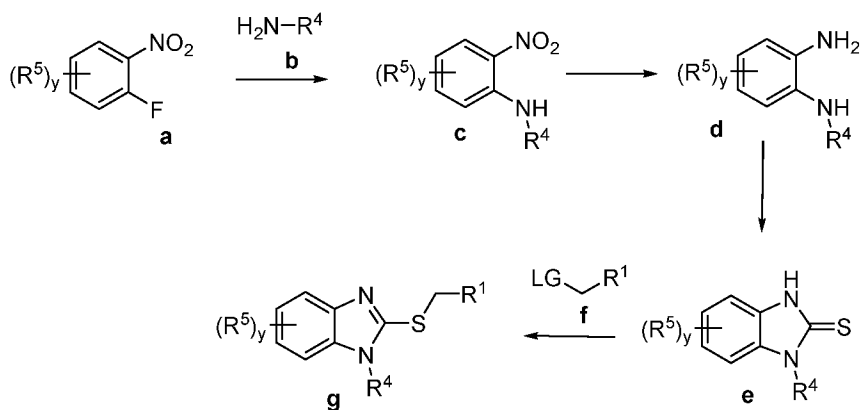


Схема А

Определенные соединения по настоящему изобретению могут быть получены, используя в качестве исходных веществ *орто*-фторнитробензолы **a**. Посредством обработки амином **b** в присутствии основания (например, NaH в DMF) можно получать нитроанилины формулы **c**. Посредством восстановления нитрогруппы до амина (например, с использованием формиата аммония и палладированного угля в этаноле) можно получать диамины **d**. Могут быть получены соединения формулы **e** (например, путем обработки TCDI в THF или DMF). Посредством взаимодействия с электрофилом **f** (в котором LG представляет собой уходящую группу, например, OTf, Cl, Br, I) получают соединения формулы **g**, подкласс соединений по настоящему изобретению (Схема А).

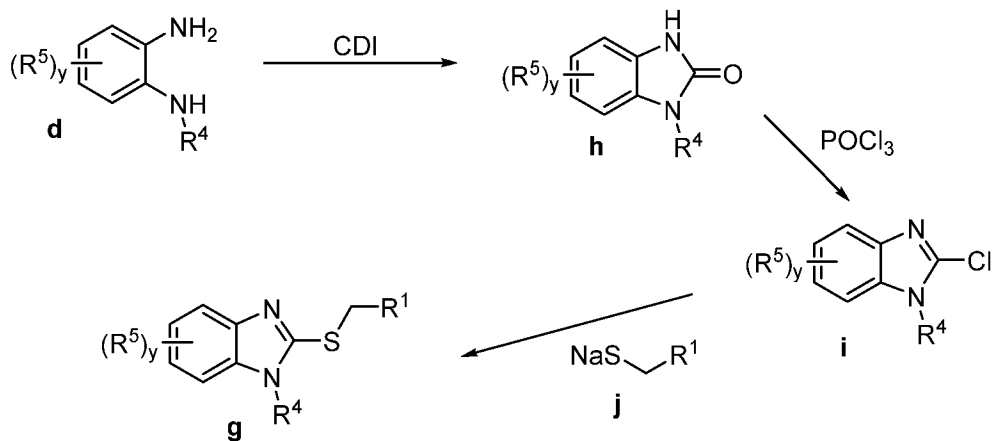


Схема В

В качестве альтернативы, определенные соединения по настоящему изобретению могут быть получены, используя в качестве исходных веществ диамины **d**. Посредством обработки карбонилдиимидазолом (например, в THF при комнатной температуре или в DMF при повышенных температурах) можно получать мочевины формулы **h**. Посредством обработки оксихлоридом фосфора (например, при нагревании с обратным

холодильником) можно получать хлорбензимидазолы формулы **i**. Посредством взаимодействия с тиолятом натрия **j** (например, в DMF при комнатной температуре) получают соединения формулы **g**, подкласс соединений по настоящему изобретению (Схема В).

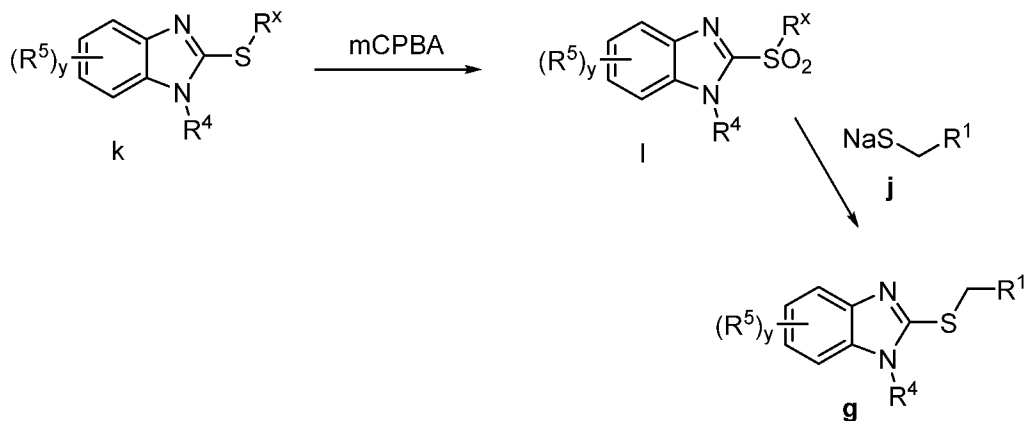


Схема С

В качестве дополнительной альтернативы, определенные соединения по настоящему изобретению могут быть получены из тиобензимидазолов формулы **k** (подкласс соединений формулы **g**, в которых R^x может представлять собой любую подходящую группу). Посредством обработки mCPBA (например, в DCM при комнатной температуре) можно получать сульфоны формулы **I**. Посредством взаимодействия с тиолятом натрия **j** (например, в DMF при комнатной температуре) получают соединения формулы **g**, подкласс соединений по настоящему изобретению (Схема С).

Аналитические методики

Флэш-хроматографию проводили с использованием Biotage Isolera 4 и картриджей Biotage® SNAP KP-Sil, заполненных частицами силикагеля размером 50 мкм с площадью поверхности 500 м²/г, или альтернативных картриджей (например, Puriflash производства Interchim), где это указано. Визуализацию проводили с использованием УФ-света (254 нм) и путем окрашивания растворами перманганатом калия, фосфомолибденовой кислоты (РМА) или нингидрина.

Все спектры ¹H-ЯМР получали на Bruker AVIII 400 с 5 мм квадрупольным ядерным датчиком или на Bruker AVI 500 с 5 мм квадрупольным ядерным датчиком или на Bruker DPX 300. Химические сдвиги выражали в миллионных долях (δ) относительно растворителя. Константы взаимодействия *J* выражали в Герцах (Гц).

Масс-спектрометрию проводили на Waters Alliance ZQ MS с использованием ЖХ-колонок YMC-Triart C18 50 × 2 мм, 5 мкм (растворитель: градиент 5-90% ацетонитрила

в воде (с 1 об.% 28 масс.% раствора водного аммиака)) с использованием Способа А или С, или (растворитель: градиент 5-90% ацетонитрила в воде (с 1% муравьиной кислотой)) с использованием Способа В или D. Скорость потока: 0,8 мл/мин. Значения длины волн составляли 254 и 210 нм.

Способ А (5 минут, щелочные значения pH)

Колонка: YMC-Triart C18 50 × 2 мм, 5 мкм. Скорость потока: 0,8 мл/мин. Объем введения: 5 мкл. Подвижная фаза: А – H₂O, В – CH₃CN, С – 50% H₂O / 50% CH₃CN + 1,0% аммиака (водн.)

Время (мин)	А (%)	В (%)	С (%)
0	95	0	5
4	0	95	5
4,4	0	95	5
4,5	95	5	0
4,5	STOP		

Способ В (5 минут, кислые значения pH)

Колонка: YMC-Triart C18 50 × 2 мм, 5 мкм. Скорость потока: 0,8 мл/мин. Объем введения: 5 мкл. Подвижная фаза: А – H₂O, В – CH₃CN, С – 50% H₂O / 50% CH₃CN + 1,0% муравьиной кислоты

Время (мин)	А (%)	В (%)	С (%)
0	95	0	5
4	0	95	5
4,4	0	95	5
4,5	95	5	0
4,5	STOP		

Способ С (15 минут, щелочные значения pH)

Колонка: YMC Triart-C18 50 × 2 мм, 5 мкм. Скорость потока: 0,8 мл/мин. Объем введения: 10 мкл. Подвижная фаза: А – H₂O, В – CH₃CN, С – 50% H₂O / 50% CH₃CN + 1,0% аммиака (водн.)

Время (мин)	А (%)	В (%)	С (%)
0	95	0	5
2,0	95	0	5

Время (мин)	A (%)	B (%)	C (%)
12,0	0	95	5
14,0	0	95	5
14,2	95	0	5

Способ D (15 минут, кислые значения pH)

Колонка: YMC Triart-C18 50 × 2 мм, 5 мкм. Скорость потока: 0,8 мл/мин. Объем введения: 10 мкл. Подвижная фаза: A – H₂O, B – CH₃CN, C – 50% H₂O / 50% CH₃CN + 1,0% муравьиной кислоты

Время (мин)	A (%)	B (%)	C (%)
0	95	0	5
2,0	95	0	5
12,0	0	95	5
14,0	0	95	5
14,2	95	0	5

В качестве альтернативы, масс-спектрометрию проводили на УФ-МС системе Waters Acquity UPLC-QDA с использованием Способа E (высокий pH) или Способа F (низкий pH):

Способ F (3,5 минуты, кислые значения pH)

Подвижные фазы: Вода (A)/Ацетонитрил (B), обе с 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты

Время	%A	%B	Скорость потока (мл/мин)
Начало	98	2	1,0
0,2	98	2	1,0
2,5	2	98	1,0
3,0	2	98	1,0
3,1	98	2	1,0
3,5	98	2	1,0

Колонка: CSH C18 2,1 × 50 мм, 1,7 мкм @ 50°C

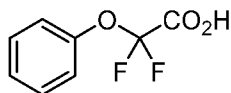
Все реагенты получали от коммерческих поставщиков и использовали в полученном виде, если не указано иное.

Все примеры наименовали с использованием ChemBioDraw Ultra 14.0.

Реакции проводили при температуре окружающей среды (к.т.), если не указано иное.

Синтетические промежуточные продукты

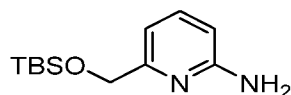
2,2-Дифтор-2-феноксиуксусная кислота А



К перемешанному раствору фенола (5,00 г, 53,1 ммоль) и хлордифторуксусной кислоты (4,50 мл, 53,1 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) при 0°C несколькими порциями добавляли гидрид натрия (4,36 г, 109 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 0°C до завершения выделения газа. Реакционную смесь медленно нагревали до 101°C и оставляли нагреваться с обратным холодильником в течение 16 часов. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Добавляли этилацетат (300 мл) и воду (200 мл), и энергично перемешивали двухфазную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. Значение pH разделенной водной фазы корректировали до pH 8 добавлением 5 М соляной кислоты (pH 1), затем насыщенным водным бикарбонатом натрия. Раствор экстрагировали этилацетатом (2 × 150 мл) для удаления непрореагировавшего фенола, и отбрасывали указанные экстракты. Водную фазу подкисляли до pH 1 добавлением 5 М HCl и экстрагировали этилацетатом (3 × 150 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением 2,2-дифтор-2-феноксиуксусной кислоты **A** (7,36 г, 74%) в виде бледно-коричневого масла; чистота ~90% согласно ЯМР.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,36 (ушир. с, 1H), 7,44 – 7,31 (м, 2H), 7,35 – 7,18 (м, 3H); LCMS (способ A): 0,89 мин (187,2, [M-H]⁻)

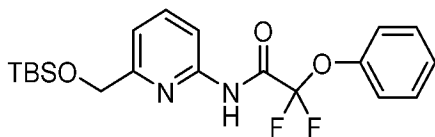
6-[(трет-Бутил(диметил)силил)оксиметил]пиридин-2-амин В



Раствор (6-аминопиридин-2-ил)метанола (2,98 г, 24,0 ммоль) в DMF (20 мл) при 25°C обрабатывали имидазолом (3,44 г, 50,5 ммоль) и трет-бутилдиметилхлорсиланом (3,80 г, 25,2 ммоль). Спустя 22 ч, раствор разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (3 × 100 мл) и солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением 6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-2-амин **B** (5,85 г, 100%) в виде восковидного твердого вещества.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,48 – 7,41 (м, 1H), 6,86 (дд, $J = 7,4, 0,8$ Гц, 1H), 6,37 (дд, $J = 8,1, 0,7$ Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 0,95 (с, 9H), 0,11 (с, 6H); LCMS (способ А): 3,38 мин (239, MH^+)

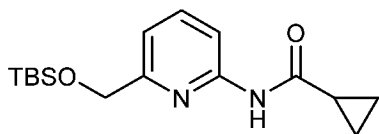
***N*-[6-((трет-Бутил(диметил)силил)оксиметил)-2-пиридил]-2,2-дифтор-2-феноксиацетамид С**



К перемешанному раствору 6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-2-амина **В** (2,00 г, 8,39 ммоль), 2,2-дифтор-2-феноксиуксусной кислоты **А** (1,89 г, 10,1 ммоль) и *N,N*-диизопропиламина (5,85 мл, 33,6 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли HATU (4,78 г, 12,6 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 16 часов, а затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3 × 50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением коричневого масла. Полученное масло очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 2-16% EtOAc/PE, с получением *N*-(6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-2-ил)-2,2-дифтор-2-феноксиацетамида **С** (2,68 г, 78%) в виде бесцветного масла.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,70 (ушир. с, 1H), 8,09 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,79 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,40 – 7,32 (м, 3H), 7,29 – 7,22 (м, 3H), 4,72 (с, 2H), 0,95 (с, 9H), 0,11 (с, 6H).

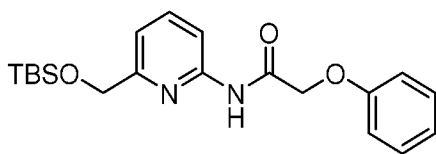
***N*-(6-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид С1**



Следуя той же методике, что и описанная для **С**, но используя циклопропанкарбоновую кислоту вместо 2,2-дифтор-2-феноксиуксусной кислоты и перемешивая при к.т. в течение 2 часов, а затем при 50°C в течение 18 часов, с очисткой методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-20% EtOAc/PE, получали указанное в заголовке соединение **С1** с выходом 57%.

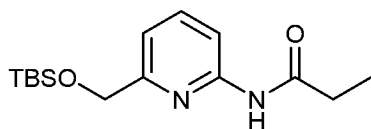
^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,03 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,71 (с, 2H), 1,57 – 1,47 (м, 1H), 1,10 (м, 2H), 0,95 (с, 9H), 0,89 (дт, $J = 7,2, 4,2$ Гц, 2H), 0,12 (с, 6H); LCMS (способ А): 3,90 мин, (307,4, MH^+).

***N*-(6-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-2-ил)-2-**

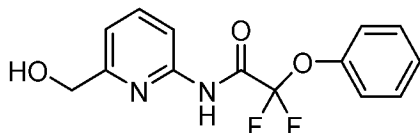
феноксиацетамид C2

К перемешанному раствору 6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-2-амин **B** (1,0 г, 5,0 ммоль) и триэтиламина (0,59 мл, 4,2 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли феноксиацетилхлорид (0,58 мл, 4,2 ммоль). Спустя 2 часа, реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, и подвергали остаток хроматографии на силикагеле, элюируя 10-60% EtOAc/PE, с получением *N*-(6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)-окси)метил)пиридин-2-ил)-2-феноксиацетамида **C2** (1,5 г, 98%) в виде бесцветного масла.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,83 (с, 1H), 8,13 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,75 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,35 (т, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,29 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,05 (т, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,01 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,73 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 0,96 (с, 9H), 0,12 (с, 6H); LCMS (способ А): 4,23 мин (374,6, МН⁺).

***N*-(6-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-2-ил)пропионамид C3**

Следуя той же методике, что и описанная для **C2**, но используя пропионилхлорид вместо феноксиацетилхлорида и перемешивая при к.т. в течение ночи, а затем удаляя растворитель в условиях вакуума, получали указанное в заголовке соединение **C3** в виде белой смолы, которое использовали непосредственно на следующей стадии без хроматографической очистки. LCMS (способ В): 3,58 мин (295,3, МН⁺).

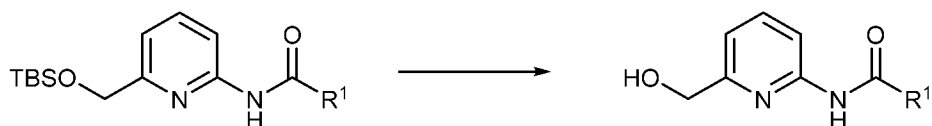
2,2-Дифтор-*N*-[6-(гидроксиметил)-2-пиридил]-2-феноксиацетамид D

К раствору *N*-(6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-2-ил)-2,2-дифтор-2-феноксиацетамида **C** (1,74 г, 4,26 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C добавляли TBAF [1 М раствор в THF] (5,11 мл, 5,11 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 3,5 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях

вакуума с получением бледно-желтого масла, которое подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 10-100% EtOAc/PE, с получением 2,2-дифтор-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-2-феноксиацетамида **D** (1,15 г, 92%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,76 (ушир. с, 1H), 8,16 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,80 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,30 (т, $J = 9,5$ Гц, 3H), 7,13 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,19 (ушир. с, 1H).

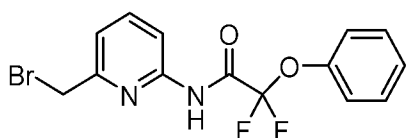
Следуя той же методике, что и описанная для синтетического промежуточного продукта («Пром. прод.») **D**, заменяя исходный 2,2-дифтор-2-феноксиацетат («Исх. в-во») **C** требуемым амидом, получали следующие гидрокси-содержащие промежуточные продукты:



Пром. прод.	R ¹	Исх. в-во	Выход	RT ^a	MH ⁺
D1	циклопропил-	C1	82%	1,03 (B)	193,2
D2	феноксиметил-	C2	50%	1,91 (B)	260,1
D3	этил-	C3	82%	0,92 (B)	181,1

^aRT = время удерживания согласно LCMS (в мин) при использовании указанного способа (A-D или E)

N*-(6-(Бромметил)пиридин-2-ил)-2,2-дифтор-2-феноксиацетамид **E*



Раствор 2,2-дифтор-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-2-феноксиацетамида **D** (150 мг, 0,51 ммоль) и тетрабромида углерода (186 мг, 0,56 ммоль) в безводном DCM (2 мл) обрабатывали трифенилфосфином (140 мг, 0,535 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 24 часов. Реакционную смесь наносили непосредственно на силикагель (картридж 25 г Biotage KP-Sil) и элюировали 0-50% EtOAc/PE с получением *N*-(6-(бромметил)-пиридин-2-ил)-2,2-дифтор-2-феноксиацетамида **E** (140 мг, 69%) в виде бесцветного масла.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,79 (с, 1H), 8,19 (дд, $J = 8,2, 0,4$ Гц, 1H), 7,80 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,44 – 7,39 (м, 2H), 7,32 – 7,27 (м, 4H), 4,46 (с, 2H).

2-(Бромметил)тиазол E1

Следуя той же методике, что и описанная для **E**, но используя 2-(гидроксиметил)-1,3-тиазол вместо Пром. прод. **D** и перемешивая при к.т. в течение 1 ч, путем очистки на силикагеле, элюируя 10-40% EtOAc/PE, получали указанное в заголовке соединение **E1** с выходом 94% в виде бледно-желтого масла. Продукт был нестабильным, поэтому его немедленно использовали на следующей стадии.

LCMS (способ В): 1,84 мин (178,0 и 180,0, MH^+ , изотопы Br)

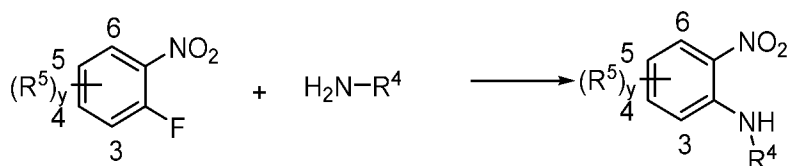
1-(1-Метил-1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он F

Перемешанную охлажденную на льду суспензию 5-амино-1-метилтетразола (5 г, 50,5 ммоль) в безводном DMF (40 мл) обрабатывали гидридом натрия (60% в минеральном масле, 3,03 г, 76 ммоль) и перемешивали дополнительно в течение 15 мин, а затем приблизительно в течение 15 мин по каплям добавляли 2/3 1-фтор-2-нитробензола (5,32 мл, 50,5 ммоль) с поддержанием внутренней температуры около 20°C или ниже (не превышая 25°C). Затем, дополнительно добавляли гидрид натрия (1,11 г, 27,8 ммоль), а затем в течение еще 10 мин по каплям добавляли оставшийся фторнитробензол (в DMF, 2 мл). Темно-красный раствор перемешивали, нагревая до комнатной температуры в течение 2,5 ч, затем осторожно разбавляли водой (250 мл) и промывали Et₂O (250 мл). Водный слой подкисляли добавлением 5 М водн. HCl (13 мл, до pH 1). Твердое вещество собирали, промывали небольшим количеством воды (~2 × 15 мл) и сушили в условиях вакуума с получением 1-метил-N-(2-нитрофенил)-1H-тетразол-5-амин **F** (9,29 г, 84%) в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 10,59 (с, 1H), 8,76 (дд, J = 8,6, 1,2 Гц, 1H), 8,32 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,06 (с, 3H); LCMS (способ В): 2,21 мин (221, MH^+).

Следуя той же методике, что и описанная для синтетического промежуточного продукта («Пром. прод.») **F**, заменяя 1-фтор-2-нитробензол и/или 5-амино-1-

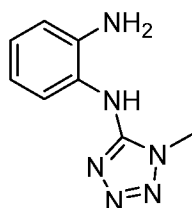
метилтетразол требуемым *орто*-фторнитробензолом (необязательно замещенным $(R^5)_y$) и/или аминотетрациклом (R^4-NH_2), и добавляя по существу весь NaN на старте реакции, получали следующие промежуточные продукты:



Пром. прод.	$(R^5)_y$	R^4-NH_2	Выход	RT ^a	MH ⁺
F1	y=0	2-амино-3-метилпиридин	53%	3,16 (B)	230,1
F2	y=0	5-амино-1-метилпиразол	39% ^b	2,37 (B)	219,1
F3	y=0	5-амино-3,4-диметилизоксазол	85% ^b	2,82 (B)	234,1
F4	4-F	5-амино-1-метилтетразол	57%	2,32 (B)	239,1
F5	y=0	5-амино-3-метилизотиазол	68%	2,80 (B)	236,1
F6	y=0	3-аминоизоксазол	85%	2,74 (B)	206,1
F7	y=0	2-амино-3-метилпиразин	53% ^b	2,80 (B)	231,1
F8	4,6-F ₂	5-амино-1-метилтетразол	58%	2,35 (B)	257,1
F9	y=0	1-метил-1 <i>H</i> -имидазол-2-амин	38% ^b	1,46 (B)	219,1
F10	y=0	4-амино-3,5-дихлорпиридин	31% ^b	3,06 (B)	285,9
F11	4-Br	5-амино-1-метилтетразол	80%	2,70 (A)	299,1
F12	4-I	5-амино-1-метилтетразол	66%	2,71 (B)	347,0
F13	6-Cl	5-амино-1-метилтетразол	97% ^c	2,45 (B)	255,1

^aRT = время удерживания согласно LCMS (в мин) при использовании указанного способа (A-D или F); ^bПродукт получали путем выделения продукта в водной фазе, экстрагирования EtOAc, с последующей хроматографией на силикагеле, элюируя 0-50% EtOAc/PE; ^cПродукт получали путем выделения продукта в водной фазе, экстрагирования EtOAc; дополнительной очистки не требовалось.

N*-1-(1-Метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамин **G*

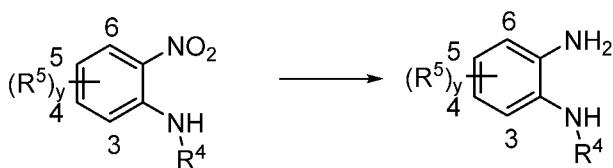


Перемешанную суспензию 1-метил-*N*-(2-нитрофенил)-1*H*-тетразол-5-амина **F** (2,46 г, 11,17 ммоль) в этаноле (80 мл) в атмосфере N₂ обрабатывали 10% палладием на

активированном угле (0,1 г), а затем формиатом аммония (2,82 г, 44,7 ммоль), смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч, а затем охлаждали и фильтровали через Celite в атмосфере N₂. Фильтр промывали EtOAc, и концентрировали объединенные фильтраты в условиях вакуума с получением 1,77 г неочищенного продукта в виде красноватого твердого вещества. Это вещество наносили на SiO₂ (5 г) и подвергали хроматографии на силикагеле (24 г Puriflash), элюируя 0-10% MeOH/DCM, с получением *N*-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамина **G** (1,3 г, 61%) в виде красного твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,15 (с, 1H), 7,19 (дд, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 6,96 – 6,89 (м, 1H), 6,74 (дд, J = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 6,56 (тд, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 3,84 (с, 3H); LCMS (способ A): 1,38 мин (191, MH⁺).

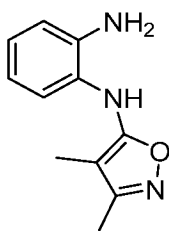
Следуя той же методике, что и описанная для синтетического промежуточного продукта («Пром. прод.») **G**, заменяя исходный нитроарил («Исх. в-во») **F** требуемым нитроарилом, получали следующие промежуточные продукты-анилины:



Исх. в-во	(R ⁵) _y	R ⁴	Анилин	Выход	RT ^a	MH ⁺
F1	y=0	2-(3-метил)пиридил	G1^b	100%	0,94 (B)	200,1
F2	y=0	1-метилпиразол-5-ил	G2	85%	1,20 (B)	189,1
F4	4-F	1-метилтетразол-5-ил	G4^b	100%	1,12 (B)	209,1
F8	4,6-F ₂	1-метилтетразол-5-ил-	G8^b	80%	1,60 (B)	227,1
F9	y=0	1-метилимидазол-2-ил	G9^b	100%	0,80 (B)	189,2

^aRT = время удерживания согласно LCMS (в мин) при использовании указанного способа (A-D или F); ^bПродукт использовали непосредственно на следующей стадии без необходимости в хроматографической очистке.

*N*¹-(3,4-Диметилизоксазол-5-ил)бензол-1,2-диамин **G3**

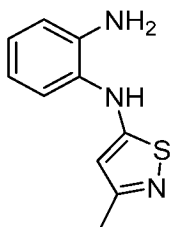


К перемешанному раствору 3,4-диметил-*N*-(2-нитрофенил)изоксазол-5-амина **F3**

(290 мг, 1,24 ммоль) в THF (3 мл) и воде (1,5 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (209 мг, 2,49 ммоль), а затем гидросульфит натрия (649 мг, 3,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 22 ч, затем гасили добавлением воды (5 мл) и экстрагировали введением в EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и подвергали хроматографии на силикагеле (колонка 10 г Biotage Snap KP-Sil), элюируя 0-5% MeOH/DCM, с получением *N*¹-(3,4-диметилизоксазол-5-ил)бензол-1,2-диамина **G3** (160 мг, 63%) в виде оранжевого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,04 (дд, $J = 7,9, 1,2$ Гц, 1H), 6,97 (тд, $J = 7,7, 1,4$ Гц, 1H), 6,85 – 6,79 (м, 2H), 5,76 (с, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,65 (с, 3H); LCMS (способ В): 1,78 мин (204,2, MH^+).

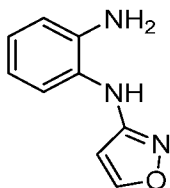
***N*¹-(3-Метилизотиазол-5-ил)бензол-1,2-диамин G5**



Смесь цинкового порошка (556 мг, 8,50 ммоль) в водной HCl (1 М, 4 мл) перемешивали в течение 10 мин, затем фильтровали, промывали водой до нейтральности, а затем PE, и сушили в условиях пониженного давления (10 мин.). Смесь 3-метил-*N*-(2-нитрофенил)изотиазол-5-амин **F5** (200 мг, 0,85 ммоль) и активированного цинка (556 мг, 8,50 ммоль) в уксусной кислоте (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли DCM и фильтровали через диатомовую землю. Фильтраты промывали насыщенным водн. NaHCO_3 и солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением *N*¹-(3-метилизотиазол-5-ил)бензол-1,2-диамина **G5** (180 мг, 100%) в виде темно-красного вязкого масла, достаточно чистого для использования непосредственно на следующей стадии.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,25-7,22 (м, 1H), 7,04 (дд, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 6,82 (т, $J = 7,3$ Гц, 2H), 6,21 (с, 1H), 2,33 (с, 3H); LCMS (способ В): 1,81 мин (206,1, MH^+).

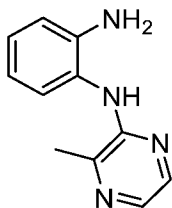
***N*¹-(Изоксазол-3-ил)бензол-1,2-диамин G6**



С использованием той же методики, что и описанная для **G3**, за исключением того, что продолжительность реакции составляла 4 ч при 60°C, в качестве исходного вещества вместо **F3** использовали *N*-(2-нитрофенил)изоксазол-3-амин **F6**, и продукт очищали методом хроматографии, элюируя 0-100% EtOAc/PE, получали *N*¹-(изоксазол-3-ил)бензол-1,2-диамин **G6** (выход 31%) в виде оранжевого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,12 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 7,03-6,98 (м, 1H), 6,84-6,76 (м, 2H), 6,05 (с, *J* = 17,8 Гц, 1H), 5,99 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H). LCMS (способ B): 1,21 мин (176,2, МН⁺).

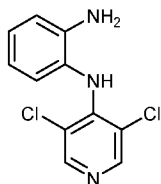
N*¹-(3-Метилпиразин-2-ил)бензол-1,2-диамин **G7*



С использованием той же методики, что и описанная для **G6**, за исключением того, что в качестве исходного вещества вместо **F6** использовали 3-метил-*N*-(2-нитрофенил)пиразин-2-амин **F7**, и после выделения продукта путем экстрагирования хроматография не требовалось, получали *N*¹-(3-метилпиразин-2-ил)бензол-1,2-диамин **G7** (выход 34%) в виде оранжевого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,97 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,89 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,33 (дд, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,10 (тд, *J* = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,91 – 6,84 (м, 2H), 6,03 (с, 1H), 2,56 (с, 3H); LCMS (способ B): 1,09 мин (201,1, МН⁺).

N*¹-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)бензол-1,2-диамин **G10*

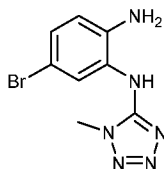


3,5-Дихлор-*N*-(2-нитрофенил)пиридин-4-амин **F10** (288 мг, 1,01 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл). Хлорид аммония (163 мг, 3,04 ммоль) растворяли в воде (0,5 мл), и добавляли к реакционной смеси вместе с железом (113 мг, 2,03 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 18 часов. Методом LCMS обнаруживали лишь 40% продукта, поэтому дополнительно добавляли железо (113 мг, 2,03 ммоль) и насыщенный раствор NH₄Cl (водн.) (1 мл), и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов. Затем, реакционную смесь фильтровали через Celite и промывали EtOAc (60 мл). Органические фазы промывали водой (30 мл), солевым

раствором, сушили (MgSO_4) и упаривали в условиях вакуума с получением N^1 -(3,5-дихлорпиридин-4-ил)бензол-1,2-диамина **G10** (225 мг, 57%) в виде желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,30 (с, 2H), 7,07 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,71 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,97 (с, 1H). LCMS (Способ А): 2,43 мин (220,1, MH^+).

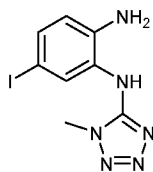
5-Бром- N^1 -(1-метил-1H-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамин G11



Раствор карбоната калия (231 мг, 1,67 ммоль) и гидросульфита натрия (262 мг, 1,51 ммоль) в воде (2 мл) по каплям добавляли к смеси N -(5-бром-2-нитрофенил)-1-метил-1H-тетразол-5-амина **F11** (100 мг, 0,334 ммоль) и 1,1'-ди-*n*-октил-4,4'-бипиридиния дибромида (6,4 мг, 0,020 ммоль) в DCM (4 мл). Смесь перемешивали при 35°C в течение 16 часов, гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали введением в DCM (2 $\times$ 20 мл). Органические фазы промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и упаривали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% EtOAc/PE, с получением 5-бром- N^1 -(1-метил-1H-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамина **G11** (46 мг, 51%).

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,27 (д, $J = 9,4$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,74 (с, 3H); LCMS (способ В): 1,79 мин (271,1, MH^+).

5-Йод- N^1 -(1-метил-1H-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамин G12

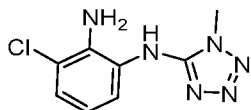


Раствор карбоната калия (1,34 г, 9,69 ммоль) и гидросульфита натрия (1,69 г, 9,69 ммоль) в воде (2 мл) по каплям добавляли к смеси N -(5-йод-2-нитрофенил)-1-метил-1H-тетразол-5-амина **F12** (559 мг, 1,62 ммоль) и 1,1'-ди-*n*-октил-4,4'-бипиридиния дибромида (31 мг, 0,080 ммоль) в DCE (48 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 40 ч. Реакция не доходила до завершения, поэтому добавляли THF (10 мл), и перемешивали реакционную смесь при 60°C дополнительно в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), подкисляли добавлением лимонной кислоты и экстрагировали введением в DCM (2 $\times$ 50 мл). Органические фазы

промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и упаривали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 20-100% EtOAc/PE, с получением 5-йод- N^1 -(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамина **G12** (280 мг, 55%) в виде желтой смолы.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,92 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,91 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,74 (с, 2H); LCMS (способ В): 1,93 мин (317,1, MH^+).

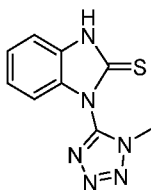
3-Хлор- N^1 -(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамин G13



Раствор N -(3-хлор-2-нитрофенил)-1-метил-1*H*-тетразол-5-амина **F13** (2,00 г, 7,85 ммоль) в MeOH (150 мл) обрабатывали водой (50 мл), железом (1,76 г, 32,0 ммоль) и хлоридом аммония (2,5 г, 47 ммоль), а затем нагревали с обратным холодильником в течение 20 часов. Смесь охлаждали, фильтровали через Celite (и промывали фильтр MeOH) и концентрировали. Твердое вещество распределяли между EtOAc (100 мл; полностью не растворяется) и водой (100 мл), органические фазы дополнительно промывали водой (100 мл) и солевым раствором, а затем сушили (MgSO_4) с получением темно-бордового твердого вещества (0,98 г). Остаточное твердое вещество, оставшееся в делительной воронке после декантирования EtOAc, растворяли в ~20% MeOH/DCM, сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением не совсем белого твердого вещества (0,74 г). Путем объединения твердых веществ получали 3-хлор- N^1 -(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамин **G13** (1,72 г, 97%); оба образца были идентичны согласно ЯМР.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,37 (с, 1H), 7,19 (дд, $J = 7,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J = 8,0, 1,4$ Гц, 1H), 6,58 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,86 (с, 3H); LCMS (способ А): 1,86 мин (225,1, MH^+).

1-(1-Метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тион H

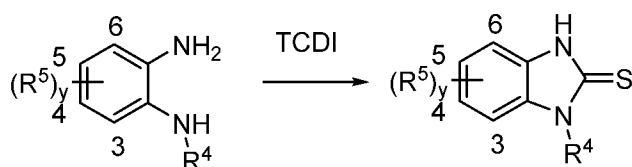


Суспензию N^1 -(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамина **G** (923 мг, 4,85 ммоль) в безводном THF (25 мл) обрабатывали тиокарбонилдиимидазолом (1,30 г, 7,29 ммоль), перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 75 мин, затем разбавляли водой (100 мл) и охлаждали на льду в воде. Твердое вещество собирали,

промывали водой и сушили в условиях вакуума с получением 1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тиона **H** (962 мг, 85%) в виде бледно-розового твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 13,66 (с, 1H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,29-7,20 (м, 1H), 7,10 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,08 (с, 3H); LCMS (способ В): 1,96 мин (233,1, МН⁺).

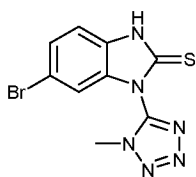
Следуя той же методике, что и описанная для синтетического промежуточного продукта **H**, используя в качестве исходного вещества соответствующий анилин вместо *N*¹-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамина **G**, за исключением того, что проводили выделение продукта путем экстрагирования с последующей хроматографией на силикагеле (если после разбавления водой твердое вещество не получали), получали промежуточные продукты:



Пром. прод.	(R ⁵) _y	R ⁴	Исх. в-во	Выход	RT ^a	МН ⁺
H1	y=0	2-(3-метил)пиридил	G1	76%	2,01 (B)	242,2
H2	y=0	1-метилпиразол-5-ил	G2	96%	1,91 (B)	231,1
H3	y=0	3,4-диметилизоксазол-5-ил	G3	100% ^b	2,33 (B)	246,1
H4	4-F	1-метилтетразол-5-ил	G4	55% ^b	2,13 (B)	251,1
H5	y=0	3-метилизотиазол-5-ил	G5	72% ^b	2,43 (B)	248,1
H6	y=0	изоксазол-3-ил	G6	74% ^b	2,31 (B)	218,0
H7	y=0	2-(3-метил)пиразинил	G7	92% ^b	1,87 (B)	243,0
H8	4,6-F ₂	1-метилтетразол-5-ил	G8	95% ^b	2,28 (B)	269,1
H9	y=0	1-метилимидазол-2-ил	G9	56% ^b	1,51 (B)	231,1
H10	y=0	3,5-дихлорпиридин-4-ил	G10	50% ^b	2,53 (B)	296,0
H13	6-Cl	1-метилпиразол-5-ил	G13	58% ^{b,c}	1,45 (F)	267,0

^aRT = время удерживания согласно LCMS (в мин) при использовании указанного способа (A-D или F); ^bВыделение продукта путем экстрагирования с последующей хроматографией; ^cDMF добавляли в качестве растворителя, и нагревали до 70°C в течение 68 ч.

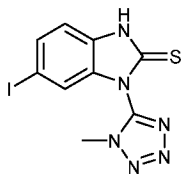
6-Бром-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-

тион H11

К раствору 5-бром-*N*¹-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамина **G11** (258 мг, 0,959 ммоль) в EtOH (4 мл) и воде (0,2 мл) добавляли калиевую соль этилксантогеновой кислоты (464 мг, 2,88 ммоль), и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 60 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали введением в EtOAc (2 × 20 мл). Органические фазы промывали водой (3 × 20 мл) и солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением 6-бром-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тиона **H11** (268 мг, 90%) в виде розового твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,21 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,97 – 6,95 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 3,95 (с, 3H). LCMS (Способ В): 2,50 мин (312,9, МН⁺).

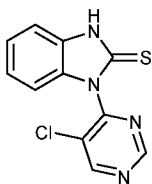
6-Йод-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тион H12



Следуя той же методике, что и описанная для **H11**, но используя 5-йод-*N*¹-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамин **G12** вместо **G11**, путем очистки методом хроматографии на силикагеле, элюируя 20-100% EtOAc/PE, получали указанное в заголовке соединение **H12** с выходом 69%.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,49 (дд, *J* = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,22 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,92 (дд, *J* = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 4,05 (д, *J* = 1,6 Гц, 3H); LCMS (способ В): 2,56 мин (359,0, МН⁺).

1-(5-Хлорпиримидин-4-ил)-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тион H14

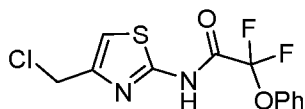


Раствор 1-(5-хлорпиримидин-4-ил)-2-(метилсульфонил)-1*H*-бензо[*d*]имидазола

T1 (24,5 мг, 0,079 ммоль) в безводном DMF (0,5 мл) обрабатывали тиацетатом калия (15 мг, 0,13 ммоль) и перемешивали при 85°C в течение 4 часов. Добавляли тиомочевину (22 мг, 0,29 ммоль), смесь нагревали до 90°C в течение 6 часов, затем охлаждали, разбавляли EtOAc (20 мл), промывали водой (3 × 20 мл) и солевым раствором, сушили (MgSO₄) и подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 30-40% EtOAc/PE, с получением 1-(5-хлорпиримидин-4-ил)-1,3-дигидро-2*H*-бензо[d]имидазол-2-тиона **H14** (8,5 мг, 41%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

LCMS (способ В): 2,03 мин (263,0, МН⁺) чистота ~90% согласно УФ.

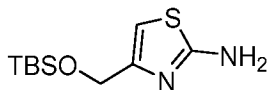
N*-(4-(Хлорметил)тиазол-2-ил)-2,2-дифтор-2-феноксиацетамид **I*



К раствору 2,2-дифтор-2-феноксиуксусной кислоты (100 мг, 0,53 ммоль), гидрохлорида 4-хлорметилтиазол-2-иламина (108 мг, 0,585 ммоль) и 4-(диметиламино)-пиридина (65 мг, 0,53 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при к.т. добавляли гидрохлорид *N*-(3-диметиламинопропил)-*N*-этилкарбодиимида (127 мг, 0,66 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 76 часов, а затем упаривали досуха. Остаток повторно растворяли в этилацетате (20 мл), промывали водой (3 × 20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Полученный неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (картридж 25 г Puriflash), элюируя 10-100% EtOAc/PE, с получением *N*-(4-(хлорметил)тиазол-2-ил)-2,2-дифтор-2-феноксиацетамида **I** (48 мг, 28%) в виде бесцветной смолы.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,75 (с, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,25 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,09 (с, 1H), 4,61 (т, J = 2,8 Гц, 2H); LCMS (способ В): 3,08 мин (319,1, МН⁺).

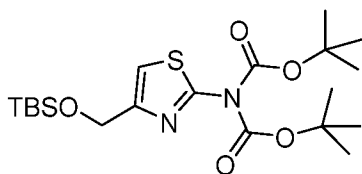
4*-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)тиазол-2-амин **J*



Следуя методике, описанной для Промежуточного продукта **B**, но используя (2-аминотиазол-4-ил)метанол вместо (6-аминопиридин-2-ил)метанола, путем очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 2-40% EtOAc/PE, получали указанное в заголовке соединение **J** с выходом 71%.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,38 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,62 (ушир. с, 2H), 0,93 (с, 9H), 0,10 (с, 6H); LCMS (способ А) 3,24 мин (245,2, МН⁺).

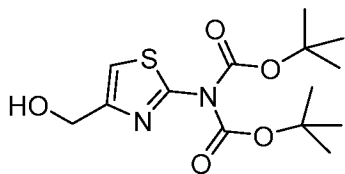
трет-Бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[4-[(трет-бутил(диметил)силил)оксиметил]тиазол-2-ил]карбамат K



К раствору 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тиазол-2-амин **J** (1,32 г, 5,42 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 4-(диметиламино)пиридин (0,013 г, 0,11 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (2,36 г, 10,8 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 часов. Смесь разбавляли DCM (100 мл), промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением темно-желтого масла. Полученный неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 2-18% EtOAc/PE, с получением указанного в заголовке соединения **K** (1,0 г, 42%) в виде бледно-желтого масла.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,02 (т, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4,76 (д, $J = 1,3$ Гц, 2H), 1,50 (с, 18H), 0,93 (с, 9H), 0,10 (с, 6H); LCMS (способ A): 4,36 (467,1, $(\text{M}+\text{Na}^+)$).

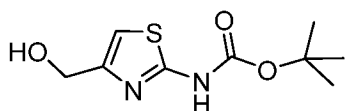
трет-Бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[4-(гидроксиметил)тиазол-2-ил]карбамат L



К раствору трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[4-[(трет-бутил(диметил)силил)оксиметил]тиазол-2-ил]карбамата **K** (0,877 г, 1,97 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли TBAF (1 М раствор в THF) (2,17 мл, 2,17 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 4 часов, а затем оставляли нагреваться до к.т. в течение 16 часов. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл), промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **L** (0,456 г, 70%) в виде бледно-зеленого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,99 (т, $J = 0,9$ Гц, 1H), 4,68 (д, $J = 0,9$ Гц, 2H), 1,52 (с, 18H); LCMS (способ A): 2,88 мин (331, MH^+).

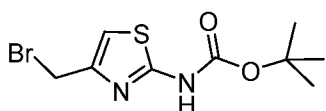
трет-Бутил-(4-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)карбамат M



Раствор *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-[4-(гидроксиметил)тиазол-2-ил]карбамата **L** (111 мг, 0,336 ммоль) в THF (8 мл) обрабатывали раствором моногидрата гидроксида лития (28,2 мг, 0,672 ммоль) в воде (2 мл) и метаноле (2 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 90 минут, затем обрабатывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (до pH 8), разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали водой (3 × 20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄) и подвергали хроматографии на силикагеле (картридж 12 г Puriflash), элюируя 10-100% EtOAc/PE, с получением указанного в заголовке соединения **M** (41 мг, 53%) в виде бесцветного масла.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,76 (с, 1H), 4,59 (с, 2H), 1,56 (с, 9H); LCMS (способ A): 2,05 мин (229,2, (M-H)⁻).

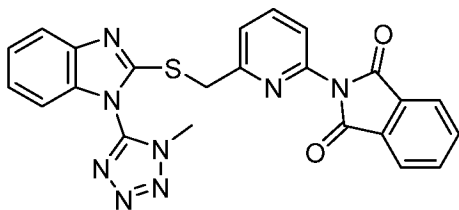
***трет*-Бутил-(4-(бромметил)тиазол-2-ил)карбамат N**



Раствор *трет*-бутил-(4-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)карбамата **M** (37 мг, 0,16 ммоль) в DCM (2 мл) обрабатывали трифенилфосфином (44,3 мг, 0,169 ммоль) и тетрабромидом углерода (55,9 мг, 0,169 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов, затем концентрировали в условиях вакуума и очищали методом хроматографии на силикагеле (картридж 12 г Puriflash), элюируя 10-100% EtOAc/PE, с получением указанного в заголовке соединения **N** (19 мг, 40%) в виде бесцветной смолы.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,48 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 1,55 (с, 9H); LCMS (способ F): 1,85 мин (295,0, MH⁺).

2-(6-(((1-(1-Метил-1H-тетразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1,3-дион O



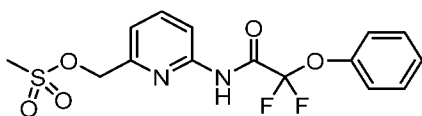
С использованием способа, описанного в Примере 1, заменяя галогенид **E** 2-(6-(бромметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1,3-дионом (полученным, как описано в J. Med. Chem., 2007, 50, 1124), получали указанное в заголовке соединения **O** с выходом 70%

(после хроматографической очистки растирали с Et₂O).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,96 (дд, *J* = 5,5, 3,0 Гц, 2H), 7,88 – 7,79 (м, 3H), 7,78 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,36 (тд, *J* = 7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,33 – 7,27 (м, 2H), 7,05 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 3,86 (с, 3H); LCMS (способ В): 2,78 мин (469,2, МН⁺).

(6-(2,2-Дифтор-2-феноксиацетида)пиридин-2-ил)метилметансульфонат

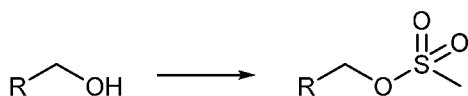
P

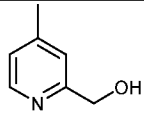


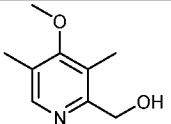
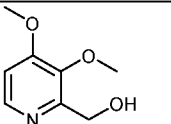
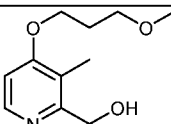
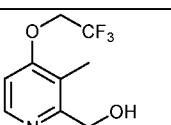
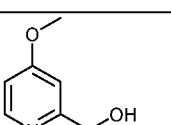
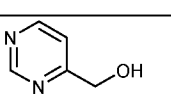
Охлажденный на льду раствор 2,2-дифтор-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-2-феноксиацетида **D** (108 мг, 0,37 ммоль) в DCM (1 мл) обрабатывали метансульфонилхлоридом (0,030 мл, 0,39 ммоль), а затем триэтиламино (0,054 мл, 0,39 ммоль), и перемешивали в течение 40 мин. Смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали водой (20 мл) и солевым раствором, сушили (MgSO₄) и подвергали хроматографии на силикагеле (картридж 12 г Puriflash), элюируя 30-50% EtOAc/PE, с получением (6-(2,2-дифтор-2-феноксиацетида)пиридин-2-ил)метилметансульфоната **P** (132 мг, 77%) в виде бесцветной смолы.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,78 (с, 1H), 8,25 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,86 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,32 (т, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,31-7,26 (м, 3H), 5,24 (с, 2H), 3,08 (с, 3H); LCMS (способ В): 2,95 мин (373,1, МН⁺)

Следуя той же методике, что и описанная для синтетического промежуточного продукта («Пром. прод.») **P**, заменяя исходный 2,2-дифтор-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-2-феноксиацетамид («Исх. в-во») **D** требуемым спиртом, получали следующие метилированные промежуточные продукты **P1-P10**:

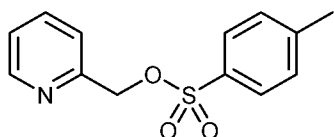


Пром. прод.		Выход	RT ^a	МН ⁺
P1^b	D1	100%	1,40 (В)	271,2
P2	D2	50%	2,82 (В)	337,1
P3^b	D3	91%	1,87 (В)	259,1
P4^b		75%	1,20 (В)	202,2

Пром. прод.		Выход	RT ^a	MH ⁺
P5^b		90%	1,44 (B)	246,1
P6^b		100%	1,28 (B)	248,2
P7^b		96%	1,50 (B)	290,1
P8^b		100%	2,05 (B)	300,1
P9^b		100%	0,96 (B)	218,1
P10^b		80%	1,04 (B)	189,1

^aRT = время удерживания согласно LCMS (в мин) при использовании указанного способа (A-D или F); ^bПродукт использовали непосредственно на следующей стадии без необходимости в хроматографической очистке.

Пиридин-2-илметил-4-метилбензолсульфонат Q

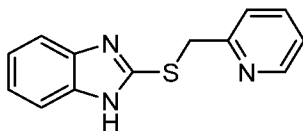


К охлажденному на льду раствору 2-пиридилкарбинола (2,0 мл, 21 ммоль) в THF (100 мл) добавляли измельченный в порошок гидроксида калия (1,74 г, 31,0 ммоль). Смесь энергично перемешивали в течение 30 минут, а затем обрабатывали 4-толуолсульфонилхлоридом (5,14 г, 26,9 ммоль). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 5 часов при к.т. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия (80 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Органические фазы промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 20-40% EtOAc/PE, с получением пиридин-2-илметил 4-метилбензолсульфоната **Q** (4,36 г, 80%) в виде бледно-оранжевого

твёрдого вещества.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,52 (д, $J = 4,7$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,71 (тд, $J = 7,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,23 (дд, $J = 7,2, 5,0$ Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 2,45 (с, 3H); LCMS (способ В): 2,54 мин (264,2, MH^+).

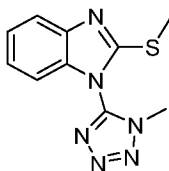
2-((Пиридин-2-илметил)тио)-1H-бензо[d]имидазол R



Раствор 2-меркаптобензимидазола (3,06 г, 20,4 ммоль) в DMF (18 мл) обрабатывали гидрохлоридом 2-(хлорметил)пиридина (3,51 г, 21,4 ммоль) и карбонатом цезия (15,2 г, 46,7 ммоль), и перемешивали при к.т. в течение 4 часов, а затем разбавляли EtOAc (150 мл), промывали водой (3×150 мл) и солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением 2-((пиридин-2-илметил)тио)-1H-бензо[d]имидазола **R** (4,63 г, 94%) в виде не совсем белого твёрдого вещества.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,66 (ддд, $J = 4,9, 1,7, 0,9$ Гц, 1H), 7,77 (тд, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,61-7,55 (м, 2H), 7,44-7,39 (м, 1H), 7,33 (ддд, $J = 7,6, 4,9, 1,1$ Гц, 1H), 7,25-7,19 (м, 2H), 4,41 (с, 2H); LCMS (способ В): 1,54 мин (242,1, MH^+).

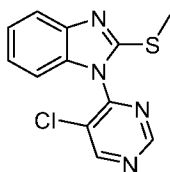
1-(1-Метил-1H-тетразол-5-ил)-2-(метилтио)-1H-бензо[d]имидазол S



Раствор 1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-тиона **H** (373 мг, 1,61 ммоль) в безводном DMF (3 мл) обрабатывали йодметаном (0,113 мл, 1,82 ммоль), затем карбонатом цезия (740 мг, 2,27 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в атмосфере азота в течение 40 мин. Раствор разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл). Органические фазы дополнительно промывали водой (2×25 мл) и солевым раствором, сушили (MgSO_4) и подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-1% MeOH/DCM, с получением 1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-2-(метилтио)-1H-бензо[d]имидазола **S** (341 мг, 86%) в виде красного твёрдого вещества.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,75 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,39-7,32 (м, 1H), 7,30-7,21 (м, 1H), 7,04 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,81 (с, 3H); LCMS (способ В) 2,35 мин (247,1, MH^+).

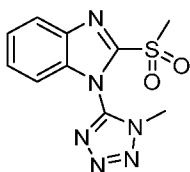
1-(5-Хлорпиримидин-4-ил)-2-(метилтио)-1H-бензо[d]имидазол S1



Перемешанный раствор 4,5-дихлорпиримидина (206 мг, 1,38 ммоль) и 2-метилтиобензимидазола (227 мг, 1,38 ммоль) в безводном DMF (1,5 мл) обрабатывали *трет*-бутоксидом калия (155 мг, 1,38 ммоль), а затем нагревали до 50°C в течение 8 часов. Раствор охлаждали, гасили добавлением насыщенного водн. раствора хлорида аммония (до pH 6-7), разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл). Органические фазы промывали водой (2 × 30 мл) и солевым раствором, сушили (MgSO₄), растирали с DCM и подвергали жидкости хроматографии, элюируя 20-50% EtOAc/PE, с получением 1-(5-хлорпиримидин-4-ил)-2-(метилтио)-1*H*-бензо[d]имидазола **S1** (193 мг, 50%) в виде бесцветной смолы.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,20 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 7,78-7,71 (м, 1H), 7,30 (ддд, *J* = 8,1, 7,4, 1,1 Гц, 1H), 7,22 (ддд, *J* = 8,4, 7,4, 1,1 Гц, 1H), 7,08-7,01 (м, 1H), 2,79 (с, 3H); LCMS (способ В): 2,58 мин (277,0, МН⁺).

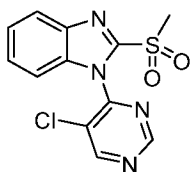
1-(1-Метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(метилсульфонил)-1*H*-бензо[d]имидазол **T**



Охлажденный на льду раствор 1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(метилтио)-1*H*-бензо[d]имидазола **S** (4,55 г, 18,5 ммоль) в DCM (100 мл) обрабатывали 75% 3-хлорпероксибензойной кислотой (10,6 г, 46,2 ммоль), перемешивали в течение 10 мин, а затем удаляли охлаждение. Спустя еще 4 часа, смесь фильтровали, и промывали твердое вещество DCM. Фильтраты объединяли, промывали насыщенным водн. раствором гидрокарбоната натрия (2 × 100 мл) и солевым раствором, и обратно экстрагировали водн. фазу DCM (100 мл). Органические фазы сушили (MgSO₄) и подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 25-50% EtOAc/PE, с получением 1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(метилсульфонил)-1*H*-бензо[d]имидазола **T** (4,39 г, 85%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,04 (ддд, *J* = 4,1, 2,9, 0,7 Гц, 1H), 7,65-7,50 (м, 2H), 7,15 (ддд, *J* = 4,9, 2,9, 0,7 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,43 (с, 3H); LCMS (способ В): 2,07 мин (279,1, МН⁺).

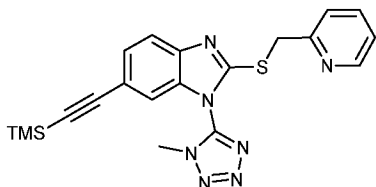
1-(5-Хлорпиримидин-4-ил)-2-(метилсульфонил)-1*H*-бензо[d]имидазол **T1**



Следуя той же методике, что и описанная для **T**, но используя 1-(5-хлорпиримидин-4-ил)-2-(метилтио)-1*H*-бензо[*d*]имидазол **S1** вместо сульфида **S**, получали указанное в заголовке соединение **T1** с выходом 83% в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,21 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,08-7,93 (м, 1H), 7,59-7,46 (м, 2H), 7,19-7,08 (м, 1H), 3,49 (с, 3H); LCMS (способ В): 2,33 мин (309,0, МН⁺).

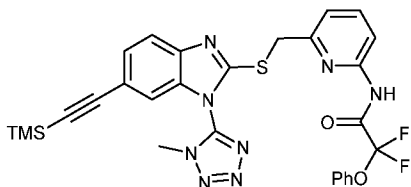
1-(1-Метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((пиридин-2-илметил)тио)-6-((триметилсилил)этинил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол U



Суспензию йодида меди (I) (0,138 мг, 0,726 мкмоль) и дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия (II) (0,255 мг, 0,363 мкмоль) в безводном триэтилаmine (1 мл, 7 ммоль) трижды вакуумировали/обратно заполняли азотом. Добавляли раствор 6-йод-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((пиридин-2-илметил)тио)-1*H*-бензо[*d*]имидазола (**Пример 54**, 16 мг, 0,04 ммоль) в безводном триэтилаmine (0,5 мл), а затем триметилсилилацетилен (5 мкл, 0,04 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл), водой (10 мл), соевым раствором, затем сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc/PE, с получением 1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((пиридин-2-илметил)тио)-6-((триметилсилил)этинил)-1*H*-бензо[*d*]имидазола **U** (21 мг, 100%) в виде коричневой смолы.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (с, 1H), 7,66 (д, *J* = 6,6 Гц, 2H), 7,51 – 7,43 (м, 2H), 7,20 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,78 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 0,22 (с, 9H); LCMS (способ В): 3,56 мин (420,3, МН⁺).

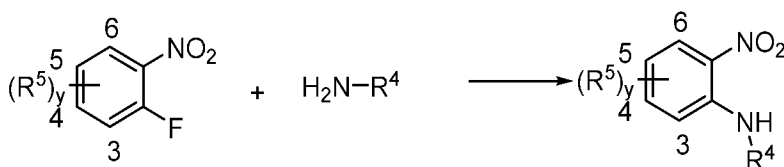
2,2-Дифтор-*N*-(6-(((6-йод-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-ил)-2-феноксиацетамид U1



Следуя той же методике, что и описанная для Пром. прод. **U**, но используя в качестве исходного вещества **Пример 44** вместо **Примера 54**, получали 2,2-дифтор-*N*-(6-(((6-йод-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-ил)-2-феноксиацетамид **U1** с выходом 37%.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (с, 1H), 8,15 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,74 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,67 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,46 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,41 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,29 (т, *J* = 8,8 Гц, 4H), 7,15 (с, 1H), 4,67 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 0,23 (с, 9H); LCMS (способ В): 4,13 мин (635,2, МН⁺).

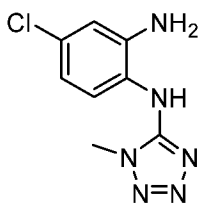
Следуя той же методике, что и описанная для синтетического промежуточного продукта («Пром. прод.») **F**, заменяя 1-фтор-2-нитробензол и/или 5-амино-1-метилтетразол требуемым *орто*-фторнитробензолом (необязательно замещенным (R⁵)_y) и/или аминотетразолом (R⁴-NH₂), и добавляя по существу весь NaN на старте реакции, получали следующие промежуточные продукты:



Пром. прод.	(R ⁵) _y	R ⁴ -NH ₂	Выход	RT ^a	МН ⁺
F14	5-Cl	5-амино-1-метилтетразол	27%	2,88 (В)	255,1
F15	3-Cl	5-амино-1-метилтетразол	89% ^b	2,17 (В)	255,1
F16^c	6-MeO,4-F	5-амино-1-метилтетразол	87%	2,62 (В)	269,1

^aRT = время удерживания согласно LCMS (в мин) при использовании указанного способа (А-D или F); ^bВыход после коррекции до 30% содержания воды в нефасованном малом образце после сушки. ^cПродукт получали путем выделения продукта в водной фазе, экстрагирования EtOAc; дополнительной очистки не требовалось.

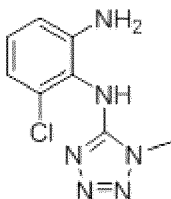
4-Хлор-*N*¹-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамин G14



Следуя той же методике, что и описанная для **G12**, но используя *N*-(4-хлор-2-нитрофенил)-1-метил-1*H*-тетразол-5-амин **F14** вместо **F12**, получали указанное в заголовке соединение **G14** с выходом 97% в виде коричневой смолы.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,10 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,82 (д, *J* = 17,6 Гц, 1H), 6,77 – 6,71 (м, 2H), 3,73 (с, *J* = 3,4 Гц, 2H), 3,72 (с, *J* = 9,1 Гц, 3H); LCMS (способ В): 1,97 мин (225,1, МН⁺).

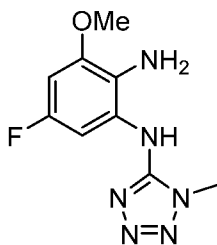
6-Хлор-*N*¹-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамин G15



Следуя той же методике, что и описанная для **G13**, но используя *N*-(4-хлор-2-нитрофенил)-1-метил-1*H*-тетразол-5-амин **F15** (содержащий 30 масс.% воды) вместо **F13** и простое выделение продукта путем экстрагирования, достаточного для последующего фильтрования через Celite (поскольку продукт был более растворим в EtOAc), получали указанное в заголовке соединение **G15** с выходом 95% в виде бежевого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,41 (с, 1H), 6,99 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,67 (дд, *J* = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 6,62 (дд, *J* = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 3,83 (с, 3H); LCMS (способ В): 1,76 мин (225,1, МН⁺).

5-Фтор-3-метокси-*N*¹-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамин G16

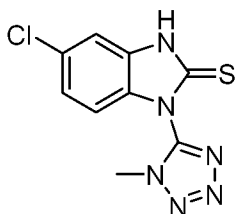


Следуя той же методике, что и описанная для **G**, но используя *N*-(5-фтор-3-метокси-2-нитрофенил)-1-метил-1*H*-тетразол-5-амин **F16** вместо **F**, концентрировали фильтрат до начала выпадения осадка, затем охлаждали на воде со льдом, фильтровали, промывали холодным этанолом, сушили, и получали указанное в заголовке соединение

G16 в виде не совсем белого твердого вещества с выходом 47%.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 6,91 (дд, $J = 10,6, 2,8$ Гц, 1H), 6,66 (дд, $J = 10,5, 2,8$ Гц, 1H), 4,50 (ушир. с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,81 (с, 3H); LCMS (способ В): 1,72 мин (239,1, MH^+).

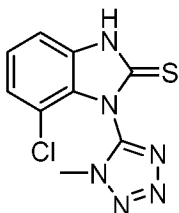
5-Хлор-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-тион H15



Следуя той же методике, что и описанная для **H11**, но используя 4-хлор- N^1 -(1-метил-1H-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамин **G14** вместо **G11**, и путем очистки методом хроматографии на силикагеле, элюируя 20-100% EtOAc/PE, получали указанное в заголовке соединение **H15** в виде коричневого твердого вещества с выходом 68%.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10,13 (с, 1H), 7,33 – 7,30 (м, 1H), 7,24 – 7,22 (м, 1H), 6,98 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,17 (с, 3H). LCMS (способ А): 1,61 мин (267,0, MH^+)

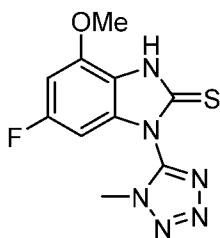
7-Хлор-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-тион H16



Раствор 6-хлор- N^1 -(1-метил-1H-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамина **G15** (453 мг, 2,02 ммоль) в безводном DMF (3 мл) обрабатывали тиокарбонилдиимидазолом (457 мг, 2,56 ммоль), перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 5 ч, затем охлаждали, разбавляли EtOAc (40 мл), промывали водой (3 × 40 мл) и соевым раствором, затем сушили (MgSO_4) с получением 7-хлор-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-тиона **H16** (502 мг, 93%) в виде оливково-зеленого твердого вещества.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 13,96 (с, 1H), 7,38-7,27 (м, 3H), 4,07 (с, 3H); LCMS (способ В): 2,55 мин (267,1, MH^+).

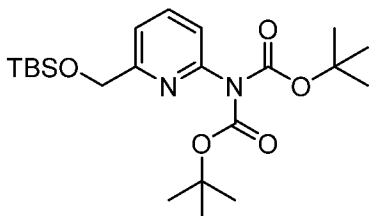
6-Фтор-4-метокси-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-тион H17



Следуя той же методике, что и описанная для **H16**, но используя 5-фтор-3-метокси-*N*¹-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамин **G16** вместо **G15**, и без необходимости в проведении хроматографической очистки, получали указанное в заголовке соединение **H17** в виде бледно-оранжевого твердого вещества с выходом 89%.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 13,93 (с, 1H), 6,98 (дд, $J = 11,9, 2,2$ Гц, 1H), 6,67 (дд, $J = 8,3, 2,2$ Гц, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,95 (с, 3H); LCMS (способ В): 2,42 мин (281,1, МН⁺).

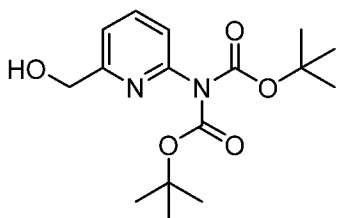
трет-Бутил-*N*-[(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-(6-{[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]метил}пиридин-2-ил)карбамат **K1**



Следуя той же методике, что и описанная для Пром. прод. **K**, но используя 6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-2-амин **B** вместо **J**, получали указанное в заголовке соединение **K1** в виде желтого масла с выходом 85%.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,74 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,43 (дд, $J = 7,7, 0,7$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J = 7,8, 0,5$ Гц, 1H), 4,79 (с, 2H), 1,42 (с, 18H), 0,95 (с, 9H), 0,11 (д, $J = 1,6$ Гц, 6H); LCMS (способ А): 4,04 мин (439,3, МН⁺).

трет-Бутил-*N*-[(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-[6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил]карбамат **L1**

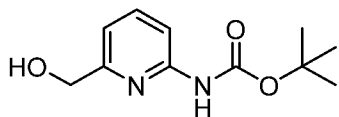


Следуя той же методике, что и описанная для Пром. прод. **L**, но используя *трет*-бутил-*N*-[(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-(6-{[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]метил}-пиридин-2-ил)карбамат **K1** вместо **K**, получали указанное в заголовке соединение **L1** путем растирания с петролейным эфиром в виде белого твердого вещества с выходом

70%.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,78 – 7,73 (м, 1H), 7,19 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J = 7,6, 0,6$ Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 1,45 (с, 18H); LCMS (способ В): 2,65 мин (225,1, $[\text{M} + \text{H}]^+$)

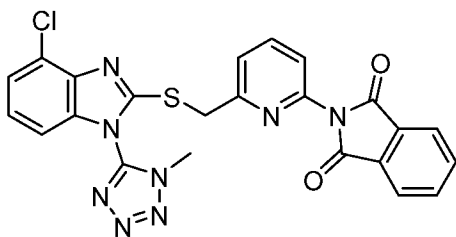
трет-Бутил-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)карбамат М1



Следуя той же методике, что и описанная для Пром. прод. **М**, но используя *трет*-бутил-*N*-[(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-[6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил]карбамат **L1** вместо **L**, получали указанное в заголовке соединение **M1** в виде бесцветного масла с выходом 84%.

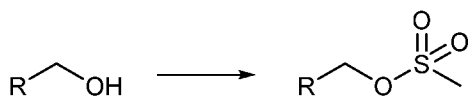
^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,82 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,68 – 7,61 (м, 1H), 7,33 (ушир. с, 1H), 6,89 (дд, $J = 7,5, 0,6$ Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,51 (ушир. с, 1H), 1,52 (с, 9H); LCMS (способ А) 2,29 мин (масса продукта отсутствует).

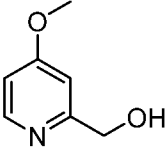
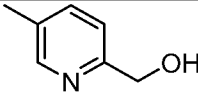
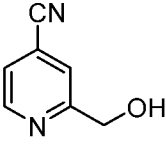
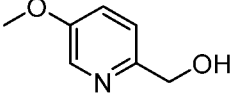
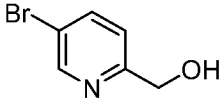
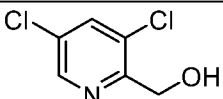
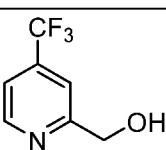
2-(6-(((4-Хлор-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1,3-дион O1



Следуя способу, описанному в Примере 86, используя 2-(6-(бромметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1,3-дион вместо **P18**, получали 6-(((4-хлор-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-амин **O1** с количественным выходом. LCMS (способ В): 3,51 мин (503,1, MH^+).

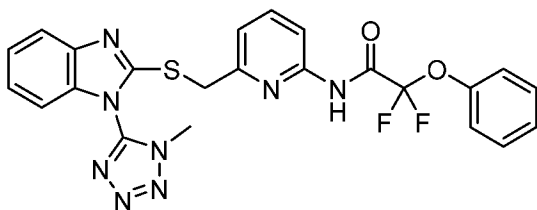
Следуя той же методике, что и описанная для синтетического промежуточного продукта («Пром. прод.») **P**, заменяя исходный 2,2-дифтор-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-2-феноксиацетамид («Исх. в-во.») **D** требуемым спиртом, получали следующие мезилированные промежуточные продукты **P11-P18**:



Пром. прод.		Выход	RT ^a	MH ⁺
P11^b		100%	2,19 (A)	218,1
P12^b		100%	1,81 (B)	202,1
P13^b		100%	2,07 (B)	213,1
P14^b		100%	1,91 (B)	218,1
P15^b		100%	2,57 (B)	268,0
P16^b		100%	2,69 (B)	256,0
P17^b		100%	2,71 (B)	256,0
P18^b	M1	90%	3,01 (B)	303,1

^aRT = время удерживания согласно LCMS (в мин) при использовании указанного способа (A-D или F); ^bПродукт использовали непосредственно на следующей стадии без необходимости в хроматографической очистке.

Пример 1 – 2,2-Дифтор-*N*-(6-(((1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-ил)-2-феноксиацетамид **1**

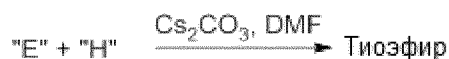


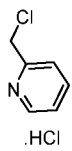
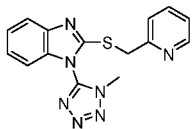
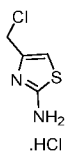
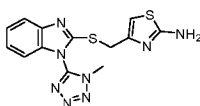
Раствор 1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1,3-дигидро-2*H*-бензо[d]имидазол-2-тиона **Н** (26 мг, 0,11 ммоль) в безводном DMF (1 мл) обрабатывали раствором *N*-(6-(бромметил)пиридин-2-ил)-2,2-дифтор-2-феноксиацетамида **Е** (49 мг, 0,14 ммоль) в безводном THF (0,7 мл), и добавляли карбонат цезия (60 мг, 0,18 ммоль). Смесь

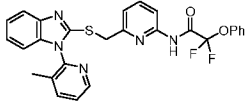
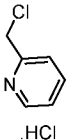
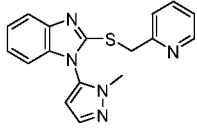
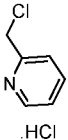
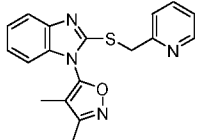
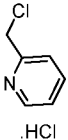
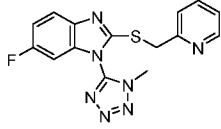
перемешивали при к.т. в течение 100 мин, затем разбавляли EtOAc (20 мл), промывали водой (3 × 20 мл) и солевым раствором, сушили (MgSO₄) и подвергали хроматографии на силикагеле (картридж 4 г Puriflash), элюируя 0-50% EtOAc/PE, с получением 2,2-дифтор-*N*-(6-(((1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-ил)-2-феноксиацетамида **1** (48 мг, 84%) в виде бесцветной смолы.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,90 (с, 1H), 8,13 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,77 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,74 – 7,68 (м, 1H), 7,45 – 7,33 (м, 3H), 7,32 – 7,26 (м, 5H), 7,07 – 7,00 (м, 1H), 4,67 (с, 2H), 3,92 (с, 3H); LCMS (способ В): 3,28 мин (509, МН⁺).

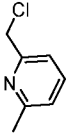
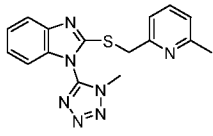
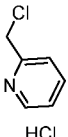
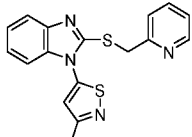
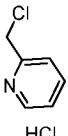
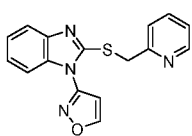
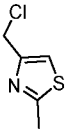
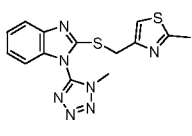
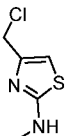
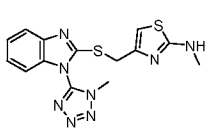
С использованием способа, описанного в Примере 1, заменяя галогенид **Е** и/или производное бензимидазол-2-тиона **Н** соответствующим структурным элементом, и с дополнительным основанием, если “Е” представляет собой соль, и, как правило, используя DMF в качестве растворителя вместо THF, получали следующие Примеры (тиоэфиры, **Прим. 2-25**):

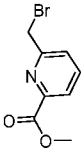
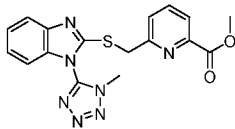
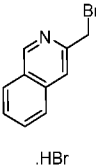
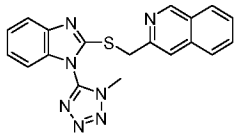
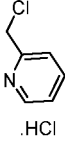
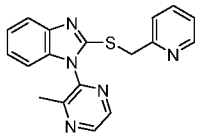
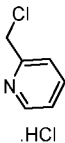
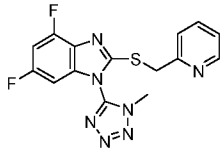
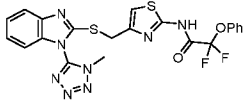


Прим.	“Е”	“Н”	Выход	¹ H-ЯМР δ(CDCl ₃)	RT ^a	Структура
2		Н	34%	8,56-8,49 (м, 1H), 7,77 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,64 (тд, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,47 (д, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,36 (тд, <i>J</i> = 7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,28 (дд, <i>J</i> = 8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 1H), 7,04 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 3,91 (с, 3H).	5,68 (D)	
3		Н	46%	7,77 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,36 (тд, <i>J</i> = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 7,32-7,20 (м, 1H), 7,05 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,21 (ушир. с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,89 (с, 3H)	6,15 (C)	

Прим.	“Е”	“Н”	Выход	¹ H-ЯМР δ(CDCl ₃)	RT ^a	Структура
4	Е	Н1	60%	8,91 (с, 1H), 8,53 (ддд, J = 4,7, 1,8, 0,5 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J = 7,7, 1,8, 0,7 Гц, 1H), 7,77-7,74 (м, 1H), 7,68 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,43-7,36 (м, 3H), 7,32 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,30-7,26 (м, 3H), 7,25-7,23 (м, 1H), 7,19-7,14 (м, 1H), 6,95-6,89 (м, 1H), 4,68 (с, 2H), 2,06 (с, 3H)	9,14 (D)	
5	 .HCl	Н2	80%	8,54 (ддд, J = 4,8, 0,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,66-7,60 (м, 2H), 7,51 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 7,18 (ддд, J = 7,8, 5,4 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,40 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,80 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 4,76 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H)	2,05 (B)	
6	 .HCl	Н3	66%	8,55 (ддд, J = 4,8, 1,5, 0,7 Гц, 1H), 7,76-7,70 (м, 1H), 7,64 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,23 (тд, J = 7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J = 7,5, 4,9, 0,9 Гц, 1H), 7,15-7,10 (м, 1H), 4,78 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,86 (с, 3H)	2,59 (B)	
7	 .HCl	Н4	81%	8,54 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 7,69 (дт, J = 10,4, 5,2 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,25-7,20 (м, 1H), 7,14-7,07 (м, 1H), 6,79 (ддд, J = 7,8, 2,4 Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 3,94 (с, 3H)	2,25 (B)	

Прим.	“Е”	“Н”	Выход	¹ H-ЯМР δ(CDCl ₃)	RT ^a	Структура
8	Е	Н4	59%	1,66 (с, 1H), 7,89-7,86 (м, 2H), 7,76 (дд, J = 8,9, 4,7 Гц, 1H), 7,48 (ддд, J = 9,4, 5,5, 2,6 Гц, 3H), 7,43 (дд, J = 8,8, 4,4 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,26-7,20 (м, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,98 (с, 3H)	3,36 (B)	
9	 Ссылка ^b	Н	62%	7,82 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,40-7,34 (м, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,08 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 1,51 (с, 9H)	8,53 (C)	
10	 .HCl	Н1	79%	8,50 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,79-7,69 (м, 2H), 7,59 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 7,7, 4,7 Гц, 1H), 7,29-7,22 (м, 1H), 7,18-7,10 (м, 2H), 6,90 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,83 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 4,73 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 2,03 (с, 3H)	6,17 (D)	
11	 NH O	Н	49%	9,04 (с, 1H), 7,79 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,08-7,04 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 2,25 (д, J = 4,7 Гц, 3H)	6,33 (D)	
12	 .HCl	Н	64%	8,75 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,37 (тд, J = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,07-7,03 (м, 1H), 4,80 (с, 2H), 3,87 (с, 3H)	6,39 (D)	

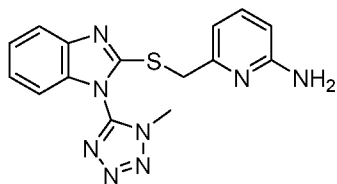
Прим.	“Е”	“Н”	Выход	¹ H-ЯМР δ(CDCl ₃)	RT ^a	Структура
13		H	53%	7,79-7,75 (м, 1H), 7,51 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,36 (тд, J = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 2H), 7,07-7,03 (м, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,51 (с, 3H)	5,5 (D)	
14		H5	82%	8,61 – 8,55 (м, 1H), 7,72 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,67 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,40-7,36 (м, 1H), 7,31 (тд, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,25 (ддд, J = 8,5, 7,3, 1,2 Гц, 1H), 7,24-7,19 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,82 (с, 2H), 2,56 (с, 3H)	6,95 (D)	
15		H6	58%	8,59-8,55 (м, 2H), 7,74-7,71 (м, 1H), 7,70-7,64 (м, 2H), 7,58 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,32 (тд, J = 7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,30-7,26 (м, 1H), 7,22 (дд, J = 6,7, 5,3 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H)	6,29 (D)	
16		H	40%	7,80-7,75 (м, 1H), 7,37 (тд, J = 7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,28 (тд, J = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,08-7,03 (м, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,66 (с, 3H)	6,79 (D)	
17		H	62%	7,79-7,75 (м, 1H), 7,39-7,34 (м, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,05 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,26 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,92 (д, J = 5,0 Гц, 3H).	6,55 (C)	

Прим.	“Е”	“Н”	Выход	¹ H-ЯМР δ(CDCl ₃)	RT ^a	Структура
18		H	66%	8,03 (дд, J = 7,4, 1,3 Гц, 1H), 7,83-7,74 (м, 3H), 7,37 (тд, J = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 7,29 (тд, J = 7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,94 (с, 3H)	6,81 (C)	
19	 .HBr	H	58%	8,41 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 7,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,74 – 7,69 (м, 1H), 7,67 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,61 (ддд, J = 8,3, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,53 (ушир. с, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,23-7,17 (м, 2H), 4,02-3,99 (м, 3H)	7,03 (C)	
20	 .HCl	H7	70%	8,67 (с, 1H), 8,52 (д, J = 10,9 Гц, 2H), 7,80 (т, J = 9,3 Гц, 1H), 7,62 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,53 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 1H), 7,24-7,12 (м, 2H), 6,92 (т, J = 9,3 Гц, 1H), 4,93-4,81 (м, 1H), 4,76 (т, J = 12,1 Гц, 1H), 2,38-2,28 (м, 3H)	2,05 (B)	
21	 .HCl	H8	68%	8,54 (ддд, J = 4,9, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 7,67 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J = 7,5, 4,9, 1,0 Гц, 1H), 6,88 (тд, J = 9,9, 2,2 Гц, 1H), 6,62 (ддд, J = 7,4, 2,1, 0,8 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 3,96 (с, 3H)	1,65 (F)	
22	I	H	22%	7,78 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,44-7,34 (м, 3H), 7,32-7,27 (м, 3H), 7,24 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,10-7,03 (м, 2H), 4,63 (с, 2H), 3,92 (с, 3H)	1,74 (A)	

Прим.	“Е”	“Н”	Выход	¹ H-ЯМР δ(CDCl ₃)	RT ^a	Структура
23	N	H	28%	9,16 (ушир. с, 1H), 7,77 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,36 (тд, J = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,05 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,65 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 3,86 (с, J = 8,4 Гц, 3H), 1,53 (с, 9H)	8,06 (C)	
24		H	13%	7,74 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,07-7,04 (м, 1H), 4,22 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,76 (с, 3H).	6,53 (C)	
25		H	85%	7,70 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,34 (тд, J = 7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,28 (дт, J = 4,4, 2,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,29 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,63 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,46 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,03 (п, J = 6,8 Гц, 2H), 1,90 (п, J = 6,8 Гц, 2H)	6,23 (C)	

^aRT = время удерживания согласно LCMS (в мин) при использовании указанного способа (A-D или F); ^bКоммерчески доступный продукт; или см. методику, описанную в Bioconjugate Chem., 2014, 25, 724-737; или получали из (6-аминопиридин-2-ил)метанола следуя методикам, аналогичным описанным для промежуточного продукта N.

Пример 26 – 6-(((1-(1-Метил-1H-тетразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-амин 26

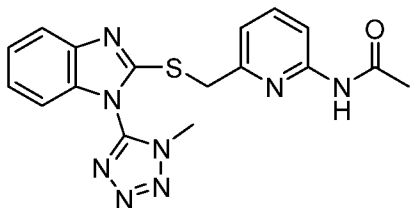


Частичный раствор 2-(6-(((1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1,3-диона **O** (184 мг, 0,393 ммоль) в THF (5 мл) и метаноле (2 мл) обрабатывали гидразингидратом (50-60 масс.%) (21 мкл, 0,43 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 50 минут, затем наносили на силикагель (1 г) и подвергали хроматографии на силикагеле (картридж 10 г Biotage KP-Sil), элюируя 50-100% EtOAc/PE, а затем 0-20% MeOH/EtOAc, с получением 6-(((1-(1-метил-1H-тетразол-

5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-амин **26** (88 мг, 66%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃ + d₄-MeOH) δ 8,18 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,75 (дтд, *J* = 15,5, 7,7, 4,2 Гц, 3H), 7,47 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,81 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,31 (с, 3H); LCMS (способ D): 4,89 мин (339,2, MH⁺).

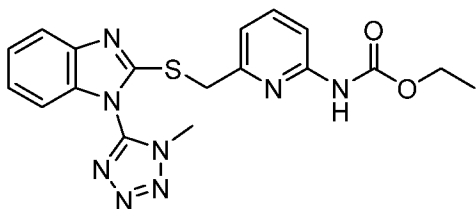
Пример 27 – *N*-(6-(((1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-ил)ацетамид **27**



Суспензию 6-(((1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-амин **26** (40 мг, 0,12 ммоль) в безводном DCM (1 мл) обрабатывали пиридином (14 мкл, 0,18 ммоль), затем ацетилхлоридом (10 мкл, 0,14 ммоль), перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем переносили на колонку с силикагелем (картридж 4 г Puriflash) и элюировали 50-100% EtOAc/PE с получением *N*-(6-(((1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-ил)ацетамида **27** (5,5 мг, 12%) в виде непрозрачной бесцветной смолы.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,16 – 8,07 (м, 1H), 8,07 – 8,01 (м, 1H), 7,79 – 7,73 (м, 1H), 7,64 – 7,55 (м, 1H), 7,40 – 7,35 (м, 1H), 7,33 – 7,28 (м, 1H), 7,13 – 7,10 (м, 1H), 7,09 – 7,06 (м, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 2,21 (с, 3H); LCMS (способ D): 6,43 мин (381,0, MH⁺).

Пример 28 – Этил-(6-(((1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-ил)карбамат **28**

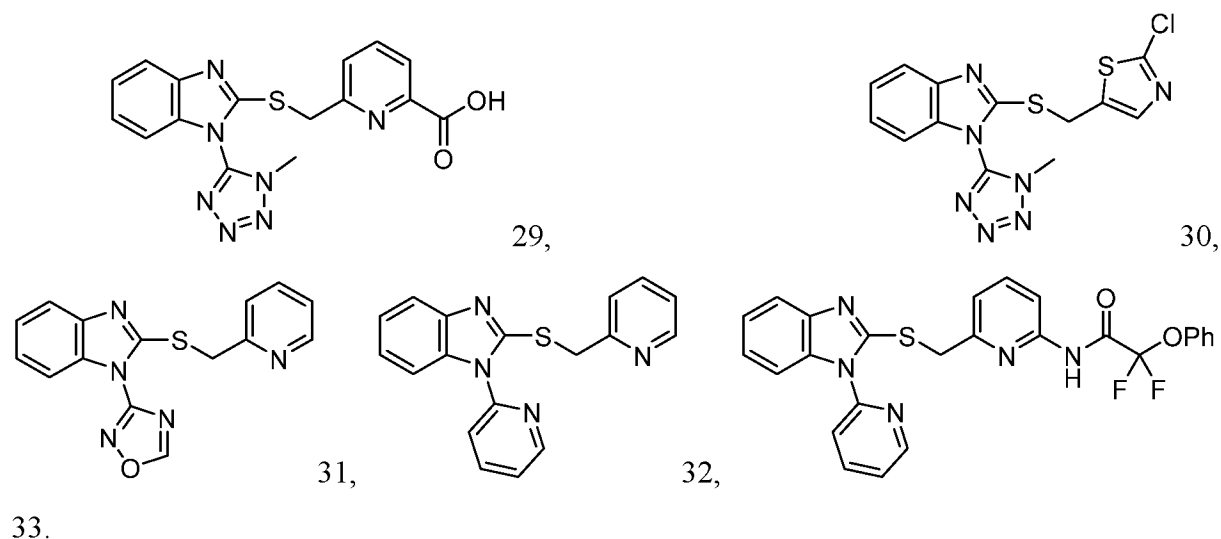


К раствору 6-(((1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-амин **26** (22,8 мг, 0,067 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (0,66 мг, 5,4 мкмоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и пиридине (7,1 мкл, 0,088 ммоль) добавляли этилхлороформат (0,012 мл, 0,12 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 3 суток. Дополнительно добавляли пиридин (7,1 мкл, 0,088 ммоль) и

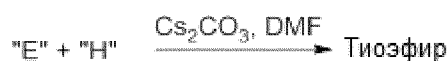
этилхлороформат (0,012 мл, 0,12 ммоль), смесь перемешивали дополнительно в течение 4 ч, затем добавляли водный раствор бикарбоната натрия (10 г/л, 7 мл), и экстрагировали смесь EtOAc (12 мл). Органические фазы промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4), затем концентрировали и подвергали хроматографии на силикагеле (картридж 4 г Puriflash), элюируя 50-100% EtOAc/PE, с получением этил-(6-(((1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-ил)карбамата **28** (11 мг, 40%) в виде смолы.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,85 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,79 – 7,74 (м, 1H), 7,63 – 7,57 (м, 1H), 7,38 (ушир. с, 1H), 7,38 – 7,34 (м, 1H), 7,31 – 7,26 (м, 1H), 7,10 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,07 – 7,03 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,22 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 1,31 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); LCMS (способ D): 7,51 мин (411,1, MH^+).

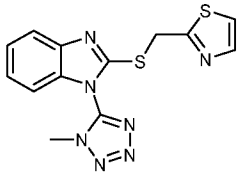
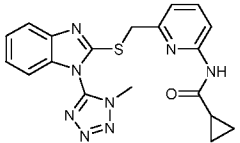
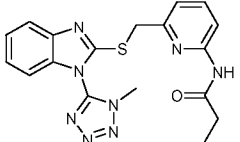
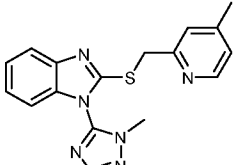
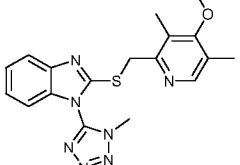
Следующие соединения Примеров могут быть получены по аналогии со способами, описанными выше:

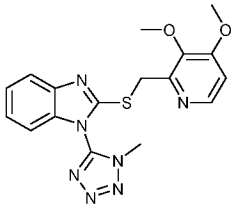
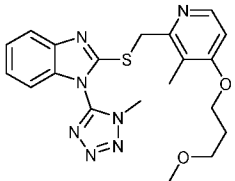
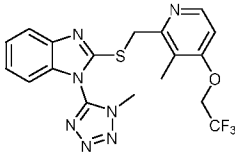
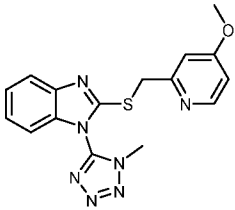
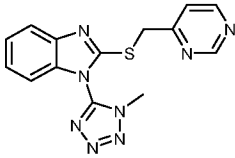


С использованием способа, описанного в Примере 1, заменяя **Е** и/или **Н** соответствующим электрофилом “**Е**” или производным бензимидазол-2-тиона “**Н**”, и с дополнительным основанием, если “**Е**” представляет собой соль, и, как правило, используя DMF в качестве растворителя вместо THF, получали следующие Примеры (тиозфиры, **Прим. 34-58**):

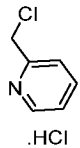
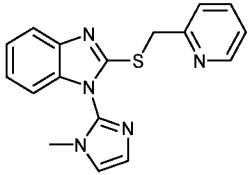
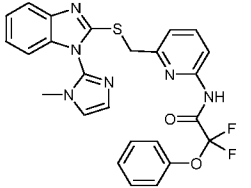
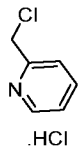
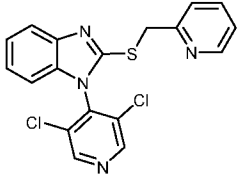
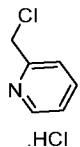
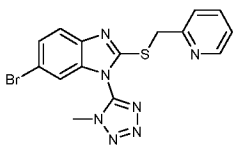
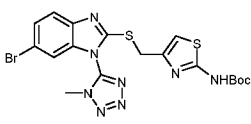


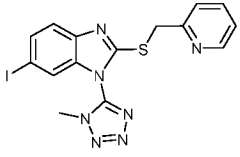
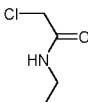
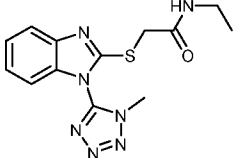
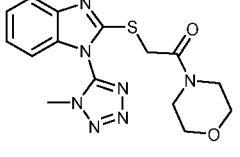
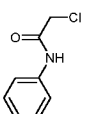
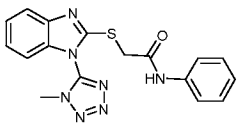
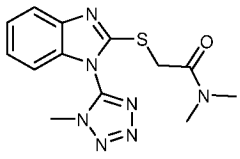
Прим.	“Е”	“Н”	Выход	^1H -ЯМР δ (CDCl_3)	RT ^a	Структура
-------	-----	-----	-------	--	-----------------	-----------

34		H	47%	7,80 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,31 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 3,91 (с, 3H)	2,43 (B)	
35	P1	H	38%	8,14 (с, 1H), 7,79 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,40-7,36 (м, 1H), 7,33-7,29 (м, 1H), 7,18 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,08-7,05 (м, 1H), 4,68 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 1,54-1,47 (м, 1H), 1,12-1,07 (м, 2H), 0,97-0,91 (м, 2H)	2,67 (B)	
36	P3	H	12%	8,18 (с, 1H), 7,80 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,40-7,36 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,07 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,55-2,46 (м, 2H), 1,25 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H)	2,57 (B)	
37	P4	H	10%	8,41 (д, $J = 5,3$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,48 (с, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,37 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,29 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,05 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 2,41 (с, 3H)	2,03 (B)	
38	P5	H	50%	8,17 (с, 1H), 7,77 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,36 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,29 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,26 (с, 3H)	2,43 (B)	

39	P6	H	12%	8,18 (д, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,36 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,05 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 3,91 (с, 3H)	2,11 (B)	
40	P7	H	34%	8,25 (д, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,36 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,13 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,56 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,09 (п, $J = 6,1$ Гц, 2H).	2,39 (B)	
41	P8	H	39%	8,32 (д, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,37 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,29 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,42 (кв, $J = 7,8$ Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).	2,82 (B)	
42 ^b	P9	H	21%	8,36 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,37 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,05 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J = 4,3$ Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,88 (с, 3H).	1,91 (B)	
43 ^b	P10	H	2%	9,16 (с, 1H), 8,71 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,38 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,05 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,97 (с, 3H).	2,04 (B)	

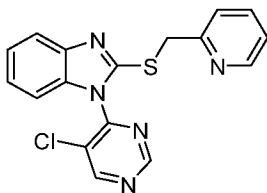
44	P	H12	58%	8,89 (с, 1H), 8,15 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,73 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J = 8,5$, 1H), 7,50 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J = 7,7$ Гц, 3H), 7,29 (д, $J = 8,1$ Гц, 4H), 4,66 (с, 2H), 3,95 (с, 3H).	3,66 (B)	
45	P	H14	39%	9,16 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,83 (ушир. с, 1H), 8,11 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,81-7,75 (м, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,35-7,21 (м, 6H), 7,09-7,06 (м, 1H), 4,66 (с, 2H)	3,44 (B)	
46		H1	77%	8,51 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,79-7,72 (м, 3H), 7,40 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J = 6,7$ Гц, 1H), 7,18 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,87 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 2,04 (с, 3H)	2,86 (A)	
47	P2	H4	58%	8,91 (с, 1H), 8,18 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,68 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J = 8,7, 7,4$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,11 (ддд, $J = 9,4, 9,0, 2,5$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J = 8,7, 1,0$ Гц, 2H), 6,79 (дд, $J = 7,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 3,90 (с, 3H)	3,21 (B)	
48	E1	H4	61%	7,75-7,70 (м, 2H), 7,29 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 7,16-7,10 (м, 1H), 6,80 (дд, $J = 7,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 3,93 (с, 3H)	2,25 (B)	

49 ^c		H9	50%	8,53 (ддд, $J = 4,7, 1,4, 0,7$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,62 (тд, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 7,18-7,14 (м, 2H), 7,06-7,02 (м, 2H), 4,82 (д, $J = 13,0$ Гц, 1H), 4,72 (д, $J = 13,3$ Гц, 1H), 3,37 (с, 3H)	1,25 (B)	
50	E	H9	37%	9,33 (с, 1H), 8,09 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,41-7,36 (м, 2H), 7,31-7,26 (м, 5H), 7,22-7,18 (м, 2H), 7,06 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,73 (д, $J = 12,9$ Гц, 1H), 4,62 (д, $J = 13,3$ Гц, 1H), 3,41 (с, 3H)	3,12 (B)	
51		H10	61%	8,73 (с, 2H), 8,53 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,32 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,18 (дд, $J = 6,9, 5,5$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,81 (с, 2H)	2,74 (B)	
52		H11	42%	8,55 (д, $J = 4,2$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,47 (дд, $J = 8,5, 1,8$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,22 (м, 1H), 4,81 (с, 2H), 3,95 (с, 3H)	2,70 (B)	
53	N	H11	49%	7,63 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,22 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,53 (с, 9H)	3,42 (B)	

54	Q	H12	26%	8,54 (д, $J = 4,6$ Гц, 1H), 7,74-7,61 (м, 2H), 7,50 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,24 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,79 (с, 2H), 3,94 (с, 3H)	2,82 (B)	
55		H	29%	7,73 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,41-7,37 (м, 1H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,07 (дд, $J = 7,2, 0,7$ Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,94 (с, 2H), 3,30 (кв.д, $J = 7,3, 5,6$ Гц, 2H), 1,13 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H)	2,07 (B)	
56		H	19%	7,78 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,41 (тд, $J = 7,9, 1,1$ Гц, 1H), 7,34 (тд, $J = 7,9, 1,1$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,80-3,75 (м, 2H), 3,68 (дт, $J = 8,0, 4,5$ Гц, 4H), 3,64-3,58 (м, 2H)	2,32 (B)	
57 ^d		H	97%	10,21 (с, 1H), 7,87 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J = 8,6, 1,0$ Гц, 2H), 7,47 (тд, $J = 7,9, 1,0$ Гц, 1H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,31 (дд, $J = 8,4, 7,6$ Гц, 2H), 7,13-7,08 (м, 2H), 4,13 (с, 2H), 4,03 (с, 3H)	2,81 (B)	
58 ^d		H	79%	7,74 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,37 (тд, $J = 7,8, 1,1$ Гц, 1H), 7,30 (тд, $J = 7,8, 1,1$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,98 (с, 3H)	2,17 (B)	

^aRT = время удерживания согласно LCMS (в мин) при использовании указанного способа (A-D или F); ^bОчищали методом препаративной HPLC (кислые условия); ^cРеакционную смесь нагревали при 50°C в течение 72 часов, затем добавляли KI, и перемешивали дополнительно в течение 6 часов при к.т.; ^dNaHCO₃ использовали в качестве основания вместо Cs₂CO₃.

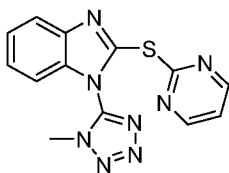
Пример 59 – 1-(5-Хлорпиримидин-4-ил)-2-((пиридин-2-илметил)тио)-1H-бензо[d]имидазол 59



Раствор 4,5-дихлорпиримидина (0,15 мл, 1,5 ммоль) и 2-((пиридин-2-илметил)тио)-1*H*-бензо[*d*]имидазола **R** (300 мг, 1,24 ммоль) в безводном DMF (1,5 мл) обрабатывали дисперсией гидрида натрия в 60% минеральном масле (55 мг, 1,4 ммоль), перемешивали при к.т. в течение 5 мин, а затем нагревали до 70°C в течение 90 мин. Смесь обрабатывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (2 мл), разбавляли EtOAc (40 мл), промывали водой (3 × 40 мл) и солевым раствором, сушили (MgSO₄) и подвергали хроматографии на колонке с основным силикагелем, элюируя 0-100% EtOAc/PE. Продукт дополнительно очищали методом масс-направленной препаративной HPLC, элюируя MeCN-H₂O, с получением 1-(5-хлорпиримидин-4-ил)-2-((пиридин-2-илметил)тио)-1*H*-бензо[*d*]имидазола **59** (22 мг, 5%) в виде бледно-оранжевой смолы.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,15 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,52 (д, *J* = 4,3 Гц, 1H), 7,76 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,60 (тд, *J* = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,47 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 1H), 7,25-7,20 (м, 1H), 7,16 (дд, *J* = 6,8, 5,0 Гц, 1H), 7,05 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,77 (с, 2H); LCMS (способ В): 2,23 мин (354,2, МН⁺).

Пример 60 – 1-(1-Метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(пиридин-2-илтио)-1*H*-бензо[*d*]имидазол **60**

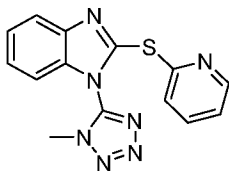


Раствор 1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(метилсульфонил)-1*H*-бензо[*d*]имидазола **T** (66 мг, 0,24 ммоль) и 2-меркаптопиримидина (30 мг, 0,27 ммоль) в безводном DMF (1 мл) обрабатывали карбонатом натрия (35 мг, 0,33 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл), промывали водой (3 × 20 мл) и солевым раствором, сушили (MgSO₄) и подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 40-90% EtOAc/PE, с получением 1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(пиридин-2-илтио)-1*H*-бензо[*d*]имидазола **60** (39 мг, 53%) в виде белой пены.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (д, *J* = 4,9 Гц, 2H), 7,95 (ддд, *J* = 5,0, 2,4, 0,6 Гц,

1H), 7,52-7,39 (м, 2H), 7,17 (ддд, $J = 4,2, 2,4, 0,6$ Гц, 1H), 7,03 (т, $J = 4,9$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H); LCMS (способ В): 2,34 мин (311,2, MH^+).

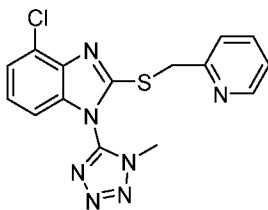
Пример 61 – 1-(1-Метил-1H-тетразол-5-ил)-2-(пиридин-2-илтио)-1H-бензо[d]имидазол **61**



С использованием способа, описанного в Примере **60**, заменяя 2-меркаптопиримидин 2-меркаптопиридином, получали 1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-2-(пиридин-2-илтио)-1H-бензо[d]имидазол **61** с выходом 84%.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,27 (ддд, $J = 4,9, 1,9, 0,9$ Гц, 1H), 7,95-7,87 (м, 1H), 7,62-7,54 (м, 1H), 7,48-7,38 (м, 2H), 7,32 (дт, $J = 8,0, 0,9$ Гц, 1H), 7,15-7,07 (м, 2H), 4,01 (с, 3H); LCMS (способ В): 2,41 мин (310,2, MH^+).

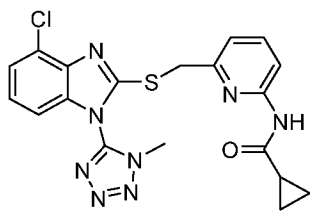
Пример 62 – 4-Хлор-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-2-((пиридин-2-илметил)-тио)-1H-бензо[d]имидазол **62**



Раствор 3-хлор- N^1 -(1-метил-1H-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамина **G13** (45 мг, 0,20 ммоль) в безводном DMF (0,5 мл) обрабатывали TCDI (53 мг, 0,30 ммоль) и перемешивали при 85°C в течение 21 часов, а затем охлаждали. Добавляли карбонат цезия (195 мг, 0,60 ммоль) и гидрохлорид 2-(хлорметил)пиридина (46 мг, 0,28 ммоль), смесь перемешивали при к.т. в течение 5 часов, затем охлаждали, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл). Органические фазы промывали водой (20 мл), сушили (MgSO_4), подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 40-100% EtOAc/PE, и растирали с DCM/PE с получением 4-хлор-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-2-((пиридин-2-илметил)тио)-1H-бензо[d]имидазола **62** (17 мг, 24%) в виде бледно-розового твердого вещества.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,54 (д, $J = 4,2$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J = 12,2, 4,6$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J = 7,9, 0,8$ Гц, 1H), 7,25-7,23 (м, 1H), 7,20 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J = 8,1, 0,8$ Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 3,92 (с, 3H); LCMS (способ В): 2,90 мин (358,1, MH^+).

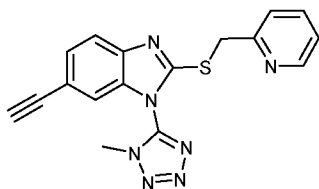
Пример 63 – *N*-(6-(((4-Хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид **63**



Раствор 3-хлор-*N*¹-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамина **G13** (44,5 мг, 0,198 ммоль) в этаноле (2 мл) обрабатывали этилксантенатом калия (96 мг, 0,60 ммоль) и водой (0,1 мл), а затем нагревали с обратным холодильником в течение 23 часов и охлаждали. Добавляли раствор (6-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-2-ил)метилметансульфоната **P1** (193 мг, 0,710 ммоль) в DMF (2 мл), а затем карбонат цезия (175 мг, 0,540 ммоль), и перемешивали смесь в течение 40 мин. Добавляли водный раствор карбоната калия (1М, 20 мл), и экстрагировали смесь EtOAc (20 мл). Органические фазы промывали водой (3 × 20 мл) и солевым раствором, сушили (MgSO₄) и подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% EtOAc/PE, затем растирали с DCM/PE и сушили в условиях вакуума в течение ночи с получением *N*-(6-(((4-хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид **63** (42 мг, 48%) в виде слегка смолистого белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,31 (с, 1H), 8,06 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,62 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,38 (дд, *J* = 7,9, 0,9 Гц, 1H), 7,22 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,18 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,98 (дд, *J* = 8,1, 0,9 Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,68 – 1,54 (м, 1H), 1,10-1,07 (м, 2H), 0,92-0,88 (м, 2H); LCMS (способ В): 3,28 мин (441,1, МН⁺).

Пример 64 – 6-Этинил-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((пиридин-2-илметил)-тио)-1*H*-бензо[d]имидазол **64**

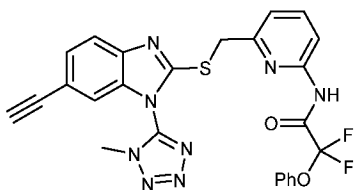


К раствору 1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((пиридин-2-илметил)тио)-6-((триметилсилил)этинил)-1*H*-бензо[d]имидазола **U** (21 мг, 0,05 ммоль) в безводном THF (2 мл) при 0°C добавляли TBAF (1 М в THF) (0,05 мл, 0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3,5 часов, затем разбавляли EtOAc (20 мл), промывали водой (3 × 20 мл) и солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях

вакуума. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc/PE с получением 6-этинил-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((пиридин-2-илметил)тио)-1*H*-бензо[d]имидазола **64** (7 мг, 39%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,54 – 7,47 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,81 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,08 (с, 1H); LCMS (способ А): 2,55 мин (348,3, МН⁺).

Пример 65 – *N*-(6-(((6-Этинил-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-ил)-2,2-дифтор-2-феноксиацетамид **65**



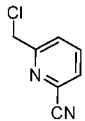
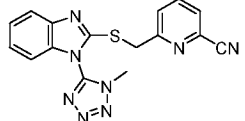
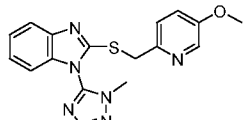
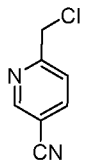
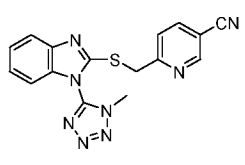
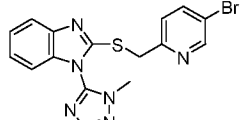
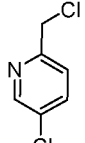
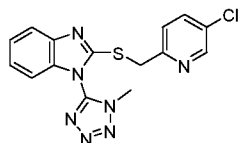
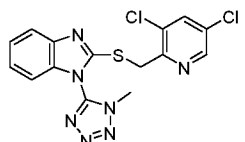
С использованием способа, описанного в Примере 64, заменяя Пром. прод. **U** 2,2-дифтор-*N*-(6-(((6-йод-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-ил)-2-феноксиацетамидом **U1**, получали *N*-(6-(((6-этинил-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-ил)-2,2-дифтор-2-феноксиацетамид **65** с выходом 40%.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,96 (с, 1H), 8,17 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,75 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,41 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,30 (д, *J* = 7,9 Гц, 4H), 7,18 (с, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,08 (с, 1H); LCMS (способ А): 3,46 мин (533,2, МН⁺).

С использованием способа, описанного в Примере 1, заменяя **Е** и/или **Н** соответствующим электрофилом “**Е**” или производным бензимидазол-2-тиона “**Н**”, и с дополнительным основанием, если “**Е**” представляет собой соль, и, как правило, используя DMF в качестве растворителя вместо THF, получали следующие Примеры (тиоэфиры, **Прим. 66-86**):



Прим.	“Е”	“Н”	Выход	^1H -ЯМР $\delta(\text{CDCl}_3)$	RT ^a	Структура
66	P11	H15	20%	8,38 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,27-7,22 (м, 2H), 6,98 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J = 4,1$ Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,92 (с, 3H)	2,90 (B)	
67		H15	38%	8,55 (д, $J = 4,2$ Гц, 1H), 7,76-7,69 (м, 2H), 7,55 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 7,25 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,82 (с, 2H), 3,94 (с, 3H)	3,02 (B)	
68		H	45%	8,43 (д, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,81 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,72-7,59 (м, 4H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,07 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 3,97 (с, 3H)	3,08 (B)	
69	P12	H	49%	8,36 (с, 1H), 7,77 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J = 7,9, 1,8$ Гц, 1H), 7,41-7,33 (м, 2H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,05 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,31 (с, 3H)	2,57 (B)	
70	P13	H	12%	8,72 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,78 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,39 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,05 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 3,96 (с, 3H)	2,90 (B)	
71		H	55%	8,10 (д, $J = 4,7$ Гц, 1H), 7,81-7,77 (м, 1H), 7,39-7,33 (м, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,24 (д, $J = 4,7$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,08-7,04 (м, 1H), 4,87 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,83 (с, 3H)	2,65 (B)	

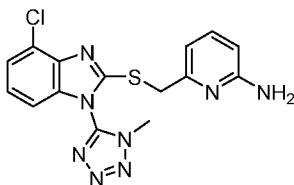
Прим.	“Е”	“Н”	Выход	¹ H-ЯМР δ(CDCl ₃)	RT ^a	Структура
72 ^b		H	45%	7,82-7,78 (м, 2H), 7,74 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,39-7,35 (м, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,06 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,00 (с, 3H)	2,96 (B)	
73	P14	H	35%	8,22 (с, 1H), 7,77 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,49 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,37 (т, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,28 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 7,20 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,05 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,85 (с, 3H)	2,65 (B)	
74 ^b		H	11%	8,80 (с, 1H), 7,92 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 7,75 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,72 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 7,37 (д, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,07-7,02 (м, 1H), 4,79 (с, 2H), 3,96 (с, 3H)	2,90 (B)	
75	P15	H	56%	8,60 (с, 1H), 7,81-7,74 (м, 2H), 7,47 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,37 (дд, <i>J</i> = 9,7, 5,7 Гц, 1H), 7,29 (дд, <i>J</i> = 13,8, 6,5 Гц, 1H), 7,05 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,94 (с, 3H)	3,28 (B)	
76		H	68%	8,49 (с, 1H), 7,76 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 7,64 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,52 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,40-7,34 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,05 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 3,94 (с, 3H)	3,14 (B)	
77 ^b	P16	H	3%	8,36 (с, 1H), 7,78 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,41 – 7,35 (м, 1H), 7,30 (т, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,06 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 3,99 (с, 3H)	3,61 (B)	

Прим.	“Е”	“Н”	Выход	¹ H-ЯМР δ(CDCl ₃)	RT ^a	Структура
78 ^b	P17	H	9%	8,73 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,77 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,07-7,02 (м, 1H), 4,83 (с, 2H), 3,95 (с, 3H)	3,26 (B)	
79		H	13%	8,44 (д, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 7,78 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,38 (т, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,29 (т, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,07-7,03 (м, 1H), 4,77 (с, 2H), 3,94 (с, 3H)	3,12 (B)	
80		H	50%	8,34 (с, 1H), 7,67 (д, <i>J</i> = 3,2 Гц, 2H), 7,57-7,51 (м, 1H), 7,28 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,21 (дд, <i>J</i> = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,91-4,84 (м, 2H), 3,97-3,89 (м, 3H)	3,24 (B)	
81 ^c	P1	H16	32%	8,38 (ушир. с, 1H), 8,08-8,00 (м, 1H), 7,67 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,61 (т, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,29 (дд, <i>J</i> = 8,5, 7,5 Гц, 1H), 7,21 (дд, <i>J</i> = 14,3, 7,0 Гц, 1H), 7,12 (д, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 4,64 (ABq, <i>J</i> = 24,0, 13,9 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 1,62-1,56 (м, 1H), 1,13-1,02 (м, 2H), 0,92-0,79 (м, 2H)	3,27 (B)	
82		H16	68%	8,53 (ушир. д, <i>J</i> = 4,3 Гц, 1H), 7,71-7,63 (м, 2H), 7,49 (д, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,29 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 4,77 (ABq, <i>J</i> = 49,7, 13,7 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H)	3,19 (A)	

Прим.	“Е”	“Н”	Выход	¹ H-ЯМР δ(CDCl ₃)	RT ^a	Структура
83	P18	H16	75%	7,83 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,67 (дд, <i>J</i> = 8,0, 0,9 Гц, 1H), 7,60 (т, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,29 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (дд, <i>J</i> = 8,0, 0,9 Гц, 1H), 7,08 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 4,62 (ABq, <i>J</i> = 37,8, 13,6 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 1,50 (с, 9H)	3,79 (B)	
84	P18	H17	49%	7,82 (д, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,58 (т, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,02 (д, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 6,60 (дд, <i>J</i> = 11,4, 2,1 Гц, 1H), 6,40 (дд, <i>J</i> = 7,6, 2,1 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 1,51 (с, 9H)	3,59 (B)	
85 ^d		H17	50%	8,52 (дд, <i>J</i> = 4,8, 0,7 Гц, 1H), 7,64 (тд, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,41 (д, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 6,60 (дд, <i>J</i> = 11,4, 2,1 Гц, 1H), 6,39 (дд, <i>J</i> = 7,7, 2,1 Гц, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,91 (с, 3H)	2,99 (A)	
86 ^e	P18	H13	76%	7,85 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,62 (т, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,37 (дд, <i>J</i> = 7,9, 0,8 Гц, 1H), 7,30 (ушир. с, 1H), 7,20 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,17 (ушир. с, 1H), 6,95 (дд, <i>J</i> = 8,1, 0,9 Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 1,51 (с, 9H)	3,94 (B)	

^aRT = время удерживания согласно LCMS (в мин) при использовании указанного способа (A-D или F); ^bКарбонат калия использовали вместо карбоната цезия; ^cЧистота ~75% согласно LCMS; ^dГидрокарбонат натрия (2,3 эквив.) использовали в качестве основания (4 ч), затем добавляли карбонат цезия (1 эквив.), и гасили реакционную смесь спустя еще 2,5 ч; ^eГидрокарбонат натрия (1,2 эквив.) использовали в качестве основания, с проведением реакции при к.т. в течение 18 ч.

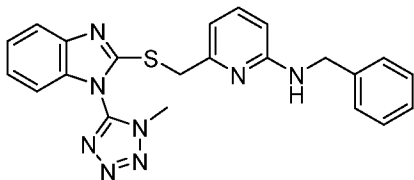
Пример 87 – 6-(((4-Хлор-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-амин



Следуя способу, описанному в Примере 26, используя 2-(6-(((4-хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1,3-дион **O1** вместо **O**, получали 6-(((4-хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-амин с выходом 73%.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,38 (ддд, *J* = 8,8, 8,1, 4,1 Гц, 2H), 7,20 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,96 (дд, *J* = 8,1, 0,8 Гц, 1H), 6,85 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,43 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,75 (ушир. с, 2H), 4,65 (с, 2H), 3,92 (с, 3H); LCMS (способ В): 2,70 мин (373,1, МН⁺).

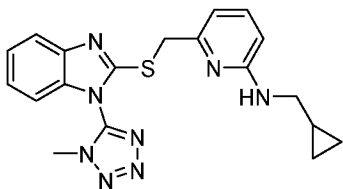
Пример 88 – *N*-Бензил-6-(((1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-амин



Раствор **Примера 26** (20 мг, 0,059 ммоль) и бензальдегида (6,0 мкл, 0,06 ммоль) в MeOH (1 мл) обрабатывали цианборгидридом натрия (9,3 мг, 0,15 ммоль) и уксусной кислотой (1 капля). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водн. раствора хлорида аммония (10 мл) и воды (5 мл) и экстрагировали введением в DCM (20 мл). Органические фазы промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и упаривали в условиях вакуума. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc/PE, с получением *N*-бензил-6-(((1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-амин **88** (17 мг, выход 67%) в виде смолы, которую растирали с DCM/PE с получением белой пены.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,77 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,39 – 7,27 (м, 8H), 7,05 (дд, *J* = 8,1, 0,8 Гц, 1H), 6,70 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,29 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,45 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H); LCMS (способ В): 3,31 мин (429,3, МН⁺).

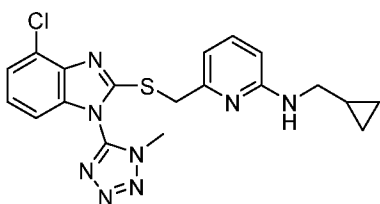
Пример 89 – *N*-(Циклопропилметил)-6-(((1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-амин



Следуя способу, описанному в Примере 88, используя циклопропан-карбоксальдегид (11 мкл, 0,15 ммоль) вместо бензальдегида, получали *N*-(циклопропилметил)-6-((((1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)тио)метил)пиридин-2-амин **89** (26 мг, выход 50%) в виде не совсем белой пены.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,77 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,47 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,39 – 7,35 (м, 1H), 7,29 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,05 (дд, *J* = 7,3, 0,7 Гц, 1H), 6,79 – 6,69 (м, 1H), 6,52 – 6,33 (м, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,09 (т, *J* = 5,9 Гц, 2H), 1,11 – 1,04 (м, 1H), 0,59 (кв, *J* = 4,8 Гц, 2H), 0,27 (кв, *J* = 4,9 Гц, 2H); LCMS (способ В): 3,14 мин (393,2, МН⁺).

Пример 90 – 6-((((4-Хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)тио)метил)-*N*-(циклопропилметил)пиридин-2-амин



Следуя способу, описанному в Примере 89, но используя Пример 87 (10 мг, 0,027 ммоль) вместо **26**, получали 6-((((4-хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)тио)метил)-*N*-(циклопропилметил)пиридин-2-амин **90** (8 мг, выход 62%) в виде бесцветной смолы.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,44 (ушир. с, 1H), 7,37 (дд, *J* = 7,9, 0,8 Гц, 1H), 7,20 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,96 (дд, *J* = 8,1, 0,8 Гц, 1H), 6,79 (ушир. с, 1H), 6,36 (ушир. с, 1H), 4,68 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,13 – 3,00 (м, 2H), 1,11 – 1,01 (м, 1H), 0,56 (д, *J* = 5,5 Гц, 2H), 0,25 (д, *J* = 4,3 Гц, 2H); LCMS (способ F): 1,42 мин (427,3, МН⁺).

Пример 91. Исследование фунгицидной активности соединений согласно настоящему изобретению

Активность соединений согласно настоящему изобретению оценивали посредством анализа в отношении определенных оомицетов-патогенов растений, и репрезентативные данные представлены в таблице 1.

5.1.1 Анализ с дополненным агаром

Анализ осуществляли на картофельном агаре с декстрозой (PDA), дополненным

каждым соединением в исследуемой концентрации 20 ppm (частей на миллион). Дополненный агар выливали в 9 см чашки Петри по три в параллели. Каждую чашку в параллели инокулировали в центре 5 мм агаровой пробкой, взятой с переднего края культуры возрастом от 2 до 7 суток; возраст культуры зависел от скорости роста патогена, участвующего в анализе. Анализируемые патогены представляли собой *Pythium ultimum* и *Phytophthora cinnamomi*. Планшеты инкубировали при 18°C и диаметр каждой колонии измеряли перед тем, как рост на наиболее быстро растущей плашке достигал края плашки. Этот срок варьировал от 2 до 7 суток в зависимости от скорости роста анализируемых патогенов. Выраженное в % снижение роста колоний по сравнению с контрольной плашкой рассчитывали для каждого патогена. Результаты представлены в таблице 1, в которой D представляет отсутствие контроля, выявленное в этой концентрации; C представляет контроль до 50%; B - контроль от 50 до 99%; и A представляет контроль более 99%, т.е. отсутствие выявляемого роста колоний.

В качестве альтернативы или дополнения, такой же анализ проводили при уменьшающихся концентрациях анализируемых соединений с 5-кратными разведениями, как правило, вплоть до 0,032 ppm, хотя иногда до 0,00026 ppm, и определяли EC₅₀ (концентрация, при которой будет достигаться 50% контроль). Результаты представлены в таблице 1, в которой G представляет EC₅₀ выше 20 ppm, F представляет EC₅₀ 1-20 ppm, и E представляет EC₅₀ менее 1 ppm.

Анализ в 96-луночной планшете

Соединения подвергали скринингу в 96-луночных планшетах с 10 соединениями на планшет. Каждое соединение подвергали скринингу с использованием агара, дополненного 20, 2, 0,2 и 0,02 ppm, при этом пролин в количестве 50 и 10 ppm и 0,2% DMSO использовали в качестве контролей. Каждая исследуемая концентрация и стандарт присутствовали на планшете в двух параллелях. Соединения подвергали скринингу в отношении *Phytophthora cactorum*. Агар, используемый в анализе, представляет собой 1% PDA. В соответствующий агар добавляли 1000 спор/мл агара.

10-кратный маточный раствор в 2% DMSO готовили для каждой дозы, т.е. 200, 20, 2 и 0,2 ppm и 10 мкл этого маточного раствора добавляли в соответствующие лунки на планшете. Эквивалентное количество маточного раствора 2% DMSO и пролина в количестве 500 и 100 ppm добавляли в случае контролей. В каждую лунку добавляли 90 мкл соответствующей суспензии спор в агаре с получением требуемых конечных концентраций в лунке. Планшеты инкубировали при комнатной температуре (18°C) и

оценивали через 2-3 суток. Величину роста патогена в каждой лунке сравнивали с контролями с DMSO и рассчитывали концентрацию EC₅₀. Результаты представлены в таблице 1, в которой G представляет EC₅₀ выше 20 ppm, F представляет EC₅₀ 1-20 ppm, и E представляет EC₅₀ менее 1 ppm.

Таблица 1. % от контроля или EC₅₀

Соединение	<i>Pythium ultimum</i>			<i>Phytophthora spp.</i>	
	20 ppm	2 ppm	EC ₅₀	20 ppm	EC ₅₀
1	A		E	A	E
2	A	A	F	B	E
3	A			A	
4			F		F
5	C			C	
6	B			B	
7			E		E
8		B	E		E
9			E		E
10	B			C	
11			E		E
12			E		E
13	C		G	D	G
14	C			C	
15	C		G	D	G
16	A		F	B	F
17	A		E	A	E
18	C			D	
19	B			B	
20	C		G	D	G
21	A		E	A	E
22			E		E
23			E		E
24	C			B	
25		B	E		E

26	A			A	
27	A			B	
28			E		E
29	D			C	
30	D		G	D	G
31	C		G		G
32	D			D	
33	D		G	D	G
34	A	B			F*
35		B			F*
36		B			G*
37	A	B			F*
38		A			F*
39		A			F*
40		B			F*
41		A			F*
42		A			F*
43		D			G*
44		D			G*
45			E		E
46	D			C	
47		A			E*
48		A			F*
49	A		F	B	F
50			E		E
51		D			G*
52	B		F	B	E
53			E		E
55		C			G*
56		C			G*
57		C			G*
58		C			G*
59	A	A	B	A	F*

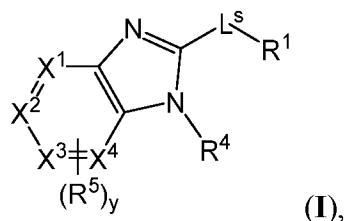
60		C			G*
61		D			G*
62		A			E*
63		A			F*
64		C			G*
65		B			G*
66		A			F*
67		A			F*
68		B			G*
69		A			F*
70		A			F*
71		C			G*
72		D			G*
73		A			F*
74		C			G*
75		A			F*
76		A			F*
77		B			G*
78		A			F*
81					G*
82		B			G*
83		B			F*
84		A			F*
85		A			G*
88		A			E*

*Соединение исследовали в формате 96-луночного планшета против *Phytophthora cactorum*

Таким образом, многие из соединений согласно настоящему изобретению показывали хороший-отличный контроль в отношении исследуемых патогенов (например, примеры 1, 2, 3, 7, 8, 9, 11, 12, 16, 17, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 34, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 45, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 59, 62, 63, 66, 67, 69, 70, 73, 75, 76, 78, 83, 84, 88).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



где $-L^S$ - независимо представляет собой $-(CR^2R^3)_n-S-C(R^2R^3)_n-$;

где X^1 , X^2 , X^3 и X^4 каждый выбран из углерода и азота; где не более трех X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой азот;

R^1 независимо выбран из $C(O)OR^6$, $C(O)NR^7R^8$, 5-, 6-, 9- или 10-членной гетероарильной группы, причем указанная гетероарильная группа необязательно замещена одной R^9 группой и/или от 1 до 5 R^{10} группами;

R^2 и R^3 каждый независимо выбран из H, F, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила;

или R^2 и R^3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_5 -циклоалкильную группу;

R^4 независимо выбран из 5- или 6-членного гетероарила, дополнительно замещенного от 1 до 4 R^{11} группами; где R^4 замещен в положении, смежном с точкой соединения R^4 с остатком молекулы, с R^{11b} группой, где R^{11b} выбран из хлора, брома, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила;

R^5 , R^{10} и R^{11} каждый независимо в каждом случае выбран из: галогена, нитро, циано, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NR^{12}CONR^{12}R^{12}$, $NR^{12}CO_2R^{12}$, OR^{12a} , SR^{12} , $S(O)R^{12}$, $OS(O)_2R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)_2NR^{12}R^{12}$, CO_2R^{12} , $C(O)R^{12}$, $CONR^{12}R^{12}$, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, C_1 - C_6 -галогеналкила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и $-O-C_1-C_4$ -галогеналкила;

R^6 и R^7 каждый независимо выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_3 - C_6 -алкенила, C_3 - C_6 -алкинила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{14} ; где R^{14} независимо выбран из: C_3 - C_6 -циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила и $-O-C_1-C_4$ -алкила;

R^8 , R^{12} , R^{15} , R^{18} и R^{22} каждый независимо в каждом случае выбран из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

или R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

или где две R^{12} группы присоединены к тому же атому азота, две R^{12} группы вместе

с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^9 представляет собой $NR^{15}R^{16}$;

R^{12a} независимо в каждом случае выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

R^{13} независимо в каждом случае выбран из H, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_1 - C_6 -алкила, $C(O)$ - C_1 - C_6 -алкила, $C(O)O$ - C_1 - C_6 -алкила и $S(O)_2$ - C_1 - C_6 -алкила;

или R^{13} и R^{12} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^{16} независимо выбран из: H, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_1 - C_4 -алкилен- R^{16a} , 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-, 6-, 9- или 10-членного гетероарила, $C(S)$ - L^1 - R^{17} и $C(O)$ - L^1 - R^{17} ;

R^{16a} независимо выбран из: C_3 - C_6 -циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, $-O-C_0-C_3$ -алкилен- C_3 - C_6 -циклоалкила и $-O-C_1-C_4$ -алкила;

$-L^1$ - отсутствует или независимо выбран из $-O$ -, $-S$ - и $-NR^{18}$ -;

R^{17} независимо выбран из C_1 - C_8 -алкила, C_1 - C_8 -галогеналкила, C_3 - C_8 -алкенила, C_3 - C_8 -алкинила, C_0 - C_3 -алкилен- R^{19} ; и $-CR^{20}R^{20}L^2R^{21}$;

$-L^2$ - независимо выбран из $-O$ -, $-S$ - и $-NR^{22}$ -;

R^{20} независимо в каждом случае выбран из F, H и C_1 - C_4 -алкила;

R^{21} независимо выбран из H, C_1 - C_8 -алкила, C_1 - C_8 -галогеналкила, C_2 - C_8 -алкенила, C_2 - C_8 -алкинила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{23} ;

R^{19} и R^{23} каждый независимо в каждом случае выбран из C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и фенила;

у представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 и 4;

n независимо в каждом случае представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

причем, если любая R^1 - R^{23} группа представляет собой или образует часть алкильной, алкенильной, алкинильной, галогеналкильной, циклоалкильной, гетероциклоалкильной, фенильной или гетероарильной группы, такая алкильная, галогеналкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена, где это химически возможно, 1-5 заместителями, где каждый независимо в каждом случае выбран из: оксо, $=NR^a$, $=NOR^a$, галогена, нитро, циано, NR^aR^b , $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aCONR^aR^a$, $NR^aCO_2R^a$, OR^a , SR^a , $S(O)R^a$, $S(O)_2R^a$, $S(O)_2NR^aR^a$, CO_2R^a , $C(O)R^a$, $CONR^aR^a$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила и C_1 - C_4 -

галогеналкила; где R^a независимо в каждом случае выбран из H и C_1 - C_4 алкила; и R^b независимо в каждом случае выбран из H, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_1 - C_4 -алкила, $C(O)$ - C_1 - C_4 -алкила и $S(O)_2$ - C_1 - C_4 -алкила;

или его агрономически приемлемая соль или N-оксид.

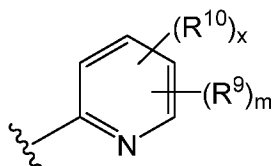
2. Соединение по п. 1, где L^s представляет собой $-S-C(R^2R^3)-$.

3. Соединение по пп. 1 или 2, где каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой атом углерода.

4. Соединение по пп. 1 или 2, где один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой азот.

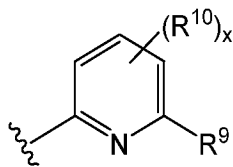
5. Соединение по любому из пп. 1 - 4, где R^1 представляет собой 5- или 6-членную гетероарильную группу, содержащую атом азота в кольце рядом с атомом углерода, через который R^1 соединен с остатком молекулы.

6. Соединение по п. 5, где R^1 характеризуется структурой:

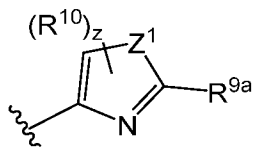


, где x представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 и 4; и m представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1.

7. Соединение по п. 6, где R^1 характеризуется структурой:

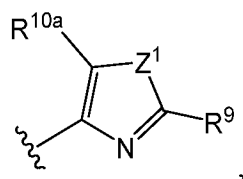


8. Соединение по п. 5, где R^1 характеризуется структурой



где Z^1 независимо выбран из O и S; R^{9a} или отсутствует или представляет собой $NR^{15}R^{16}$, и где z представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1 и 2.

9. Соединение по п. 8, где R^1 характеризуется структурой



где Z^1 независимо выбран из O и S; R^{10a} независимо выбран из: H, галогена, нитро, циано, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NR^{12}CONR^{12}R^{12}$, $NR^{12}CO_2R^{12}$, OR^{12a} , SR^{12} , $S(O)R^{12}$, $OS(O)_2R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $S(O)_2NR^{12}R^{12}$, CO_2R^{12} , $C(O)R^{12}$, $CONR^{12}R^{12}$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила.

10. Соединение по пп. 8 или 9, где Z^1 представляет собой S.

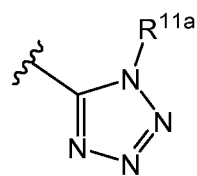
11. Соединение по любому из пп. 1 - 10, где R^{16} выбран из $C(S)-L^1-R^{17}$ и $C(O)-L^1-R^{17}$.

12. Соединение по любому из пп. 1 - 10, где R^{16} выбран из C_1 - C_6 -алкила и C_1 - C_4 -алкилен- R^{16a} .

13. Соединение по любому из пп. 1 - 10, где R^{15} представляет собой H.

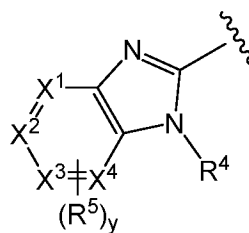
14. Соединение по любому из пп. 1 - 13, где R^2 и R^3 каждый представляет собой H.

15. Соединение по любому из пп. 1 - 14, где R^4 характеризуется структурой:



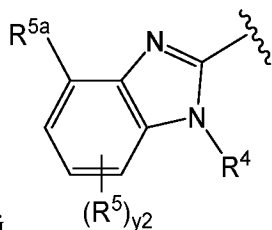
, где R^{11a} выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -алкенила, C_3 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила.

16. Соединение по п. 15, где R^{11a} представляет собой C_1 - C_4 -алкил.



17. Соединение по любому из пп. 1 - 16, где

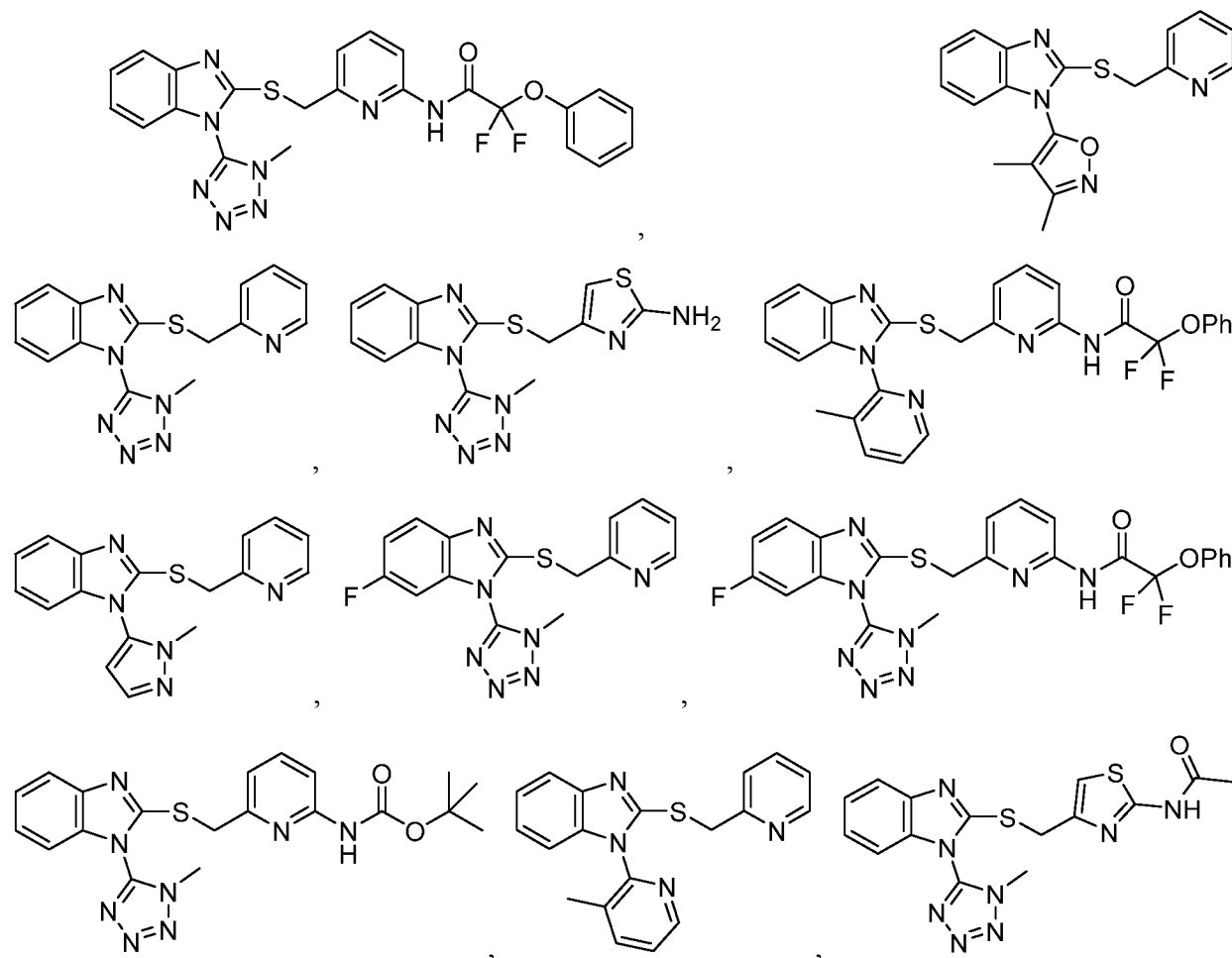
характеризуется

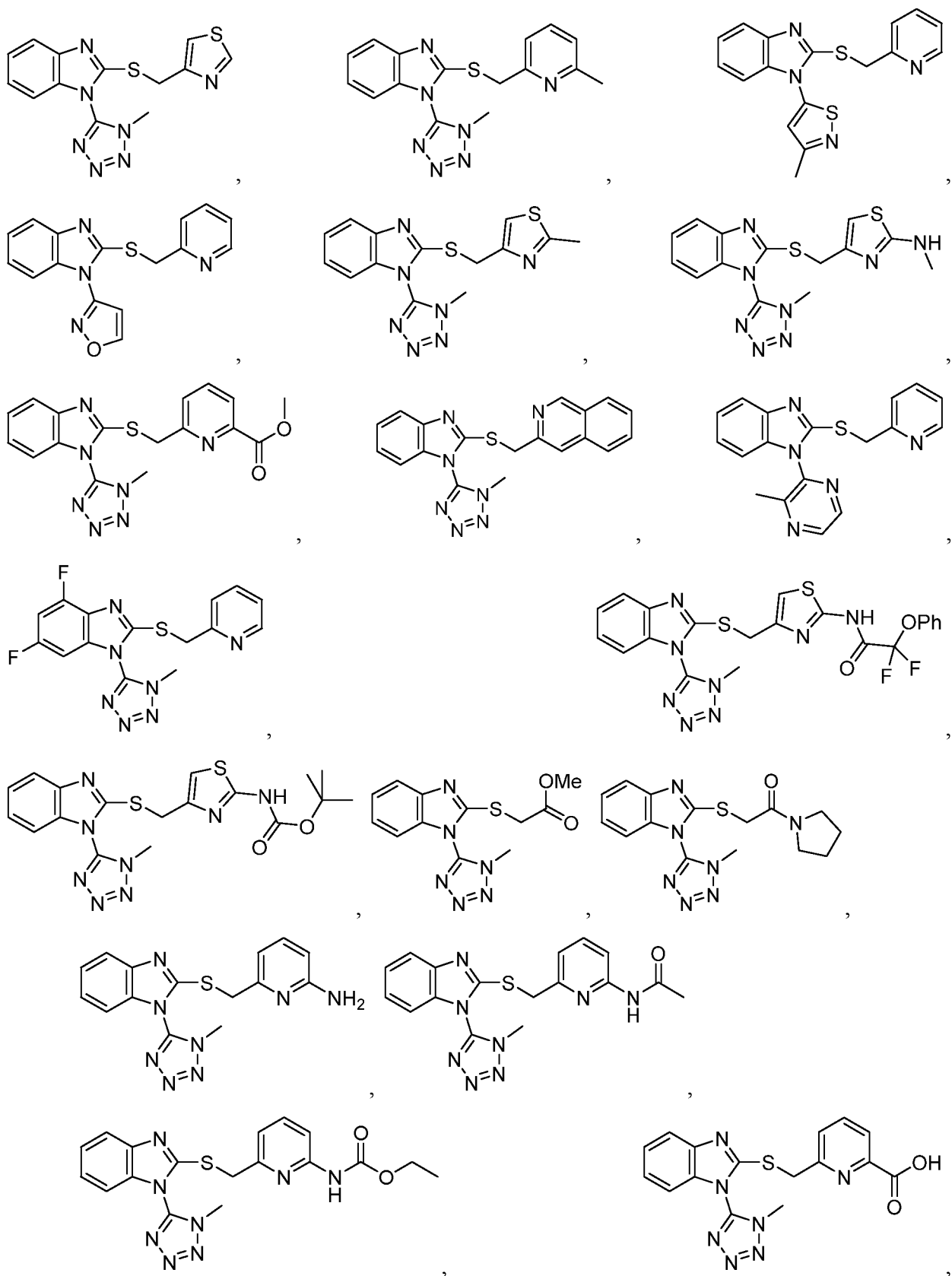


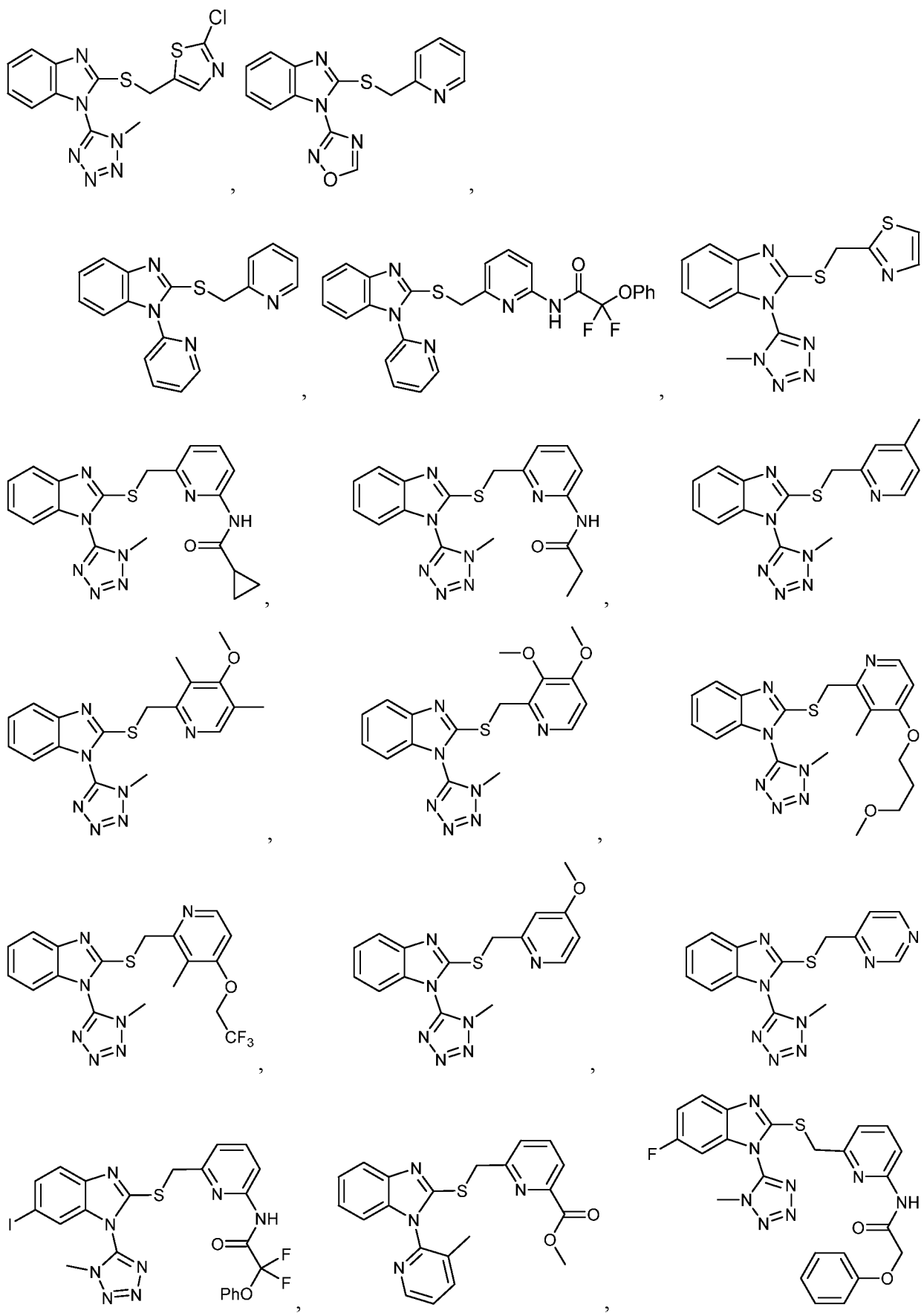
структурой , где R^{5a} выбран из галогена, циано, нитро, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила, O - C_1 - C_4 -алкила и O - C_1 - C_4 -галогеналкила; и y_2 представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1, 2 и 3.

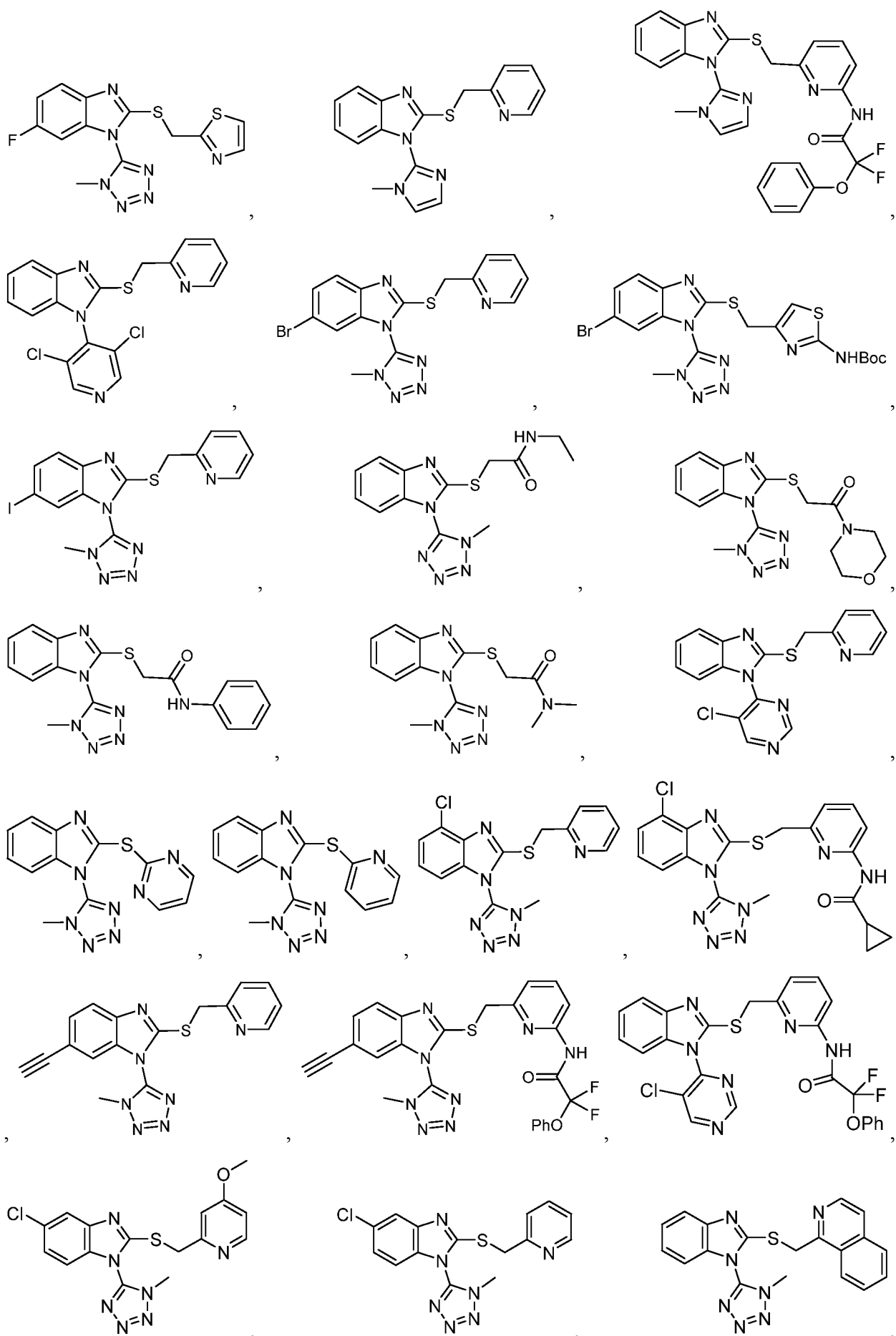
18. Соединение по любому из пп. 1 - 17, где y представляет собой 0.

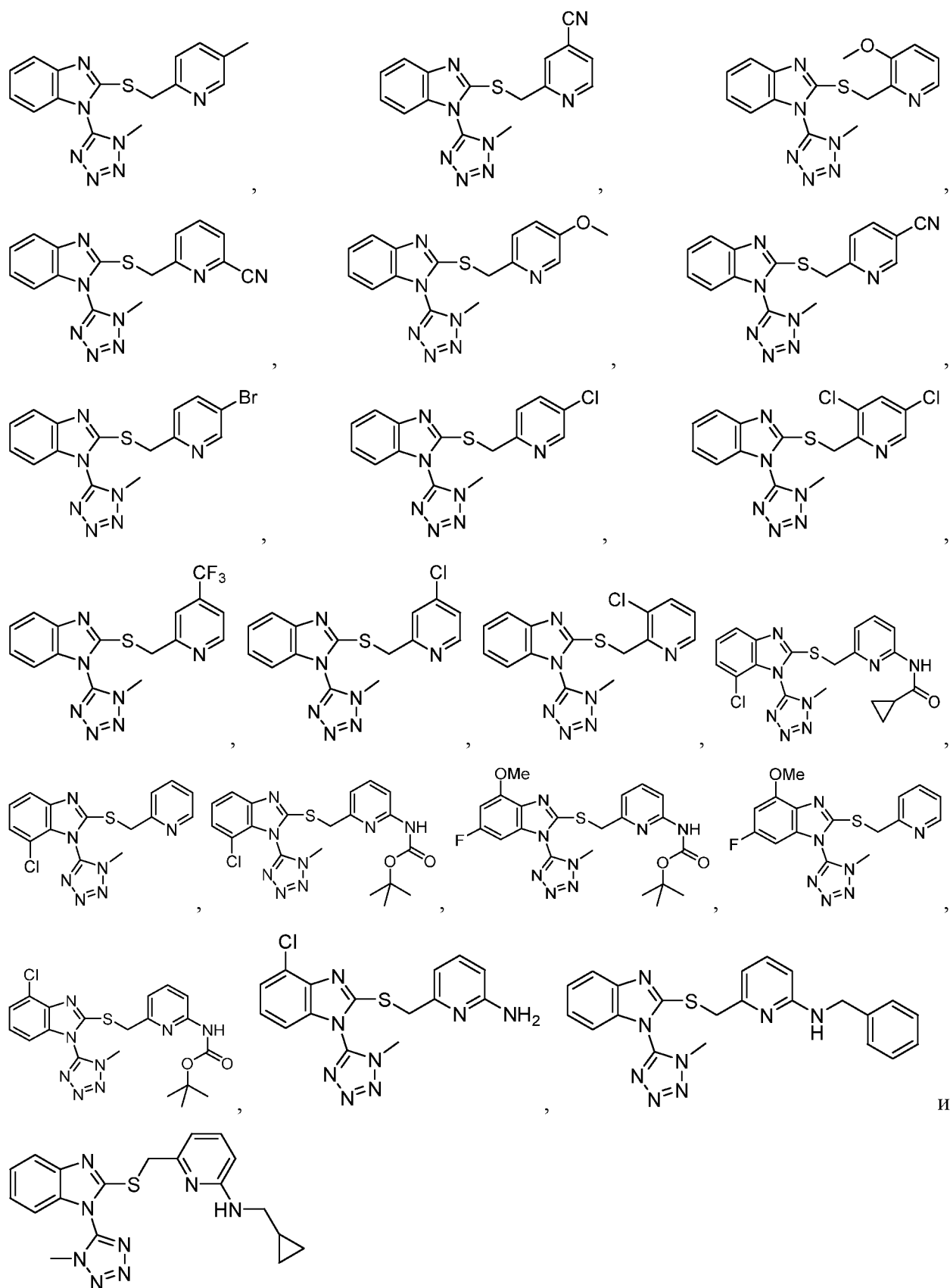
19. Соединение по п. 1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение, выбранное из:











20. Способ контроля грибковых заболеваний, где способ включает в себя нанесение агрономически эффективного и посуществу нефитотоксичного количества соединения по любому из пп. 1 - 19 на семена растений, на сами растения или на участок

предполагаемого выращивания растений.

21. Применение соединения по любому из пп. 1 - 19 для контроля грибковых заболеваний.

22. Фунгицидная композиция, содержащая эффективное и нефитотоксичное количество активного соединения по любому из пп. 1 - 19.