

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090456 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.06.02(51) Int. Cl. C07D 249/08 (2006.01)
A01N 43/653 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2018.11.13

(54) ПРОИЗВОДНОЕ АЗОЛА, ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО АЗОЛА, СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЙ ИЛИ САДОВОДЧЕСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ АГЕНТ И ЗАЩИТНЫЙ АГЕНТ ДЛЯ ПРОМЫШЛЕННОГО МАТЕРИАЛА

(31) 2017-218655

(72) Изобретатель:

(32) 2017.11.13

Хариге Рё, Ито Ацуши, Миякэ Таидзи,
Ямазаки Тору (JP)

(33) JP

(86) PCT/JP2018/041971

(74) Представитель:

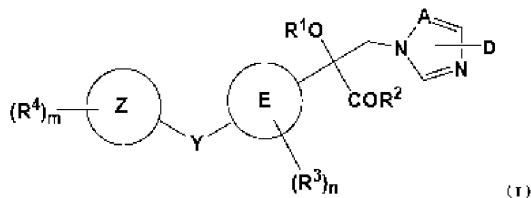
(87) WO 2019/093522 2019.05.16

Носырева Е.Л. (RU)

(71) Заявитель:

КУРЕХА КОРПОРЕЙШН (JP)

(57) Предложено средство для борьбы с болезнями растений, менее токсичное для человека и животных и наиболее безопасное при обращении, а также чрезвычайно эффективное в борьбе с различными заболеваниями растений и оказывающее отличное антибиотическое действие в отношении возбудителей заболеваний растений. Соединение представлено следующей общей формулой (I), или его N-оксидом, или агрохимически приемлемой солью:



A1

202090456

202090456

A1

ПРОИЗВОДНОЕ АЗОЛА, ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ, СПОСОБ
ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО АЗОЛА, СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЙ ИЛИ
САДОВОДЧЕСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ АГЕНТ И ЗАЩИТНЫЙ АГЕНТ ДЛЯ
ПРОМЫШЛЕННОГО МАТЕРИАЛА

5

Область техники

[0001]

Настоящее изобретение относится к новому производному азола, его промежуточному соединению и способу получения производного азола.

10 Изобретение также относится к сельскохозяйственному или садоводческому химическому агенту и защитному агенту для промышленного материала, которые содержат производное азола в качестве активного компонента.

Предпосылки создания изобретения

15 [0002]

До сих пор существует потребность в сельскохозяйственных или садоводческих химических агентах, малотоксичных для человека и животных, высокобезопасных при обращении и крайне эффективных в борьбе с различными заболеваниями растений. Бактерицидные средства на основе азола
20 известны как сельскохозяйственные или садоводческие химические агенты, имеющие высокую эффективность в борьбе с заболеваниями.

Документы предшествующего уровня техники

Патентные документы

25 [0003]

[Патентный документ 1] JP-2014-520832-A (опубликован 25 августа 2014 г.)

[Патентный документ 2] JP-58-170770-A (опубликован 7 октября 1983 г.)

30

Изложение сущности изобретения

Проблемы, решаемые настоящим изобретением

[0004]

Необходимо обеспечить средство для борьбы с болезнями растений, малотоксичное для человека и животных и высокобезопасное при обращении, а также демонстрирующее превосходную эффективность борьбы с различными заболеваниями растений и высокий антибиотический эффект в отношении
5 возбудителей заболеваний растений.

[0005]

С учетом описанных выше проблем создано настоящее изобретение, и его целью является получение соединения, способного отвечать вышеописанным требованиям.

10

Пути решения проблемы

[0006]

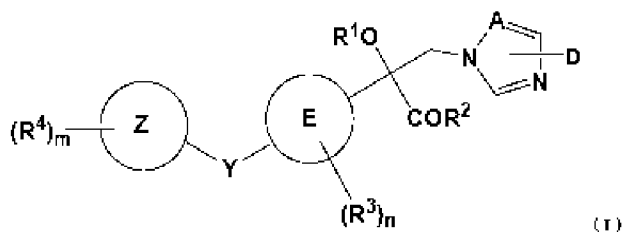
Для решения проблемы, описанной выше, авторы настоящего изобретения проводили тщательные исследования; в результате они
15 обнаружили, что производное азота, показанное приведенной ниже общей формулой (I), имеет отличную активность и сниженное химическое повреждение, и создали настоящее изобретение.

[0007]

Производное азота настоящего изобретения представляет собой
20 соединение, представленное приведенной ниже общей формулой (I), его N-оксид или агрохимически приемлемую соль:

[0008]

[Химическая формула 1]



25

в общей формуле (I),

A представляет собой N или CH;

D представляет собой водород, галогеновую группу или SR^D;

причем R^D представляет собой водород, цианогруппу, C₁-C₆-алкильную группу, C₁-C₆-галогеналкильную группу, C₂-C₆-алкенильную группу, C₂-C₆-

галогеналкенильную группу, C₂–C₆-алкинильную группу или C₂–C₆-галогеналкинильную группу;

R¹ представляет собой водород, C₁–C₆-алкильную группу, C₂–C₆-алкенильную группу, C₂–C₆-алкинильную группу, C₃–C₈-циклоалкильную группу, C₃–C₈-циклоалкил-C₁–C₄-алкильную группу, фенильную группу, фенил-C₁–C₄-алкильную группу, фенил-C₂–C₄-алкенильную группу, фенил-C₂–C₄-алкинильную группу или COXR⁵;

причем R⁵ представляет собой водород, C₁–C₆-алкильную группу, C₂–C₆-алкенильную группу, C₂–C₆-алкинильную группу, C₃–C₈-циклоалкильную группу, C₃–C₈-циклоалкил-C₁–C₄-алкильную группу, фенильную группу, фенил-C₁–C₄-алкильную группу, фенил-C₂–C₄-алкенильную группу или фенил-C₂–C₄-алкинильную группу;

X представляет собой одинарную связь, –O– или –NR⁶–;

R⁶ представляет собой водород, C₁–C₆-алкильную группу, C₂–C₆-алкенильную группу, C₂–C₆-алкинильную группу, C₃–C₈-циклоалкильную группу, C₃–C₈-циклоалкил-C₁–C₄-алкильную группу, фенильную группу, фенил-C₁–C₄-алкильную группу, фенил-C₂–C₄-алкенильную группу или фенил-C₂–C₄-алкинильную группу; а R⁵ и R⁶ могут образовывать кольцо;

R² представляет собой –OR⁷ или –NR⁸R⁹;

причем каждый из R⁷, R⁸ и R⁹ независимо представляет собой водород, C₁–C₆-алкильную группу, C₂–C₆-алкенильную группу, C₂–C₆-алкинильную группу, C₃–C₈-циклоалкильную группу, C₃–C₈-циклоалкил-C₁–C₄-алкильную группу, фенильную группу, фенил-C₁–C₄-алкильную группу, фенил-C₂–C₄-алкенильную группу или фенил-C₂–C₄-алкинильную группу, а R⁸ и R⁹ могут образовывать кольцо,

причем алифатические группы в R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ могут иметь 1, 2, 3 или возможное максимальное число одинаковых или разных групп R^a, а R^a независимо выбран из галогеновой группы, цианогруппы, нитрогруппы, C₁–C₄-алкоксигруппы и C₁–C₄-галогеналкоксигруппы;

R⁴ представляет собой галогеновую группу, цианогруппу, нитрогруппу, аминогруппу, фенильную группу, фенилоксигруппу, C₁–C₄-алкильную группу, C₁–C₄-галогеналкильную группу, C₁–C₄-алкоксигруппу, C₁–C₄-

галогеналкоксигруппу, C₁–C₄-алкиламиногруппу, C₁–C₄-диалкиламиногруппу, C₁–C₄-алкилациламиногруппу, –SOR¹⁰ или –SF₅;

компоненты в виде циклоалкиламиногруппы или фенильной группы в R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ или компонент в виде фенильной группы в R⁴ могут иметь 1, 2, 3, 4, 5 или возможное максимальное количество одинаковых или разных групп R^b, а R^b независимо выбран из галогеновой группы, цианогруппы, нитрогруппы, C₁–C₄-алкильной группы, C₁–C₄-алкоксигруппы, C₁–C₄-галогеналкильной группы и C₁–C₄-галогеналкоксигруппы;

R³ представляет собой галогеновую группу, цианогруппу, нитрогруппу, фенильную группу, фенилоксигруппу, C₁–C₄-алкильную группу, C₁–C₄-галогеналкильную группу, C₁–C₄-алкоксигруппу, C₁–C₄-галогеналкоксигруппу, –SOR¹⁰ или –SF₅;

причем R¹⁰ представляет собой C₁–C₄-алкильную группу или C₁–C₄-галогеналкильную группу;

E представляет собой фенильную группу или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N;

n R³ связаны с любыми сайтами замещения;

если E представляет собой фенильную группу, n равно 0, 1, 2, 3 или 4, и если E представляет собой 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N, n представляет собой 0, 1 или 2;

Y представляет собой атом кислорода, –CH₂O–, –OCH₂–, –NH–, –N(C₁–C₄-алкил)–, –N(C₃–C₆-циклоалкил)– или –S(O)_p–, который связан с любыми сайтами на E;

причем p представляет собой 0, 1 или 2;

Z представляет собой ароматическую углеводородную группу, которая представляет собой фенильную группу или нафтильную группу, или 5-членное или 6-членное гетероароматическое кольцо, или 9-членное или 10-членное гетероароматическое кольцо, образованное из 2 колец, содержащих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S; и

m R⁴ связаны с любыми сайтами замещения;

если Z представляет собой ароматическую углеводородную группу, m равно 1, 2, 3, 4 или 5, а если Z представляет собой гетероароматическое кольцо, m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

Результаты изобретения

[0009]

Производное азота настоящего изобретения имеет отличную
5 бактерицидную активность по отношению ко многим микроорганизмам,
способным вызывать заболевания у растений, и оказывает сниженное
химическое повреждающее действие на растения. Таким образом, химический
агент, содержащий производное азота настоящего изобретения в качестве
активного ингредиента, обладает высокой эффективностью в борьбе с
10 различными заболеваниями растений и эффективно снижает химическое
повреждение.

[0010]

Сельскохозяйственный или садоводческий химический агент,
содержащий производное азота настоящего изобретения в качестве активного
15 ингредиента, регулирует рост различной сельскохозяйственной продукции или
садовых растений, повышая урожайность, и влияет на повышение их качества.

[0011]

Защитный агент для промышленного материала, содержащий
производное азота настоящего изобретения в качестве активного ингредиента,
20 дополнительно оказывает влияние, связанное с более эффективной защитой
промышленных материалов от различных вредных микроорганизмов,
поражающих промышленные материалы.

Способ осуществления изобретения

25 [0012]

Ниже описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего
изобретения. Следует отметить, что описанные варианты осуществления
являются лишь типичными вариантами осуществления настоящего изобретения,
и объем настоящего изобретения не должен ограничиваться ими.

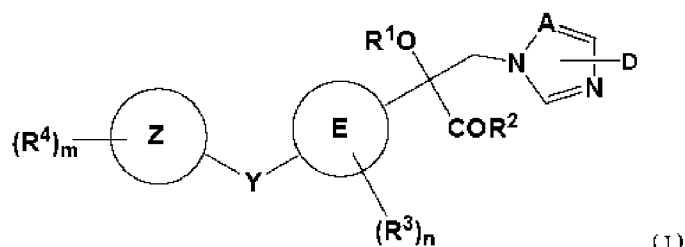
30 [0013]

[1. Производное азота]

Производное азота настоящего изобретения представляет собой производное азота, представленное следующей общей формулой (I) (далее именуемое «производное азота (I)»).

[0014]

5 [Химическая формула 2]



В общей формуле (I) А представляет собой N или CH, предпочтительно N. D представляет собой водород, галогеновую группу или SR^D, а R^D представляет собой водород, цианогруппу, C₁–C₆-алкильную группу, C₁–C₆-галогеналкильную группу, C₂–C₆-алкенильную группу, C₂–C₆-галогеналкенильную группу, C₂–C₆-алкинильную группу или C₂–C₆-галогеналкинильную группу. D предпочтительно представляет собой водород.

[0015]

15 C₁–C₆-алкильная группа представляет собой линейную или разветвленную алкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, и включает в себя, например, метильную группу, этильную группу, n-пропильную группу, изопропильную группу, 1-метилпропильную группу, 2-метилпропильную группу, 1-этилпропильную группу, n-бутильную группу, 20 изобутильную группу, втор-бутильную группу, трет-бутильную группу, 2-метилбутильную группу, 3,3-диметилбутильную группу, 2,2-диметилбутильную группу, 1,1-диметилбутильную группу, пентильную группу, 1-метилпентильную группу, неопентильную группу и 1,1-диметилэтильную группу.

[0016]

25 C₂–C₆-алкенильная группа представляет собой линейную или разветвленную алкенильную группу, имеющую от 2 до 6 атомов углерода, и включает, например, этенильную группу, 2-пропенильную группу, 1-метил-2-пропенильную группу, 2-метил-2-пропенильную группу, 1-бутенильную группу, 2-бутенильную группу, 3-метил-2-бутенильную группу, 1-метил-2-бутенильную

группу, 3-бутенильную группу, 1-пентенильную группу, 2-пентенильную группу, 1-гексенильную группу и 5-гексенильную группу.

[0017]

C_2 – C_6 -алкинильная группа представляет собой линейную или
 5 разветвленную алкинильную группу, имеющую от 2 до 6 атомов углерода, и включает, например, этинильную группу, 1-пропинильную группу, 2-пропинильную группу, 1-бутинильную группу, 2-бутинильную группу, 3-бутинильную группу, пентинильную группу и 1-гексинильную группу.

[0018]

10 C_1 – C_6 -галогеналкильная группа, C_2 – C_6 -галогеналкенильная группа и C_2 – C_6 -галогеналкинильная группа представляют собой группы, в которых один или более атомов водорода замещены атомами галогена в сайтах замещения на
 вышеописанной C_1 – C_6 -алкильной группе, C_2 – C_6 -алкенильной группе и C_2 – C_6 -алкинильной группе соответственно, и если заместителями являются две или
 15 более галогеновые группы, они могут быть одинаковыми или разными. К галогеновой группе может относиться хлорная группа, бромная группа, йодная группа и фторная группа, например хлорметильная группа, 2-хлорэтильная группа, 2,3-дихлорпропильная группа, бромметильная группа,
 хлордифторметильная группа, трифторметильная группа и 3,3,3-
 20 трифторпропильная группа.

[0019]

R^1 представляет собой водород, C_1 – C_6 -алкильную группу, C_2 – C_6 -алкенильную группу, C_2 – C_6 -алкинильную группу, C_3 – C_8 -циклоалкильную группу, C_3 – C_8 -циклоалкил- C_1 – C_4 -алкильную группу, фенильную группу, фенил-
 25 C_1 – C_4 -алкильную группу, фенил- C_2 – C_4 -алкенильную группу, фенил- C_2 – C_4 -алкинильную группу или $COXR^5$. Примерами C_1 – C_6 -алкильной группы, C_2 – C_6 -алкенильной группы и C_2 – C_6 -алкинильной группы в R^1 могут быть группы, показанные в качестве примеров органической группы, представленной R^D . R^1 предпочтительно представляет собой водород, C_1 – C_6 -алкильную группу, C_2 – C_6 -
 30 алкенильную группу, C_2 – C_6 -алкинильную группу или $COXR^5$, более предпочтительно водород, C_1 – C_6 -алкильную группу или $COXR^5$, наиболее предпочтительно водород или C_1 – C_6 -алкильную группу.

[0020]

C_3 – C_8 -циклоалкильная группа представляет собой циклический алкил, имеющий от 3 до 8 атомов углерода и включающий, например, циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, циклогептильную группу и циклооктильную группу.

5 [0021]

C_3 – C_8 -циклоалкил- C_1 – C_4 -алкильная группа представляет собой группу, в которой циклическая циклоалкильная группа, имеющая от 3 до 8 атомов углерода, связана с линейной или разветвленной алкильной группой, имеющей от 1 до 4 атомов углерода, и сюда относится, например, циклопропилметильная группа, циклобутилметильная группа, циклопентилметильная группа, циклогексилметильная группа, 2-циклопропилэтильная группа, 1-циклопропилэтильная группа, 2-циклогексилэтильная группа, 3-циклопропилпропильная группа, 2-циклопропилпропильная группа и 4-циклопропилбутильная группа.

15 [0022]

Фенил- C_1 – C_4 -алкильная группа представляет собой группу, в которой линейная или разветвленная алкильная группа, имеющая от 1 до 4 атомов углерода, замещена фенильной группой, и сюда относится, например, фенилметильная группа, 2-фенилэтильная группа, 3-фенилпропильная группа и 4-фенилбутильная группа.

20 [0023]

Фенил- C_2 – C_4 -алкенильная группа представляет собой группу, в которой линейная или разветвленная алкенильная группа, имеющая от 2 до 4 атомов углерода, связана с фенильной группой и сюда относится, например, фенилэтильная группа, фенил-1-пропенильная группа, фенилизопропенильная группа и фенилбутильная группа.

25 [0024]

Фенил- C_2 – C_4 -алкинильная группа представляет собой группу, в которой алкинильная группа, имеющая от 2 до 4 атомов углерода, связана с фенильной группой, и сюда относится, например, фенилэтинильная группа, фенил-1-пропинильная группа, фенил-2-пропинильная группа, фенил-1-бутинильная группа, фенил-2-бутинильная группа, фенил-3-бутинильную группа и фенил-3-бутинильная группа.

[0025]

R^5 представляет собой водород, C_1 – C_6 -алкильную группу, C_2 – C_6 -алкенильную группу, C_2 – C_6 -алкинильную группу, C_3 – C_8 -циклоалкильную группу, C_3 – C_8 -циклоалкил- C_1 – C_4 -алкильную группу, фенильную группу, фенил- C_1 – C_4 -алкильную группу, фенил- C_2 – C_4 -алкенильную группу или фенил- C_2 – C_4 -алкинильную группу. Примерами могут быть группы, показанные в качестве примеров органических групп, представленных R^D и R^1 . R^5 предпочтительно представляет собой водород, C_1 – C_6 -алкильную группу, C_2 – C_6 -алкенильную группу или C_2 – C_6 -алкинильную группу, более предпочтительно водород или C_1 – C_6 -алкильную группу.

[0026]

X представляет собой одинарную связь, $-O-$ или $-NR^6-$, а R^6 представляет собой водород, C_1 – C_6 -алкильную группу, C_2 – C_6 -алкенильную группу, C_2 – C_6 -алкинильную группу, C_3 – C_8 -циклоалкильную группу, C_3 – C_8 -циклоалкил- C_1 – C_4 -алкильную группу, фенильную группу, фенил- C_1 – C_4 -алкильную группу, фенил- C_2 – C_4 -алкенильную группу или фенил- C_2 – C_4 -алкинильную группу. Примерами могут быть группы, показанные в качестве примеров органических групп, представленных R^D и R^1 . R^6 предпочтительно представляет собой водород, C_1 – C_6 -алкильную группу, C_2 – C_6 -алкенильную группу или C_2 – C_6 -алкинильную группу, более предпочтительно водород. R^5 и R^6 могут образовывать кольцо.

[0027]

R^2 представляет собой $-OR^7$ или $-NR^8R^9$, предпочтительно $-OR^7$. Каждый из R^7 , R^8 и R^9 независимо представляет собой водород, C_1 – C_6 -алкильную группу, C_2 – C_6 -алкенильную группу, C_2 – C_6 -алкинильную группу, C_3 – C_8 -циклоалкильную группу, C_3 – C_8 -циклоалкил- C_1 – C_4 -алкильную группу, фенильную группу, фенил- C_1 – C_4 -алкильную группу, фенил- C_2 – C_4 -алкенильную группу или фенил- C_2 – C_4 -алкинильную группу. Примерами могут быть группы, показанные в качестве примеров органических групп, представленных R^D и R^1 . R^8 и R^9 могут образовывать кольцо.

[0028]

R^7 предпочтительно представляет собой C_1 – C_6 -алкильную группу.

[0029]

Алифатическая группа в R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 может иметь 1, 2, 3 или возможное максимальное число одинаковых или разных групп R^a , а R^a независимо выбран из галогеновой группы, цианогруппы, нитрогруппы, C_1 – C_4 -алкоксигруппы и C_1 – C_4 -галогеналкоксигруппы. C_1 – C_4 -алкоксигруппа представляет собой линейную или разветвленную алкоксигруппу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, и сюда относятся, например, метоксигруппа, этоксигруппа, н-пропоксигруппа, изопропоксигруппа, н-бутоксигруппа, втор-бутоксигруппа и трет-бутоксигруппа.

[0030]

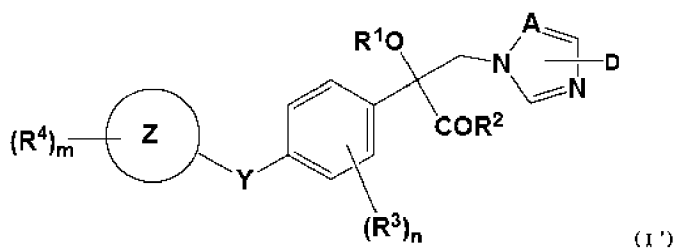
C_1 – C_4 -алкоксигруппа может быть замещена одной или более галогеновых групп на подходящих сайтах замещения, и если заместителями являются две или более галогеновых групп, эти галогеновые группы могут быть одинаковыми или разными.

[0031]

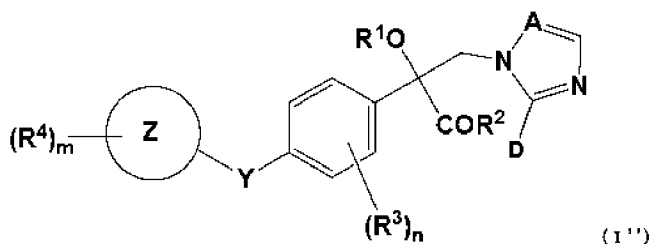
Е представляет собой фенильную группу или 6-членное гетероароматическое кольцо, имеющее один или два атома N. Е предпочтительно представляет собой фенильную группу. Форма, в которой Е является фенильной группой, представлена следующей общей формулой (I'). Форма, представленная следующей общей формулой (I''), является предпочтительной.

[0032]

[Химическая формула 3]



(I')



(I'')

R^3 представляет собой галогеновую группу, цианогруппу, нитрогруппу, фенильную группу, фенилоксигруппу, C_1-C_4 -алкильную группу, C_1-C_4 -галогеналкильную группу, C_1-C_4 -алкоксигруппу, C_1-C_4 -галогеналкоксигруппу, $-SOR^{10}$ или $-SF_5$. Примерами галогеновой группы, C_1-C_4 -алкильной группы, C_1-C_4 -галогеналкильной группы, C_1-C_4 -алкоксигруппы и C_1-C_4 -галогеналкоксигруппы могут быть группы, показанные в качестве примеров органических групп, представленных R^D , R^1 или R^a . R^3 предпочтительно представляет собой галогеновую группу, цианогруппу, C_1-C_4 -алкильную группу, C_1-C_4 -галогеналкильную группу, C_1-C_4 -алкоксигруппу, $-SOR^{10}$ или $-SF_5$, более предпочтительно галогеновую группу, цианогруппу, C_1-C_4 -алкильную группу, C_1-C_4 -галогеналкильную группу или C_1-C_4 -алкоксигруппу. R^{10} представляет собой C_1-C_4 -алкильную группу или C_1-C_4 -галогеналкильную группу. Если E представляет собой фенильную группу, сайт замещения в R^3 представляет собой положение 2, положение 3, положение 5 или положение 6, предпочтительно положение 2. n равно 0, 1, 2 или 3, предпочтительно 1. Если E представляет собой 6-членное гетероароматическое кольцо, включающее в себя один или два атома N, сайтом замещения в R^3 является положение 2, положение 3, положение 5 или положение 6, при отсутствии присоединения атома N, предпочтительно положение 2. В этом случае n равно 0, 1 или 2, предпочтительно 1.

[0033]

R^4 представляет собой галогеновую группу, цианогруппу, нитрогруппу, аминогруппу, фенильную группу, фенилоксигруппу, C_1-C_4 -алкильную группу, C_1-C_4 -галогеналкильную группу, C_1-C_4 -алкоксигруппу, C_1-C_4 -галогеналкоксигруппу, C_1-C_4 -алкиламиногруппу, C_1-C_4 -диалкиламиногруппу, C_1-C_4 -алкилациламиногруппу, $-SOR^{10}$ или $-SF_5$. Примерами галогеновой группы, C_1-C_4 -алкильной группы, C_1-C_4 -галогеналкильной группы, C_1-C_4 -алкоксигруппы, C_1-C_4 -галогеналкоксигруппы и $-SOR^{10}$ могут быть группы, показанные в качестве примеров органических групп, представленных R^D , R^1 и R^3 . R^4 предпочтительно представляет собой галогеновую группу, нитрогруппу, аминогруппу, C_1-C_4 -алкильную группу, C_1-C_4 -галогеналкильную группу, C_1-C_4 -алкоксигруппу, C_1-C_4 -галогеналкоксигруппу, C_1-C_4 -алкиламиногруппу, C_1-C_4 -диалкиламиногруппу, C_1-C_4 -алкилациламиногруппу, $-SOR^{10}$ или $-SF_5$, более предпочтительно галогеновую группу, C_1-C_4 -алкильную группу, C_1-C_4 -

галогеналкильную группу, C₁–C₄-алкоксигруппу или C₁–C₄-галогеналкоксигруппу.

[0034]

C₁–C₄-алкил аминогруппа представляет собой аминогруппу, в которой
5 один из атомов водорода в аминогруппе замещен линейной или разветвленной алкильной группой, имеющей от 1 до 4 атомов углерода, и сюда относятся, например, метиламиногруппа, этиламиногруппа, н-пропиламиногруппа, изопрпиламиногруппа и трет-бутиламиногруппа.

[0035]

10 C₁–C₄-диалкиламиногруппа представляет собой аминогруппу, в которой каждый из двух атомов водорода в аминогруппе замещены линейными или разветвленными алкильными группами, имеющими от 1 до 4 атомов углерода, и сюда относятся, например, N,N-диметиламиногруппа, N,N-диэтиламиногруппа, N,N-ди-н-пропиламиногруппа, N,N-диизопрпиламиногруппа и N,N-ди-трет-
15 бутиламиногруппа.

[0036]

C₁–C₄-алкилациламиногруппа представляет собой аминогруппу, в которой один или два атома водорода в аминогруппе замещены линейной или разветвленной алкилацильной группой, имеющей от 1 до 4 атомов углерода, и
20 сюда относятся, например, метилациламиногруппа, этилациламиногруппа, н-пропилациламиногруппа, изопрпилациламиногруппа, трет-бутилациламиногруппа, N,N-диметилациламиногруппа, N,N-диэтилациламиногруппа, N,N-ди-н-пропилациламиногруппа, N,N-диизопрпилациламиногруппа и N,N-ди-трет-бутилациламиногруппа.

25 [0037]

Компонент в виде циклоалкиламиногруппы или фенильной группы в R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ или компонент в виде фенильной группы в R³ и R⁴ может иметь 1, 2, 3, 4, 5 или возможное максимальное количество одинаковых или разных групп R^b, а R^b независимо выбран из галогеновой группы, цианогруппы,
30 нитрогруппы, C₁–C₄-алкильной группы, C₁–C₄-алкоксигруппы, C₁–C₄-галогеналкильной группы и C₁–C₄-галогеналкоксигруппы. Примерами галогеновой группы, C₁–C₄-алкильной группы, C₁–C₄-алкоксигруппы, C₁–C₄-галогеналкильной группы и C₁–C₄-галогеналкоксигруппы могут быть группы,

показанные в качестве примеров органических групп, представленных R^D , R^1 и R^a .

[0038]

Y представляет собой атом кислорода, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-NH-$, $-N(-C_1-$
 5 C_4 -алкил)-, $-N(-C_3-C_6$ -циклоалкил)- или $-S(O)_p-$, который связан с любым положением фенильной группы, с которой связан (R^3)_п, причем p равно 0, 1 или 2, и предпочтительно представляет собой атом кислорода.

[0039]

Y связан с орто-положением, мета-положением или пара-положением
 10 фенильной группы, в которой R^3 замещен, и предпочтительно связан с мета-положением или пара-положением.

[0040]

Z представляет собой ароматическую углеводородную группу, которая представляет собой фенильную группу или нафтильную группу, или 5-членную
 15 или 6-членную гетероароматическую кольцевую группу, или 9-членную или 10-членную гетероароматическую кольцевую группу, образованную из 2 колец, содержащую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S. Z предпочтительно представляет собой фенильную группу или 5-членное или 6-членное гетероароматическое кольцо, имеющее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N
 20 и S, более предпочтительно фенильную группу.

[0041]

K 5-членным или 6-членным гетероароматическим кольцевым группам относятся, например, фурильная группа, пиразолильная группа, тиенильная группа, пиридильная группа, пиримидинильная группа, пиридазинильная
 25 группа, пиазинильная группа, пирролильная группа, имидазолильная группа, пиразолильная группа, тиазолильная группа, изотиазолильная группа, оксазолильная группа, изоксазолильная группа, оксадиазолильная группа, тиадиазолильная группа, триазолильная группа, тетразолильная группа и триазинильная группа.

30 [0042]

K 9-членным или 10-членным гетероароматическим кольцевым группам, образованным из 2 колец, может относиться индолильная группа, изоиндолильная группа, бензоимидазолильная группа, хинолинильная группа,

изохинолинильная группа, хиноксалинильная группа, циннолинильная группа, бензопиранилильная группа и птеридинилильная группа.

[0043]

m R^4 групп связаны с сайтами замещения и связаны предпочтительно с положением 2, положением 3, положением 4 или положением 5. Если Z представляет собой ароматическую углеводородную группу, m равно 1, 2, 3, 4 или 5, а когда Z представляет собой гетероароматическое кольцо, m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

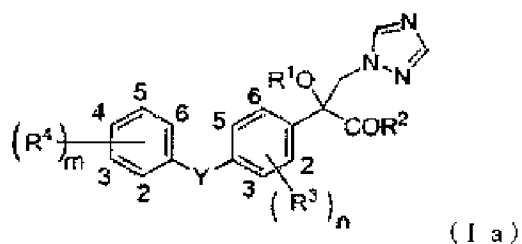
[0044]

10 Производные азола, которые являются особенно предпочтительными примерами производного азола (I), представлены в таблицах 1–8, описанных ниже.

[0045]

15 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и Y в таблице 1 ниже соответствуют R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и Y в следующей химической формуле (Ia) соответственно.

[Химическая формула 4]



[0046]

20 [Таблица 1]

СОЕДИНЕНИЕ №	R^1	R^2	$(R^3)_n$	$(R^4)_m$	Y
I-1	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-2	H	OMe	2-Me	4-Cl	-O-
I-3	H	OMe	2-MeO	4-Cl	-O-
I-4	H	OMe	2-CN	4-Cl	-O-
I-5	H	OMe	H	4-Cl	-O-
I-6	H	OMe	3-Cl	4-Cl	-O-
I-7	H	OMe	2-OCF ₃	4-Cl	-O-
I-8	H	OMe	2-SF ₅	4-Cl	-O-
I-9	H	OMe	3-CF ₅	4-Cl	-O-

СОЕДИНЕНИЕ №	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-10	H	OMe	3-F	4-Cl	-O-
I-11	H	OMe	3-Br	4-Cl	-O-
I-12	H	OMe	2,3-Cl ₂	4-Cl	-O-
I-13	H	OMe	2,3-F ₂	4-Cl	-O-
I-14	H	OMe	2,5-Cl ₂	4-Cl	-O-
I-15	H	OMe	2,5-Cl ₂	4-Cl	-O-
I-16	H	OMe	2,6-Cl ₂	4-Cl	-O-
I-17	H	OMe	2,6-F ₂	4-Cl	-O-
I-18	H	OMe	2-Cl	4-MeO	-O-
I-19	H	OMe	2-Cl	2-Cl	-O-
I-20	H	OMe	2-Cl	3-Cl	-O-
I-21	H	OMe	2-Cl	2,4-Cl ₂	-O-
I-22	H	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-23	H	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-24	H	OMe	2-Cl	4-tBu	-O-
I-25	H	OMe	2-Cl	4-Br	-O-
I-26	H	OMe	2-Cl	4-F	-O-
I-27	H	OMe	2-Cl	3,4-Cl ₂	-O-
I-28	H	OMe	2-Cl	3,4-F ₂	-O-
I-29	H	OMe	2-Cl	3-F,4-Cl	-O-
I-30	H	OMe	2-Cl	3-Cl,4-F	-O-
I-31	H	OMe	2-Cl	2,4-F ₂	-O-
I-32	H	OMe	2-Cl	2-F,4-Cl	-O-
I-33	H	OMe	2-Cl	4-SF ₅	-O-
I-34	H	OMe	2-Cl	4-Me	-O-
I-35	H	OMe	2-Cl	4-CN	-O-
I-36	H	OMe	2-Cl	3,4,5-Cl ₃	-O-
I-37	H	OMe	2-Cl	3,4,5-F ₃	-O-
I-38	H	OMe	2-Cl	2,4,6-Cl ₃	-O-
I-39	H	OMe	2-Cl	2,4,6-F ₃	-O-
I-40	H	OMe	2-Cl	3-F,4-Br	-O-
I-41	H	OMe	2-Cl	3-Br,4-F	-O-
I-42	H	OMe	2-Cl	2,4-Br ₂	-O-
I-43	H	OMe	2-Cl	2-F 4-Br	-O-
I-44	H	OMe	2-Cl	3-Cl,4-Br	-O-
I-45	H	OMe	2-Cl	3-Br,4-Cl	-O-
I-46	H	OEt	2-Cl	4-Cl	-O-
I-47	H	O-iPr	2-Cl	4-Cl	-O-
I-48	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Cl	4-Cl	-O-
I-49	H	O-nPr	2-Cl	4-Cl	-O-

СОЕДИНЕНИЕ №	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-50	H	O-nBu	2-Cl	4-Cl	-O-
I-51	H	O-iBu	2-Cl	4-Cl	-O-
I-52	H	O-tBu	2-Cl	4-Cl	-O-
I-53	H	O-C ₅ H ₁₂	2-Cl	4-Cl	-O-
I-54	H	NHMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-55	H	NMe ₂	2-Cl	4-Cl	-O-
I-56	H	NHEt	2-Cl	4-Cl	-O-
I-57	H	Net ₂	2-Cl	4-Cl	-O-
I-58	H	NH-nPr	2-Cl	4-Cl	-O-
I-59	H	H(nPr) ₂	2-Cl	4-Cl	-O-
I-60	H	Морфорино-	2-Cl	4-Cl	-O-
I-61	H	Пиперидино-	2-Cl	4-Cl	-O-
I-62	H	Пирролидино-	2-Cl	4-Cl	-O-
I-63	Me	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-64	MeCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-65	tBuCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-66	PhCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-67	C ₃ H ₅ CO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-68	MeOCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-69	Me ₂ NCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-70	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-S-
I-71	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-S(O)-
I-72	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-S(O) ₂ -
I-73	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-NH-
I-74	H	OMe	2-Cl	4-C	-NME-
I-75	H	OMe	2-Cl	4-C	-N(GH ₂ PH)-
I-76	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-CH ₂ O-
I-77	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-OCH ₂ -
I-78	H	OEt	2-Cl	4-Br	-O-
I-79	H	O-iPr	2-Cl	4-Br	-O-
I-80	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Cl	4-Br	-O-
I-81	H	O-nPr	2-Cl	4-Br	-O-
I-82	H	O-nBu	2-Cl	4-Br	-O-
I-83	H	O-tBu	2-Cl	4-Br	-O-
I-84	H	NMe ₂	2-Cl	4-Br	-O-
I-85	H	Net ₂	2-Cl	4-Br	-O-
I-86	H	Морфорино-	2-Cl	4-Br	-O-
I-87	H	Пиперидино-	2-Cl	4-Br	-O-
I-88	Me	OMe	2-Cl	4-Br	-O-
I-89	MeCO-	OMe	2-Cl	4-Br	-O-

СОЕДИНЕНИЕ №	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-90	Me ₂ NCO-	OMe	2-Cl	4-Br	-O-
I-91	H	OMe	2-Cl	4-Br	-CH ₂ O-
I-92	H	OMe	2-Cl	4-Br	-OCH ₂ -
I-93	H	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-94	H	O-iPr	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-95	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-96	H	O-nPr	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-97	H	O-nBu	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-98	H	O-tBu	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-99	H	NMe ₂	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-100	H	NEt ₂	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-101	H	Морфорино-	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-102	H	Пиперидино-	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-103	Me	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-104	MeCO-	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-105	Me ₂ NCO-	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-106	H	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-CH ₂ O-
I-107	H	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-OCH ₂ -
I-108	H	OEt	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-109	H	O-iPr	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-110	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-111	H	O-nPr	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-112	H	O-nBu	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-113	H	O-tBu	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-114	H	NMe ₂	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-115	H	NEt ₂	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-116	H	Морфорино-	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-117	H	Пиперидино-	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-118	Me	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-119	MeCO-	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-120	Me ₂ NCO-	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-121	H	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-CH ₂ O-
I-122a	H	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-OCH ₂ -
I-122	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-123	H	OMe	2-CF ₃	4-MeO	-O-
I-124	H	OMe	2-CF ₃	2-Cl	-O-
I-125	H	OMe	2-CF ₃	3-Cl	-O-
I-126	H	OMe	2-CF ₃	24-Cl ₂	-O-
I-127	H	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-128	H	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-

СОЕДИНЕНИЕ №	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-129	H	OMe	2-CF ₃	4-tBu	-O-
I-130	H	OMe	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-131	H	OMe	2-CF ₃	4-F	-O-
I-132	H	OMe	2-CF ₃	3,4-Cl ₂	-O-
I-133	H	OMe	2-CF ₃	3,4-F ₂	-O-
I-134	h	OMe	2-CF ₃	3-F,4-Cl	-O-
I-135	II	OMe	2-CF ₃	3-Cl,4-F	-O-
I-136	H	OMe	2-CF ₃	2,4-F ₂	-O-
I-137	H	OMe	2-CF ₃	2-F,4-Cl	-O-
I-138	H	OMe	2-CF ₃	4-SF ₅	-O-
I-139	H	OMe	2-CF ₃	4-Me	-O-
I-140	H	OMe	2-CF ₃	4-CN	-O-
I-141	H	OMe	2-CF ₃	3,4,5-Cl ₃	-O-
I-142	H	OMe	2-CF ₃	3,4,5-F ₃	-O-
I-143	H	OMe	2-CF ₃	2,4,6-Cl ₃	-O-
I-144	H	OMe	2-CF ₃	2,4,6-F ₃	-O-
I-145	H	OMe	2-CF ₃	3-F,4-Br	-O-
I-146	H	OMe	2-CF ₃	3-Br,4-F	-O-
I-147	H	OMe	2-CF ₃	2,4-Br,	-O-
I-148	H	OMe	2-CF ₃	2-F,4-Br	-O-
I-149	H	OMe	2-CF ₃	3-Cl,4-Br	-O-
I-150	H	OMe	2-CF ₃	3-Br,4-Cl	-O-
I-151	H	OEt	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-152	H	O-iPr	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-153	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-154	H	O-nPr	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-155	H	O-nBu	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-156	H	O-iBu	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-157	H	O-tBu	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-158	H	O-C ₅ H ₁₂	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-159	H	NHMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-160	H	NMe ₂	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-161	H	NHEt	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-162	H	NEt ₂	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-163	H	NH-nPr	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-164	H	M(nPr) ₂	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-165	H	Морфорино-	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-166	H	Пиперидино-	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-167	H	Пирролидино-	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-168	Me	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-

СОЕДИНЕНИЕ №	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-169	MeCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-170	tBuCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-171	PhCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-172	C ₃ H ₅ CO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-173	MeOCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-174	Me ₂ NCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-175	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-S-
I-176	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-S(O)-
I-177	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-S(O) ₂ -
I-178	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-NH-
I-179	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-NME-
I-180	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-N(CH ₂ PH)-
I-181	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-CH ₂ O-
I-182	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-OCH ₂ -
I-183	H	OEt	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-184	H	O-iPr	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-185	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-186	H	O-nPr	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-187	H	O-nBu	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-188	H	O-tBu	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-189	H	nMe ₂	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-190	H	NEt ₂	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-191	H	Морфорино-	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-192	H	Пиперидино-	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-193	Me	OMe	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-194	MeCO-	OMe	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-195	Me ₂ NCO-	OMe	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-196	H	OMe	2-CF ₃	4-Br	-CH ₂ O-
I-197	H	OMe	2-CF ₃	4-Br	-OCH ₂ -
I-198	H	OEt	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-199	H	O-iPr	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-200	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-201	H	O-nPr	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-202	H	O-nBu	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-203	H	O-tBu	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-204	H	nMe ₂	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-205	H	NEt ₂	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-206	H	Морфорино-	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-207	H	Пиперидино-	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-208	Me	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-

СОЕДИНЕНИЕ №	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-209	MeCO-	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-210	Me ₂ NCO-	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-211	H	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-CH ₂ Q-
I-212	H	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-OCH ₂ -
I-213	H	QEt	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-214	H	O-iPr	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-215	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-216	H	O-nPr	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-217	H	O-nBu	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-218	H	O-tBu	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-219	H	nMe ₂	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-220	H	NEt ₂	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-221	H	Морфорино-	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-222	H	Пиперидино-	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-223	Me	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-224	MeCO-	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-225	Me ₂ NCO-	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-226	H	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-CH ₂ Q-
I-227	H	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-OCH ₂ -
I-228	H	OMe	2-Br	4-Cl	-O-
I-229	H	OMe	2-Br	4-MeO	-O-
I-230	H	OMe	2-Br	2-Cl	-O-
I-231	H	OMe	2-Br	3-Cl	-O-
I-232	H	OMe	2-Br	2,4-Cl ₂	-O-
I-233	H	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-234	H	OMe	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-235	H	OMe	2-Br	4-tBu	-O-
I-236	H	OMe	2-Br	4-Br	-O-
I-237	H	OMe	2-Br	4-F	-O-
I-238	H	OMe	2-Br	3,4-Cl ₂	-O-
I-239	H	OMe	2-Br	3,4-F ₂	-O-
I-240	H	OMe	2-Br	3-F,4-Cl	-O-
I-241	H	OMe	2-Br	3-Cl,4-F	-O-
I-242	H	OMe	2-Br	2,4-F ₂	-O-
I-243	H	OMe	2-Br	2-F,4-Cl	-O-
I-244	H	OMe	2-Br	4-SF ₅	-O-
I-245	H	OMe	2-Br	4-Me	-O-
I-246	H	OMe	2-Br	4-CN	-O-
I-247	H	OMe	2-Br	3,4,5-Cl ₃	-O-
I-248	H	OMe	2-Br	3,4,5-F ₃	-O-

СОЕДИНЕНИЕ №	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-249	H	OMe	2-Br	2,4,6-Cl ₃	-O-
I-250	H	OMe	2-Br	2,4,6-F ₃	-O-
I-251	H	OMe	2-Br	3-F,4-Br	-O-
I-252	H	OMe	2-Br	3-Br,4-F	-O-
I-253	H	OMe	2-Br	2,4-Br ₂	-O-
I-254	H	OMe	2-Br	2 F,4-Br	-O-
I-255	H	OMe	2-Br	3-Cl,4-Br	-O-
I-256	H	OMe	2-Br	3-Br,4-Cl	-O-
I-257	H	OEt	2-Br	4-Cl	-O-
I-258	H	O-iPr	2-Br	4-Cl	-O-
I-259	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Br	4-Cl	-O-
I-260	H	O-nPr	2-Br	4-Cl	-O-
I-261	H	O-nBu	2-Br	4-Cl	-O-
I-262	H	O-iBu	2-Br	4-Cl	-O-
I-263	H	O-tBu	2-Br	4-Cl	-O-
I-264	H	O-C ₅ H ₁₂	2-Br	4-Cl	-O-
I-265	H	NHMe	2-Br	4-Cl	-O-
I-266	H	NMe ₂	2-Br	4-Cl	-O-
I-267	H	NHEt	2-Br	4-Cl	-O-
I-268	H	Het ₂	2-Br	4-Cl	-O-
I-269	H	NH-nPr	2-Br	4-Cl	-O-
I-270	H	N(nPr) ₂	2-Br	4-Cl	-O-
I-271	H	Морфорино-	2-Br	4-Cl	-O-
I-272	H	Пиперидино-	2-Br	4-Cl	-O-
I-273	H	Пирролидино-	2-Br	4-Cl	-O-
I-274	Me	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-275	MeCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-276	tBuCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-277	PhCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-278	C ₃ H ₅ CO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-279	MeOCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-280	ME ₂ NCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-281	H	OMe	2-Br	4-Cl	-S-
I-282	H	OMe	2-Br	4-Cl	-S(O)-
I-283	H	OMe	2-Br	4-Cl	-S(O) ₂ -
I-284	H	OMe	2-Br	4-Cl	-NH-
I-285	H	OMe	2-Br	4-Cl	-NME-
I-286	H	OMe	2-Br	4-Cl	-N(CH ₂ PH)-
I-287	H	OMe	2-Br	4-Cl	-CH ₂ O-
I-288	H	OMe	2-Br	4-Cl	-OCH ₂ -

СОЕДИНЕНИЕ №	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-289	H	OEt	2-Br	4-Br	-O-
I-290	H	O-iPr	2-Br	4-Br	-O-
I-291	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Br	4-Br	-O-
I-292	H	O-nPr	2-Br	4-B-	-O-
I-293	H	O-nBu	2-Br	4-B-	-O-
I-294	H	O-tBu	2-Br	4-Br	-O-
I-293	H	nMe ₂	2-Br	4-B*	-O-
I-296	H	NEt ₂	2-Br	4-Br	-O-
I-297	H	Морфорино-	2-Br	4-B-	-O-
I-298	H	Пиперидино-	2-Br	4 Br	-O-
I-299	Ms	OMe	2-Br	4-Br	-O-
I-300	MeCO-	OMe	2-Br	4-Br	-O-
I-301	Me ₂ NCO-	OMe	2-Br	4-Br	-O-
I-302	H	OMe	2-Br	4-Br	-CH ₂ Q-
I-303	H	OMe	2-Br	4-Br	-OCH ₂ -
I-304	H	OEt	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-305	H	O-iPr	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-306	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-307	H	O-nPr	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-308	H	O-nBu	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-309	H	O-tBu	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-310	H	nMe ₂	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-311	H	NEt ₂	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-312	H	Морфорино-	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-313	H	Пиперидино-	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-314	Me	OMe	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-315	MeCO-	OMe	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-316	Me ₂ NCO-	OMe	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-317	H	OMe	2-Br	4-CF ₃	-CH ₂ Q-
I-318	H	OMe	2-Br	4-CF ₃	-OCH ₂ -
I-319	H	OEt	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-320	H	O-iP-	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-321	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-322	H	O-nPr	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-323	H	O-nBu	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-324	H	O-tBu	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-325	H	nMe ₂	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-326	H	NEt ₂	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-327	H	Морфорино-	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-328	H	Пиперидино-	2-Br	4-OCF ₃	-O-

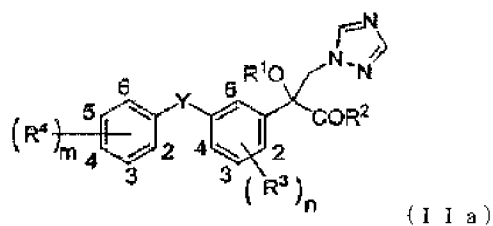
СОЕДИНЕНИЕ №	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-329	Me	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-330	MeCO-	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-331	Me ₂ NCO-	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-332	H	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-CH ₂ Q-
I-333	H	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-OCH ₂ -
I-334	H	OMe	2-F	4-Cl	-O-
I-335	H	OMe	2-F	4-MeO	-O-
I-336	H	OMe	2-F	2-Cl	-O-
I-337	H	OMe	2-F	3-Cl	-O-
I-338	H	OMe	2-F	2,4-Cl ₂	-O-
I-339	H	OMe	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-340	H	OMe	2-F	4-CF ₃	-O-
I-341	H	OMe	2-F	4-tBu	-O-
I-342	H	OMe	2-F	4-Br	-O-
I-343	H	OMe	2-F	4-F	-O-
I-344	H	OMe	2-F	3,4-Cl ₂	-O-
I-345	H	OMe	2-F	3,4-F ₂	-O-
I-346	H	OMe	2-F	3-F,4-Cl	-O-
I-347	H	OMe	2-F	3-Cl,4-F	-O-
I-348	H	OMe	2-F	2,4-F ₂	-O-
I-349	H	OMe	2-F	2-F,4-Cl	-O-
I-350	H	OMe	2-F	4-SF ₅	-O-
I-351	H	OMe	2-F	4-Me	-O-
I-352	H	OMe	2-F	4-CN	-O-
I-353	H	OMe	2-F	3,4,5-Cl ₃	-O-
I-354	H	OMe	2-F	3,4,5-F ₃	-O-
I-355	H	OMe	2-F	2,4,6-Cl ₃	-O-
I-356	H	OMe	2-F	2,4,6-F ₃	-O-
I-357	H	OMe	2-F	3-F,4-Br	-O-
I-358	H	OMe	2-F	3-Br,4-F	-O-
I-359	H	OMe	2-F	2,4-Br ₂	-O-
I-360	H	OMe	2-F	2-F,4-Br	-O-
I-361	H	OMe	2-F	3-Cl,4-Br	-O-
I-362	H	OMe	2-F	3-Br,4-Cl	-O-
I-363	H	OEt	2-F	4-Cl	-O-
I-364	H	O-iPr	2-F	4-Cl	-O-
I-365	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-F	4-Cl	-O-
I-366	H	O-nPr	2-F	4-Cl	-O-
I-367	H	O-nBu	2-F	4-Cl	-O-
I-368	H	O-iBu	2-F	4-Cl	-O-

СОЕДИНЕНИЕ №	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-369	H	O-tBu	2-F	4-Cl	-O-
I-370	H	O-C ₅ H ₁₂	2-F	4-Cl	-O-
I-371	H	NHMe	2-F	4-Cl	-O-
I-372	H	NMe ₂	2-F	4-Cl	-O-
I-373	H	NHEt	2-F	4-Cl	-O-
I-374	H	Net ₂	2-F	4-Cl	-O-
I-375	H	NH-nPr	2-F	4-Cl	-O-
I-376	H	N(nPr) ₂	2-F	4-Cl	-O-
I-377	H	Морфорино-	2-F	4-Cl	-O-
I-378	H	Пиперидино-	2-F	4-Cl	-O-
I-379	H	Пирролидино-	2-F	4-Cl	-O-
I-380	Me	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-381	MeCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-382	tBuCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-383	PhCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-384	C ₃ H ₅ CO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-385	MeOCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-386	ME ₂ NCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-387	H	OMe	2-F	4-Cl	-S-
I-388	H	OMe	2-F	4-Cl	-S(O)-
I-389	H	OMe	2-F	4-Cl	-S(O) ₂ -
I-390	H	OMe	2-F	4-Cl	-NH-
I-391	H	OMe	2-F	4-Cl	-NME-
I-392	H	OMe	2-F	4-Cl	-N(CH ₂ PH)-
I-393	H	OMe	2-F	4-Cl	-CH ₂ O-
I-394	H	OMe	2-F	4-Cl	-OCH ₂ -
I-395	H	OEt	2-F	4-Br	-O-
I-396	H	O-iPr	2-F	4-Br	-O-
I-397	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-F	4-Br	-O-
I-398	H	O-nPr	2-F	4-Br	-O-
I-399	H	O-nBu	2-F	4-Br	-O-
I-400	H	O-tBu	2-F	4-Br	-O-
I-401	H	nMe ₂	2-F	4-Br	-O-
I-402	H	NEt ₂	2-F	4-Br	-O-
I-403	H	Морфорино-	2-F	4-Br	-O-
I-404	H	Пиперидино-	2-F	4-Br	-O-
I-405	Me	OMe	2-F	4-Br	-O-
I-406	MeCO-	OMe	2-F	4-Br	-O-
I-407	ME ₂ NCO-	OMe	2-F	4-Br	-O-
I-408	H	OMe	2-F	4-Br	-CH ₂ Q-

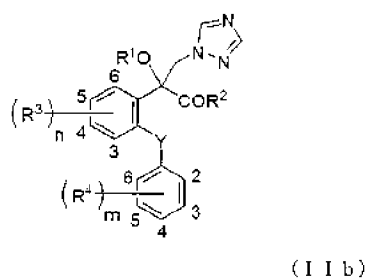
СОЕДИНЕНИЕ №	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-409	H	OMe	2-F	4-Br	-OCH ₂ -
I-410	H	OEt	2-F	4-CF ₃	-O-
I-411	H	O-iPr	2-F	4-CF ₃	-O-
I-112	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-F	4-CF ₃	-O-
I-413	H	O-nPr	2-F	4-CF ₃	-O-
I-414	H	O-nBu	2-F	4-CF ₃	-O-
I-415	H	O-tBu	2-F	4-CF ₃	-O-
I-416	H	nMe ₂	2-F	4-CF ₃	-O-
I-417	H	NEt ₂	2-F	4-CF ₃	-O-
I-418	H	Морфорино-	2-F	4-CF ₃	-O-
I-419	H	Пиперидино-	2-F	4-CF ₃	-O-
I-420	Me	OMe	2-F	4-CF ₃	-O-
I-421	MeCO-	OMe	2-F	4-CF ₃	-O-
I-422	Me ₂ NCO-	OMe	2-F	4-CF ₃	-O-
I-423	H	OMe	2-F	4-CF ₃	-CH ₂ Q-
I-424	H	OMe	2-F	4-CF ₃	-OCH ₂ -
I-425	H	OEt	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-426	H	O-iPr	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-427	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-428	H	O-nPr	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-429	H	O-nBu	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-430	H	O-tBu	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-431	H	nMe ₂	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-432	H	NEt ₂	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-433	H	Морфорино-	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-434	H	Пиперидино-	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-435	Me	OMe	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-436	MeCO-	OMe	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-437	Me ₂ NCO-	OMe	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-438	H	OMe	2-F	4-OCF ₃	-CH ₂ Q-
I-439	H	OMe	2-F	4-OCF ₃	-OCH ₂ -
I-440	H	NHCH ₂ Ph	2-Cl	4-Cl	-O-
I-441	PhNHCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-442	tBuOCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-

R¹, R², R³, R⁴ и Y в таблице 2 ниже соответствуют R¹, R², R³, R⁴ и Y в следующей химической формуле (IIa) и химической формуле (IIb) соответственно.

5 [Химическая формула 5]



[Химическая формула б]



5

[0047]

[Таблица 2]

СОЕДИНЕНИ Е №	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
Па-1	H	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	-O-
Па-2	H	OCH ₃	2-CF ₃	4-Cl	-O-
Па-3	H	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
Па-4	H	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
Па-5	H	OCH ₃	2-Cl	3-Cl	-O-
Па-6	H	OCH ₃	2-Cl	4-Br	-O-
Па-7	H	OCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	-O-
Па-8	H	OCH ₃	2-Cl	3,4-Cl ₂	-O-
Па-9	H	OCH ₃	2-Cl	3,4-F ₂	-O-
Па-10	H	OEt	2-Cl	4-Cl	-O-
Па-11	H	NMe ₂	2-Cl	4-Cl	-O-
Пб-12	H	OCH ₃	H	4-Cl	-O-
Пб-13	H	OCH ₃	4-Cl	4-Cl	-O-
Пб-14	H	OCH ₃	4-CF ₃	4-Cl	-O-
Пб-15	H	OCH ₃	4-Br	4-Cl	-O-
Пб-16	H	OCH ₃	6-CF ₃	4-Cl	-O-
Пб-17	H	OCH ₃	H	4-Br	-O-
Пб-18	H	OCH ₃	H	4-CF ₃	-O-
Пб-19	H	OCH ₃	H	3,4-Cl ₂	-O-

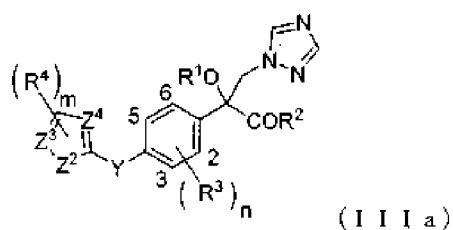
Пб-20	H	OCH ₃	H	3-Cl	-O-
Пб-21	H	OEt	4-Cl	3-Cl	-O-
Пб-22	H	NMe ₂	4-CF ₃	3-Cl	-O-

R¹, R², R³, R⁴, Y, Z², Z³ и Z⁴ в таблице 3 ниже соответствуют R¹, R², R³, R⁴, Y, Z², Z³ и Z⁴ в следующей химической формуле (Ша) соответственно.

[0048]

- 5 Z², Z³ и Z⁴ в таблице демонстрируют состояние без заместителей, до замещения R⁴, в виде кольцевой структуры, и в химической формуле (Ша) углерод, замещенный R⁴, также представлен в виде СН.

[Химическая формула 7]



10

[0049]

[Таблица 3]

СОЕДИНЕНИЕ №	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴
Ша-1	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-H	CH	CH
Ша-2	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-Me	CH	CH
Ша-3	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	O	CH	CH
Ша-4	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	S	CH	CH
Ша-5	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	S	CH	CH
Ша-6	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	S	CH	CH
Ша-7	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	S	CH	CH
Ша-8	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	S	CH	CH
Ша-9	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4,5-Cl ₂	S	CH	CH
Ша-10	H	OCH ₃	2-CF ₃	-O-	5-Cl	S	CH	CH
Ша-11	H	OCH ₃	2-Br	-O-	5-Cl	S	CH	CH
Ша-12	H	OCH ₃	2-F	-O-	5-Cl	S	CH	CH
Ша-13	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-H	N	CH
Ша-14	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-Me	CH	CH
Ша-15	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-Cl	N-Me	CH	CH
Ша-16	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-Me	CH	CH

СОЕДИНЕНИЕ №	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴
Ша-17	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-CF ₃	N-Me	CH	CH
Ша-18	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-Br	N-Me	CH	CH
Ша-19	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-CHF ₂	N-Me	CH	CH
Ша-20	H	OCH ₃	2-CF ₃	-O-	3-OMe	N-Me	CH	CH
Ша-21	H	OCH ₃	2-Br	-O-	3-F	N-Me	CH	CH
Ша-22	H	OCH ₃	2-F	-O-	4-F	N-Me	CH	CH
Ша-23	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-H	CH	N
Ша-24	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N-H	CH	N
Ша-25	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-H	CH	N
Ша-26	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-Me	CH	N
Ша-27	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N-Me	CH	N
Ша-28	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	M-Me	CH	N
Ша-29	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	S	CH	N
Ша-30	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	S	CH	N
Ша-31	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	S	CH	N
Ша-32	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	O	CH	N
Ша-33	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	O	CH	N
Ша-34	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	O	CH	N
Ша-35	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-Me	CH	O
Ша-36	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N-Me	CH	O
Ша-37	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-Me	CH	O
Ша-38	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	NH	N	N
Ша-39	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	NH	N	N
Ша-40	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	NH	N	N
Ша-41	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-Me	N	N
Ша-42	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N-Me	N	N
Ша-43	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-Me	N	N
Ша-44	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	S	N	N
Ша-45	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	S	N	N
Ша-46	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	S	N	N

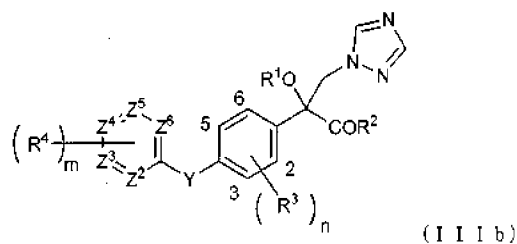
R¹, R², R³, Y, R⁴, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ и Z⁶ в таблице 4 ниже соответствуют R¹, R², R³, Y, R⁴, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ и Z⁶ в следующей химической формуле (IIIb)

соответственно.

5 [0050]

Z², Z³, Z⁴, Z⁵ и Z⁶ в таблице демонстрируют состояние без заместителей, до замещения R⁴, в виде кольцевой структуры, и в химической формуле (IIIb) углерод, замещенный R⁴, также представлен в виде CH.

[Химическая формула 8]



[0051]

5 [Таблица 4]

СОЕДИНЕНИЕ №	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁵	Z ⁵	Z ⁶
IIIb-1	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-2	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-3	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-4	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	CH	CH	N
IIIb-5	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	N	CH	CH
IIIb-6	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	CH	N	CH
IIIb-7	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	N	CH	CH	CH
IIIb-8	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	N	CH	N
IIIb-9	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-10	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-11	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-12	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-13	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-14	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-15	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-16	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-17	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-18	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-19	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-20	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-21	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-22	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-23	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-24	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-25	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-26	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-27	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-28	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	CH	N	CH	CH	CH

СОЕДИНЕН ИЕ №	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁵	Z ⁵	Z ⁶
IIIb-29	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-30	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-31	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-32	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-33	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-Cl	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-34	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-35	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-36	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-CF ₃	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-37	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-38	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-39	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-Br	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-40	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-41	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-42	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-F	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-43	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-44	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-45	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N	CH	CH	CH	N
IIIb-46	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	CH	CH	CH	N
IIIb-47	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	CH	CH	N
IIIb-48	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	N	CH	CH	CH	N
IIIb-49	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	CH	CH	CH	N
IIIb-50	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	CH	CH	N
IIIb-51	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	N	CH	CH	CH	N
IIIb-52	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	CH	CH	CH	N
IIIb-53	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	CH	CH	N
IIIb-54	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	N	CH	CH	CH	N
IIIb-55	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	CH	CH	CH	N
IIIb-56	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	CH	CH	N
IIIb-57	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-Cl	N	CH	N	CH	CH
IIIb-58	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	CH	N	CH	CH
IIIb-59	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	N	CH	CH
IIIb-60	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-CF ₃	N	CH	N	CH	CH
IIIb-61	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	CH	N	CH	CH
IIIb-62	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	N	CH	CH
IIIb-63	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-Br	N	CH	N	CH	CH
IIIb-64	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	CH	N	CH	CH
IIIb-65	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	N	CH	CH
IIIb-66	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-F	N	CH	N	CH	CH
IIIb-67	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	CH	N	CH	CH
IIIb-68	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	N	CH	CH

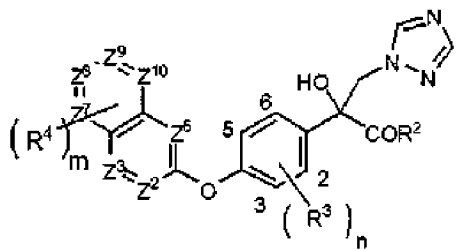
СОЕДИНЕНИЕ №	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁵	Z ⁵	Z ⁶
IIIb-69	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-Cl	N	CH	CH	N	CH
IIIb-70	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	CH	CH	N	CH
IIIb-71	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	CH	N	CH
IIIb-72	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-CF ₃	N	CH	CH	N	CH
IIIb-73	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	CH	CH	N	CH
IIIb-74	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	CH	N	CH
IIIb-75	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-Br	N	CH	CH	N	CH
IIIb-76	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	CH	CH	N	CH
IIIb-77	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	CH	N	CH
IIIb-78	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-F	N	CH	CH	N	CH
IIIb-79	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	CH	CH	N	CH
IIIb-80	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	CH	N	CH
IIIb-81	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N	N	CH	CH	CH
IIIb-82	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	N	CH	CH	CH
IIIb-83	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	N	CH	CH	CH
IIIb-84	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	N	N	CH	CH	CH
IIIb-85	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	N	CH	CH	CH
IIIb-86	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	N	CH	CH	CH
IIIb-87	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	N	N	CH	CH	CH
IIIb-88	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	N	CH	CH	CH
IIIb-89	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	N	CH	CH	CH
IIIb-90	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	N	N	CH	CH	CH
IIIb-91	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	N	CH	CH	CH
IIIb-92	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	N	CH	CH	CH
IIIb-93	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N	CH	N	CH	N
IIIb-94	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	N	CH	N
IIIb-95	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	N	CH	N	CH	N
IIIb-96	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	N	CH	N
IIIb-97	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	N	CH	N	CH	N
IIIb-98	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	N	CH	N
IIIb-99	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	N	CH	N	CH	N
IIIb-100	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	N	CH	N

R², R³, R⁴, Z², Z³, Z⁶, Z⁷, Z⁸, Z⁹ и Z¹⁰ в таблице 5 ниже соответствуют R², R³, R⁴, Z², Z³, Z⁶, Z⁷, Z⁸, Z⁹ и Z¹⁰ в следующей химической формуле (IIIc) соответственно.

5 [0052]

Z^6 в таблице демонстрирует состояние без заместителей, до замещения R^4 , в виде кольцевой структуры, и в химической формуле (IIIc) углерод, замещенный R^4 , также представлен в виде CH.

[Химическая формула 9]



5

(IIIc)

[0053]

[Таблица 5]

СОЕДИНЕНИЕ №	R^2	$(R^3)_n$	$(R^4)_m$	Z^2	Z^3	Z^6	Z^7	Z^8	Z^9	Z^{10}
IIIc-1	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-2	OCH ₃	2-Cl	-	CH	N	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-3	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-4	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	N	CH	CH	CH
IIIc-5	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	CH	CH	N
IIIc-6	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	N	CH	N	CH
IIIc-7	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	N	CH	N
IIIc-8	OCH ₃	2-Cl	-	N	CH	N	N	CH	CH	N
IIIc-9	OCH ₃	2-Cl	-	CH	N	N	N	CH	N	CH
IIIc-10	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-11	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-12	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-13	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-14	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-15	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-16	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-17	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-18	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-19	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-20	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-21	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	N	CH	CH	OH	CH
IIIc-22	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-23	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-24	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH

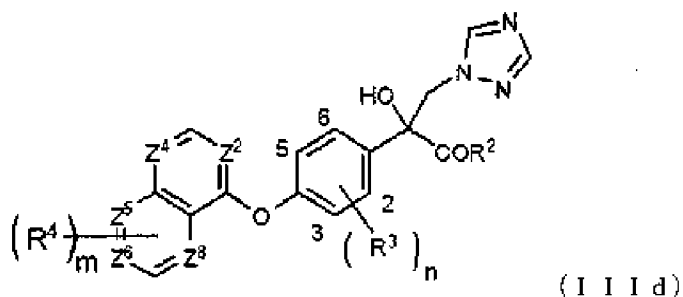
IIIc-25	OCH ₃	2-Cl	4-F	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-26	OCH ₃	2-Cl	5-F	CH	CH	N	CH	CH	CH	OH
IIIc-27	OCH ₃	2-Cl	6-F	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH

$R^2, R^3, R^4, Z^2, Z^4, Z^5, Z^6$ и Z^8 в таблице 6 ниже соответствуют $R^2, R^3, R^4, Z^2, Z^4, Z^5, Z^6$ и Z^8 в следующей химической формуле (III d) соответственно.

[0054]

- 5 Z^4, Z^5, Z^6 и Z^8 в таблице демонстрируют состояние без заместителей, до замещения R^4 , в виде кольцевой структуры, и в химической формуле (III d) углерод, замещенный R^4 , также представлен в виде CH.

[Химическая формула 10]



10

[0055]

[Таблица 6]

СОЕДИНЕНИЕ №	R^2	$(R^3)_n$	$(R^4)_m$	Z^2	Z^4	Z^5	Z^6	Z^8
III d-1	OCH ₃	2-Cl	–	CH	CH	CH	CH	CH
III d-2	OCH ₃	2-Cl	–	CH	CH	CH	CH	N
III d-3	OCH ₃	2-Cl	–	CH	CH	N	CH	CH
III d-4	OCH ₃	2-Cl	–	CH	N	CH	CH	CH
III d-5	OCH ₃	2-Cl	–	N	N	CH	CH	CH
III d-6	OCH ₃	2-Cl	–	CH	CH	CH	N	N
III d-7	OCH ₃	2-Cl	–	N	N	N	CH	N
III d-8	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
III d-9	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
III d-10	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
III d-11	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
III d-12	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
III d-13	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
III d-14	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
III d-15	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH

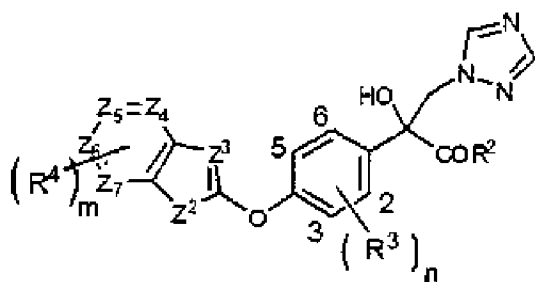
IIIId-16	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
IIIId-17	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIIId-18	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIIId-19	OCH ₃	2-Cl	3-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIIId-20	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIIId-21	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIIId-22	OCH ₃	2-Cl	3-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIIId-23	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIIId-24	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIIId-25	OCH ₃	2-Cl	3-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIIId-26	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIId-27	OCH ₃	2-Cl	8-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIId-28	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIId-29	OCH ₃	2-Cl	8-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIId-30	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIId-31	OCH ₃	2-Cl	8-Cl	CH	N	CH	CH	CH

$R^2, R^3, R^4, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6$ и Z^7 в таблице 7 ниже соответствуют $R^2, R^3, R^4, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6$ и Z^7 в следующей химической формуле (IIIe) соответственно.

5 [0056]

Z^5, Z^6 и Z^7 в таблице демонстрируют состояние без заместителей, до замещения R^4 , в виде кольцевой структуры, и в химической формуле (IIIe) углерод, замещенный R^4 , также представлен в виде СН.

[Химическая формула 11]



(IIIe)

10

[0057]

[Таблица 7]

СОЕДИНЕНИЕ №	R^2	$(R^3)_n$	$(R^4)_m$	Z^2	Z^3	Z^4	Z^5	Z^6	Z^7
IIIe-1	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	CH	CH	CH	CH

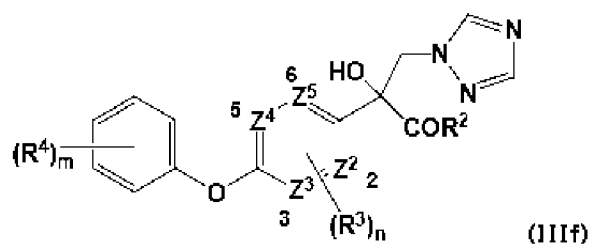
IIIe-2	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-3	OCH ₃	2-Cl	-	O	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-4	OCH ₃	2-Cl	-	S	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-5	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	CH	CH	CH	CH	CH
IIIe-6	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	CH	CH	CH	CH	CH
IIIe-7	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	N	CH	N	CH
IIIe-8	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	N	CH	N	CH
IIIe-9	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	CH	N	CH	N
IIIe-10	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	CH	N	CH	N
IIIe-11	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	N	CH	CH	CH
IIIe-12	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	N	CH	CH	CH
IIIe-13	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	CH	CH	CH	N
IIIe-14	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	CH	CH	CH	N
IIIe-15	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	CH	N	CH	CH
IIIe-16	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	CH	N	CH	CH
IIIe-17	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	CH	CH	N	CH
IIIe-18	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	CH	CH	N	CH
IIIe-19	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	N-Me	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-20	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	N-Me	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-21	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	N-Me	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-22	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	O	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-23	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	O	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-24	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	O	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-25	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	S	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-26	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	S	CH	N	CH	CH	CH
IIIe-27	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	S	CH	N	CH	CH	CH
IIIe-28	OCH ₃	2-Cl	-	N-Ph	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-29	OCH ₃	2-Cl	-	N-Et	CH	N	CH	CH	CH
IIIe-30	OCH ₃	2-Cl	-	N-Pr	CH	N	CH	CH	CH
IIIe-31	OCH ₃	2-Cl	-	N-Bzl	CH	N	CH	CH	CH

R^2 , R^3 , R^4 , Z^2 , Z^3 , Z^4 и Z^5 в таблице 8 ниже соответствуют R^2 , R^3 , R^4 , Z^2 , Z^3 , Z^4 и Z^5 в следующей химической формуле (III_f) соответственно.

[0058]

- 5 Z^2 в таблице демонстрирует состояние без заместителей, до замещения R^3 , в виде кольцевой структуры, и в химической формуле (III_a) углерод, замещенный R^3 , также представлен в виде CH.

[Химическая формула 12]



[0059]

[Таблица 8]

СОЕДИНЕНИЕ №	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵
III f-1	OCH ₃	H	4-Cl	N	CH	CH	CH
III f-2	OCH ₃	H	4-Cl	CH	N	CH	CH
III f-3	OCH ₃	H	4-Cl	N	CH	CH	N
III f-4	OCH ₃	H	4-Cl	CH	N	N	CH
III f-5	OCH ₃	H	4-Cl	CH	N	CH	N
III f-6	OCH ₃	2-CF ₃	4-Cl	CH	N	CH	CH
III f-7	OCH ₃	2-CF ₃	4-Cl	CH	CH	N	CH
III f-8	OCH ₃	2-CF ₃	4-Cl	CH	CH	CH	N
III f-9	OCH ₃	2-CF ₃	4-Br	CH	N	CH	CH
III f-10	OCH ₃	2-CF ₃	4-Br	CH	CH	N	CH
III f-11	OCH ₃	2-CF ₃	4-CF ₃	CH	N	CH	CH
III f-12	OCH ₃	2-CF ₃	4-CF ₃	CH	CH	N	CH
III f-13	OCH ₃	2-CF ₃	3,4-Cl ₂	CH	N	CH	CH
III f-14	OCH ₃	2-CF ₃	3,4-Cl ₂	CH	CH	N	CH
III f-15	OCH ₃	2-CF ₃	3-F,4-Cl	CH	N	CH	CH
III f-16	OCH ₃	2-CF ₃	3-F,4-Cl	CH	CH	N	CH

5

К агрохимически приемлемым солям производного азола (I) относятся катионные соли, в которых катион и анион не оказывают особых негативных влияний на эффекты производного азола (I), и их кислотнo-аддитивные соли с кислотами. К особенно предпочтительным катионам могут относиться соли

10 щелочных металлов (предпочтительно натрия и калия), щелочноземельных металлов (предпочтительно кальция, магния и бария) и переходных металлов (предпочтительно марганца, меди, цинка и железа). При необходимости предпочтительны также аммонийные соли, которые могут содержать от 1 до 4

15 C₁-C₄-алкильных заместителей, и/или один фенильный заместитель, или бензильный заместитель (предпочтительно диизопропиламмоний,

тетраметиламмоний, тетрабутиламмоний, триметилбензиламмоний) и ионы фосфония, ионы сульфония (предпочтительно три(C₁–C₄-алкил)сульфоний) и ионы сульфоксония (предпочтительно три(C₁–C₄-алкил)сульфоксоний). К анионам пригодных для использования кислотно-аддитивных солей относятся

5 главным образом хлоридные ионы, бромидные ионы, фторидные ионы, гидросульфатные ионы, сульфатные ионы, дигидрофосфатные ионы, гидрофосфатные ионы, фосфатные ионы, нитратные ионы, бикарбонатные ионы, карбонатные ионы, гексафторсиликатные ионы, гексафторфосфатные ионы, бензоатные ионы и анионы C₁–C₄-алкановой кислоты, предпочтительно

10 формиатные ионы, ацетатные ионы, пропионатные ионы и бутиратные ионы. Они могут быть получены путем реакции производного (I) азола с кислотой соответствующего аниона (предпочтительно хлороводородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой или азотной кислотой).

[0060]

15 [2. Способ получения производного азола]

Производное (I) азола можно получить любым из трех показанных ниже способов. В описываемом ниже способе получения производного азола для удобства разъяснение дается с применением конкретного аспекта производного (I) азола, но могут быть получены и другие аспекты путем изменения исходных

20 материалов.

[0061]

R¹, R², R³, R⁴, R⁷, A и D в приведенной ниже схеме соответствуют R¹, R², R³, R⁴, R⁷, A и D в вышеописанной общей формуле (I) соответственно.

[0062]

25 (1) Способ 1 получения производного азола

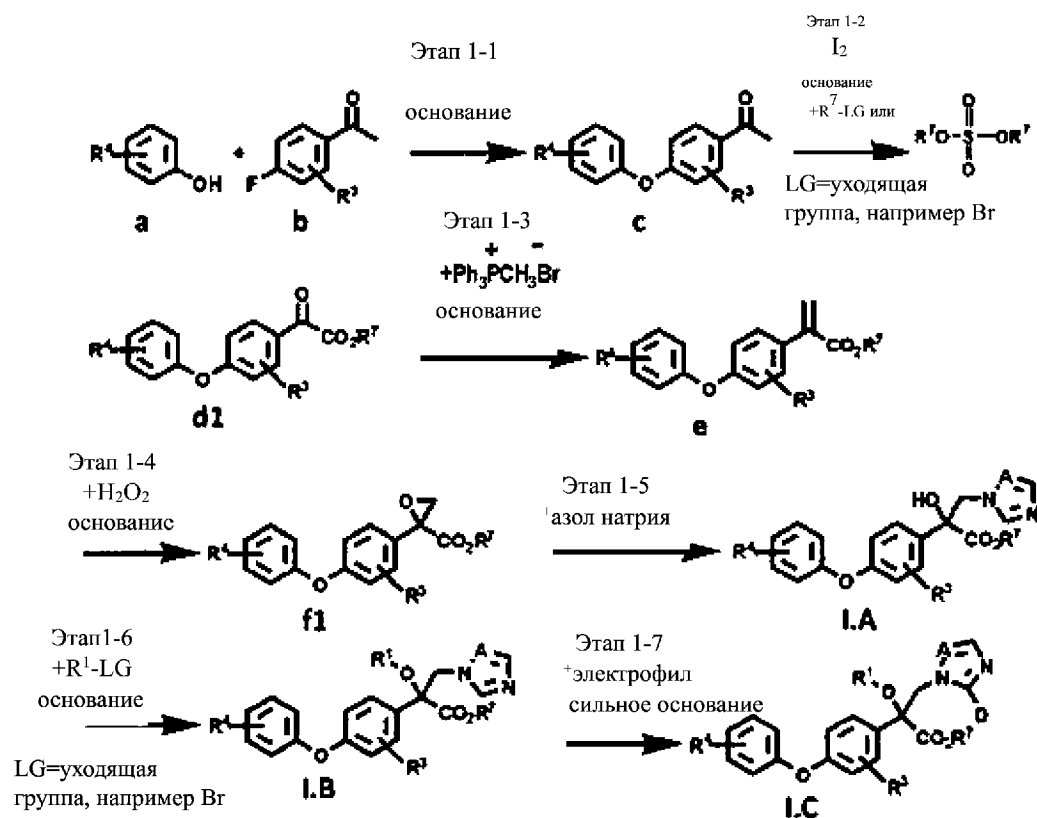
Производное (I) азола может быть получено в соответствии со следующей полной схемой 1 из соединений, полученных известными методами.

[0063]

(Полная схема 1)

30 [0064]

[Химическая формула 13]



(Этап 1-1) В способе получения 1 фенольное соединение, представленное общей формулой а (далее именуется «фенол а») вводят в реакцию с ацетофеноновым соединением, представленным общей формулой b (далее именуется «ацетофенон b») в присутствии основания с получением соединения, представленного общей формулой с (далее именуется «соединение с»), на схеме 1, описанной выше.

[0065]

- 10 (Этап 1-2) Полученное соединение с вводят в реакцию с йодом в подходящем растворителе, таком как диметилсульфоксид (DMSO). Добавляют подходящее основание, такое как карбонат, и вводят в реакцию с диалкилсульфатом ($R^7OS(=O)_2OR^7$) или R^7-LG с получением соединения, представленного общей формулой d1 (далее именуется «соединение d1»). В этом случае к карбонату относятся карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и карбонат лития, предпочтительно карбонат калия. LG представляет собой нуклеофильно замещаемую уходящую группу, например уходящую группу, выбранную из галогеновых групп, алкилсульфонилоксигрупп и

арилсульфонилоксигрупп, предпочтительно галогеновых групп, более предпочтительно бромной группы или йодной группы.

[0066]

(Этап 1-3) Соединение d1 вводят в реакцию с галогенидом метилтрифенилфосфония в любом растворителе, таком как толуол, тетрагидрофуран (THF) или DMSO, в присутствии основания, такого как трет-бутоксид калия или гидрид натрия, с получением сложноэфирного соединения акриловой кислоты, представленного общей формулой e (далее именуется «акрилат e»).

10 [0067]

(Этап 1-4) Акрилат e вводят в реакцию с водным раствором пероксида водорода или его смеси с карбонатом натрия или мочевины в растворителе (метаноле или ацетонитриле), предпочтительно в присутствии основания, такого как гидрокарбонат натрия или карбонат калия, с получением эпоксидного соединения, представленного общей формулой f1 (далее именуется «эпоксидное соединение f1»).

[0068]

(Этап 1-5) Эпоксидное соединение f1 вводят в реакцию с азолом натрия в органическом растворителе, предпочтительно диметилформамиде (DMF), с получением соединения, представленного общей формулой I.A, которое представляет собой соединение, представленное общей формулой (I), в котором R¹ представляет собой водород, а D представляет собой водород (далее именуется «соединение I.A»).

[0069]

(Этап 1-6) В подходящем случае далее соединение I.A вводят в реакцию с R¹-LG, предпочтительно в подходящем растворителе, таком как THF, в присутствии основания, такого как NaN, с получением соединения, представленного общей формулой I.B (далее именуется «соединение I.B»). В этом случае LG представляет собой нуклеофильно замещаемую уходящую группу, например уходящую группу, выбранную из галогеновых групп, алкилсульфонилоксигрупп и арилсульфонилоксигрупп, предпочтительно бромной группы или йодной группы.

[0070]

(Этап 1-7) Соединение I.B вводят в реакцию с электрофильным соединением, таким как сера, йод, монохлорид йода и дибромтетрафторэтан, в присутствии сильного основания, такого как бутиллитий, диизопропиламид лития или гексааметилдисилазид калия, с получением соединения, представленного общей формулой I.C.

[0071]

(2) Способ 2 получения производного азола

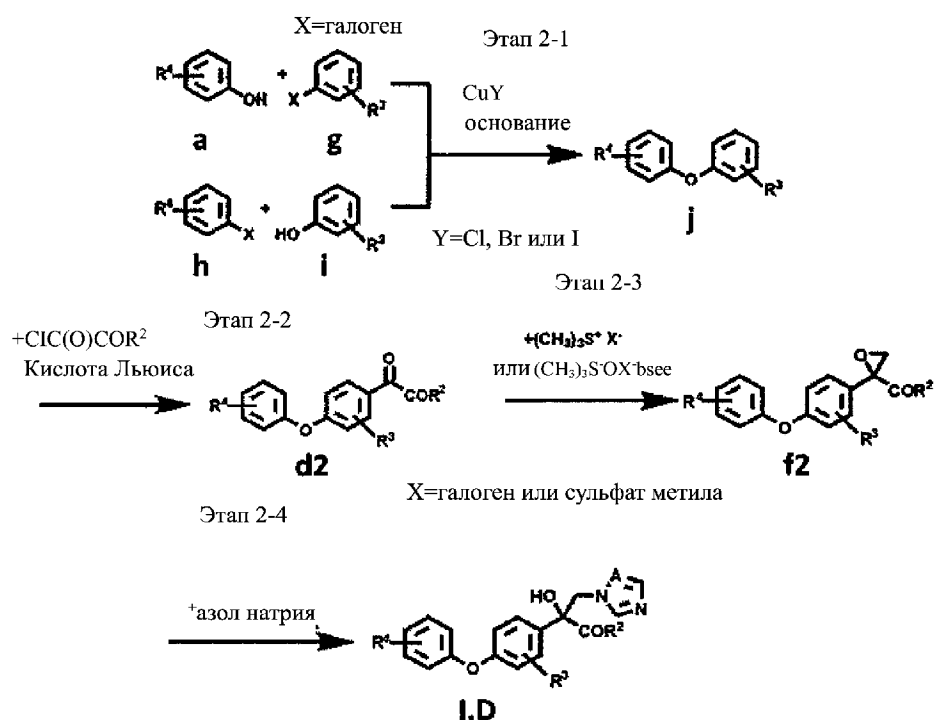
Производное (I) азола настоящего изобретения может быть получено в соответствии со следующей полной схемой 2 из соединений, полученных известными методами.

[0072]

(Полная схема 2)

[0073]

[Химическая формула 14]



15

(Этап 2-1) В способе получения 2 фенол а вводят в реакцию с галогенбензольным соединением, представленным общей формулой g, или фенольное соединение, представленное общей формулой i, вводят в реакцию с галогенбензольным соединением, представленным общей формулой h, при необходимости в присутствии CuX, предпочтительно в присутствии основания,

с получением соединения, представленного общей формулой j (далее именуемого «соединение j»), на вышеописанной полной схеме 2. В данном случае X представляет собой хлорную группу, бромную группу или йодную группу.

5 [0074]

(Этап 2-2) Соединение j вводят в реакцию с хлорглиоксалатом алкила в присутствии кислоты Льюиса, предпочтительно хлорида алюминия или хлорида железа (III), с получением соединения d. Соединение d может быть получено таким же образом, как в способе получения 1 или может быть введено в

10 соединение I.A, I.B или I.C как в способе получения 1.

[0075]

(Этап 2-3) Соединение d2 вводят в реакцию с соединением, выбранным из галогенида триметилсульфония, метилсульфата триметилсульфония, галогенида триметилсульфоксония и метилсульфата триметилсульфоксония в

15 присутствии основания, такого как гидрид натрия, трет-бутоксид натрия или карбонат цезия, с получением эпоксидного соединения f2.

[0076]

(Этап 2-4) Эпоксидное соединение f2 вводят в реакцию с азолом натрия в органическом растворителе, таком как DMF, с получением соединения I.D, которое представляет собой соединение, представленное общей формулой (I), в

20 котором R¹ представляет собой водород, а D представляет собой водород. Соединение I.D может быть преобразовано в производное.

[0077]

(3) Способ 3 получения производного азола

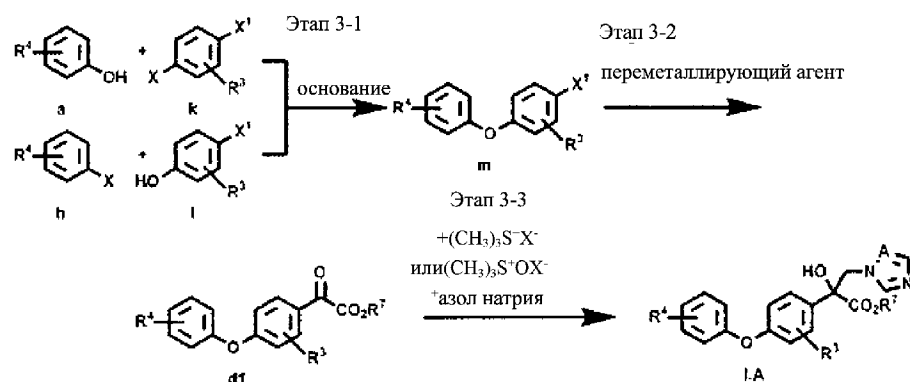
25 Производное (I) азола настоящего изобретения может быть получено в соответствии со следующей полной схемой 3 из соединений, полученных известными методами.

[0078]

(Полная схема 3)

30 [0079]

[Химическая формула 15]



(Этап 3-1) В способе получения 3 фенол а вводят в реакцию с галогенбензольным соединением, представленным общей формулой k, или фенольное соединение, представленное общей формулой l, вводят в реакцию с галогенбензольным соединением, представленным общей формулой h, с получением соединения, представленного общей формулой m (далее именуется «соединение m»), на полной схеме 3, описанной выше. В данном случае X^1 представляет собой бромную группу или йодную группу.

10 [0080]

(Этап 3-2) Соединение m превращается в металлорганический агент путем реакции с переметаллирующим агентом, таким как бутиллитий или хлорид изопропилмагния, с последующей реакцией с диалкилоксалатом $(COOR^7)_2$ с получением соединения d1. Соединение d1 может быть получено таким же образом, как в способе получения 1 или способе получения 2, или может быть введено в соединение I.A, I.B, I.C или I.D как в способе получения 1 или способе получения 2.

[0081]

(Этап 3-3) Соединение d1 вводят в реакцию с галогенидом триметилсульфония, метилсульфатом триметилсульфония, галогенидом триметилсульфоксония или метилсульфатом триметилсульфоксония в присутствии азота натрия, с получением соединения I.A, которое представляет собой соединение, представленное общей формулой (I), в котором R^1 представляет собой водород, а D представляет собой водород. Соединение I.A может быть преобразовано в производное.

25

[0082]

[Способ получения производного]

Как описано выше, в способах получения 1–3 разъяснение для удобства дается с использованием конкретного аспекта азольного производного (I), и настоящее изобретение не ограничивается этим аспектом. Например, в способах получения 1–3 разъясняется вариант осуществления, представленный общей формулой (I), в котором Z представляет собой фенильную группу, но Z не ограничивается фенильной группой. Например, если вместо фенола а в качестве исходного материала используют коммерческое соединение, в котором используется нафтильная группа или 5-членное или 6-членное гетероароматическое кольцо или 9-членное или 10-членное гетероароматическое кольцо, образованное из 2 колец, содержащих 1–4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, с которым связана гидроксильная группа и предпочтительный R⁴, в таком случае производное азола (I), в котором Z представляет собой группу, отличную от фенильной группы, можно получить таким же образом, как в способах получения 1–3.

15 [0083]

В способах получения 1–3 разъясняется вариант осуществления, представленный общей формулой (I), в котором E представляет собой фенильную группу, но E не ограничивается фенильной группой. Например, если в качестве исходного материала вместо ацетофенона b используют соединение, в котором кето-группа, фторная группа и предпочтительный R³ связаны с 6-членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1 или 2 атома N, в таком случае производное азола (I), в котором E представляет собой группу, отличную от фенильной группы, можно получить таким же образом, как в способе получения 1.

25 [0084]

Кроме того, в соответствии со следующим способом, производное азола (I), в котором E представляет собой группу, отличную от фенильной группы, можно получить таким же образом, как в способе получения 2.

· Использование соединения, в котором хлорная группа, бромная группа или йодная группа и предпочтительный R³ связаны с 6-членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1 или 2 атома N, вместо галогенбензольного соединения, представленного общей формулой g.

· Использование соединения, в котором гидроксильная группа и предпочтительный R^3 связаны с 6-членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1 или 2 атома N, вместо фенольного соединения, представленного общей формулой i.

5 [0085]

Кроме того, в соответствии со следующим способом, производное азота (I), в котором E представляет собой группу, отличную от фенильной группы, можно получить таким же образом, как в способе получения 3.

10 · Использование соединения, в котором первая галогенная группа, выбранная из хлорной группы, бромной группы и йодной группы, и вторая галогенная группа, выбранная из бромной группы и йодной группы, и предпочтительный R^3 связаны с 6-членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1 или 2 атома N, вместо галогенбензольного соединения, представленного общей формулой k.

15 · Использование соединения, в котором бромная группа или йодная группа, гидроксильная группа и предпочтительный R^3 связаны с 6-членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1 или 2 атома N, вместо фенольного соединения, представленного общей формулой l.

[0086]

20 В способах получения 1–3 Y в общей формуле (I) представляет собой атом кислорода, но Y не ограничивается атомом кислорода. Например, при использовании в качестве исходного материала вместо фенола а коммерческого соединения, в котором $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-N(-C_1-C_4\text{-алкил})H$, $-N(-C_3-C_6\text{-циклоалкил})H$ или $-S(O)_pH$ связаны с Z в общей формуле (I), производное азота (I), в котором Y представляет собой группу, отличную от атома кислорода, можно получить таким же образом, как в способах получения 1–3.

[0087]

[3. Способ получения N-оксидной формы производного азота]

30 N-оксидную форму можно получать из соединения I в соответствии с традиционным методом окисления, например путем обработки соединения I пероксидом органической кислоты, например мет-хлорпероксибензойной кислотой (см. WO 03/64572 или J. Med. Chem. 38(11), 1892 to 903, 1995), пероксидом водорода, который представляет собой неорганический окислитель

(см. J. Heterocyc. Chem. 18 (7), 1305 to 8, 1981) или оксоном (см. J. Am. Chem. Soc. 123 (25), 5962 to 5973, 2001). В результате такого окисления могут быть получены чистый моно-N-оксид или смесь разных N-оксидов. Смесь N-оксидов можно разделить традиционным методом, таким как хроматография.

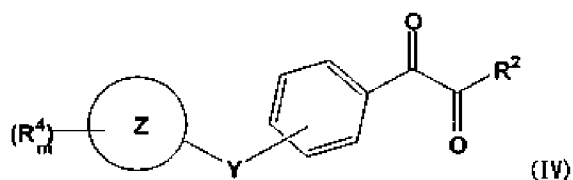
5 [0088]

[4. Промежуточное соединение производного азола]

К предпочтительным промежуточным соединениям в получении производного азола могут относиться соединения, представленные следующей общей формулой (IV) (далее именуется «промежуточное соединение (IV)»).

10 [0089]

[Химическая формула 16]



В данном случае R^2 , R^4 , Y, Z и m в общей формуле (IV) те же, что и R^2 , R^4 , Y, Z и m в общей формуле (I) соответственно.

15

[0090]

Соединение d1 в схеме 1 и соединение d2 в схемах 2 и 3 представляют собой один аспект промежуточного соединения (IV). Соответственно, при использовании промежуточного соединения (IV) производное азола (I) может быть получено согласно схемам 1–3, описанным выше.

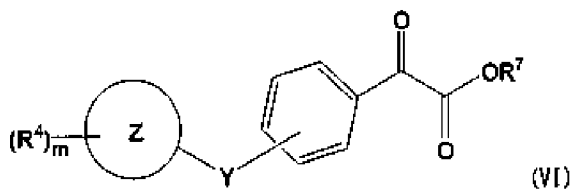
20

[0091]

Как показано на схеме 1 выше, соединение, представленное общей формулой (IV), в котором R^2 представляет собой группу, представленную $-OR^7$ (далее именуется «промежуточное соединение (VI)»), может быть получено из соединения, представленного следующей общей формулой (V) (далее именуется «промежуточное соединение (V)»).

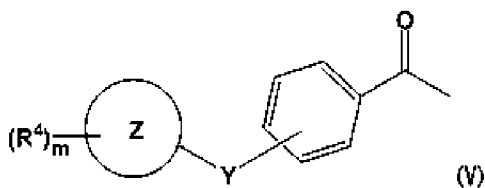
25

[Химическая формула 17]



[0092]

[Химическая формула 18]



5

В данном случае R^7 , R^4 , Y, Z и m в общей формуле (VI) те же, что и R^7 , R^4 , Y, Z и m в общей формуле (I) соответственно. Аналогично R^4 , Y, Z и m в общей формуле (V) те же, что и R^4 , Y, Z и m в общей формуле (I)

10 соответственно.

[0093]

В частности, промежуточное соединение (VI) может быть получено способом, в котором с использованием R^7 -галогенированного соединения, йода и карбоната промежуточное соединение (V) меняют на промежуточное

15 соединение (VI) в диметилсульфоксиде.

[0094]

[5. Сельскохозяйственный или садоводческий химический агент]

Производное (I) азота содержит имидазолильную группу или 1,2,4-триазолильную группу и, следовательно, может образовывать кислотно-аддитивные соли неорганической кислоты или органической кислоты или

20

металлический комплекс. Соответственно, производное можно использовать в составе кислотно-аддитивной соли или металлического комплекса в сельскохозяйственном или садоводческом химическом агенте или т. п., в виде активного ингредиента.

25 [0095]

(1) Эффективность борьбы с болезнями растений

Сельскохозяйственный или садоводческий химический агент в настоящем варианте осуществления демонстрирует эффективность борьбы с различными болезнями растений.

[0096]

- 5 К примерам применимых болезней могут относиться болезни, описанные ниже. В скобках после названия каждой болезни приведены основные патогенные микроорганизмы, вызывающие эту болезнь: азиатская ржавчина сои (*Phakopsora pachyrhizi*, *Phakopsora meibomiae*), бурая пятнистость соевых бобов (*Zymoseptoria glycines*), пурпура сои (*Cercospora kikuchii*), бурая пятнистость
- 10 листьев сои (*Alternaria* sp.), антракс сои (*Collectotrichum truncatum*), селенофомоз сои (*Cercospora sojae*), ризоктониозная корневая гниль сои (*Rhizoctonia solani*), листовая гниль сои (*Rhizoctonia solani*), меланоз сои (*Diaporthe phaseolorum*), стеблевая фитофторозная гниль сои (*Phytophthora sojae*), фомозная пятнистость листьев / стеблевой рак рапса (*Leptosphaeria*
- 15 *maculans*, *Leptosphaeria biglobosa*), светлая пятнистость листьев рапса (*Pyrenopeziza brassicae*), кила рапса (*Plasmodiophora brassicae*), вертициллиозный вилт рапса (*Verticillium longisporum*), черная пятнистость рапса (*Alternaria* spp), пирикулярриоз риса (*Pyricularia oryzae*), гельминтоспориозная пятнистость
- 20 листьев риса (*Cochliobolus miyabeanus*), ожог листьев риса (*Xanthomonas oryzae*), болезнь эпидермиса риса (*Rhizoctonia solani*), стеблевая гниль риса (*Helminthosporium sigmoideum*), «баканаэ» риса (*Gibberella fujikuroi*), гельминтоспориоз семян риса (*Pythium aphanidermatum*), загнивание проростков риса (*Pythium graminicola*), мучнистая роса ячменя (*Erysiphe graminis* f. sp
- 25 *hordei*), стеблевая ржавчина ячменя (*Puccinia graminis*), желтая ржавчина ячменя (*Puccinia striiformis*), пятнистость листьев ячменя (*Pyrenophora graminea*), ринхоспоровый ожог ячменя (*Rhynchosporium secalis*), пыльная головня ячменя (*Ustilago nuda*), сетчатая пятнистость ячменя (*Pyrenophora teres*), фузариозная гниль ячменя (*Fusarium graminearum*, *Microdochium nivale*), мучнистая роса
- 30 пшеницы (*Erysiphe graminis* f. sp *tritici*), листовая ржавчина пшеницы (*Puccinia recondita*), желтая ржавчина пшеницы (*Puccinia striiformis*), глазковая пятнистость пшеницы (*Pseudocercospora herpotrichoides*), фузариозная гниль пшеницы (*Fusarium graminearum*, *Microdochium nivale*), септориоз колосковой чешуи пшеницы (*Phaeosphaeria nodorum*), септориоз листьев пшеницы

- (*Zymoseptoria tritici*), фузариозное снежное шютте пшеницы (*Microdochium nivale*), загнивание проростков пшеницы (*Gaeumannomyces graminis*), пятнистость колосковой чешуи пшеницы (*Episoccum* spp), желтая пятнистость пшеницы (*Pyrenophora tritici-repentis*), снежная плесень пшеницы (*Typhula incarnate*, *Typhula ishikariensis*), долларовая пятнистость трав (*Sclerotinia homoeocarpa*), крупная пятнистость трав (*Rhizoctonia solani*), бурая пятнистость (*Rhizoctonia solani*), антракс трав (*Colletotrichum graminicola*), серая пятнистость листьев трав (*Pyricularia grisea*), некротическая кольцевая пятнистость трав (*Ophiosphaerella korrae*), красная нитчатость трав (*Laetisaria fuciformis*), ржавчина трав (*Puccinia zoysiae*), офиоблезная пятнистость трав (*Magnaporthe poae*), распад корней трав теплого сезона (*Gaeumannomyces graminis*), кольцевая бурая пятнистость трав (*Waitea circinata*), ведьмины кольца трав (*Agaricus*, *Calvatia*, *Chlorophyllum*, *Clitocybe*, *Lepiota*, *Lepista*, *Lycoperdon*, *Marasmius*, *Scleroderma*, *Tricholoma* и т. п.), фузариозное снежное шютте трав (*Microdochium nivale*), снежная плесень трав (*Typhula incarnate*, *Typhula ishikariensis*), курвулариозный септориоз листьев трав (*Curvularia* sp.), ризоктониевая пятнистость трав (*Ceratobasidium* sp.), загнивание проростков трав (*Zoysia decline*), головня кукурузы (*Ustilago maydis*), антракс кукурузы (*Colletotrichum graminicola*), бурая пятнистость кукурузы (*Kabatella zeae*), серая пятнистость листьев кукурузы (*Cercospora zeae-maydis*), сажистая пятнистость кукурузы (*Setosphaeria turcica*), северная пятнистость листьев кукурузы (*Cochliobolus carbonum*), пятнистость листьев кукурузы (*Physoderma maydis*), ржавчина кукурузы (*Puccinia* spp), гельминтоспоровая пятнистость листьев кукурузы (*Bipolaris maydis*), желтая гельминтоспоровая пятнистость листьев кукурузы (*Phyllosticta maydis*), фузариозная гниль кукурузы (*Gibberella zeae*), ржавчина сахарного тростника (*Puccinia* spp), мучнистая роса тыквенных (*Sphaerotheca fuliginea*), антракноз тыквенных (*Colletotrichum lagenarium*, *Glomerella cingulata*), ложная мучнистая роса огурцов (*Pseudoperonospora cubensis*), серая фитофторозная гниль огурцов (*Phytophthora capsici*), фузариозный вилт огурцов (*Fusarium oxysporum* f.sp.cucumerinum), фузариозный вилт арбуза (*Fusarium oxysporum* f.sp.niveum), мучнистая роса яблонь (*Podosphaera leucotricha*), черная пятнистость яблонь (*Venturia inaequalis*), монилиоз яблонь (*Monilinia mali*), альтернариозная крапчатость яблонь

(*Alternaria alternata*), вальсозный рак яблонь (*Valsa mali*), черная пятнистость груш (*Alternaria kikuchiana*), мучнистая роса груш (*Phyllactinia rugi*), шоколадная пятнистость груш (*Gymnosporangium asiaticum*), черная пятнистость груш (*Venturia nashicola*), мучнистая роса земляники (*Sphaerotheca humuli*), бурая гниль косточковых (*Monilinia fructicola*), голубая плесень цитрусовых (*Penicillium italicum*), мучнистая роса винограда (*Uncinula necator*), ложная мучнистая роса винограда (*Plasmopara viticola*), гломереллезная гниль винограда (*Glomerella cingulata*), ржавчина винограда (*Phakopsora ampelopsidis*), пятнистость листьев (Black sigatoka) (*Mycosphaerella fijiensis*, *Mycosphaerella musicola*), мучнистая роса томатов (*Erysiphe cichoracearum*), альтернариоз томатов (*Alternaria solani*), мучнистая роса баклажанов (*Erysiphe cichoracearum*), летняя фитофторозная гниль картофеля (*Alternaria solani*), антракс картофеля (*Colletotrichum coccodes*), мучнистая роса картофеля (*Erysiphe* spp, *Leveillula taurica*), фитофторозная гниль картофеля (*Phytophthora infestans*), мучнистая роса табака (*Erysiphe cichoracearum*), шоколадная пятнистость табака (*Alternaria longipes*), бурая пятнистость сахарной свеклы (*Cercospora beticola*), мучнистая роса сахарной свеклы (*Erysiphe betae*), листовая гниль сахарной свеклы (*Thanatephorus cucumeris*), корневая гниль сахарной свеклы (*Thanatephorus cucumeris*), черная корневая гниль сахарной свеклы (*Aphanomyces cochlioides*), хлороз дайкона (*Fusarium oxysporum* f.sp.raphani), антракс чайного листа (*Discula theae-sinensis*), пузырчатый ожог чайного листа (*Exobasidium vexans*), *Paracercospora egenula* чая (*Pseudocercospora ocellata*, *Cercospora chaeae*), кольцевая пятнистость чайного листа (*Pestalotiopsis longiseta*, *Pestalotiopsis theae*), маслянистая пятнистость чайного листа (*Exobasidium reticulatum*), черная альтернариозная пятнистость листьев хлопка (*Alternaria* spp), антракс хлопка (*Glomerella* spp), кольцевая пятнистость хлопка (*Ascochyta gossypii*), ржавчина хлопка (*Puccinia* spp, *Phykospora* spp), церкоспориоз и пятнистость листьев хлопка (*Cercospora* spp), диплоидный антракноз хлопка (*Diploria* spp), хардлок хлопка (*Fusarium* spp), фомозная гниль хлопка (*Phoma* spp), стемфиллиозная пятнистость листьев хлопка (*Stemphyllium* spp), почернение листьев арахиса (*Cercosporidium personatum*), бурая пятнистость арахиса (*Cercospora arachidicola*), южная гниль арахиса (*Sclerotium rolfsii*), ржавчина арахиса (*Puccinia arachidis*), серая плесень (*Botrytis cinerea*), атакующая различные

культуры, заболевания, вызванные родом *Pythium* (*Pythium* spp), склеротиниевые заболевания (*Sclerotinia sclerotiorum*) и т. п. Кроме того, сюда относятся инфекционные заболевания и заболевания ранних стадий роста различных растений, вызванные *Aspergillus* sp., *Cochliobolus* sp., *Corticium* sp.,
 5 *Diplodia* sp., *Penicillium* sp., *Fusarium* sp., *Gibberella* sp., *Mucor* sp., *Phoma* sp., *Phomopsis* sp., *Pyrenophora* sp., *Pythium* sp., *Rhizoctonia* sp., *Rhizopus* sp., *Thielaviopsis* sp., *Tilletia* sp., *Trichoderma* sp. и *Ustilago* sp.
 [0097]

Сельскохозяйственный или садоводческий химический агент настоящего
 10 варианта осуществления может быть использован в качестве бактерицидного средства. Сельскохозяйственный или садоводческий химический агент настоящего варианта осуществления особенно хорошо проявляет себя в борьбе с фузариозными заболеваниями зерновых, такими как септориоз листьев зерновых и ржавчина листьев ячменя, в числе прочих описанных заболеваний.
 15 Поэтому сельскохозяйственный или садоводческий химический агент предпочтительно используют, без ограничений, для борьбы с заболеваниями зерновых.
 [0098]

Сельскохозяйственный или садоводческий химический агент настоящего
 20 варианта осуществления можно использовать для любых растений. К примерами пригодных растений могут относиться следующие: семейство Gramineae, например рис, пшеница, ячмень, рожь, овес, тритикале, кукуруза, сорго, сахарный тростник, травы, полевица, бермудская трава, овсяница и плевел; семейство Leguminosae, например соя, арахис, фасоль, горох, рисовая
 25 фасоль и альфальфа; семейство Convolvulaceae, например сладкий картофель; семейство Solanaceae, например красный перец, гвоздичный перец, томат, баклажан, картофель и табак; семейство Polygonaceae, например гречиха; семейство Asteraceae, например подсолнечник; семейство Araliaceae, например женьшень; семейство Brassicaceae, например рапс, китайская капуста, репа,
 30 капуста и дайкон; семейство Chenopodiaceae, например сахарная свекла; семейство Malvaceae, например хлопок; семейство Rubiaceae, например кофейное дерево; семейство Sterculiaceae, например какао; семейство Theaceae, например чайный лист; семейство Gourd, например арбуз, дыня, огурец и тыква;

семейство Liliaceae, например лук, зеленый лук и чеснок; семейство Rosaceae, например земляника, яблоня, миндаль, абрикос, слива, желтый персик, японская слива, персик и груша; семейство Apiaceae, например морковь; семейство Agaceae, например таро; семейство Anacardiaceae, например манго; семейство Bromeliaceae, например ананас; семейство Caricaceae, например папайя; семейство Ebenaceae, например хурма; семейство Ericaceae, например черника; семейство Juglandaceae, например pekan; семейство Musaceae, например банан; семейство Oleaceae, например олива; семейство Aracaceae, например кокос и финиковая пальма; семейство Rutaceae, например мандарин, апельсин, грейпфрут и лимон; семейство Vitaceae, например виноград, цветы и декоративные растения; а также деревья, отличные от фруктовых деревьев и иных декоративных растений. К растениям также могут относиться дикие растения, культурные растения, растения и культурные растения, полученные традиционными методами селекции, например гибридизации или плазмогамии, и генно-рекомбинантные растения и сорта растений, полученные путем генных манипуляций. К генно-рекомбинантным растениям и сортам растений могут относиться, например, устойчивые к гербицидам сельскохозяйственные культуры, устойчивые к вредителям сельскохозяйственные культуры, в которые внедрены гены, продуцирующие инсектицидные белки, устойчивые к заболеваниям сельскохозяйственные культуры, в которые внедрены гены, способные продуцировать вещества, придающие устойчивость к болезням, сельскохозяйственные культуры с улучшенными вкусовыми качествами, сельскохозяйственные культуры с улучшенной урожайностью, сельскохозяйственные культуры, сохраняющие улучшенные свойства, сельскохозяйственные культуры с повышенной урожайностью и т. п. К конкретным генно-рекомбинантным сортам растений могут относиться продукты, имеющие зарегистрированную торговую марку, например Roundup Ready, Liberty Link, B.t., BXN, Poast Compatible, AgriSure, Genuity, Optimum, Powercore, DroughtGard, YieldGard, Herculex, WideStrike, Twinlink, VipCot, GlyTol, Newleaf или Bollgard.

[0099]

(3) Влияние защиты промышленного материала

Кроме того, производное (I) азола демонстрирует прекрасную эффективность в плане действенной защиты промышленных материалов от различных вредных микроорганизмов, и, следовательно, его можно применять в качестве защитных агентов для промышленных материалов. К примерам микроорганизмов могут относиться микроорганизмы, указанные ниже.

[0100]

Aspergillus sp., которые представляют собой микроорганизмы, ухудшающие свойства бумажной массы (в том числе, слизиобразующие бактерии); *Aspergillus* sp., которые представляют собой микроорганизмы, ухудшающие свойства волокон, например *Trichoderma* sp., *Penicillium* sp., *Geotrichum* sp., *Chaetomium* sp., *Cadophora* sp., *Ceratostomella* sp., *Cladosporium* sp., *Corticium* sp., *Lentinus* sp., *Lenzites* sp., *Phoma* sp., *Polysticus* sp., *Pullularia* sp., *Stereum* sp., *Trichosporium* sp., *Aerobacter* sp., *Bacillus* sp., *Desulfovibrio* sp., *Pseudomonas* sp., *Flavobacterium* sp. и *Micrococcus* sp.; *Tyromyces palustris*, которые представляют собой микроорганизмы, ухудшающие свойства дерева, например *Penicillium* sp., *Chaetomium* sp., *Myrothecium* sp., *Curvularia* sp., *Gliomastix* sp., *Memnoniella* sp., *Sarcopodium* sp., *Stschybotrys* sp., *Stemphylium* sp., *Zygorhynchus* sp., *bacillus* sp. и *Staphylococcus* sp.; *Aspergillus* sp., которые представляют собой микроорганизмы, ухудшающие свойства кожи, например *Coriolus versicolor*, *Aspergillus* sp., *Penicillium* sp., *Rhizopus* sp., *Aureobasidium* sp., *Gliocladium* sp., *Cladosporium* sp., *Chaetomium* sp. и *Trichoderma* sp.; *Aspergillus* sp., которые представляют собой микроорганизмы, ухудшающие свойства резины/пластиков, например *Penicillium* sp., *Chaetomium* sp., *Cladosporium* sp., *Mucor* sp., *Paecilomyces* sp., *Pilobus* sp., *Pullularia* sp., *Trichosporon* sp. и *Tricothecium* sp.; *Aspergillus* sp., которые представляют собой микроорганизмы, ухудшающие свойства покрытий, например *Penicillium* sp., *Rhizopus* sp., *Trichoderma* sp., *Chaetomium* sp., *Myrothecium* sp., *Streptomyces* sp., *Pseudomonas* sp., *Bacillus* sp., *Micrococcus* sp., *Serratia* sp., *Margarinomyces* sp. и *Monascus* sp.; *Penicillium* sp., *Cladosporium* sp., *Aureobasidium* sp., *Gliocladium* sp., *Botryodiplodia* sp., *Macrosporium* sp., *Monilia* sp., *Phoma* sp., *Pullularia* sp., *Sporotrichum* sp., *Trichoderma* sp., *bacillus* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas* sp., *Serratia* sp. и т. п.

[0101]

Настоящее изобретение не ограничено каждым вышеописанным вариантом осуществления, и можно вносить различные изменения в пределах приведенной формулы изобретения. Кроме этого, варианты осуществления, в которых комбинируются технические средства, описанные в разных вариантах осуществления, входят в технический объем настоящего изобретения.

[0102]

(4) Фармацевтический препарат

Сельскохозяйственный или садоводческий химический агент используют путем смешивания производного (I) азола, представляющего собой активный ингредиент, с твердым носителем или жидким носителем (разбавителем), поверхностно-активным веществом и другими добавками в фармацевтический препарат и т. п., и формирования фармацевтического препарата в различных формах, например порошкового агента, гидратированного агента, гранулированного агента и эмульсии.

[0103]

Фармацевтический препарат готовят с обеспечением содержания производного (I) азола в количестве от 0,1 до 95% по массе, предпочтительно от 0,5 до 90% по массе, более предпочтительно от 2 до 80% по массе, в качестве активного ингредиента. Примеры твердого носителя, жидкого носителя и поверхностно-активного вещества, используемых в качестве вспомогательных веществ фармацевтического препарата, описаны ниже. Во-первых, твердый носитель используют в виде порошкового носителя или гранулированного носителя. К примерам могут относиться минеральные вещества, например глина, тальк, диатомитовая земля, целит, монтмориллонит, бентонит, кислая глина, активированная глина, аттапульгит, кальцит, вермикулит, перлит, пемза и кварцевый песок; синтетические органические вещества, например мочевины; соли, например карбонат кальция, карбонат натрия, сульфат натрия, гашеная известь и бикарбонат натрия; синтетические неорганические вещества, например аморфный кремнезем, включая белый уголь, и диоксид титана; носители для растений, например древесная мука, стебель кукурузы (початок), скорлупа грецкого ореха (скорлупки орехов), сердцевинки фруктов, мякина, древесные опилки, пшеничные отруби, соевая мука, порошок целлюлозы, крахмал, декстрин и сахараиды; различные полимерные носители, например

водорастворимые полимерные гели, например сшитый лигнин, катионный гель, желатин, желеобразующийся при нагревании или в присутствии соли мультивалентного металла, и агар, и хлорированный полиэтилен, хлорированный полипропилен, ацетат поливинила, хлорид поливинила, этиленвинилацетатный сополимер и карбамидно-альдегидная смола и т. п.

[0104]

К жидким носителям могут относиться алифатические растворители (парафин), ароматические растворители (ксилен, алкилбензол, алкилнафтаген и т. п.), смешанные растворители (минеральное масло), машинное масло (очищенный высококипящий алифатический углеводород), спирты (этанол, изопропанол, циклогексанол и т. п.), многоатомные спирты (этиленгликоль, диэтиленгликоль, пропиленгликоль, гексилгликоль, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль и т. п.), производные многоатомных спиртов (простой эфир пропиленгликоля и т. п.), кетоны (ацетон, циклогексанон, \pm -бутиролактон и т. п.), сложные эфиры (метилловые эфиры жирных кислот (метилловый эфир жирных кислот кокосового масла), этилгексиллактат, пропиленкарбонат, сложный метилловый эфир двухосновной кислоты (диметилловый эфир янтарной кислоты, диметилловый эфир глутаминовой кислоты, диметилловый эфир адипиновой кислоты и т. п.)), азотсодержащие носители (N-алкилпирролидоны), масла и жиры (кокосовое масло, соевое масло, рапсовое масло и т. п.), амидные растворители (диметилформамид, (N,N-диметилоктанамид, N,N-диметилдекан-1-амид, метилловый эфир 5-(диметиламино)-4-метил-5-оксо-валерьяновой кислоты, N-ацилморфолиновый растворитель (CAS № 887947-29-7 и т. п.)), диметилсульфоксид, ацетонитрил и вода и т. п.

[0105]

Ниже представлены примеры поверхностно-активных веществ. К неионогенным поверхностно-активным веществам могут относиться, например, сложный эфир сорбитана и жирных кислот, сложный эфир полиоксиэтилена-сорбитана и жирных кислот, сложный эфир сахарозы и жирных кислот, сложный эфир полиоксиэтилена и жирных кислот, сложный эфир полиоксиэтилена и смоляных кислот, сложный диэфир полиоксиэтилена и жирных кислот, простой алкиловый эфир полиоксиэтилена, простой фенилалкиловый эфир полиоксиэтилена, простой диалкилфениловый эфир полиоксиэтилена, конденсат

полиоксиэтилен-алкилфенилового эфира и формалина, блок-полимер
 полиоксиэтилен/полиоксипропилен, алкиэфирный блок-полимер
 полиоксиэтилен/полиоксипропилен, полиоксиэтиленалкиламин, амид
 полиоксиэтилена и жирной кислоты, простой жирнокислотно-бисфениловый
 5 эфир полиоксиэтилена, простой бензилфениловый (или фенилфениловый) эфир
 полиоксиэтилена, простой стирилфениловый (или фенилфениловый) эфир
 полиоксиэтилена, полиоксиэтиленовый простой эфир и поверхностно-активные
 вещества на основе сложноэфирного силикона и фтора, полиоксиэтилен-
 10 касторовое масло, полиоксиэтилен-гидрогенизированное касторовое масло и
 т. п. К анионным поверхностно-активным веществам могут относиться
 сульфатные соли, например сульфат алкила, сульфат полиоксиэтилен-
 алкилового эфира, сульфат полиоксиэтилен-алкилфенилового эфира, сульфат
 полиоксиэтилен-бензил (или стирил) фенил (или фенилфенил) эфира,
 полиоксиэтилен, сульфат полиоксипропилен-блокполимера; сульфонатные соли,
 15 например сульфонат парафина (алкан), сульфонат α -олефина, сульфосукцинат
 диалкила, сульфонат алкилбензола, сульфонат моно или диалкилнафталена,
 конденсат сульфоната нафталена с формалином, дисульфонат
 алкилдифенилэфира, сульфонат лигнина, сульфонат
 полиоксиэтиленалкилфенилэфира и полуэфир
 20 полиоксиэтиленалкилэфирсульфоянтарной кислоты; соли жирных кислот,
 например саркозинат жирной кислоты, N-метилжирной кислоты и смоляная
 кислота; фосфатные соли, например фосфат полиоксиэтиленалкилэфира,
 фосфат полиоксиэтиленмоно или диалкилфенилэфира, фосфат полиоксиэтилен
 бензилат (или стирилат) фенил (или фенилфенил)эфир, блок-полимер
 25 полиоксиэтилена /полиоксипропилена, фосфатидилэтанолламин
 фосфатидилхолина (лецитин) и фосфат алкила. К катионным поверхностно-
 активным веществам могут относиться соли аммония, например хлорид
 алкилтриметиламмония, хлорид метил полиоксиэтиленалкиламмония, бромид
 алкил N-метилпиридиния, моно или хлорид ди-алкилметирированного аммония
 30 и дихлорид алкилпентаметилпропилендиамин; соли бензалкония, например
 хлорид алкилдиметилбензалкония и хлорид бензетония (хлорид
 октилфеноксипропилендиметилбензиламмония).

[0106]

К другим вспомогательным веществам для фармацевтического препарата могут относиться неорганические соли, например натрия и калия, которые используют в качестве агента для корректировки pH; пеногасители на основе фтора и силикона; водорастворимые соли, например хлорид натрия;

5 водорастворимые полимеры, например ксантановая камедь, гуаровая камедь, карбоксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, карбоксивиниловый полимер, акриловые полимеры, поливиниловый спирт, производные крахмала и полисахариды, альгиновая кислота и ее соли, которые используют в качестве загустителя; соли металлов и стеариновой кислоты, триполифосфат натрия,

10 гексаметафосфат натрия; и консерванты, красящие агенты, антиоксиданты, УФ-поглощающие агенты, агенты для уменьшения химических повреждений и т. п.

[0107]

Фармацевтический препарат можно использовать как есть или с

15 разведением разбавителем, например водой, для доведения до намеченной концентрации. При разведении концентрация производного азола (I) предпочтительно находится в диапазоне от 0,001 до 1,0%.

[0108]

Используемое количество производного азола (I) составляет от 20 до

20 5000 г, более предпочтительно от 50 до 2000 г на гектар (га) сельскохозяйственной или садоводческой земли, например фермы, затопляемой плантации, фруктового сада или теплицы. Используемая концентрация и количество варьируются в зависимости от дозированной формы, времени использования, способа использования, места использования и целевой

25 культуры, и, следовательно, их можно увеличивать или уменьшать без учета вышеуказанного диапазона.

[0109]

Сельскохозяйственный или садоводческий химический агент в настоящем варианте осуществления можно применять в состоянии, в котором он

30 сочетается с другим известным активным ингредиентом, для повышения эффективности сельскохозяйственного или садоводческого химического агента. К примерам других известных активных ингредиентов могут относиться известные активные ингредиенты, содержащиеся в бактерицидном,

инсектицидном, акарицидном, нематицидном агенте или регуляторе роста растений.

[0110]

(5-1) Активный ингредиент для бактерицидного использования

- 5 Активный ингредиент для бактерицидного использования может включать в себя, например, вещества, ингибирующие биосинтез стеролов, соединения на основе бензимидазола, ингибиторы сукцинат-дегидрогеназы (соединения SDHI), соединения на основе стробилурина, соединения на основе фениламида, соединения на основе дикарбоксиимида, соединения на основе
- 10 анилопиримидина, соединения со множеством реакционных точек, антибиотики, соединения на основе карбамата, соединения на основе хинолина, соединения на основе органического фосфора, соединения на основе карбоксиамида и т. п.

[0111]

- 15 К ингибиторам биосинтеза стеролов могут относиться азаконазол, битертанол, бромуконазол, дифеноконазол, ципроконазол, диниконазол, фенбуконазол, флухин-коназол, флутриафол, гексаконазол, имазалил, имибенконазол, метконазол, ипконазол, миклобутанил, перфуазоат, пенконазол, прохлораз, пропиконазол, протиоконазол, эпоксиконазол, симеконазол,
- 20 тебуконазол, тетраконазол, триадимефон, триадименол, трифлумизол, тритиконазол, флусилазол, окспоконазол, мефентрифлуконазол, ипфентрифлуконазол, 1-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-5-(4-хлорбензил)-2-(хлорметил)-2-метилциклопентан-1-ол, метил 2-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-3-(4-хлорбензил)-2-гидрокс-1-метилциклопентан-1-карбоксилат, фенпропиморф,
- 25 фенпропидин, спироксамин, тридеморф, бупиримат, фенаримол, пирифенокс, трифорин и т. п.

[0112]

К соединениям на основе бензимидазола могут относиться карбендазим, беномил, тиабендазол, тиофанат-метил, фуберидазол и т. п.

30 [0113]

К соединениям-ингибиторам сукцинат-дегидрогеназы (соединения SDHI) могут относиться биксафен, бензовиндифлупир, боскалид, флуопирам, флутоланил, флуксапироксад, фураметпир, изофетамид, изопиразам, мепронил,

пенфлуфен, пентиопирад, седаксан, тифлузамид, флуиндапир, пиразифлумид, пидифлуметафен, беноданил, карбоксин, пирапропоин, инпирфлуксам, изофлуципрам и оксикарбоксин.

[0114]

- 5 К соединениям на основе стробилурина могут относиться азоксистробин, димоксистробин, энестробин, фенамистробин, флуоксастробин, крезоксимметил, метоминостробин, оризастробин, пикоксистробин, пиракlostробин, трифлуксистробин, мадестробин, пирибенкарб, пираоксистробин, пираметостробин, флуфеноксистробин, эноксастробин, кумоксистробин, триклопирикарб и т. п.

[0115]

К соединениям на основе фениламида могут относиться беналаксил, беналаксил М или киралаксил, металаксил, металаксил М или мефеноксам и оксадиксил и т. п.

- 15 [0116]

К соединениям на основе дикарбоксиимида могут относиться процимидон, ипродион, винклозолин и т. п.

[0117]

- 20 К соединениям на основе анилинопиримидина могут относиться ципродинил, мепанипирим, пириметанил и т. п.

[0118]

- 25 К соединениям, имеющим множество реакционных точек, могут относиться манкоцеб, манеб, метирам, пропиенеб, тирам (тиурам), зинеб, зирам, амобам, анилазин, дитианон, флуазилам, пенцикурон, хинтозен, трифлуанид, додаин, гуазатин, иминоктадин (иминоктадин ацетат, иминоктадин албесилат), соединения меди (например, оксихлорид меди, гидроокись меди, основной сульфат меди, сульфат меди, органическая медь (медь-оксид), нонилфенолсульфонат меди, DBEDC и т. п.), гидрокарбонаты (гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия), металлическое серебро, фентин, сера, каптан, хлорталонил (TPN), фолпет и т. п.

[0119]

К антибиотикам могут относиться касугамицин, полиоксин, стрептомицин, валидамицин, окситетрациклин и т. п.

[0120]

К соединениям на основе карбамата могут относиться бентиаваликарб (бентиаваликарб изопропил), диэтофенкарб, ипроваликарб, пропамокарб, толпрокарб и т. п.

5 [0121]

К соединениям на основе хинолина могут относиться оксолиновая кислота, пирохилон, хиноксифен, тебуффлохин и т. п.

[0122]

10 К соединениям на основе органического фосфора могут относиться динокап, эдифенфос (EDDP), фосэтил (фосэтил-алюминий), ипробенфос (IBP), мептилдинокап, толклофос-метил и т. п.

[0123]

К соединениям на основе карбоксиамида могут относиться карпропамид, этабоксам, феноксанил, силтиофам, тиадинил, изотианил и т. п.

15 [0124]

К другим соединениям для бактерицидного применения могут относиться аметоктрадин, амисульбром, циазофамид, цифлуфенамид, цимоксанил, диклоцимет, дикломезин, фамоксадон, фенамидон, фенгексамид, фенитропан, флудиоксонил, флуопиколоид, флусульфамид, флутуанил, халпин, 20 изопротиолан, изотианил, мандипропамид, метрафенон, оксатиапипролин, фитгалид, прохиназид, валифеналат, зоксамид, дихлобентиазокс, фенпикоксамид, пикарбутразокс, хинофумелин, диметоморф, флуморф, бупиримат, феримзон, ацибензолар (ацибензолар-S-метил), этридиазол, химексазол, пробеназол, трициклазол, фенпиразамин, теклофталам, 25 гидроксиизоксазол, фторимид, пириофенон, дифлуметорим, хинометионат, аминопирифен, дихлобентиазокс, экстракт *lentinula hypha*, биотические пестициды (*Agrobacterium radiobacter*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas rhodesiae*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus simplex*, *Bacillus amyloliquefaciens*, nonpathogenic *Erwinia carotovora*, *Lactobacillus plantalum*, *Variovarax paradoxus*) и 30 т. п.

[0125]

(5-2) Активный ингредиент для инсектицидного использования

К предпочтительным активным ингредиентам для инсектицидного использования могут относиться, например, соединения на основе органического фосфора, соединения на основе карбамата, соединения на основе пиретроида, соединения на основе нерейс-токсина, соединения на основе неоникотиноида, соединения на основе бензоилмочевины и другие соединения для борьбы с размножением насекомых, хлорорганические соединения, соединения природного происхождения и т. п.

[0126]

К соединениям на основе органического фосфора относятся ацефат, азинфос-метил, кадузафос, хлорэтоксифос, хлорфенвинфос, хлорпирифос, цианофос, диметон-S-метил, диазинон, дихлорвос (DDVP), дикротофос, диметоат, дисульфотон, этион, этопрофос, EPN, фенамифос, фенитроцион (MEP), фентион (MPP), фостиазат, имициафос, изофенфос, изоксатион, малатион, метамидофос, метидатион, мевинфос, монокротофос, ометоат, метил оксидемента, паратион, паратион-метил, фентоат, фонат, фосалон, фосмет, фосфамидон, фоксим, метил пиримифоса, профенофос, протиофос, пираклофос, пиридафентион, хиналфос, тебупиримфос, тербуфос, триазофос, трихлорфон (DEP) и т. п.

[0127]

К соединениям на основе карбамата относятся аланикарб, алдикарб, бенфуракарб, ВРМС, карбарил (NAC), карбофуран, карбосульфат, картап, феноксикарб (ВРМС), форметанат, изоизопрокарб (MIPC), митиокарб, метомил, оксамил, пиримикарб, тиодикарб, ХМС, бендиокарб, этиофенкарб, фенобкарб, фенотиокарб, фуратиокарбо, метолкарб, ксиллилкарб и т. п.

[0128]

К соединениям на основе пиретроида могут относиться акринатрин, аллетрин, циперметрин, бифентрин, циклопротрин, цифлутрин, циперметрин, дельтаметрин, димефлутрин, эсфенвалерат, этофенпрокс, фенпропатрин, фенвалерат, флуброцитринат, фулцитринат, флувалинат, халфенпрокс, цигалотрин, метофлутрин, момфлуотрин, перметрин, профлутрин, тефлутрин, тралометрин, цифлутрин, каппа-бифентрин, имипротрин, пиретрин, хлоропраллетрин, эпсилон-метофлутрин, цифенотрин и т. п.

[0129]

К нерейс-токсичным соединениям могут относиться картап, бенсультап, тиоциклам, моносултап, бисултап и т. п.

[0130]

К неоникотиноидным соединениям могут относиться ацетамиприд, клопианидин, динотефран, имидаклоприд, нитенпирам, тиаклоприд, тиаметоксам и т. п.

[0131]

К соединениям на основе бензоилмочевины могут относиться бистрифлуорон, хлорфлуазурон, дифлубензурон, флуциклоксурон, флуфеноксурон, гексафлумурон, луфенурон, новалурон, новифлумурон, тефлубензурон, трифлумурон и т. п.

[0132]

К другим соединениям для контроля размножения насекомых могут относиться бупрофезин, хромафенозид, циромазин, галофенозид, метоксифенозид, тебуфенозид, пирипроксифен и т. п.

[0133]

К хлорорганическим соединениям могут относиться алдрин, диелдрин, эндосульфат, метоксихлор, линдан, DDT и т. п.

[0134]

К веществам природного происхождения могут относиться абамектион, жизнеспособные споры *Bacillus thuringiensis* и промышленные кристаллические токсины и их смеси, бенсультап, эмабектин бензоат, лепимектин, милбемектин, спинеторам, спиносад, машинные масла, крахмал, осахаренный восстановленный крахмал, рапсовое масло, олеат натрия, сложный моноэфир пропиленгликоля и жирных кислот, глицерид жирных кислот, фосфат железа и т. п.

[0135]

К другим соединениям для инсектицидного использования могут относиться авермектион, хлорантранилипрол, хлорфенапир, циантранилипрол, диафентиурон, этипрол, фипронил, флониламид, флубендиамид, флуенсульфон, флупирадиурон, индоксакарб, метафлумизон, мета-альдегид, пиметрозин, пиридарил, пирифлухинозон, силафлуофен, спиротетрамат, сульфоксафлор, толфенпирад, афидопиропен, брофланилид, цикланилипрол, дихлоромезотиаз,

флурометокин, флузаиндолизин, флугексафон, флуксаметамид, пирипрол, тетранилипрол, трифлумезопирим, метопрен, тиклопиразофлор, флупиримин, спирипидон, бензпиримоксан, цигалодиаמיד, сульфлураמיד и т. п.

[0136]

5 (5-3) Активный ингредиент для акарицидного использования

К предпочтительным активным ингредиентам для акарицидного использования (акарицидный активный компонент) могут относиться, например, ацехиноцил, амидофлумет, амитраз, азоциклоолово, бифеназат, бромпропионат, пропилат, хлорфезон, хинометионат, фенизобромолат, бензоксимат, клофентезин, циенопирафен, цифлуметофен, цигексатин, дифловидазин, диенохлор, этоксазол, феназахин, оксид фенбутатина, фенпироксимат, фенотиокарб, флуакрипирим, гекситиазокс, пропаргит (BPPS), пифлубумид, пиридабен, пиримидифен, спиродиклофен, спиромезифен, тебуфенпирад, тетратетрадифон, ацинонапир, комбинированное масло и т. п.

15 [0137]

(5-4) Активный ингредиент для нематцидного использования

К предпочтительным активным ингредиентам для нематцидного использования (нематцидный активный компонент) могут относиться, например, D-D (1,3-дихлорпропен), DCIP (дихлордиизопропиловый эфир), метил изотиоцианат, соль карбам-натрий, кадусфос, фостиазат, имициафос, тартарат морантела, гидрохлорид левамизола, немадектин, тиоксазафен и т. п.

[0138]

(5-5) Активный ингредиент для использования в качестве регулятора роста растений

К оптимальным активным ингредиентам для использования в качестве регулятора роста растений могут относиться, например, аминоксотиовинилглицин, хлормекват, хлорпрофам, цикланилид, дикегулак, даминозид, этефон, флупримидол, флуметралин, форхлорфенурон, гибберелин, соль гидразида малеиновой кислоты, хлорид мепиквата, циклопропен метила, бензиламинопурин, паклобутразол, прогексадион, тидиазурон, трибутил фосфоротритиоат, тринексапак-этил, униканазол и т. п.

30 [0139]

[Способ борьбы с болезнью растений]

Сельскохозяйственный или садоводческий химический агент в настоящем варианте осуществления можно использовать на сельскохозяйственных землях, например на фермах, рисовых плантациях, во фруктовых садах и на несельскохозяйственных землях. Сельскохозяйственный или садоводческий химический агент в настоящем варианте осуществления также можно использовать в дополнение к обработке стеблей и листьев, например нанесению на листву, путем обработки семян, в том числе, обработки луковиц и клубней, обработки путем орошения и обработки без воздействия на листву, например обработки поверхности воды. Способ борьбы с болезнями растений в настоящем варианте осуществления соответственно представляет собой способ, включающий в себя процедуры выполнения обработки листвы обработки без воздействия на листву, с использованием сельскохозяйственного или садоводческого химического агента, описанного выше. При обработке без воздействия на листву трудозатраты можно снизить по сравнению с ситуацией с обработкой листвы.

[0140]

При использовании агента для обработки семян химический агент приклеивают к семенам путем смешивания с гидратирующим агентом и порошковым агентом при перемешивании или путем погружения семян в разбавленный гидратирующий агент. Обработка включает в себя нанесение покрытия на семена. При обработке семян количество используемого активного ингредиента составляет, например, от 0,01 до 10 000 г на 100 кг семян, предпочтительно от 0,1 до 1000 г. Обработанные сельскохозяйственным или садоводческим химическим агентом семена используют точно так же, как обычные семена.

[0141]

Когда агент применяют в оросительной обработке, лунки для высаживания и их периферию при высадке рассады обрабатывают гранулированным агентом или т. п. Почву вокруг семян или растений обрабатывают гранулированным агентом и гидратирующим агентом. При выполнении оросительной обработки количество используемого активного ингредиента составляет, например, от 0,01 до 10 000 г, предпочтительно от 0,1

до 1000 г на квадратный метр (м²) сельскохозяйственной или садоводческой земли.

[0142]

5 При использовании агента для обработки поверхности воды поверхность воды затопляемого поля обрабатывают гранулированным агентом или т. п. При выполнении обработки поверхности воды количество используемого активного ингредиента составляет, например, от 0,1 до 10 000 г на 10 ар (а) затопляемого поля, предпочтительно 1–1000 г.

[0143]

10 При нанесении агента на фуражные культуры количество используемого активного ингредиента составляет, например, от 20 до 5000, более предпочтительно от 50 до 2000 г на гектар (га) сельскохозяйственной или садоводческой земли, например фермы, затопляемого поля или теплицы.

[0144]

15 Используемая концентрация и количество варьируются в зависимости от дозированной формы, времени использования, способа использования, места использования и целевой культуры, и, следовательно, их можно увеличивать или уменьшать без учета вышеуказанного диапазона.

[0145]

20 Защитный агент для промышленного материала, содержащий производное (I) азола в качестве активного ингредиента, может содержать различные компоненты в дополнение к производному (I) азола. Защитный агент для промышленного материала, содержащий производное (I) азола в качестве активного ингредиента, может быть использован путем растворения или
25 диспергирования в подходящем жидком носителе или смешивания с твердым носителем. Защитный агент для промышленного материала, содержащий производное (I) азола в качестве активного ингредиента, может при необходимости содержать эмульгатор, диспергирующее вещество, распределяющее вещество, улучшающее проникновение вещество,
30 увлажняющее вещество, стабилизатор и т. п. К примерам дозированных форм агента для защиты промышленного материала, содержащего производное (I) азола в качестве активного ингредиента могут относиться гидратирующий агент, порошок, порошок, гранулированный агент, таблетка, паста, суспензия, аэрозоль

и т. п. Защитный агент для промышленного материала, содержащий производное (I) азота в качестве активного ингредиента, может содержать другие бактерицидные средства, инсектициды, агенты, предотвращающие деградацию и т. п.

5 [0146]

Жидкий носитель не имеет особых ограничений, если не вступает в реакцию с активным ингредиентом. К жидким носителям могут относиться, например, вода, спирты (например, метиловый спирт, этиловый спирт, этиленгликоль, целлозольв и т. п.), кетоны (например, ацетон, метилэтилкетон и т. п.), простые эфиры (например, диметиловый эфир, диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран и т. п.), ароматические углеводороды (например, бензол, толуол, ксилол, метилнафтален и т. п.), алифатические углеводороды (например, бензин, керосин, минеральное масло, синтетическое масло, дизельное топливо и т. п.), амиды кислот (например, диметилформамид, N-метилпирролидон и т. п.), галогенированные углеводороды (например, хлороформ, тетрахлорметан и т. п.), сложные эфиры (например, этилацетатный эфир, глицериновый эфир жирных кислот и т. п.), нитрилы (например, ацетонитрил и т. п.), диметилсульфоксид и т. п.

[0147]

20 В качестве твердого носителя можно использовать мелкодисперсный порошок или гранулированный материал, такой как каолин, бентонит, кислая глина, пирофиллит, тальк, диатомитовая земля, кальцит, мочеви́на или сульфат аммония.

[0148]

25 В качестве эмульгатора или диспергирующего вещества можно использовать поверхностно-активные вещества, например мыла, сульфонаты алкила, сульфонаты алкиларила, сульфосукцинат диалкила, соли четвертичного аммония, оксиалкиламины, сложные эфиры жирных кислот, полиалкиленоксиды, ангибросорбиты и т. п.

30 [0149]

Если производное (I) азота содержится в фармацевтическом препарате в качестве активного ингредиента, его содержание зависит от лекарственной формы и назначения, но его можно довести до величины от 0,1 до 99,9% по

массе от общего количества фармацевтического препарата. При практическом использовании предпочтительно добавить к нему подходящий растворитель, разбавитель или наполнитель, чтобы концентрация при обработке обычно составляла от 0,005 до 5% по массе, предпочтительно от 0,01 до 1% по массе.

5 [0150]

Как описано выше, производное (I) азола демонстрирует превосходную бактерицидную эффективность в отношении многих микроорганизмов, вызывающих заболевания растений. Сельскохозяйственный или садоводческий агент для борьбы с болезнями, содержащий производное (I) азола настоящего изобретения в качестве активного ингредиента, имеет низкую токсичность для человека и животных и высокую безопасность при обращении, и может демонстрировать высокую эффективность в борьбе с различными болезнями растений.

[0151]

15 (Дополнительная информация)

Настоящее изобретение не ограничено вышеописанным вариантом осуществления, и можно вносить различные изменения в пределах приведенной формулы изобретения. Варианты осуществления, полученные путем комбинирования технических средств, надлежащим образом измененных в рамках объема, определенного формулой изобретения, входят в технический объем настоящего изобретения.

[0152]

[Краткое изложение]

Производное азола настоящего изобретения предпочтительно представляет собой соединение или его соль, представленное общей формулой (I), в котором

R^1 представляет собой водород, C_1 – C_6 -алкильную группу, C_2 – C_6 -алкенильную группу, C_2 – C_6 -алкинильную группу или $COXR^5$;

R^2 представляет собой $-OR^7$;

30 R^5 представляет собой водород, C_1 – C_6 -алкильную группу, C_2 – C_6 -алкенильную группу или C_2 – C_6 -алкинильную группу;

R^6 представляет собой водород, C_1 – C_6 -алкильную группу, C_2 – C_6 -алкенильную группу или C_2 – C_6 -алкинильную группу;

R^3 представляет собой галогеновую группу, цианогруппу, C_1 – C_4 -алкильную группу, C_1 – C_4 -галогеналкильную группу, C_1 – C_4 -алкоксигруппу, – SOR^{10} или – SF_5 ; и

R^4 представляет собой галогеновую группу, нитрогруппу, цианогруппу, 5 аминогруппу, C_1 – C_4 -алкильную группу, C_1 – C_4 -галогеналкильную группу, C_1 – C_4 -алкоксигруппу, C_1 – C_4 -галогеналкоксигруппу, C_1 – C_4 -алкиламиногруппу, C_1 – C_4 -диалкиламиногруппу, C_1 – C_4 -алкилациламиногруппу, – SOR^{10} или – SF_5 .

[0153]

Производное азота настоящего изобретения предпочтительно 10 представляет собой соединение или его соль, представленное общей формулой (I), в которой

R^1 представляет собой водород, C_1 – C_6 -алкильную группу или $COXR^5$;

R^5 представляет собой водород или C_1 – C_6 -алкильную группу;

R^6 представляет собой водород;

15 R^3 представляет собой галогеновую группу, цианогруппу, C_1 – C_4 -алкильную группу, C_1 – C_4 -галогеналкильную группу, C_1 – C_4 -алкоксигруппу, – SOR^{10} или – SF_5 ; и

R^4 представляет собой галогеновую группу, нитрогруппу, цианогруппу, 20 аминогруппу, C_1 – C_4 -алкильную группу, C_1 – C_4 -галогеналкильную группу, C_1 – C_4 -алкоксигруппу, C_1 – C_4 -галогеналкоксигруппу, C_1 – C_4 -алкиламиногруппу, C_1 – C_4 -диалкиламиногруппу, C_1 – C_4 -алкилациламиногруппу, – SOR^{10} или – SF_5 .

[0154]

Производное азота настоящего изобретения предпочтительно 25 представляет собой соединение или его соль, представленное общей формулой (I), в которой

R^1 представляет собой водород или C_1 – C_6 -алкильную группу;

R^7 представляет собой C_1 – C_6 -алкильную группу;

R^3 представляет собой галогеновую группу, цианогруппу, C_1 – C_4 -алкильную группу, C_1 – C_4 -галогеналкильную группу или C_1 – C_4 -алкоксигруппу; и

30 R^4 представляет собой галогеновую группу, цианогруппу, C_1 – C_4 -алкильную группу, C_1 – C_4 -галогеналкильную группу, C_1 – C_4 -алкоксигруппу или C_1 – C_4 -галогеналкоксигруппу.

[0155]

Производное азота настоящего изобретения предпочтительно представляет собой соединение или его соль, представленное общей формулой (I), в которой E представляет собой фенильную группу.

[0156]

- 5 Производное азота настоящего изобретения предпочтительно представляет собой соединение или его соль, представленное общей формулой (I), в которой Z представляет собой фенильную группу, нафтильную группу или а 5-членное или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатомов, выбранных из N и S.

10 [0157]

Производное азота настоящего изобретения предпочтительно представляет собой соединение или его соль, представленное общей формулой (I), в которой Z представляет собой фенильную группу.

[0158]

- 15 Производное азота настоящего изобретения предпочтительно представляет собой соединение или его соль, представленное общей формулой (I), в которой Y представляет собой атом кислорода.

[0159]

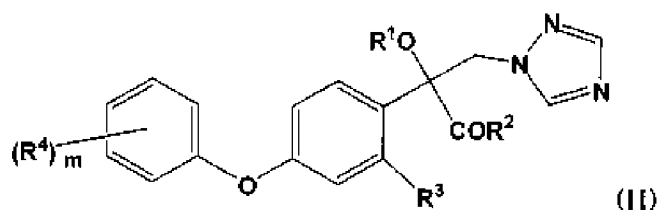
- 20 Производное азота настоящего изобретения предпочтительно представляет собой соединение или его соль, представленное общей формулой (I), в которой A представляет собой N, а D представляет собой водород.

[0160]

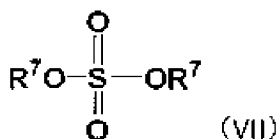
- 25 Производное азота настоящего изобретения предпочтительно представляет собой соединение или его соль, представленное следующей общей формулой (II).

[0161]

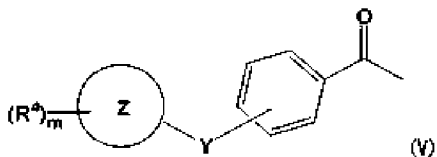
[Химическая формула 19]



- Способ получения производного азола настоящего изобретения предпочтительно представляет собой способ получения соединения, представленного общей формулой (I), описанной выше, включающий в себя стадию превращения соединения, представленного следующей общей формулой (V), в соединение, представленное следующей общей формулой (VI), с использованием диалкилсульфата, представленного следующей общей формулой (VII) или R^7 -LG, в которой LG представляет собой нуклеофильно-замещаемую уходящую группу, йода и карбоната в сульфоксиде диметила. LG предпочтительно представляет собой галогеновую группу.
- 10 [Химическая формула 20]



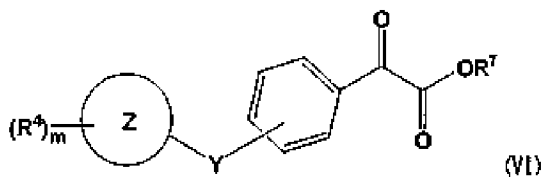
[Химическая формула 21]



15

[0162]

[Химическая формула 22]



- 20 Настоящее изобретение включает в себя способ получения соединения, представленного общей формулой (VI), описанной выше, который представляет собой способ получения, включающий в себя превращение соединения, представленного общей формулой (V), в соединение, представленное общей формулой (VI), с использованием сульфата диалкила, представленного общей формулой (VII), описанного выше, или R^7 -LG йода и карбоната в сульфоксиде
- 25

диметила. В данном случае LG представляет собой нуклеофильно-замещаемую уходящую группу.

[0163]

5 Сельскохозяйственный или садоводческий химический агент или защитный агент для промышленного материала, содержащий производное азола настоящего изобретения в качестве активного ингредиента, входит в объем настоящего изобретения.

[Пример]

10 [0164]

Далее настоящее изобретение будет подробно описано со ссылкой на примеры получения, примеры препаратов и примеры испытания. Следует отметить, что настоящее изобретение не ограничивается приведенными ниже примерами получения, примерами препаратов и примерами испытаний, если не происходит отклонения от сущности настоящего изобретения.

[0165]

<Пример синтеза 1. Синтез контрольного соединения В (соединение, описанное в патентной литературе 2)

Синтез метил 2-оксо-2-(4-феноксифенил)ацетата

20 1,00 г коммерческого дифенилового эфира растворяли в 12 мл хлорида метилена и раствор охлаждали на ледяной бане. К раствору добавляли 0,936 г хлорида алюминия и затем по каплям добавляли 0,864 г метилхлорглюксалата в течение 30 мин. После перемешивания смеси при той же температуре в течение 30 мин, смесь выливали в смешанный раствор лед + концентрированная соляная кислота. Смесь экстрагировали хлоридом метилена и промывали органический 25 слой 2М соляной кислотой, водой и насыщенным соевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток очищали посредством колоночной хроматографии (20 г силикагеля, гексан/этилацетат = 10/1) с получением 0,973 г указанного в заголовке 30 соединения в виде бесцветной жидкости. Выход составил 64,6%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,00 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,42 (дд, J = 8,5, 7,6 Гц, 2H), 7,26–7,21 (м, 1H), 7,08 (дд, J = 8,5, 7,5 Гц, 2H), 7,02 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H).

[0166]

Синтез метил 2-(4-феноксифенил)акрилата

184 мг гидроксида натрия взвешивали в трехгорлой колбе объемом 25 мл и добавляли туда 7 мл диметилсульфоксида (далее именуется DMSO). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 20 минут смесь охлаждали до 10 °С и понемногу добавляли 1,75 г бромида метилтрифенилфосфина (МТРФВ). После возврата смеси к комнатной температуре и повторного перемешивания в течение 30 минут 0,938 г метил 2-оксо-2-(4-феноксифенил)ацетата, синтезированного в предыдущем пункте, растворяли в 2 мл DMSO и добавляли по каплям в течение 5 минут, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции к смеси добавляли воду и экстрагировали толуолом. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (15 г силикагеля, гексан/этилацетат = 10/1) с получением 0,595 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход составил 63,9%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,39 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,34 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 2H), 7,15–7,10 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 8,5, 1,0 Гц, 2H), 6,98 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H).

[0167]

Синтез метил 2-гидрокси-2-(4-феноксифенил)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (контрольное соединение В)

0,590 г метил 2-(4-феноксифенил)акрилата, синтезированного в предыдущем пункте, растворяли в 6 мл ацетонитрила и 6 мл метанола, и раствор охлаждали до 0 °С. К раствору добавляли 0,767 г аддукта карбамид-пероксид водорода и 0,385 г карбоната калия и перемешивали при комнатной температуре в течение 7,25 часа. К смеси добавляли 0,100 г карбоната калия и дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции к смеси добавляли воду и экстрагировали толуолом и промывали органический слой водой и насыщенным солевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли с получением 0,585 г неочищенного вещества в виде бесцветной жидкости. 0,560 г неочищенного

вещества растворяли в 8 мл диметилформамида (DMF) и к смеси добавляли 0,144 г триазола и 0,189 г триазола натрия и перемешивали при 50 °С в течение 1,5 часа. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой три раза промывали водой и затем промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 1/4) с получением 0,484 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход составил 61,4%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,17 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,39–7,34 (м, 2H), 7,17–7,12 (м, 1H), 7,04–6,99 (м, 2H), 7,01 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 5,03 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 4,44 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 3,83 (с, 3H). [0168]

15 <Пример синтеза 2. Синтез соединения I-5>

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-2-оксоацетата

Используя ту же операцию, что и в синтезе метил 2-оксо-2-(4-феноксифенил)ацетата из примера синтеза 1, получали 0,998 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости из 1,21 г 4-хлордифенилового эфира. Выход составил 58,0%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,02 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,06–7,00 (м, 4H), 3,97 (с, 3H). [0169]

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)фенил)акрилата

25 Используя ту же операцию, что в синтезе метил 2-(4-феноксифенил)акрилата из примера синтеза 1, получали 0,431 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости из 0,980 г метил 2-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-2-оксоацетата. Выход составил 44,3%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,39 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,30 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,99–6,94 (м, 4H), 3,83 (с, 3H). [0170]

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-5)

Используя ту же операцию, что и в синтезе контрольного соединения В из примера синтеза 1, получали 0,276 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества из 0,413 г метил 2-(4-(4-хлорфенокси)фенил)акрилата. Выход составил 51,6%.

5 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,16 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,31 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,96 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 5,02 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,43 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H).

[0171]

<Пример синтеза 3. Синтез соединения I-21>

10 Синтез 1-(2-хлор-4-(2,4-дихлорфенокси)фенил)этан-1-она

1,54 г 2-хлор-4-фторацетофенона растворяли в 16 мл DMF, к раствору добавляли 1,47 г 2,4-дихлорфенола и 1,48 г карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 0,75 часа. Температуру бани повышали до 120 °С и дополнительно перемешивали смесь в течение 2 часов. К смеси добавляли

15 0,144 г 2,4-дихлорфенола и дополнительно перемешивали в течение 2 часов.

После завершения реакции к смеси добавляли толуол и промывали органический слой водой и насыщенным соевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (75 г силикагеля,

20 гексан/этилацетат = 10/1) с получением 1,922 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 68,3%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,64 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,83 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H).

25 [0172]

Синтез метил-2-(2-хлор-4-(2,4-дихлорфенокси)фенил)-2-оксоацетата

1,86 г 1-(2-хлор-4-(2,4-дихлорфенокси)фенил)этан-1-она, синтезированного в предыдущем пункте, взвешивали в грушевидную колбу объемом 100 мл и добавляли 24 мл DMSO для растворения. К смеси добавляли 30 4,76 г йода и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часа на масляной бане.

После завершения реакции смесь охлаждали до 60 °С, добавляли 5,69 г карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часа. Смесь охлаждали до 35 °С, добавляли 1,17 мл йодметана и перемешивали при 35 °С в

течение 1,5 часов. После завершения реакции избыток йода гасили с помощью 60 мл насыщенного водного раствора сульфита натрия, добавляли 60 мл толуола и фильтровали раствор с осадком через целит. Отфильтрованное твердое вещество декантировали с толуолом и добавляли в предыдущий раствор.

- 5 Органический слой раствора отделяли и экстрагировали водный слой толуолом. Органические слои объединяли и промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (60 г силикагеля, гексан/этилацетат = 7/1) с получением 1,2786 г указанного в
- 10 заголовке соединения в виде светло-желтой жидкости. Выход составил 60,5%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,82 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,89 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H).

[0173]

- 15 Синтез метил-2-(2-хлор-4-(2,4-дихлорфенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-21)

- 0,525 г метил-2-(2-хлор-4-(2,4-дихлорфенокси)фенил)-2-оксоацетата, полученного в предыдущем пункте, растворяли в 3 мл диметилацетамида (DMAc), к раствору добавляли 0,387 г йодида триметилсульфония (TMSOI) и
- 20 0,174 г триазола натрия и перемешивали при 40 °C в течение 0,75 часа и при 50 °C в течение 2 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой три раза промывали водой и затем промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания органического слоя безводным
- 25 сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (15 г силикагеля, гексан/этилацетат = 1/4), с получением 0,235 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Выход составил 36,3%.

- ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,00 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,49 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,76 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,92 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,90 (уш. с, 1H), 3,79 (с, 3H).

[0174]

<Пример синтеза 4. Синтез соединения I-18>

Синтез 1-(2-хлор-4-(4-метоксифеноксифенил)этан-1-она

2,015 г 2-хлор-4-фторацетофенона растворяли в 21 мл DMF, и добавляли к раствору 1,462 г 4-метоксифенола и 1,935 г карбоната калия, и перемешивали при 80 °С в течение 3,5 часа. К смеси добавляли 0,435 г 4-метоксифенола и 0,484 г карбоната калия и дополнительно перемешивали в течение 2,5 часа. После завершения реакции к смеси добавляли толуол и промывали органический слой водой и насыщенным солевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (75 г силикагеля, гексан/этилацетат = 10/1) с получением 2,367 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 73,3%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,62 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 6,94–6,91 (м, 3H), 6,84 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,64 (с, 3H). [0175]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-метоксифеноксифенил)-2-оксоацетата

2,0879 г 1-(2-хлор-4-(4-метоксифеноксифенил)этан-1-она, синтезированного в предыдущем пункте, взвешивали в грушевидную колбу объемом 100 мл и добавляли 30 мл DMSO для растворения. К смеси добавляли 6,151 г йода и перемешивали в течение 0,5 часа на масляной бане при 100 °С. После завершения реакции смесь охлаждали до 60 °С, добавляли 7,35 г карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часов. Смесь охлаждали до 35 °С, добавляли 1,50 мл йодметана и перемешивали при 35 °С в течение 1,5 часов. После завершения реакции к смеси добавляли 60 мл насыщенного водного раствора сульфита натрия и 60 мл толуола и фильтровали раствор с осадком через целит. Отфильтрованное твердое вещество декантировали с толуолом и добавляли в предыдущий раствор. Органический слой раствора отделяли и экстрагировали водный слой толуолом. Органические слои объединяли и промывали водой и насыщенным солевым раствором. Органические слои сушили безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (60 г силикагеля, гексан/этилацетат = 7/1) с получением 1,6922 г указанного в

заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. Выход составил 69,9%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,81 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 6,97–6,89 (м, 4H), 3,94 (с, 3H), 3,83 (с, 3H).

5 [0176]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-метоксифенокси)фенил)акрилата

210 мг гидроксида натрия взвешивали в трехгорлой колбе объемом 25 мл и добавляли в нее 8 мл DMSO. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 20 минут смесь охлаждали льдом и понемногу добавляли к ней 1,91 г МТРВ. После возврата смеси к комнатной температуре и повторного перемешивания в течение 30 минут, 1,34 г метил 2-(2-хлор-4-(4-метоксифенокси)фенил)-2-оксоацетата, синтезированного в предыдущем пункте, растворяли в 2 мл DMSO и добавляли по каплям в течение 2 мин, после чего смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции к смеси добавляли воду и экстрагировали толуолом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (30 г силикагеля, гексан/этилацетат = 7/1) с получением 1,05 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 79,1%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,16 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,91 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,94–6,81 (м, 1H), 6,83 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,76 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,78 (с, 3H).

[0177]

25 Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)оксиран-2-карбоксилата

0,8681 г метил 2-(2-хлор-4-(4-метоксифенокси)фенил)акрилата, синтезированного в предыдущем пункте, растворяли в 7 мл ацетонитрила и 9,4 мл метанола и охлаждали раствор до 0 °С. К раствору добавляли 0,898 г аддукта карбамид-пероксид водорода и 0,383 г карбоната калия и перемешивали при комнатной температуре в течение 5,5 часа. К смеси добавляли 0,388 г карбоната калия и дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции к смеси добавляли воду и экстрагировали толуолом и промывали органический слой водой и насыщенным

солевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли с получением 0,827 г неочищенного оксирана в виде бесцветной жидкости.

[0178]

- 5 Синтез метил-2-(2-хлор-4-(4-метоксифеноксифенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-18)

0,796 г метил 2-(2-хлор-4-(4-хлорфеноксифенил)оксиран-2-карбоксилата, синтезированного в предыдущем пункте, растворяли в 9,5 мл DMF и добавляли к раствору 0,167 г триазола и 0,222 г триазола натрия и
10 перемешивали при 50 °С в течение 1,5 часа. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой три раза промывали водой и затем промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток
15 посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 1/4 → этилацетат → хлороформ метанол 20/1) с получением 0,693 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход составил 63,0%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,99 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,35 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 6,93–6,89 (м, 3H), 6,76 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,01
20 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,92 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,83 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,79 (с, 3H).

[0179]

<Пример синтеза 5. Синтез соединения I-1>

Синтез 2-(2-хлор-4-(4-хлорфеноксифенил)-2-оксоуксусной кислоты

25 После добавления и растворения 761 мг коммерческого 1-(2-хлор-4-(4-хлорфеноксифенил)-этан-1-она и 10,8 мл DMSO в грушевидной колбе на 100 мл к смеси добавляли 2,21 г йода, нагревали до 100 °С и перемешивали. Через 3 часа после начала реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия для остановки реакции и три раза экстрагировали
30 толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 181 мг оранжевого жидкого неочищенного продукта, но смесь не содержала целевого продукта. К

водному слою добавляли 1N водный раствор HCl для подкисления, три раза экстрагировали этилацетатом и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель и получали указанное в заголовке соединение в виде

5 неочищенного белого твердого вещества (551,1 мг, выход 65,4%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 7,78 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,18 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,05 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H).
[0180]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)-2-оксоацетата

10 После добавления и растворения 177 мг 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)-2-оксоуксусной кислоты и 1,1 мл DMF в грушевидной колбе на 100 мл к смеси добавляли 223 мг карбоната цезия и 57 мкл йодида метила и перемешивали. Через 1 час после начала реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония для остановки реакции и три

15 раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 171,5 мг бесцветного жидкого неочищенного продукта сложного α -кетоксиэфира. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (5 г силикагеля, гексан : этилацетат = 9 : 1) получали указанное в заголовке соединение в виде

20 161,4 мг бесцветного вязкого жидкого вещества (выход 87,1%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ : 7,87 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,03–6,97 (м, 3H), 6,87 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H). ^{13}C NMR (100 МГц, CDCl $_3$) δ : 165,3, 160,5, 153,6, 135,8, 133,4, 130,2, 129,7, 124,0, 121,5, 120,2, 119,8, 115,5, 52,3.

25

[0181]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)оксиран-2-карбоксилата

30 После добавления и растворения 130,4 мг метил 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)-2-оксоацетата, 68 мкл дийодметана и 1,0 мл THF в грушевидной колбе на 50 мл, смесь охлаждали на бане с сухим льдом и ацетоном, добавляли 0,68 мл хлорида изопрропилмагния и непрерывно перемешивали. Через 0,5 часа после начала реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония для остановки реакции и три

5 раза экстрагировали этилацетатом. Экстракт один раз промывали водой и один раз промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 187,1 мг бесцветного жидкого неочищенного продукта метил 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)оксиран-2-карбоксилата. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (6 г силикагеля, гексан : этилацетат = 9 : 1) получали указанное в заголовке соединение в виде 91,6 мг бесцветной вязкой жидкой смеси.

[0182]

10 Синтез метил 2-гидрокси-2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-1)

После добавления и растворения 91,6 мг смеси метил 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)оксиран-2-карбоксилата и 1,2 мл DMF в грушевидной колбе на 100 мл к смеси добавляли 43,7 мг соли триазола натрия, нагревали до 40 °С и перемешивали. Из реакционной смеси надлежащим образом отбирали пробу и анализировали методом ВЭЖХ. Через 4 часа после начала реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония для остановки реакции и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 187 мг бесцветного жидкого неочищенного продукта. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (2 г силикагеля, гексан : этилацетат = 1 : 1) получали 27,0 мг бесцветной вязкой жидкой смеси. Смесь кристаллизовали с толуолом с получением указанного в заголовке соединения (I-1) в виде 12,8 мг белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,00 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,99–6,95 (м, 3H), 6,81 (дд, J = 8,8 Гц, 1H), 5,0 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,93 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,88 (уш., 1H), 3,80 (с, 3H).

[0183]

30 <Пример синтеза 6. Синтез соединения I-46>

Синтез метил-2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-46)

46,4 мг соединения (I-1), синтезированного в примере синтеза 5, растворяли в 2 мл этилацетата. К смеси добавляли 19,0 мг 20% раствора этоксид натрия/этанола и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К смеси добавляли 11,6 мг трет-бутоксид натрия (STB) и перемешивали при 5 комнатной температуре в течение 1 часа, добавляли 2 мл этанола и перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали водой и затем высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и получали 45,4 мг указанного в заголовке 10 соединения в виде белого твердого вещества путем сушки под вакуумом. Выход составил 94,6%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,00 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,98–6,94 (м, 3H), 6,80 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,97 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,25–4,19 (м, 2H), 1,27 15 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

[0184]

<Пример синтеза 7. Синтез соединения I-22>

Синтез 1-(2-хлор-4-(4-(трифторметокси)фенокси)фенил)этан-1-она

1,50 г 2-хлор-4-фторацетофенона растворяли в 16 мл DMF и к раствору 20 добавляли 1,704 г 4-трифторметоксифенола и 1,44 г карбоната калия, перемешивали при 120 °С в течение 2,5 часа. После завершения реакции к смеси добавляли толуол и промывали органический слой водой и насыщенным солевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли 25 растворитель и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (75 г силикагеля, гексан/этилацетат = 10/1) с получением 2,627 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 91,3%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,65 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,08 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,01 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,90 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 30 2,66 (с, 3H).

[0185]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-(трифторметокси)фенокси)фенил)-2-оксоацетата

2,61 г 1-(2-хлор-4-(4-(трифторметокси)фенокси)фенил)этан-1-она, синтезированного в предыдущем пункте, взвешивали в грушевидную колбу объемом 100 мл и добавляли 25 мл DMSO для растворения. К смеси добавляли 6,418 г йода и перемешивали в течение 0,5 часа на масляной бане при 100 °С.

- 5 После завершения реакции смесь охлаждали до 60 °С, добавляли 7,65 г карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часов. Смесь охлаждали до 35 °С, добавляли 1,58 мл йодметана и перемешивали при 35 °С в течение 1,5 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия и толуол и фильтровали раствор с осадком
- 10 через целит. Отфильтрованное твердое вещество декантировали с толуолом и добавляли в предыдущий раствор. Органический слой раствора отделяли и экстрагировали водный слой толуолом. Органические слои объединяли и промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органические слои сушили безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток
- 15 очищали посредством колоночной хроматографии (60 г силикагеля, гексан/этилацетат = 7/1) с получением 1,879 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой жидкости. Выход составил 63,5%.

- ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,82 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 7,12 (д, J = 9,1, Гц, 2H), 7,00 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H),
- 20 3,95 (с, 3H).

[0186]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-(трифторметокси)фенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-22)

- 0,563 г метил 2-(2-хлор-4-(4-(трифторметокси)фенокси)фенил)-2-оксоацетата, полученного в предыдущем пункте, растворяли в 3 мл DMF, и к раствору добавляли 0,320 г бромид триметилсульфония (TMSOB) и 0,177 г триазола натрия и перемешивали при 50 °С в течение 2,5 часа. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой три раза
- 30 промывали водой и затем промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (15 г силикагеля, гексан/этилацетат = 1/4) с получением 0,172 г указанного в

заголовке соединения (I-22) в виде белого твердого вещества. Выход составил 25,1%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,00 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,41 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,23 (уш. д, J = 9,1 Гц, 2H), 7,03 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 7,00 (д, J = 2,5 Гц, 1H),
5 6,81 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,94 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,89 (уш. с, 1H), 3,80 (с, 3H).

[0187]

<Пример синтеза 8. Синтез соединения I-23>

Синтез 1-(2-хлор-4-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)этан-1-она

10 1,53 г 2-хлор-4-фторацетофенона растворяли в 16 мл N-метил-2-пирролидона (NMP) и к раствору добавляли 2,15 г 4--трифторметилфенола и 4,99 г карбоната калия и перемешивали при 140 °С в течение 1 часа. После завершения реакции к смеси добавляли толуол и промывали органический слой водой и насыщенным соевым раствором и высушивали безводным сульфатом
15 натрия. Растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (75 г силикагеля, гексан/этилацетат = 10/1), с получением 1,58 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 56,6%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,68–7,62 (м, 3H), 7,13 (д, J = 8,4 Гц, 2H),
20 7,06 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 6,95 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 2,67 (с, 3H).

[0188]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-2-оксоацетата

1,56 г 1-(2-хлор-4-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)этан-1-она,
25 синтезированного в предыдущем пункте, взвешивали в грушевидную колбу объемом 100 мл и добавляли 20 мл DMSO для растворения. К смеси добавляли 4,01 г йода и перемешивали в течение 0,5 часа на масляной бане при 100 °С. После завершения реакции смесь охлаждали до 60 °С, добавляли 4,76 г карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часов. Смесь
30 охлаждали до 35 °С, добавляли 1,0 мл йодметана и перемешивали при 35 °С в течение 1,5 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия и толуол и фильтровали раствор с осадком через целит. Отфильтрованное твердое вещество декантировали с толуолом и добавляли в предыдущий раствор. Органический слой раствора отделяли и

экстрагировали водный слой толуолом. Органические слои объединяли и промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органические слои сушили безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (37 г силикагеля, гексан/этилацетат = 10/1) с получением 1,064 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой жидкости. Выход составил 60,0%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,84 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,19 (д, J = 8,4, Гц, 2H), 7,04 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H).

10 [0189]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-трифторметил)фенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-23)

0,508 г метил 2-(2-хлор-4-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-2-оксоацетата, полученного в предыдущем пункте, растворяли в 2,6 мл DMF, к раствору добавляли 0,270 г TMSOB и 0,170 г триазола натрия и перемешивали при 50 °С в течение 2 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой три раза промывали водой и затем промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (15 г силикагеля, гексан/этилацетат = 1/3) с получением 0,160 г указанного в заголовке соединения с получением твердых веществ от светло-желтого до белого цвета. Выход составил 25,5%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,01 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,63 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,05 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,88 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,95 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,90 (уш. с, 1H), 3,81 (с, 3H).

[0190]

<Пример синтеза 9. Синтез соединения I-24>

30 Синтез 1-(4-(4-(трет-бутил)фенокси)-2-хлорфенил)этан-1-она

1,51 г 2-хлор-4-фторацетофенона растворяли в 16 мл DMF, к раствору добавляли 1,45 г 4-трет-бутилфенола и 1,45 г карбоната калия и перемешивали при 110 °С в течение 2,5 часа. После завершения реакции к смеси добавляли

толуол и промывали органический слой водой и насыщенным соевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (75 г силикагеля, гексан/этилацетат = 10/1), с получением 1,60 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 60,4%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,63 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 6,89 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 1,34 (с, 9H).

[0191]

- 10 Синтез метил 2-(4-(4-(трет-бутил)фенокси)-2-хлорфенил)-2-оксоацетата
1,586 г 1-(4-(4-(трет-бутил)фенокси)-2-хлорфенил)этан-1-она, синтезированного в предыдущем пункте, взвешивали в грушевидную колбу объемом 100 мл и добавляли 18 мл DMSO для растворения. К смеси добавляли 4,21 г йода и перемешивали в течение 0,5 часа на масляной бане при 100 °С.
- 15 После завершения реакции смесь охлаждали до 60 °С, добавляли 5,07 г карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часов. Смесь охлаждали до 35 °С, добавляли 1,05 мл йодметана и перемешивали при 35 °С в течение 1,5 часов. После завершения реакции излишек йода гасили с помощью насыщенного водного раствора сульфита натрия, добавляли толуол и
- 20 фильтровали раствор с осадком через целит. Отфильтрованное твердое вещество декантировали с толуолом и добавляли в предыдущий раствор. Органический слой раствора отделяли и экстрагировали водный слой толуолом. Органические слои объединяли и промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органические слои сушили безводным сульфатом натрия и отгоняли
- 25 растворитель. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (37 г силикагеля, гексан/этилацетат = 10/1) с получением 1,22 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой жидкости. Выход составил 62,3%.

- 30 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,80 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,00 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,97 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 1,35 (с, 9H).

[0192]

Синтез метил 2-(4-(4-(трет-бутил)фенокси)-2-хлорфенил)оксиран-2-карбоксилата

0,465 г метил 2-(4-(4-(трет-бутил)фенокси)-2-хлорфенил)-2-оксоацетата, полученного в предыдущем пункте, растворяли в 2,5 мл DMF, к раствору добавляли 0,280 г TMSOB и 0,135 г трет-бутоксид натрия, перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и перемешивали при 50 °С в течение 5 0,5 часа. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой три раза промывали водой и затем промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной 10 хроматографии (15 г силикагеля, гексан/этилацетат = 7/1) с получением 0,0905 г указанного в заголовке соединения в виде жидкости от светло-желтого до белого цвета. Выход составил 18,7%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,38 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,89 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 15 3,77 (с, 3H), 3,57 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 3,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 1,33 (с, 9H).
[0193]

Синтез метил 2-(4-(4-(трет-бутил)фенокси)-2-хлорфенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-24)

89,5 мг метил 2-(4-(4-(трет-бутил)фенокси)-2-хлорфенил)оксиран-2- 20 карбоксилата, полученного в предыдущем пункте, растворяли в 1 мл DMF, к раствору добавляли 17,4 мг триазола и 23,0 мг триазола натрия и перемешивали при 50 °С в течение 3 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой три раза промывали водой и затем промывали насыщенным 25 соевым раствором. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (3 г силикагеля, гексан/этилацетат = 1/3) с получением 78,5 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход составил 75,4%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,00 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,38 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,82 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,92 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,79 (уш. с, 1H), 3,79 (с, 3H), 1,33 (с, 9H).

[0194]

<Пример синтеза 10. Синтез соединения I-80>

Синтез трет-бутил 2-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-80)

- 5 37,6 мг трет-бутил 2-(2-хлор-4-((4-хлорбензил)окси)фенил)-2-оксоацетата растворяли в 0,5 мл DMF, к раствору добавляли 11,3 мг триазола натрия и 8,9 мг триазола и перемешивали при 50 °С в течение 8 часов. После завершения реакции к смеси добавляли этилацетат и промывали органический слой водой и насыщенным солевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия.
- 10 Растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (3 г силикагеля, гексан/этилацетат = 1/3) с получением 36,5 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход составил 82,7%.

- ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,04 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,48 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,80 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 4,99 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,95 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,53 (с, 1H), 1,46 (с, 9H).
- 15

[0195]

<Пример синтеза 11. Синтез соединения I-47>

- 20 Синтез 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропановой кислоты

- 135 мг соединения (I-1), синтезированного в примере синтеза 5, растворяли в 1 мл метанола и к раствору добавляли 2 мл 2 моль/л водного раствора гидроксида натрия и перемешивали при комнатной температуре в течение 6,5 часа. После завершения реакции смесь доводили раствором 1 моль/л соляной кислоты до pH 3–4 и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и получали 115 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества путем сушки под вакуумом.
- 25
- 30

[0196]

Синтез изопропил 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-47)

49,9 мг 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропановой кислоты, полученной в предыдущем пункте, растворяли в 1 мл DMF и к раствору добавляли 58,7 мг карбоната цезия. К смеси добавляли 26,1 мг 2-йодпропана и перемешивали при 50 °С в течение 2 часов. К смеси добавляли 17,0 мг 2-йодпропана и дополнительно перемешивали при той же температуре в течение 3,5 часов. После завершения реакции к смеси добавляли этилацетат, промывали органический слой водой и насыщенным солевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (2,5 г силикагеля, гексан/этилацетат = 1/3) с получением 51,6 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход составил 93,4%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,02 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,39 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,98 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,80 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,10 (септ, J = 6,3 Гц, 1H), 5,01 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,94 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,74 (с, 1H), 1,26 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,23 (д, J = 6,3 Гц, 3H). [0197]

<Пример синтеза 12. Синтез соединения I-48>

Синтез циклопропилметил 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-48)

54,5 мг 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропановой кислоты, полученной в предыдущем пункте, растворяли в 1 мл DMF и к раствору добавляли 68,7 мг карбоната цезия. К смеси добавляли 16 мкл бромида циклопропилметила и перемешивали при 50 °С в течение 3 часов. К смеси добавляли 16 мкл бромида циклопропилметила и дополнительно перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. После завершения реакции к смеси добавляли этилацетат, промывали органический слой водой и насыщенным солевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (3 г силикагеля, гексан/этилацетат = 1/2) с получением 38,2 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход составил 61,6%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,02 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,41 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,98 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,81

(дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,96 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,03 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 1,17–1,08 (м, 1H), 0,58–0,53 (м, 1H), 0,31–0,24 (м, 1H).

[0198]

5 <Пример синтеза 13. Синтез соединения I-27>

Синтез 1-(2-хлор-4-(3,4-дихлорфенокси)фенил)этан-1-она

1,560 г 2-хлор-4-фторацетофенона растворяли в 16 мл DMF, к раствору добавляли 1,615 г 3,4-дихлорфенола и 1,510 г карбоната калия и перемешивали при 90 °С в течение 6 часов. После завершения реакции к смеси добавляли

10 толуол, промывали органический слой водой и насыщенным солевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (60 г силикагеля, гексан/этилацетат = 10/1) с получением 1,701 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 62,1%.

15 [0199]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(3,4-дихлорфенокси)фенил)-2-оксоацетата

1,70 г 1-(2-хлор-4-(3,4-дихлорфенокси)фенил)этан-1-она, синтезированного в предыдущем пункте, взвешивали в грушевидную колбу объемом 100 мл и добавляли 20 мл DMSO для растворения. К смеси добавляли

20 4,37 г йода и перемешивали в течение 0,5 часа на масляной бане при 100 °С.

После завершения реакции смесь охлаждали до 60 °С, добавляли 5,212 г карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часов. Смесь

охлаждали до 35 °С, добавляли 1,1 мл йодметана и перемешивали при 35 °С в течение 1,5 часов. После завершения реакции избыток йода гасили с помощью

25 насыщенного водного раствора сульфита натрия, добавляли толуол и фильтровали раствор с осадком через целит. Отфильтрованное твердое вещество декантировали с толуолом и добавляли в предыдущий раствор. Органический слой раствора отделяли и экстрагировали водный слой толуолом. Органические слои объединяли и промывали водой и насыщенным солевым раствором.

30 Органические слои сушили безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (60 г силикагеля, гексан/этилацетат = 10/1) с получением 1,175 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой жидкости. Выход составил 60,6%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,82 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,96 (дд, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H).

[0200]

- 5 Синтез метил 2-(2-хлор-4-(3,4-дихлорфенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-27)

0,813 г метил 2-(2-хлор-4-(3,4-дихлорфенокси)фенил)-2-оксоацетата, полученного в предыдущем пункте, растворяли в 4,5 мл DMF, к раствору добавляли 0,548 г йодида триметилсульфония (TMSOI) и 0,247 г соли триазола натрия при 0 °С и перемешивали в течение 30 минут с возвращением к комнатной температуре. Смесь помещали в баню при 50 °С и перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом.

Органический слой три раза промывали водой и затем промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (15 г силикагеля, гексан/этилацетат = 1/3) с получением 0,242 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход составил 24,2%.

- 20 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,01 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,43 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,13 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,89 (дд, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 6,83 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,93 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H).

[0201]

- 25 <Пример синтеза 14. Синтез соединения I-7>

Синтез 1-(4-хлорфенокси)-3-(трифторметокси)бензола

2,67 г бензола 3-трифторметоксифтора растворяли в 18 мл NMP, к раствору добавляли 2,39 г бензола 4-хлорйода, 6,55 г карбоната цезия, 0,205 г йодида меди и 0,401 г гидрохлорида диметилглицина (DMG) и перемешивали при 90 °С в течение 6 часов. После завершения реакции к смеси добавляли толуол и промывали органический слой водой и насыщенным соевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (75 г силикагеля,

гексан/этилацетат = 10/1), с получением 1,171 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 40,6%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,35–7,28 (м, 3H), 7,00–6,94 (м, 3H), 6,93–6,88 (м, 1H), 6,86–6,84 (м, 1H).

5 [0202]

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметокси)фенил)-2-оксоацетата

1,17 г 1-(4-хлорфенокси)-3-(трифторметокси)бензола, синтезированного в предыдущем пункте, взвешивали в грушевидную колбу объемом 100 мл и растворяли в 5,0 мл хлорида метилена. Раствор охлаждали до $-20\text{ }^\circ\text{C}$ и

10 добавляли 0,523 г хлорида алюминия. Кроме того, смесь охлаждали до $-40\text{ }^\circ\text{C}$ и добавляли по каплям раствор, полученный путем капельного добавления 0,487 г хлорида метилглиоксалиловой кислоты в 5 мл хлорида метилена в течение 9 минут. Смесь нагревали до $-5\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 часа. После завершения реакции к смеси добавляли лед + концентрированную соляную кислоту и экстрагировали

15 этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным солевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли и повторно растворяли остаток в 5,0 мл хлорида метилена. Смесь охлаждали до $-5\text{ }^\circ\text{C}$ и добавляли 0,548 г хлорида алюминия. К смеси по каплям добавляли раствор, в котором 0,499 г хлорида метилглиоксалиловой кислоты растворяли в 5 мл

20 хлорида метилена в течение 1 минуты. Смесь перемешивали в течение 2 часов в процессе нагревания до комнатной температуры. После завершения реакции к смеси добавляли лед + концентрированную соляную кислоту и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным солевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли и очищали

25 остаток посредством колоночной хроматографии (30 г силикагеля, гексан/этилацетат = 10/1), с получением 0,287 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 22,1%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,94 (д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,04 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,93–6,89 (м, 2H), 3,94 (с, 3H).

30 [0203]

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-7)

0,259 г метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметокси)фенил)-2-оксоацетата, полученного в предыдущем пункте, растворяли в 1,5 мл DMAc и к раствору добавляли 0,171 г TMSOI и 0,076 г триазола натрия и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и при 50 °С в течение 2 часов.

- 5 После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой три раза промывали водой и затем промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (9 г
10 силикагеля, гексан/этилацетат = 1/3) с получением 0,108 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход составил 34,2%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,06 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,45 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,98 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,98–6,93 (м, 1H), 6,77 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,01 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,76 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,70 (с, 1H),
15 3,79 (с, 3H).

[0204]

<Пример синтеза 15. Синтез соединения I-4>

Синтез 1-бром-4-(4-хлорфенокси)-2-цианобензола

- В азотной атмосфере 10,494 г 1-бром-2-циано-4-фторбензола и 0,337 г 4-
20 хлорфенола растворяли в 4,5 мл NMP, к раствору добавляли 0,420 г карбоната калия при комнатной температуре, нагревали до 100 °С, перемешивали в течение 23 часов и затем перемешивали при 160 °С в течение 1 часа. Далее реакцию останавливали путем добавления воды, экстрагировали смесь этилацетатом, промывали органический слой водой и насыщенным соевым
25 раствором и затем высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и очищали 0,845 г полученного неочищенного материала посредством колоночной хроматографии (20 г силикагеля, гексан/этилацетат = 19/1) с получением смеси, содержащей указанное в заголовке соединение в качестве основного продукта в виде 0,656 г бесцветного
30 масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,60 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,39–7,36 (м, 2H), 7,21 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,08 (дд, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 6,98–6,95 (м, 2H).

[0205]

Синтез метил 3-бром-2-(4-(4-хлорфенокси)-2-цианофенил)-2-
гидроксипропаноата

В азотной атмосфере 3 мл тетрагидрофуранового (ТНФ) раствора 0,195 г 1-бром-4-(4-хлорфенокси)-2-цианобензола, полученного в предыдущем пункте, охлаждали до 0 °С, добавляли 0,5 мл раствора ТНФ для $iPrMgCl \cdot LiCl$, нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 20 минут. Далее раствор охлаждали до 0 °С один раз, добавляли раствор ТНФ 0,08 мл метил 3-бромпирувата, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Далее к раствору добавляли 1N водный раствор соляной кислоты для остановки реакции, экстрагировали смесь этилацетатом, промывали органический слой насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным соевым раствором и затем высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и очищали 0,243 г полученного неочищенного материала посредством колоночной хроматографии (10,0 г силикагеля, гексан/этилацетат = 9/1) с получением 0,055 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. Выход составил 21,0%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,63 (уш. с, 1H), 7,50 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,36–7,34 (м, 3H), 7,26 (дд, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 4,12 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,72 (д, J = 11,6 Гц, 1H).

[0206]

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-цианофенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-4)

В азотной атмосфере 0,011 г триазола натрия добавляли к 2 мл раствора DMF 0,039 г гидрина брома и смесь нагревали до 40 °С, перемешивали в течение 1 часа и затем перемешивали при 50 °С в течение 2 часов. После охлаждения смеси до комнатной температуры к смеси добавляли 0,004 г триазола натрия, нагревали до 50 °С и перемешивали в течение 1 часа. Далее к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония для остановки реакции и экстрагировали хлороформом, а органический слой промывали насыщенным соевым раствором и затем высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и очищали 0,052 г полученного неочищенного материала посредством колоночной хроматографии (6,3 г силикагеля,

гексан/этилацетат = 1/1→1/4→0/1) с получением 0,005 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. Выход составил 10,4%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,08 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,57 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 7,36–7,34 (м, 3H), 7,29–7,25 (м, 1H), 6,98 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,04 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,78 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H).

[0207]

<Пример синтеза 16. Синтез соединения I-122>

Синтез 1-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил)этан-1-она

После добавления и растворения 825 мг 4-фтор-2-(трифторметил)ацетофенона и 7,2 мл DMF в грушевидной колбе объемом 25 мл к смеси добавляли 567 мг 4-хлорфенола и 663 мг карбоната калия и нагревали и перемешивали на масляной бане при 120 °С. Через 1,5 часа после начала реакции к смеси добавляли воду для остановки реакции и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 1,33 г указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости.

[0208]

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил)-2-оксоацетата

1,3257 г 1-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил)этан-1-она и 16 мл DMSO добавляли и растворяли в грушевидной колбе на 100 мл, к смеси добавляли 3,2500 г йода и нагревали и перемешивали на масляной бане при 100 °С. Через 0,5 часа после начала реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли 3,8714 г карбоната калия и снова нагревали и перемешивали на масляной бане при 100 °С. Через 0,5 часа реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 0,80 мл йодида метила и непрерывно перемешивали. Через 3,5 часа смесь нагревали и перемешивали на водяной бане при 35 °С. Через 1 час к смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия для остановки реакции, фильтровали, добавляли воду и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 1,3677 г коричневого жидкого неочищенного

продукта сложного кетозэфира. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (50 г силикагеля, гексан : этилацетат = 9 : 1) получали 840,2 мг указанного в заголовке соединения в виде оранжевого жидкого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,66 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,34 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,14 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H).

[0209]

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил)-2-гидроксипропаноата

840 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил)-2-оксоацетата и 12,2 мл THF добавляли в трехгорлую колбу на 50 мл и охлаждали до $-78\text{ }^\circ\text{C}$ на ацетоновой бане, в смесь по каплям добавляли 3,11 мл бромида метилмагния и непрерывно перемешивали. Через два часа после завершения капельного добавления к смеси добавляли 5 мл 1 N соляной кислоты, отделяли водный слой и отгоняли THF органического слоя. Водный слой дважды экстрагировали толуолом, объединяли с органическим слоем с отогнанным THF, однократно промывали водой и однократно промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания смеси безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 900 мг желтого жидкого неочищенного продукта сложного гидроксизэфира. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (30 г силикагеля, гексан : этилацетат = 4 : 1) получали 689 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого жидкого вещества. Выход составил 78,5%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,60 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,09 (дд, J = 8,8, 2,7 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,66 (с, 1H), 1,87 (с, 3H).

[0210]

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил)акрилата

После добавления и растворения 651 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил)-2-гидроксипропаноата и 13,0 мл толуола в грушевидной колбе на 50 мл к смеси добавляли 165 мг тосилата моногидрата и подключали к пробирке Дина-Старка для дегидрирования и нагревания с обратным холодильником. Через 1,5 часа добавляли насыщенный водный раствор

гидрокарбоната натрия и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 669 мг черной жидкой смеси. После добавления и растворения 8,7 мл толуола в грушевидную колбу на 50 мл к смеси добавляли 90 мкл концентрированной серной кислоты и подключали к пробирке Дина-Старка для дегидрирования и нагревания с обратным холодильником. Через 1 ч к смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт один раз промывали насыщенным соевым раствором.

10 После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 592 мг черной жидкой смеси. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (20 г силикагеля, гексан : этилацетат = 9 : 1) получали 689 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого жидкого вещества. Выход составил 94,4%.

15 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,35 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,28 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,60 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,76 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H).

[0211]

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил)оксиран-2-карбоксилата

20

После добавления и растворения 570,0 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил)акрилата (9) и 4,0 мл ацетонитрила в грушевидную колбу на 100 мл к смеси добавляли 452 мг карбоната калия, 452 мг карбамид-пероксид водорода и 4,0 мл метанола и перемешивали. Через 2 часа к смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия и 1N соляную кислоту и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт один раз промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 590 мг бесцветного жидкого неочищенного продукта оксирана. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (15 г силикагеля, гексан : этилацетат = 9 : 1) получали 459,5 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного жидкого вещества. Выход составил 77,2%.

25

30

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,58 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,26 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,64 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 3,05 (д, J = 6,2 Гц, 1H).

[0212]

- 5 Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-122)

После добавления и растворения 454,6 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил)оксиран-2-карбоксилата и 1,22 мл DMF в грушевидной колбе на 100 мл к смеси добавляли 26,0 мг карбоната натрия и нагревали и
10 перемешивали на масляной бане при 60 °С.

Через 2 часа к смеси добавляли 22,3 мг триазола натрия и непрерывно перемешивали. Через 1,5 часа к смеси добавляли 103,5 мг карбоната натрия и непрерывно перемешивали. Через 2 часа к смеси добавляли 55,8 мг триазола натрия и непрерывно перемешивали. Через 4 часа смесь три раза
15 экстрагировали насыщенным водным раствором хлорида аммония и толуолом. Экстракт два раза промывали водой и один раз промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 474 мг бесцветного жидкого неочищенного продукта азота. В результате очистки посредством колоночной хроматографии
20 (15 г силикагеля, гексан : этилацетат = 1 : 1 → хлороформ : этилацетат = 1 : 1) получали 314 мг указанного в заголовке соединения (I-122) в виде белого твердого вещества. Выход составил 58,2%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,11 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,06 (дд, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H),
25 6,98 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 5,08 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,70 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H), 3,80 (с, 3H).

[0213]

<Пример синтеза 17. Синтез соединения I-228>

Синтез 1-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)фенил)этан-1-она

30 После добавления и растворения 869 мг 2-бром-4-фторацетофенона и 7,2 мл DMF в грушевидной колбе объемом 25 мл к смеси добавляли 567 мг п-хлорфенола и 665 мг карбоната калия и нагревали и перемешивали на масляной бане при 120 °С. Через 2,5 часа после начала реакции к смеси добавляли воду

для остановки реакции и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором.

После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 1,33 г указанного в заголовке соединения в виде
5 коричневой жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,55 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,94 (дд, $J = 8,6, 2,4$ Гц, 1H), 2,64 (с, 3H).

[0214]

10 Синтез метил 2-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)фенил)-2-оксоацетата (6)

После добавления и растворения 1,33 г 1-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)фенил)этан-1-она и 16 мл DMSO в грушевидной колбе на 100 мл к смеси добавляли 3,25 г йода и нагревали и перемешивали на масляной бане при 100 °С. Через 0,5 часа после начала реакции реакционный раствор охлаждали до

15 комнатной температуры и затем добавляли 3,87 г карбоната калия и непрерывно перемешивали. Через 0,5 часа реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 0,80 мл йодида метила, нагревали на водяной бане при 35 °С и перемешивали. Через 1 час к смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия для остановки реакции, фильтровали,

20 добавляли воду и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором.

После высушивания смеси безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 1,49 г коричневого жидкого неочищенного продукта сложного кетоэфира. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (50 г силикагеля, гексан : этилацетат = 9 : 1) получали 1,05 г указанного в заголовке соединения в виде оранжевого жидкого вещества. Выход составил 71,2%.

25 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,82 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,35 (тд, $J = 7,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,25 (тд, $J = 7,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,89 (дд, $J = 8,7, 2,4$ Гц, 1H), 3,95 (с,
30 3H).

[0215]

Синтез метил 2-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)фенил)-2-гидроксипропаноата

После добавления 1,0149 г метил 2-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)фенил)-2-оксоацетата и 14,3 мл ТНФ в трехгорлую колбу на 50 мл и охлаждения до -78 °С на ацетоновой бане в смесь по каплям добавляли 3,64 мл бромида метилмагния и непрерывно перемешивали. Через два часа после завершения капельного добавления к смеси добавляли 5 мл 2N соляной кислоты, отделяли водный слой и отгоняли ТНФ органического слоя. Водный слой дважды экстрагировали толуолом, объединяли с органическим слоем с отогнанным ТНФ, однократно промывали водой и однократно промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания смеси безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 1,04 г желтого жидкого неочищенного продукта сложного гидроксиэфира. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (35 г силикагеля, гексан : этилацетат = 4 : 1) получали 718,7 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного жидкого вещества. Выход составил 67,9%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,55 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,19 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,94 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,70 (с, 1H), 1,85 (с, 3H).

[0216]

Синтез метил 2-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)фенил)акрилата

После добавления и растворения 701 мг метил 2-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)фенил)-2-гидроксипропаноата (8) и 13,6 мл толуола в грушевидной колбе на 50 мл к смеси добавляли 174 мг тосилата моногидрата и подключали к пробирке Дина-Старка для дегидрирования и нагревания с обратным холодильником. Через 1,5 часа добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт один раз промывали водой и один раз промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 656 мг черного жидкого неочищенного продукта ненасыщенного сложного эфира. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (20 г силикагеля, гексан : этилацетат = 9 : 1) получали 634 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого жидкого вещества. Выход составил 94,4%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,34 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,21 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,93 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,51 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,77 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H).

[0217]

5 Синтез метил 2-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)фенил)оксиран-2-карбоксилата

После добавления и растворения 596,0 мг метил 2-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)фенил)акрилата и 3,88 мл ацетонитрила в грушевидной колбе на 100 мл к смеси добавляли 666 мг карбоната калия, 441 мг карбамид-пероксид водорода и 3,88 мл метанола и перемешивали. Через 2 часа к смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия и 2N соляную кислоту и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт один раз промывали водой и один раз промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 465 мг бесцветного жидкого неочищенного продукта оксирана. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (15 г силикагеля, гексан : этилацетат = 9 : 1) получали 439 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного жидкого вещества. Выход составил 70,6%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,38 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,18 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,94 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,62 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 3,01 (д, J = 6,3 Гц, 1H).

[0218]

Синтез метил 2-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-228)

После добавления и растворения 455 мг метил 2-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)фенил)оксиран-2-карбоксилата и 1,22 мл DMF в грушевидной колбе на 100 мл к смеси добавляли 22,3 мг триазола натрия и нагревали и перемешивали на масляной бане при 60 °C. Через 1,5 часа смесь три раза экстрагировали насыщенным водным раствором хлорида аммония и толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 474 мг бесцветного жидкого неочищенного продукта азола. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (12 г силикагеля, хлороформ : этилацетат = 1 : 1) получали 292 мг указанного в

заголовке соединения (I-228) в виде белого твердого вещества. Выход составил 57,2%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,97 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,18 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,85 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,86 (с, 1H), 3,80 (с, 3H).

[0219]

<Пример синтеза 18. Синтез соединения I-334>

Синтез 1-(4-хлорфенокси)-3-фторбензола

После добавления и растворения 674 мг м-фторфенола, 954,0 мг бензола п-хлорйода (3) и 6,0 мл NMP в грушевидной колбе объемом 25 мл к смеси добавляли 76,5 мг йодида меди и 2,61 г карбоната цезия и нагревали и перемешивали на масляной бане при 160 °С. Через 4,5 часа после начала реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония для остановки реакции и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 1,39 г черного жидкого неочищенного продукта диарилового эфира. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (70 г силикагеля, гексан) получали 355 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход составил 39,8%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,32 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,28 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,81 (тдд, J = 8,3, 2,4, 0,8 Гц, 1H), 6,76 (дд, J = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,69 (тд, J = 10,1, 2,4 Гц, 1H).

[0220]

25 Синтез 1-(4-(4-хлорфенокси)-2-фторфенил)этан-1-она

После добавления и растворения 111 мг 1-(4-хлорфенокси)-3-фторбензола и 0,5 мл дихлорметана в грушевидной колбе на 10 мл к смеси добавляли 42 мкл ацетилхлорида и 80,6 мг хлорида алюминия и перемешивали. Через 1,5 часа после начала реакции к смеси добавляли 2N соляную кислоту для остановки реакции и три раза экстрагировали дихлорметаном. Получили 129 мг бесцветного жидкого неочищенного продукта феноксикетона. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (6,5 г силикагеля, гексан :

этилацетат = 19 : 1) получали 97,7 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного жидкого вещества. Выход составил 86,7%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,89 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,03 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,79 (дд, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 6,66 (дд, J = 12,3, 2,3 Гц, 1H), 2,61 (д, J = 5,1 Гц, 3H).

[0221]

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-фторфенил)-2-оксоацетата

289 мг 1-(4-(4-хлорфенокси)-2-фторфенил)этан-1-она и 4,4 мл DMSO добавляли и растворяли в грушевидной колбе на 50 мл, к смеси добавляли 888 мг йода и нагревали и перемешивали на масляной бане при 100 °С. Через 0,5 часа после начала реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 1,0597 г карбоната калия и снова нагревали и перемешивали на масляной бане при 100 °С. Через 0,5 часа реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 218 мкл йодида метила и нагревали на водяной бане при 35 °С и перемешивали. Через 1 час к смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия для остановки реакции, фильтровали, добавляли воду и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 266,7 мг желтого жидкого неочищенного продукта сложного кетозэфира. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (13 г силикагеля, гексан : этилацетат = 9 : 1) получали 176,3 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого жидкого вещества. Выход составил 52,3%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,92 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,04 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,85 (ддд, J = 8,7, 2,3, 0,6 Гц, 1H), 6,65 (дд, J = 12,1, 2,3 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H).

[0222]

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-фторфенил)-2-гидроксипропаноата

После добавления 176 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-фторфенил)-2-оксоацетата и 3,0 мл THF в трехгорлую колбу на 25 мл и охлаждали до -78 °С на ацетоновой бане в смесь по каплям добавляли 0,76 мл MeMgBr и непрерывно перемешивали. Через 1,5 часа после завершения капельного добавления в смесь

по каплям добавляли 2N соляную кислоту и три раза экстрагировали этилацетатом. Экстракт один раз промывали водой и один раз промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 184 мг желтого жидкого неочищенного продукта сложного гидроксиэфира. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (30 г силикагеля, гексан : этилацетат = 4 : 1) получали 119,4 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного жидкого вещества. Выход составил 64,4%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,47 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,98 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,76 (ддд, J = 8,7, 2,5, 0,9 Гц, 1H), 6,66 (дд, J = 12,4, 2,5 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,70 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 2,04 (с, 3H).

[0223]

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-фторфенил)акрилата

После добавления и растворения 119 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-фторфенил)-2-гидроксипропаноата и 2,8 мл толуола в грушевидной колбе на 50 мл к смеси добавляли 35,4 мг тосилата моногидрата и подключали к пробирке Дина-Старка для дегидрирования и нагревания с обратным холодильником. Через 1,25 часа добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт один раз промывали водой и один раз промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 109,7 мг указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,34 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,23 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,76 (ддд, J = 8, 4, 2,4, 0,7 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 11,1, 2,4 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,87 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H).

[0224]

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(фторфенил)оксиран-2-карбоксилата

После добавления и растворения 110 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(фторфенил)акрилата и 0,92 мл ацетонитрила в грушевидной колбе на 100 мл к смеси добавляли 158 мг карбоната калия, 104 мг карбамид-пероксида водорода и 0,92 мл метанола и перемешивали. Через 2 часа к смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт

один раз промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 124 мг желтого жидкого неочищенного продукта оксирана. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (6 г силикагеля, гексан : этилацетат = 9 : 1) получали 68,3 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного жидкого вещества. Выход составил 54,4%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,34 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,76 (ддд, J = 8,4, 2,4, 0,8 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 10,9, 2,4 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,51 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 3,05 (д, J = 6,4 Гц, 1H).
[0225]

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-334)

После добавления и растворения 68,3 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-фторфенил)оксиран-2-карбоксилата и 0,63 мл DMF в грушевидной колбе на 50 мл к смеси добавляли 24,1 мг триазола натрия и нагревали и перемешивали на масляной бане при 50 °С. Через 1 час к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 46,9 мг бесцветного жидкого неочищенного продукта азола. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (2,5 г силикагеля, хлороформ : этилацетат = 1 : 1) получали 25,4 мг указанного в заголовке соединения (I-334) в виде белого твердого вещества. Выход составил 30,6%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,13 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,47 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,98 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,74 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,68 (дд, J = 12,7, 2,5 Гц, 1H), 5,11 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,74 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,61 (с, 1H), 3,82 (с, 3H).
[0226]

<Пример синтеза 19. Синтез соединения I-2>

Синтез 1-(4-хлорфенокси)-3-метилбензола

После добавления и растворения 541 мг м-крезола и 7,5 мл DMF в грушевидной колбе объемом 25 мл к смеси добавляли 1,79 г бензола п-хлорйода, 3,26 г карбоната цезия и 95,6 мг йодида меди (I) и нагревали и перемешивали на масляной бане при 90 °С. Через 6 часов после начала реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония для остановки реакции и три 5
раза экстрагировали гексаном. Экстракт два раза промывали водой и один раз промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 1,61 г коричневого жидкого неочищенного продукта диарилового эфира. В результате 10
очистки посредством колоночной хроматографии (50 г силикагеля, гексан) получали 314,4 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход составил 28,7%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,28 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,22 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,94–6,90 (м, 3H), 6,82–6,78 (м, 2H), 2,33 (с, 3H).

15 [0227]

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метилфенил)-2-оксоацетата

После добавления и растворения 314 мг 1-(4-хлорфенокси)-3-метилбензола и 1,44 мл дихлорметана в грушевидной колбе на 50 мл к смеси добавляли 158 мкл метил хлорглюксалата и 231 мг хлорида алюминия и 20
перемешивали. Через 1 час после начала реакции к смеси добавляли воду для остановки реакции и три раза экстрагировали хлороформом. Получали 436 мг бесцветного жидкого неочищенного продукта сложного кетозэфира. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (6,5 г силикагеля, гексан : 25
этилацетат = 9 : 1) получали 323 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход составил 73,7%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,88 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,00 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,85–6,81 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,34 (с, 3H).

[0228]

30 Синтез метил-2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метилфенил)акрилата

После добавления 53,7 мг 55% гидрида натрия и 1,8 мл DMSO в грушевидную колбу на 25 мл и охлаждения на ледяной бане к смеси добавляли 492 мг бромид метилтрифенилфосфония (МТРВ), нагревали до комнатной

температуры и перемешивали. Через 30 минут в смесь по каплям добавляли раствор DMSO (0,5 мл) 323 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метилфенил)-2-оксоацетата и непрерывно перемешивали. Через 1 час к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 636 мг оранжевого неочищенного твердого продукта ненасыщенного сложного эфира. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (30 г силикагеля, гексан : этилацетат = 9 : 1) получали 240 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного жидкого вещества. Выход составил 74,7%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,31–7,20 (м, 2H), 6,89–6,93 (м, 2H), 6,90 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,68 (с, 1H), 6,30 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 5,77 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,30 (с, 3H).

15 [0229]

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метилфенил)оксиран-2-карбоксилата

После добавления 239,7 мг метил-2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метилфенил)акрилата, 1,98 мл ацетонитрила и 1,98 мл метанола в грушевидную колбу на 100 мл и охлаждения на ледяной бане к смеси добавляли 110 мг карбоната калия и 232 мг карбамид-пероксида водорода, нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 22 часа к смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт один раз промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 179 мг указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости.

[0230]

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метилфенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-2)

30 После добавления и растворения 179 мг неочищенного метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метилфенил)оксиран-2-карбоксилата и 2,25 мл DMF в грушевидной колбе на 100 мл к смеси добавляли 38,8 мг триазола и 51,5 мг триазола натрия и нагревали и перемешивали на масляной бане при 50 °С. Через

2,5 часа к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и три
 раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз
 промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта
 безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 212 мг
 5 бесцветного жидкого неочищенного продукта азола. В результате очистки
 посредством колоночной хроматографии (10 г силикагеля, хлороформ :
 этилацетат = 1 : 1) получали 25,4 мг указанного в заголовке соединения (I-2) в
 виде белого твердого вещества. Выход 2 процессов составил 23,8%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,06 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,33–7,27 (м, 3H),
 10 6,94–6,88 (м, 3H), 6,66 (с, 1H), 5,01 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,85 (д, J = 14,1 Гц, 1H),
 4,42 (с, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

[0231]

<Пример синтеза 20. Синтез соединения I-3>

Синтез 1-(4-хлорфенокси)-3-метоксибензола

15 После добавления и растворения 621 мг м-метоксифенола и 7,5 мл DMF
 в грушевидной колбе объемом 25 мл к смеси добавляли 1,7888 г бензола п-
 хлорйода, 3,27 г карбоната цезия, 95,6 мг йодида меди (I) и нагревали и
 перемешивали на масляной бане при 90 °С. Через 6 часов после начала реакции
 к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония для
 20 остановки реакции и три раза экстрагировали гексаном. Экстракт два раза
 промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором.
 После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли
 растворитель с получением 1,58 г коричневого жидкого неочищенного продукта
 диарилового эфира. В результате очистки посредством колоночной
 25 хроматографии (50 г силикагеля, гексан) получали 303 мг указанного в
 заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход составил 25,8%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,29 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,23 (т, J = 8,3 Гц,
 1H), 6,95 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,67 (ддд, J = 8,3, 2,4, 0,8 Гц, 1H), 6,59–6,54 (м, 2H),
 3,78 (с, 3H).

30 [0232]

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метилфенил)-2-оксоацетата

После добавления и растворения 303 мг 1-(4-хлорфенокси)-3-
 метоксибензола и 1,29 мл дихлорметана в грушевидной колбе на 50 мл к смеси

добавляли 142 мкл метил хлорглюксалата и 231 мг хлорида алюминия и перемешивали. Через 1 час после начала реакции к смеси добавляли воду для остановки реакции и три раза экстрагировали хлороформом. Получали 424 мг бесцветного жидкого неочищенного продукта сложного кетоэфира. В результате
 5 очистки посредством колоночной хроматографии (21 г силикагеля, гексан : этилацетат = 7 : 1) получали 206 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного жидкого вещества. Выход составил 49,8%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,98 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,02 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,76 (дд, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,27 (д, J = 2,3 Гц, 1H),
 10 3,78 (с, 3H), 3,70 (с, 3H).
 [0233]

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метоксифенил)акрилата

После добавления 32,8 мг 55% гидроксида натрия и 1,1 мл DMSO в грушевидную колбу на 10 мл и охлаждения на ледяной бане к смеси добавляли
 15 299 мг МТРВ, нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 30 минут в смесь по каплям добавляли раствор DMSO (0,3 мл) 206 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метоксифенил)-2-оксоацетата и непрерывно перемешивали. Через 1 час к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и
 20 один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 411 мг коричневого твердого неочищенного продукта ненасыщенного сложного эфира. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (20 г силикагеля, гексан : этилацетат = 7 : 1) получали 139 мг указанного в заголовке
 25 соединения в виде бесцветного жидкого вещества. Выход составил 68,1%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,30–7,24 (м, 3H), 6,92 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,69 (дд, J = 8, 5, 2,5 Гц, 1H), 6,40 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,28 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,87 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,62 (с, 3H).

[0234]

30 Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метоксифенил)оксиран-2-карбоксилата

После добавления 139,4 мг 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метоксифенил)акрилата, 1,09 мл ацетонитрила и 1,09 мл метанола в грушевидную колбу на 50 мл и охлаждения на ледяной бане к смеси добавляли

60,9 мг карбоната калия и 128 мг карбамид-пероксида водорода, нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 22 часа к смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфата натрия и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт один раз промывали водой и один раз промывали

5 насыщенный солевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 104 мг указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости.

[0235]

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метоксифенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-

10 триазол-1-ил)пропаноата (I-3)

После добавления и растворения 104 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метилфенил)оксиран-2-карбоксилата и 1,24 мл DMF в грушевидной колбе на 100 мл к смеси добавляли 21,5 мг триазола и 28,3 мг триазола натрия и нагревали и перемешивали на масляной бане при 50 °С. Через 2,5 часа к смеси

15 добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 119 мг бесцветного жидкого неочищенного продукта азота. В результате очистки

20 посредством колоночной хроматографии (10 г силикагеля, хлороформ : этилацетат = 1 : 1) получали 101 мг указанного в заголовке соединения (I-3) в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход 2 процессов составил 59,8%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,07 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,35 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,92 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,64 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H),

25 6,37 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 5,00 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,84 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,40 (с, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,56 (с, 3H).

[0236]

<Пример синтеза 21. Синтез соединения I-19>

Синтез 1-(2-хлор-4-(2-хлорфенокси)фенил)этан-1-она

30 После добавления и растворения 692 мг 2-хлор-4-фторацетофенона и 7,2 мл DMF в грушевидной колбе объемом 25 мл, к смеси добавляли 568 мг 2-хлорфенола и 664 мг карбоната калия и нагревали и перемешивали на масляной бане при 120 °С. Через 1,5 часа после начала реакции к смеси добавляли воду

для остановки реакции и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором.

После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 1,1159 г указанного в заголовке соединения в виде

5 коричневой жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,65 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J = 8,0$, 1,6 Гц, 1H), 7,32 (тд, $J = 7,5$, 1,6 Гц, 1H), 7,22 (тд, $J = 7,5$, 1,6 Гц, 1H), 7,12 (дд, $J = 8,0$, 1,6 Гц, 1H), 6,93 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,83 (дд, $J = 8,7$, 2,4 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H).

10 [0237]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(2-хлорфенокси)фенил)-2-оксоацетата

После добавления и растворения 1,12 г 1-(2-хлор-4-(2-хлорфенокси)фенил)этан-1-она и 16 мл DMSO в грушевидной колбе на 100 мл, к смеси добавляли 3,25 г йода и нагревали и перемешивали на масляной бане при

15 100 °С. Через 0,5 часа после начала реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 3,87 г карбоната калия и снова нагревали и перемешивали на масляной бане при 100 °С. Через 0,5 часа реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 0,80 мл йодида метила, нагревали на водяной бане при 35 °С и перемешивали.

20 Через 1 час к смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия для остановки реакции, фильтровали, добавляли воду и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 946 мг коричневого

25 жидкого неочищенного продукта сложного кетозфира. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (45 г силикагеля, гексан : этилацетат = 9 : 1) получали 474,9 мг указанного в заголовке соединения в виде оранжевой жидкости. Выход 2 процессов составил 36,5%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,82 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J = 8,0$, 1,6 Гц, 1H), 7,35 (тд, $J = 7,9$, 1,6 Гц, 1H), 7,25 (тд, $J = 7,9$, 1,6 Гц, 1H), 7,16 (дд, $J = 8,0$, 1,6 Гц, 1H), 6,92 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,89 (дд, $J = 8,7$, 2,4 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H).

[0238]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(2-хлорфенокси)фенил)оксиран-2-карбоксилата

После добавления 26,9 мг 55% гидрида натрия, 1,0 мл DMSO и 133 мг йодида триметилсульфоксония в грушевидную колбу на 25 мл и перемешивания на ледяной бане к смеси добавляли 1,5 мл раствора метил 2-(2-хлор-4-(2-хлорфенокси)фенил)-2-оксоацетата в DMSO и непрерывно перемешивали при комнатной температуре. Через 1,5 часа к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония для остановки реакции и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 208 мг коричневого жидкого неочищенного продукта оксирана. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (10 г силикагеля, гексан : этилацетат = 9 : 1) получали 59,2 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного жидкого вещества. Выход составил 34,5%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,49 (дд, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,29 (тд, $J = 7,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,18 (тд, $J = 7,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,84 (дд, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,51 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,05 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H).
[0239]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(2-хлорфенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-19)

После добавления и растворения 59,2 мг метил 2-(2-хлор-4-(2-хлорфенокси)фенил)оксиран-2-карбоксилата и 0,70 мл DMF в грушевидной колбе на 100 мл к смеси добавляли 12,8 мг триазола и 16,0 мг триазола натрия и нагревали и перемешивали на масляной бане при 50 °С. Через 2 часа масляную баню нагревали до 60 °С и непрерывно перемешивали. Через 1 час к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт один раз промывали водой и один раз промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 64,3 мг бесцветного жидкого неочищенного продукта азола. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (3 г силикагеля, хлороформ :

этилацетат = 1 : 1) получали 59,0 мг указанного в заголовке соединения (I-19) в виде белого твердого вещества. Выход составил 82,8%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,00 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,48 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,29 (тд, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,77 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,92 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,83 (с, 1H), 3,79 (с, 3H).

[0240]

<Пример синтеза 22. Синтез соединения I-20>

10 Синтез 1-(2-хлор-4-(3-хлорфеноксифенил)этан-1-она

После добавления и растворения 691 мг 2-хлор-4-фторацетофенона и 7,2 мл DMF в грушевидной колбе объемом 25 мл, к смеси добавляли 568 мг 3-хлорфенола и 665 мг карбоната калия и нагревали и перемешивали на масляной бане при 120 °С. Через 1,5 часа после начала реакции к смеси добавляли воду для остановки реакции и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 1,18 г указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости.

20 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,65 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,33 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,20 (ддд, J = 8,1, 2,2, 1,0 Гц, 1H), 7,06 (т, J = 2,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,95 (ддд, J = 8,1, 2,2, 1,0 Гц, 1H), 6,92 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H).
[0241]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(3-хлорфеноксифенил)-2-оксоацетата

25 После добавления и растворения 1,18 г 1-(2-хлор-4-(3-хлорфеноксифенил)этан-1-она и 16 мл DMSO в грушевидной колбе на 100 мл к смеси добавляли 3,25 г йода и нагревали и перемешивали на масляной бане при 100 °С. Через 0,5 часа после начала реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 3,87 г карбоната калия и снова нагревали и перемешивали на масляной бане при 100 °С. Через 0,5 часа реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 0,80 мл йодида метила, нагревали на водяной бане при 35 °С и перемешивали. Через 1 час к смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия

для остановки реакции, фильтровали, добавляли воду и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 1,13 г коричневого жидкого неочищенного продукта сложного кетозфира. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (45 г силикагеля, гексан : 5 этилацетат = 9 : 1) получали 427,6 г указанного в заголовке соединения в виде оранжевого жидкого вещества. Выход составил 32,8%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,83 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,36 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,24 (ддд, J = 8,1, 2,0, 0,9 Гц, 1H), 7,11 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,01–6,95 (м, 3H), 3,96 (с, 3H).

[0242]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(3-хлорфенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-20)

15 После добавления и растворения 261 мг метил 2-(2-хлор-4-(3-хлорфенокси)фенил)-2-оксоацетата и 1,20 мл DMAc в грушевидной колбе на 50 мл к смеси добавляли 95,5 мг триазола натрия и 212,5 мг йодида триметилсульфония и нагревали и перемешивали на масляной бане при 50 °C. Через 2,5 часа к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония для остановки реакции и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт 20 один раз промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 331 мг оранжевого жидкого неочищенного продукта азота. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (14 г силикагеля, хлороформ : этилацетат = 1 : 1) получали 146,9 мг указанного в 25 заголовке соединения (I-20) в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 44,9%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,01 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,43 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,30 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,16 (ддд, J = 8,2, 2,3, 0,9 Гц, 1H), 7,03 (т, J = 2,3 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,91 (ддд, J = 8,2, 2,3, 0,9 Гц, 1H), 6,85 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,93 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,85 (с, 1H), 3,80 (с, 3H).

[0243]

<Пример синтеза 23. Синтез соединения I-6>

Синтез 1-хлор-2-(4-хлорфенокси)бензола

После добавления и растворения 1,20 г бензола п-йодхлора, 965 мл о-хлорфенола и 10,0 мл DMF в грушевидной колбе объемом 25 мл, к смеси
 5 добавляли 3,26 г карбоната цезия, 95,7 мг йодида меди (I) и 210 мг гидрохлорида N,N-диметилглицина и нагревали и перемешивали на масляной бане при 90 °С. Через 1 час после начала реакции масляную баню нагревали до 135 °С. Через 5 часов масляную баню возвращали к комнатной температуре и два раза промывали водой на короткой колонке. После высушивания смеси безводным
 10 сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 674 мг коричневого жидкого неочищенного продукта диарилового эфира. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (20 г силикагеля, гексан) получали 392,4 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход составил 32,7%.

15 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,47 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,24 (тд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,12 (тд, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 9,0 Гц, 2H).

[0244]

Синтез метил 2-(3-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)-2-оксоацетата

20 После добавления и растворения 392 мг 1-хлор-2-(4-хлорфенокси)бензола и 1,64 мл дихлорметана в грушевидной колбе на 100 мл к смеси добавляли 181 мкл метил хлорглюксилата и 266 мг хлорида алюминия и перемешивали. Через 1,5 часа после начала реакции к смеси добавляли 2N соляную кислоту для остановки реакции и три раза экстрагировали хлоридом
 25 метилена. После высушивания смеси безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 534 мг бесцветного жидкого неочищенного продукта сложного кетозфира. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (21 г силикагеля, гексан : этилацетат = 9 : 1) получали 460,8 мг
 30 указанного в заголовке соединения в виде бесцветного жидкого вещества. Выход составил 86,4%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,19 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,02 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,90 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H).

[0245]

Синтез метил 2-(3-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)оксиран-2-карбоксилата

После добавления и растворения 461 мг метил 2-(3-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)-2-оксоацетата и 2,1 мл DMAС в грушевидной колбе на 5 100 мл к смеси добавляли 558 мг карбоната цезия и 295 мг бромида триметилсульфоксония и перемешивали. Через 2 часа смесь нагревали на масляной бане при 50 °С. Через 1 час к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония для остановки реакции и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали 10 насыщенным солевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 474,7 мг желтого жидкого неочищенного продукта оксирана. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан : этилацетат = 9 : 1®7 : 3) получали 75,2 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветной 15 жидкости. Выход составил 15,6%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,64 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,95 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,45 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 2,96 (д, J = 6,3 Гц, 1H).

[0246]

20 Синтез метил 2-(3-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-6)

После добавления и растворения 75,2 мг метил 2-(3-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)оксиран-2-карбоксилата и 0,70 мл DMF в грушевидной колбе на 50 мл к смеси добавляли 15,7 мг триазола и 20,6 мг триазола натрия и 25 нагревали и перемешивали на масляной бане при 60 °С. Через 1 час к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт один раз промывали водой и один раз промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 65,8 мг 30 бесцветного жидкого неочищенного продукта азола. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (3 г силикагеля, хлороформ : этилацетат = 1 : 1) получали 55,2 мг указанного в заголовке соединения (I-6) в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 61,0%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,17 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,80 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J = 8,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,97 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 5,01 (д, $J = 14,0$ Гц, 1H), 4,42 (д, $J = 14,0$ Гц, 1H), 4,40 (с, 1H), 3,85 (с, 3H).

5 [0247]

<Пример синтеза 24. Синтез соединения Па-1>

Синтез 2-бром-1-хлор-4-(4-хлорфенокси)бензола

После добавления и растворения 1,05 г 2-бром-1-фторбензола и 9,0 мл NMP в грушевидной колбе объемом 25 мл к смеси добавляли 706 мг 4-хлорфенола и 829 мг карбоната калия и нагревали и перемешивали на масляной бане при 160 °C. Через 6,5 часа после начала реакции к смеси добавляли воду для остановки реакции и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия получали 1,93 г коричневого жидкого неочищенного продукта бромида арила. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (55 г силикагеля, гексан) получали 903 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход составил 56,8%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,39 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,89 (дд, $J = 8,8, 2,8$ Гц, 1H).

[0248]

Синтез метил 2-(2-хлор-5-(4-хлорфенокси)фенил)-2-оксоацетата

После добавления и растворения 897 мг 2-бром-1-хлор-4-(4-хлорфенокси)бензола, 402 мг диметилосалата и 14,1 мл тетрагидрофурана в грушевидной колбе объемом 25 мл смесь охлаждали до -78 °C на бане с сухим льдом и ацетоном, добавляли 1,16 мл н-бутиллития и перемешивали. Через 1 час после начала реакции к смеси добавляли 2N соляную кислоту для остановки реакции и три раза экстрагировали хлороформом. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 1,11 г бесцветного жидкого неочищенного продукта сложного кетозфира. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан : этилацетат = 92 : 8 → 71 : 29) получали 625 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход составил 68,1%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,40 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,33 (д, J = 3,0, Гц, 1H), 7,15 (дд, J = 8,8, 3,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H).

[0249]

5 Синтез метил 2-(2-хлор-5-(4-хлорфенокси)фенил)оксиран-2-карбоксилата

После добавления и растворения 621 мг метил 2-(2-хлор-5-(4-хлорфенокси)фенил)-2-оксоацетата и 2,86 мл дихлорметана в грушевидной колбе объемом 25 мл к смеси добавляли 398 мг бромид триметилсульфония и 100 мг гидрида натрия и перемешивали. Через 1 час к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония для остановки реакции и три раза экстрагировали дихлорметаном. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 716 мг желтого жидкого неочищенного продукта оксирана. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан : этилацетат = 97 : 3 \rightarrow 76 : 24) получали 243 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход составил 37,5%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,33 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,09 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 6,97–6,92 (м, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,61 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 2,99 (д, J = 6,3 Гц, 1H).

20 [0250]

Синтез метил 2-(2-хлор-5-(4-хлорфенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата

После добавления и растворения 223 мг метил 2-(2-хлор-5-(4-хлорфенокси)фенил)оксиран-2-карбоксилата и 2,63 мл DMF в грушевидной колбе на 100 мл к смеси добавляли 45,7 мг триазола и 60,3 мг триазола натрия и нагревали и перемешивали на масляной бане при 60 °С. Через 2 часа к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 267 мг бесцветного жидкого неочищенного продукта азола. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (8 г силикагеля, хлороформ :

этилацетат = 1 : 1) получали 205 мг указанного в заголовке соединения (II-1) в виде белого твердого вещества. Выход составил 76,3%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,92 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,32 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,07 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 6,88 (дд, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H),
5 6,80 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 4,99 (с, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,94 (с, 1H), 3,80 (с, 3H).

[0251]

<Пример синтеза 25. Синтез соединения I-26>

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-фторфенокси)фенил)-2-оксоацетата

После добавления и растворения 0,54 мл 2-хлор-4-фторацетофенона и
10 7,2 мл дегидрированного DMF в грушевидной колбе объемом 25 мл к смеси добавляли 0,448 г п-фторфенола (1) и 0,663 г карбоната калия и нагревали и перемешивали на масляной бане при 120 °С. Через 1,5 часа после начала реакции к смеси добавляли воду для остановки реакции и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт два раза промывали водой и один раз
15 промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли с получением неочищенного продукта, в основном диарилового эфира. После добавления и растворения неочищенного в основном диарилового эфира и 16 мл дегидратированного DMSO в грушевидной колбе на 100 мл к смеси добавляли
20 3,25 г йода и нагревали и перемешивали на масляной бане при 100 °С. Через 0,5 часа после начала реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 3,87 г карбоната калия и снова нагревали и перемешивали на масляной бане при 100 °С. Через 0,5 часа реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 0,80 мл йодида
25 метила, нагревали на водяной бане при 35 °С и перемешивали. Через 0,5 часа к смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия для остановки реакции, фильтровали, добавляли воду и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия
30 отгоняли растворитель с получением 1,14 г коричневого жидкого неочищенного продукта — в основном сложного кетозэфира (4). В результате очистки посредством колоночной хроматографии (50 г силикагеля, гексан :

этилацетат = 9 : 1) получали 0,506 г указанного в заголовке соединения в виде желтого жидкого вещества. Выход 2 процессов составил 41%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,81 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,16–7,04 (м, 4H), 6,95–6,91 (м, 2H), 3,95 (с, 3H).

5 [0252]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-фторфенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-26)

В аргонной атмосфере добавляли и растворяли 0,506 г метил 2-(2-хлор-4-(4-фторфенокси)фенил)-2-оксоацетата и 3,0 мл дегидратированного DMAc в грушевидной колбе на 50 мл и к смеси добавляли 0,189 г t-BuONa и 0,302 мг бромид триметилсульфоксония и перемешивали при комнатной температуре. Через 0,5 часа к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония для остановки реакции и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 0,239 г желтого жидкого неочищенного продукта. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (10 г силикагель сіса, гексан : этилацетат = 9 : 1) получали 0,054 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Смесь добавляли к 0,47 мл дегидратированного DMF, растворяли в грушевидной колбе на 50 мл и к ней добавляли 0,011 г триазола и 0,015 г триазола натрия и нагревали и перемешивали на масляной бане при 60 °C. Через 2,0 часа к смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и три раза экстрагировали толуолом. Смесь три раза отмывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 0,077 г бесцветного жидкого неочищенного продукта — в основном азола. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (10 г силикагеля, хлороформ : этилацетат = 1 : 1) получали 0,022 г указанного в заголовке соединения (I-26) в виде белого жидкого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,00 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,38 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,08 (т, J = 9,2 Гц, 2H), 7,00 (дд, J = 9,2, 4,5 Гц, 2H), 6,94 (д, J = 2,5 Гц, 1H),

6,78 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,93 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 3,78 (с, 3H).

[0253]

<Пример синтеза 26. Синтез соединения I-25>

5 Синтез 1-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфенил)этан-1-она

После добавления и растворения 691 мг 2-хлор-4-фторацетофенона и 7,2 мл дегидратированного DMF в грушевидной колбе объемом 25 мл к смеси добавляли 767 мг п-бромфенола и 666 мг карбоната калия и нагревали и перемешивали на масляной бане при 120 °С. Через 1,5 часа после начала
10 реакции к смеси добавляли 10 мл воды для остановки реакции и экстрагировали толуолом. Органический слой отдельно промывали водой и насыщенным солевым раствором и затем высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли с получением 1,330 мг указанного в заголовке
соединения в виде неочищенного продукта — коричневой жидкости.

15 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,65 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 2,4, Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,90 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H).

[0254]

Синтез метил 2-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфенил)-2-оксоацетата

20 1,330 мг 1-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфенил)этан-1-она и 16 мл дегидратированного DMSO добавляли и растворяли в грушевидной колбе на 100 мл, к смеси добавляли 1,657 мг йода и нагревали и перемешивали на масляной бане при 100 °С. Через 0,5 часа после начала реакции реакционный
25 раствор охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 3,870 мг карбоната калия и снова нагревали и перемешивали на масляной бане при 100 °С. Через 0,5 часа реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 0,80 мл йодида метила, нагревали на водяной бане при 35 °С и перемешивали. Через 47 минут к реакционному раствору
30 добавляли 10 мл насыщенного водного раствора сульфита натрия для остановки реакции, фильтровали и затем экстрагировали толуолом. Органический слой отдельно промывали водой и насыщенным солевым раствором и затем высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли с получением 1,24 г коричневого жидкого неочищенного продукта — сложного кетозфира. В

результате очистки посредством колоночной хроматографии (50 г силикагеля, гексан : этилацетат = 9 : 1) получали 700,9 г указанного в заголовке соединения в виде желтого жидкого вещества. Выход 2 процессов составил 48,0%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,81 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,01–6,93 (м, 4H), 3,95 (с, 3H).

[0255]

Синтез метил 2-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфенил)оксиран-2-карбоксилат и трет-бутил 2-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфенил)оксиран-2-карбоксилата

2,0 мл дегидратированного раствора 700,9 мг метил 2-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфенил)-2-оксоацетат в DMAc добавляли в грушевидную колбу объемом 25 мл и перемешивали при 0 °C в аргоновой атмосфере. К смеси по порядку добавляли 507,6 мг йодида триметилсульфония и 218,8 мг STB и перемешивали. Через 12 минут к смеси добавляли 10 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония для остановки реакции. Органический слой экстрагировали толуолом, отдельно промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой и насыщенным солевым раствором и высушивали сульфатом натрия. Растворитель отгоняли с получением 691,0 мг коричневого жидкого неочищенного продукта — оксирана. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (30 г силикагель silica, гексан : этилацетат = 5 : 1) получали указанное в заголовке соединения в виде 129,4 мг метил 2-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфенил)оксиран-2-карбоксилата в форме бесцветного жидкого вещества. Выход составил 17,8%. В дополнение к этому 42,3 мг трет-бутил 2-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфенил)оксиран-2-карбоксилата получали в виде другой фракции. Выход составил 5,2%.

25

Метил 2-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфенил)оксиран-2-карбоксилат

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,49 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,40 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,89 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,59 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 3,02 (д, J = 6,3 Гц, 1H).

30

Трет-бутил 2-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфенил)оксиран-2-карбоксилат

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,50 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,89 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 3,52 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 2,95 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 1,44 (с, 9H).

[0256]

- 5 Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-бромфенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-25)

После добавления и растворения 129,4 мг метил 2-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфенил)оксиран-2-карбоксилата и 1,3 мл дегидратированного DMF в грушевидной колбе объемом 25 мл к смеси добавляли 23,5 мг триазола и 31,2 мг соли триазола натрия и нагревали и перемешивали на масляной бане при 60 °С. Через 2 часа к смеси добавляли 10 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали толуолом. Органический слой отдельно промывали водой и насыщенным солевым раствором и затем высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли с получением 114,6 мг бесцветного жидкого неочищенного продукта — азола. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (5 г силикагеля, хлороформ : этилацетат = 1 : 1) получали 82,2 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. Полученное твердое вещество повторно растворяли в 1,0 мл толуола при 80 °С, перекристаллизовали при комнатной температуре и полученные кристаллы промывали толуолом при 0 °С. Затем выполняли сушку с получением указанного в заголовке соединения (I-25) в виде 60,1 мг бесцветных кристаллов.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,00 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,49 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,82 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,94 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 3,80 (с, 3H).

[0257]

<Пример синтеза 27. Синтез соединения I-28>

Синтез 1-(2-хлор-4-(3,4-дифторфенокси)фенил)этан-1-она

30 1,35 г 2-хлор-4-фторацетофенона растворяли в 10 мл DMF и к смеси добавляли 1,13 г 3,4-дифторфенола и 1,31 г карбоната калия и перемешивали при 90 °С в течение 6 часов. После завершения реакции к смеси добавляли толуол и промывали органический слой водой и насыщенным солевым

раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (60 г силикагеля, гексан/этилацетат = 10/1) с получением 1,528 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 69,0%.

- 5 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,65 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,24–7,16 (м, 1H), 6,99 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,94–6,88 (м, 1H), 6,90 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,83–6,78 (м, 1H), 2,65 (с, 3H).

[0258]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(3,4-дифторфенокси)фенил)-2-оксоацетата

- 10 1,453 г 1-(2-хлор-4-(3,4-дифторфенокси)фенил)этан-1-она, синтезированного в предыдущем пункте, взвешивали в грушевидную колбу объемом 100 мл и добавляли 20 мл DMSO для растворения. К смеси добавляли 4,19 г йода и перемешивали в течение 0,5 часа на масляной бане при 100 °С. После завершения реакции смесь охлаждали до 60 °С, добавляли 4,967 г
- 15 карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часов. Смесь охлаждали до 35 °С, добавляли 1,05 мл йодметана и перемешивали при 35 °С в течение 1,5 часов. После завершения реакции излишек йода гасили с помощью насыщенного водного раствора сульфита натрия, добавляли толуол и
- 20 фильтровали раствор с осадком через целит. Отфильтрованное твердое вещество декантировали с толуолом и добавляли в предыдущий раствор. Органический слой раствора отделяли и экстрагировали водный слой толуолом. Органические
- слои объединяли и промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органические слои сушили безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (30 г
- 25 силикагеля, гексан/этилацетат = 10/1) с получением 0,962 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход составил 57,3%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,82 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,27–7,19 (м, 1H), 6,99–6,93 (м, 3H), 6,87–6,82 (м, 1H), 3,96 (с, 3H).

[0259]

- 30 Синтез метил 2-(2-хлор-4-(3,4-дифторфенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-28)

0,610 г метил 2-(2-хлор-4-(3,4-дифторфенокси)фенил)-2-оксоацетата, полученного в предыдущем пункте, растворяли в 3,5 мл DMF и к смеси

добавляли 0,355 г TMSOB и 0,207 г триазола натрия при -20 °С и перемешивали в течение 1 часа с возвращением к комнатной температуре. Смесь помещали в баню при 50 °С и перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой три раза промывали водой и затем промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (15 г силикагеля, гексан/этилацетат = 1/3) с получением 0,180 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход составил 24,4%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,00 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,43 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,17 (дт, J = 9,7, 9,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,87 (ддд, J = 10,8, 6,6, 2,9 Гц, 1H), 6,81 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,74–6,79 (м, 1H), 5,02 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,94 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 3,80 (с, 3H).

[0260]

<Пример синтеза 28. Синтез соединения I-76>

Синтез 1-бром-2-хлор-4-((4-хлорбензил)окси)бензола

1,156 г 4-бром-3-хлорфенола растворяли в 10 мл DMF и к раствору добавляли 0,924 г бензилхлорида п-хлора и 0,937 г карбоната калия и перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. После завершения реакции к смеси добавляли толуол, промывали органический слой водой и насыщенным соевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли с получением 1,808 г указанного в заголовке соединения — неочищенного продукта в виде светло-желтой вязкой жидкости. Выход составил 97,7%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,47 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,32 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,06 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 6,73 (дд, J = 8,9, 2,4 Гц), 4,98 (с, 2H).

[0261]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-((4-хлорбензил)окси)фенил)-2-оксоацетата

1,000 г 1-бром-2-хлор-4-((4-хлорбензил)окси)бензола, синтезированного в предыдущем пункте, взвешивали в четырехгорлую колбу на 25 мл и растворяли в 6,0 мл THF. Раствор охлаждали до внутренней температуры -70 °С и добавляли по каплям 1,25 мл раствора 2,67 М/н-бутиллитий/гексан в течение 4

минут. После перемешивания смеси при той же температуре в течение 30 минут в смесь по каплям добавляли раствор с 0,427 г диметил оксалата в течение 3 минут и перемешивали в течение 0,75 часа. После завершения реакции к смеси добавляли концентрированную соляную кислоту и экстрагировали

5 этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным соевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (30 г силикагеля, гексан/этилацетат = 7/1) с получением 0,635 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 62,2%.

10 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,82 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,34 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,02 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,95 (с, 3H).

[0262]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-((4-хлорбензил)окси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-76)

15

0,604 г метил 2-(2-хлор-4-((4-хлорбензил)окси)фенил)-2-оксоацетата, полученного в предыдущем пункте, растворяли в 3,5 мл DMAc и к раствору добавляли 0,336 г TMSOB и 0,195 г триазола натрия и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и при 50 °C в течение 2 часов. После

20 завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой три раза промывали водой и затем промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (15 г

25 силикагеля, гексан/этилацетат = 1/4) с получением 0,192 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход составил 25,5%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,97 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,38–7,31 (м, 5H), 6,98 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,77 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 4,99 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,93 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,85 (с, 1H), 3,78 (с, 3H).

30 [0263]

<Пример синтеза 29. Синтез соединения IIIc-1>

Синтез 1-(2-хлор-4-(нафтален-2-илокси)фенил)этан-1-она

1,23 г 2-хлор-4-фторацетофенона растворяли в 11 мл DMF и к раствору добавляли 1,12 г 2-нафтола и 1,18 г карбоната калия и перемешивали при 90 °C в течение 4 часов. После завершения реакции к смеси добавляли толуол и промывали органический слой водой и насыщенным соевым раствором и 5 высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (40 г силикагеля, гексан/этилацетат = 10/1) с получением 0,968 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 45,9%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,89 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,54–7,45 (м, 3H), 7,23 (дд, J = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H).

[0264]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-нафтален-2-илокси)фенил)-2-оксоацетата 15 0,952 г 1-(2-хлор-4-(нафтален-2-илокси)фенил)этан-1-она, синтезированного в предыдущем пункте, взвешивали в грушевидную колбу объемом 100 мл и добавляли 10 мл DMSO для растворения. К смеси добавляли 2,60 г йода и перемешивали в течение 0,5 часа на масляной бане при 100 °C. После завершения реакции смесь охлаждали до 60 °C, добавляли 3,11 г 20 карбоната калия и перемешивали при 100 °C в течение 0,5 часов. Смесь охлаждали до 35 °C, добавляли 0,65 мл йодметана и перемешивали при 35 °C в течение 1,5 часов. После завершения реакции избыток йода гасили с помощью насыщенного водного раствора сульфита натрия, добавляли толуол и 25 фильтровали раствор с осадком через целит. Отфильтрованное твердое вещество декантировали с толуолом и добавляли в предыдущий раствор. Органический слой раствора отделяли и экстрагировали водный слой толуолом. Органические слои объединяли и промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органические слои сушили безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (30 г 30 силикагеля, гексан/этилацетат = 10/1) с получением 0,579 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход составил 53,0%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,91 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J = 8,4, 0,5$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,56–7,47 (м, 3H), 7,23 (дд, $J = 8,9, 2,4$ Гц, 1H), 7,03–6,98 (м, 2H), 3,95 (с, 3H).

[0265]

- 5 Синтез метил 2-(2-хлор-4-(нафтален-2-илокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (Шс-1)

0,530 г метил 2-(2-хлор-4-(4-нафтален-2-илокси)фенил)-2-оксоацетата, полученного в предыдущем пункте, растворяли в 3 мл DMF и к раствору добавляли 0,345 г TMSOI и 0,157 г триазола натрия и перемешивали при 10 комнатной температуре в течение 0,5 часа. Смесь помещали в баню при 50 °С и перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой три раза промывали водой и затем промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания органического слоя безводным 15 сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (9 г силикагеля, гексан/этилацетат = 1/3) с получением 0,402 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход составил 28,4%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,01 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,89–7,84 (м, 2H), 20 7,76 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,53–7,40 (м, 4H), 7,21 (дд, $J = 8,9, 2,4$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J = 8,7, 2,5$ Гц, 1H), 5,04 (д, $J = 14,3$ Гц, 1H), 4,95 (д, $J = 14,3$ Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 3,80 (с, 3H).

[0266]

<Пример синтеза 30. Синтез соединения I-35>

- 25 Синтез 1-(2-хлор-4-(4-цианофенокси)фенил)этан-1-она

1,21 г 2-хлор-4-фторацетофенона растворяли в 15 мл N-метил-2-пирролидона (NMP) и к раствору добавляли 1,26 г 4-цианофенола и 3,89 г карбоната цезия и перемешивали при 130 °С в течение 1 часа. После завершения реакции к смеси добавляли толуол и промывали органический слой водой и 30 насыщенным солевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (75 г силикагеля, гексан/этилацетат = 10/1) с получением 1,466 г

указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 73,9%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,70–7,67 (м, 3H), 7,12–7,09 (м, 3H), 6,99 (дд, $J = 8,5, 2,4$ Гц, 1H), 2,67 (с, 3H).

5 [0267]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-цианофенокси)фенил)-2-оксоацетата

- 1,43 г 1-(2-хлор-4-(4-цианофенокси)фенил)этан-1-она, синтезированного в предыдущем пункте, взвешивали в грушевидную колбу объемом 100 мл и добавляли 20 мл DMSO для растворения. К смеси добавляли 3,894 г йода и перемешивали в течение 0,5 часа на масляной бане при 100 °С. После завершения реакции смесь охлаждали до 60 °С, добавляли 4,66 г карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часов. Смесь охлаждали до 35 °С, добавляли 1,0 мл йодметана и перемешивали при 35 °С в течение 2,5 часов. После завершения реакции избыток йода гасили с помощью насыщенного водного раствора сульфита натрия, добавляли толуол и фильтровали раствор с осадком через целит. Отфильтрованное твердое вещество декантировали с толуолом и добавляли в предыдущий раствор. Органический слой раствора отделяли и экстрагировали водный слой толуолом. Органические слои объединяли и промывали водой и насыщенным соевым раствором.
- 15 Органические слои сушили безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. После очистки остатка посредством колоночной хроматографии (35 г силикагеля, толуол/этилацетат = 5/1), выполняли повторную кристаллизацию со смесью гексан/этилацетат с получением 0,643 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. Выход составил
- 25 38,8%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,85 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,16 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,08 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,03 (дд, $J = 8,6, 2,3$ Гц, 1H), 3,97 (с, 3H).

[0268]

- 30 Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-цианофенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-35)

0,620 г метил 2-(2-хлор-4-(4-цианофенокси)фенил)-2-оксоацетата, полученного в предыдущем пункте, растворяли в 4,5 мл DMF и к раствору

добавляли 0,374 г TMSOB и 0,216 г триазола натрия и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и затем перемешивали при 50 °С в течение 1,5 часа. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом.

- 5 Органический слой три раза промывали водой и затем промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (15 г силикагеля, гексан/этилацетат = 1/4) с получением 0,202 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого
- 10 вещества. Выход составил 25,8%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,01 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,90 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,96 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H).

- 15 [0269]

<Пример синтеза 31. Синтез соединения I-29>

Синтез 1-(2-хлор-4-(4-хлор-3-фторфенокси)фенил)этан-1-она

- 1,43 г 2-хлор-4-фторацетофенона растворяли в 15 мл DMF и к смеси добавляли 1,50 г 4-хлор-3-фторфенола и 1,62 г карбоната калия и перемешивали
- 20 при 100 °С в течение 3 часов. После завершения реакции к смеси добавляли толуол и промывали органический слой водой и насыщенным солевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (60 г силикагеля, гексан/этилацетат = 10/1) с получением 2,222 г указанного в заголовке
- 25 соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 89,4%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,65 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,41 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,93 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,88 (дд, J = 9,6, 2,7 Гц, 1H), 6,83 (ддд, J = 8,7, 2,7, 1,3 Гц), 2,66 (с, 3H).

[0270]

- 30 Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-хлор-3-фторфенокси)фенил)-2-оксоацетата

1,508 г 1-(2-хлор-4-(4-хлор-3-фторфенокси)фенил)этан-1-она, синтезированного в предыдущем пункте, взвешивали в грушевидную колбу объемом 100 мл и добавляли 20 мл DMSO для растворения. К смеси добавляли

4,09 г йода и перемешивали на масляной бане при 100 °С в течение 0,5 часа. После завершения реакции смесь охлаждали до 60 °С, добавляли 4,85 г карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часов. Смесь охлаждали до 35 °С, добавляли 1,0 мл йодметана и перемешивали при 35 °С в течение 3,5 часов. После завершения реакции излишек йода гасили с помощью насыщенного водного раствора сульфита натрия, добавляли толуол и фильтровали раствор с осадком через целит. Отфильтрованное твердое вещество декантировали с толуолом и добавляли в предыдущий раствор. Органический слой раствора отделяли и экстрагировали водный слой толуолом. Органические слои объединяли и промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органические слои сушили безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (33 г силикагеля, гексан/этилацетат = 6/1) с получением 1,064 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой жидкости. Выход составил 61,5%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,83 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,45 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 2,4, Гц, 1H), 6,98 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,92 (дд, J = 9,4, 2,7 Гц, 1H), 6,86 (ддд, J = 8,7, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H).

[0271]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-хлор-3-фторфенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-29)

1,05 г метил 2-(2-хлор-4-(4-хлор-3-фторфенокси)фенил)-2-оксоацетата, полученного в предыдущем пункте, растворяли в 6 мл DMF и к раствору добавляли 0,579 г TMSOB и 0,335 г триазола натрия при 0 °С и перемешивали в течение 30 минут с возвращением к комнатной температуре. Смесь перемешивали на бане при 50 °С в течение 2,5 часа. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой три раза промывали водой и затем промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (20 г силикагеля, гексан/этилацетат = 1/4), с получением 0,380 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Выход составил 29,3%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,01 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,43 (д, J = 8,8 Гц,

1H), 7,38 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,87–6,82 (м, 2H), 6,76 (ддд, J = 8,7, 2,7, 1,3 Гц), 5,02 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,94 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H).

[0272]

5 <Пример синтеза 32. Синтез соединения Пв-12>

Синтез 1-(2-(4-хлорфенокси)фенил)этан-1-она

1,24 г 2-фторацетофенона растворяли в 15 мл DMF и к раствору добавляли 1,269 г 4-хлорфенола и 3,82 г карбоната цезия и перемешивали при 100 °С в течение 5,5 часа. После завершения реакции к смеси добавляли толуол и промывали органический слой водой и насыщенным соевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (30 г силикагеля, гексан/этилацетат = 7/1) с получением 1,30 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 58,7%.

15 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,83 (дд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,45 (ддд, J = 8,3, 7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,20 (ддд, J = 7,8, 7,3, 1,1 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,90 (дд, J = 8,3, 1,1 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H).

[0273]

Синтез метил 2-(2-(4-хлорфенокси)фенил)-2-оксоацетата

20 1,28 г 1-(2-(4-хлорфенокси)фенил)этан-1-она, синтезированного в предыдущем пункте, взвешивали в грушевидную колбу объемом 100 мл и добавляли 20 мл DMSO для растворения. К смеси добавляли 4,20 г йода и перемешивали на масляной бане при 100 °С в течение 0,5 часа. После завершения реакции смесь охлаждали до 60 °С, добавляли 5,00 г карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часов. Смесь охлаждали до 35 °С, добавляли 1,05 мл йодметана и перемешивали при 35 °С в течение 2 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия и толуол и фильтровали раствор с осадком через целит. Отфильтрованное твердое вещество декантировали с толуолом и добавляли в 30 предыдущий раствор. Органический слой раствора отделяли и экстрагировали водный слой толуолом. Органические слои объединяли и промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органические слои сушили безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали посредством

колоночной хроматографии (32 г силикагеля, гексан/этилацетат = 7/1) с получением 1,011 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой жидкости. Выход составил 67,2%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,96 (дд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 8,5, 7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,26–7,22 (м, 1H), 7,00 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,86 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H).

[0274]

Синтез метил 2-(2-(4-хлорфенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (Пв-12)

10 1,01 г метил 2-(2-(4-хлор-фенокси)фенил)-2-оксоацетата, полученного в предыдущем пункте, растворяли в 7 мл DMF и к раствору добавляли 0,660 г TMSOB и 0,381 г триазола натрия при 0 °С и перемешивали в течение 30 минут с возвращением к комнатной температуре. Смесь перемешивали на бане при 15 50 °С в течение 2,5 часа. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой три раза промывали водой и затем промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством 20 колоночной хроматографии (20 г силикагеля, гексан/этилацетат = 1/3) с получением 0,273 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход составил 21,0%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,05 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,44 (дд, J = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,32–7,27 (м, 1H), 7,30 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,20 (ддд, J = 8,6, 7,3, 1,1 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,86 (дд, J = 8,1, 1,0 Гц, 1H), 5,03 (д, 25 J = 14,1 Гц, 1H), 4,87 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,59 (с, 1H), 3,55 (с, 3H).

[0275]

<Пример синтеза 33. Синтез соединения Пв-10>

Синтез 2-(4-бром-3-хлорфенокси)-5-хлорпиридина

После добавления и растворения 741,3 мг 2,5-дихлорпиридина и 9,0 мл 30 N-метил пирролидона в грушевидной колбе объемом 25 мл к смеси добавляли 1,14 г 4-бром-3-хлорфенола и 1,96 г карбоната калия и нагревали и перемешивали на масляной бане при 160 °С. Через 5 часов к смеси добавляли водный раствор хлорида аммония и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт

три раза промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 1,91 г коричневого жидкого неочищенного продукта диарилового эфира. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан : этилацетат = 100 : 0→95 : 5) получали 1,53 г 2-(4-бром-3-хлорфенокси)-5-хлорпиридина, представляющего собой указанное в заголовке соединение, в виде бесцветной жидкости. Выход составил 95,9%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,12 (дд, J = 2,7, 0,6 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 8,7, 2,7 Гц, 1H), 6,93 (дд, J = 8,7, 0,6 Гц, 1H).

[0276]

Синтез метил 2-(2-хлор-4-((5-хлорбензил-2-ил)окси)фенил)-2-оксоацетата

После добавления и растворения 640 мг 2-(4-бром-3-хлорфенокси)-5-хлорпиридина, 284 мг диметиллоксалата и 5,0 мл тетрагидрофурана в грушевидной колбе объемом 25 мл, смесь охлаждали до -78 °С на бане с сухим льдом и ацетоном, добавляли 0,82 мл (2,67 М) н-бутиллития и перемешивали. Через 1,5 часа после начала реакции к смеси добавляли 2N соляную кислоту для остановки реакции и три раза экстрагировали хлороформом. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 748 мг оранжевого жидкого неочищенного продукта сложного кетоэфира. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан : этилацетат = 88 : 12→67 : 33) получали 338 мг метил 2-(2-хлор-4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-2-оксоацетат, представляющий собой указанное в заголовке соединение, в виде бесцветного жидкого вещества. Выход составил 51,6%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,17 (дд, J = 2,7, 0,6 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 8,7, 0,6 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H).

[0277]

Синтез 2-(2-хлор-4-((5-хлорбензил-2-ил)окси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (соединение IIIb-10)

После добавления и растворения 313 мг метил 2-(2-хлор-4-(5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-2-оксоацетата, полученного в предыдущем пункте, и 1,44 мл N,N-диметилацетамида в грушевидной колбе на 50 мл, к смеси добавляли 114 мг триазола натрия и 200 мг TMSOB и нагревали и

5 перемешивали на масляной бане при 50 °С. Через 3 часа после начала реакции к смеси добавляли водный раствор хлорида аммония и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт один раз промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 338 мг желтого жидкого

10 неочищенного продукта азола. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (силикагель, хлороформ : этилацетат = 47 : 53 → 0 : 100) получали 166 мг 2-(2-хлор-4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата, представляющего собой указанное в заголовке соединение, в виде бесцветного прозрачного вещества. Выход

15 составил 42,3%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,14 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,69 (дд, J = 8,6, 2,7 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 5,06 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,91 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 3,79 (с, 3H).

20 [0278]

<Пример синтеза 34. Синтез соединения I-33>

Синтез (4-(4-бром-3-хлорфенокси)фенил) пентафтор-λ⁶-сульфана

После добавления и растворения 890,8 мг пентафторида 4-фторфенилсеры и 7,2 мл DMF в центрифужной пробирке на 30 мл к смеси

25 добавляли 914,8 мг 4-бром-3-хлорфенола и 1,5680 г карбоната цезия и нагревали и перемешивали на масляной бане при 120 °С. Через 4 часа после начала реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония для остановки реакции и три раза экстрагировали бензолом. Экстракт один раз промывали водой и два раза промывали насыщенным соевым раствором. После

30 высушивания экстракта безводным сульфатом натрия получали 1,5400 г коричневого жидкого неочищенного продукта бромида арила. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан) получали 1,3452 г (4-(4-бром-3-хлорфенокси)фенил)пентафтор-λ⁶-сульфана,

представляющего собой указанное в заголовке соединение, в виде бесцветного жидкого вещества. Выход составил 81,9%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,74 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 7,62 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 2,8, Гц, 1H), 7,03 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 6,85 (дд, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H).

5 [0279]

Синтез оксоацетата 2-(2-хлор-4-(4-пентафтор- λ^6 -сульфанил)фенокси)фенил)-2-метила

409,9 мг (4-(4-бром-3-хлорфенокси)фенил)пентафтор- λ^6 -сульфана, полученного в предыдущем пункте, и 1,5 мл тетрагидрофурана добавляли и растворяли в грушевидной колбе объемом 25 мл, затем охлаждали водой и к смеси добавляли 1,18 мл (1,27 М) комплекса хлорид изопропил магния · хлорид лития и перемешивали. Через 30 минут к смеси добавляли 0,15 мл метилхлорглюксалата и непрерывно перемешивали. Через 1 час к смеси добавляли 2N соляную кислоту для остановки реакции и три раза экстрагировали хлороформом. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 524,6 мг оранжевого жидкого неочищенного продукта. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 91/9→70/30) получали 59,2 мг оксоацетата 2-(2-хлор-4-(4-пентафтор- λ^6 -сульфанил)фенокси)фенил)-2-метила, представляющего собой указанное в заголовке соединение, в виде бесцветного жидкого вещества. Выход составил 14,2%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,85 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 7,14 (д, J = 9,1, Гц, 2H), 7,07 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H).

25 [0280]

Синтез пропионата 2-(2-хлор-4-(4-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)фенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метила (соединение I-33)

После добавления и растворения 59,2 мг 2-(2-хлор-4-(4-пентафтор- λ^6 -сульфанил)фенокси)фенил)-2-метил оксоацетата, полученного в предыдущем пункте, и 0,2 мл DMAc в грушевидной колбе на 50 мл, к смеси добавляли 16,9 мг триазола натрия и 29,5 мг TMSOB и нагревали и перемешивали на масляной бане при 50 °C. Через 3 часа к смеси добавляли водный раствор хлорида аммония и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт один раз

промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 59,1 мг желтого жидкого неочищенного продукта. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (силикагель, хлороформ/этилацетат = 1/1) получали 25,1 мг пропионата 2-(2-хлор-4-(4-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)фенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил, представляющего собой указанное в заголовке соединение, в виде бесцветного жидкого вещества. Выход составил 35,3%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,00 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,76 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 6,90 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,96 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 3,81 (с, 3H).

[0281]

<Пример синтеза 35. Синтез соединения I-31>

15 Синтез 1-(2-хлор-4-(2,4-дихлорфенокси)фенил)этан-1-она

1,31 г 2-хлор-4-фторацетофенона растворяли в 14 мл NMP и к раствору добавляли 1,02 г 2,4-дифторфенола и 1,27 г карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 5,5 часа. После завершения реакции к смеси добавляли толуол и промывали органический слой водой и насыщенным соевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 9/1) с получением 1,65 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 77,3%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,64 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,16 (тд, J = 8,9, 5,5 Гц, 1H), 7,02–6,90 (м, 3H), 7,01 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H).

[0282]

Синтез оксоацетата 2-(2-хлор-4-(2,4-дифторфенокси)фенил)-2-метила

1,652 г 1-(2-хлор-4-(2,4-дифторфенокси)фенил)этан-1-она, синтезированного в предыдущем пункте, и 20 мл DMSO добавляли и растворяли в грушевидной колбе на 100 мл. К смеси добавляли 5,70 г йода и перемешивали на масляной бане при 100 °С в течение 0,5 часа. После завершения реакции смесь охлаждали до 60 °С, добавляли 5,76 г карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часов. Смесь охлаждали до 35 °С, добавляли 1,2 мл

йодметана и перемешивали при 35 °С в течение 2,5 часов. После завершения реакции излишек йода гасили с помощью насыщенного водного раствора сульфита натрия, добавляли толуол и фильтровали раствор с осадком через целит. Отфильтрованное твердое вещество декантировали с толуолом и добавляли в предыдущий раствор. Органический слой раствора отделяли и экстрагировали водный слой толуолом. Органические слои объединяли и промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органические слои сушили безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (30 г силикагеля, гексан/этилацетат = 5/1) с получением 1,20 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход составил 62,7%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,81 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 7,04–6,90 (м, 4H), 3,95 (с, 3H).

[0283]

15 Синтез пропаноата 2-(2-хлор-4-(2,4-дифторфеноксифенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метила (соединение I-31)

1,20 г оксоацетата 2-(2-хлор-4-(2,4-дифторфеноксифенил)-2-метила, полученного в предыдущем пункте, растворяли в 5,5 мл DMAc и к раствору добавляли 0,757 г TMSOB и 0,434 г триазола натрия и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Смесь помещали в баню при 50 °С и перемешивали в течение 4 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой три раза промывали водой и затем промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 1/3) с получением 0,402 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход составил 24,0%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,99 (1H, с), 7,88 (1H, с), 7,39 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,11 (тд, J = 8,9, 5,5 Гц, 1H), 7,00–6,90 (м, 3H), 6,76 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,90 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,83 (с, 1H), 3,79 (с, 3H).

[0284]

<Пример синтеза 36. Синтез соединения I-236>

Синтез 1-(2-бром-4-(4-бромфенокси)фенил)этан-1-она

1,26 г 2-бром-4-фторацетофенона растворяли в 10 мл DMF и к раствору добавляли 1,11 г 4-бромфенола и 2,46 г карбоната цезия и перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. После завершения реакции к смеси добавляли толуол и промывали органический слой водой и насыщенным соевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 9/1) с получением 1,93 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 89,2%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,57–7,49 (м, 3H), 7,20 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,10–6,93 (м, 3H), 2,64 (с, 3H).

[0285]

Синтез оксоацетата 2-(2-бром-4-(4-бромфенокси)фенил)-2-метила

1,91 г 1-(2-бром-4-(4-бромфенокси)фенил)этан-1-она, синтезированного в предыдущем пункте, и 20 мл DMSO добавляли и растворяли в грушевидной колбе на 100 мл. К смеси добавляли 4,20 г йода и перемешивали на масляной бане при 100 °С в течение 0,5 часа. После завершения реакции смесь охлаждали до 60 °С, добавляли 5,00 г карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часов. Смесь охлаждали до 35 °С, добавляли 1,05 мл йодметана и перемешивали при 35 °С в течение 3,5 часов. После завершения реакции излишек йода гасили с помощью насыщенного водного раствора сульфита натрия, добавляли толуол и фильтровали раствор с осадком через целит. Отфильтрованное твердое вещество декантировали с толуолом и добавляли в предыдущий раствор. Органический слой раствора отделяли и экстрагировали водный слой толуолом. Органические слои объединяли и промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органические слои сушили безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 7/1) с получением 1,38 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой жидкости. Выход составил 64,7%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,73 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,18 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,01–6,96 (м, 3H), 3,95 (с, 3H).

[0286]

Синтез пропаноата 2-(2-бром-4-(бромфенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метила (соединение I-236)

1,38 г оксоацетата 2-(2-бром-4-(4-бромфенокси)фенил)-2-метила, полученного в предыдущем пункте, растворяли в 5 мл DMF и к смеси добавляли 0,696 г TMSOB и 0,397 г триазола натрия и перемешивали в течение 30 часов с возвращением к комнатной температуре. Смесь перемешивали на бане при 50 °C в течение 3 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом.

Органический слой три раза промывали водой и затем промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 1/3) с получением 0,335 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета. Выход составил 20,2%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,97 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,48 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,85 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,98 (с, 1H), 3,80 (с, 3H).

[0287]

<Пример синтеза 37. Синтез соединения I-130>

Синтез 1-(4-(4-бромфенокси)-2-(трифторметил)фенил)этан-1-она

1,61 г 2-трифторметил-4-фторацетофенона растворяли в 10 мл DMF и к смеси добавляли 1,48 г 4-бромфенола и 3,27 г карбоната калия и перемешивали при 100 °C в течение 1 часа. После завершения реакции к смеси добавляли толуол и промывали органический слой водой и насыщенным соевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и получали 2,50 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости путем сушки под вакуумом. Выход составил 89,3%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,55–7,49 (м, 3H), 7,31 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H).

[0288]

Синтез оксоацетата 2-(4-(4-бромфенокси)-2-(трифторметил)фенил)-2-метила

2,48 г 1-(4-(4-бромфенокси)-2-(трифторметил)фенил)этан-1-она и 15 мл DMSO добавляли и растворяли в грушевидной колбе на 100 мл. К смеси

добавляли 5,61 г йода и перемешивали на масляной бане при 100 °С в течение 0,5 часа. После завершения реакции смесь охлаждали до 60 °С, добавляли 6,70 г карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часов. Смесь
5 охлаждали до 35 °С, добавляли 1,05 мл йодметана и перемешивали при 35 °С в течение 3,5 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфата натрия и толуол и фильтровали раствор с осадком через целит. Органический слой раствора отделяли и экстрагировали водный слой толуолом. Органические слои объединяли и промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органические слои сушили безводным
10 сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 7/1) с получением 1,38 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой жидкости. Выход составил 49,5%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,66 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 8,9 Гц,
15 2H), 7,34 (д, J = 2,4, Гц, 1H), 7,14 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H).

[0289]

Синтез пропаноата 2-(4-(4-бромфенокси)-2-(трифторметил)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метила (соединение I-130)

20 1,38 г оксоацетата 2-(4-(4-бромфенокси)-2-(трифторметил)фенил)-2-метила, полученного в предыдущем пункте, растворяли в 5 мл DMF и к смеси добавляли 0,707 г TMSOB и 0,406 г триазола натрия и перемешивали в течение 30 минут с возвращением к комнатной температуре. Смесь перемешивали на бане при 50 °С в течение 5 часов. После завершения реакции к смеси добавляли
25 насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой три раза промывали водой и затем промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 1/3) с получением
30 0,147 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета. Выход составил 4,3%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,11 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 8,9, 2,8 Гц), 6,93

(д, J = 8,8 Гц), 5,08 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,72 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 3,80 (с, 3H).

[0290]

<Пример синтеза 38. Синтез соединения I-234>

5 Синтез 1-(2-бром-4-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)этан-1-она

1,24 г 2-бром-4-фторацетофенона растворяли в 10 мл NMP и к смеси добавляли 1,10 г 4-трифторфенола и 2,46 г карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часа, при 120 °С в течение 1 часа и при 140 °С в течение 1,5 часа. После завершения реакции к смеси добавляли толуол и промывали

10 органический слой водой и насыщенным солевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 9/1) с получением 1,04 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 50,9%.

15 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,65 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,58 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,01 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H).

[0291]

Синтез оксоацетата 2-(2-бром-4-(4-трифторметил)фенокси)фенил)-2-метила

20 Взвешивали 1,02 г 1-(2-бром-4-(4-трифторметил)фенокси)фенил)этан-1-она, полученного в предыдущем пункте, добавляли 11,5 мл DMSO и растворяли в грушевидной колбе на 100 мл. К смеси добавляли 2,33 г йода и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часа на масляной бане. После завершения реакции смесь охлаждали до 60 °С, добавляли 2,76 г карбоната калия и перемешивали

25 при 100 °С в течение 0,5 часов. Смесь охлаждали до 35 °С, добавляли 0,60 мл йодметана и перемешивали при 35 °С в течение 3 часов. После завершения реакции излишек йода гасили с помощью насыщенного водного раствора сульфита натрия, добавляли толуол и фильтровали раствор с осадком через целит. Отфильтрованное твердое вещество декантировали с толуолом и

30 добавляли в предыдущий раствор. Органический слой раствора отделяли и экстрагировали водный слой толуолом. Органические слои объединяли и промывали водой и насыщенным солевым раствором. Органические слои сушили безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток

очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 7/1) с получением 0,677 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой жидкости. Выход составил 58,9%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,76 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,25 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,05 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H).

[0292]

Синтез пропионата 2-(2-бром-4-(4-трифторметил)фенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метила (соединение I-234)

10 0,663 г оксоацетата 2-(2-бром-4-(4-трифторметил)фенокси)фенил)-2-метил, полученного в предыдущем пункте, растворяли в 4,5 мл DMF, к смеси добавляли 0,344 г TMSOB и 0,195 г триазола натрия и перемешивали в течение 30 часов с возвращением к комнатной температуре. Смесь перемешивали на бане при 50 °C в течение 4 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой три раза промывали водой и затем промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 1/3) с получением 20 0,142 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета. Выход составил 17,8%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,98 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,63 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 6,91 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 5,00 (с, 1H), 3,81 (с, 3H).

25 [0293]

<Пример синтеза 39. Синтез соединения I-128>

Синтез 1-(2-(трифторметил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)этан-1-она

1,20 г 2-трифторметил-4-фторацетофенона растворяли в 10 мл NMP, к смеси добавляли 1,16 г 4-трибромфенола и 2,48 г карбоната калия и 30 перемешивали при 120 °C в течение 1,5 часа. После завершения реакции к смеси добавляли толуол и промывали органический слой водой и насыщенным соевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и очищали остаток посредством колоночной хроматографии

(силикагель, гексан/этилацетат = 7/1) с получением 1,31 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 64,5%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,66 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,53 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 2,4, Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 8,7 Гц, 2H),
5 2,59 (с, 3H).

[0294]

Синтез оксоацетата 2-(2-(трифторметил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-2-метила

Взвешивали 1,30 г 1-(2-трифторметил)-4-(4-
10 (трифторметил)фенокси)фенил)этан-1-она, полученного в предыдущем пункте, добавляли 15 мл DMSO и растворяли в грушевидной колбе на 100 мл. К смеси добавляли 3,03 г йода и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часа на масляной бане. После завершения реакции смесь охлаждали до 60 °С, добавляли 3,61 г карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 0,5
15 часов. Смесь охлаждали до 35 °С, добавляли 0,75 мл йодметана и перемешивали при 35 °С в течение 2 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия и толуол и фильтровали раствор с осадком через целит. Органический слой раствора отделяли и экстрагировали водный слой толуолом. Органические слои объединяли и промывали водой и
20 насыщенным солевым раствором. Органические слои сушили безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 7/1) с получением 0,755 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой жидкости. Выход составил 51,6%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,70 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,69 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,23–7,17 (м, 3H), 3,95 (с, 3H).

[0295]

Синтез пропионата метила 2-гидрокси-2-(2-(трифторметил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)

30 После растворения 0,386 г 2-(2-(трифторметил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)-2-метил, полученного в предыдущем пункте, в 4 мл дихлорэтана и охлаждения до -15 °С в смесь по каплям добавляли 1,4 мл (1,4 М) раствора триметилалюминий-гексана в течение 10 минут. Затем смесь

перемешивали при той же температуре в течение 30 минут, к смеси добавляли водный раствор соляной кислоты и экстрагировали хлороформом. Затем органический слой промывали соляной кислотой, водой и насыщенным солевым раствором, органический слой высушивали безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Получали 0,392 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости путем сушки под вакуумом.

[0296]

Синтез акрилата 2-(2-(трифторметил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)метила

10 0,392 г пропионата 2-гидрокси-2-(2-(трифторметил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)метил, полученного в предыдущем пункте, растворяли в 5 мл толуола и к смеси добавляли 94,8 мг моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты и нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. К смеси добавляли 91,8 мг моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты в 15 течение 1 часа, 0,5 г молекулярных сит 4А в течение 30 минут и 109 мг моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты в течение 1 часа и нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. После завершения реакции твердое вещество удаляли фильтрацией и промывали смесь водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным солевым раствором. После 20 высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 10/1) с получением 0,258 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход составил 68,8%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,64 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,35 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,62 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 3,77 (с, 1H).

[0297]

Синтез карбоксилата 2-(2-(трифторметил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)оксиран-2-метила

30 После растворения 0,250 г метил 2-(2-(трифторметил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)фенил)метилакрилата, синтезированного в предыдущем пункте, в 1,6 мл ацетонитрила и 1,6 мл метанола и охлаждения на ледяной бане, к смеси добавляли 184 мг аддукта пероксида водорода и

карбамида и 89,2 мг карбоната калия и перемешивали при комнатной температуре в течение 6,5 часа. После завершения реакции к смеси добавляли 2N соляную кислоту и экстрагировали этилацетатом. После промывания органического слоя водой и насыщенным соевым раствором растворитель отогнали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 7/1) с получением 0,239 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход составил 91,7%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,64 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,63 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 2,5, Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 8,6, Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,66 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 3,06 (д, J = 6,2 Гц, 1H).
[0298]

Синтез пропионата 2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-(2-(трифторметил)-4-(4-трифторметил)феноксифенил)метила (соединение I-128)

0,230 г 2-(2-(трифторметил)-4-(4-(трифторметил)феноксифенил)оксиран-2-метил карбоксилата, полученного в предыдущем пункте, растворяли в 2 мл DMF и к смеси добавляли 51,7 мг триазола и 39,4 мг триазола натрия и перемешивали при 50 °C в течение 3 часов и при 60 °C в течение 3 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и затем высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 1/3) с получением 0,187 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход составил 69,5%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,12 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,70–7,64 (м, 3H), 7,45 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 5,09 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,73 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H).
[0299]

<Пример синтеза 40. Синтез соединения I-40>

Синтез 1-(4-(4-бром-3-фторфеноксифенил)этан-1-она

1,30 г 2-хлор-4-фторацетофенона растворяли в 10 мл DMF и к смеси добавляли 1,60 г 4-бром-3-фторфенола и 3,17 г карбоната калия и перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. После завершения реакции к смеси добавляли

толуол и промывали органический слой водой и насыщенным соевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 9/1) с получением 2,03 г указанного в заголовке соединения

5 в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 78,3%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,65 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 8,8, 8,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,84 (дд, J = 9,2, 2,7 Гц, 1H), 6,77 (ддд, J = 8,8, 2,7, 0,9 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H).

[0300]

10 Синтез оксоацетата 2-(4-(4-бром-3-фторфенокси)-2-хлорфенил)-2-метила
2,01 г 1-4-(4-бром-3-фторфенокси)-2-хлорфенилэтан-1-она, полученного
в предыдущем пункте, добавляли и растворяли в 11,5 мл DMSO. К смеси
добавляли 4,74 г йода и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часа на
масляной бане. После завершения реакции смесь охлаждали до 60 °С,
15 добавляли 56,8 г карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 0,5
часов. Смесь охлаждали до 35 °С, добавляли 1,2 мл йодметана и перемешивали
при 35 °С в течение 2,5 часов. После завершения реакции избыток йода гасили с
помощью насыщенного водного раствора сульфита натрия, добавляли толуол и
фильтровали раствор с осадком через целит. Отфильтрованное твердое вещество
20 декантировали с толуолом и добавляли в предыдущий раствор. Органический
слой раствора отделяли и экстрагировали водный слой толуолом. Органические
слои объединяли и промывали водой и насыщенным соевым раствором.
Органические слои сушили безводным сульфатом натрия и отгоняли
растворитель. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии
25 (силикагель, гексан/этилацетат = 7/1) с получением 1,36 г указанного в заголовке
соединения в виде светло-желтой жидкости. Выход составил 59,8%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,83 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 8,7, 7,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,99 (дд, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,90 (дд, J = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (ддд, J = 8,7, 2,7, 1,2 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H).

30 [0301]

Синтез пропионата 2-(4-(4-бром-3-фторфенокси)-2-(хлорфенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метила (соединение I-40)

1,11 г оксоацетата 2-(4-(4-бром-3-фторфенокси)-2-хлорфенил)-2-метила, полученного в предыдущем пункте, растворяли в 6 мл DMAc и к смеси добавляли 0,603 г TMSOB и 0,345 г триазола натрия и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь перемешивали на бане при 50 °C в течение 2 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой три раза промывали водой и затем промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 1/3) с получением 0,365 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Выход составил 27,2%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,01 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,52 (дд, J = 8,7, 7,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,86 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,81 (дд, J = 9,3, 2,7 Гц, 1H), 6,72 (ддд, J = 8,7, 2,7, 1,1 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,94 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,88 (с, 3H), 3,80 (с, 3H).

[0302]

<Пример синтеза 41. Синтез соединения I-133>

Синтез 1-(4-(3,4-дифторфенокси)-2-(трифторметил)фенил)этан-1-она

1,85 г 2-трифторметил-4-фторацетофенона растворяли в 15 мл DMAc и к смеси добавляли 1,40 г 3,4-дифторфенола и 3,81 г карбоната калия и перемешивали при 90 °C в течение 1 часа. После завершения реакции к смеси добавляли толуол и промывали органический слой водой и насыщенным соевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и получали 2,75 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 96,6%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,51 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,25–7,15 (м, 1H), 7,13 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,92 (ддд, J = 10,7, 6,6, 2,9 Гц, 1H), 6,83–6,77 (м, 1H), 2,58 (с, 3H).

[0303]

Синтез оксоацетата 2-(4-(3,4-дифторфенокси)-2-(трифторметил)фенил)-2-метила

Взвешивали 2,73 г 1-(4-(3,4-дифторфенокси)-2-(трифторметил)фенил)этан-1-она, синтезированного в предыдущем пункте, и

добавляли 35 мл DMSO для растворения. К смеси добавляли 6,91 г йода и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часа на масляной бане. После завершения реакции смесь охлаждали до 60 °С, добавляли 8,35 г карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часов. Смесь охлаждали до 5 35 °С, добавляли 1,7 мл йодметана и перемешивали при 35 °С в течение 2 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия и толуол и фильтровали раствор с осадком через целит. Органический слой раствора отделяли и экстрагировали водный слой толуолом. Органические слои объединяли и промывали водой и насыщенным соевым 10 раствором. Органические слои сушили безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 7/1) с получением 1,60 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой жидкости. Выход составил 51,3%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,67 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,28–7,20 (м, 1H), 7,15 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц), 6,96 (ддд, J = 10,5, 6,6, 2,9 Гц, 1H), 6,87–6,82 (м, 1H), 3,95 (с, 3H).

[0304]

Синтез акрилата 2-(4-(3,4-дифторфенокси)-2-(трифторметил)фенил)метила

После растворения 1,59 г 2-(4-(3,4-дифторфенокси)-2-(трифторметил)фенил)-2-метил оксоацетата, полученного в предыдущем пункте, в 17,6 мл дихлорэтана и охлаждения до -15 °С в смесь по каплям добавляли 6,3 мл (1,4 М) раствора триметилалюминий-гексана в течение 6 минут. Затем смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 минут, к смеси добавляли водный раствор соляной кислоты и экстрагировали хлороформом. 25 Затем органический слой промывали соляной кислотой, водой и насыщенным соевым раствором, органический слой высушивали безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Этот раствор растворяли в 15 мл толуола, добавляли 426 мг 98% серной кислоты и нагревали с обратным холодильником в течение 0,5 часа. После завершения реакции этот раствор по каплям добавляли к 30 насыщенному водному раствору бикарбоната натрия и промывали водой и насыщенным соевым раствором. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 10/1)

с получением 0,757 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход составил 77,9%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,28 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,22–7,14 (м, 1H), 7,10 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,91 (ддд, J = 10,9, 6,6, 2,9 Гц, 1H), 6,83–6,77 (м, 1H), 6,60 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 5,77 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H).

[0305]

Синтез пропаноата 2-(4-(3,4-дифторфенокси)-2-(трифторметил)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метила (соединение I-133)

10 После растворения 0,726 г акрилата 2-(4-(3,4-дифторфенокси)-2-(трифторметил)фенил)метила, синтезированного в предыдущем пункте, растворяли в 4,6 мл ацетонитрила и 4,6 мл метанола и охлаждали на ледяной бане, к смеси добавляли 532 мг аддукта пероксида водорода и карбамида и 258 мг карбоната калия и перемешивали при комнатной температуре в течение 7

15 часов. После завершения реакции к смеси добавляли 2N соляную кислоту и экстрагировали этилацетатом. После промывания органического слоя водой и насыщенным солевым раствором органический слой высушивали безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Этот раствор растворяли в 5 мл DMF, добавляли 130 мг триазола и 170 мг триазола натрия и перемешивали при

20 60 °C в течение 5 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором и затем высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 1/3) с получением 0,187 г указанного в заголовке

25 соединения в виде белого твердого вещества. Выход составил 79,4%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,11 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,64 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,22–7,15 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 6,89 (ддд, J = 10,7, 6,6, 2,9 Гц, 1H), 5,08 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,72 (д, 30 J = 14,1 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H).

[0306]

<Пример синтеза 42. Синтез соединения Шс-4>

Синтез 1-(2-хлор-4-(хинолин-6-илокси)фенил)этан-1-она

1,01 г 2-хлор-4-фторацетофенона растворяли в 10 мл NMP и к смеси добавляли 1,02 г 6-хинолинола и 2,46 г карбоната калия и перемешивали при 80 °С в течение 3,5 часа. После завершения реакции к смеси добавляли толуол и органический слой промывали 2N водного раствора гидроксида натрия, водой, насыщенным соевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 2/3) с получением 1,19 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 68,1%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,91 (дд, J = 4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,09 (дд, J = 8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 8,4, 4,2 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,99 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 2,67 (с, 3H).

[0307]

Синтез оксоацетата 2-(2-хлор-4-(хинолин-6-илокси)фенил)-2-метила

1,18 г 1-(2-хлор-4-(хинолин-6-илокси)фенил)этан-1-она, полученного в предыдущем пункте, добавляли и растворяли в 15 мл DMSO. К смеси добавляли 3,24 г йода и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часа на масляной бане. После завершения реакции смесь охлаждали до 60 °С, добавляли 3,84 г карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часов. Смесь охлаждали до 35 °С, добавляли 0,8 мл йодметана и перемешивали при 35 °С в течение 3 часов. После завершения реакции избыток йода гасили с помощью насыщенного водного раствора сульфита натрия, добавляли толуол и фильтровали раствор с осадком через целит. Отфильтрованное твердое вещество декантировали с толуолом и добавляли в предыдущий раствор. Органический слой раствора отделяли и экстрагировали водный слой толуолом. Органические слои объединяли и промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органические слои сушили безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 1/3) с получением 242 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-оранжевой жидкости. Выход составил 17,8%.

[0308]

Синтез пропионата 2-(2-хлор-4-(хинолин-6-илокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)метила (соединение IIIc-4)

239 мг оксоацетата 2-(2-хлор-4-(хинолин-6-илокси)фенил)-2-метил, полученного в предыдущей операции, растворяли в 2,1 мл DMAc и к смеси добавляли 148 мг TMSOB и 83,1 мг триазола натрия и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 часов. Смесь перемешивали на бане при 50 °С в течение 6 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой три раза промывали водой и затем промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия и последующего отгона растворителя остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, хлороформ/метанол = 20/1) и перекристаллизовали из этилацетата с получением 37,4 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход составил 12,6%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,89 (дд, J = 4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,46 (дд, J = 9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 8,3, 4,2 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,91 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,04 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,97 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H).

[0309]

<Пример синтеза 43. Синтез соединения IIId-1>

Синтез 1-(2-хлор-4-(нафтален-1-илокси)фенил)этан-1-она

1,20 г 2-трифторметил-4-фторацетофенона растворяли в 10 мл NMP и к смеси добавляли 1,21 г 1-нафтола и 2,96 г карбоната цезия и перемешивали при 100 °С в течение 4 часов. После завершения реакции к смеси добавляли толуол и промывали органический слой водой и насыщенным соевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и получали 1,37 г указанного в заголовке соединения в виде светло-оранжевого твердого вещества. Выход составил 58,7%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,57–7,44 (м, 3H), 7,14 (дд, J = 7,5, 0,8 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 2,4 Гц), 6,89 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц), 2,64 (с, 3H).

[0310]

Синтез оксоацетата 2-(2-хлор-4-(нафтален-1-илокси)фенил)-2-метила

Взвешивали 1,36 г 1-(2-хлор-4-(нафтален-1-илокси)фенил)этан-1-она, полученного в предыдущем пункте, и добавляли 15 мл DMSO для растворения.

- 5 К смеси добавляли 3,48 г йода и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часа на масляной бане. После завершения реакции смесь охлаждали до 60 °С, добавляли 4,09 г карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часов. Смесь охлаждали до 35 °С, добавляли 0,95 мл йодметана и перемешивали при 35 °С в течение 3 часов. После завершения реакции к смеси добавляли
- 10 насыщенный водный раствор сульфита натрия и толуол и фильтровали раствор с осадком через целит. Органический слой раствора отделяли и экстрагировали водный слой толуолом. Органические слои объединяли и промывали водой и насыщенным солевым раствором. Органические слои сушили безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали посредством
- 15 колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 7/1) с получением 1,07 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Выход составил 69,0%.

- ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,92 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,80 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,58–7,47 (м, 3H), 7,18 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H).
- 20

[0311]

Синтез пропионата 2-(2-хлор-4-(нафтален-1-илокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метила (соединение III d-1)

- Оксоацетат 2-(2-хлор-4-(нафтален-1-илокси)фенил)-2-метила,
- 25 полученный в предыдущем пункте, растворяли в 6 мл DMAc и к смеси добавляли 0,641 г TMSOB и 0,368 г триазола натрия и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь перемешивали на бане при 50 °С в течение 3 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом.
- 30 Органический слой три раза промывали водой и затем промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания органического слоя безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 1/3) с получением

0,368 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Выход составил 27,9%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,02 (уш. д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,99 (уш. д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,70 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,57–7,47 (м, 2H), 7,44 (дд, J = 8,1, 7,7 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,86 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,92 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,86 (с, 1H), 3,79 (с, 3H).

[0312]

<Пример синтеза 44. Синтез соединения IIIf-2>

10 Синтез 1-(6-(4-хлорфенокси)пиридин-3-ил)этан-1-она

0,998 г коммерческого пиридина 2-хлор-5-ацетила растворяли в 13 мл DMF и к смеси добавляли 0,908 г 4-хлорфенола и 2,51 г карбоната калия и перемешивали на масляной бане при 80 °С в течение 1,5 часов. После завершения реакции к смеси добавляли этилацетат, и промывали органический слой водным раствором гидроксида натрия, водой и насыщенным соевым раствором, и высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (силикагель, хлороформ/этилацетат = 50/1) с получением 1,33 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход составил 83,9%.

20 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,74 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,10 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,00 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 2,57 (с, 3H).

[0313]

Синтез оксоацетата 2-(6-(4-хлорфенокси)пиридин-3-ил)-2-метила

25 Взвешивали 1,00 г 1-(6-(4-хлорфенокси)пиридин-3-ил)этан-1-она, синтезированного в предыдущем пункте, и добавляли 6 мл DMSO для растворения. К смеси добавляли 3,26 г йода и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часа на масляной бане. После завершения реакции смесь охлаждали до 60 °С, добавляли 3,93 г карбоната калия и перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часов. Смесь охлаждали до 35 °С, добавляли 0,303 мл йодметана и перемешивали при 35 °С в течение 2,5 часов. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия и толуол и фильтровали раствор с осадком через целит. Органический слой раствора

отделяли и экстрагировали водный слой толуолом. Органические слои объединяли и промывали водой и насыщенным соевым раствором.

Органические слои сушили безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии

5 (силикагель, гексан/этилацетат = 5/1) с получением 0,156 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Выход составил 51,3%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,88 (дд, J = 2,4, 0,7 Гц, 1H), 8,38 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,11 (д, J = 8,9 Гц), 7,04 (дд, J = 8,7, 0,7 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H).

[0314]

Синтез акрилата 2-(6-(4-хлорфенокси)пиридин-3-ил)метила

24,7 мг гидрида натрия взвешивали в грушевидной колбе на 20 мл, декантировали с гексаном и суспендировали в 1 мл DMSO. После добавления к смеси 0,270 мг йодида метилтрифенилфосфина и перемешивания при 15 комнатной температуре в течение 30 минут 0,148 г метил 2-(6-(4-хлорфенокси)пиридин-3-ил)-2-оксоацетата, синтезированного в предыдущем пункте, растворяли в 1,5 мл DMSO и добавляли по каплям в течение 2 минут и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После 20 завершения реакции к смеси добавляли 1 моль/л соляную кислоту и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 5/1) с получением 55,1 мг 25 указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. Выход составил 37,6%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,20 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,09 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,92 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,43 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 5,92 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H).

30 [0315]

Синтез карбоксилата 2-(6-(4-хлорфенокси)пиридин-3-ил)оксиран-2-метила

55,1 мг акрилата 2-(6-(4-хлорфенокси)пиридин-3-ил)метила, синтезированного в предыдущем пункте, растворяли в 0,5 мл ацетонитрила и

0,5 мл метанола и к смеси добавляли 56,7 мг аддукта пероксида водорода и карбамида (УНР) и 25,9 мг карбоната калия при охлаждении на ледяной бане и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции к смеси добавляли водный раствор хлорида аммония и затем
5 экстрагировали этилацетатом. После промывания органического слоя водой и насыщенным солевым раствором органический слой высушивали безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель. Отгоняли растворитель и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 3/1) с получением 28,7 мг указанного в заголовке
10 соединения в виде бесцветной жидкости. Выход составил 49,4%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,31 (д, J = 2,5, 0,7 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,09 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,93 (дд, J = 8,6, 0,7 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,46 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 2,97 (д, J = 6,3 Гц, 1H).

[0316]

15 Синтез пропионата 2-(6-(4-хлорфеноксипиридин-3-ил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метила (соединение IIIf-2)

28,7 мг 2-(6-(4-хлорфеноксипиридин-3-ил)оксиран-2-карбоксилата, синтезированного в предыдущем пункте, растворяли в 0,5 мл DMF и к смеси добавляли 7,4 мг триазола и 9,6 мг триазола натрия и перемешивали при 50 °С в
20 течение 40 минут. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом.

Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором и затем высушивали безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель и очищали остаток посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 1/5) с получением 23,7 мг указанного в заголовке
25 соединения в виде белого твердого вещества. Выход составил 67,4%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,47 (д, J = 2,5, 0,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,01 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,37 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,08 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,96 (дд, J = 8,7, 0,6 Гц, 1H), 4,99 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,40 (д,
30 J = 14,0 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H).

[0317]

<Пример синтеза 45. Синтез соединения I-63>

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)-2-метокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионата (I-63)

После растворения 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионата, синтезированного в примере 11 синтеза в 1 мл DMF к смеси добавляли карбонат цезия и йодметан и перемешивали. Через 3 часа к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали водой и промывали насыщенным солевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением коричневого жидкого неочищенного продукта азота. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат = 9/1@0/1) получали указанное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,71 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,33 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 7,10 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,99–6,94 (м, 3H), 6,71 (дд, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 4,99 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,53 (с, 3H).
[0318]

<Пример синтеза 46. Синтез соединения I-440>

Синтез N-бензил-2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропанамида (I-440)

После растворения 91 мг соединения (I-1), синтезированного в примере синтеза 5, в 1 мл DMF к смеси добавляли 30 мг бензиламина, 77 мг хлорида гидрата 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метил морфолина (DMT-ММ) и оставляли при комнатной температуре на 12 часов, а затем перемешивали в течение 12 часов и снова оставляли на 12 часов. После отгонки растворителя к смеси добавляли воду, экстрагировали хлороформом, высушивали безводным сульфатом натрия и очищали полученный после отгона растворителя неочищенный продукт посредством колоночной хроматографии (силикагель, хлороформ : метанол = 39 : 1) с получением 12,2 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. Выход составил 12%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,24 (с, 1H), 7,95 (т, J = 6 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,48 (д, J = 2,2 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,28 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 7,22 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 7,21 (т, J = 9,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,86 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 5 (д, J = 14,3 Гц, 1H),

4,91 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,28 (дд, J = 14,9, 6,3 Гц, 1H), 4,20 (дд, J = 15, 5,9 Гц, 1H).

[0319]

<Пример синтеза 47. Синтез соединения I-64>

- 5 Синтез метил 2-ацетокси-2-(2-хлор-4-(4-хлорфеноксифенил)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (I-1)

83,0 мг соединения (I-1), синтезированного в примере синтеза 5, и 0,2 мл пиридина добавляли и растворяли в грушевидной колбе на 10 мл, добавляли 28 мкл хлорида ацетила и перемешивали. Через 6 часов к смеси добавляли 10 2,8 мг N,N-диметиламинопиридина и непрерывно перемешивали. Через 5 часов к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония для остановки реакции и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт один раз промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия отгоняли 15 растворитель с получением 107 мг коричневого жидкого неочищенного продукта. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (силикагель, хлороформ : этилацетат = 72 : 28 → 21 : 79) получали 7,7 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход составил 5,6%.

- 20 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,81 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,34 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,28 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,00–6,94 (м, 3H), 6,77 (дд, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 5,38 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 5,28 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 3,84 (с, 1H), 2,24 (с, 3H).

[0320]

<Пример синтеза 48. Синтез соединения I-441>

- 25 Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-хлорфеноксифенил)-2-((фенилкарбамоил)окси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (соединение I-441)

После добавления и растворения 82,2 мг соединения (I-1), синтезированного в примере синтеза 5, и 0,2 мл N,N-диметилформамида в грушевидной колбе на 10 мл к смеси добавляли 26 мкл фенилизоцианата и 30 перемешивали при комнатной температуре. Через 7,5 часа к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония для остановки реакции и три раза экстрагировали толуолом. Экстракт один раз промывали водой и один раз промывали насыщенным соевым раствором. После высушивания экстракта

безводным сульфатом натрия отгоняли растворитель с получением 114 мг неочищенного продукта белого твердого вещества. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (хлороформ :

этилацетат = 100 : 0 → 70 : 30) получали 16,1 мг указанного в заголовке

5 соединения в виде белого твердого вещества. Выход составил 15%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,79 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,44–7,31 (м, 7H), 7,16–7,10 (м, 2H), 7,00–6,94 (м, 3H), 6,78 (уш., 1H), 5,50 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 5,42 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H).

[0321]

10 <Пример синтеза 49. Синтез соединения I-442>

Синтез метил 2-((трет-бутоксикарбонил)окси)-2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)фенил)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (соединение I-442)

81,6 мг соединения (I-1), синтезированного в примере синтеза 5, растворяли в 0,2 мл N,N-диметилформамида, и к смеси добавляли 11,0 мг

15 гидрида натрия, 92 мкл дикарбоната ди-трет-бутила и 5,6 мг

диметиламинопиридина и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, экстрагировали толуолом и промывали водой и насыщенным солевым раствором. После высушивания органического слоя

20 безводным сульфатом натрия растворитель отгоняли и очищали остаток посредством колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/этилацетат) с получением 105 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 100%.

25 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,77 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,35 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,98–6,94 (м, 1H), 6,96 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,77 (дд, $J = 9,0, 2,6$ Гц, 1H), 5,39 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 5,34 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 1,54 (с, 9H).

[0322]

<Пример синтеза 50. Синтез соединения I-54>

30 Синтез метил 2-((трет-бутоксикарбонил)окси)-2-(2-хлор-4-(4-

хлорфенокси)фенил)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноата (соединение I-54)

75,0 мг соединения (I-1), синтезированного в примере синтеза 5, взвешивали в стойкой к давлению реакционной пробирке и добавляли 4 мл

2 моль/л метиламина и смесь вводили в реакцию при 80 °С в течение 21 часа и при комнатной температуре в течение 8 дней. После завершения реакции растворитель и излишки амина отгоняли при пониженном давлении и очищали остаток посредством колоночной хроматографии на силикагеле

5 (хлороформ/этанол = 15/1) с получением 9,0 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветной вязкой жидкости. Выход составил 12%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,10 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,49 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,00 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,82 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,56 (уш. к, J = 5,0 Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 5,12 (д, 10 J = 14,1 Гц, 1H), 5,04 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 2,78 (д, J = 5,0 Гц, 3H).
[0323]

<Пример препарата>

Гидраты и эмульсии получали, как описано ниже, с использованием любого из описанных в настоящем документе синтезированных производных азола.
15

Пример препарата 1 (смачиваемый агент)

21,4 частей производного азола;
2 части лаурилсульфата натрия;
20 5 частей конденсата натриевой соли алкилнафталенсульфоновой кислоты с формалином;
0,2 частей стеарата цинка;
3 части белого угля; и
68,4 частей глины
25 мелко измельчали и смешивали с получением смачиваемого агента, который использовали с разведением водой.

Пример препарата 2 (эмульсия)

5,4 частей производного азола;
30 3,7 частей смеси полиоксиалкилен-алкилового эфира · соли металла и алкилбензолсульфоновой кислоты · алкилбензола;
11,2 частей полиоксиалкилен-алкилового эфира, и
47,8 частей N,N-диметилоктанамида · N,N-диметилдеканамида;

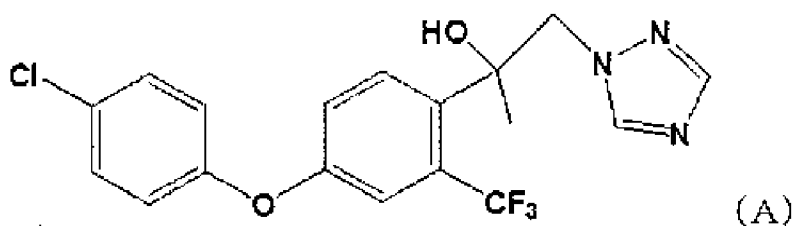
31,9 частей метилового эфира соевых жирных кислот перемешивали до однородного состояния и растворяли с получением эмульсии.

[0324]

- 5 <Пример испытания 1. Тест на антибактериальную активность на патогенных для растений микроорганизмах>

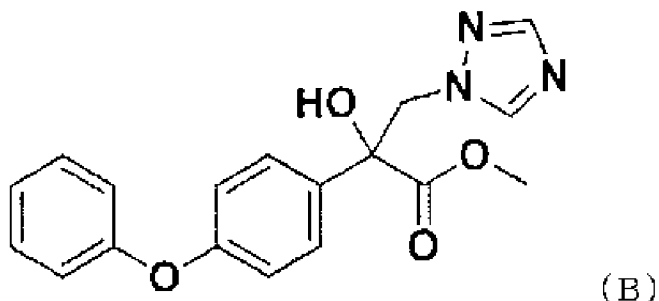
В испытании в чашке Петри исследовали противомикробные свойства соединений настоящего изобретения в отношении различных патогенных для растений микроорганизмов. Контрольное соединение А и контрольное
10 соединение В, синтезированные в вышеуказанном примере получения, использовали в качестве контрольного вещества. Контрольное соединение А представляет собой соединение, описанное в патентной литературе 1, и представленное следующей химической формулой (А). Кроме того, контрольное
15 соединение В представляет собой соединение, описанное в патентной литературе 2, и представленное следующей химической формулой (В).

[Химическая формула 23]



[0325]

- 20 [Химическая формула 24]



После стерилизации автоклавированием соединения настоящего изобретения растворяли в диметилсульфоксиде с возможностью получения

предварительно заданной концентрации агента в среде PDA (картофельный агар с декстрозой), охлаждали до около 60 °С и 1% (об/об) добавляли в среду PDA. Соединения хорошо перемешивали с обеспечением однородной концентрации агента в среде PDA и выливали среду в чашку Петри для получения среды для посева, содержащей соединения, соответствующие настоящему изобретению.

5 [0326]

С другой стороны, флору различных патогенных для растений микроорганизмов, ранее выращенных на среде PDA, отбирали сверлом для корок диаметром 4 мм и помещали в вышеуказанную содержащую агент среду для посева. После культивирования в течение предварительно заданного периода времени и при температуре, соответствующих таблице 2, измеряли диаметр флоры на обработанной агентом чашке. На основании сравнения с диаметром флоры на плоской чашке без обработки агентом, вычисляли эффективность ингибирования удлинения мицелия (%) с помощью следующего

10 уравнения.

[0327]

$$R = 100 (dc - dt) / dc$$

(в вышеуказанном уравнении R = эффективность ингибирования удлинения мицелия (%), dc = диаметр флоры на чашке без обработки, dt = диаметр флоры на чашке с обработкой агентом).

20

Полученные результаты оценивали на 5 стадиях по критериям, показанным в таблице 9. Чем выше противомикробный индекс, тем лучше противомикробные свойства.

25

[0328]

[Таблица 9]

Эффективность ингибирования удлинения мицелия	Противомикробный индекс
80% или более	5
Менее 80% и 60% или более	4
Менее 60% и 40% или более	3
Менее 40% и 20% или более	2
Менее 20%	1

Пример испытания А. *Fusarium graminearum*

Противомикробное испытание проводили, используя *Fusarium graminearum*, с применением вышеописанного метода. При концентрации исследуемого вещества 5 мг/л любое из соединений I-1, I-122, I-228, I-334, I-20, I-21, I-23, I-25, I-24, I-47, I-48, I-7, I-29, I-236, I-130, I-234, I-128, I-40, I-133 и IIIд-1 имело противомикробный индекс 5. С другой стороны, контрольное соединение В имело противомикробный индекс 3. Кроме того, при концентрации 1,25 мг/л контрольное соединение А имело противомикробный индекс 4, а соединения I-1, I-25, I-122 и I-130 имели противомикробный индекс 5.

[0329]

Пример испытания В. *Rugenophora teres*

Противомикробное испытание проводили, используя *Rugenophora teres*, с применением вышеописанного метода. При концентрации исследуемого вещества 5 мг/л контрольное соединение А имело противомикробный индекс 2, тогда как соединения I-1, I-228, I-3, I-27, I-29, I-236 и I-130 имели противомикробный индекс 5. На этот раз контрольное соединение В имело противомикробный индекс 2.

[0330]

Пример испытания С. *Rugicularia oryzae*

Противомикробное испытание проводили, используя *Rugicularia oryzae*, с применением вышеописанного метода. При концентрации исследуемого вещества 5 мг/л любое из соединений I-1, I-122, I-228, I-334, I-20, I-21, I-23, I-25, I-26, I-52, I-27, I-28, I-47, I-48, I-7, I-29, I-31, I-236, I-130, II-1 и IIIс-1 имело противомикробный индекс 5. На этот раз контрольное соединение В имело противомикробный индекс 2. Кроме того, при концентрации 0,63 мг/л контрольное соединение А имело противомикробный индекс 3, тогда как соединения I-1, I-122 и I-228 имели противомикробный индекс 5.

[0331]

Пример испытания Д. *Gaeumannomyces graminis*

Противомикробное испытание проводили, используя *Gaeumannomyces graminis*, с применением вышеописанного метода. При концентрации исследуемого вещества 5 мг/л, любое из соединений I-1, I-122, I-228, I-334, I-2,

I-5, I-18, I-19, I-20, I-21, I-23, I-24, I-25, I-26, I-52, I-27, I-28, I-47, I-48, I-7, I-29, I-35, I-33, I-31, I-236, I-130, II-1, IIIb-9 и IIIc-1 имело противомикробный индекс 5. Кроме того, при концентрации 0,08 мг/л контрольное соединение А имело противомикробный индекс 3 и контрольное соединение В имело

5 противомикробный индекс 1, тогда как соединения I-1, I-23, I-25, I-1222, I-128, I-27, I-29, I-236 и I-130 имели противомикробный индекс 5.

[0332]

Пример испытания Е. *Ustilago nuda*

Противомикробное испытание проводили, используя *Ustilago nuda*, с

10 применением вышеописанного метода. При концентрации исследуемого вещества 5 мг/л любое из соединений I-1, I-122, I-228, I-334, I-19, I-20, I-21, I-25, I-27, I-7, I-29, I-236 и I-130 имело противомикробный индекс 5. На этот раз контрольное соединение В имело противомикробный индекс 1. Кроме того, при

15 концентрации 1,25 мг/л контрольное соединение А имело противомикробный индекс 3, тогда как соединения I-1, I-122, I-228, I-334, I-236 и I-130 имели противомикробный индекс 5.

[0333]

Пример испытания F. *Rhizoctonia solani*

Противомикробное испытание проводили, используя *Rhizoctonia solani*, с

20 применением вышеописанного метода. При концентрации исследуемого вещества 5 мг/л любое из соединений I-5, I-6, I-22, I-334, I-27, I-236 и I-130 имело противомикробный индекс 5. На этот раз контрольное соединение В имело противомикробный индекс 2.

[0334]

25 Пример испытания G. *Sclerotinia sclerotiorum*

Противомикробное испытание проводили, используя *Sclerotinia sclerotiorum*, с применением вышеописанного метода. При концентрации

исследуемого вещества 5 мг/л любое из соединений I-1, I-122, I-228, I-334, I-18, I-20, I-21, I-23, I-25, I-26, I-27, I-47, I-48, I-7, I-29, I-33, I-31, I-236, I-130 и IIIc-1

30 имело противомикробный индекс 5. На этот раз контрольное соединение В имело противомикробный индекс 2.

[0335]

Пример испытания H. *Microdochium nivale*

Противомикробное испытание проводили, используя *Microdochium nivale*, с применением вышеописанного метода. При концентрации исследуемого вещества 5 мг/л любое из соединений I-1, I-122, I-228, I-21, I-25, I-52, I-27, I-47, I-48, I-29, I-236 и I-130 имело противомикробный индекс 5. На этот раз контрольное соединение В имело противомикробный индекс 1.

[0336]

Пример испытания I. *Gibberella fujikuroi*

Противомикробное испытание проводили, используя *Gibberella fujikuroi*, с применением вышеописанного метода.

При концентрации исследуемого вещества 5 мг/л любое из соединений I-1, I-122, I-228, I-334, I-19, I-20, I-21, I-23, I-25, I-26, I-27, I-47, I-48, I-7, I-29, I-31, I-236, I-130 и Шс-1 имело противомикробный индекс 5. На этот раз контрольное соединение В имело противомикробный индекс 2.

[0337]

15 Пример испытания J. *Zymoseptoria tritici*

Противомикробное испытание проводили, используя *Zymoseptoria tritici*, с применением вышеописанного метода. При концентрации исследуемого вещества 5 мг/л любое из соединений I-1, I-122, I-228, I-334, I-20, I-21, I-52, I-47, I-7, I-29, I-236, I-130 и Шс-1 имело противомикробный индекс 5. На этот раз контрольное соединение А имело противомикробный индекс 4 и контрольное соединение В имело противомикробный индекс 1.

[0338]

[Температура и дни культивирования патогенных микроорганизмов]

[0339]

25 [Таблица 10]

Сокращение	Название микроорганизма	Оптимальная температура культивирования	Дни культивирования (день)
<i>F. g</i>	<i>Fusarium graminearum</i>	25	3
<i>p. t</i>	<i>Pyrenophora teres</i>	25	3
<i>P. o</i>	<i>Pyricularia oryzae</i>	25	7
<i>G. g</i>	<i>Gaeumannomyces graminis</i>	20	3
<i>U. n</i>	<i>Ustilago nuda</i>	25	7
<i>R. s</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>	25	1
<i>M. n</i>	<i>Microdochium nivale</i>	25	3

<i>G. f</i>	<i>Gibberella fujikuroi</i>	25	3
<i>Z. t</i>	<i>Zymoseptoria tritici</i>	25	14

<Пример испытания 2. Испытание эффекта борьбы с бурой ржавчиной, *Russinia recondite*>

Соединения настоящего изобретения растворяли в ацетоне с доведением до предварительно заданной концентрации агента, и 5% (об/об) добавляли в воду, очищенную на ионнообменной колонке, содержащую Gramin S (итоговая концентрация 60 ч./млн. Gramin S). Приготовленным жидким средством опрыскивали пшеницу на стадии второго листа (сорт: агрокультура №. 61), выращиваемую в прямоугольном пластиковом горшке (6 см × 6 см), в дозе 1000 л/га (обработанной агентом площади). Кроме того, готовили необработанный участок, на котором пшеницу опрыскивали очищенной на ионнообменной колонке водой (с итоговой концентрацией 60 ч./млн. Gramin S), содержащей 5% ацетона без соединения. После опрыскивания нанесенный раствор высушивали воздухом на листьях и наносили спорую жидкость (доведенную до концентрации 200 спор/поле зрения, 60 ч./млн. Gramin S) с микроорганизмами, вызывающими бурую ржавчину пшеницы (*russinia recondite*) путем опрыскивания, и выдерживали в течение 48 часов при 25 °С в условиях высокой влажности. Далее пшеницу держали в теплице. На 14 день после заражения отслеживали поражение *russinia recondite* и вычисляли показатель эффективности по следующей формуле.

Показатель эффективности (%) = $(1 - \text{среднее поражение на обработанной агентом области} / \text{среднее поражение на необработанной области}) \times 100$

Кроме того, поражение определяли по следующей таблице 11.

[0340]

[Таблица 11]

Шкала уровней поражения ржавчиной Mr. Peterson

Поражение	Доля пораженной области
0	Нет поражения
0,5	Менее 1%
1	1% или более, но менее 5%
2	5% или более, но менее 10%
3	10% или более, но менее 30%

4	30% или более, но менее 50%
5	50% или более

В вышеуказанных испытаниях, например, при концентрации 100 г/га любое из соединений I-1, I-122, I-228, I-334, I-2, I-5, I-20, I-22, I-23, I-25, I-26, I-19, I-52, I-27, I-28, I-47, I-48, I-29, I-31, II-1 и IIIb-9 имело показатель эффективности 70% или более.

[0341]

Кроме того, при концентрации 3,13 г/га, показатель эффективности для соединения I-1 составил 73% и показатель эффективности для I-20 составил 80%, тогда как для контрольного соединения А составил 20%.

10 [0342]

<Пример испытания 3. Испытание эффективности борьбы с серой гнилью огурцов>

Соединения настоящего изобретения доводили до предварительно заданной концентрации (100 г/л) в соответствии с примером испытания 2 для испытания на огурцах на стадии семядольных листьев (сорт: огурец Sagami Nanjigo), выращиваемых в прямоугольных пластиковых горшках (6 см × 6 см) с опрыскиванием в дозе 1000 л/га. После высушивания на воздухе опрысканных листьев на них наносили бумажный диск (диаметром 8 мм), пропитанный раствором со спорами грибов серой гнили и выдерживали при 20 °С в условиях высокой влажности. На 4 день после заражения отслеживали поражение серой гнилью огурца и вычисляли показатель эффективности по следующей формуле. Показатель эффективности (%) = (1 - среднее поражение на опрысканной области / среднее поражение на неопрысканной области) × 100

25 Кроме того, поражение определяли по следующей таблице 12.

[0343]

[Таблица 12]

Поражение	Доля пораженной области
0	Нет поражения
0,5	Доля площади патологических пятен менее 5%
1	Доля площади патологических пятен 5% или более и менее 10%
2	Доля площади патологических пятен 10% или более и менее 25%

3	Доля площади патологических пятен 25% или более и менее 50%
4	Доля площади патологических пятен 50% или более и менее 80%
5	Доля площади патологических пятен менее 80% или более

В вышеуказанных испытаниях, например, при концентрации 100 г/га контрольное соединение В имело показатель эффективности 0%, тогда как любое из соединений I-1, I-122, I-228, I-334, I-20 и I-25 имело показатель эффективности 90% или более.

<Пример испытания 4. Влияние обработки семян на рост пшеницы и испытание эффективности борьбы с бурой ржавчиной (*russinia recondite*)>

Оценивали влияние обработки семян на рост пшеницы и эффективность борьбы с *russinia recondite*. После нанесения соединения, растворенного в DMSO, на поверхность семян пшеницы (сорт: агрокультура № 61) в пластиковой пробирке в дозе 200 г акт. ингр./100 кг семян, 20 г акт. ингр./100 кг семян или 2 г акт. ингр./100 кг семян, семена пшеницы размером 8 гран высаживали в горшок площадью 80 см². В теплице был обеспечен подвод поливочной воды снизу, высоту растений пшеницы оценивали через 16 дней после посева, коэффициент роста (%) относительно пшеницы без обработки оценивали по следующему уравнению.

Коэффициент роста (%) = (высота растений в зоне обработки агентом / высота растений в зоне без обработки агентом) × 100

20

Результаты по коэффициенту роста представлены в таблице 13 ниже.

[0344]

[Таблица 13]

Соединение	I-1	Контрольное соединение А
Доза (г акт. ингр./100 кг семян)	20	20
Коэффициент роста (%)	100	90

25

Жидкость со спорами возбудителя *russinia recondite* (концентрация доведена до 200 спор/поле зрения, Gramin S 60 ч./млн.) наносили путем опрыскивания и выдерживали в течение 48 часов при 25 °С в условиях высокой влажности. Затем растения помещали в теплицу. На 11 день после заражения

отслеживали поражение *russinia recondite*, и показатель эффективности вычисляли по следующей формуле. Поражение определяли по той же шкале, что в примере испытания 2.

Показатель эффективности (%) = (1 - среднее поражение на обработанной агентом области / среднее поражение на необработанной области) × 100

Данные показателя эффективности показаны в таблице 14 ниже.

[0345]

[Таблица 14]

Соединение	I-1	Контрольное соединение А
Доза (г акт. ингр./100 кг семян)	20	20
Показатель эффективности (%)	99	86

10

Как описано выше, соединение I-1 продемонстрировало большую эффективность в борьбе с болезнью при обработке семян, чем контрольное соединение А. Кроме того, было обнаружено, что влияние на рост пшеницы было незначительным и фитотоксичность была слабой.

15 [0346]

<Пример испытания 5. Полевые испытания на *septoria tritici*>

Испытание эффективности борьбы с *septoria tritici* проводили на испытательном поле в Великобритании с использованием эмульсии (приготовленной в соответствии с примером состава 2), содержащей соединение (I-1) и контрольное соединение А в качестве активных ингредиентов.

20

Количество агента, содержащегося в каждой эмульсии, доводили до значения, указанного в таблице 15 и опрыскивали им два раза на стадиях роста ВВСН 31–32 и 37–39 (200 л/га). Тяжесть поражения кроющего листа и второго листа оценивали через 50 дней после второго опрыскивания. Вычисляли показатель эффективности по средней тяжести поражения кроющего листа и второго листа. Показатель эффективности (%) = (1 - средняя тяжесть поражения для обработанной области / средняя тяжесть поражения для необработанной области) × 100

25

30

Указанные выше результаты приведены в таблице 15 ниже.

[0347]

[Таблица 15]

Испытуемое соединение	Дозировка	Показатель эффективности
Соединение (I-1)	150	93
Соединение (I-1)	90	92
Контрольное соединение А	150	88

5 Как описано выше, было выявлено, что эмульсия, содержащая соединение I-1 в качестве активного ингредиента имеет более высокий показатель эффективности в отношении *septoria tritici*, чем эмульсия, содержащая контрольное соединение А в качестве активного ингредиента.

[Промышленное применение]

10 [0348]

Производное азола, соответствующее настоящему изобретению, может быть приемлемо для использования в качестве активного ингредиента сельскохозяйственного или садоводческого бактерицидного средства, регулятора роста растений и агента для защиты промышленных материалов.

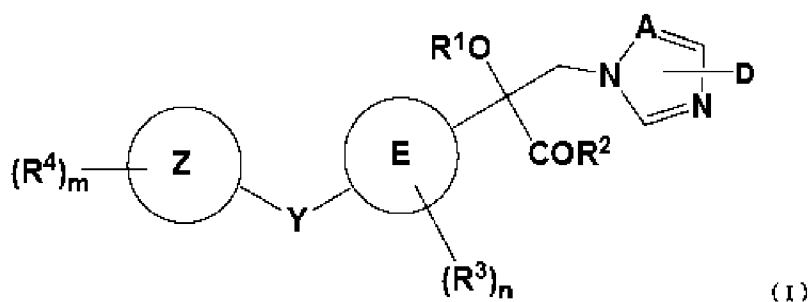
15

Формула изобретения

[Пункт 1]

Соединение, представленное следующей общей формулой (I), или его N-оксид или агрохимически приемлемая соль:

[Химическая формула 1]



[в общей формуле (I),

A представляет собой N или CH;

D представляет собой водород, галогеновую группу или SR^D;

причем R^D представляет собой водород, цианогруппу, C₁–C₆-алкильную группу, C₁–C₆-галогеналкильную группу, C₂–C₆-алкенильную группу, C₂–C₆-галогеналкенильную группу, C₂–C₆-алкинильную группу или C₂–C₆-галогеналкинильную группу;

R¹ представляет собой водород, C₁–C₆-алкильную группу, C₂–C₆-алкенильную группу, C₂–C₆-алкинильную группу, C₃–C₈-циклоалкильную группу, C₃–C₈-циклоалкил-C₁–C₄-алкильную группу, фенильную группу, фенил-C₁–C₄-алкильную группу, фенил-C₂–C₄-алкенильную группу, фенил-C₂–C₄-алкинильную группу или COXR⁵;

причем R⁵ представляет собой водород, C₁–C₆-алкильную группу, C₂–C₆-алкенильную группу, C₂–C₆-алкинильную группу, C₃–C₈-циклоалкильную группу, C₃–C₈-циклоалкил-C₁–C₄-алкильную группу, фенильную группу, фенил-C₁–C₄-алкильную группу, фенил-C₂–C₄-алкенильную группу или фенил-C₂–C₄-алкинильную группу;

X представляет собой одинарную связь, –O– или –NR⁶–;

R⁶ представляет собой водород, C₁–C₆-алкильную группу, C₂–C₆-алкенильную группу, C₂–C₆-алкинильную группу, C₃–C₈-циклоалкильную группу, C₃–C₈-циклоалкил-C₁–C₄-алкильную группу, фенильную группу, фенил-

C₁–C₄-алкильную группу, фенил-C₂–C₄-алкенильную группу или фенил-C₂–C₄-алкинильную группу; а R⁵ и R⁶ могут образовывать кольцо;

R² представляет собой –OR⁷ или –NR⁸R⁹;

каждый из R⁷, R⁸ и R⁹ независимо представляет собой водород, C₁–C₆-алкильную группу, C₂–C₆-алкенильную группу, C₂–C₆-алкинильную группу, C₃–C₈-циклоалкильную группу, C₃–C₈-циклоалкил–C₁–C₄-алкильную группу, фенильную группу, фенил–C₁–C₄-алкильную группу, фенил–C₂–C₄-алкенильную группу или фенил–C₂–C₄-алкинильную группу, а R⁸ и R⁹ могут образовывать кольцо,

причем алифатические группы в R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ могут иметь 1, 2, 3 или возможное максимальное количество одинаковых или разных групп R^a, а R^a независимо выбран из галогеновой группы, цианогруппы, нитрогруппы, C₁–C₄-алкоксигруппы и C₁–C₄-галогеналкоксигруппы;

R⁴ представляет собой галогеновую группу, цианогруппу, нитрогруппу, аминогруппу, фенильную группу, фенилоксигруппу, C₁–C₄-алкильную группу, C₁–C₄-галогеналкильную группу, C₁–C₄-алкоксигруппу, C₁–C₄-галогеналкоксигруппу, C₁–C₄-алкиламиногруппу, C₁–C₄-диалкиламиногруппу, C₁–C₄-алкилациламиногруппу, –SOR¹⁰ или –SF₅;

компоненты в виде циклоалкиламиногруппы или фенильной группы в R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ или компонент в виде фенильной группы в R⁴ могут иметь 1, 2, 3, 4, 5 или возможное максимальное количество одинаковых или разных групп R^b, а R^b независимо выбран из галогеновой группы, цианогруппы, нитрогруппы, C₁–C₄-алкильной группы, C₁–C₄-алкоксигруппы, C₁–C₄-галогеналкильной группы и C₁–C₄-галогеналкоксигруппы;

R³ представляет собой галогеновую группу, цианогруппу, нитрогруппу, фенильную группу, фенилоксигруппу, C₁–C₄-алкильную группу, C₁–C₄-галогеналкильную группу, C₁–C₄-алкоксигруппу, C₁–C₄-галогеналкоксигруппу, –SOR¹⁰ или –SF₅;

причем R¹⁰ представляет собой C₁–C₄-алкильную группу или C₁–C₄-галогеналкильную группу;

E представляет собой фенильную группу или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N;

n R³ связаны с любыми сайтами замещения;

если E представляет собой фенильную группу, n равно 0, 1, 2, 3 или 4, и если E представляет собой 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N, n представляет собой 0, 1 или 2;

Y представляет собой атом кислорода, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})-$, $-\text{N}(\text{C}_3-\text{C}_6\text{-циклоалкил})-$ или $-\text{S}(\text{O})_p-$, который связан с любыми сайтами на E;

причем p представляет собой 0, 1 или 2;

Z представляет собой ароматическую углеводородную группу, которая представляет собой фенильную группу или нафтильную группу, или 5-членное или 6-членное гетероароматическое кольцо, или 9-членное или 10-членное гетероароматическое кольцо, образованное из 2 колец, содержащих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S; и

m R^4 связаны с любыми сайтами замещения;

если Z представляет собой ароматическую углеводородную группу, m равно 1, 2, 3, 4 или 5, а если Z представляет собой гетероароматическое кольцо, m равно 0, 1, 2, 3 или 4].

[Пункт 2]

Соединение или его соль по п. 1, причем в общей формуле (I)

R^1 представляет собой водород, C_1-C_6 -алкильную группу, C_2-C_6 -алкенильную группу, C_2-C_6 -алкинильную группу или COXR^5 ;

R^2 представляет собой $-\text{OR}^7$;

R^5 представляет собой водород, C_1-C_6 -алкильную группу, C_2-C_6 -алкенильную группу или C_2-C_6 -алкинильную группу;

R^6 представляет собой водород, C_1-C_6 -алкильную группу, C_2-C_6 -алкенильную группу или C_2-C_6 -алкинильную группу;

R^3 представляет собой галогеновую группу, цианогруппу, C_1-C_4 -алкильную группу, C_1-C_4 -галогеналкильную группу, C_1-C_4 -алкоксигруппу, $-\text{SOR}^{10}$ или $-\text{SF}_5$; и

R^4 представляет собой галогеновую группу, нитрогруппу, цианогруппу, аминогруппу, C_1-C_4 -алкильную группу, C_1-C_4 -галогеналкильную группу, C_1-C_4 -алкоксигруппу, C_1-C_4 -галогеналкоксигруппу, C_1-C_4 -алкиламиногруппу, C_1-C_4 -диалкиламиногруппу, C_1-C_4 -алкилациламиногруппу, $-\text{SOR}^{10}$ или $-\text{SF}_5$.

[Пункт 3]

Соединение или его соль по п. 1 или 2, причем в общей формуле (I)

R^1 представляет собой водород, C_1 – C_6 -алкильную группу или $COXR^5$;

R^5 представляет собой водород или C_1 – C_6 -алкильную группу;

R^6 представляет собой водород;

R^3 представляет собой галогеновую группу, цианогруппу, C_1 – C_4 -алкильную группу, C_1 – C_4 -галогеналкильную группу, C_1 – C_4 -алкоксигруппу, – SOR^{10} или $-SF_5$; и

R^4 представляет собой галогеновую группу, нитрогруппу, цианогруппу, аминогруппу, C_1 – C_4 -алкильную группу, C_1 – C_4 -галогеналкильную группу, C_1 – C_4 -алкоксигруппу, C_1 – C_4 -галогеналкоксигруппу, C_1 – C_4 -алкиламиногруппу, C_1 – C_4 -диалкиламиногруппу, C_1 – C_4 -алкилациламиногруппу, – SOR^{10} или $-SF_5$.

[Пункт 4]

Соединение или его соль по любому из пп. 1–3, причем в общей формуле

(I)

R^1 представляет собой водород или C_1 – C_6 -алкильную группу;

R^7 представляет собой C_1 – C_6 -алкильную группу;

R^3 представляет собой галогеновую группу, цианогруппу, C_1 – C_4 -алкильную группу, C_1 – C_4 -галогеналкильную группу или C_1 – C_4 -алкоксигруппу; и

R^4 представляет собой галогеновую группу, цианогруппу, C_1 – C_4 -алкильную группу, C_1 – C_4 -галогеналкильную группу, C_1 – C_4 -алкоксигруппу или C_1 – C_4 -галогеналкоксигруппу.

[Пункт 5]

Соединение или его соль по любому из пп. 1–4, причем в общей формуле

(I) E представляет собой фенильную группу.

[Пункт 6]

Соединение или его соль по любому из пп. 1–5, причем в общей формуле

(I) Z представляет собой фенильную группу, нафтильную группу или 5-членное или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатомов, выбранных из N и S.

[Пункт 7]

Соединение или его соль по любому из пп. 1–6, причем в общей формуле (I) Z представляет собой фенильную группу.

[Пункт 8]

Соединение или его соль по любому из пп. 1–7, причем в общей формуле (I) Y представляет собой атом кислорода.

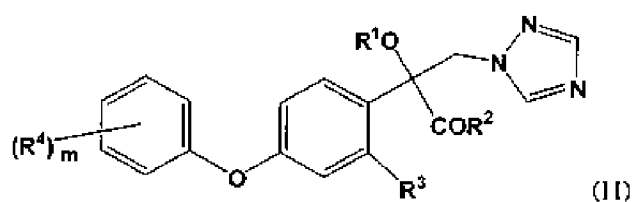
[Пункт 9]

Соединение или его соль по любому из пп. 1–8, причем в общей формуле (I) A представляет собой N, а D представляет собой водород.

[Пункт 10]

Соединение или его соль по любому из пп. 1–9, представленное следующей общей формулой (II):

[Химическая формула 2]

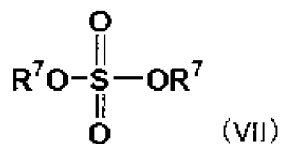


[Пункт 11]

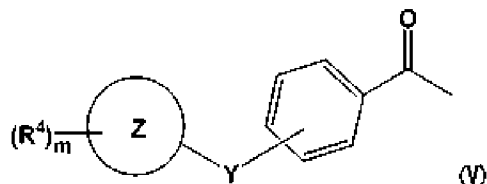
Способ получения соединения по любому из пп. 1–10, представленного вышеуказанной общей формулой (I),

причем способ включает стадию превращения соединения, представленного следующей общей формулой (V), в соединение, представленное следующей общей формулой (VI), с использованием сульфата диалкила, представленного следующей общей формулой (VII), или R^7-LG , при этом LG представляет собой нуклеофильно замещаемую уходящую группу, и йода, и карбоната в сульфоксиде диметила.

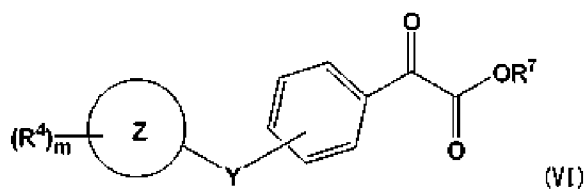
[Химическая формула 3]



[Химическая формула 4]



[Химическая формула 5]



[Пункт 12]

Способ получения по п. 11, в котором LG в $\text{R}^7\text{-LG}$ представляет собой галогеновую группу.

[Пункт 13]

Способ по п. 11 для получения соединения, представленного вышеописанной общей формулой (VI),

причем способ включает стадию превращения соединения, представленного общей формулой (V), в соединение, представленное общей формулой (VI), с использованием $\text{R}^7\text{-LG}$, при этом LG представляет собой нуклеофильно замещаемую уходящую группу, и йода, и карбоната в сульфоксиде диметила.

[Пункт 14]

Сельскохозяйственный или садоводческий химический агент или защитный агент для промышленного материала, содержащий в качестве активного

ингредиента соединение по любому из пп. 1–10, представленное вышеописанной общей формулой (I).