

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090958 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.22(22) Дата подачи заявки
2018.10.17(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
A01N 43/82 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)
A01N 43/713 (2006.01)

(54) СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ПРОДУКТЫ

(31) 1717143.0; 1808447.5

(32) 2017.10.18; 2018.05.23

(33) GB

(86) PCT/GB2018/052988

(87) WO 2019/077344 2019.04.25

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

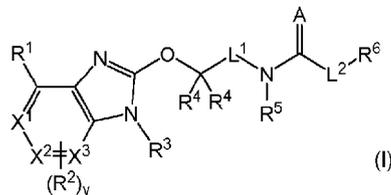
(72) Изобретатель:

Урх Кристофер Джон, Бутлин Роджер
Джон, Бут Ребекка Кэтрин, Кристоу
Стефания (GB)

(74) Представитель:

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

(57) Настоящее изобретение относится к замещенным бензимидазолам и связанным соединениям, которые применимы в области сельского хозяйства в качестве фунгицидов.



A1

202090958

202090958

A1

СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ПРОДУКТЫ

ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к замещенным бензимидазолам и родственным соединениям, которые имеют применение в области сельского хозяйства в качестве фунгицидов.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

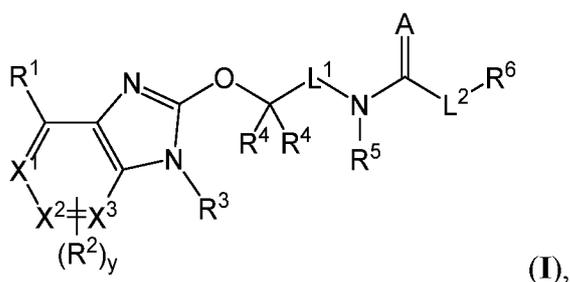
Определенные соединения согласно настоящему изобретению могут быть столь же активными или более активными, чем соединения из предшествующего уровня техники. Они могут характеризоваться активностью в отношении организмов, у которых развилась устойчивость к соединениям из предшествующего уровня техники.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

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

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

Краткое описание настоящего изобретения

Согласно первому аспекту настоящего изобретения представлено соединение формулы (I):



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

$-L^1$ - представляет собой гетероарильную группу, независимо выбранную из 6-членного гетероарила и 5-членного гетероарила, содержащего по меньшей мере один атом азота в кольце, причем указанная гетероарильная группа необязательно замещена от 1 до 3 R^7 группами;

R^1 независимо выбран из хлора, брома, нитро, циано, NR^8R^9 , $NR^8CONR^8R^8$, OR^{10} , SR^8 , $S(O)R^8$, $OS(O)_2R^8$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2NR^8R^8$, CO_2R^8 , $C(O)R^8$, $CONR^8R^8$, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, C_1 - C_6 -галогеналкила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и $-O$ - C_1 - C_4 -галогеналкила;

R^2 , R^7 и R^{11} каждый независимо в каждом случае выбран из: галогена, нитро, циано, NR^8R^9 , $NR^8CONR^8R^8$, OR^{10} , SR^8 , $S(O)R^8$, $OS(O)_2R^8$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2NR^8R^8$, CO_2R^8 , $C(O)R^8$, $CONR^8R^8$, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, C_1 - C_6 -галогеналкила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и $-O$ - C_1 - C_4 -галогеналкила;

R^3 независимо выбран из 5- или 6-членного гетероарила, необязательно дополнительно замещенного от 1 до 4 R^{11} группами;

R^4 и R^{13} каждый независимо в каждом случае выбран из H, F, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила;

или две R^4 группы вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_5 -циклоалкильную группу;

или две R^{13} группы вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_5 -циклоалкильную группу;

R^5 , R^8 , R^{15} и R^{17} каждый независимо в каждом случае выбран из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

или две R^8 группы, которые присоединены к тому же атому азота, могут образовывать 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^6 независимо выбран из C_1 - C_8 -алкила, C_1 - C_8 -галогеналкила, C_2 - C_8 -алкенила, C_2 - C_8 -алкинила, C_0 - C_3 -алкилен- R^{12} и $-CR^{13}R^{13}L^3R^{14}$;

R^9 независимо в каждом случае выбран из H, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_1 - C_6 -алкила, $C(O)$ - C_1 - C_6 -алкила, $C(O)O$ - C_1 - C_6 -алкила и $S(O)_2$ - C_1 - C_6 -алкила;

или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^{10} независимо в каждом случае выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -алкенила, C_3 - C_6 -алкинила, C_1 - C_6 -галогеналкила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{10a} , где R^{10a} независимо выбран из C_3 - C_6 -циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

=A независимо выбран из =O и =S;

$-L^2$ - отсутствует или независимо выбран из -O-, -S- и $-NR^{15}$ -;

R^{12} и R^{16} каждый независимо в каждом случае выбран из C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и фенила;

R^{13} независимо в каждом случае выбран из F, H и C_1 - C_4 -алкила;

R^{14} независимо выбран из H, C_1 - C_8 -алкила, C_1 - C_8 -галогеналкила, C_3 - C_8 -алкенила, C_3 - C_8 -алкинила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{16} ;

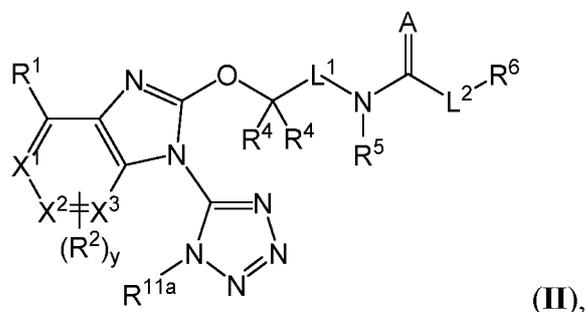
$-L^3$ - независимо выбран из -O-, -S- и $-NR^{17}$ -;

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

причем, если любая R^1 - R^{17} группа является или образует часть алкильной, алкенильной, алкинильной, галогеналкильной, циклоалкильной, гетероциклоалкильной, фенильной или гетероарильной группы, такая алкильная, галогеналкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена, если химически возможно, 1-5 заместителями, из которых каждый независимо в каждом случае выбран из: оксо, = NR^a , = NOR^a , галогена, нитро, циано, NR^aR^b , $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aCONR^aR^a$, $NR^aCO_2R^a$, OR^a , SR^a , $S(O)R^a$, $S(O)_2R^a$, $S(O)_2NR^aR^a$, CO_2R^a , $C(O)R^a$, $CONR^aR^a$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила и C_1 - C_4 -галогеналкила, причем R^a независимо в каждом случае выбран из H и C_1 - C_4 алкила и R^b независимо в каждом случае выбран из H, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_1 - C_4 -алкила, $C(O)$ - C_1 - C_4 -алкила и $S(O)_2$ - C_1 - C_4 -алкила;

или его агрономически приемлемая соль или *N*-оксид.

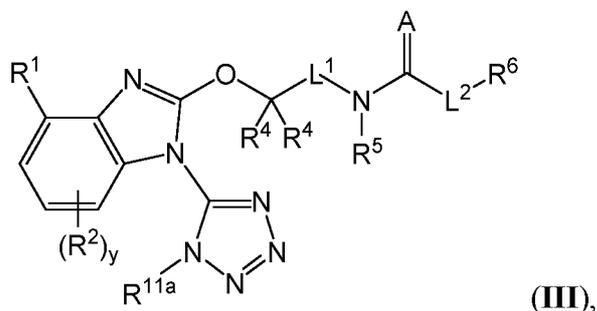
Согласно варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II):



где X^1 , X^2 , X^3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 , L^2 , A и у описаны выше для соединений формулы (I) и где R^{11a} независимо выбран из: C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -алкенила, C_3 - C_4 -алкинила, фенила,

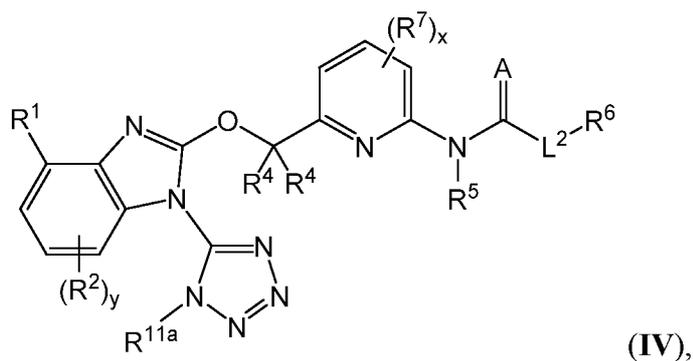
С₃-С₆-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и С₁-С₄-галогеналкила.

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



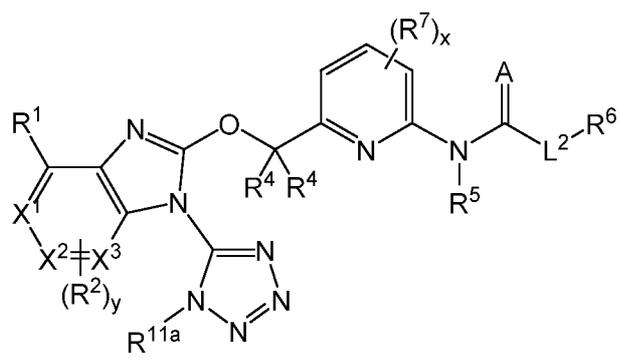
где R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, L¹, L², A и y описаны выше для соединений формулы (I) и где R^{11a} независимо выбран из: С₁-С₄-алкила, С₃-С₄-алкенила, С₃-С₄-алкинила, фенила, С₃-С₆-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и С₁-С₄-галогеналкила.

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



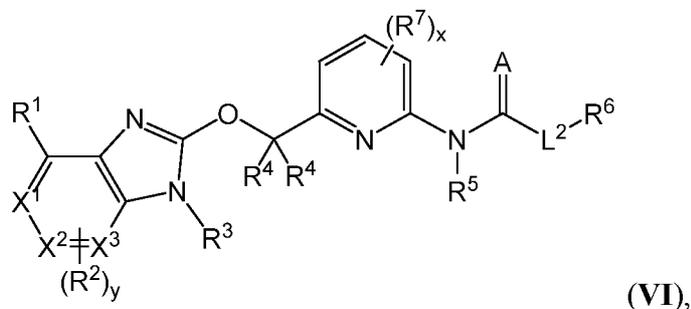
где R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, L², A и y описаны выше для соединений формулы (I) и где R^{11a} независимо выбран из: С₁-С₄-алкила, С₃-С₄-алкенила, С₃-С₄-алкинила, фенила, С₃-С₆-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и С₁-С₄-галогеналкила; и x представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1, 2 и 3.

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



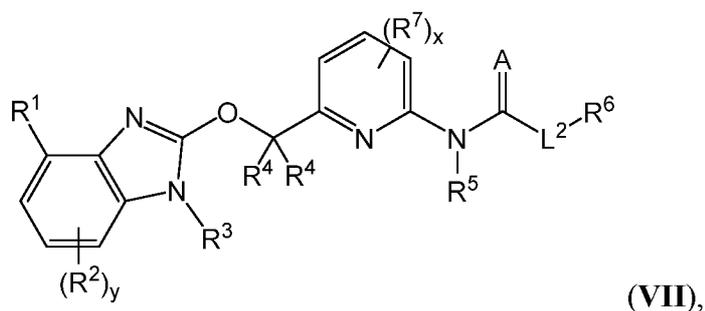
где X^1 , X^2 , X^3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L^2 , A и y описаны выше для соединений формулы (I) и где R^{11a} независимо выбран из: C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -алкенила, C_3 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила; и x представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1, 2 и 3.

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



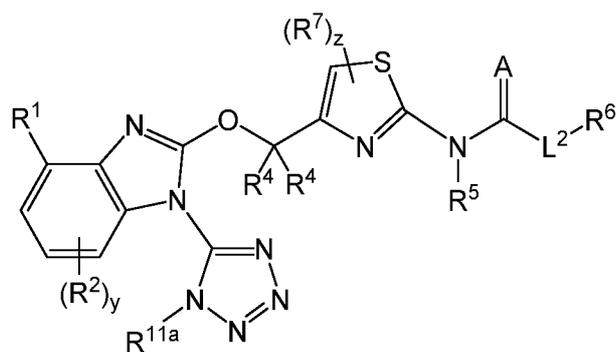
где X^1 , X^2 , X^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L^2 , A и y описаны выше для соединений формулы (I) и где x представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1, 2 и 3.

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



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L^2 , A и y описаны выше для соединений формулы (I), где x представляет собой целое число, независимо выбранное из 0, 1, 2 и 3.

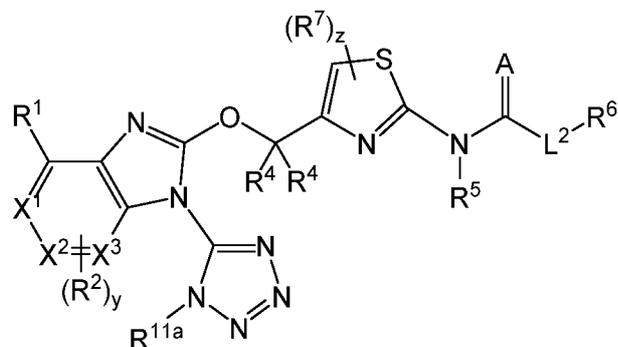
Согласно варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (VIII):



(VIII),

где R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L^2 , A и y описаны выше для соединений формулы (I) и где R^{11a} независимо выбран из: C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -алкенила, C_3 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила, и z представляет собой целое число, независимо выбранное из 0 и 1.

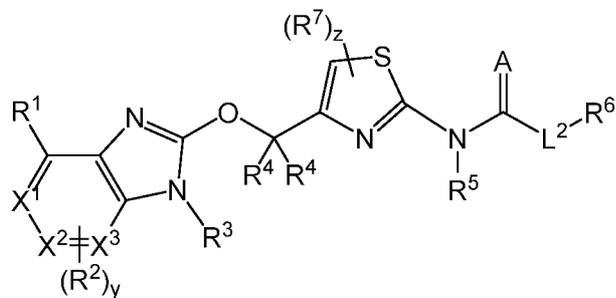
Согласно варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IX):



(IX),

где X^1 , X^2 , X^3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L^2 , A и y описаны выше для соединений формулы (I) и где R^{11a} независимо выбран из: C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -алкенила, C_3 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила, и z представляет собой целое число, независимо выбранное из 0 и 1.

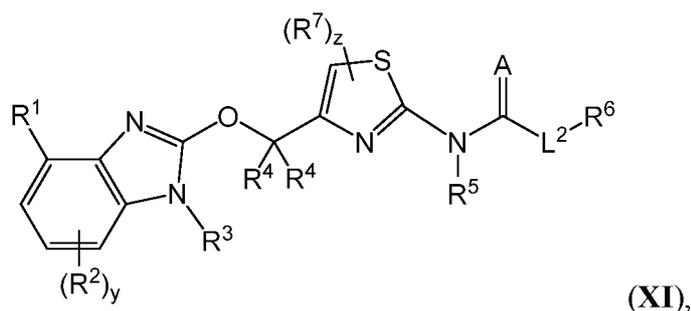
Согласно варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (X):



(X),

где X^1 , X^2 , X^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L^2 , A и y описаны выше для соединений формулы (I) и где z представляет собой целое число, независимо выбранное из 0 и 1.

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



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L^2 , A и y описаны выше для соединений формулы (I), где z представляет собой целое число, независимо выбранное из 0 и 1.

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

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

L^1 может быть 5- или 6-членной гетероарильной группой, содержащей атом азота в кольце, смежном с атомом углерода в кольце, через который L^1 соединен с атомом углерода, содержащим две R^4 группы.

L^1 может быть 6-членной гетероарильной группой, например, 6-членной гетероарильной группой, содержащей атом азота в кольце, смежном с атомом углерода в кольце, через который L^1 соединен с атомом углерода, содержащим две группы R^4 . L^1 может быть 6-членной гетероарильной группой, содержащей два атома азота в кольце, например, 6-членной гетероарильной группой, содержащей два атома азота в кольце, где один атом азота в кольце является смежным с атомом углерода в кольце, через который L^1

соединен с атомом углерода, содержащим две группы R^4 . L^1 может быть пиридином, пиридазином или пиразином. Альтернативно, L^1 может быть пиридином, например, пиридиновой группой, где атом азота в кольце является смежным с атомом углерода, содержащим две группы R^4 .

L^1 может быть 5-членной гетероарильной группой, содержащей по меньшей мере один атом азота, например, 5-членной гетероарильной группой, содержащей атом азота в кольце, смежном с атомом углерода, через который L^1 соединен с атомом углерода, содержащим две группы R^4 . L^1 может быть тиазольной группой, например, тиазольной группой, содержащей атом азота в кольце, смежном с атомом углерода, через который L^1 соединен с атомом углерода, содержащим две группы R^4 .

Согласно вариантам осуществления, в которых атом азота является смежным с атомом углерода, содержащим две группы R^4 , группа $NR^5C(=A)L^2R^6$ присоединена ко второму атому углерода, который также смежный с указанным атомом азота.

R^7 может быть независимо в каждом случае выбран из галогена, нитро, циано, NR^8R^9 , $NR^8CONR^8R^8$, $NR^8CO_2R^8$, OR^{10} , SR^8 , $S(O)R^8$, $S(O)_2R^8$, $OS(O)_2OR^8$, $S(O)_2NR^8R^8$, CO_2R^8 , $C(O)R^8$, $CONR^8R^8$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила и C_1 - C_4 -галогеналкила. R^7 может быть независимо в каждом случае выбран из галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила. R^7 может быть независимо в каждом случае выбран из: галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила.

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

z может быть 0.

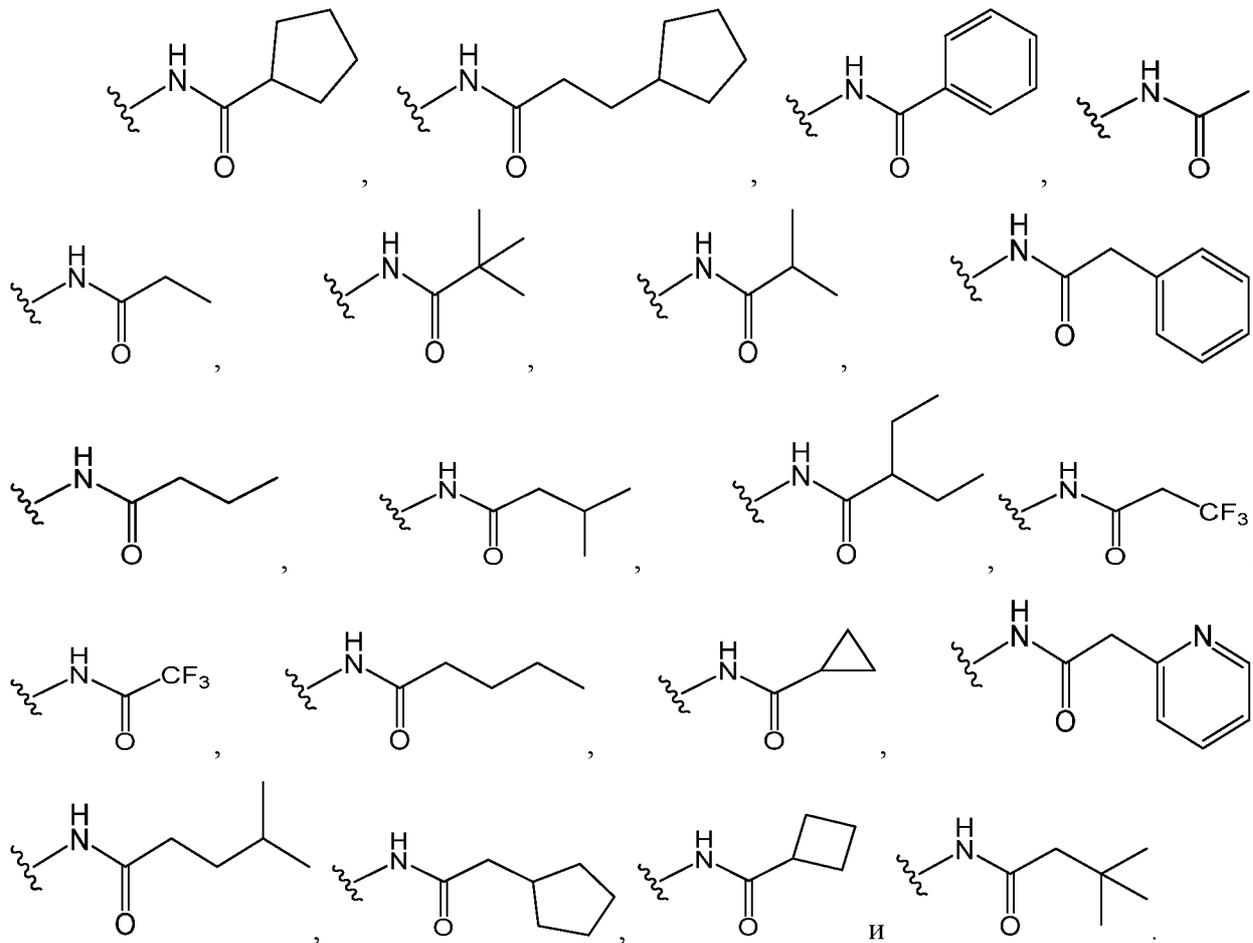
R^5 может быть C_1 - C_4 -алкилом, например, Me или Et. Предпочтительно, тем не менее, R^5 представляет собой H.

$=A$ может быть $=S$. Предпочтительно, $=A$ представляет собой $=O$.

$-L^2$ - может отсутствовать. Согласно таким вариантам осуществления R^6 может быть независимо выбран из: C_1 - C_8 -алкила, C_2 - C_8 -алкенила, C_2 - C_8 -алкинила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{12} . Согласно таким вариантам осуществления R^6 может быть независимо выбран из: C_1 - C_8 -алкила, C_1 - C_8 -галогеналкила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{12} . R^{12} может быть выбран из C_3 - C_6 -циклоалкила, 6-членного гетероарила и фенила. R^{12} может быть фенилом. R^{12} может быть C_3 - C_6 -циклоалкилом. R^{12} может быть пиридином. R^6 может быть независимо выбран из: C_1 - C_8 -алкила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{12} , где R^{12} выбран из фенила и C_3 - C_6 -циклоалкила. R^6 может

быть независимо выбран из: C_1 - C_8 -алкила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{12} , где R^{12} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил. Указанные R^6 и R^{12} группы могут быть незамещенными.

Иллюстративные $NR^5C(=A)L^2R^6$ группы включают в себя:



$-L^2$ - может отсутствовать. Согласно таким вариантам осуществления R^6 может быть независимо выбран из: 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и $-CR^{13}R^{13}L^3R^{14}$. R^6 может быть независимо выбран из: 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила. R^6 может быть $-CR^{13}R^{13}L^3R^{14}$.

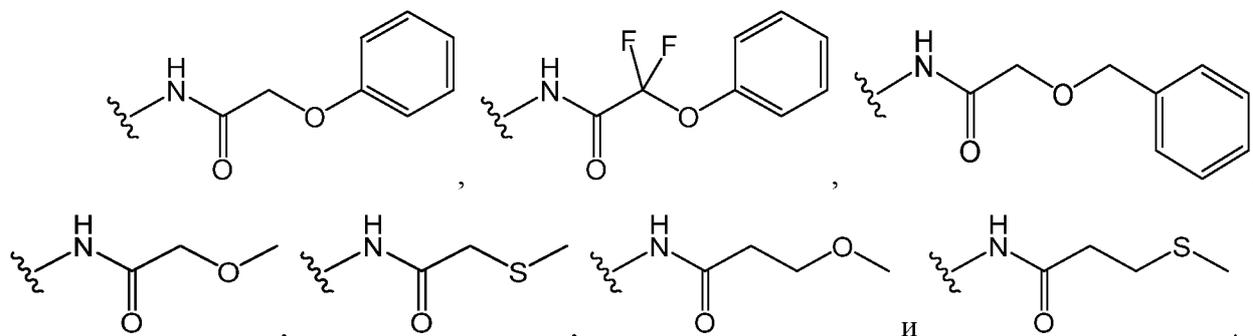
R^{13} предпочтительно во всех случаях независимо выбран из F, H и Me. R^{13} во всех случаях может быть выбран из F и H. R^{13} во всех случаях может быть H. R^{13} во всех случаях может быть F.

$-L^3$ - может быть $-NR^{17}$ -, например, NH. $-L^3$ - может быть $-S$ -. $-L^3$ - может быть $-O$ -.

R^6 может быть $CR^{13}R^{13}OR^{14}$ или $CR^{13}R^{13}SR^{14}$, где R^{14} независимо выбран из C_1 - C_8 -алкила, C_1 - C_8 -галогеналкила, C_3 - C_8 -алкенила, C_3 - C_8 -алкинила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{16} , где R^{16} независимо в каждом случае выбран из C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и фенила. R^{14} может быть независимо выбран из: C_1 - C_8 -алкила, C_3 - C_8 -алкенила, C_3 - C_8 -алкинила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{16} . R^{16} может быть выбран из C_3 - C_6 -циклоалкила и фенила. R^{16} может быть фенилом. R^{16} может быть C_3 - C_6 -циклоалкилом. R^{14} может быть независимо выбран из: C_1 - C_8 -алкила и C_0 - C_3 -алкилен-

R^{16} , где R^{16} выбран из фенила и C_3 - C_6 -циклоалкила. Указанные R^{14} и R^{16} группы могут быть незамещенными. R^6 может быть $CR^{13}R^{13}OR^{16}$, где R^{16} независимо выбран из: незамещенного C_1 - C_8 -алкила, незамещенного C_3 - C_6 -циклоалкила и незамещенного фенила.

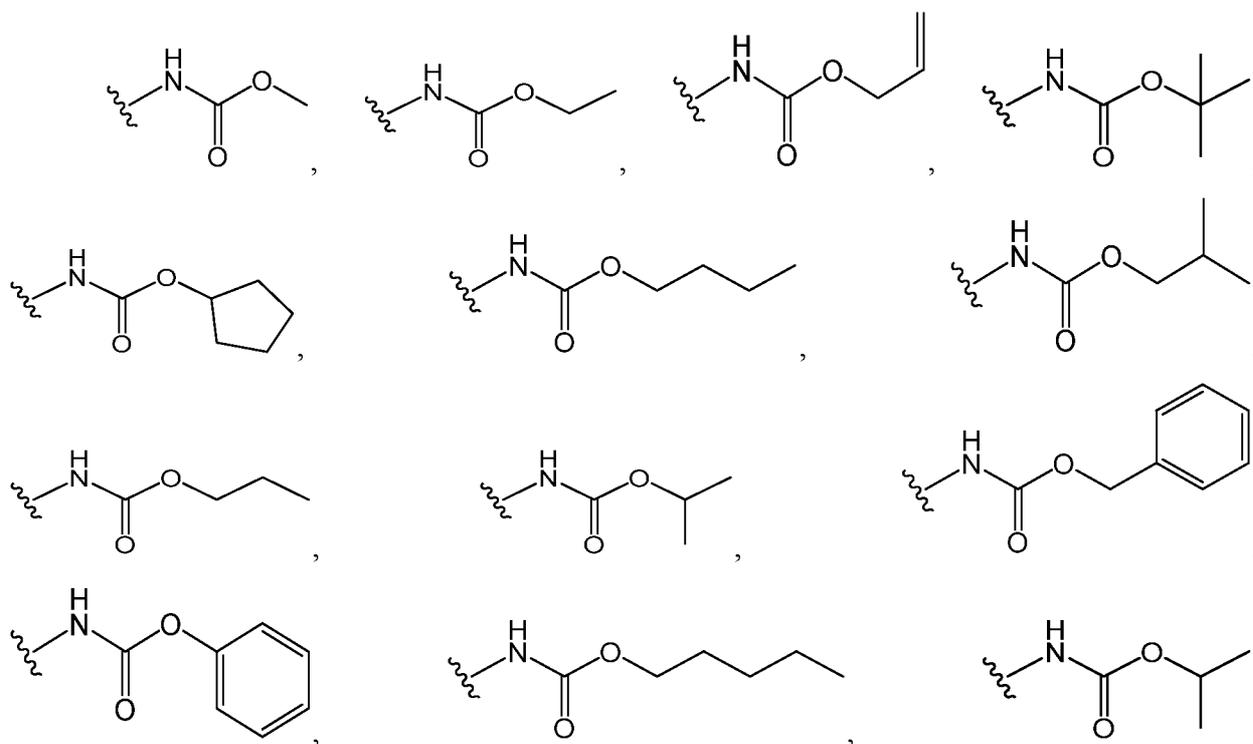
Иллюстративные $NR^5C(=A)L^2R^6$ группы включают в себя:

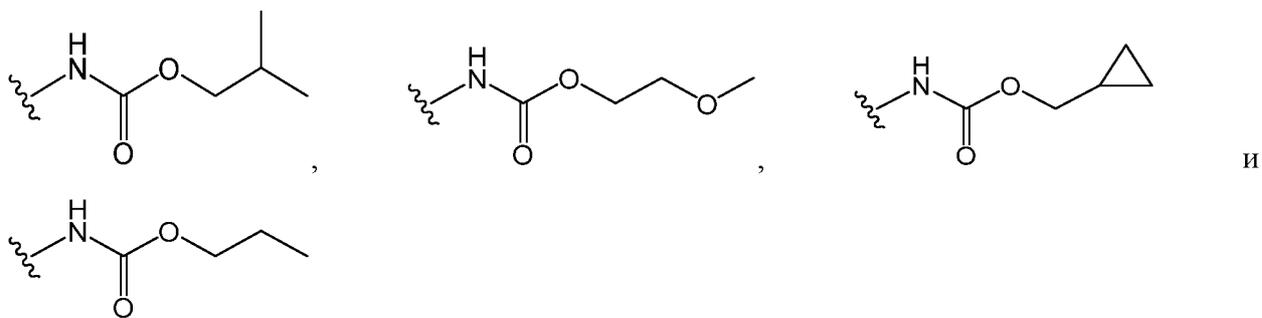


$-L^2-$ может быть независимо выбран из: $-O-$, $-S-$ и $-NR^{16}-$. $-L^2-$ может быть $-O-$.

Согласно таким вариантам осуществления R^6 может быть независимо выбран из: C_1 - C_8 -алкила, C_3 - C_8 -алкенила, C_3 - C_8 -алкинила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{12} . R^{12} может быть выбран из C_3 - C_6 -циклоалкила и фенила. R^{12} может быть фенилом. R^{12} может быть C_3 - C_6 -циклоалкилом. R^6 может быть независимо выбран из: C_1 - C_8 -алкила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{12} , где R^{12} выбран из фенила и C_3 - C_6 -циклоалкила. R^6 может быть независимо выбран из: C_1 - C_8 -алкила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{12} , где R^{12} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил. Указанные R^6 и R^{12} группы могут быть незамещенными. R^6 может быть C_1 - C_8 -алкилом. R^6 может быть C_3 - C_8 -алкилом.

Иллюстративные $NR^5C(=A)L^2R^6$ группы включают в себя:





Может быть, что R^4 независимо в каждом случае выбран из H, F, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила. Может быть, что R^4 независимо в каждом случае выбран из H, F, Me, CF_3 и Et. Может быть, что R^4 независимо в каждом случае выбран из H и Me. Может быть, что R^4 в каждом случае представляет собой H.

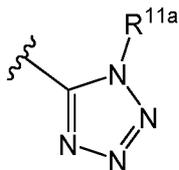
Может быть, что, если R^6 представляет собой $-CR^{13}R^{13}L^3R^{14}$, $-L^2-$ отсутствует.

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

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

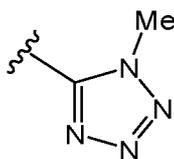
R^3 может быть тетразольным кольцом. Указанное тетразольное кольцо замещено одной R^{11a} группой, где R^{11a} независимо выбран из: C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -алкенила, C_3 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила.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

к атому азота возле указанного атома углерода. Таким образом, R^3 может быть:

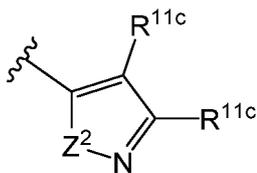


R^{11a} может быть выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -алкенила, C_3 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкил. R^{11a} может быть выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила и C_3 - C_6 -циклоалкила.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

Таким образом, R^3 может быть:

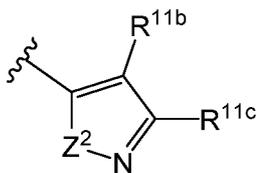


R^3 может быть выбран из изоксазола, пиразола или изотиазола. Таким образом, R^3 может быть:



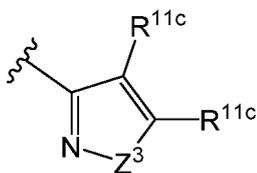
, где Z^2 выбран из O, S и NR^{11a} , где R^{11a} независимо выбран из: H, C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -алкенила, C_3 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила, и где R^{11c} выбран из H и R^{11} .

R^3 может быть:



, где R^{11b} выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила, и где R^{11c} выбран из H и R^{11} . Z^2 может быть S. Z^2 может быть O. Z^2 может быть NR^{11a} .

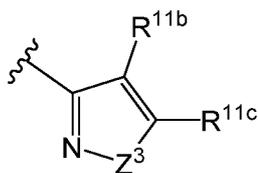
Альтернативно, R^3 может быть:



, где Z^3 выбран из O, S и NR^{11a} , где R^{11a} независимо выбран из: H, C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -алкенила, C_3 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-членного

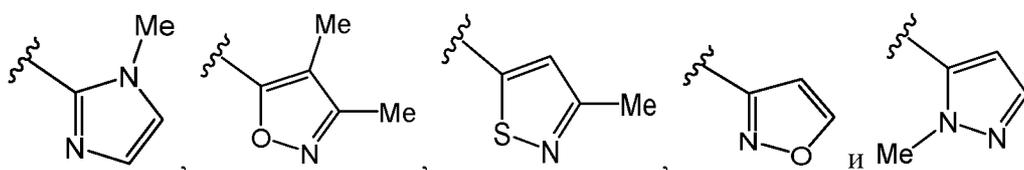
гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C₁-C₄-галогеналкила, и где R^{11c} выбран из H и R¹¹.

R³ может быть:



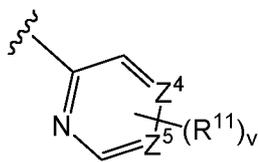
, где R^{11b} выбран из C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, C₂-C₄-алкинила, фенила, C₃-C₆-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C₁-C₄-галогеналкила, и где R^{11c} выбран из H и R¹¹. Z³ может быть S. Z³ может быть O. Z³ может быть NR^{11a}.

Иллюстративные примеры R³ включают в себя:



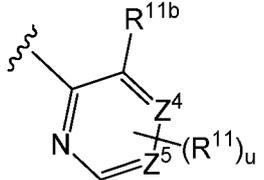
R³ может быть 6-членным гетероароматическим кольцом. R³ может быть пиридином. R³ может быть 2-пиридином. R³ может быть пиазином. R³ может быть пиридазином.

R³ может быть:



, где Z⁴ и Z⁵ каждый независимо выбран из азота или углерода и v представляет собой целое число от 0 до 4. Во избежание сомнений, если Z⁴ и/или Z⁵ представляет собой углерод, указанный углерод может быть замещен группой R¹¹.

R³ может быть

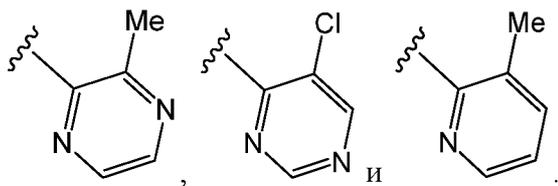


, где R^{11b} выбран из C₁-C₄-алкила, C₂-C₄-алкенила, C₂-C₄-алкинила, фенила, C₃-C₆-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C₁-C₄-галогеналкила и где u представляет собой целое число от 0 до 3.

Z⁴ может быть углеродом. Z⁴ может быть N.

Z⁵ может быть углеродом. Z⁵ может быть N. Может быть, что один из Z⁴ и Z⁵ представляет собой азот. Может быть, что Z⁴ и Z⁵ каждый представляет собой углерод. Может быть, что Z⁴ представляет собой углерод и Z⁵ представляет собой азот. Может быть, что Z⁵ представляет собой углерод и Z⁴ представляет собой азот.

Иллюстративные примеры R^3 включают в себя:



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

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

R^{11c} может быть во всех случаях H.

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

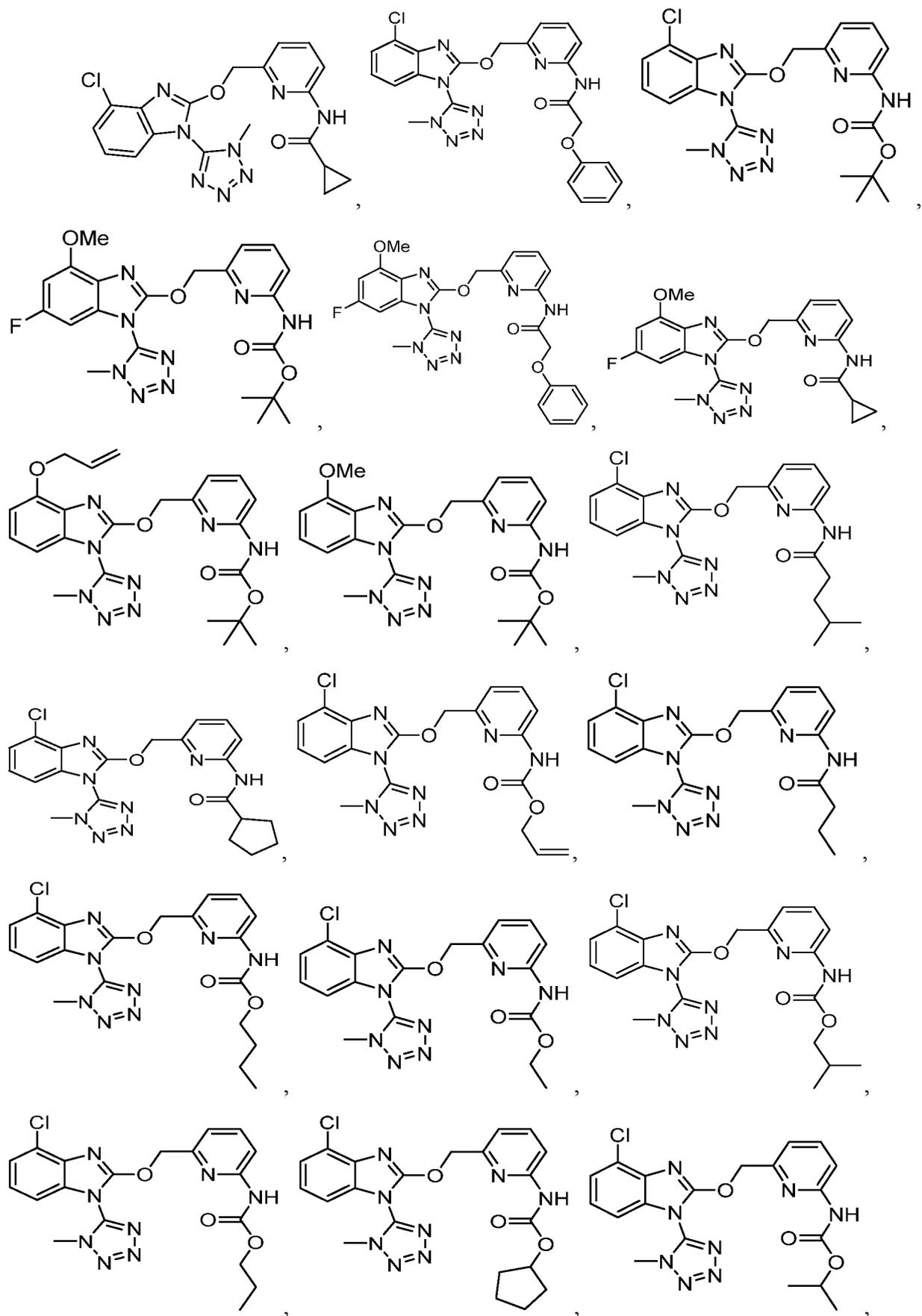
R^{11} независимо в каждом случае выбран из: галогена, нитро, циано, NR^8R^9 , $NR^8CONR^8R^8$, OR^{10} , SR^8 , $S(O)R^8$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2NR^8R^8$, $OS(O)_2OR^8$, CO_2R^8 , $C(O)R^8$, $CONR^8R^8$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила, C_1 - C_4 -галогеналкила и $-O$ - C_1 - C_4 -галогеналкила. R^{11} может быть независимо в каждом случае выбран из галогена, нитро, циано, NR^8R^9 , $NR^8CONR^8R^8$, OR^{10} , SR^8 , $S(O)R^8$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2NR^8R^8$, $OS(O)_2OR^8$, CO_2R^8 , $C(O)R^8$, $CONR^8R^8$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, C_1 - C_4 -галогеналкила и $-O$ - C_1 - C_4 -галогеналкила. R^{11} может быть независимо в каждом случае выбран из галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила. R^{11} может быть независимо в каждом случае выбран из: галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила.

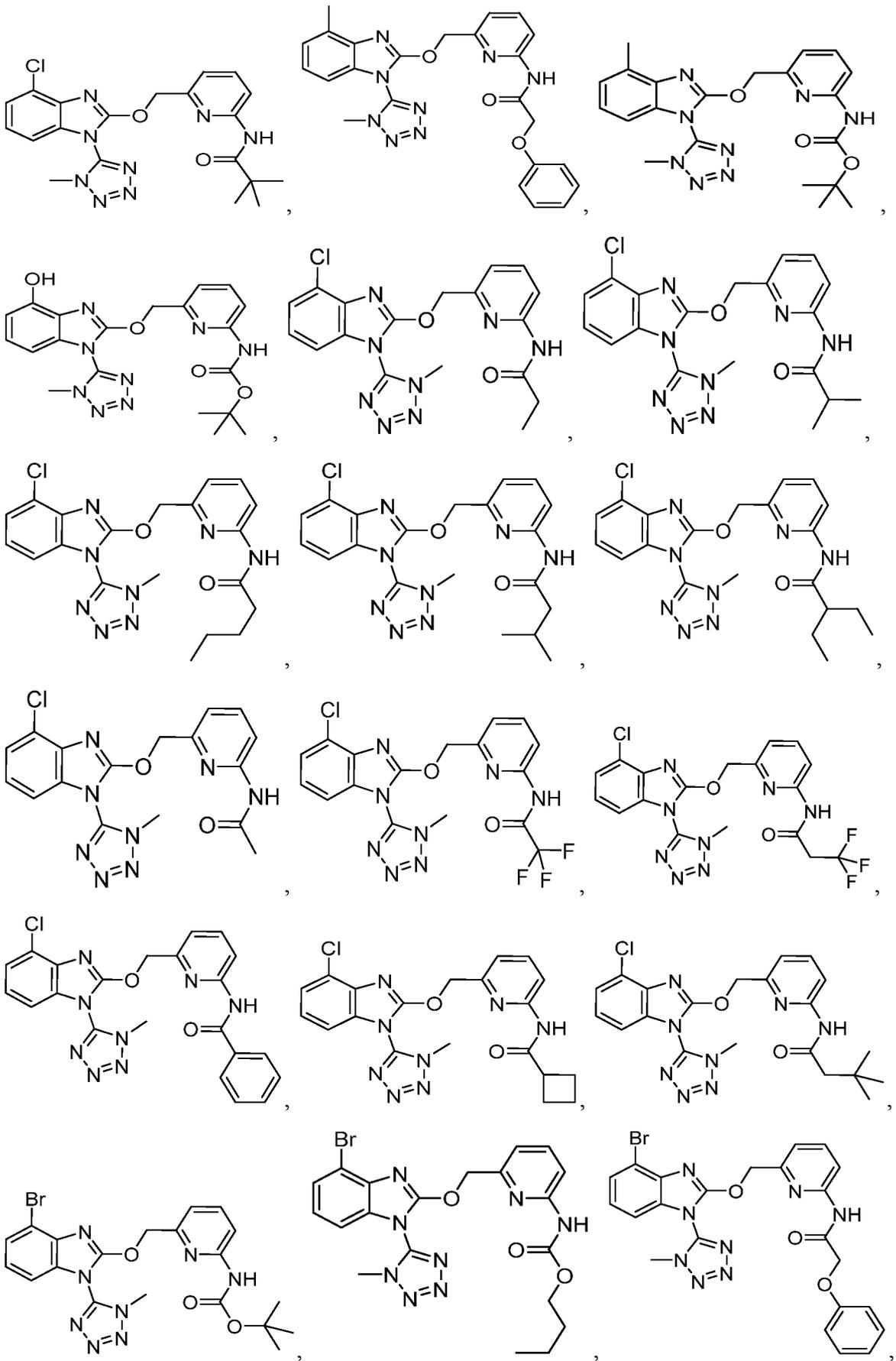
u может быть 0. Альтернативно, u может быть 1 или 2. R^2 может быть независимо в каждом случае выбран из галогена, циано, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила и $-O$ - C_1 - C_4 -галогеналкила.

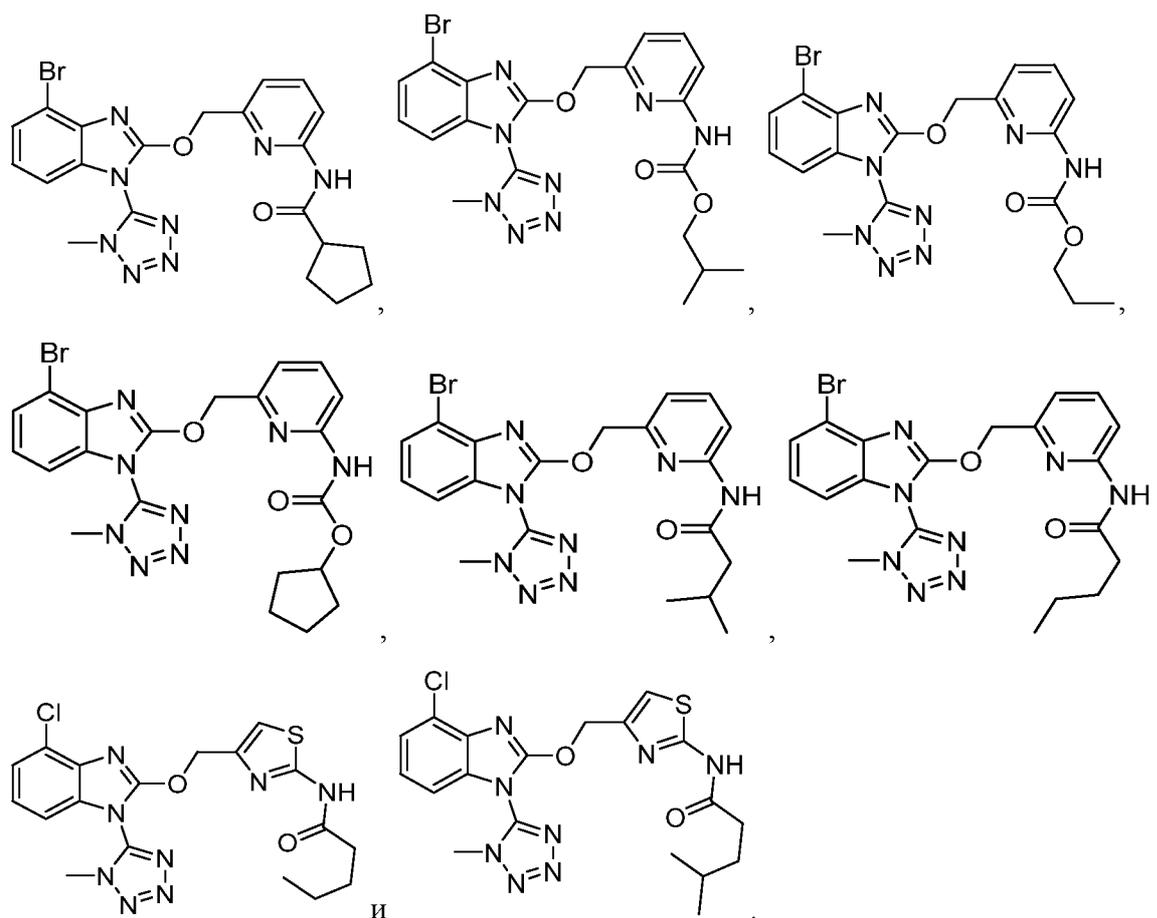
R^1 может быть выбран из хлора, C_1 - C_4 -алкила и OR^{10} . R^1 может быть выбран из хлора, C_1 - C_4 -алкила и OR^{10} , где R^{10} выбран из H, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкенила, C_1 - C_4 -алкинила и C_1 - C_4 -галогеналкила. Может быть, что R^1 может быть выбран из хлора, брома, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила, O - C_1 - C_4 -алкила и O - C_1 - C_4 -галогеналкила. R^1 может быть хлором или бромом. R^1 может быть хлором. R^1 может быть бромом.

Может быть, что R^{10} независимо в каждом случае выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила и C_3 - C_6 -циклоалкила.

Соединение формулы (I) может быть соединение, выбранное из:







Подробное описание настоящего изобретения

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

Термин «алкил» относится к одновалентной неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. Например, « C_1-C_6 -алкил» может относиться к метилу, этилу, n -пропилу, изопропилу, n -бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, n -пентилу и n -гексилу. Алкильные группы могут быть незамещенными или замещенными одним или несколькими заместителями. Конкретными заместителями для каждой алкильной группы независимо могут быть фтор, OR^a или NHR^a .

Термин «алкилен» относится к двухвалентной неразветвленной насыщенной углеводородной цепи. Например, « C_1-C_3 -алкилен» может относиться к метилену, этилену или пропилену. Алкиленовые группы могут быть незамещенными или замещенными одним или несколькими заместителями. Конкретными заместителями для каждой алкиленовой группы независимо могут быть метил, фтор, OR^a или NHR^a .

Термин «галогеналкил» относится к углеводородной цепи, замещенной по меньшей мере одним атомом галогена, независимо выбранным в каждом случае из: фтора, хлора, брома и йода. Атом галогена может быть присутствовать в любом положении на

углеводородной цепи. Например, «C₁-C₆-галогеналкил» может относиться к хлорметилу, фторметилу, трифторметилу, хлорэтилу например, 1-хлорметилу и 2-хлорэтилу, трихлорэтилу, например, 1,2,2-трихлорэтилу, 2,2,2-трихлорэтилу, фторэтилу, например, 1-фторэтилу и 2-фторэтилу, трифторэтилу, например, 1,2,2-трифторэтилу и 2,2,2-трифторэтилу, хлорпропилу, трихлорпропилу, фторпропилу, трифторпропилу. Галогеналкильная группа может быть фторалкильной группой, т. е., углеводородной цепью, замещенной по меньшей мере одним атомом фтора. Таким образом, галогеналкильная группа может содержать любое количество галогеновых заместителей. Группа может содержать один галогеновый заместитель, она может содержать два или три галогеновых заместителя или она может быть насыщена галогеновыми заместителями.

Термин «алкенил» относится к разветвленной или неразветвленной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну двойную связь. Двойная(е) связь(и) может(гут) присутствовать в виде *E* или *Z* изомера. Двойная связь может быть в любом возможном положении углеводородной цепи. Например, «C₂-C₆-алкенил» может относиться к этенилу, пропенилу, бутенилу, бутаденилу, пентенилу, пентаденилу, гексенилу и гексаденилу. Алкенильные группы могут быть незамещенными или замещенными одним или несколькими заместителями. Конкретными заместителями для каждого насыщенного атома углерода в каждой алкенильной группе независимо могут быть фтор, OR^a или NHR^a.

Термин «алкинил» относится к разветвленной или неразветвленной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну тройную связь. Тройная связь может быть в любом возможном положении углеводородной цепи. Например, «C₂-C₆-алкинил» может относиться к этинилу, пропинилу, бутинилу, пентинилу и гексинилу. Алкинильные группы могут быть незамещенными или замещенными одним или несколькими заместителями. Конкретными заместителями для каждого насыщенного атома углерода в каждой алкинильной группе независимо могут быть фтор, OR^a или NHR^a.

Термин «циклоалкил» относится к насыщенной углеводородной кольцевой системе, содержащей 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Например, «C₃-C₆-циклоалкил» может относиться к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу. Циклоалкильные группы могут быть незамещенными или замещенными одним или несколькими заместителями. Конкретными заместителями для каждой циклоалкильной группы независимо могут быть фтор, OR^a или NHR^a.

Термин «y-z-членная гетероциклоалкильная группа» может относиться к моноциклической или бициклической насыщенной или частично насыщенной группе, содержащей от y до z атомов в кольцевой системе и содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, S и N в кольцевой системе (другими словами 1 или 2 из

атомов, образующих кольцевую системы, выбраны из O, S и N). Под частично насыщенным подразумевается, что кольцо может содержать одну или две двойные связи. Это используется особенно для моноциклических колец с от 5 до 6 членов. Двойная связь типично будет между двумя атомами углерода, но может быть между атомом углерода и атомом азота. Под гетероциклоалкильной группой может подразумеваться насыщенная гетероциклоалкильная группа. Примеры гетероциклоалкильных групп включают в себя: пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, дигидрофуран, тетрагидропиран, дигидропиран, диоксан, азепин. Гетероциклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими заместителями. Конкретными заместителями для любого насыщенного атома углерода в каждой гетероциклоалкильной группе независимо могут быть фтор, OR^a или NHR^a .

Термин «оксо» относится к атому кислорода, присоединенному при помощи двойной связи к атому углерода на указанной группе.

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

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

Может быть, что в любой группе, которая является арильной или гетероарильной группой, такая арильная или гетероарильная группа может быть незамещенной или необязательно замещенной, где это химически возможно, 1-5 заместителями, из которых каждый независимо в каждом случае выбран из: галогена, нитро, циано, NR^aR^a , $NR^aS(O)_2R^a$,

$\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{CONR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^a$, OR^a , SR^a , $\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{CO}_2\text{R}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, CONR^aR^a , $\text{CR}^b\text{R}^b\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{CR}^b\text{R}^b\text{OR}^a$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила и C_1 - C_4 -галогеналкила, где R^a описан выше для формулы I.

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

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

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены, храниться и/или использоваться в форме агрономически приемлемой соли. Подходящие соли включают в себя без ограничения соли приемлемых неорганических кислот, таких как хлористоводородные, серные, фосфорные, азотные, карбоновые, борные, сульфамовые и бромистоводородные кислоты, или соли агрономически приемлемых органических кислот, таких как уксусные, пропионовые, масляные, виннокаменные, малеиновые, гидроксималеиновые, фумаровые, яблочные, лимонные, молочные, муциновые, глюконовые, бензойные, янтарные, щавелевые, фенилуксусные, метансульфоновые, толуолсульфоновые, бензолсульфоновые, салициловые, сульфаниловые, аспарагиновые, глутаминовые, эдетовые, стеариновые, пальмитиновые, олеиновые, лауриновые, пантотеновые, дубильные, аскорбиновые и валериановые кислоты. Подходящие соли также включают в себя соли неорганических и органических оснований, например, противоионов, таких как Na, Ca, K, Li, Mg, аммоний, триметилсульфоний. Соединения также могут быть получены, храниться и/или использоваться в форме N-оксида.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предполагается способ контроля грибковых болезней растений, сельскохозяйственных культур или семян, при

этом способ предусматривает внесение агрономически эффективного и, по сути, нефитотоксичного количества соединения согласно настоящему изобретению на семена растений, на сами растения или на участок, где, как предполагается, будут расти растения.

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

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

Термин «эффективное и нефитотоксичное количество» означает количество пестицида согласно настоящему изобретению, которое является достаточным для контроля или уничтожения любого из заданных вредителей, присутствующих на сельскохозяйственных культурах или склонных к появлению на них, и которое не оказывает какого-либо значительного вредного воздействия на сельскохозяйственные культуры или фактически оказывает положительное воздействие на жизненность растений и приводит в результате к отсутствию организма-мишени. Количество будет варьировать в зависимости от вредителя, подлежащего контролю, типа сельскохозяйственной культуры, климатических условий и соединений, включенных в пестицидную композицию. Это количество можно определить с помощью систематических испытаний в полевых условиях, которые находятся в рамках квалификации специалиста в данной области техники.

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

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

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

Вспомогательные средства представляют собой вещества, которые являются подходящими для придания самой композиции и/или препаратам, полученным из нее (например, разбрызгиваемым жидкостям, протравителям семян), конкретных свойств, таких как определенные технические свойства и/или также конкретные биологические свойства. Типичными подходящими вспомогательными средствами являются разбавители, растворители и носители.

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

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

Подходящие твердые носители представляют собой, например, соли аммония и размолотые природные минералы, такие как каолины, глины, тальк, мел, кварц, аттапульгит, монтмориллонит или диатомовая земля, и размолотые, синтетические минералы, такие как тонко измельченный диоксид кремния, оксид алюминия и силикаты; подходящие твердые носители для гранул представляют собой, например, дробленые и фракционированные естественные горные породы, такие как кальцит, мрамор, пемза, сепиолит и доломит, а также синтетические гранулы из муки неорганического и органического материала и гранулы из органического материала, такого как бумага, древесные опилки, скорлупа кокосовых орехов, стержни маисовых початков и стебли табака; подходящие эмульгаторы и/или пенообразователи представляют собой, например, неионные и анионные эмульгаторы, такие как полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирных кислот, полиоксиэтиленовые простые эфиры жирных спиртов, например, алкилариловые простые эфиры полигликолей, алкилсульфонаты, алкилсульфаты, арилсульфонаты, а также гидролизаты белков; подходящие диспергаторы представляют собой неионные и/или ионные вещества, например, из классов простых эфиров спиртов и РОЕ и/или простых эфиров спиртов и РОР, сложных эфиров кислот и/или сложных эфиров РОР-РОЕ, алкилариловых простых эфиров и/или простых эфиров РОР-РОЕ, аддуктов с жирами и/или аддуктов РОР-РОЕ, полиольных производных РОЕ и/или полиольных производных РОР, аддуктов РОЕ- и/или РОР-сорбитана или сахаров, алкил или арилсульфатов, алкил- или арилсульфонатов и алкил- или арилфосфатов или соответствующих аддуктов простых эфиров РО. Более того, подходящие олиго- или полимеры, например, полученные из виниловых мономеров, из акриловой кислоты, из ЕО и/или РО отдельно или в комбинации, например, с (поли)спиртами или (поли)аминами. Также представляется возможным использование лигнина и его производных с

сульфоновыми кислотами, немодифицированных и модифицированных целлюлоз, ароматических и/или алифатических сульфоновых кислот и их аддуктов с формальдегидом.

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

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

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

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

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

Также возможна смесь с другими известными активными соединениями, такими как нематоциды, акарициды, гербициды, инсектициды, бактерициды или другие фунгициды, или с удобрениями и регуляторами роста, антидотами или химическими сигнальными веществами.

Иллюстративные нормы внесения активных соединений согласно настоящему изобретению являются следующими: при обработке листьев: от 0,1 до 10000 г/га, предпочтительно, от 10 до 1000 г/га, особенно предпочтительно, от 50 до 300 г/га (если внесение осуществляют посредством полива или капельного внесения, представляется возможным даже снизить норму внесения, в особенности, когда применяют инертные субстраты, такие как минеральная вата или перлит); при обработке семян: от 2 до 200 г на 100 кг семян, предпочтительно, от 2,5 до 150 г на 100 кг семян и, особенно предпочтительно, от 2,5 до 25 г на 100 кг семян, особенно предпочтительно, от 2,5 до 12,5 г

на 100 кг семян; при обработке почвы: от 0,1 до 10000 г/га, предпочтительно, от 1 до 5000 г/га.

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

Активные соединения согласно настоящему изобретению в комбинации с хорошей толерантностью у растений и подходящей токсичностью у теплокровных животных и как хорошо переносимые в окружающей среде являются подходящими для защиты растений и органов растений, для повышения урожайности, для улучшения качества собранного материала и для контроля вредителей, в частности, грибковых заболеваний, которые встречаются в сельском хозяйстве, в садоводстве, в животноводстве, в лесах, в садах и объектах рекреационной инфраструктуры, в защите хранящихся продуктов и материалов и в сфере гигиены. Их можно предпочтительно использовать в качестве средств для защиты сельскохозяйственных растений.

Применение в качестве фунгицидов

Соединения согласно настоящему изобретению обладают активностью фунгицидов.

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

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

humuli или *Pseudoperonospora cubensis*; вызванные грибом из рода *Pythium* заболевания, вызванные, например, *Pythium ultimum*;

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

Примечательными возбудителями грибковых заболеваний, вызываемых оомицетами, являются:

Plasmopara viticola

Phytophthora infestans

Pythium ultimum

Bremia lactuca

Peronospora spp

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

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

Синтез

Специалисту следует понимать, что адаптация способов, известных из области техники, может быть использована при получении соединений по настоящему изобретению.

Например, специалист будет автоматически знаком со стандартными учебниками, такими как «Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations», RC Larock, Wiley-VCH (1999 или более поздние издания); «March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure», MB Smith, J. March,

Wiley, (5-ое издание или более позднее издание); «Advanced Organic Chemistry, Part B, Reactions and Synthesis», FA Carey, RJ Sundberg, Kluwer Academic/Plenum Publications, (2001 или более поздние издания); «Organic Synthesis - The Disconnection Approach», S Warren (Wiley), (1982 или более поздние издания); «Designing Organic Syntheses» S Warren (Wiley) (1983 или более поздние издания); «Гетеросциклическая химия», J. Joule (издание Wiley 2010 или более позднее издание); («Guidebook To Organic Synthesis» RK Mackie and DM Smith (Longman) (1982 или более поздние издания), и т. п., и приведенными в них ссылками, в качестве руководства.

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

Химик-специалист будет использовать свои суждения и навыки применительно к наиболее эффективной последовательности реакций для синтеза конкретного целевого соединения и, при необходимости, будет использовать защитные группы. Это будет зависеть, среди прочего, от таких факторов, как природа других функциональных групп, присутствующих в конкретном субстрате. Поэтому ясно, что тип используемых химических манипуляций будет влиять на выбор реагента, который используется в стадиях синтеза, необходимости и типе используемых защитных групп, и последовательности осуществления стадий введения/удаления защитных групп. Указанные и другие параметры реакций станут очевидны специалисту посредством ссылки на стандартные учебники и на примеры, представленные в настоящем документе.

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

По всему описанию указанные сокращения имеют следующие значения:

CDI – карбонилдиимидазол

DCM - дихлорметан

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

DIPEA – диизопропилэтиламин

DMAP – *N,N*-диметил-4-аминопиридин

DMF – *N,N*-диметилформамид

DMSO – диметилсульфоксид

Im - имидазол

LDA – диизопропиламид лития

*m*CPBA – *мета*-хлорпербензойная

кислота

NBS – *N*-бромсукцинимидРМВ – *para*-метоксибензил

ТВАФ - фторид тетрабутиламмония

THF – тетрагидрофуран

ТСДИ – тиокарбонилдиимидазол

РЕ – петролейный эфир

к. т. – комнатная температура

Tf – трифторметилсульфонил

TMS – триметилсилил

TBSO – *tert*-

бутилдиметилсилилокси

НАТУ - 1-[бис(диметиламино)метилден]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат

мин – минуты

NaHMDS – бис(триметилсилил)амид натрия

LHMDS – бис(триметилсилил)амид лития

Определенные соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с общей схемой синтеза, представленной ниже. Определенные соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со способами или способами, аналогичными описанным в **примерах 1 - 48**.

Общая схема синтеза

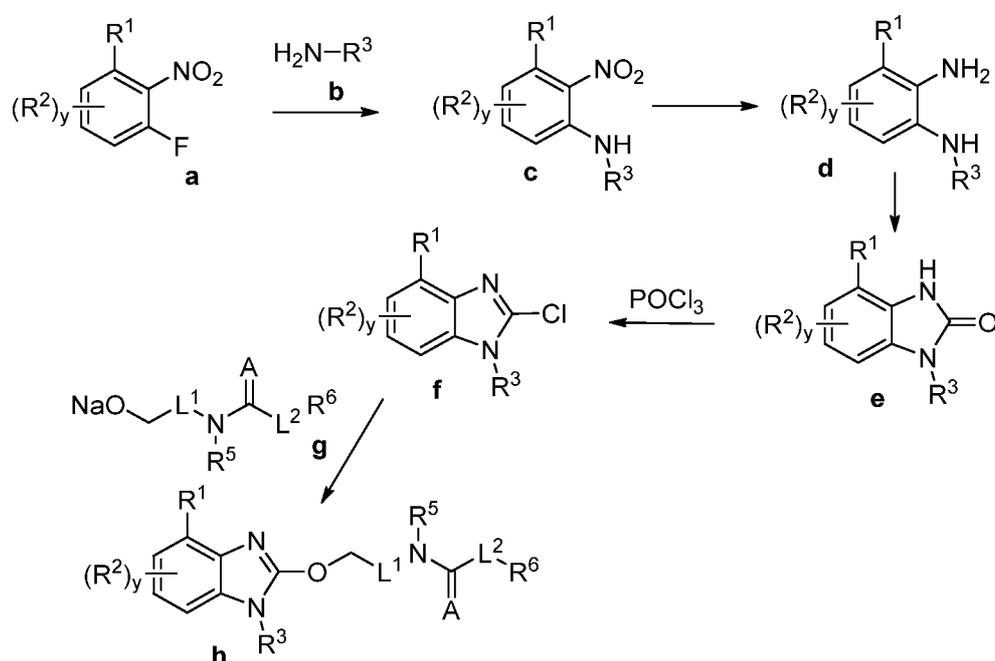


Схема А

Определенные соединения по настоящему изобретению могут быть получены, используя в качестве исходных веществ *ortho*-фторнитробензолы **a**. Посредством обработки амином **b** в присутствии основания (например, NaH в DMF) можно получать нитроанилины формулы **c**. Посредством восстановления нитрогруппы до амина (например, с использованием формиата аммония и палладированного угля в этаноле) можно получать

диамины **d**. Могут быть получены соединения формулы **e** (например, путем обработки карбонилдиимидазола в THF при комнатной температуре). Обработкой фосфорным оксихлоридом (например, с обратным холодильником) могут быть получены хлорбензимидазолы формулы **f**. Путем осуществления взаимодействия соединений формулы **f** с алкоголятом натрия **g** (в которой LG представляет собой уходящую группу, например, OTf, Cl, Br, I) (например, в DMF) получали соединения формулы **h**, подгруппу соединений по настоящему изобретению (**схема А**).

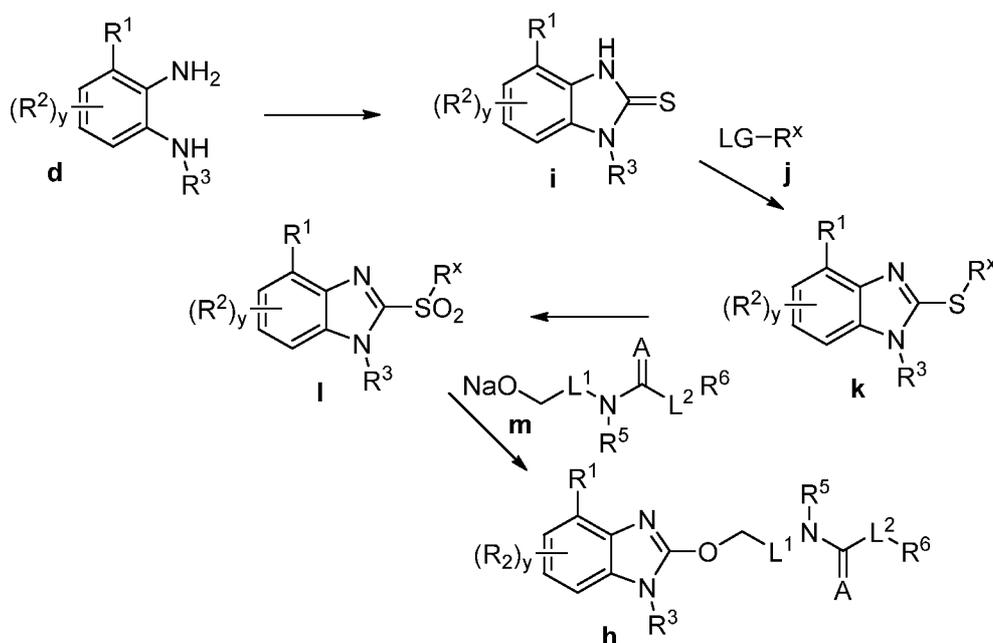


Схема В

Определенные соединения по настоящему изобретению могут быть получены, используя в качестве исходных веществ диамины **d**. Соединения формулы **i** могут быть образованы (например, обработкой TCDI в THF). Путем осуществления взаимодействия с электрофилом **j** (в котором LG представляет собой уходящую группу, например OTf, Cl, Br, I и R^x может быть любой удобной группой) получали соединения формулы **k**. Обработкой *m*CPBA (например, в DCM при комнатной температуре) могут быть получены сульфоны формулы **l**. Путем осуществления взаимодействия с алкоголятом натрия **m** (например, в DMF при комнатной температуре) получали соединения формулы **h**, подгруппу соединений по настоящему изобретению (**схема В**).

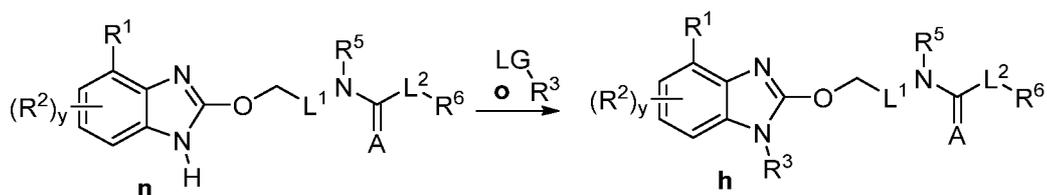


Схема С

Альтернативно, обработкой соединений формулы **n** гетероциклом формулы **o** (в которой LG представляет собой уходящую группу, такую как F, Cl, Br, OTf, SO₂R^x) (например, в присутствии основания, такого как NaH, в подходящем растворителе, таком как DMF, при подходящей температуре, например, 100°C) получали соединения формулы **h**, подгруппу соединений по настоящему изобретению (схема C).

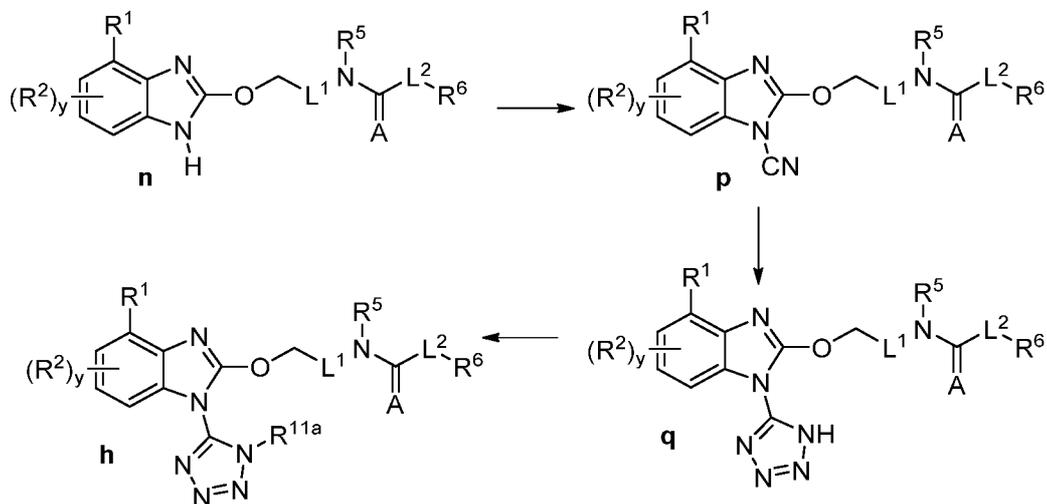


Схема D

В виде дополнительной альтернативы обработкой соединений формулы **n** цианогенбромидом (например, в ацетоне при 0°C) могут быть образованы соединения формулы **p**. Путем осуществления взаимодействия с хлоридом аммония, а затем с азидом натрия (например, в DMF при комнатной температуре) получали тетразолы формулы **q**. Алкилированием R⁸-LG (где LG представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br, I, OTf) (например, в присутствии основания, такого как K₂CO₃, в растворителе, таком как DMF, при подходящей температуре, например, 40°C) получали соединения формулы **r**, подгруппу соединений по настоящему изобретению (схема D).

Аналитические методики

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

Все спектры ¹H-ЯМР получали на Bruker AVIII 400 с 5 мм квадрупольным ядерным датчиком или на Bruker AVI 500 с 5 мм квадрупольным ядерным датчиком или на Bruker

DPX 300. Химические сдвиги выражали в миллионных долях (δ) относительно растворителя. Константы взаимодействия J выражали в Герцах (Гц).

Масс-спектрометрию проводили на Waters Alliance ZQ MS (способы А и В) или на Waters Acquity UPLC-QDA UV-MS (способ D) с использованием одного из способов ниже:

Способ А (5 минут, щелочные значения pH)

Колонка: YMC-Triart C18 50 × 2 мм, 5 мкм. Скорость потока: 0,8 мл/мин. Объем введения: 5 мкл.

Подвижная фаза: А – H₂O,

В - CH₃CN

С 50% H₂O / 50% CH₃CN + 1,0% аммиака (водн.)

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

Способ В (5 минут, кислые значения pH)

Колонка: YMC Triart-C18 50 × 2 мм, 5 мкм. Скорость потока: 0,8 мл/мин. Объем введения: 5 мкл.

Подвижная фаза: А – H₂O

В - CH₃CN

С 50% H₂O / 50% CH₃CN + 1,0% муравьиная кислота

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

Способ D (3,5 минуты, кислотные значения pH)

Подвижные фазы: вода (А)/ацетонитрил (В), обе с 0,1% (объем/объем) муравьиной кислоты

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

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

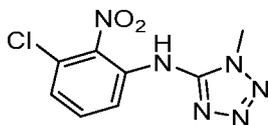
Все реагенты получали от коммерческих поставщиков и использовали в полученном виде, если не указано иное.

Все примеры наименовали с использованием ChemBioDraw Ultra 14,0.

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

Синтетические промежуточные соединения

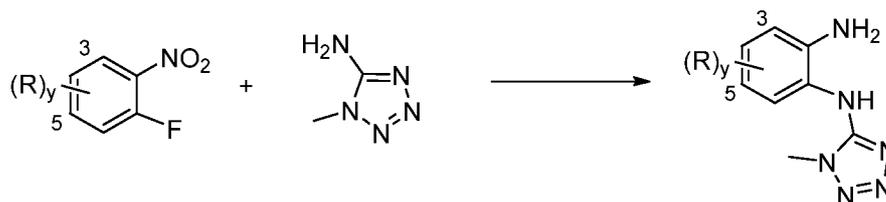
N-(3-Хлор-2-нитрофенил)-1-метил-1H-тетразол-5-амин **A**



Перемешиваемую, охлажденную льдом суспензию 5-амино-1-метилтетразола (0,847 г, 8,55 ммоль) в сухом DMF (15 мл) обрабатывали 60% дисперсией минерального масла гидроксида натрия (0,786 г, 19,7 ммоль) и перемешивали дополнительно 5 мин, затем добавляли по каплям 2-хлор-6-фторнитробензол (1,50 г, 8,55 ммоль) в течение прибл. 2 мин, таким образом, чтобы внутренняя температура не превышала 20°C. Охлаждающую баню затем удаляли и темно-красный раствор перемешивали при нагревании до к. т. в течение 45 мин, затем осторожно разбавляли водой (80 мл) и промывали эфиром (80 мл). Водный (водн.) слой подкисляли 5 М водн. HCl (4 мл, 20 ммоль), экстрагировали EtOAc (2 × 80 мл) и органические вещества промывали водой (2 × 80 мл) и солевым раствором, затем объединяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением *N*-(3-хлор-2-нитрофенил)-1-метил-1H-тетразол-5-амин **A** (2,11 г, 97%) в виде желтого твердого вещества. Дополнительной очистки не требовалось.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (dd, *J* = 8,6, 1,2 Гц, 1H), 8,23 (br s, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H); LCMS (способ В): 2,45 мин (255,1, MH⁺).

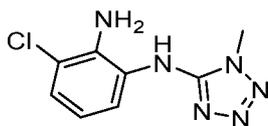
На основе той же процедуры, что и для синтетического промежуточного соединения **A**, с соответствующим исходным веществом вместо 2-хлор-6-фторнитробензола получали таким образом следующие промежуточные соединения (**пром. соед. A1-A5**):



Пром. соед.	(R) _y	Выход	RT ^a	MH ⁺
A1	3-Метокси-5-F	97%	2,62 (B)	269,1
A2	3-Аллилокси	60% ^b	2,82 (B)	277,1
A4	3-Метил	79%	2,53 (B)	235,1
A5	3-Бром	99%	2,73 (B)	301,0 ^c

^aRT = LCMS время удерживания в минутах с применением указанного способа (A-D); ^bПосле хроматографии; ^cОдин из пары изотопных ионов Вг.

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



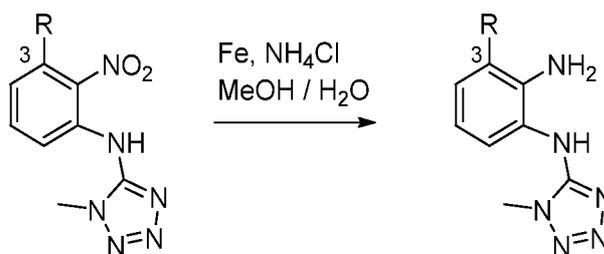
Раствор *N*-(3-хлор-2-нитрофенил)-1-метил-1*H*-тетразол-5-амина **A** (2,00 г, 7,85 ммоль) в метаноле (150 мл) обрабатывали водой (50 мл), порошкообразным железом (1,76 г, 31,5 ммоль) и хлоридом аммония (2,52 г, 47,1 ммоль), затем нагревали с обратным холодильником в течение 20 ч. Смесь охлаждали, фильтровали через целит и концентрировали. Твердое вещество разделяли между EtOAc (100 мл, не полностью растворимый) и водой (100 мл), а органические вещества дополнительно промывали водой (100 мл) и соевым раствором, затем сушили (MgSO₄) с получением темно-бордового твердого вещества (0,98 г). Остаточное твердое вещество после декантации раствора EtOAc растворяли в припл. 20% MeOH/DCM, сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением грязно-белого твердого вещества (0,74 г). Эти два твердых вещества объединяли с получением 3-хлор-*N*¹-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамина **B** (1,72 г, 97%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,0, 1,3 Гц, 1H), 6,58 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,87 (s, 3H); LCMS (способ B): 1,86 мин (225,1, MH⁺).

В последующем эксперименте экстракционную обработку заменяли более простой процедурой: частично концентрированные фильтраты, в основном без MeOH, фильтровали и твердое вещество промывали водой и сушили с получением соединения **B**, содержащего

следы солей железа (уширенные сигналы ЯМР), но достаточно чистого для следующей стадии.

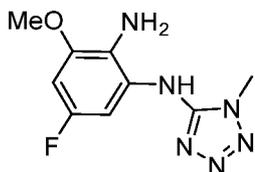
На основе той же процедуры, что и для синтетического промежуточного соединения **B**, с соответствующим исходным веществом вместо *N*-(3-хлор-2-нитрофенил)-1-метил-1*H*-тетразол-5-амина **A** и с более простыми процедурами обработки, где это возможно из-за более высокой растворимости продукта, получали таким образом следующие промежуточные соединения (**пром. соед. B2 и B5**):



Пром. соед.	(R) _y	ИВ	Выход	RT ^a	MH ⁺
B2	3-Аллилокси	A2	100% ^b	2,18 (B)	247,1
B5	3-Бром	A5	59% ^c	2,21 (B)	271,1 ^d

^aRT = LCMS время удерживания в минутах с применением указанного способа (A-D); ^bХроматография не требовалась; ^cОтсутствие экстракционной обработки—продукт выделяли выпариванием MeOH в вакууме, затем фильтровали и промывали твердое вещество водой; ^dОдин из пары изотопных ионов Br.

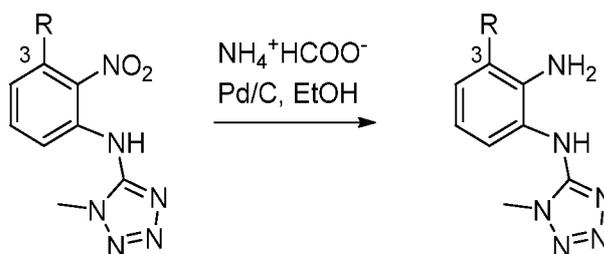
5-Фтор-3-метокси-*N*¹-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамин **B1**



Перемешиваемую суспензию *N*-(5-фтор-3-метокси-2-нитрофенил)-1-метил-1*H*-тетразол-5-амина **A1** (3,08 г, 11,5 ммоль) в этаноле (150 мл) в атмосфере азота обрабатывали 10% палладием на активированном угле (130 мг), затем формиатом аммония (2,9 г, 46 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч. Смесь слегка охлаждали и фильтровали через диатомитовую землю в атмосфере азота, пока она была горячей. Фильтр промывали горячим этанолом (2 × 15 мл) и фильтрат восстанавливали в объеме выпариванием до начала осаждения. Смесь затем охлаждали в ледяной воде до 7°C и твердое вещество собирали фильтрацией, промывали холодным этанолом (2 × 10 мл) и сушили в вакууме с получением 5-фтор-3-метокси-*N*¹-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамина **B1** (1,29 г, 47%) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 6,91 (dd, $J = 10,6, 2,8$ Гц, 1H), 6,66 (dd, $J = 10,5, 2,8$ Гц, 1H), 4,50 (br s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H); LCMS (способ В): 1,72 мин (239,1, MH^+).

На основе той же процедуры, что и для синтетического промежуточного соединения **B1**, с соответствующим исходным веществом вместо *N*-(5-фтор-3-метокси-2-нитрофенил)-1-метил-1*H*-тетразол-5-амина **A1** и с упрощенными процедурами обработки, где это возможно из-за более высокой растворимости продукта, получали таким образом следующее промежуточное соединение (**пром. соед. B4**):

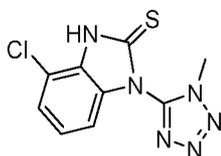


Пром. соед.	(R) _y	ИВ	Выход	RT ^a	MH ⁺
B4	3-Метил	A5	79% ^b	2,57 (B)	235,1

^aRT = LCMS время удерживания в минутах с применением указанного способа (A-D); ^bХроматография не требовалась.

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

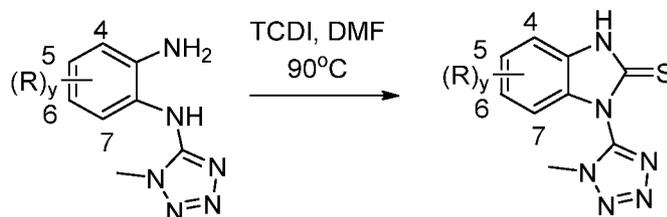
C



Суспензию 3-хлор-*N*¹-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамина **B** (0,50 г, 2,23 ммоль) в сухом THF (15 мл) обрабатывали тиокарбонилдиимидазолом (0,6 г, 3,37 ммоль) и перемешивали в атмосфере азота при к. т., затем добавляли сухой DMF (5 мл). Смесь нагревали до 70°C с обратным холодильником в течение 68 ч, затем охлаждали, разбавляли водой (120 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл). Органические вещества промывали водой (100 мл) и солевым раствором, затем объединяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением темно-красного твердого вещества. Это вещество в сухом виде загружали в силикагель и хроматографировали на силикагеле (40 г, картридж Clariscer) с элюированием 1-2,5% MeOH/DCM с получением 4-хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тиона **C** (342 мг, 58%) в виде красного твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 14,20 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,24 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,09 (s, 3H); LCMS (способ В): 2,52 мин (267,1, MH^+).

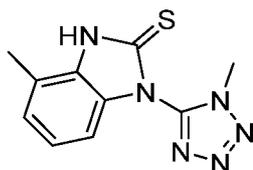
На основе той же процедуры, что и для синтетического промежуточного соединения **C**, с соответствующим исходным веществом вместо 3-хлор-*N*¹-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамина **B** и с применением соединения DMF в качестве растворителя при 90°C вместо THF/DMF при 70°C получали таким образом следующее промежуточное соединение (**пром. соед. C1**):



Пром. соед.	(R) _y	ИВ	Выход	RT ^a	MH ⁺
C1	4-Метокси-6-F	B1	91% ^b	2,58 (B)	281,1

^aRT = LCMS время удерживания в минутах с применением указанного способа (A-D); ^bХроматография не требовалась.

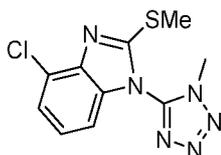
4-Метил-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тион **C4**



Суспензию 3-метил-*N*¹-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамина **B4** (400 мг, 2,0 ммоль) в этаноле (20 мл) и воде (1 мл) обрабатывали калиевой солью этилксантогеновой кислоты (950 мг, 6,0 ммоль) и перемешивали с обратным холодильником в течение 4 ч. Добавляли насыщенный водн. NH₄Cl и воду, и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл). Органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением 4-метил-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тиона **C4** (400 мг, 83%) в виде темно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 10,15 (s, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); LCMS (способ B); 2,57 мин (247,1, MH⁺).

4-Хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(метилтио)-1*H*-бензо[*d*]имидазол **D**

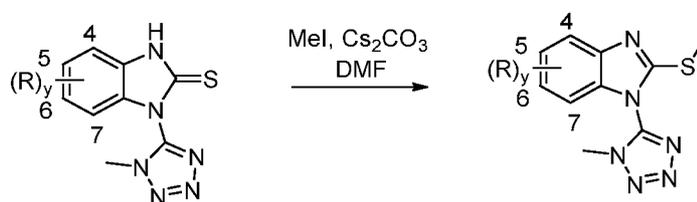


Перемешиваемый раствор 4-хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тиона **C** (347 мг, 1,30 ммоль) в сухом DMF (3 мл) обрабатывали

карбонатом цезия (593 мг, 1,8 ммоль) и йодметаном (0,097 мл, 1,6 ммоль). Через 1 ч смесь разбавляли водой (20 мл), перемешивали 5 мин и экстрагировали EtOAc (20 мл). Органические вещества промывали водой (2 × 20 мл) и солевым раствором, сушили (MgSO₄) и хроматографировали на силикагеле (20 г, картридж Clariscer) с элюированием 20-40% EtOAc/PE с получением 4-хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(метилтио)-1*H*-бензо[*d*]имидазола **D** (183 мг, 50%) в виде бледно-розового твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,37 (dd, *J* = 7,9, 0,9 Гц, 1H), 7,20 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,95 (dd, *J* = 8,1, 0,9 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,87 (s, 3H); LCMS (способ В): 2,9 мин (281,2, МН⁺).

На основе той же процедуры, что и для синтетического промежуточного соединения **D**, с соответствующим исходным веществом вместо 4-хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тиона **C** получали таким образом следующие промежуточные соединения (**пром. соед. D1, D4**):



Пром. соед.	(R) _y	ИВ	Выход	RT ^a	МН ⁺
D1	4-Метокси-6-F	C1	67%	2,76 (В)	295,1
D4	4-Метил	C4	56%	3,19 (В)	261,1

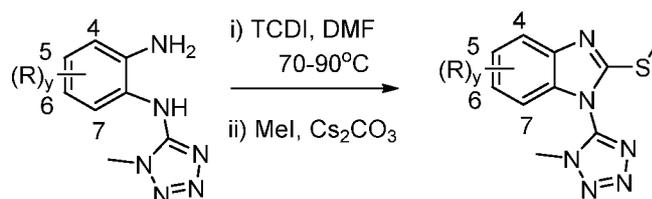
^aRT = LCMS время удерживания в минутах с применением указанного способа (А-**D**).

Альтернативно, **D** получали одnoreакторным процессом, начиная с соединения **B** следующим образом:

Раствор 3-хлор-*N*¹-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамина **B** (3,5 г, 15,6 ммоль) в сухом DMF (30 мл) обрабатывали тиокарбонилдиимидазолом (4,2 г, 23,6 ммоль) и перемешивали в атмосфере азота при нагревании до 90°C в течение 3,5 ч, затем охлаждали (ледяная вода), обрабатывали йодметаном (1,55 мл, 24,9 ммоль), перемешивали 1 мин, затем обрабатывали карбонатом цезия (8,38 г, 25,7 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 40 мин. Воду (30 мл) добавляли и перемешивание продолжили в течение 20 мин. Добавляли больше воды (200 мл) и твердое вещество собирали и промывали водой (2 × 100 мл) и сушили (2 ч в вакууме) с получением 4-хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(метилтио)-1*H*-бензо[*d*]имидазола **D** (3,12 г, 71%) в виде темно-розового твердого вещества, которое не требовало дополнительной очистки.

На основе той же альтернативной процедуры, что и для синтетического промежуточного соединения **D**, с соответствующим исходным веществом (ИВ) вместо 3-

хлор-*N*¹-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамина **B** получали таким образом следующие промежуточные соединения (**пром. соед. D2 и D5**):

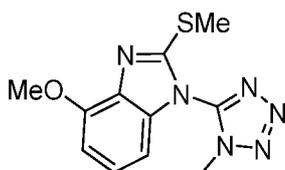


Пром. соед.	(R) _y	ИВ	Выход	RT ^a	MH ⁺
D2	4-Аллилокси	B2	82% ^b	3,10 (B)	303,1
D5	4-Бром	B5	73%	3,34 (B)	327,0 ^c

^aRT = LCMS время удерживания в минутах с применением указанного способа (A-D); ^bЭкстракционная обработка с последующей хроматографией; ^cОдин из пары изотопных ионов Br.

4-Метокси-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(метилтио)-1*H*-бензо[d]имидазол

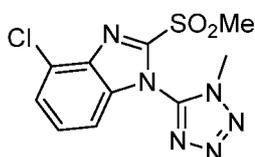
D3



Раствор 1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(метилтио)-1*H*-бензо[d]имидазол-4-ола **J** (48 мг, 0,18 ммоль) в сухом DMF (1 мл) в атмосфере азота обрабатывали йодметаном (4 мкл, 0,06 ммоль), затем карбонатом цезия (89 мг, 0,28 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 70 мин, затем добавляли больше йодметана (4 мкл, 0,06 ммоль). Еще через 30 мин добавляли воду (25 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин, затем экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Органические вещества промывали водой (3 × 25 мл) и соевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением 4-метокси-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(метилтио)-1*H*-бензо[d]имидазола **D3** (46 мг, 91%) в виде оранжево-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,20 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,63 (dd, *J* = 8,1, 0,6 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 2,83 (s, 3H); LCMS (способ B): 2,66 мин (277,1, MH⁺).

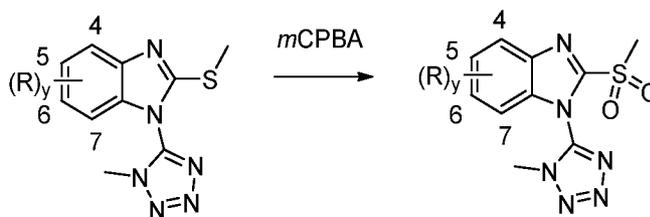
4-Хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(метилсульфонил)-1*H*-бензо[d]имидазол **E**



Перемешиваемый раствор 4-хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(метилтио)-1*H*-бензо[*d*]имидазола **D** (244 мг, 0,87 ммоль) в DCM (5 мл) обрабатывали 75% концентрированной 3-хлорпенбензойной кислотой (500 мг, 2,2 ммоль) при к. т. в течение 24 ч, затем разбавляли DCM (20 мл), промывали насыщенным водн. раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и соевым раствором, сушили (MgSO₄) и хроматографировали на силикагеле (20 г, картридж Claricер) с элюированием 20-50% EtOAc/PE с получением 4-хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(метилсульфонил)-1*H*-бензо[*d*]имидазола **E** (235 мг, 86%) в виде белой пены.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,59 (dd, *J* = 7,8, 0,9 Гц, 1H), 7,50 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,3, 0,9 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,48 (s, 3H); LCMS (способ В): 2,71 мин (313,1, МН⁺).

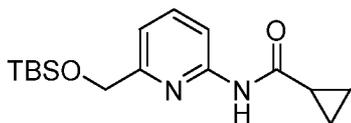
На основе той же процедуры, что и для синтетического промежуточного соединения **E**, с соответствующим исходным веществом вместо 4-хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(метилтио)-1*H*-бензо[*d*]имидазола **D** получали таким образом следующие промежуточные соединения (**пром. соед. E1 – E5**):



Пром. соед.	(R) _y	ИВ	Выход	RT ^a	МН ⁺
E1	4-МеО-6-F	D1	75%	2,63 (B)	327,1
E2	4-Аллилокси	D2	46%	2,96 (B)	335,1
E3	4-МеО	D3	74%	2,55 (B)	309,0
E4	4-Ме	D4	62%	2,92 (B)	293,1
E5	4-Бром	D5	89%	3,12 (B)	359,0 ^b

^aRT = LCMS время удерживания в минутах с применением указанного способа (A-D); ^bОдин из пары изотопных ионов Вг.

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

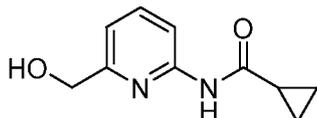


Раствор 6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-2-амина (3,46 г, 14,5 ммоль) в DCM (30 мл) обрабатывали циклопропанкарбонилхлоридом (1,32 мл, 14,5 ммоль) и триэтиламино (2,63 мл, 18,9 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 1 часа.

Добавляли больше DCM (40 мл) и раствор промывали насыщенным водн. раствором гидрокарбоната натрия (50 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением *N*-(6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида **F** (4,02 г, 90%) в виде белого твердого вещества.

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

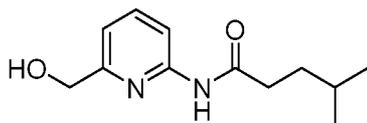
***N*-(6-(Гидроксиметил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида G**



ТВАФ [1 М раствор в THF] (15,74 мл, 15,74 ммоль) добавляли к раствору *N*-(6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида **F** (4,02 г, 13,12 ммоль) в THF (40 мл) при 0°C и реакцию перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (40 мл) и соевым раствором (40 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением бледно-желтого масла, которое хроматографировали на силикагеле с элюированием 25-100% EtOAc/PE с получением *N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида **G** (1,95 г, 77%) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,45 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,67 (td, $J = 8,1, 1,6$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,64 (s, 1H), 1,64 – 1,54 (m, 1H), 1,13 – 1,07 (m, 2H), 0,93 – 0,84 (m, 2H); LCMS (способ А): 1,03 мин (193,2, MH^+).

***N*-(6-(Гидроксиметил)пиридин-2-ил)пентанамида G1**

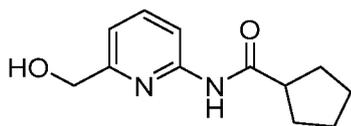


НАТУ (2,30 г, 6,05 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (6-аминопиридин-2-ил)метанола (373 мг, 3,00 ммоль), 4-метилвалериановой кислоты (0,794 мл, 6,31 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (3,14 мл, 18,0 ммоль) в сухом DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 22 ч, затем разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (4 × 30 мл) и соевым раствором. Водн. слои снова экстрагировали при помощи EtOAc (30 мл). Органические вещества сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением неочищенного (6-(4-метилпентанамидо)пиридин-2-ил)метил-4-метилпентаноата (1 г, 3,12 ммоль, 104% выход) в виде оранжевого масла, содержащего некоторое количество твердого вещества, используемого сразу на следующей стадии. LCMS (способ В): 4,04 мин (321,3, MH^+ для сложноэфирноамидного промежуточного

соединения). Раствор неочищенного (6-(4-метилпентанамидо)пиридин-2-ил)метил-4-метилпентаноата (0,961 г, 3,0 ммоль) в THF (10 мл), метаноле (5 мл) и воде (5 мл) обрабатывали гидроксидом лития моногидратом (0,34 г, 8,1 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 90 мин, затем концентрировали в вакууме до <10 мл. Добавляли воду (30 мл) и основной раствор экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Органические вещества промывали водой (30 мл) и солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде оранжевого масла (642 мг). Хроматографией на силикагеле (20 г, картридж Clagiser) с элюированием 30-70% EtOAc/PE получали *N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-4-метилпентанамид **G1** (0,487 г, 73%) в виде почти бесцветного вязкого масла.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,12 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,97 (dd, *J* = 7,5, 0,7 Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,41 (s, 1H), 2,41 (dd, *J* = 9,8, 5,6 Гц, 2H), 1,68 - 1,61 (m, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,5 Гц, 6H); LCMS (способ B): 2,54 мин (223,2, MH⁺).

***N*-(6-(Гидроксиметил)пиридин-2-ил)циклопентанкарбоксамид G2**

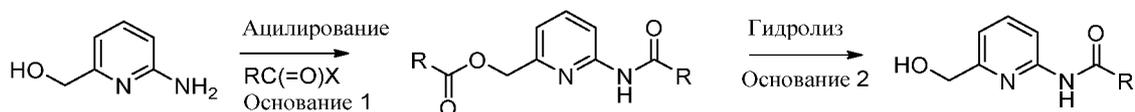


Частичный раствор (6-аминопиридин-2-ил)метанола (426 мг, 3,43 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (1,44 мл, 8,2 ммоль) в DCM (25 мл) обрабатывали по каплям в течение 3 мин циклопентанкарбонилхлоридом (0,90 мл, 7,9 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 18 ч с получением соломенного раствора. 4-(Диметиламино)пиридин (42 мг, 0,34 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали дополнительно 3 ч, затем смесь концентрировали в вакууме, обрабатывали THF (10 мл), метанолом (5 мл), водой (5 мл) и лития гидроксидом моногидратом (720 мг, 17 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Смесь концентрировали в вакууме приблизительно до 5 мл, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Органические вещества промывали водой (30 мл) и солевым раствором, затем объединяли, сушили (MgSO₄) и хроматографировали на силикагеле (20 г, картридж Clagiser) с элюированием 30-70% EtOAc/PE с получением *N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)циклопентанкарбоксиамида **G2** (600 мг, 79%) в виде почти бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,66 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,82 (s, 1H), 2,73 (p, *J* = 8,1 Гц, 1H), 1,99 - 1,84 (m, 4H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 1,69 - 1,52 (m, 2H); LCMS (способ B): 2,24 мин (221,1, MH⁺).

Следующие промежуточные соединения (пром. соед. **G3-G12**) получали подобным образом, что и соединение G1 или G2. Во многих случаях процедуры были близки к

оптимальным, в которых использовали менее, чем 2 экв. $\text{RCO}X$, т. е., перед этим отмечали, что *O*-ацилирование проходило более быстро, чем *N*-ацилирование. Таким образом, предпочтительный способ включает в себя обеспечение полного превращения в сложноэфирноамидное диацилированное промежуточное соединение, таким образом, что не остается сложноэфирного амина (который иным образом будет последовательно снова гидролизован в аминовый спирт).

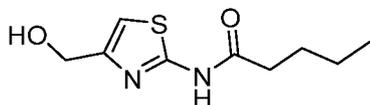


Пром. соед.	RC(=O)X	Способ	Выход	RT^a	Структура
G3		G2 ^{b,c,d}	51% ^e	2,38 (A)	
G4		G2 ^{c,f}	25% ^e	2,15 (A)	
G5		G2 ^{f,g}	49% ^e	2,31 (A)	
G6		G2 ^{f,g}	61% ^e	2,94 (A)	
G7		G2 ^{f,g}	47% ^e	2,64 (A)	
G8		G2 ^{f,g}	17% ^e	2,87 (A)	
G9		G2 ^{f,h}	7%	2,59 (A)	
G10		G2 ^{f,h}	35%	2,27 (A)	
G11		G2 ⁱ	94%	1,88 (B)	
G12		G2 ⁱ	87%	2,08 (B)	

^a $\text{RT} = \text{LCMS}$ время удерживания в минутах с применением указанного способа (A-D); ^bРастворителем для ацилирования являлся THF; ^cПиридин использовали в качестве основания 1 с применением 1 молярного эквивалента RC(=O)X , промежуточное соединение очищали методом хроматографии на силикагеле; ^dОснованием 2 был гидроксид натрия, нагретый до 60°C в водн. THF; ^eНа основе RC(=O)X ; ^fГидролиз проводили в 4:1:1

THF:MeOH:воде при 50°C; ⁸Пиридин использовали в качестве основания 1 с применением 1 молярного эквивалента RC(=O)X; ¹Пиридин использовали в качестве основания 1; ⁱDMAP не добавляли.

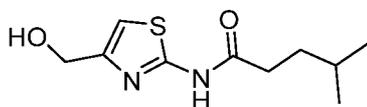
***N*-(4-(Гидроксиметил)тиазол-2-ил)пентанамид G13**



На основе той же процедуры, что и для синтетического промежуточного соединения **G2**, с соответствующими исходными веществами вместо (6-аминопиридин-2-ил)метанола и циклопентанкарбонилхлорида и без добавления DMAP получали таким образом *N*-(4-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)пентанамид **G13** (614 мг, 73% выход) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,35 (br s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,46 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,72 (dt, *J* = 15,1, 7,6 Гц, 2H), 1,40 (dd, *J* = 15,0, 7,5 Гц, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H); LCMS (способ В): 2,28 мин (215,1, МН⁺).

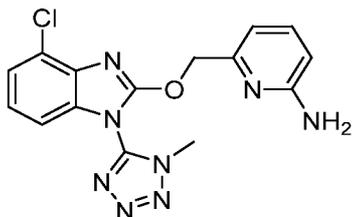
***N*-(4-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)-4-метилпентанамид G14**



На основе той же процедуры, что и для синтетического промежуточного соединения **G1** с применением (2-аминотиазол-4-ил)метанола в качестве исходного вещества вместо (6-аминопиридин-2-ил)метанола, получали таким образом *N*-(4-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)-4-метилпентанамид **G14** (494 мг, 64%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,80 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,47 – 2,43 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,2 Гц, 6H); LCMS (способ В): 2,53 мин (229,1, МН⁺).

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

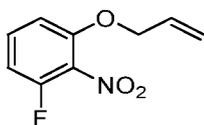


К ледяному раствору (6-аминопиридин-2-ил)метанола (164 мг, 1,32 ммоль) и 4-хлор-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-2-(метилсульфонил)-1H-бензо[d]имидазола (413 мг, 1,32 ммоль) в сухом DMF (3 мл) обрабатывали 60% дисперсией минерального масла гидрида

натрия (61 мг, 1,52 ммоль) и перемешивали в течение 90 мин, затем добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (2 мл) и смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (4 × 50 мл) и солевым раствором. Водн. слои снова экстрагировали EtOAc (40 мл). Органические вещества объединяли и сушили (MgSO₄) с получением 6-(((4-хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)окси)метил)пиридин-2-амин (455 мг, 95%), чистота приibl. 90%; дополнительная очистка не является необходимой.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,58 – 7,52 (m, 1H), 7,36 (dd, *J* = 6,8, 2,2 Гц, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,12 (br s, 2H), 4,14 (s, 3H); LCMS (способ B): 3,08 мин (357,1, MH⁺).

1-(Аллилокси)-3-фтор-2-нитробензол I



Карбонат калия (2,02 г, 14,6 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-фтор-2-нитрофенола (2,09 г, 13,3 ммоль) и аллилбромид (1,17 мл, 13,6 ммоль) в сухом DMF (8 мл) и смесь нагревали до 50°C в течение 3,5 ч. Добавляли больше аллилбромид (0,35 мл, 4,0 ммоль) и нагревали продолжали еще 60 мин, затем смесь охлаждали, разбавляли водой (70 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли EtOAc (80 мл), смесь разделяли и органические вещества промывали дополнительно водой (3 × 70 мл) и солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением 1-(аллилокси)-3-фтор-2-нитробензола I (2,74 г, 99%) в виде бледно-янтарного масла.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,37 (td, *J* = 8,6, 6,2 Гц, 1H), 6,87 – 6,77 (m, 2H), 5,98 (ddt, *J* = 17,3, 10,4, 5,1 Гц, 1H), 5,41 (ddd, *J* = 17,3, 2,9, 1,7 Гц, 1H), 5,32 (ddd, *J* = 10,6, 2,7, 1,4 Гц, 1H), 4,65 (dt, *J* = 5,1, 1,6 Гц, 2H); LCMS (способ B): 3,48 мин; никакой мол. ион не определялся для ожидаемой массы.

1-(1-Метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(метилтио)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-ол J



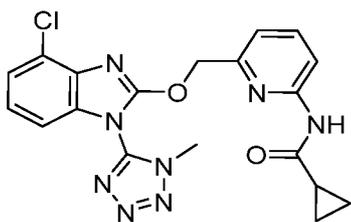
Раствор 4-(аллилокси)-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(метилтио)-1*H*-бензо[*d*]имидазола **D2** (355 мг, 1,17 ммоль) в сухом DMF (3 мл) деоксигенировали (3 цикла вакуум/азот) и обрабатывали 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом (338 мг, 2,35 ммоль), затем теракис(трифенилфосфин)палладием (136 мг, 0,12 ммоль) и снова деоксигенировали, затем перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали водой (4 × 30 мл) и солевым раствором, сушили (MgSO₄) и хроматографировали на

силикагеле (20 г, картридж Claricер) с элюированием 10-50% EtOAc/DCM с получением 1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(метилтио)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-ола **J** (184 мг, 60%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,16 (s, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,1, 0,8 Гц, 1H), 6,74 (dd, *J* = 8,0, 0,8 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,74 (s, 3H); LCMS (способ В): 2,33 мин (266,1, МН⁺).

Приводимые в качестве примера соединения

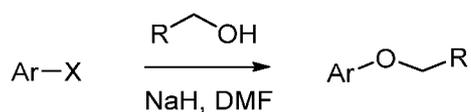
Пример 1 - *N*-(6-(((4-Хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид **1**



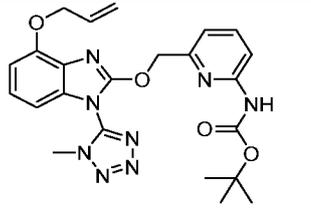
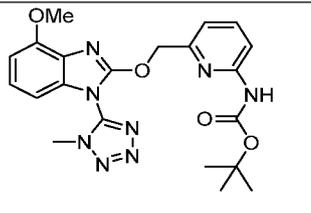
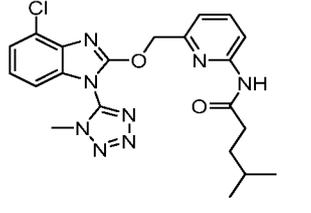
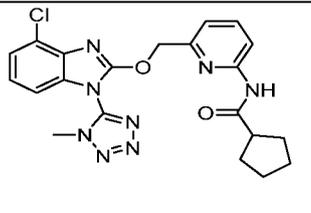
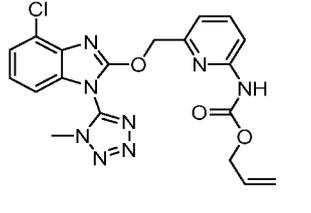
Ледяной раствор *N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамиды **G** (37 мг, 0,19 ммоль) и 4-хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(метилсульфонил)-1*H*-бензо[*d*]имидазола **E** (60 мг, 0,19 ммоль) в сухом DMF (1 мл) обрабатывали 60% дисперсией минерального масла гидроксида натрия (11 мг, 0,28 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем нагревали до к. т. в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водн. раствор хлорида аммония (2 мл) и смесь разбавляли EtOAc (20 мл), промывали водой (3 × 20 мл) и солевым раствором, сушили (MgSO₄), хроматографировали на силикагеле (12 г, картридж Claricер) с элюированием 0-2% DCM/MeOH и растирали в порошок с DCM с получением *N*-(6-(((4-хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамиды **1** (50 мг, 61%) в виде белого твердого вещества.

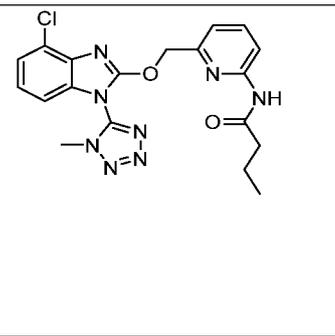
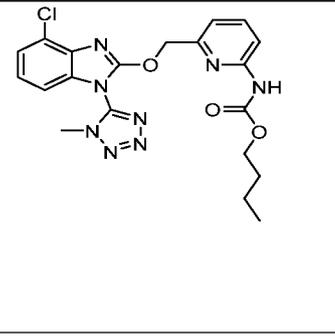
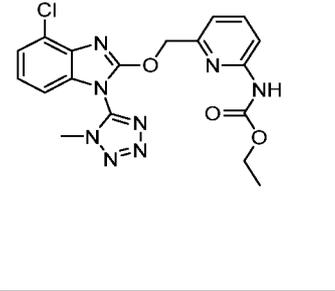
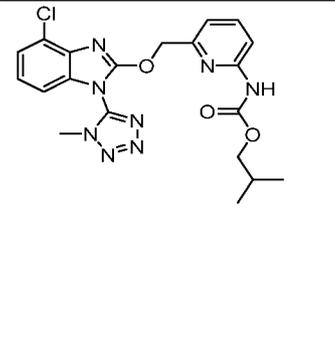
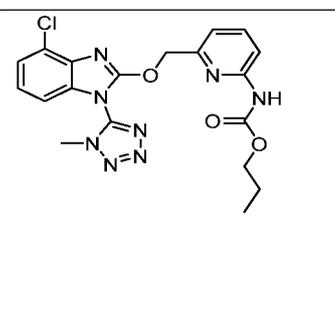
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,86 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,86 – 7,77 (m, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,0, 0,9 Гц, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,1, 0,9 Гц, 1H), 7,25 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,04 – 1,96 (m, 1H), 0,84 – 0,78 (m, 4H); LCMS (способ D): 1,86 мин (425,2, МН⁺).

На основе общей процедуры примера 1 с применением соответствующих исходных веществ (*X* представляет собой уходящую группу, такую как галоген, метилсульфонил, арилсульфонил) и с хроматографией в подходящей системе растворителей (более типично EtOAc/DCM или EtOAc/PE) с последующим растиранием в порошок (например, с эфиром или DCM/PE), при необходимости, получали таким образом следующие соединения примеров (прим. 2-21):



Прим.	Ar-X	R-OH	Выход	¹ H ЯМР δ(CDCl ₃)	RT ^a	Ar-O-R
2	E	[148167-30-0] ^b	73%	δ 8,86 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 7,79 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,41-7,32 (m, 3H), 7,23-7,16 (m, 3H), 7,07 (dd, <i>J</i> = 7,8, 7,0 Гц, 1H), 7,04 – 6,99 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,99 (s, 3H)	2,17 (B)	
3	E	[203321-83-9] ^b	66%	δ 7,95 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,70 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,25-7,14 (m, 3H), 7,07 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 1,53 (s, 9H)	3,96 (B)	
4	E1	[203321-83-9] ^b	62%	δ 7,92 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 6,68 (dd, <i>J</i> = 7,9, 2,2 Гц, 1H), 6,59 (dd, <i>J</i> = 11,5, 2,2 Гц, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 1,51 (s, 9H)	3,57 (B)	
5	E1	[148167-30-0] ^b	57%	δ 8,90 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,77 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,15 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 7,07 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 7,02 (dd, <i>J</i> = 8,7, 0,9 Гц, 2H), 6,67 (dd, <i>J</i> = 7,9, 2,2 Гц, 1H), 6,60 (dd, <i>J</i> = 11,5, 2,2 Гц, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (s, 3H)	3,45 (B)	
6	E1	G	62%	δ 8,28 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,67 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 6,67 (dd, <i>J</i> = 7,9, 2,2 Гц, 1H), 6,60 (dd, <i>J</i> = 11,5, 2,2 Гц, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,12-1,06 (m, 2H), 0,94-0,89 (m, 2H)	3,17 (B)	

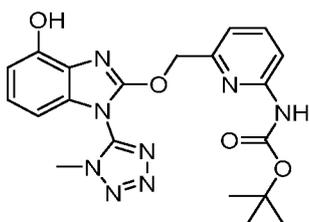
7	E2	[203321-83-9] ^b	57%	δ 7,91 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,21 (br s, 1H), 7,15 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,1, 0,8$ Гц, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,3, 0,6$ Гц, 1H), 6,14 (ddt, $J = 17,2, 10,6, 5,4$ Гц, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,45 (dq, $J = 17,3, 1,6$ Гц, 1H), 5,31 (dq, $J = 10,5, 1,3$ Гц, 1H), 4,85 (dt, $J = 5,4, 1,5$ Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 1,52 (s, 9H)	3,74 (B)	
8	E3	[203321-83-9] ^b	63%	δ 7,91 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,23 (br s, 1H), 7,19 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,1, 0,7$ Гц, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 1,51 (s, 9H)	3,37 (B)	
9	E	G1	79%	δ 8,16 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,69 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,47-2,34 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 3H), 0,92 (d, $J = 3,9$ Гц, 6H)	3,91 (B)	
10	E	G2	30% ^c	δ 8,19 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,71 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J = 6,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,78 (p, $J = 8,1$ Гц, 1H), 1,98 (ddd, $J = 11,7, 7,3, 6,0$ Гц, 2H), 1,88 (dq, $J = 12,4, 7,9$ Гц, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 2H)	3,96 (B)	
11	E	G3	70%	δ 7,97 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (dd, $J = 7,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,97 (ddt, $J = 17,1, 10,5, 5,7$ Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,38 (dq, $J = 17,2, 1,5$ Гц, 1H), 5,28 (ddd, $J =$	3,48 (B)	

				10,5, 2,5, 1,2 Гц, 1H), 4,69 (dt, $J = 5,7, 1,4$ Гц, 2H), 4,05 (s, 3H)		
12	E	G4	46% ^d	δ 8,19 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J = 6,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,41 (t, $J = 7,4$ Гц, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,01 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H)	3,32 (B)	
13	E	[213881 5-81-1] ^b	41% ^d	δ 7,98 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,40-7,30 (br m, 2H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,20 (dd, $J = 8,7, 4,7$ Гц, 2H), 4,04 (s, 3H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,42 (p, $J = 7,4$ Гц, 2H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H)	3,84 (B)	
14	E	G5	45% ^d	δ 7,97 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,72 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,34 (dd, $J = 7,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,25 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,04 (s, 3H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H)	3,62 (A)	
15	E	G6	24% ^d	δ 7,97 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,98 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,00 (dt, $J = 13,4, 6,7$ Гц, 1H), 0,98 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H)	4,01 (A)	
16	E	G7	33% ^d	δ 7,97 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,15 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 4,04 (s, 3H), 1,76-1,67 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H)	3,84 (A)	

17	E	G8	40% ^d	δ 7,97 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Гц, 1H), 7,24-7,16 (m, 3H), 7,08 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,22 (td, $J = 6,0, 3,1$ Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,77 (dd, $J = 13,2, 9,0$ Гц, 4H), 1,66-1,59 (m, 2H)	4,09 (A)	
18	E	G9	8% ^d	δ 7,97 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Гц, 1H), 7,25-7,16 (m, 3H), 7,08 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,07-5,00 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H)	3,70 (B)	
19	E	G10	55% ^d	δ 8,27 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,12 (br s, 1H), 7,76 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J = 6,3, 2,7$ Гц, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 1,36 (s, 9H)	3,76 (A)	
20	E4	[148167-30-0] ^b	30%	δ 8,88 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,77 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,7, 7,4$ Гц, 2H), 7,21 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 2H), 7,02 (dd, $J = 8,8, 0,9$ Гц, 2H), 5,65 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,59 (s, 3H)	3,82 (B)	
21	E4	[203321-83-9] ^b	48%	δ 7,95 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,70 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,25 (br s, 1H), 7,16-7,05 (m, 4H), 5,60 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,53 (s, 9H)	3,68 (B)	

^aRT = LCMS время удерживания в минутах с применением указанного способа (A-D); ^bРегистрационный № CAS соединения, полученного как описано в WO2017/178819; ^cПерекристаллизованный из EtOAc/PE (71% перед перекристаллизацией); ^dСпирт сначала депротонировали при 0°C в течение 15 мин, затем добавляли Ag-X.

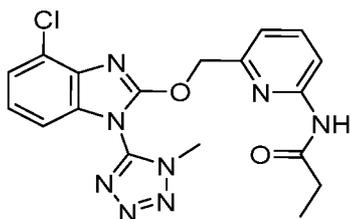
Пример 22 - трет-Бутил(6-(((4-гидрокси-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)карбамат 22



Раствор *tert*-бутил(6-(((4-аллилокси)-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)карбамата **7** (21 мг, 0,044 ммоль) и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диола (12,6 мг, 0,088 ммоль) в сухом DMF (1 мл) деоксигенировали (4 цикла вакуума/N₂), обрабатывали тетраakis(трифенилфосфин)палладием (5,1 мг, 4,4 мкмоль), снова деоксигенировали и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (10 мл). Органические вещества промывали водой (3 × 10 мл) и солевым раствором, сушили (MgSO₄) и хроматографировали на силикагеле (5 г, картридж) с элюированием 10-50% EtOAc/DCM с получением *tert*-бутил(6-(((4-гидрокси-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)карбамата **22** (11 мг, 57%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,93 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,73 – 7,63 (m, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,132 (br s, 1H), 7,13 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Гц, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,1, 0,8 Гц, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 1,51 (s, 9H); LCMS (способ В): 3,15 мин (439,1, МН⁺).

Пример 23 - *N*-(6-(((4-Хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)пропионамид 23

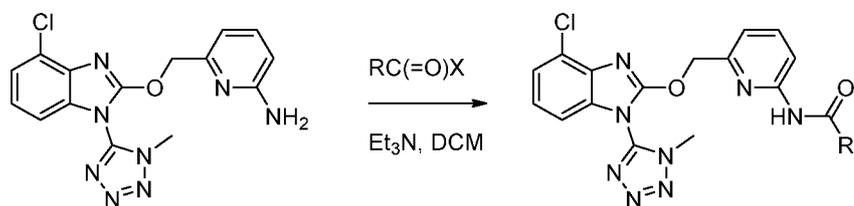


Перемешиваемую суспензию 6-(((4-хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)окси)метил)пиридин-2-амина **Н** (26,2 мг, 0,073 ммоль) в сухом DCM (1 мл) охлаждали льдом/водой и обрабатывали триэтиламино (11 мкл, 0,081 ммоль), затем пропионилхлоридом (6,5 мкл, 0,074 ммоль). Через 40 мин смесь оставляли нагреваться до к. т. в течение 20 мин, затем повторно охлаждали и обрабатывали еще триэтиламино (5,12 мкл, 0,037 ммоль) и пропионилхлоридом (3,2 мкл, 0,037 ммоль). Через 25 мин раствор оставляли нагреваться до к. т. в течение 5 мин, переносили в картридж с силикагелем (4 г, Claciper), хроматографировали с элюированием 30-70% EtOAc/PE и растирали в порошок с DCM/PE с получением *N*-(6-(((4-хлор-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)пропионамида **23**.

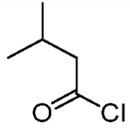
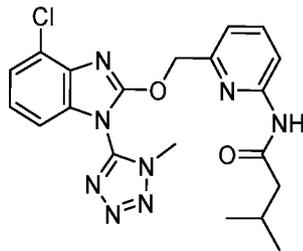
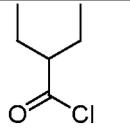
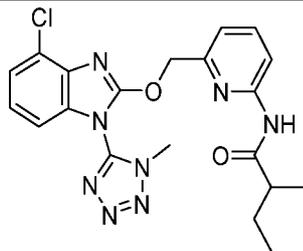
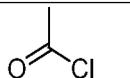
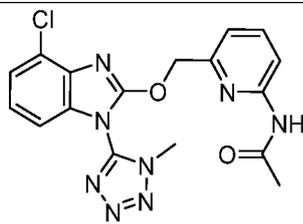
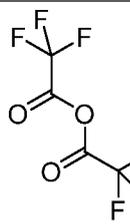
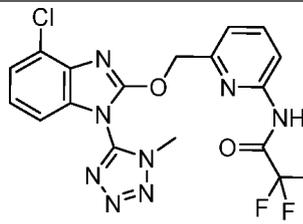
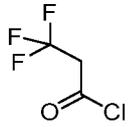
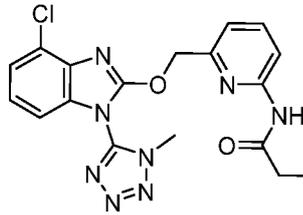
1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил(окси)метил)пиридин-2-ил)пропионамида **23** (20 мг, 66%) в виде белого твердого вещества.

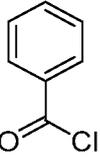
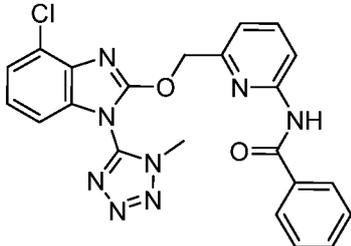
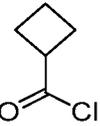
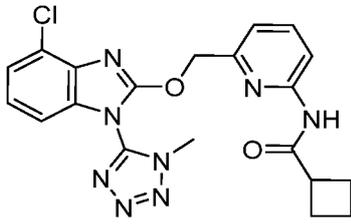
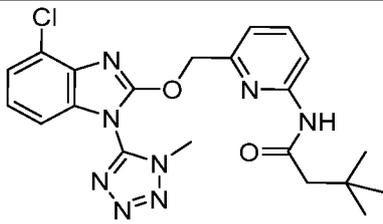
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,22 (br s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,34 (dd, *J* = 6,9, 2,1 Гц, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,46 (q, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,5 Гц, 3H); LCMS (способ В): 3,15 мин (413,1, МН⁺).

На основе общей процедуры примера 23 с применением соответствующих исходных веществ (X представляет собой уходящую группу, такую как хлор или OCOR), добавляя дополнительные реагенты, если необходимо (обычно 0,1-1 сверхмолярных эквивалентов), с растиранием в порошок (например, с эфиром или DCM/PE), если необходимо, после хроматографии с получением твердого вещества, получали таким образом следующие соединения примеров (прим. 24-33):



Прим.	RC(=O)X	Выход	¹ H ЯМР δ(CDCl ₃)	RT ^a	Структура
24		69%	δ 8,25 (br s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,76-7,68 (m, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 6,9, 2,1 Гц, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,10 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,67-2,56 (m, 1H), 1,26 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 6H)	3,34 (B)	
25		43%	δ 8,52 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,75 – 7,69 (m, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 6,9, 2,1 Гц, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 7,11 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,48 – 2,39 (m, 2H), 1,79 – 1,64 (m, 2H), 1,44 – 1,36 (m, 2H), 0,94 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H)	3,57 (B)	

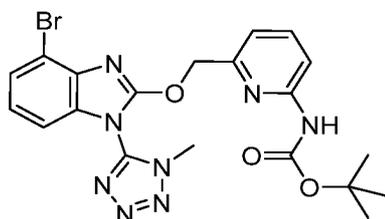
26		68%	δ 8,24 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 1H), 7,34 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,29 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2,25 – 2,14 (m, 1H), 1,01 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H)	3,45 (B)	
27		41%	δ 8,25 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,19 (br s, 1H), 7,72 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,34 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,17 (ddd, $J = 14,2, 8,9, 5,3$ Гц, 1H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,59 (ddd, $J = 13,6, 10,1, 6,4$ Гц, 2H), 0,94 (t, $J = 7,4$ Гц, 6H)	3,67 (B)	
28		60% ^b	δ 8,46 (br s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,76-7,67 (m, 1H), 7,34 (dd, $J = 6,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,22 (s, 3H)	2,95 (B)	
29		65% ^{b,c}	δ 8,76 (br s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,82 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,23-7,14 (m, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,06 (s, 3H)	3,49 (B)	
30		57% ^{b,d}	δ 8,48 (br s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,72 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,33 (dt, $J = 8,1, 4,0$ Гц, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H),	3,49 (B)	

			7,11 (dd, $J = 9,7, 2,2$ Гц, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,33 (q, $J = 10,2$ Гц, 2H)		
31		23% ^{e,f,g}	δ 8,69 (br s, 1H), 8,39 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,80 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,59 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,53 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,34 (dt, $J = 8,1, 4,1$ Гц, 1H), 7,23-7,15 (m, 3H), 5,73 (s, 2H), 4,05 (s, 3H)	1,99 (D)	
32		21% ^{e,h}	δ 8,36-8,26 (m, 1H), 8,27-8,20 (m, 1H), 7,78-7,66 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,13-7,07 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,32-3,21 (m, 1H), 2,47-2,33 (m, 2H), 2,32-2,16 (m, 4H), 1,97-1,84 (m, 2H)	3,29 (B)	
33		51% ^{e,f,g}	δ 8,23 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,71 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,33 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,29 (s, 2H), 1,08 (s, 9H)	3,85 (B)	

^aRT = LCMS время удерживания в минутах с применением указанного способа (A-D); ^bПиридин использовали в качестве основания вместо триэтиламина; ^cВсего 3,6 эквивалента $(CF_3C(=O))_2O$ добавляли тремя аликвотами, перед этим было 2 порции пиридина ($2 \times 1,4$ эквив.); ^dЛедяной раствор 3,3,3-трифторпропионовой кислоты (52 мкл, 0,59 ммоль) в сухом DCM (1,0 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (50 мкл, 0,58 ммоль) и 1 каплей сухого DMF, затем нагревали до к. т. в течение 30 мин и аликвоту использовали сразу (прибл. 1,1 эквив.) в виде 0,6 М DCM раствора 3,3,3-трифторпропаноилхлорида (предполагая количественное превращение); ^eРеакцию проводили при к. т.; ^fDMAP добавляли в течение реакции; ^gВодную обработку, включая промывание основанием (1 М

водн. NaOH) проводили перед хроматографией; ¹HDMAP использовали вместо триэтиламина.

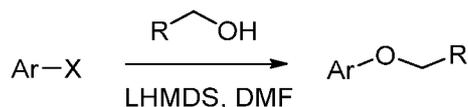
Пример 34 - трет-Бутил(6-(((4-бром-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)карбамат 34



Раствор трет-бутил(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)карбамата (167 мг, 0,74 ммоль) и 4-бром-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-2-(метилсульфонил)-1H-бензо[d]имидазола **E5** (260 мг, 0,73 ммоль) в сухом DMF (3 мл) обрабатывали раствором LHMDS (1,5 мл 1 М раствора в THF, 1,5 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (3 мл). Смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали водой (4 × 30 мл) и солевым раствором, сушили (MgSO₄), хроматографировали на силикагеле (20 г, картридж Claciser) с элюированием 30 - 45% EtOAc/PE и растирали в порошок с эфиром с получением трет-бутил(6-(((4-бром-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)карбамата **34** (309 мг, 85%) в виде белого твердого вещества.

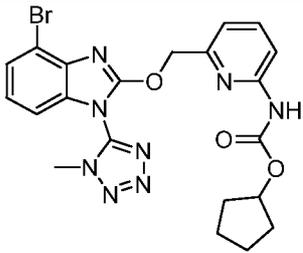
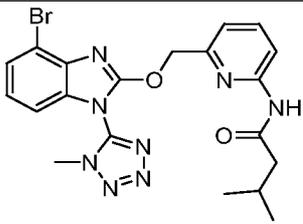
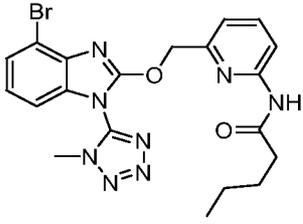
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,97 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,0, 0,9 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 – 7,24 (m, 2H), 7,13 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 1,53 (s, 9H); LCMS (способ D): 2,18 мин (502,9, MH⁺ для одного из пары изотопов Br).

На основе общей процедуры примера 34 с применением соответствующих исходных веществ (X представляет собой уходящую группу, такую как галоген, метилсульфонил, арилсульфонил) и с хроматографией в подходящей системе растворителей (типично EtOAc/DCM или EtOAc/PE) с последующим растиранием в порошок (например, с эфиром или DCM/PE), при необходимости, получали таким образом следующие соединения примеров (**прим. 35-42**):



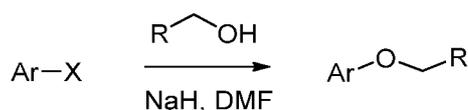
Прим.	Ar-X	R-OH	Выход	¹ H ЯМР δ(CDCl ₃)	RT ^a	Ar-O-R
-------	------	------	-------	--	-----------------	--------

35	E5	[213881 5-81-1]	84%	δ 8,03 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,76 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,0, 0,9$ Гц, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,0, 0,8$ Гц, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,20 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 1,70 – 1,65 (m, 2H), 1,47 – 1,38 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).	2,19 (D)	
36	E5	[148167 -30-0]	70%	δ 8,88 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,79 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,36 (t, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 7,13 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,07 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 5,70 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,99 (s, 3H)	2,11 (D)	
37	E5	G2	60%	δ 8,19 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,0, 0,9$ Гц, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,1, 0,9$ Гц, 1H), 7,17 – 7,07 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,77 (p, $J = 8,1$ Гц, 1H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H)	3,89 (B)	
38	E5	G6	85%	δ 8,00 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,74 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,0, 0,9$ Гц, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,1, 0,9$ Гц, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,98 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,00-1,95 (m, 1H), 0,97 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H).	2,19 (D)	
39	E5	G7	67%	δ 7,98 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,72 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,0, 0,8$ Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 2H), 5,67 (s, 2H), 4,15 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 4,04 (s, 3H), 1,77 – 1,67 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H)	4,05 (B)	

40	E5	G8	44%	δ 7,98 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,0, 0,9$ Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,0, 0,9$ Гц, 1H), 7,13 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,29 – 5,17 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,97 – 1,83 (m, 2H), 1,83 – 1,71 (m, 4H), 1,68 – 1,49 (m, 4H)	4,23 (B)	
41	E5	G11	63% ^b	δ 8,20 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18 – 7,07 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,29 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,26-2,17 (m, 1H), 1,02 (d, $J = 6,5$ Гц, 6H)	3,77 (B)	
42	E5	G12	68%	(DMSO-d ₆) δ 10,49 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,87-7,76 (m, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,0, 0,9$ Гц, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,0, 0,9$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,19 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,38 (t, $J = 7,4$ Гц, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,34-1,25 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).	2,07 (D)	

^aRT = LCMS время удерживания в минутах с применением указанного способа (A-D); ^bNaHMDS (2 М в THF) использовали при к. т. вместо LHMDS при 0°C.

На основе общей процедуры примера 1 с применением соответствующих исходных веществ и с хроматографией в подходящей системе растворителей (типично EtOAc/DCM или EtOAc/PE) с последующим растиранием в порошок (например, с эфиром или DCM/PE), при необходимости, получали таким образом следующие соединения примеров (прим. 43-44):

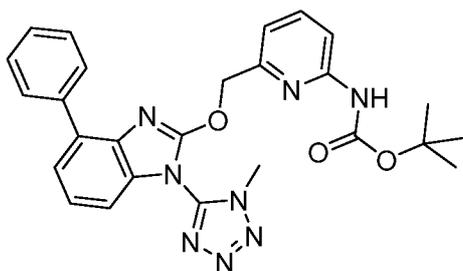


Прим.	Ar-X	R-OH	Выход	¹ H ЯМР δ (CDCl ₃)	RT ^a	Ar-O-R

43	E	G13	17% ^b	δ 7,31 (dd, $J = 8,0, 1,1$ Гц, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,09 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,49 (s, $J = 0,8$ Гц, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,43 – 2,38 (m, 2H), 1,68 (dt, $J = 20,8, 7,5$ Гц, 2H), 1,40-1,32 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H)	3,62 (B)	
44	E	G14	21% ^c	δ 9,28 (s, 1H), 7,33 (dd, $J = 7,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,21-7,17 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,49-2,44 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 3H), 0,92 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H)	4,05 (B)	

^aRT = LCMS время удерживания в минутах с применением указанного способа (A-D); ^bИспользовали 1,4 молярных экв. NaH; ^cИспользовали 2,1 молярных экв. NaH.

Пример 45 трет-Бутил(6-(((1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-4-фенил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)карбамат 45

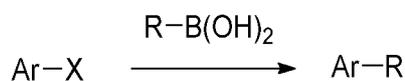


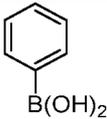
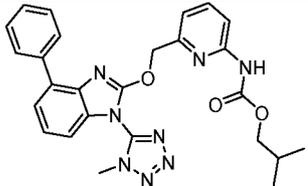
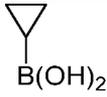
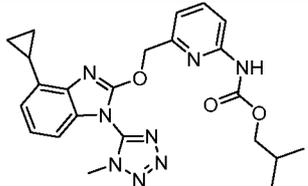
Раствор трет-бутил(6-(((4-бром-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)карбамата **34** (21 мг, 0,042 ммоль) и фенилбороновой кислоты (10 мг, 0,082 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) обрабатывали карбонатом калия (17 мг, 0,13 ммоль) и водой (0,5 мл), деоксигенировали струей азота в течение 5 мин, затем обрабатывали [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием (II), комплекс с дихлорметаном (3 мг, 0,004 ммоль) и подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Органические вещества промывали водой (2 × 10 мл) и солевым раствором, затем сушили (MgSO₄) и хроматографировали на силикагеле (12 г, картридж

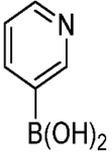
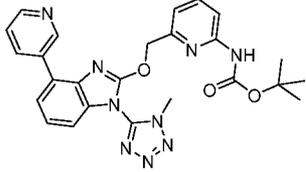
Clariscer) с элюированием 20-40% EtOAc/PE с получением трет-бутил(6-(((1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-4-фенил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)карбамата **45** (21 мг, 100%) в виде бесцветной пены.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,02 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Гц, 2H), 7,75 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 3H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 1,53 (s, 9H); LCMS (способ D): 2,34 мин (499,1, МН⁺).

На основе общей процедуры примера 45 с применением соответствующих исходных веществ (*X* типично представляет собой галогенид или трифлат) получали таким образом следующие соединения примеров (**прим. 46-48**):



Прим.	Ar-X	RB(OH) ₂	Выход	¹ H ЯМР δ(CDCl ₃)	RT ^a	Ar-R
46	Прим. 38		73%	δ 7,97 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,95-7,91 (m, 2H), 7,73 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,52-7,47 (m, 3H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,32 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,97 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 2H), 2,03-1,95 (m, 1H), 0,97 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 6H)	2,42 (D)	
47	Прим. 38		44% ^b	δ 8,00 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,74 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,02 (dd, <i>J</i> = 8,0, 0,9 Гц, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,98 (d, <i>J</i>	2,35 (D)	

				= 6,7 Гц, 2H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,11-1,06 (m, 2H), 1,02 - 0,98 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 5,7$ Гц, 6H).		
48	Прим. 34		36% ^b	δ 9,32 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,73 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,52 (br d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 7,38-7,33 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).	2,22 (B)	

^aRT = LCMS время удерживания в минутах с применением указанного способа (A-D); ^bНагревали до 120°C.

Пример 49 – Исследование биологической активности соединений согласно настоящему изобретению

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

Анализ с дополненным агаром

Анализ осуществляли на картофельном агаре с декстрозой (PDA), дополненным каждым соединением в исследуемой концентрации 2 ppm. Дополненный агар выливали в 9 см чашки Петри по три в параллели. Каждую чашку в параллели инокулировали в центре 5 мм агаровой пробкой, взятой с переднего края культуры возрастом от 2 до 7 суток; возраст культуры зависел от скорости роста патогена, участвующего в анализе. Анализируемый патоген представлял собой *Pythium ultimum*. Планшеты инкубировали при 18°C и диаметр каждой колонии измеряли перед тем, как рост на наиболее быстро растущей плашке достигал края плашки. Этот срок варьировал от 2 до 7 суток в зависимости от скорости роста анализируемых патогенов. Рассчитывали выраженное в % снижение роста колоний

по сравнению с контрольной плашкой. Результаты представлены в таблице 1, в которой D представляет отсутствие контроля, выявленное в этой концентрации; С представляет контроль до 50%; В - контроль от 50 до 99%; и А представляет контроль более 99%, т. е., отсутствие выявляемого роста колоний.

Анализ в 96-луночном планшете

Соединения подвергали скринингу в 96-луночных планшетах с 10 соединениями на планшет. Каждое соединение подвергали скринингу с использованием агара, дополненного 2, 0,2, 0,02 и 0,002 ppm, при этом пролин в количестве 50 и 10 ppm и 0,2% DMSO использовали в качестве контролей. Каждая исследуемая концентрация и стандарт присутствовали на планшете в двух параллелях. Соединения подвергали скринингу в отношении *Phytophthora cactorum*. Агар, используемый в анализе, представляет собой 1% картофельный агар с декстрозой. В соответствующий агар добавляли 1000 спор/мл агара.

10-кратный маточный раствор в 2% DMSO готовили для каждой дозы, т. е., 20, 2, 0,2 и 0,02 ppm и 10 мкл этого маточного раствора добавляли в соответствующие лунки на планшете. Эквивалентное количество маточного раствора 2% DMSO и пролина в количестве 500 и 100 ppm добавляли в случае контролей. В каждую лунку добавляли 90 мкл соответствующей суспензии спор в агаре с получением требуемых конечных концентраций в лунке. Планшеты инкубировали при комнатной температуре (18°C) и оценивали через 2-3 суток. Величину роста патогена в каждой лунке сравнивали с контролями с DMSO и рассчитывали концентрацию EC₅₀. Результаты представлены в таблице 1, в которой G представляет собой отсутствие контроля, определяемое при 2 ppm, F представляет собой EC₅₀ ≥ 2 ppm и E представляет собой EC₅₀ менее чем 2 ppm.

Таблица 1. % от контроля или EC₅₀

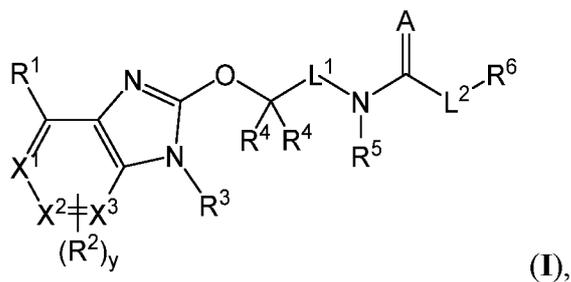
Соединение	<i>Pythium ultimum</i>	<i>Phytophthora cactorum</i>	Соединение	<i>Pythium ultimum</i>	<i>Phytophthora cactorum</i>
1	A	E	2	A	E
3	A	E	4	A	E
5	A	E	6	B	F
7	A	E	8	A	E
9	A	E	10	A	E
11	A	E	12	A	E
13	A	E	14	A	F
15	A	E	16	A	E
17	A	E	18	A	F
19	A	E	20	A	E
21	A	E	22	B	F
23	A	F	24	A	E
25	A	E	26	A	E
27	A	E	28	B	F
29	A	E	30	A	E

31	A	E	32	A	E
33	A	E	34	A	E
35	A	E	36	A	E
37	A	E	38	A	E
39	A	E	40	A	E
41	A	E	42	A	E
43	D	G	44	C	F
45	A	E	46	A	E
47	A	E			

Таким образом, многие из соединений согласно настоящему изобретению показывали от хорошего до отличного контроля в отношении обоих патогенов, исследуемых при 2 ppm (например, примеры 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 29, 30-42, 45-47).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



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

$-L^1-$ представляет собой гетероарильную группу, независимо выбранную из 6-членного гетероарила и 5-членного гетероарила, содержащего по меньшей мере один атом азота в кольце, причем указанная гетероарильная группа необязательно замещена от 1 до 3 R^7 группами;

R^1 независимо выбран из хлора, брома, нитро, циано, NR^8R^9 , $NR^8CONR^8R^8$, OR^{10} , SR^8 , $S(O)R^8$, $OS(O)_2R^8$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2NR^8R^8$, CO_2R^8 , $C(O)R^8$, $CONR^8R^8$, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, C_1 - C_6 -галогеналкила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и $-O-C_1-C_4$ -галогеналкила;

R^2 , R^7 и R^{11} каждый независимо в каждом случае выбран из: галогена, нитро, циано, NR^8R^9 , $NR^8CONR^8R^8$, OR^{10} , SR^8 , $S(O)R^8$, $OS(O)_2R^8$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2NR^8R^8$, CO_2R^8 , $C(O)R^8$, $CONR^8R^8$, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, C_1 - C_6 -галогеналкила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и $-O-C_1-C_4$ -галогеналкила;

R^3 независимо выбран из 5- или 6-членного гетероарила, необязательно дополнительно замещенного от 1 до 4 R^{11} группами;

R^4 и R^{13} каждый независимо в каждом случае выбран из H, F, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -галогеналкила;

или две R^4 группы вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_5 -циклоалкильную группу;

или две R^{13} группы вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_5 -циклоалкильную группу;

R^5 , R^8 , R^{15} и R^{17} каждый независимо в каждом случае выбран из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

или две R^8 группы, которые присоединены к тому же атому азота, могут образовывать 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^6 независимо выбран из C_1 - C_8 -алкила, C_1 - C_8 -галогеналкила, C_2 - C_8 -алкенила, C_2 - C_8 -алкинила, C_0 - C_3 -алкилен- R^{12} и $-CR^{13}R^{13}L^3R^{14}$;

R^9 независимо в каждом случае выбран из H, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_1 - C_6 -алкила, $C(O)$ - C_1 - C_6 -алкила, $C(O)O$ - C_1 - C_6 -алкила и $S(O)_2$ - C_1 - C_6 -алкила;

или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^{10} независимо в каждом случае выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -алкенила, C_3 - C_6 -алкинила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_3 - C_6 -циклоалкила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{10a} , где R^{10a} независимо выбран из C_3 - C_6 -циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила;

$=A$ независимо выбран из $=O$ и $=S$;

$-L^2$ - отсутствует или независимо выбран из $-O$ -, $-S$ - и $-NR^{15}$ -;

R^{12} и R^{16} каждый независимо в каждом случае выбран из C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и фенила;

R^{13} независимо в каждом случае выбран из F, H и C_1 - C_4 -алкила;

R^{14} независимо выбран из H, C_1 - C_8 -алкила, C_1 - C_8 -галогеналкила, C_3 - C_8 -алкенила, C_3 - C_8 -алкинила и C_0 - C_3 -алкилен- R^{16} ;

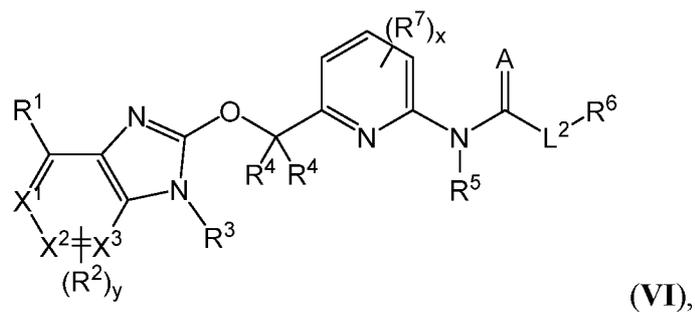
$-L^3$ - независимо выбран из $-O$ -, $-S$ - и $-NR^{17}$ -;

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

причем, если любая R^1 - R^{17} группа является или образует часть алкильной, алкенильной, алкинильной, галогеналкильной, циклоалкильной, гетероциклоалкильной, фенильной или гетероарильной группы, такая алкильная, галогеналкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена, если химически возможно, 1-5 заместителями, из которых каждый независимо в каждом случае выбран из: оксо, $=NR^a$, $=NOR^a$, галогена, нитро, циано, NR^aR^b , $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aCONR^aR^a$, $NR^aCO_2R^a$, OR^a , SR^a , $S(O)R^a$, $S(O)_2R^a$, $S(O)_2NR^aR^a$, CO_2R^a , $C(O)R^a$, $CONR^aR^a$, C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила и C_1 - C_4 -галогеналкила; причем R^a независимо в каждом случае выбран из H и C_1 - C_4 алкила и R^b независимо в каждом случае выбран из H, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_1 - C_4 -алкила, $C(O)$ - C_1 - C_4 -алкила и $S(O)_2$ - C_1 - C_4 -алкила;

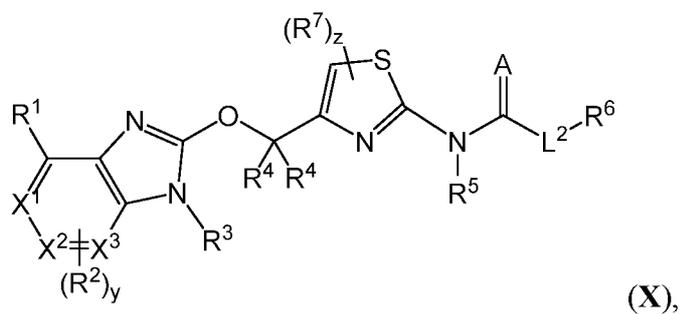
или его агрономически приемлемая соль или N -оксид.

2. Соединение по п. 1, причем соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (VI):



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

3. Соединение по п. 1, причем соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (X):



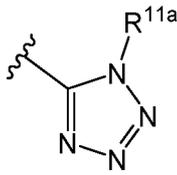
где z представляет собой целое число, независимо выбранное из 0 и 1.

4. Соединение по любому из пп. 1 - 3, где каждый из X^1 , X^2 и X^3 представляет собой углерод.

5. Соединение по любому из пп. 1 - 4, где R^4 в каждом случае представляет собой H.

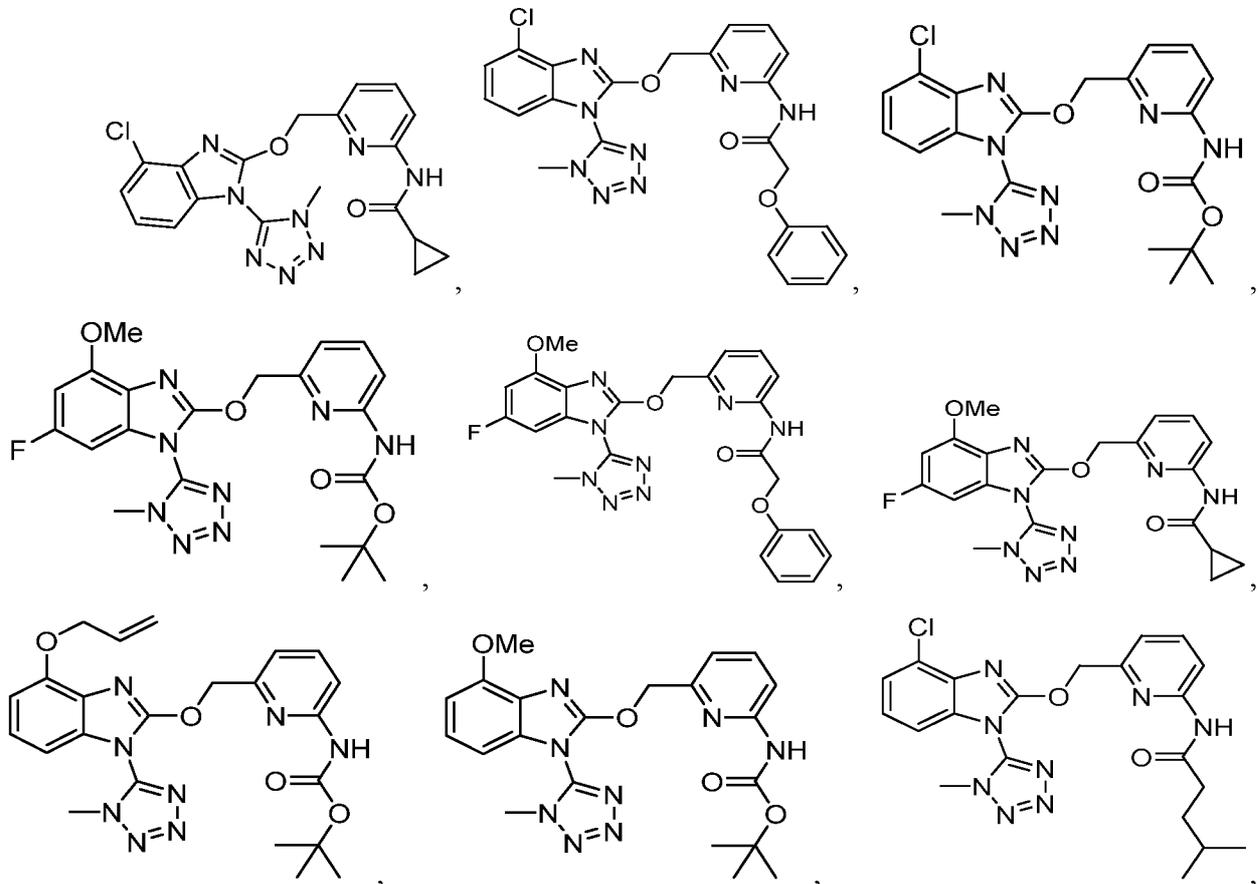
6. Соединение по любому из пп. 1 - 5, где R^3 замещен в положении, смежном с точкой присоединения R^3 к остатку молекулы с группой R^{11b} , где R^{11b} выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_2 - C_4 -алкенила, C_2 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила.

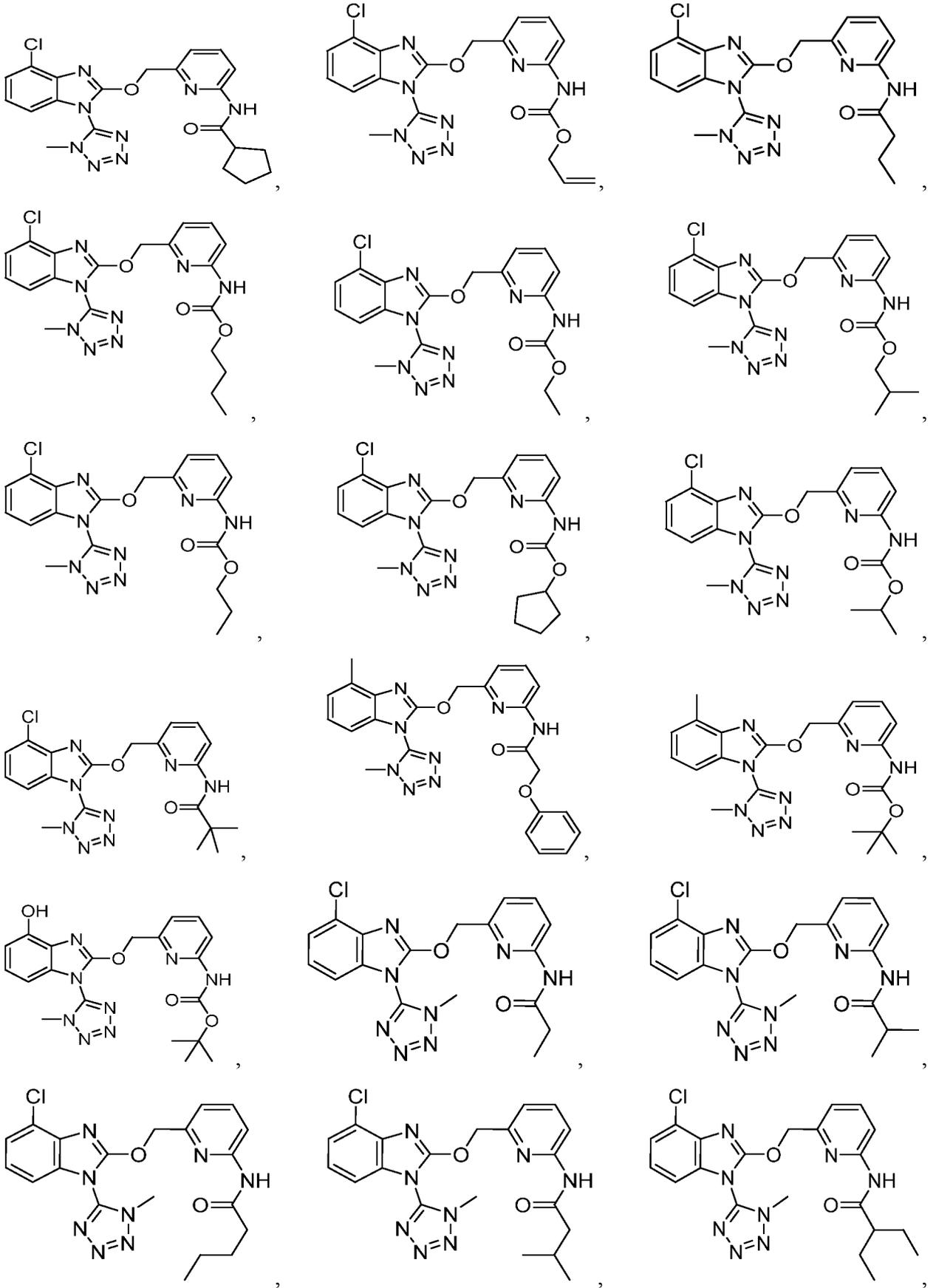
7. Соединение по п. 6, где R^3 характеризуется структурой:

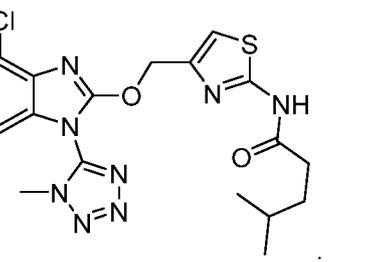
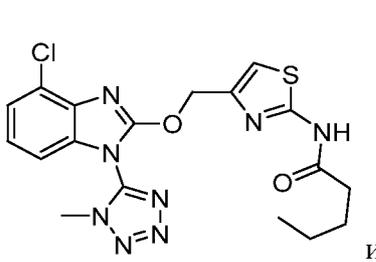
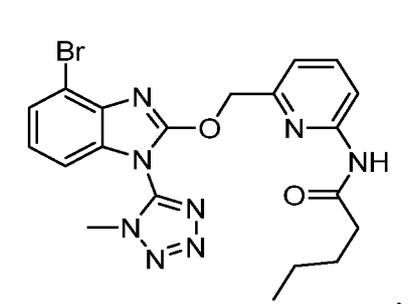
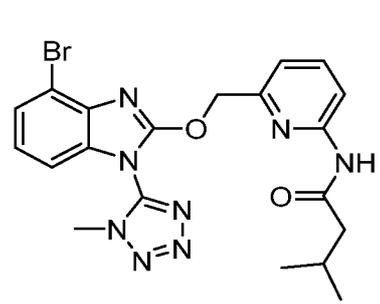
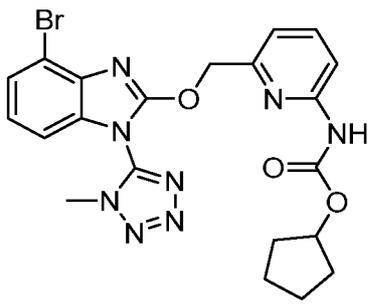
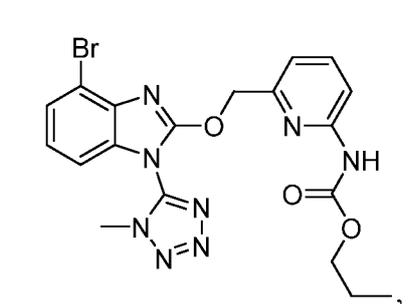
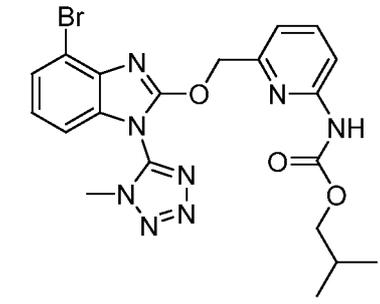
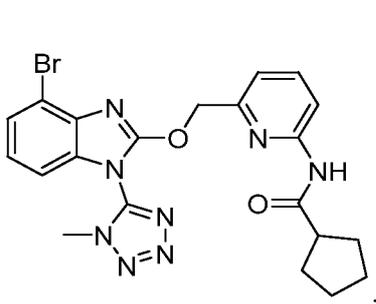
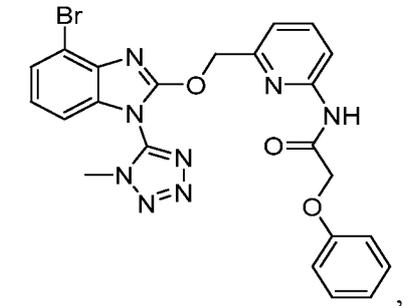
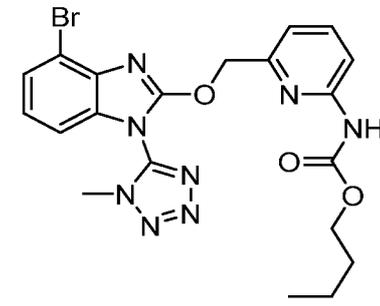
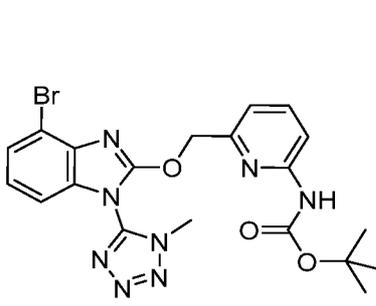
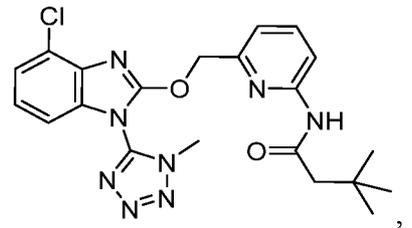
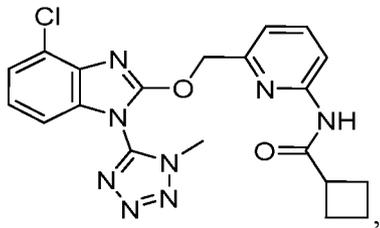
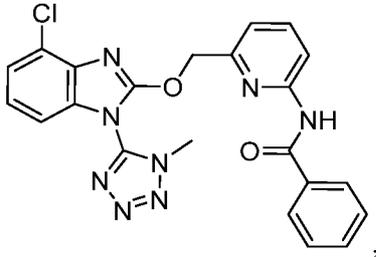
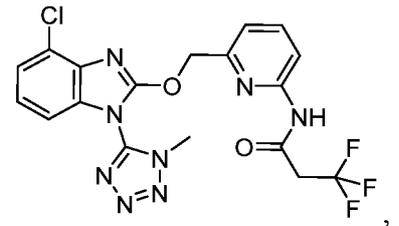
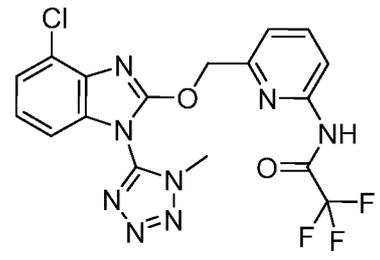
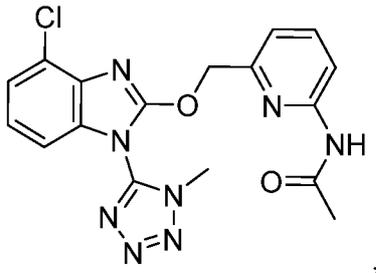


, где R^{11a} выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_4 -алкенила, C_3 - C_4 -алкинила, фенила, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и C_1 - C_4 -галогеналкила.

8. Соединение по п. 7, где R^{11a} представляет собой C_1 - C_4 -алкил.
9. Соединение по любому из пп. 1 - 8, где u представляет собой 0.
10. Соединение по любому из пп. 1 - 9, где $=A$ представляет собой $=O$.
11. Соединение по любому из пп. 1 - 10, где R^5 представляет собой H.
12. Соединение по любому из пп. 1 - 11, где R^1 выбран из Cl, OR^{10} и C_1 - C_4 -алкила.
13. Соединение по п. 1, причем соединение формулы (I) выбрано из:







H

14. Способ контроля грибковых заболеваний, причем способ предусматривает внесение агрономически эффективного и в основном нефитотоксичного количества соединения по любому из пп. 1 - 13 на семена растений, на сами растения или на участок, где, как предполагается, будут расти растения.

15. Применение соединения по любому из пп. 1 - 13 для контроля грибковых заболеваний.

16. Фунгицидная композиция, содержащая эффективное и нефитотоксичное количество активного соединения по любому из пп. 1 - 13.