

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192181** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.12.16

(22) Дата подачи заявки
2020.02.04

(51) Int. Cl. *A01N 43/58* (2006.01)
A01N 43/60 (2006.01)
A01P 13/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПРЕДУБОРОЧНОЙ ДЕСИКАЦИИ

(31) 1901866.2

(32) 2019.02.11

(33) GB

(86) PCT/EP2020/052749

(87) WO 2020/164971 2020.08.20

(71) Заявитель:
СИНГЕНТА КРОП ПРОТЕКШН АГ
(CH)

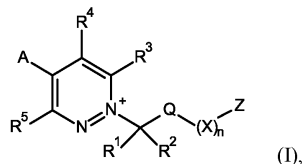
(72) Изобретатель:

Скатт Джеймс Николас, Уиллетс
Найджел Джеймс (GB)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Веселицкая И.А.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Способ предуборочной десикации культурных растений, который включает применение в отношении культурных растений эффективного количества соединения формулы (I) или его агрономически приемлемой соли или цвиттер-ионных форм



где заместители определены в п.1 формулы изобретения.

202192181

A1

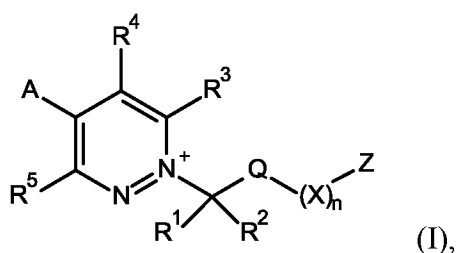
A1

202192181

СПОСОБ ПРЕДУБОРОЧНОЙ ДЕСИКАЦИИ

Настоящее изобретение относится к применению определенных гербицидно активных пиридазиновых производных для предуборочной десикации культурных растений. Настоящее изобретение дополнительно распространяется на определенные десикантные композиции, содержащие такие производные.

Настоящее изобретение основано на открытии того, что пиридазиновые производные формулы (I), определенные в данном документе, проявляют на удивление хорошую эффективность при использовании для предуборочной десикации культурных растений. Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением предусмотрен способ предуборочной десикации культурных растений, который включает применение в отношении культурных растений эффективного количества соединения формулы (I) или его агрономически приемлемой соли или цвиттер-ионных форм:



где

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR^7$, $-OR^{15a}$, $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$, $-N(R^6)C(O)R^{15}$, $-N(R^6)C(O)OR^{15}$, $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$, $-N(R^6)CHO$, $-N(R^{7a})_2$ и $-S(O)_2R^{15}$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила;

и при этом, если R^1 выбран из группы, состоящей из $-OR^7$, $-OR^{15a}$, $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$, $-N(R^6)C(O)R^{15}$, $-N(R^6)C(O)OR^{15}$, $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$, $-N(R^6)CHO$,

$-N(R^{7a})_2$ и $-S(O)_rR^{15}$, R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила; или

5 R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкильное кольцо или 3-6-членный гетероцикл, который содержит 1 или 2 гетероатома, по отдельности выбранные из N и O;

Q представляет собой $(CR^{1a}R^{2b})_m$;

10 m равняется 0, 1, 2 или 3;

каждые R^{1a} и R^{2b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OH$, $-OR^7$, $-OR^{15a}$, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NHR^{15a}$, $-N(R^6)CHO$, $-NR^{7b}R^{7c}$ и $-S(O)_rR^{15}$; или

15 каждый из R^{1a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образует C_3 - C_6 циклоалкильное кольцо или 3-6-членный гетероцикл, который содержит 1 или 2 гетероатома, по отдельности выбранные из N и O;

20 R^3 , R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, нитро, $-S(O)_rR^{15}$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 фторалкила, C_1 - C_6 фторалкокси, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкила и $-N(R^6)_2$;

каждый R^6 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

25 каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, $-S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$ и $-C(O)NR^{16}R^{17}$;

30 каждый R^{7a} независимо выбран из группы, состоящей из $-S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$ и $-C(O)NR^{6}R^{15a}$;

R^{7b} и R^{7c} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, $-S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$ и фенила, и при этом указанный фенил

необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^9 , которые могут быть одинаковыми или различными; или

R^{7b} и R^{7c} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое обязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из N, O и S; и

A представляет собой 6-членный гетероарил, который содержит 1, 2, 3 или 4 атома азота, и при этом гетероарил может быть обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями R^8 , которые могут быть одинаковыми или различными, и при этом, если A замещен 1 или 2 заместителями, каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-N(R^7)_2$, $-OH$, $-OR^7$, $-S(O)_tR^{15}$, $-NR^6S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$, $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_3 - C_6 галогенциклоалкила, C_3 - C_6 циклоалкокси, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 галогеналкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_3 алкокси C_1 - C_3 алкил-, гидроксис C_1 - C_6 алкил-, C_1 - C_3 алкокси C_1 - C_3 алкокси-, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_3 галогеналкокси C_1 - C_3 алкил-, C_3 - C_6 алкенилокси, C_3 - C_6 алкинилокси, N- C_3 - C_6 циклоалкиламино, $-C(R^6)=NOR^6$, фенила, 3-6-членного гетероциклила, который содержит 1 или 2 гетероатома, по отдельности выбранные из N и O, и 5- или 6-членного гетероарила, который содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, по отдельности выбранные из N, O и S, и при этом указанный фенил, гетероциклил или гетероарил обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R^9 , которые могут быть одинаковыми или различными;

или

если A замещен 3 или 4 заместителями, каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-N(R^7)_2$, $-OH$, $-OR^7$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$, $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила; и

каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, $-OH$, $-N(R^6)_2$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкила и C_1 - C_4 галогеналкокси;

X выбран из группы, состоящей из C₃-C₆циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, который содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, по отдельности выбранные из N, O и S, и 4-6-членного гетероциклила, который содержит 1, 2 или 3 гетероатома, по отдельности выбранные из N, O и S, и при этом указанные циклоалкильные, фенильные, гетероарильные или гетероциклильные фрагменты
 5
 10
 фрагменты CR¹R², Q и Z могут быть присоединены в любом положении указанных циклоалкильных, фенильных, гетероарильных или гетероциклильных фрагментов;

n равняется 0 или 1;

Z выбран из группы, состоящей из -C(O)OR¹⁰, -CH₂OH, -CHO, -C(O)NHOR¹¹, -
 15
 C(O)NHCN, -OC(O)NHOR¹¹, -OC(O)NHCN, -NR⁶C(O)NHOR¹¹, -NR⁶C(O)NHCN, -C(O)NHS(O)₂R¹², -OC(O)NHS(O)₂R¹², -NR⁶C(O)NHS(O)₂R¹², -S(O)₂OR¹⁰, -OS(O)₂OR¹⁰, -NR⁶S(O)₂OR¹⁰, -NR⁶S(O)OR¹⁰, -NHS(O)₂R¹⁴, -S(O)OR¹⁰, -OS(O)OR¹⁰, -S(O)₂NHCN, -S(O)₂NHC(O)R¹⁸, -S(O)₂NHS(O)₂R¹², -OS(O)₂NHCN, -OS(O)₂NHS(O)₂R¹², -OS(O)₂NHC(O)R¹⁸, -NR⁶S(O)₂NHCN, -NR⁶S(O)₂NHC(O)R¹⁸,
 20
 -N(OH)C(O)R¹⁵, -ONHC(O)R¹⁵, -NR⁶S(O)₂NHS(O)₂R¹², -P(O)(R¹³)(OR¹⁰), -P(O)H(OR¹⁰), -OP(O)(R¹³)(OR¹⁰), -NR⁶P(O)(R¹³)(OR¹⁰) и тетразола;

R¹⁰ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила, фенила и бензила, и при этом указанные фенил или бензил необязательно замещены 1, 2 или 3
 25
 заместителями R⁹, которые могут быть одинаковыми или различными;

R¹¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила и фенила, и при этом указанный фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R⁹, которые могут быть одинаковыми или различными;

R¹² выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, -OH, -N(R⁶)₂ и фенила, и при этом указанный фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R⁹, которые могут быть одинаковыми или
 30
 различными;

R^{13} выбран из группы, состоящей из -ОН, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и фенила;

R^{14} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил;

5

R^{15} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и фенила, и при этом указанный фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^9 , которые могут быть одинаковыми или различными;

10 R^{15a} представляет собой фенил, где указанный фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^9 , которые могут быть одинаковыми или различными;

R^{16} и R^{17} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила; или

15 R^{16} и R^{17} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из N, O и S;

20 R^{18} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, $-N(R^6)_2$ и фенила, и при этом указанный фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^9 , которые могут быть одинаковыми или различными;

и

25

r равняется 0, 1 или 2.

В соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения представлена десикантная композиция, содержащая эффективное количество соединения формулы
30 (I) и агрохимически приемлемый разбавитель или носитель. Такая композиция, предназначенная для применения в сельском хозяйстве, может дополнительно содержать по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент.

Применяемый в данном документе термин "галоген" или "галогено" относится ко фтору (фтор), хлору (хлор), бром (бром) или йоду (йод), предпочтительно фтору, хлору или бром.

Применяемый в данном документе термин "циано" означает группу -CN.

5 Применяемый в данном документе термин "гидроксид" означает группу -OH.

Применяемый в данном документе термин "нитро" означает группу -NO₂.

10 Применяемый в данном документе термин "C₁-C₆алкил" относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащей ненасыщенных связей, содержащей от одного до шести атомов углерода, и которая присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи. C₁-C₄алкил и C₁-C₂алкил следует истолковывать соответствующим образом. Примеры C₁-C₆алкила включают без ограничения метил (Me), этил (Et), *n*-пропил, 1-метилэтил (изопропил), *n*-бутил и 1-диметилэтил (*трет*-бутил).

15 При использовании в данном документе термин "C₁-C₆алкокси" означает радикал формулы -OR_a, где R_a представляет собой C₁-C₆алкильный радикал, в общем определенный выше. C₁-C₄алкокси следует истолковывать соответствующим образом. Примеры C₁-C₄алкокси включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, изопропокси и *трет*-бутокси.

20 Применяемый в данном документе термин "C₁-C₆галогеналкил" относится к C₁-C₆алкильному радикалу, который в целом определен выше, замещенному одним или несколькими одинаковыми или различными атомами галогена. C₁-C₄галогеналкил следует истолковывать соответствующим образом. Примеры C₁-C₆галогеналкила включают без ограничения хлорметил, фторметил, фторэтил, дифторметил, 25 трифторметил и 2,2,2-трифторэтил.

30 Применяемый в данном документе термин "C₂-C₆алкенил" относится к группе, представляющей собой углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь, которая может находиться либо в (*E*)-, либо в (*Z*)-конфигурации, содержащей от двух до шести атомов углерода, которая присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи. C₂-C₄алкенил следует истолковывать соответствующим образом. Примеры C₂-C₆алкенила включают без ограничения проп-1-енил, аллил (проп-2-енил) и бут-1-енил.

Применяемый в данном документе термин "C₂-C₆галогеналкенил" относится к C₂-C₆алкенильному радикалу, который в целом определен выше, замещенному одним или несколькими одинаковыми или различными атомами галогена. Примеры C₂-C₆галогеналкенила включают без ограничения хлорэтилен, фторэтилен, 1,1-дифторэтилен, 1,1-дихлорэтилен и 1,1,2-трихлорэтилен.

Применяемый в данном документе термин "C₂-C₆алкинил" относится к группе, представляющей собой углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь, содержащей от двух до шести атомов углерода, и которая присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи. C₂-C₄алкинил следует истолковывать соответствующим образом. Примеры C₂-C₆алкинила включают без ограничения проп-1-инил, пропаргил(проп-2-инил и бут-1-инил).

Применяемый в данном документе термин "C₁-C₆галогеналкокси" относится к C₁-C₆алкоксигруппе, определенной выше, замещенной одним или несколькими одинаковыми или различными атомами галогена. C₁-C₄галогеналкокси следует истолковывать соответствующим образом. Примеры C₁-C₆галогеналкокси включают без ограничения фторметокси, дифторметокси, фторэтокси, трифторметокси и трифторэтокси.

Применяемый в данном документе термин "C₁-C₃галогеналкоксиC₁-C₃алкил" относится к радикалу формулы R_b-O-R_a-, где R_b представляет собой C₁-C₃галогеналкильный радикал, который в целом определен выше, и R_a представляет собой C₁-C₃алкиленовый радикал, который в целом определен выше.

Применяемый в данном документе термин "C₁-C₃алкоксиC₁-C₃алкил" относится к радикалу формулы R_b-O-R_a-, где R_b представляет собой C₁-C₃алкильный радикал, который в целом определен выше, и R_a представляет собой C₁-C₃алкиленовый радикал, который в целом определен выше.

Применяемый в данном документе термин "C₁-C₃алкоксиC₁-C₃алкокси-" относится к радикалу формулы R_b-O-R_a-O-, где R_b представляет собой C₁-C₃алкильный радикал, который в целом определен выше, и R_a представляет собой C₁-C₃алкиленовый радикал, который в целом определен выше.

Применяемый в данном документе термин "C₃-C₆алкенилокси" относится к радикалу формулы -OR_a, где R_a представляет собой C₃-C₆алкенильный радикал, который в целом определен выше.

Применяемый в данном документе термин "C₃-C₆алкинилокси" относится к радикалу формулы -OR_a, где R_a представляет собой C₃-C₆алкинильный радикал, который в целом определен выше.

5 Применяемый в данном документе термин "гидроксиC₁-C₆алкил" относится к C₁-C₆алкильному радикалу, который в целом определен выше, замещенному одной или несколькими гидроксигруппами.

Применяемый в данном документе термин "C₁-C₆алкилкарбонил" относится к радикалу формулы -C(O)R_a, где R_a представляет собой C₁-C₆алкильный радикал, который в целом определен выше.

10 Применяемый в данном документе термин "C₁-C₆алкоксикарбонил" относится к радикалу формулы -C(O)OR_a, где R_a представляет собой C₁-C₆алкильный радикал, который в целом определен выше.

Применяемый в данном документе термин "аминокарбонил" относится к радикалу формулы -C(O)NH₂.

15 Применяемый в данном документе термин "C₃-C₆циклоалкил" относится к стабильному моноциклическому кольцевому радикалу, который является насыщенным или частично ненасыщенным и содержит от 3 до 6 атомов углерода. C₃-C₄циклоалкил следует истолковывать соответствующим образом. Примеры C₃-C₆циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

20 Применяемый в данном документе термин "C₃-C₆галогенциклоалкил" относится к C₃-C₆циклоалкильному радикалу, который в целом определен выше, замещенному одним или несколькими одинаковыми или различными атомами галогена. C₃-C₄галогенциклоалкил следует истолковывать соответствующим образом.

25 Применяемый в данном документе термин "C₃-C₆циклоалкокси" относится к радикалу формулы -OR_a, где R_a представляет собой C₃-C₆циклоалкильный радикал, который в целом определен выше.

Применяемый в данном документе термин "N-C₃-C₆циклоалкиламино" относится к радикалу формулы -NHR_a, где R_a представляет собой C₃-C₆циклоалкильный радикал, который в целом определен выше.

30 За исключением случаев, когда явно указано иное, применяемый в данном документе термин "гетероарил" относится к 5- или 6-членному моноциклическому ароматическому кольцу, которое содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, по отдельности выбранные из азота, кислорода и серы. Гетероарильный радикал может быть связан с остальной частью молекулы посредством атома углерода или гетероатома. Примеры

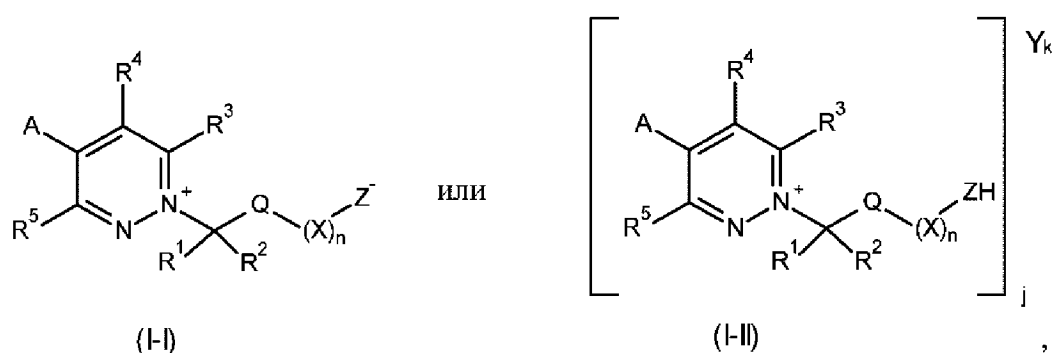
гетероарила включают фурил, пирролил, имидазолил, тиенил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, тетразолил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил или пиридил.

За исключением случаев, когда явно указано иное, применяемый в данном документе термин "гетероцикл" или "гетероциклический" относится к стабильному 4-6-членному неароматическому моноциклическому кольцевому радикалу, который содержит 1, 2 или 3 гетероатома, по отдельности выбранные из азота, кислорода и серы. Гетероциклический радикал может быть связан с остальной частью молекулы посредством атома углерода или гетероатома. Примеры гетероцикла включают без ограничения пирролин, пирролидин, тетрагидрофурил, тетрагидротиенил, тетрагидропиридин, пиперидин, пиперазин, тетрагидропиридин, дигидроизоксазол, диоксолан, морфолин или δ -лактамы.

Наличие одного или нескольких возможных асимметричных атомов углерода в соединении формулы (I) означает, что соединения могут встречаться в хиральных изомерных формах, т.е. энантиомерных или диастереомерных формах. Также атропоизомеры могут возникать в результате ограниченного вращения вокруг одинарной связи. Предполагается, что формула (I) включает все такие возможные изомерные формы и их смеси. Соединения, используемые в способе по настоящему изобретению все такие возможные изомерные формы соединения формулы (I) и их смеси. Аналогичным образом предполагается, что формула (I) включает все возможные таутомеры (включая лактам-лактимную таутомерию и кето-енольную таутомерию), если они присутствуют. Соединения включают все возможные таутомерные формы соединения формулы (I). Аналогично, в случае дизамещенных алкенов, они могут быть представлены в *E*- или *Z*-форме или в виде смесей обоих в любой пропорции. Соединения, используемые в способе по настоящему изобретению, включают все такие возможные изомерные формы соединения формулы (I) и их смеси.

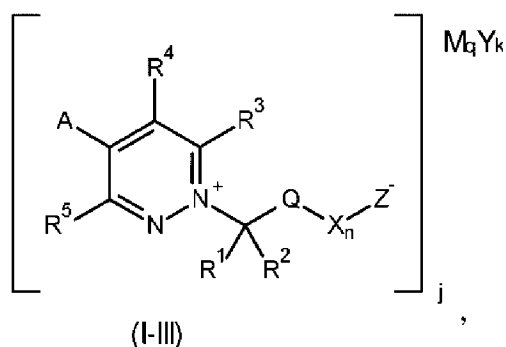
Соединения формулы (I) будут, как правило, представлены в форме агрономически приемлемой соли, цвиттер-иона или агрономически приемлемой соли цвиттер-иона. Соединения, используемые в данном изобретении включают все такие агрономически приемлемые соли, цвиттер-ионы и их смеси во всех пропорциях.

Например, соединение формулы (I), где Z предусматривает кислотный протон, может существовать в виде цвиттер-иона, что соответствует соединению формулы (I-I), или в виде агрономически приемлемой соли, что соответствует соединению формулы (I-II), как показано ниже:



где Y представляет собой агрономически приемлемый анион, и j и k представляют собой целые числа, которые могут быть выбраны из 1, 2 или 3 в зависимости от заряда соответствующего аниона Y.

Соединение формулы (I) может также существовать в виде агрономически приемлемой соли цвиттер-иона, что соответствует соединению формулы (I-III), как показано ниже:



где Y представляет собой агрономически приемлемый анион, M представляет собой агрономически приемлемый катион (в дополнение к катиону пиридазиния), и целые числа j, k и q могут быть выбраны из 1, 2 или 3 в зависимости от заряда соответствующего аниона Y и соответствующего катиона M.

Таким образом, если соединение формулы (I) изображено в данном документе в протонированной форме, специалисту в данной области будет понятно, что оно может быть одинаково представлено в непротонированной или солевой форме с одним или несколькими соответствующими противоионами.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения применяют соединение формулы (I-II), где k равняется 2, j равняется 1, и Y выбран из группы, состоящей из галогена, трифторацетата и пентафторпропионата. В данном варианте осуществления атом азота в кольце A может быть протонированным, или атом азота, содержащийся в

R^1 , R^2 , Q или X, может быть протонированным (например, см. соединение A234 или A235 в таблице A). Предпочтительно в соединении формулы (I-II) k равняется 2, j равняется 1, и Y представляет собой хлорид, где атом азота в кольце A является протонированным.

5 Подходящие агрономически приемлемые соли, используемые в настоящем изобретении, представленные анионом Y, включают без ограничения хлорид, бромид, иодид, фторид, 2-нафталинсульфонат, ацетат, адипат, метоксид, этоксид, пропоксид, бутоксид, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, 10 бутилсульфат, бутилсульфонат, бутират, камфорат, камсилат, капрат, капроат, каприлат, карбонат, цитрат, дифосфат, эдетат, эдисилат, энантат, этандисульфат, этансульфонат, этилсульфат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкоронат, глутамат, глицерофосфат, гептадеканоат, гексадеканоат, гидросульфат, гидроксид, гидроксинафтоат, изетионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метандисульфат, метилсульфат, мукат, миристант, напсилат, нитрат, 15 нонадеканоат, октадеканоат, оксалат, пеларгонат, пентадеканоат, пентафторпропионат, перхлорат, фосфат, пропионат, пропилсульфат, пропилсульфонат, сукцинат, сульфат, тартрат, тозилат, тридецилат, трифлат, трифторацетат, ундецилинат и валерат.

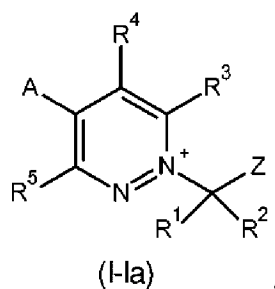
 Подходящие катионы, представленные в виде M, включают без ограничения металлы, сопряженные с аминами кислоты и органические катионы. Примеры 20 подходящих металлов включают алюминий, кальций, цезий, медь, литий, магний, марганец, калий, натрий, железо и цинк. Примеры подходящих аминов включают аллиламин, аммиак, амиламин, аргинин, бенетамин, бензатин, бутенил-2-амин, бутиламин, бутилэтанолламин, циклогексиламин, дециламин, диамиламин, дибутиламин, диэтанолламин, диэтиламин, диэтилентриамин, дигептиламин, 25 дигексиламин, диизоамиламин, диизопропиламин, диметиламин, диоктиламин, дипропанолламин, дипропаргиламин, дипропиламин, додециламин, этанолламин, этиламин, этилбутиламин, этилендиамин, этилгептиламин, этилоктиламин, этилпропанолламин, гептадециламин, гептиламин, гексадециламин, гексенил-2-амин, гексиламин, гексилгептиламин, гексиллактиламин, гистидин, индолин, изоамиламин, 30 изобутанолламин, изобутиламин, изопропанолламин, изопропиламин, лизин, меглюмин, метоксиэтиламин, метиламин, метилбутиламин, метилэтиламин, метилгексиламин, метилизопропиламин, метилнониламин, метилоктадециламин, метилпентадециламин, морфолин, N,N-диэтилэтанолламин, N-метилпиперазин, нониламин, октадециламин, октиламин, олеиламин, пентадециламин, пентенил-2-амин, феноксидэтиламин, пиколин,

пиперазин, пиперидин, пропаноламин, пропиламин, пропилендиамин, пиридин, пирролидин, втор-бутиламин, стеариламин, талловый амин, тетрадециламин, трибутиламин, тридециламин, триметиламин, тригептиламин, тригексиламин, триизобутиламин, триизодециламин, триизопропиламин, триметиламин, трипентиламин, трипропиламин, трис(гидроксиметил)аминометан и ундециламин. Примеры подходящих органических катионов включают бензилтрибутиламмоний, бензилтриметиламмоний, бензилтрифенилфосфоний, холин, тетрабутиламмоний, тетрабутилфосфоний, тетраэтиламмоний, тетраэтилфосфоний, тетраметиламмоний, тетраметилфосфоний, тетрапропиламмоний, тетрапропилфосфоний, трибутилсульфоний, трибутилсульфоксоний, триэтилсульфоний, триэтилсульфоксоний, триметилсульфоний, триметилсульфоксоний, трипропилсульфоний и трипропилсульфоксоний.

Предпочтительные соединения формулы (I), где Z предусматривает кислотный протон, могут быть представлены в виде либо (I-I), либо (I-II). В случае соединений формулы (I-II) выделяют соли, если Y представляет собой хлорид, бромид, йодид, гидроксид, бикарбонат, ацетат, пентафторпропионат, трифлат, трифторацетат, метилсульфат, тозилат и нитрат, где j и k равняются 1. Предпочтительно Y представляет собой хлорид, бромид, йодид, гидроксид, бикарбонат, ацетат, трифторацетат, метилсульфат, тозилат и нитрат, где j и k равняются 1. В случае соединений формулы (I-II) выделяют также соли, если Y представляет собой карбонат и сульфат, где j равняется 2, и k равняется 1, и если Y представляет собой фосфат, где j равняется 3, и k равняется 1.

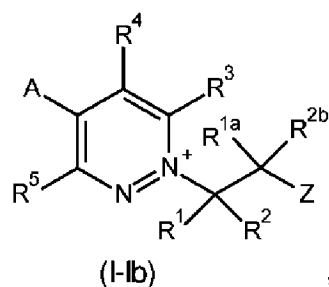
В соответствующем случае, соединения формулы (I) также могут находиться в форме (и/или применяться в виде) N-оксида.

Соединения формулы (I), где m равняется 0, и n равняется 0, могут быть представлены соединением формулы (I-Ia), как показано ниже:



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A и Z определены для соединений формулы (I).

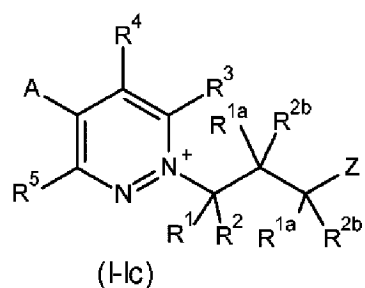
Соединения формулы (I), где m равняется 1, и n равняется 0, могут быть представлены соединением формулы (I-Ib), как показано ниже:



где $R^1, R^2, R^{1a}, R^{2b}, R^3, R^4, R^5, A$ и Z определены для соединений формулы (I).

5

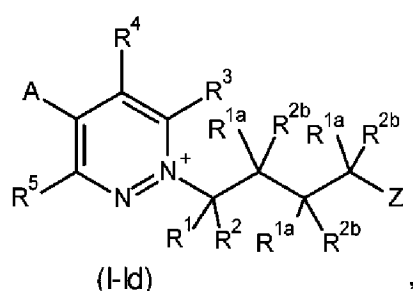
Соединения формулы (I), где m равняется 2, и n равняется 0, могут быть представлены соединением формулы (I-Ic), как показано ниже:



где $R^1, R^2, R^{1a}, R^{2b}, R^3, R^4, R^5, A$ и Z определены для соединений формулы (I).

10

Соединения формулы (I), где m равняется 3, и n равняется 0, могут быть представлены соединением формулы (I-Id), как показано ниже:



где $R^1, R^2, R^{1a}, R^{2b}, R^3, R^4, R^5, A$ и Z определены для соединений формулы (I).

15

В следующем перечне представлены определения, в том числе предпочтительные определения, для заместителей $n, m, r, A, Q, X, Z, R^1, R^2, R^{1a}, R^{2b}, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{15a}, R^{16}, R^{17}$ и R^{18} со ссылкой на соединения формулы (I), используемые в настоящем изобретении. Применительно к

20

любому из этих заместителей любое из определений, приведенных ниже, можно комбинировать с любым определением любого другого заместителя, приведенным ниже или в других частях данного документа.

5 R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR^7$, $-OR^{15a}$, $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$, $-N(R^6)C(O)R^{15}$, $-N(R^6)C(O)OR^{15}$, $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$, $-N(R^6)CHO$, $-N(R^{7a})_2$ и $-S(O)_tR^{15}$. Предпочтительно R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 фторалкила, $-OR^7$, $-NHS(O)_2R^{15}$, $-NHC(O)R^{15}$, $-NHC(O)OR^{15}$, $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$, $-N(R^{7a})_2$ и $-S(O)_tR^{15}$. Более предпочтительно R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 фторалкила, $-OR^7$ и $-N(R^{7a})_2$. Еще более предпочтительно R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, $-OR^7$ и $-N(R^{7a})_2$. Еще более предпочтительно R^1 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. Еще более предпочтительно R^1 представляет собой водород или метил. Наиболее предпочтительно R^1 представляет собой водород.

15 R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила. Предпочтительно R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 фторалкила. Более предпочтительно R^2 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. Еще более предпочтительно R^2 представляет собой водород или метил. Наиболее предпочтительно R^2 представляет собой водород.

20 При этом если R^1 выбран из группы, состоящей из $-OR^7$, $-OR^{15a}$, $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$, $-N(R^6)C(O)R^{15}$, $-N(R^6)C(O)OR^{15}$, $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$, $-N(R^6)CHO$, $-N(R^{7a})_2$ и $-S(O)_tR^{15}$, R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила. Предпочтительно, если R^1 выбран из группы, состоящей из $-OR^7$, $-NHS(O)_2R^{15}$, $-NHC(O)R^{15}$, $-NHC(O)OR^{15}$, $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$, $-N(R^{7a})_2$ и $-S(O)_tR^{15}$, R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и метила.

25 Альтернативно R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкильное кольцо или 3-6-членный гетероцикл, который содержит 1 или 2 гетероатома, по отдельности выбранные из N и O. Предпочтительно R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкильное кольцо. Более предпочтительно R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В одном варианте осуществления R^1 и R^2 представляют собой водород.

В другом варианте осуществления R^1 представляет собой метил, и R^2 представляет собой водород.

5 В другом варианте осуществления R^1 представляет собой метил, и R^2 представляет собой метил.

Q представляет собой $(CR^{1a}R^{2b})_m$.

10 m равняется 0, 1, 2 или 3. Предпочтительно m равняется 0, 1 или 2. Более предпочтительно m равняется 1 или 2. Наиболее предпочтительно m равняется 1.

Каждые R^{1a} и R^{2b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OH$, $-OR^7$, $-OR^{15a}$, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NHR^{15a}$, $-N(R^6)CHO$, $-NR^{7b}R^{7c}$ и $-S(O)_tR^{15}$. Предпочтительно каждый из R^{1a} и R^{2b} независимо
15 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 фторалкила, $-OH$, $-NH_2$ и $-NHR^7$. Более предпочтительно каждый из R^{1a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, $-OH$ и $-NH_2$. Еще более предпочтительно каждый из R^{1a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, $-OH$ и $-NH_2$. Еще более предпочтительно каждый из R^{1a} и R^{2b} независимо выбран из
20 группы, состоящей из водорода и метила. Наиболее предпочтительно R^{1a} и R^{2b} представляют собой водород.

В другом варианте осуществления каждый из R^{1a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила.

Альтернативно каждый из R^{1a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они
25 присоединены, образует C_3 - C_6 циклоалкильное кольцо или 3-6-членный гетероцикл, который содержит 1 или 2 гетероатома, по отдельности выбранные из N и O. Предпочтительно каждый из R^{1a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образует C_3 - C_6 циклоалкильное кольцо. Более предпочтительно каждый из R^{1a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образует
30 циклопропильное кольцо.

R^3 , R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, нитро, $-S(O)_tR^{15}$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 фторалкила, C_1 - C_6 фторалкокси, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкила и $-N(R^6)_2$. Предпочтительно R^3 , R^4 и R^5 независимо
выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 фторалкила, C_1 -

С₆фторалкокси, С₁-С₆алкокси, С₃-С₆циклоалкила и $-N(R^6)_2$. Более предпочтительно R³, R⁴ и R⁵ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, С₁-С₆алкила и С₁-С₆алкокси. Еще более предпочтительно R³, R⁴ и R⁵ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и С₁-С₆алкила. Еще более предпочтительно R³, R⁴ и R⁵ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и метила. Наиболее предпочтительно R³, R⁴ и R⁵ представляют собой водород.

Каждый R⁶ независимо выбран из водорода и С₁-С₆алкила. Предпочтительно каждый R⁶ независимо выбран из водорода и метила.

Каждый R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из С₁-С₆алкила, $-S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$ и $-C(O)NR^{16}R^{17}$. Предпочтительно каждый R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из С₁-С₆алкила, $-C(O)R^{15}$ и $-C(O)NR^{16}R^{17}$. Более предпочтительно каждый R⁷ представляет собой С₁-С₆алкил. Наиболее предпочтительно каждый R⁷ представляет собой метил.

Каждый R^{7a} независимо выбран из группы, состоящей из $-S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$ и $-C(O)NR^{16}R^{15a}$. Предпочтительно каждый R^{7a} независимо представляет собой $-C(O)R^{15}$ или $-C(O)NR^{16}R^{17}$.

R^{7b} и R^{7c} независимо выбраны из группы, состоящей из С₁-С₆алкила, $-S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$ и фенила, и при этом указанный фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R⁹, которые могут быть одинаковыми или различными. Предпочтительно R^{7b} и R^{7c} независимо выбраны из группы, состоящей из С₁-С₆алкила, $-C(O)R^{15}$ и $-C(O)NR^{16}R^{17}$. Более предпочтительно R^{7b} и R^{7c} представляют собой С₁-С₆алкил. Наиболее предпочтительно R^{7b} и R^{7c} представляют собой метил.

Альтернативно R^{7b} и R^{7c} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из N, O и S. Предпочтительно R^{7b} и R^{7c} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из N и O. Более предпочтительно R^{7b} и R^{7c} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинильную, оксазолидинильную, имидазолидинильную, пиперидильную, пиперазинильную или морфолинийную группу.

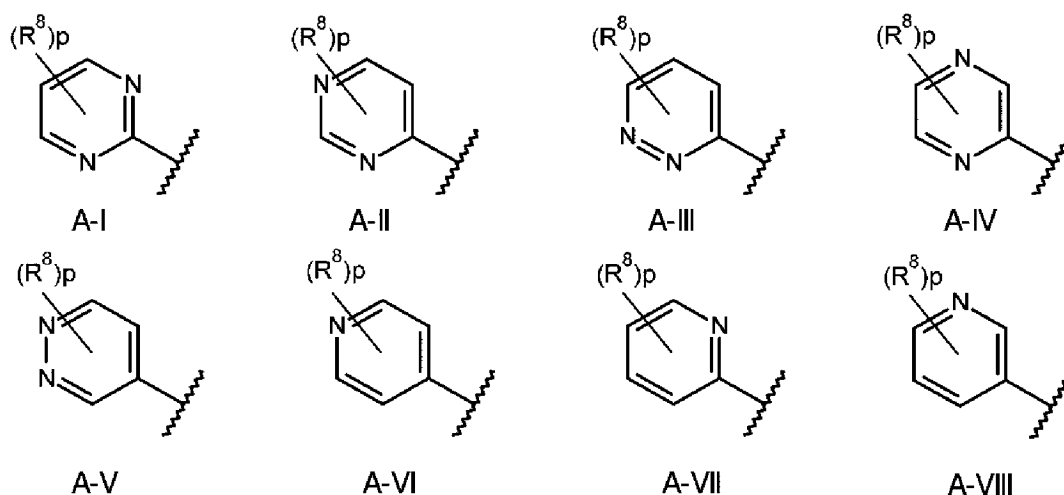
А представляет собой 6-членный гетероарил, который содержит 1, 2, 3 или 4 атома азота, и при этом гетероарил, если это возможно, может быть необязательно

замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями R^8 , которые могут быть одинаковыми или различными.

Предпочтительно А представляет собой 6-членный гетероарил, который содержит 1, 2, 3 или 4 атома азота, и при этом гетероарил, если это возможно, может
5 быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^8 , которые могут быть одинаковыми или различными.

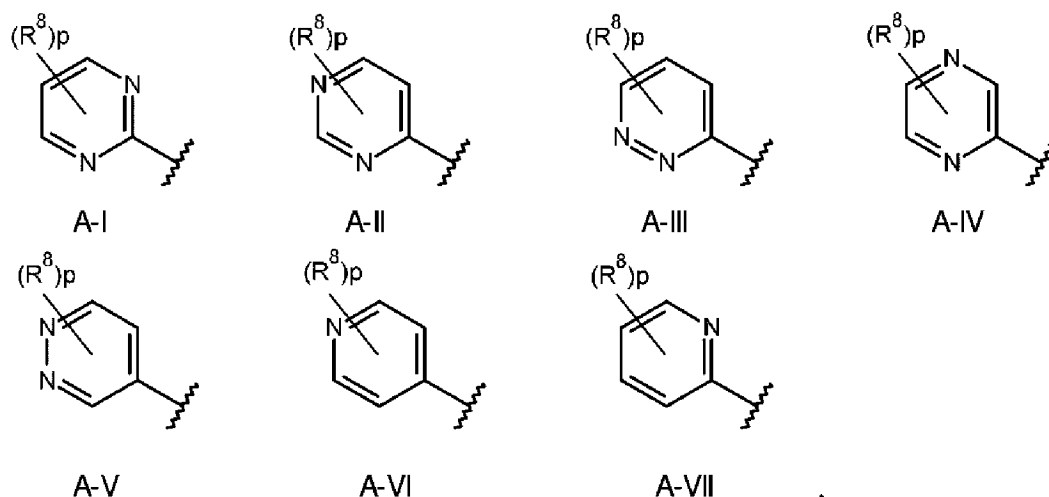
Более предпочтительно А представляет собой 6-членный гетероарил, который содержит 1 или 2 атома азота, и при этом гетероарил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^8 , которые могут быть одинаковыми или различными.

10 Кроме того, более предпочтительно А выбран из группы, состоящей из формул А-I - А-VIII, указанных ниже,



где изломанная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I), и p равняется 0, 1 или 2.

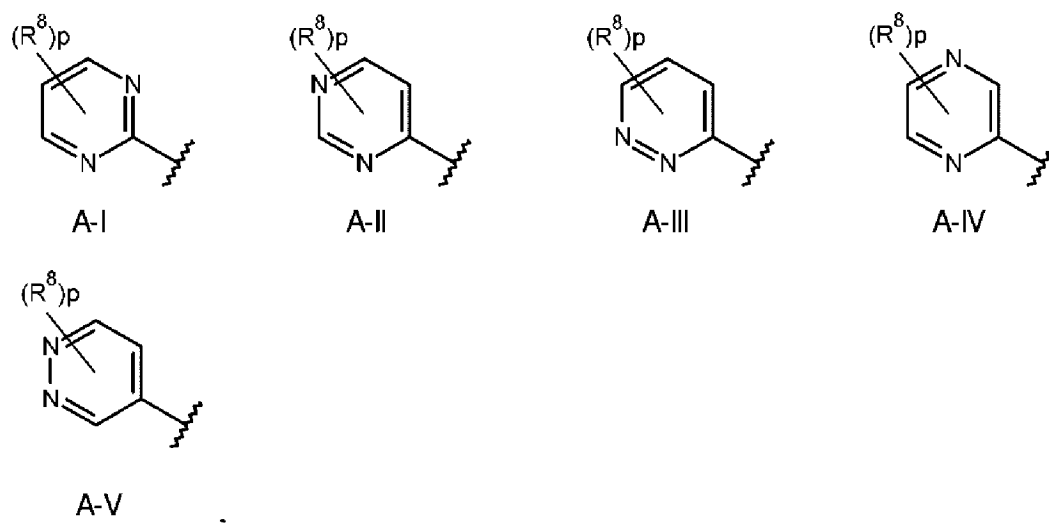
15 Еще более предпочтительно А выбран из группы, состоящей из формул А-I - А-VII, указанных ниже,



где изломанная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I), и p равняется 0, 1 или 2.

5

Еще более предпочтительно A выбран из группы, состоящей из формул A-I - A-V, указанных ниже,



10

где изломанная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I), и p равняется 0, 1 или 2.

Еще более предпочтительно A выбран из группы, состоящей из формул A-I - A-V, и p равняется 0 или 1.

15 Наиболее предпочтительно A выбран из группы, состоящей из формул A-I - A-V, и p равняется 0.

Если А замещен 1 или 2 заместителями, каждый R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -S(O)_rR¹⁵, -NR⁶S(O)₂R¹⁵, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₃-C₆циклоалкила, C₃-C₆галогенциклоалкила, C₃-C₆циклоалкокси, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆галогеналкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₃алкоксиC₁-C₃алкил-, гидроксисC₁-C₆алкил-, C₁-C₃алкоксиC₁-C₃алкокси-, C₁-C₆галогеналкокси, C₁-C₃галогеналкоксиC₁-C₃алкил-, C₃-C₆алкенилокси, C₃-C₆алкинилокси, N-C₃-C₆циклоалкиламино, -C(R⁶)=NOR⁶, фенила, 3-6-членного гетероциклила, который содержит 1 или 2 гетероатома, по отдельности выбранных из N и O, и 5- или 6-членного гетероарила, который содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, по отдельности выбранных из N, O и S, и при этом указанный фенил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R⁹, которые могут быть одинаковыми или различными.

Предпочтительно, если А замещен 1 или 2 заместителями, каждый R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -S(O)_rR¹⁵, -NR⁶S(O)₂R¹⁵, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₃-C₆циклоалкила, C₃-C₆галогенциклоалкила, C₃-C₆циклоалкокси, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆галогеналкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₃алкоксиC₁-C₃алкил-, гидроксисC₁-C₆алкил-, C₁-C₃алкоксиC₁-C₃алкокси-, C₁-C₆галогеналкокси, C₁-C₃галогеналкоксиC₁-C₃алкил-, C₃-C₆алкенилокси, C₃-C₆алкинилокси, -C(R⁶)=NOR⁶, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, который содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, по отдельности выбранных из N, O и S, и при этом указанный фенил или гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R⁹, которые могут быть одинаковыми или различными.

Более предпочтительно, если А замещен 1 или 2 заместителями, каждый R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -S(O)_rR¹⁵, -NR⁶S(O)₂R¹⁵, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₃алкоксиC₁-C₃алкил-, гидроксисC₁-C₆алкил-, C₁-C₃алкоксиC₁-C₃алкокси-, C₁-C₆галогеналкокси, фенила и 6-членного гетероарила, который содержит 1 или 2 атома азота, и при этом указанный фенил или гетероарил необязательно замещены 1 или 2 заместителями R⁹, которые могут быть одинаковыми или различными.

Еще более предпочтительно, если А замещен 1 или 2 заместителями, каждый R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, -NH₂, -NHR⁷, -

$N(R^7)_2$, $-OH$, $-OR^7$, $-S(O)_tR^{15}$, $-NR^6S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$, $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_6 циклоалкила, гидроксис C_1 - C_6 алкил-, C_1 - C_6 галогеналкокси и 6-членного гетероарила, который содержит 1 или 2 атома азота, и при этом указанный гетероарил необязательно замещен 1 заместителем R^9 .

Еще более предпочтительно, если А замещен 1 или 2 заместителями, каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-N(R^7)_2$, $-OH$, $-OR^7$, $-S(O)_tR^{15}$, $-NR^6S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$, $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила.

Кроме того, еще более предпочтительно, если А замещен 1 или 2 заместителями, каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из хлора, фтора, циано, $-NH_2$, $-N(Me)_2$, $-OH$, $-OMe$, $-S(O)_2Me$, $-C(O)OMe$, $-C(O)OH$, $-C(O)Me$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHMe$, $-C(O)N(Me)_2$, метила и трифторметила.

Наиболее предпочтительно, если А замещен 1 или 2 заместителями, каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из хлора, фтора, циано, $-NH_2$, $-N(Me)_2$, $-OMe$, $-S(O)_2Me$, $-C(O)NHMe$, $-C(O)N(Me)_2$, метила и трифторметила.

В одном варианте осуществления, если А замещен 1 или 2 заместителями, каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-N(R^7)_2$, $-OH$, $-OR^7$, $-S(O)_tR^{15}$, $-NR^6S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$, $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_6 циклоалкила, гидроксис C_1 - C_6 алкил- и 6-членного гетероарила, который содержит 2 атома азота, и при этом указанный гетероарил необязательно замещен 1 заместителем R^9 . Предпочтительно, если А замещен 1 или 2 заместителями, каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из хлора, фтора, циано, $-NH_2$, $-N(Me)_2$, $-OH$, $-OMe$, $-S(O)_2Me$, $-C(O)OMe$, $-C(O)OH$, $-C(O)Me$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHMe$, $-C(O)N(Me)_2$, $-S(O)_2NHMe$, метила, трифторметила, циклопропила, гидроксиметил- и 6-хлорпиридазин-3-ила.

Альтернативно, если А замещен 3 или 4 заместителями, каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-N(R^7)_2$, $-OH$, $-OR^7$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$, $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила. Предпочтительно каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NHR^7$, $-N(R^7)_2$, $-OH$, $-OR^7$, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила. Более предпочтительно каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NHR^7$, $-OR^7$, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила. Еще более предпочтительно каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила.

Каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, $-OH$, $-N(R^6)_2$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкила и C_1 - C_4 галогеналкокси. Предпочтительно каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, $-N(R^6)_2$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкила и C_1 - C_4 галогеналкокси.

5 Более предпочтительно каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси и C_1 - C_4 галогеналкила. Еще более предпочтительно каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_1 - C_4 алкила.

10 X выбран из группы, состоящей из C_3 - C_6 циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, который содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, по отдельности выбранные из N, O и S, и 4-6-членного гетероциклила, который содержит 1, 2 или 3 гетероатома, по отдельности выбранные из N, O и S, и при этом указанные циклоалкильные, фенильные, гетероарильные или гетероциклильные фрагменты необязательно замещены 1 или 2 заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными, выбранными из R^9 , и при этом вышеуказанные фрагменты CR^1R^2 , Q и Z могут быть
15 присоединены в любом положении указанных циклоалкильных, фенильных, гетероарильных или гетероциклильных фрагментов.

Предпочтительно X выбран из группы, состоящей из фенила и 4-6-членного гетероциклила, который содержит 1 или 2 гетероатома, по отдельности выбранные из N и O, и при этом указанные фенильные или гетероциклильные фрагменты необязательно
20 замещены 1 или 2 заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными, выбранными из R^9 , и при этом вышеуказанные фрагменты CR^1R^2 , Q и Z могут быть присоединены в любом положении указанных фенильных или гетероциклильных фрагментов.

Более предпочтительно X представляет собой 4-6-членный гетероциклил, который содержит 1 или 2 гетероатома, по отдельности выбранные из N и O, и при этом указанные гетероциклильные фрагменты необязательно замещены 1 или 2
25 заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными, выбранными из R^9 , и при этом вышеуказанные фрагменты CR^1R^2 , Q и Z могут быть присоединены в любом положении указанного гетероциклильного фрагмента.

30 В одном варианте осуществления X представляет собой 5-членный гетероциклил, который содержит 1 гетероатом, где указанный гетероатом представляет собой N, и при этом вышеуказанные фрагменты CR^1R^2 , Q и Z могут быть присоединены в любом положении указанного гетероциклильного фрагмента. Предпочтительно X представляет собой 5-членный гетероциклил, который содержит 1

гетероатом, где указанный гетероатом представляет собой N, и при этом вышеуказанные фрагменты CR^1R^2 и Q присоединены рядом с атомом N, и фрагмент Z присоединен к атому N.

В другом варианте осуществления X представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными, выбранными из R^9 , и при этом вышеуказанные фрагменты CR^1R^2 , Q и Z могут быть присоединены в любом положении указанного фенильного фрагмента. Предпочтительно X представляет собой фенил, и вышеуказанные фрагменты CR^1R^2 и Q присоединены в *para*-положении к фрагменту Z.

n равняется 0 или 1. Предпочтительно n равняется 0.

Z выбран из группы, состоящей из $-C(O)OR^{10}$, $-CH_2OH$, $-CHO$, $-C(O)NHOR^{11}$, $-C(O)NHCN$, $-OC(O)NHOR^{11}$, $-OC(O)NHCN$, $-NR^6C(O)NHOR^{11}$, $-NR^6C(O)NHCN$, $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$, $-OC(O)NHS(O)_2R^{12}$, $-NR^6C(O)NHS(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2OR^{10}$, $-OS(O)_2OR^{10}$, $-NR^6S(O)_2OR^{10}$, $-NR^6S(O)OR^{10}$, $-NHS(O)_2R^{14}$, $-S(O)OR^{10}$, $-OS(O)OR^{10}$, $-S(O)_2NHCN$, $-S(O)_2NHC(O)R^{18}$, $-S(O)_2NHS(O)_2R^{12}$, $-OS(O)_2NHCN$, $-OS(O)_2NHS(O)_2R^{12}$, $-OS(O)_2NHC(O)R^{18}$, $-NR^6S(O)_2NHCN$, $-NR^6S(O)_2NHC(O)R^{18}$, $-N(OH)C(O)R^{15}$, $-ONHC(O)R^{15}$, $-NR^6S(O)_2NHS(O)_2R^{12}$, $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$, $-P(O)H(OR^{10})$, $-OP(O)(R^{13})(OR^{10})$, $-NR^6P(O)(R^{13})(OR^{10})$ и тетразола.

Предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NHOR^{11}$, $-OC(O)NHOR^{11}$, $-NR^6C(O)NHOR^{11}$, $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$, $-OC(O)NHS(O)_2R^{12}$, $-NR^6C(O)NHS(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2OR^{10}$, $-OS(O)_2OR^{10}$, $-NR^6S(O)_2OR^{10}$, $-NR^6S(O)OR^{10}$, $-NHS(O)_2R^{14}$, $-S(O)OR^{10}$, $-OS(O)OR^{10}$, $-S(O)_2NHC(O)R^{18}$, $-S(O)_2NHS(O)_2R^{12}$, $-OS(O)_2NHS(O)_2R^{12}$, $-OS(O)_2NHC(O)R^{18}$, $-NR^6S(O)_2NHC(O)R^{18}$, $-N(OH)C(O)R^{15}$, $-ONHC(O)R^{15}$, $-NR^6S(O)_2NHS(O)_2R^{12}$, $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$, $-P(O)H(OR^{10})$, $-OP(O)(R^{13})(OR^{10})$ и $-NR^6P(O)(R^{13})(OR^{10})$.

Более предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NHOR^{11}$, $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2OR^{10}$, $-OS(O)_2OR^{10}$, $-NR^6S(O)_2OR^{10}$, $-NHS(O)_2R^{14}$, $-S(O)OR^{10}$ и $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$.

Еще более предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2OR^{10}$ и $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$.

Еще более предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)OCH_2C_6H_5$, $-C(O)OC_6H_5$, $-C(O)NHS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, $-P(O)(OH)(OCH_2CH_3)$ и $-P(O)(OCH_2CH_3)(OCH_2CH_3)$.

Наиболее предпочтительно Z представляет собой $-C(O)OH$ или $-S(O)_2OH$.

В одном варианте осуществления Z выбран из группы, состоящей из $-C(O)OR^{10}$, $-CH_2OH$, $-C(O)NHOR^{11}$, $-C(O)NHCN$, $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2OR^{10}$, $-OS(O)_2OR^{10}$, $-NR^6S(O)_2OR^{10}$, $-NHS(O)_2R^{14}$, $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$ и тетразола. Предпочтительно, Z выбран из группы, состоящей из $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)OCH_2C_6H_5$, $-C(O)OC_6H_5$, $-CH_2OH$, $-C(O)NHOMe$, $-C(O)NHCN$, $-C(O)NHS(O)_2N(Me)_2$, $-C(O)NHS(O)_2Me$, $-C(O)NHS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, $-OS(O)_2OH$, $-NHS(O)_2OH$, $-NHS(O)_2CF_3$, $-P(O)(OH)(OH)$, $-P(O)(OCH_3)(OCH_3)$, $-P(O)(OH)(OCH_3)$, $-P(O)(OH)(OCH_2CH_3)$, $-P(O)(OCH_2CH_3)(OCH_2CH_3)$ и тетразола.

R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, фенила и бензила, и при этом указанные фенил или бензил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R^9 , которые могут быть одинаковыми или различными. Предпочтительно R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, фенила и бензила. Более предпочтительно R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила. Наиболее предпочтительно R^{10} представляет собой водород.

R^{11} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и фенила, и при этом указанный фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^9 , которые могут быть одинаковыми или различными. Предпочтительно R^{11} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и фенила. Более предпочтительно R^{11} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила. Еще более предпочтительно R^{11} представляет собой C_1 - C_6 алкил. Наиболее предпочтительно R^{11} представляет собой метил.

R^{12} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, $-N(R^6)_2$ и фенила, и при этом указанный фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^9 , которые могут быть одинаковыми или различными. Предпочтительно R^{12} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, $-N(R^6)_2$ и фенила. Более предпочтительно R^{12} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила и $-N(R^6)_2$. Еще более предпочтительно R^{12} выбран из группы, состоящей из метила, $-N(Me)_2$ и трифторметила. Наиболее предпочтительно R^{12} представляет собой метил.

R^{13} выбран из группы, состоящей из $-OH$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и фенила. Предпочтительно R^{13} выбран из группы, состоящей из $-OH$, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси. Более предпочтительно R^{13} выбран из группы, состоящей из $-OH$ и C_1 -

С₆алкокси. Еще более предпочтительно R¹³ выбран из группы, состоящей из –ОН, метокси и этокси. Наиболее предпочтительно R¹³ представляет собой –ОН.

R¹⁴ представляет собой C₁-С₆галогеналкил. Предпочтительно R¹⁴ представляет собой трифторметил.

5 R¹⁵ выбран из группы, состоящей из C₁-С₆алкила и фенила, и при этом указанный фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R⁹, которые могут быть одинаковыми или различными. Предпочтительно R¹⁵ выбран из группы, состоящей из C₁-С₆алкила и фенила. Более предпочтительно R¹⁵ представляет собой C₁-С₆алкил. Наиболее предпочтительно R¹⁵ представляет собой метил.

10 R^{15a} представляет собой фенил, где указанный фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R⁹, которые могут быть одинаковыми или различными. Предпочтительно R^{15a} представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 заместителем R⁹. Более предпочтительно R^{15a} представляет собой фенил.

R¹⁶ и R¹⁷ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁-С₆алкила.

15 Предпочтительно R¹⁶ и R¹⁷ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и метила.

Альтернативно R¹⁶ и R¹⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из N, O и S. Предпочтительно R¹⁶ и R¹⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из N и O. Более предпочтительно R¹⁶ и R¹⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинильную, оксазолидинильную, имидазолидинильную, пиперидильную, пиперазинильную или морфолинийную группу.

20

25

R¹⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-С₆алкила, C₁-С₆галогеналкила, C₁-С₆алкокси, -N(R⁶)₂ и фенила, и при этом указанный фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R⁹, которые могут быть одинаковыми или различными. Предпочтительно R¹⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-С₆алкила, C₁-С₆галогеналкила, C₁-С₆алкокси, -N(R⁶)₂ и фенила. Более предпочтительно R¹⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-С₆алкила и C₁-С₆галогеналкила. Кроме того, более предпочтительно R¹⁸ выбран из группы, состоящей из C₁-С₆алкила и C₁-С₆галогеналкила. Наиболее предпочтительно R¹⁸ представляет собой метил или трифторметил.

30

г равняется 0, 1 или 2. Предпочтительно г равняется 0 или 2.

В группе предпочтительных вариантов осуществления в соединении в соответствии с формулой (I),

R^1 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

5 R^2 представляет собой водород или метил;

Q представляет собой $(CR^{1a}R^{2b})_m$;

m равняется 0, 1 или 2;

R^{1a} и R^{2b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, –ОН и – NH_2 ;

10 R^3 , R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R^6 независимо выбран из водорода и метила;

каждый R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

15 A представляет собой 6-членный гетероарил, который содержит 1 или 2 атома азота, и при этом гетероарил может быть необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^8 , которые могут быть одинаковыми или различными;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, – NH_2 , – NHR^7 , – $N(R^7)_2$, –ОН, – OR^7 , – $S(O)_tR^{15}$, – $NR^6S(O)_2R^{15}$, – $C(O)OR^{10}$, – $C(O)R^{15}$, – $C(O)NR^{16}R^{17}$, – $S(O)_2NR^{16}R^{17}$, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила;

20 n равняется 0;

Z выбран из группы, состоящей из – $C(O)OR^{10}$, – $C(O)NHS(O)_2R^{12}$, – $S(O)_2OR^{10}$ и – $P(O)(R^{13})(OR^{10})$;

R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, фенила и бензила;

R^{12} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила и – $N(R^6)_2$;

25 R^{13} выбран из группы, состоящей из –ОН и C_1 - C_6 алкокси;

R^{15} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^{16} и R^{17} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и метила; и

г равняется 0 или 2.

30 Более предпочтительно:

R^1 представляет собой водород или метил;

R^2 представляет собой водород или метил;

Q представляет собой $(CR^{1a}R^{2b})_m$;

m равняется 1 или 2;

R^{1a} и R^{2b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и метила;

R^3 , R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и метила;

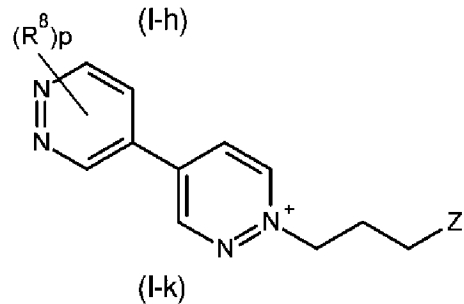
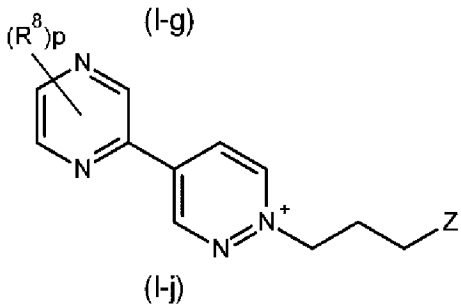
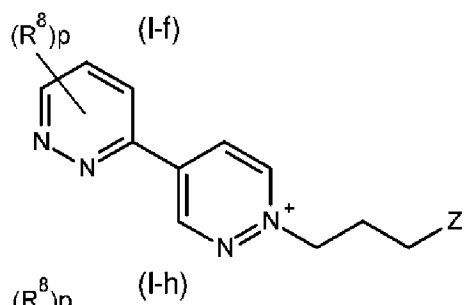
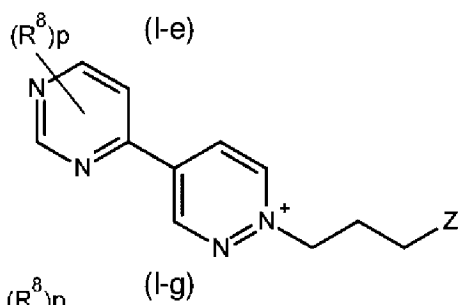
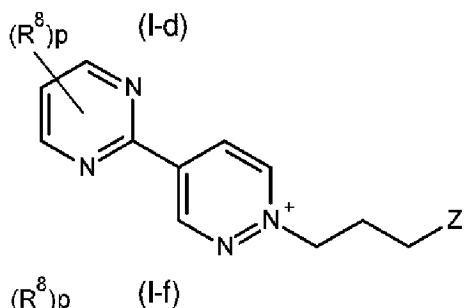
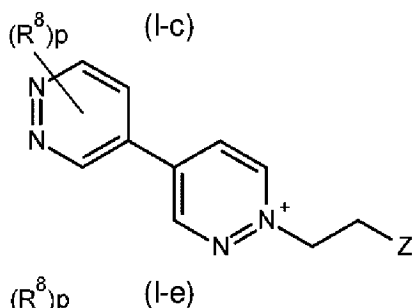
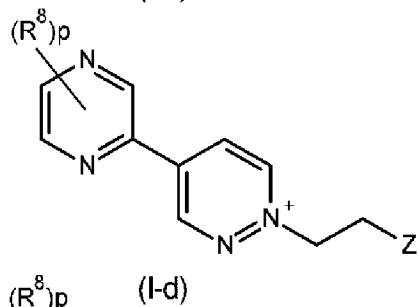
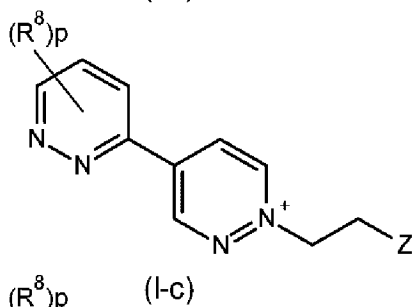
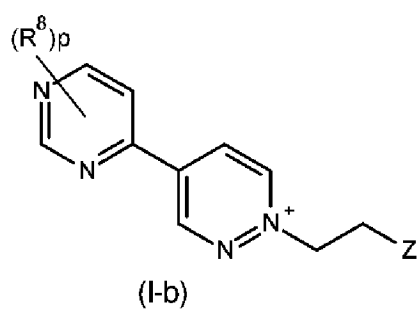
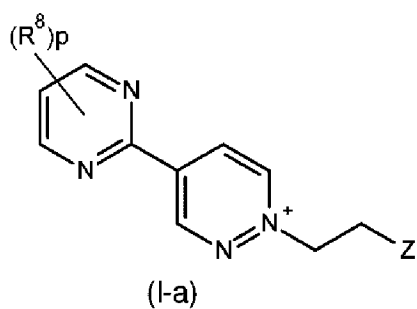
A выбран из группы, состоящей из формул A-I - A-V, и p равняется 0, 1 или 2;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из хлора, фтора, циано, -
 5 NH_2 , $-N(Me)_2$, $-OH$, $-OMe$, $-S(O)_2Me$, $-C(O)OMe$, $-C(O)OH$, $-C(O)Me$, $-C(O)NH_2$, $-$
 $C(O)NHMe$, $-C(O)N(Me)_2$, метила и трифторметила;

n равняется 0; и

Z выбран из группы, состоящей из $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, -
 $C(O)OCH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)OCH_2C_6H_5$, $-C(O)OC_6H_5$, -
 10 $C(O)NHS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, $-P(O)(OH)(OCH_2CH_3)$ и -
 $P(O)(OCH_2CH_3)(OCH_2CH_3)$.

В дополнительной группе предпочтительных вариантов осуществления
 соединение в соответствии с формулой (I) выбрано из соединения формулы (I-a), (I-b),
 15 (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j) или (I-k),

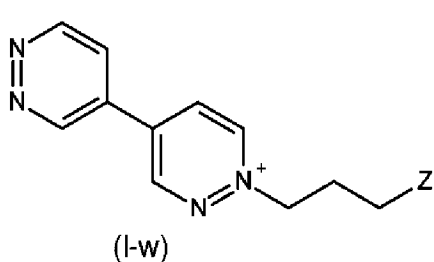
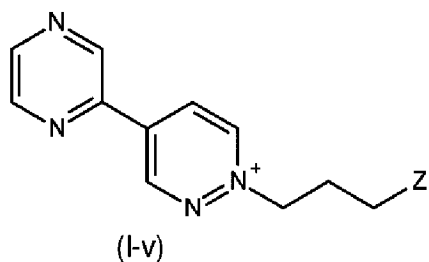
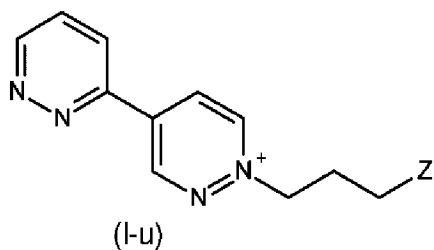
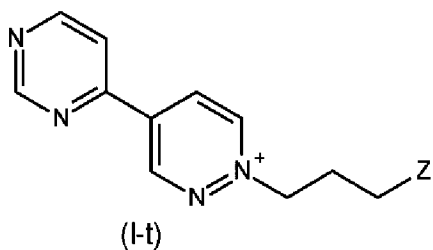
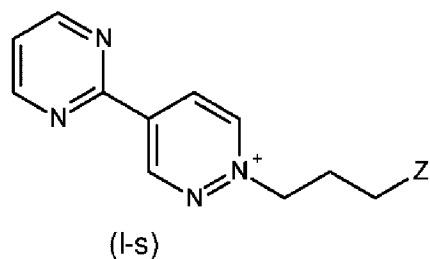
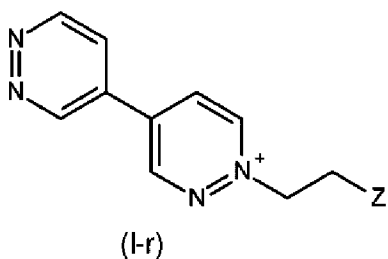
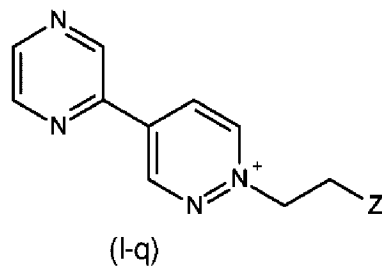
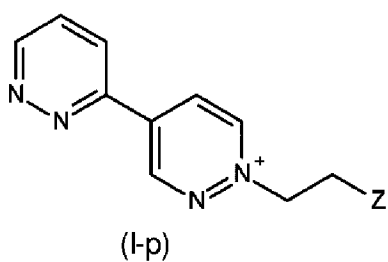
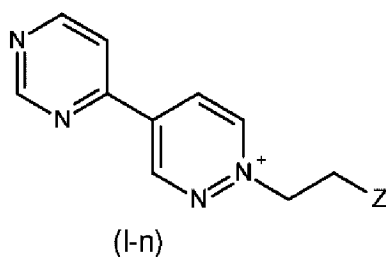
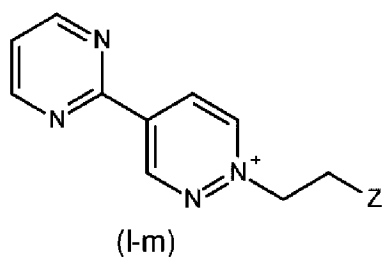


где в соединении формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j) или (I-k), p равняется 0, 1 или 2;

- 5 каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из хлора, фтора, циано, $-NH_2$, $-N(Me)_2$, $-OH$, $-OMe$, $-S(O)_2Me$, $-C(O)OMe$, $-C(O)OH$, $-C(O)Me$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHMe$, $-C(O)N(Me)_2$, метила и трифторметила; и

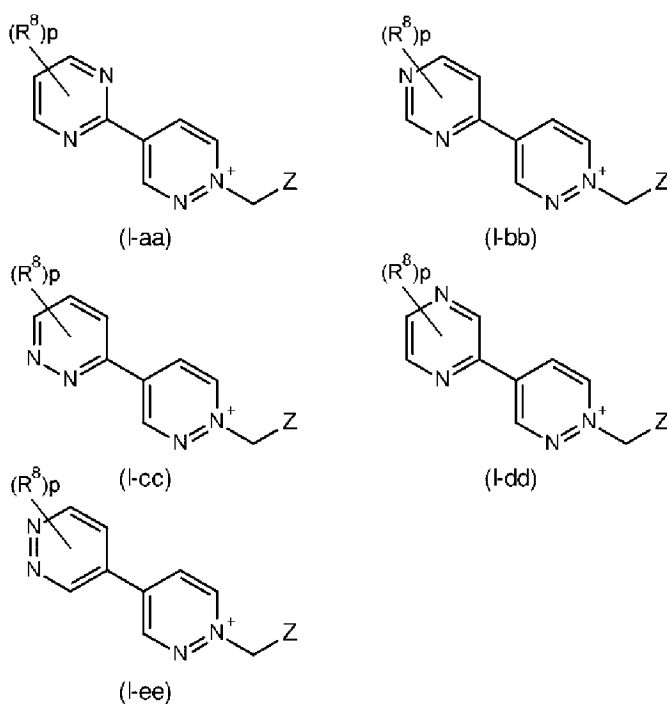
Z выбран из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ и $-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$.

- 5 В дополнительной более предпочтительной группе вариантов осуществления соединение в соответствии с формулой (I) выбрано из соединения формулы (I-m), (I-n), (I-p), (I-q), (I-r), (I-s), (I-t), (I-u), (I-v) или (I-w),



где в соединении формулы(I-m), (I-n), (I-p), (I-q), (I-r), (I-s), (I-t), (I-u), (I-v) или (I-w), Z представляет собой -C(O)OH или -S(O)₂OH.

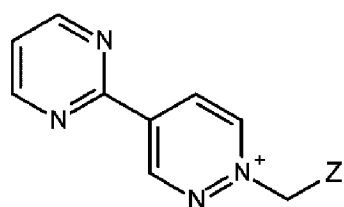
- 5 В другой предпочтительной группе вариантов осуществления соединение в соответствии с формулой (I) выбрано из соединения формулы (I-aa), (I-bb), (I-cc), (I-dd) или (I-ee),



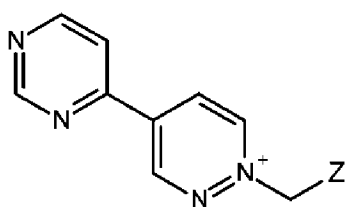
- 10 где в соединении формулы(I-aa), (I-bb), (I-cc), (I-dd), или (I-ee),
 p равняется 0, 1 или 2;
 каждый R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из хлора, фтора, циано, -NH₂, -N(Me)₂, -OH, -OMe, -S(O)₂Me, -C(O)OMe, -C(O)OH, -C(O)Me, -C(O)NH₂, -C(O)NHMe, -C(O)N(Me)₂, метила и трифторметила; и
- 15 Z выбран из группы, состоящей из -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)₂, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)OCH₂C₆H₅, -C(O)OC₆H₅, -C(O)NHS(O)₂CH₃, -S(O)₂OH, -P(O)(OH)(OCH₂CH₃) и -P(O)(OCH₂CH₃)(OCH₂CH₃).

В одной группе вариантов осуществления соединение в соответствии с формулой (I) выбрано из соединений A1 - A251, перечисленных в таблице A.

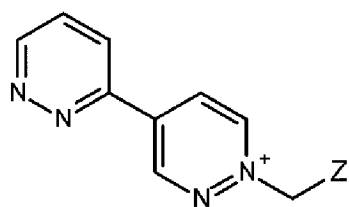
В другой более предпочтительной группе вариантов осуществления соединение в соответствии с формулой (I) выбрано из соединения формулы (I-ff), (I-gg), (I-hh), (I-jj) или (I-kk),



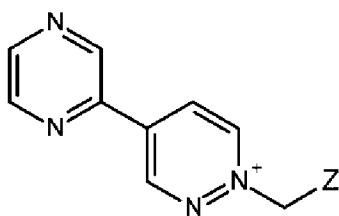
(I-ff)



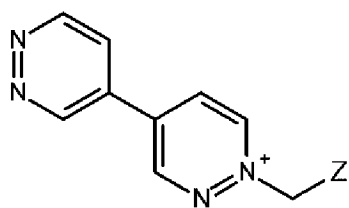
(I-gg)



(I-hh)



(I-jj)

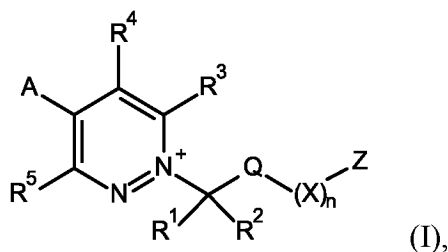


(I-kk)

где в соединении формулы (I-ff), (I-gg), (I-hh), (I-jj) или (I-kk) Z представляет собой -C(O)OH или -S(O)₂OH.

10

Также представлен способ получения соединений формулы (I):



(I),

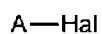
где Q, Z, X, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и A определены в данном документе;

включающий

(i) либо

15

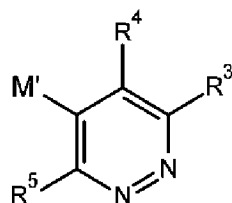
(а) осуществление реакции соединения формулы (Н),



формула (Н),

где

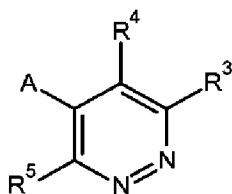
А определен в данном документе, и Hal представляет собой галоген или псевдогалоген, с соединением формулы (J),



формула (J),

где

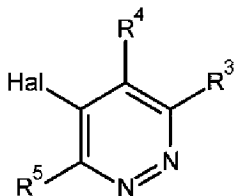
R³, R⁴ и R⁵ определены в данном документе, и M' представляет собой органостаннан или органоборан (например, органобороновая кислота, сложный эфир органобороновой кислоты или органотрифторборат), в присутствии палладиевого катализатора с получением соединения формулы (X),



формула (X)

или

(b) осуществление реакции соединения формулы (K),



формула (K),

где R³, R⁴ и R⁵ определены в данном документе, и Hal представляет собой галоген или псевдогалоген, с соединением формулы (L),

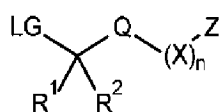


формула (L),

где

А определен в данном документе, и М' представляет собой органостаннан или
 5 органоборан (например, органобороновая кислота, сложный эфир
 органобороновой кислоты или органотрифторборат), в присутствии
 палладиевого катализатора с получением соединения формулы (X),

(ii) осуществление реакции соединения формулы (X) с алкилирующим
 средством формулы (W),



формула (W),

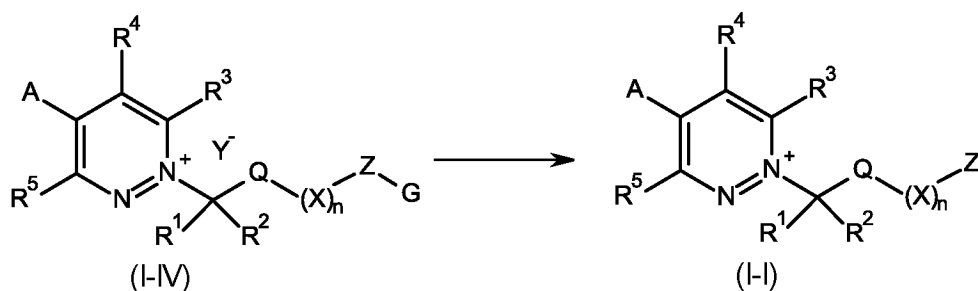
10 где R¹, R², Q, X, Z и n определены в данном документе, и LG представляет собой
 подходящую уходящую группу, в инертном растворителе или смеси инертных
 растворителей при температуре от -78°C до 150°C с получением соединения
 формулы (I);

(iii) необязательно

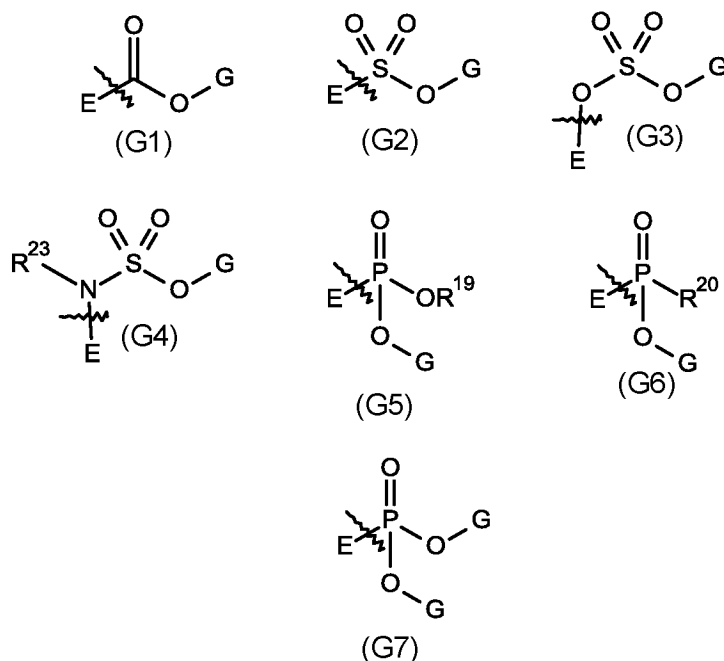
15 осуществление частичного или полного гидролиза соединения формулы (I) в
 присутствии подходящей кислоты.

Следует понимать, что соединения формулы (I) могут существовать/быть
 изготовленными в "форме-предшественнике гербицида", в которой они содержат
 группу "G". Такие соединения называют в данном документе соединениями формулы
 20 (I-IV).

G представляет собой группу, которая может быть удалена в растении путем
 любого соответствующего механизма, в том числе без ограничения метаболизма и
 химического расщепления, с получением соединения формулы (I-I), (I-II) или (I-III), где
 Z содержит кислотный протон, например, см. схему ниже.



Тогда как такие группы G могут рассматриваться как "предшествующие гербицидам", и, таким образом, обеспечивают получение активных гербицидных соединений после удаления, соединения, содержащие такие группы, могут также проявлять гербицидную активность сами по себе. В таких случаях в соединении формулы (I-IV) Z-G может включать без ограничения любую из (G1) - (G7), указанных ниже, и E указывает на точку присоединения к остальной части соединения формулы (I).



В вариантах осуществления, где Z-G предусматривает (G1) - (G7), G, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² и R²³ определяются следующим образом: G представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, -C(R²¹R²²)OC(O)R¹⁹, фенил или фенил-C₁-C₄алкил-, где указанный фенильный фрагмент необязательно замещен 1-5

заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила или C₁-C₆алкокси,

R¹⁹ представляет собой C₁-C₆алкил или фенил,

R²⁰ представляет собой гидрокси, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси или фенил,

5 R²¹ представляет собой водород или метил,

R²² представляет собой водород или метил,

R²³ представляет собой водород или C₁-C₆алкил.

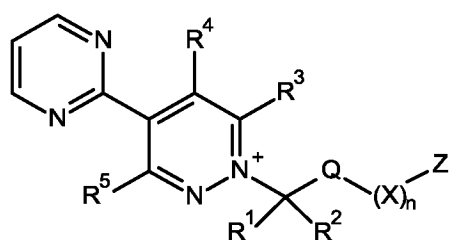
Соединения в таблицах 1-27 ниже иллюстрируют соединения формулы (I).

Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения формулы (I)

10 могут существовать в виде агрономически приемлемой соли, цвиттер-иона или агрономически приемлемой соли цвиттер-иона, как описано в данном документе ранее.

Таблица 1

В данной таблице раскрыты 53 конкретные соединения формулы (T-1),



15 (T-1),

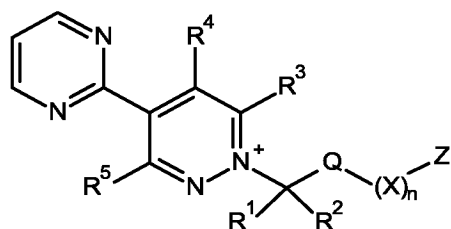
где m, Q, R³, R⁴, R⁵ и Z определены в таблице 1, R¹ и R² представляют собой водород, и n равняется 0.

Номер соединения	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	m	Q
1.001	H	H	H	-C(O)OH	0	-
1.002	H	H	H	-C(OMe)	0	-
1.003	H	H	H	-C(O)NHOMe	0	-
1.004	H	H	H	-OC(O)NHOMe	0	-
1.005	H	H	H	-NHC(O)NHOMe	0	-
1.006	H	H	H	-NMeC(O)NHOMe	0	-
1.007	H	H	H	-C(O)NHS(O) ₂ Me	0	-
1.008	H	H	H	-OC(O)NHS(O) ₂ Me	0	-
1.009	H	H	H	-NHC(O)NHS(O) ₂ Me	0	-
1.010	H	H	H	-NMeC(O)NHS(O) ₂ Me	0	-
1.011	H	H	H	-S(O) ₂ OH	0	-
1.012	H	H	H	-OS(O) ₂ OH	0	-
1.013	H	H	H	-NHS(O) ₂ OH	0	-
1.014	H	H	H	-NMeS(O) ₂ OH	0	-
1.015	H	H	H	-S(O)OH	0	-
1.016	H	H	H	-OS(O)OH	0	-
1.017	H	H	H	-NHS(O)OH	0	-
1.018	H	H	H	-NMeS(O)OH	0	-
1.019	H	H	H	-NHS(O) ₂ CF ₃	0	-
1.020	H	H	H	-S(O) ₂ NHC(O)Me	0	-
1.021	H	H	H	-OS(O) ₂ NHC(O)Me	0	-

Номер соединения	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	m	Q
1.022	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHC(O)Me	0	-
1.023	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHC(O)Me	0	-
1.024	H	H	H	-P(O)(OH)(OMe)	0	-
1.025	H	H	H	-P(O)(OH)(OH)	0	-
1.026	H	H	H	-OP(O)(OH)(OMe)	0	-
1.027	H	H	H	-OP(O)(OH)(OH)	0	-
1.028	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OMe)	0	-
1.029	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OH)	0	-
1.030	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OMe)	0	-
1.031	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OH)	0	-
1.032	H	H	H	-tetrazole	0	-
1.033	H	H	H	-S(O) ₂ OH	1	CH(NH ₂)
1.033	H	H	H	-C(O)OH	1	CH(NH ₂)
1.035	H	H	H	-S(O) ₂ OH	2	CH(OH)CH ₂
1.036	H	H	H	-C(O)OH	2	CH(OH)CH ₂
1.037	H	H	H	-S(O) ₂ OH	1	CH(OH)
1.038	H	H	H	-C(O)OH	1	CH(OH)
1.039	H	H	H	-C(O)NHCN	0	-
1.040	H	H	H	-OC(O)NHCN	0	-
1.041	H	H	H	-NHC(O)NHCN	0	-
1.042	H	H	H	-NMeC(O)NHCN	0	-
1.043	H	H	H	-S(O) ₂ NHCN	0	-
1.044	H	H	H	-OS(O) ₂ NHCN	0	-
1.045	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHCN	0	-
1.046	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHCN	0	-
1.047	H	H	H	-S(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	0	-
1.048	H	H	H	-OS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	0	-
1.049	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	0	-
1.050	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	0	-
1.051	H	H	H	-P(O)H(OH)	0	-
1.052	H	H	H	-N(OH)C(O)Me	0	-
1.053	H	H	H	-ONHC(O)Me	0	-

Таблица 2

В данной таблице раскрыты 49 конкретных соединений формулы (Т-2),



5

(Т-2),

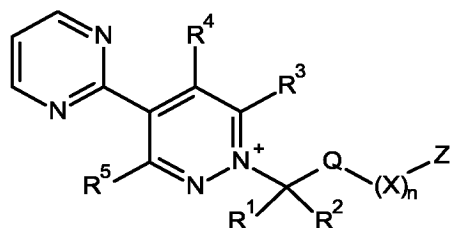
где m, Q, R³, R⁴, R⁵ и Z определены в таблице 2, R¹ и R² представляют собой водород, и n равняется 0.

Номер соединения	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	m	Q
2.001	H	H	H	-C(O)OH	1	CH ₂
2.002	H	H	H	-C(O)OMe	1	CH ₂
2.003	H	H	H	-C(O)NHOMe	1	CH ₂
2.004	H	H	H	-OC(O)NHOMe	1	CH ₂
2.005	H	H	H	-NHC(O)NHOMe	1	CH ₂
2.006	H	H	H	-NMeC(O)NHOMe	1	CH ₂

Номер соединения	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	m	Q
2.007	H	H	H	-C(O)NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.008	H	H	H	-OC(O)NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.009	H	H	H	-NHC(O)NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.010	H	H	H	-NMeC(O)NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.011	H	H	H	-S(O) ₂ OH	1	CH ₂
2.012	H	H	H	-OS(O) ₂ OH	1	CH ₂
2.013	H	H	H	-NHS(O) ₂ OH	1	CH ₂
2.014	H	H	H	-NMeS(O) ₂ OH	1	CH ₂
2.015	H	H	H	-S(O)OH	1	CH ₂
2.016	H	H	H	-OS(O)OH	1	CH ₂
2.017	H	H	H	-NHS(O)OH	1	CH ₂
2.018	H	H	H	-NMeS(O)OH	1	CH ₂
2.019	H	H	H	-NHS(O) ₂ CF ₃	1	CH ₂
2.020	H	H	H	-S(O) ₂ NHC(O)Me	1	CH ₂
2.021	H	H	H	-OS(O) ₂ NHC(O)Me	1	CH ₂
2.022	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHC(O)Me	1	CH ₂
2.023	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHC(O)Me	1	CH ₂
2.024	H	H	H	-P(O)(OH)(OMe)	1	CH ₂
2.025	H	H	H	-P(O)(OH)(OH)	1	CH ₂
2.026	H	H	H	-OP(O)(OH)(OMe)	1	CH ₂
2.027	H	H	H	-OP(O)(OH)(OH)	1	CH ₂
2.028	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OMe)	1	CH ₂
2.029	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OH)	1	CH ₂
2.030	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OMe)	1	CH ₂
2.031	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OH)	1	CH ₂
2.032	H	H	H	-tetrazole	1	CH ₂
2.033	H	H	H	-S(O) ₂ OH	2	CH ₂ CH(NH ₂)
2.034	H	H	H	-C(O)OH	2	CH ₂ CH(NH ₂)
2.035	H	H	H	-C(O)NHCN	1	CH ₂
2.036	H	H	H	-OC(O)NHCN	1	CH ₂
2.037	H	H	H	-NHC(O)NHCN	1	CH ₂
2.038	H	H	H	-NMeC(O)NHCN	1	CH ₂
2.039	H	H	H	-S(O) ₂ NHCN	1	CH ₂
2.040	H	H	H	-OS(O) ₂ NHCN	1	CH ₂
2.041	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHCN	1	CH ₂
2.042	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHCN	1	CH ₂
2.043	H	H	H	-S(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.044	H	H	H	-OS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.045	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.046	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.047	H	H	H	-P(O)H(OH)	1	CH ₂
2.048	H	H	H	-N(OH)C(O)Me	1	CH ₂
2.049	H	H	H	-ONHC(O)Me	1	CH ₂

Таблица 3

В данной таблице раскрыты 49 конкретных соединений формулы (Т-3),



(Т-3),

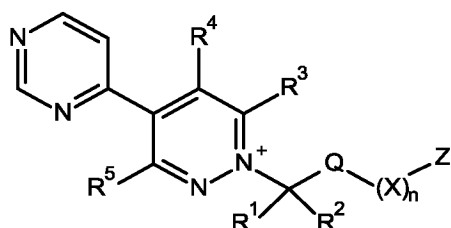
где m, Q, R³, R⁴, R⁵ и Z определены в таблице 3, R¹ и R² представляют собой водород, и n равняется 0.

Номер соединения	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	m	Q
3.001	H	H	H	-C(O)OH	2	CH ₂ CH ₂
3.002	H	H	H	-C(O)OMe	2	CH ₂ CH ₂
3.003	H	H	H	-C(O)NHOMe	2	CH ₂ CH ₂
3.004	H	H	H	-OC(O)NHOMe	2	CH ₂ CH ₂
3.005	H	H	H	-NHC(O)NHOMe	2	CH ₂ CH ₂
3.006	H	H	H	-NMeC(O)NHOMe	2	CH ₂ CH ₂
3.007	H	H	H	-C(O)NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.008	H	H	H	-OC(O)NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.009	H	H	H	-NHC(O)NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.010	H	H	H	-NMeC(O)NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.011	H	H	H	-S(O) ₂ OH	2	CH ₂ CH ₂
3.012	H	H	H	-OS(O) ₂ OH	2	CH ₂ CH ₂
3.013	H	H	H	-NHS(O) ₂ OH	2	CH ₂ CH ₂
3.014	H	H	H	-NMeS(O) ₂ OH	2	CH ₂ CH ₂
3.015	H	H	H	-S(O)OH	2	CH ₂ CH ₂
3.016	H	H	H	-OS(O)OH	2	CH ₂ CH ₂
3.017	H	H	H	-NHS(O)OH	2	CH ₂ CH ₂
3.018	H	H	H	-NMeS(O)OH	2	CH ₂ CH ₂
3.019	H	H	H	-NHS(O) ₂ CF ₃	2	CH ₂ CH ₂
3.020	H	H	H	-S(O) ₂ NHC(O)Me	2	CH ₂ CH ₂
3.021	H	H	H	-OS(O) ₂ NHC(O)Me	2	CH ₂ CH ₂
3.022	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHC(O)Me	2	CH ₂ CH ₂
3.023	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHC(O)Me	2	CH ₂ CH ₂
3.024	H	H	H	-P(O)(OH)(OMe)	2	CH ₂ CH ₂
3.025	H	H	H	-P(O)(OH)(OH)	2	CH ₂ CH ₂
3.026	H	H	H	-OP(O)(OH)(OMe)	2	CH ₂ CH ₂
3.027	H	H	H	-OP(O)(OH)(OH)	2	CH ₂ CH ₂
3.028	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OMe)	2	CH ₂ CH ₂
3.029	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OH)	2	CH ₂ CH ₂
3.030	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OMe)	2	CH ₂ CH ₂
3.031	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OH)	2	CH ₂ CH ₂
3.032	H	H	H	-tetrazole	2	CH ₂ CH ₂
3.033	H	H	H	-S(O) ₂ OH	3	CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)
3.034	H	H	H	-C(O)OH	3	CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)
3.035	H	H	H	-C(O)NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.036	H	H	H	-OC(O)NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.037	H	H	H	-NHC(O)NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.038	H	H	H	-NMeC(O)NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.039	H	H	H	-S(O) ₂ NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.040	H	H	H	-OS(O) ₂ NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.041	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.042	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.043	H	H	H	-S(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.044	H	H	H	-OS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.045	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.046	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.047	H	H	H	-P(O)H(OH)	2	CH ₂ CH ₂
3.048	H	H	H	-N(OH)C(O)Me	2	CH ₂ CH ₂
3.049	H	H	H	-ONHC(O)Me	2	CH ₂ CH ₂

5

Таблица 4

В данной таблице раскрыты 53 конкретные соединения формулы (Т-4),

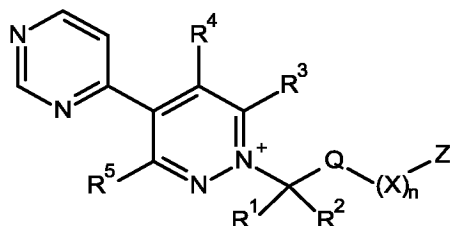


(T-4),

5 где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 1, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

Таблица 5

В данной таблице раскрыты 49 конкретных соединений формулы (T-5),

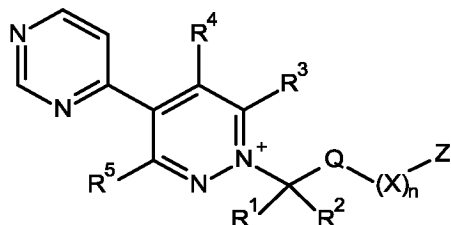


10 (T-5),

где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 2, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

15 Таблица 6

В данной таблице раскрыты 49 конкретных соединений формулы (T-6),

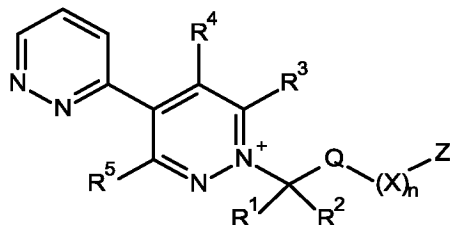


(T-6),

20 где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 3, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

Таблица 7

В данной таблице раскрыты 53 конкретные соединения формулы (T-7),

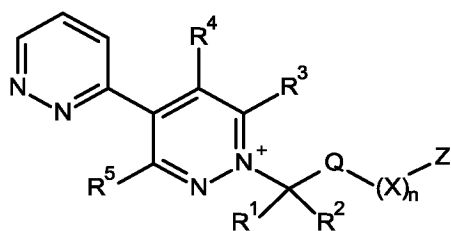


25 (T-7),

где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 1, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

30 Таблица 8

В данной таблице раскрыты 49 конкретных соединений формулы (Т-8),

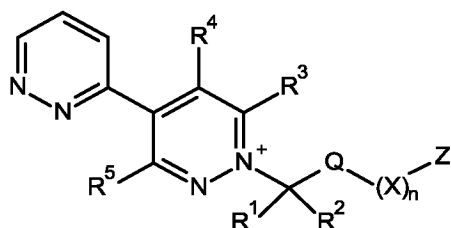


(Т-8),

- 5 где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 2, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

Таблица 9

В данной таблице раскрыты 49 конкретных соединений формулы (Т-9),

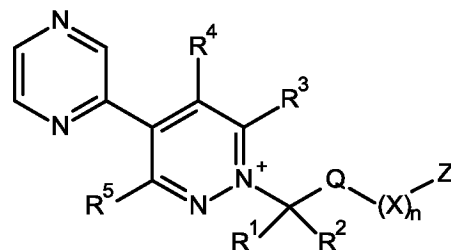


(Т-9),

10 где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 3, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

Таблица 10

В данной таблице раскрыты 53 конкретных соединения формулы (Т-10),

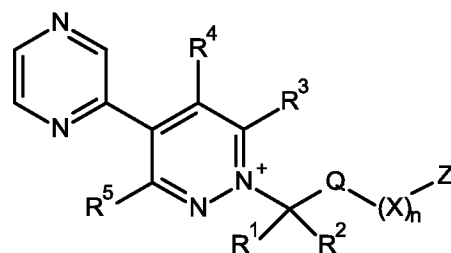


(Т-10),

20 где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 1, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

Таблица 11

В данной таблице раскрыты 49 конкретных соединений формулы (Т-11),

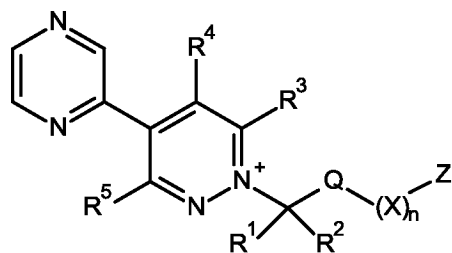


(Т-11),

30 где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 2, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

Таблица 12

В данной таблице раскрыты 49 конкретных соединений формулы (Т-12),



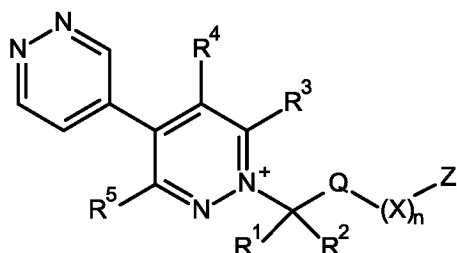
(Т-12),

5

где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 3, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

Таблица 13

В данной таблице раскрыты 53 конкретных соединения формулы (Т-13),



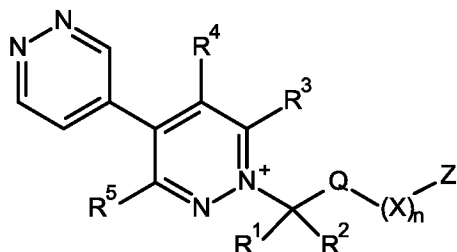
(Т-13),

15

где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 1, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

Таблица 14

В данной таблице раскрыты 49 конкретных соединений формулы (Т-14),



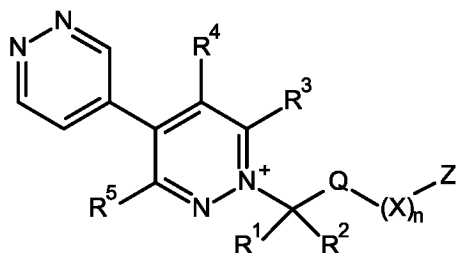
(Т-14),

20

где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 2, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

Таблица 15

В данной таблице раскрыты 49 конкретных соединений формулы (Т-15),



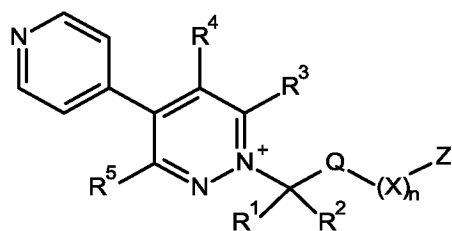
(Т-15),

25

где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 3, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

Таблица 16

5 В данной таблице раскрыты 53 конкретные соединения формулы (Т-16),

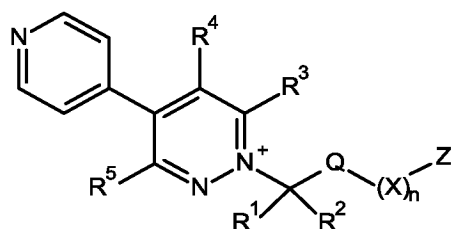


(Т-16),

10 где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 1, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

Таблица 17

В данной таблице раскрыты 49 конкретных соединений формулы (Т-17),

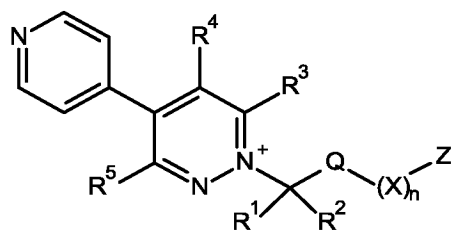


15 (Т-17),

где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 2, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

20 Таблица 18

В данной таблице раскрыты 49 конкретных соединений формулы (Т-18),

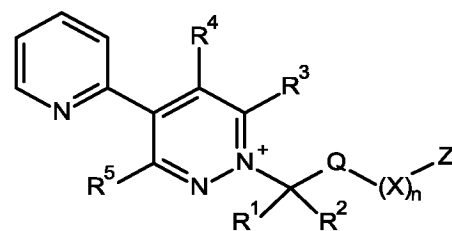


(Т-18),

25 где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 3, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

Таблица 19

В данной таблице раскрыты 53 конкретные соединения формулы (Т-19),

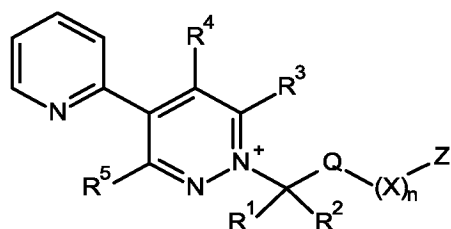


30 (Т-19),

где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 1, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

Таблица 20

5 В данной таблице раскрыты 49 конкретных соединений формулы (Т-20),

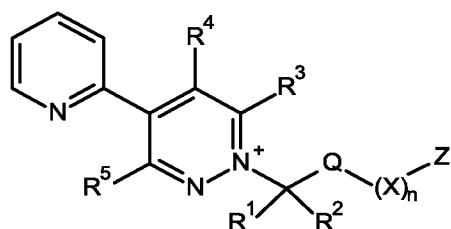


(Т-20),

10 где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 2, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

Таблица 21

В данной таблице раскрыты 49 конкретных соединений формулы (Т-21),

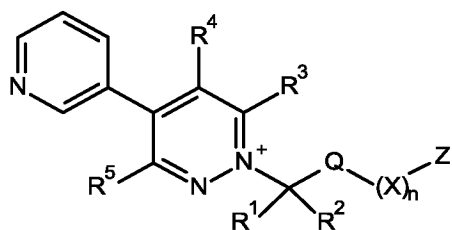


15 (Т-21),

где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 3, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

20 Таблица 22

В данной таблице раскрыты 53 конкретных соединения формулы (Т-22),

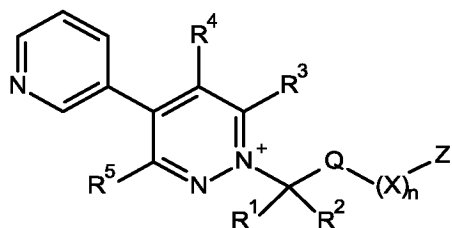


(Т-22),

25 где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 1, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

Таблица 23

30 В данной таблице раскрыты 49 конкретных соединений формулы (Т-23),



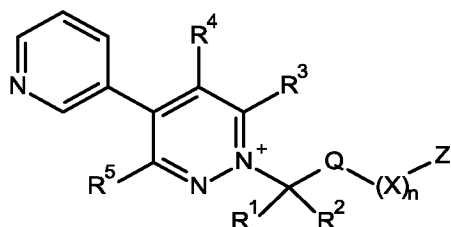
(T-23),

где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 2, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

5

Таблица 24

В данной таблице раскрыты 49 конкретных соединений формулы (T-24),

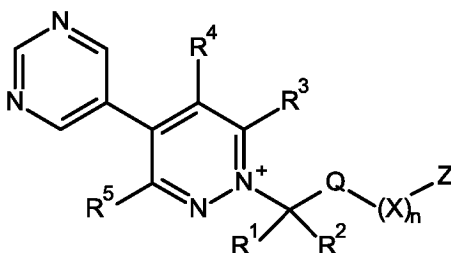


10 (T-24),

где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 3, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

15 Таблица 25

В данной таблице раскрыты 53 конкретных соединения формулы (T-25),

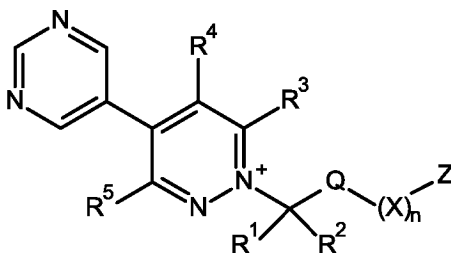


20 (T-25),

где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 1, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

Таблица 26

25 В данной таблице раскрыты 49 конкретных соединений формулы (T-26),

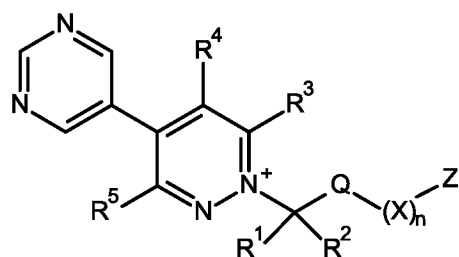


(T-26),

30 где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 2, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

Таблица 27

В данной таблице раскрыты 49 конкретных соединений формулы (T-27),



(T-27),

где m , Q , R^3 , R^4 , R^5 и Z определены выше в таблице 3, R^1 и R^2 представляют собой водород, и n равняется 0.

Соединения формулы (I) может быть получен в соответствии со следующими схемами, на который заместители n , m , r , A , Q , X , Z , R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2b} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{15a} , R^{16} , R^{17} и R^{18} определены в данном документе ранее, если явно не указано иное. Таким образом, соединения из

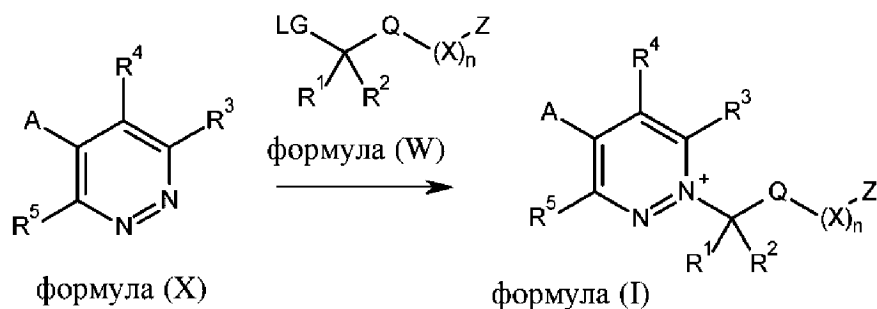
Соединения формулы (I) могут быть получены путем алкилирования соединений формулы (X), где R^3 , R^4 , R^5 и A определены для соединений формулы (I), с помощью подходящего алкилирующего средства формулы (W), где R^1 , R^2 , Q , X , n и Z определены для соединений формулы (I), и LG представляет собой подходящую уходящую группу, например галогенид или псевдогалогенид, такой как трифлат, мезилат или тозилат, в подходящем растворителе при подходящей температуре, как описано на схеме реакции 1. Иллюстративные условия включают перемешивание соединения формулы (X) с алкилирующим средством формулы (W) в растворителе или смеси растворителей, таких как ацетон, дихлорметан, дихлорэтан, *N,N*-диметилформамид, ацетонитрил, 1,4-диоксан, вода, уксусная кислота или трифторуксусная кислота, при температуре от -78°C и 150°C . Алкилирующее средство формулы (W) может включать без ограничения бромуксусную кислоту, метилбромацетат, 3-бромпропионовую кислоту, метил-3-бромпропионат, 2-бром-*N*-метоксиацетамид, 2-бромэтансульфонат натрия, 2,2-диметилпропил-2-(трифторметилсульфонилокси)этансульфонат, 2-бром-*N*-метансульфонилацетамид, 3-бром-*N*-метансульфонилпропанамид,

диметоксифосфорилметилтрифторметансульфонат, диметил-3-бромпропилфосфонат, 3-хлор-2,2-диметилпропановую кислоту и диэтил-2-бромэтилфосфонат. Такие алкилирующие средства и родственные соединения либо известны из литературы, либо могут быть получены посредством известных из литературы способов. Соединения формулы (I), которые могут быть описаны как сложные эфиры *N*-алкильных кислот,

которые включают без ограничения сложные эфиры карбоновых кислот, фосфоновых кислот, фосфиновых кислот, сульфоновых кислот и сульфиновых кислот, могут быть затем частично или полностью гидролизованы путем обработки подходящим реагентом, например водным раствором хлористоводородной кислоты или

5 триметилсилилбромидом, в подходящем растворителе при подходящей температуре от 0°C до 100°C.

Схема реакции 1



Кроме того, соединения формулы (I) могут быть получены путем осуществления

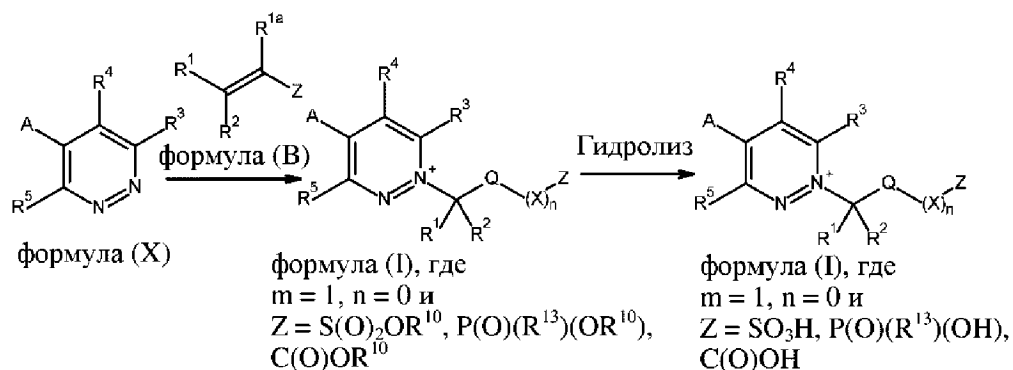
10 реакции соединений формулы (X), где R^3 , R^4 , R^5 и A определены для соединений формулы (I), с соответствующим образом активированным электрофильным алкеном формулы (B), где Z представляет собой $-S(O)_2OR^{10}$, $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$ или $-C(O)OR^{10}$, и R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{10} и R^{13} определены для соединений формулы (I), в подходящем растворителе при подходящей температуре. Соединения формулы (B) известны из

15 литературы или могут быть получены посредством известных способов. Иллюстративные реагенты включают без ограничения акриловую кислоту, метакриловую кислоту, кротоновую кислоту, 3,3-диметилакриловую кислоту, метилакрилат, этенсульфоновую кислоту, изопропилэтиленсульфонат, 2,2-диметилпропилэтенсульфонат и диметилвинилфосфонат. Непосредственные продукты

20 данных реакций, которые могут быть описаны как сложные эфиры N-алкильных кислот, которые включают без ограничения сложные эфиры карбоновых кислот, фосфоновых кислот, фосфиновых кислот, сульфоновых кислот и сульфиновых кислот, могут быть затем частично или полностью гидролизованы путем обработки подходящим реагентом в подходящем растворителе при подходящей температуре, как

25 описано на схеме реакции 2.

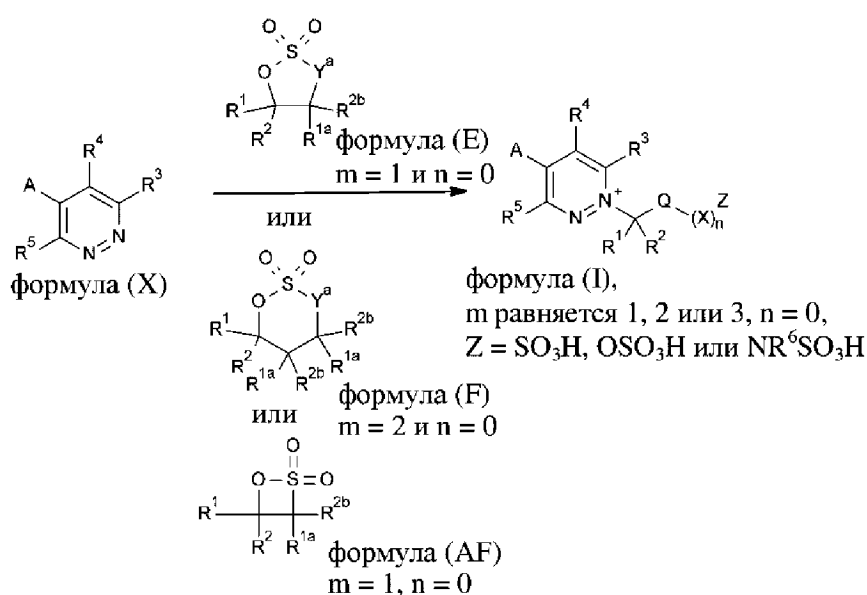
Схема реакции 2



В родственных реакциях соединения формулы (I), где Q представляет собой $C(R^{1a}R^{2b})$, m равняется 1, 2 или 3, $n=0$, и Z представляет собой $-S(O)_2OH$, $-OS(O)_2OH$ или $-NR^6S(O)_2OH$, могут быть получены путем осуществления реакции соединений формулы (X), где R^3 , R^4 , R^5 и A определены для соединений формулы (I), с циклическим алкилирующим средством формулы (E), (F) или (AF), где Y^a представляет собой $C(R^{1a}R^{2b})$, O или NR^6 , и R^1 , R^2 , R^{1a} и R^{2b} определены для соединений формулы (I), в подходящем растворителе при подходящей температуре, как описано на схеме реакции 3. Подходящие растворители и подходящие температуры описаны ранее.

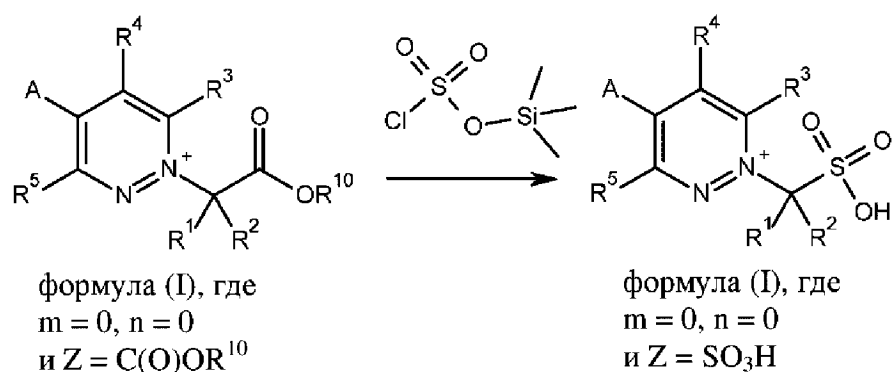
Алкилирующее средство формулы (E) или (F) может включать без ограничения 1,3-пропансульфон, 1,4-бутансульфон, этиленсульфат, 1,3-пропиленсульфат и 1,2,3-оксатиазолидин-2,2-диоксид. Такие алкилирующие средства и родственные соединения либо известны из литературы, либо могут быть получены посредством известных из литературы способов.

Схема реакции 3



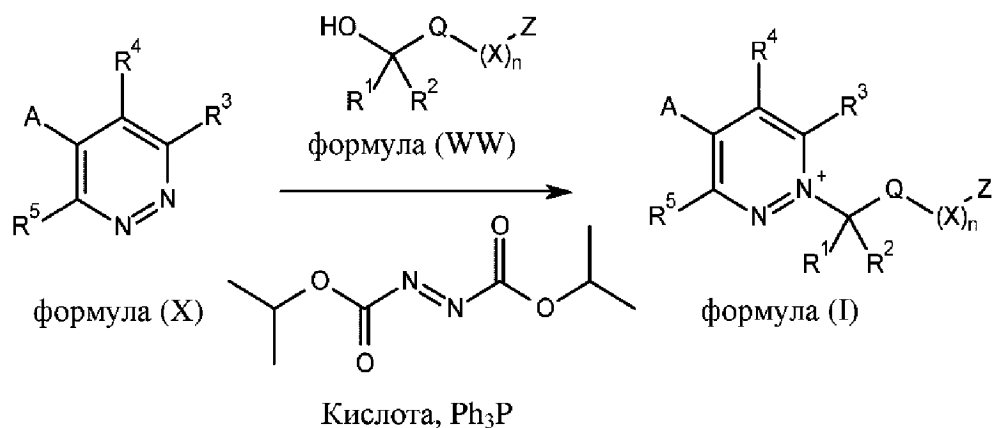
Соединение формулы (I), где m равняется 0, n равняется 0, и Z представляет собой $-S(O)_2OH$, может быть получено из соединения формулы (I), где m равняется 0, n равняется 0, и Z представляет собой $C(O)OR^{10}$, путем обработки с помощью триметилсилилхлорсульфоната в подходящем растворителе при подходящей температуре, как описано на схеме реакции 4. Предпочтительные условия включают нагревание карбоксилатного предшественника в чистом триметилсилилхлорсульфонате при температуре от 25°C до 150°C.

Схема реакции 4



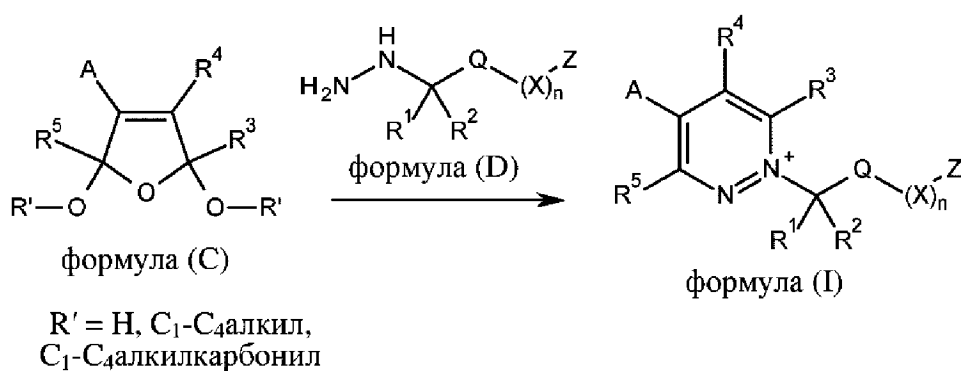
Кроме того, соединения формулы (I) могут быть получены путем осуществления реакций соединений формулы (X), где R^3 , R^4 , R^5 и A определены для соединений формулы (I), с подходящим спиртом формулы (WW), где R^1 , R^2 , Q , X , n и Z определены для соединений формулы (I), в условиях типа реакции Мицунобу, таких как условия, описанные Petit et al, Tet. Lett. 2008, 49 (22), 3663. Подходящие фосфины включают трифенилфосфин, подходящие азодикарбоксилаты включают диизопропилазодикарбоксилат, и подходящие кислоты включают фторборную кислоту, трифлатную кислоту и бис(трифторметилсульфонил)амин, как описано на схеме реакции 5. Такие спирты либо известны из литературы, либо могут быть получены посредством известных из литературы способов.

Схема реакции 5



Соединения формулы (I) также могут быть получены путем осуществления реакции соединений формулы (C), где Q, Z, X, n, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и A определены для соединений формулы (I), с гидразином формулы (D) в подходящем растворителе или смеси растворителей в присутствии подходящей кислоты при подходящей температуре от -78°C до 150°C , как описано на схеме реакции 6. Подходящие растворители или их смеси включают без ограничения спирты, такие как метанол, этанол и изопропанол, воду, водный раствор хлористоводородной кислоты, водный раствор серной кислоты, уксусную кислоту и трифторуксусную кислоту. Гидразиновые соединения формулы (D), например 2,2-диметилпропил-2-гидразиноэтансульфонат, либо известны из литературы, либо могут быть получены посредством известных из литературы способов.

Схема реакции 6



Соединения формулы (C) могут быть получены путем осуществления реакции соединений формулы (G), где R^3 , R^4 , R^5 и A определены для соединений формулы (I), с окисляющим средством в подходящем растворителе при подходящей температуре от -

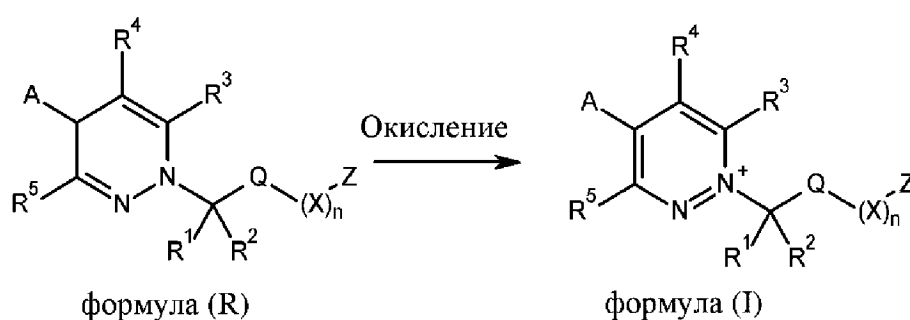
78°C до 150°C необязательно в присутствии подходящего основания, как описано на схеме реакции 7. Подходящие окисляющие средства включают без ограничения бром, и подходящие растворители включают без ограничения спирты, такие как метанол, этанол и изопропанол. Подходящие основания включают без ограничения бикарбонат натрия, карбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат калия и ацетат калия. Подобные реакции известны в литературе (например, Hufford, D. L.; Tarbell, D. S.; Koszalka, T. R. J. Amer. Chem. Soc., 1952, 3014). Фураны формулы (G) известны из литературы или могут быть получены с применением способов известных из литературы. Иллюстративные способы включают без ограничения реакции кросс-сочетания, в которых используют переходные металлы, такие как реакция Стилле (например, Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. Organic Reactions, Vol. 50. 1997 и Gazzard, L. et al. J. Med. Chem., 2015, 5053), Сузуки-Мияуры (например, Ando, S.; Matsunaga, H.; Ishizuka, T. J. Org. Chem. 2017, 1266-1272 и Ernst, J. B.; Rakers, L.; Glorius, F. Synthesis, 2017, 260), Хегиши (например, Yang, Y.; Oldenhius, N. J.; Buchwald, S. L. Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 615 и Braendvang, M.; Gundersen, L. Bioorg. Med. Chem. 2005, 6360) и Кумада (например, Heravi, M. M.; Hajiabbasi, P. Monatsh. Chem., 2012, 1575). Компоненты для реакции сочетания могут быть выбраны на основании конкретной реакции кросс-сочетания и целевого продукта. Катализаторы на основе переходных металлов, лиганды, основания, растворители и значения температуры могут быть выбраны на основании необходимого кросс-сочетания и известны в литературе. Реакции кросс-сочетания с применением псевдогалогенов, в том числе без ограничения трифлатов, мезилатов, тозилатов и анизолов, также могут быть обеспечены в соответствующих условиях.

25 Схема реакции 7



В другом подходе соединение формулы (I), где Q, Z, X, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и A определены для соединений формулы (I), может быть получено из соединения формулы (R) и окислителя в подходящем растворителе при подходящей температуре, как указано на схеме реакции 8. Иллюстративные окислители включают без
 5 ограничения 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон, тетрахлор-п-бензохинон, перманганат калия, диоксид марганца, 2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилокси и бром. Родственные реакции известны в литературе.

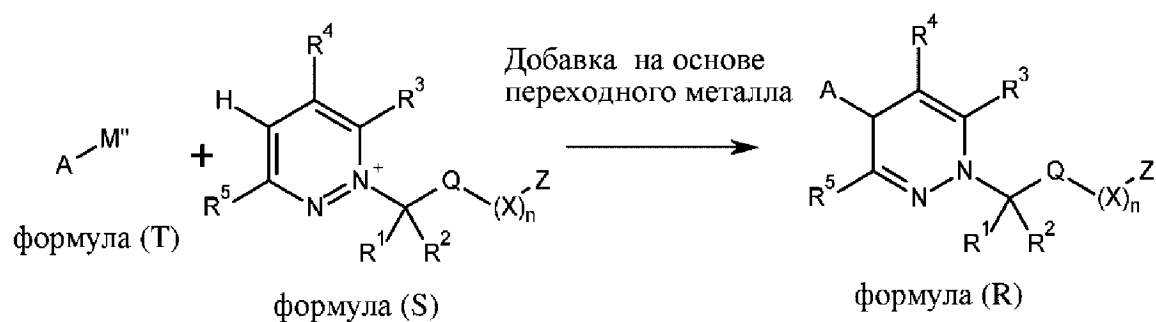
Схема реакции 8



10

Соединение формулы (R), где Q, Z, X, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и A определены для соединений формулы (I), может быть получено из соединения формулы (S), где Q, Z, X, n, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ определены для соединений формулы (I), где и
 15 металлоорганического соединения формулы (T), где M'' включает без ограничения магниорганические, литийорганические, медьорганические и цинкорганические реагенты, в подходящем растворителе при подходящей температуре необязательно в присутствии дополнительной добавки на основе переходного металла, как указано на схеме реакции 9. Иллюстративные условия включают обработку соединения формулы
 20 (S) реактивом Гриньяра формулы (T) в присутствии 0,05-100 мол. % йодида меди в растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре от -78°C до 100°C. Металлоорганические соединения формулы (T) известны в литературе или могут быть получены посредством известных из литературы способов. Соединения формулы (S) могут быть получены посредством реакций, аналогичных реакциям для получения
 25 соединений формулы (I) из соединения формулы (XX).

Схема реакции 9



Биарилпиридазины формулы (X) известны в литературе или могут быть получены с применением известных из литературы способов. Иллюстративные

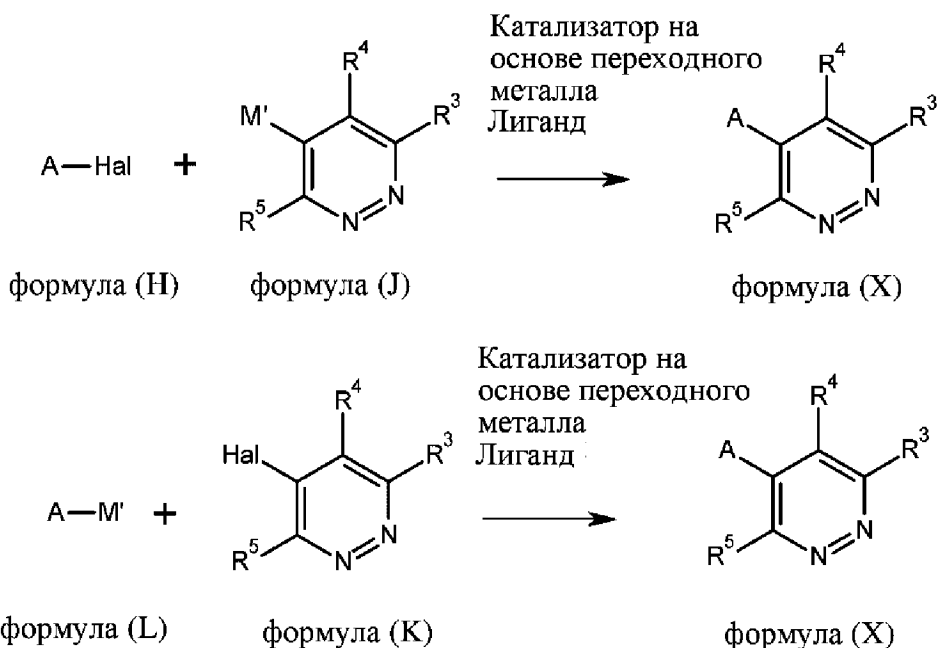
5 способы включают без ограничения реакцию кросс-сочетания, в которой используют переходные металлы, соединений формулы (H) и формулы (J) или альтернативно соединений формулы (K) и формулы (L), где в соединениях формулы (J) и формулы (L) M' представляет собой любое из органостаннана, органобороновой кислоты или сложного эфира, органотрифторбората, магнийорганического соединения,

10 медьорганического соединения или цинкорганического соединения, как указано на схеме реакции 10. Hal определен как галоген или псевдогалоген, например трифлат, мезилат и тозилат. Такие реакции кросс-сочетания включают реакции Стилле (например, Sauer, J.; Heldmann, D. K. Tetrahedron, 1998, 4297), Сузуки-Мияуры (например, Luebbers, T.; Flohr, A.; Jolidon, S.; David-Pierson, P.; Jacobsen, H.; Ozmen, L.;

15 Baumann, K. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 6554), Негиши (например, Imahori, T.; Suzawa, K.; Kondo, Y. Heterocycles, 2008, 1057) и Кумада (например, Heravi, M. M.; Hajiabbasi, P. Monatsh. Chem., 2012, 1575). Компоненты для реакции сочетания могут быть выбраны на основании конкретной реакции кросс-сочетания и целевого продукта. Катализаторы на основе переходных металлов, лиганды, основания, растворители и

20 значения температуры могут быть выбраны на основании необходимого кросс-сочетания и известны в литературе. Соединения формулы (H), формулы (K) и формулы (L) известны в литературе или могут быть получены посредством известных из литературы способов.

25 Схема реакции 10



Соединение формулы (J), где M' представляет собой любое из органостаннана, органобороновой кислоты или сложного эфира, органотрифторбората, магнийорганического соединения, медьорганического соединения или цинкорганического соединения, может быть получено из соединения формулы (XX), где R³, R⁴ и R⁵ определены для соединений формулы (I), путем металлирования, как

5 указано на схеме реакции 11. Аналогичные реакции известны в литературе (например, Ramphal et al, WO2015/153683, Unsinn et al., Organic Letters, 15(5), 1128-1131; 2013, Sadler et al., Organic & Biomolecular Chemistry, 12(37), 7318-7327; 2014. Альтернативно

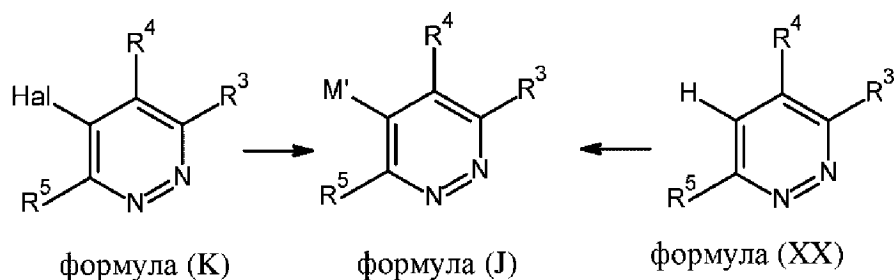
10 металлоорганическое соединение формулы (J) может быть получено из соединений формулы (K), где R³, R⁴, R⁵ определены для соединений формулы (I), и Hal определен как галоген или псевдогалоген, например, трифлат, мезилат и тозилат, как описано на схеме 11. Иллюстративные условия получения соединения формулы (J), где M'

15 представляет собой органостаннан, включают обработку соединения формулы (K) комплексом лития с трибутилоловом в соответствующем растворителе при соответствующей температуре (например, см. WO 2010/038465). Иллюстративные условия получения соединения формулы (J), где M' представляет собой органобороновую кислоту или сложный эфир, включают обработку соединения

20 формулы (K) с помощью бис(пинаколато)дибора в присутствии соответствующего катализатора на основе переходного металла, соответствующего лиганда, соответствующего основания в соответствующем растворителе при соответствующей

температуре (например, KR 2015135626). Соединения формулы (K) и формулы (XX) либо известны в литературе, либо могут быть получены посредством известных способов.

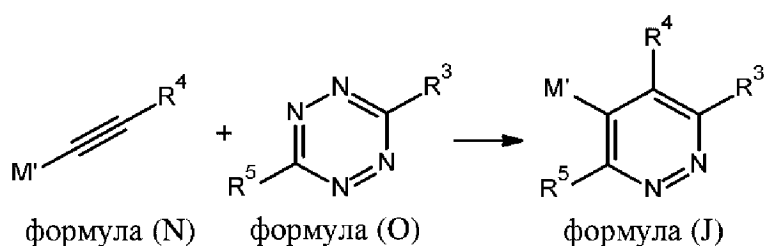
5 Схема реакции 11



В другом подходе металлоорганическое соединение формулы (J), в котором M' представляет собой либо органостаннан, либо органобороновую кислоту или сложный эфир, может быть получено из соединения формулы (N) и соединения формулы (O), где R³, R⁴ и R⁵ определены для соединений формулы (I), как указано на схеме реакции 12. Примеры такой реакции известны в литературе, например, Helm et al., Org. and Biomed. Chem., 2006, 4 (23), 4278, Sauer et al., Eur. J. Org. Chem., 1998, 12, 2885 и Helm, M. D.; Moore, J. E.; Plant, A.; Harrity, J. P. A., Angew. Chem. Int. Ed., 2005, 3889.

Соединения формулы (N) и формулы (O) известны в литературе.

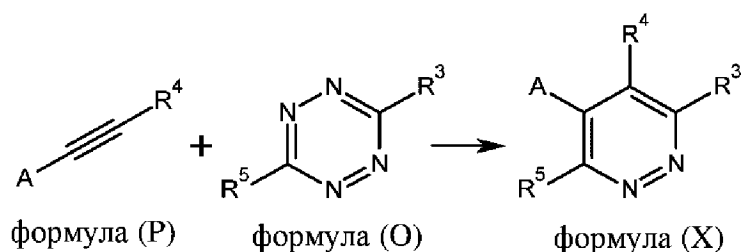
Схема реакции 12



Соединения формулы (X), где R³, R⁴, R⁵ и A определены ранее, может быть получено из соединений формулы (P) и формулы (O) в соответствующем растворителе при соответствующей температуре, как указано на схеме реакции 13. Примеры такой реакции известны в литературе, например, Sauer et al., Eur. J. Org. Chem., 1998, 12, 2885.

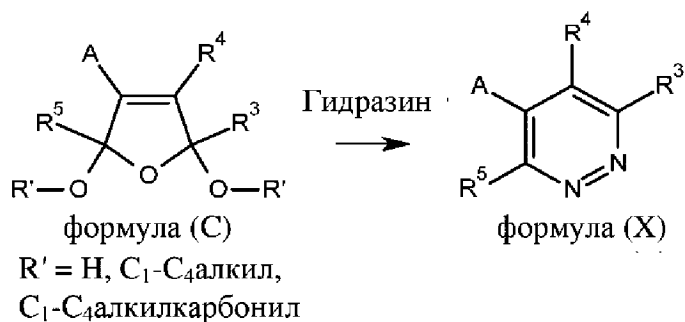
Соединения формулы (P) известны в литературе или могут быть получены посредством осуществления известных способов.

Схема реакции 13



В дополнительном подходе соединение формулы (X), где R^3 , R^4 , R^5 и A определены для соединений формулы (I), может быть получено из соединений формулы (C) и гидразина в соответствующем растворителе при соответствующей температуре, как указано на схеме реакции 14. Также необязательно данная реакция может быть осуществлена в присутствии кислоты, например водного раствора серной кислоты или водного раствора хлористоводородной кислоты. Аналогичные реакции известны в литературе (например, DE 102005029094 и Chen, B.; Bohnert, T.; Zhou, X.; Dedon, P. C. Chem. Res. Toxicol., 2004, 1406). Соединения формулы (C) могут быть получены, как указано ранее.

Схема реакции 14



Соединения формулы (I) могут использоваться в качестве предуборочных десикантов в немодифицированной форме, но обычно их составляют в композиции различными способами с применением вспомогательных веществ для составления, таких как носители, растворители и поверхностно-активные вещества. Составы могут находиться в различных физических формах, например, в форме распыляемых

порошков, гелей, смачиваемых порошков, диспергируемых в воде гранул, диспергируемых в воде таблеток, шипучих драже, эмульгируемых концентратов, концентратов микроэмульсий, эмульсий типа "масло в воде", масляных текучих составов, водных дисперсий, масляных дисперсий, суспензий, капсульных суспензий, эмульгируемых гранул, растворимых жидкостей, водорастворимых концентратов (с водой или смешиваемым с водой органическим растворителем в качестве носителя), пропитанных полимерных пленок или в других формах, известных, например, из Manual on Development and Use of FAO and WHO Specifications for Pesticides, United Nations, First Edition, Second Revision (2010). Для водорастворимых соединений являются предпочтительными растворимые жидкости, водорастворимые концентраты или растворимые в воде гранулы. Такие составы можно либо применять непосредственно, либо разбавлять перед применением. Разбавления можно осуществлять, например, с помощью воды, жидких удобрений, питательных микроэлементов, биологических организмов, масла или растворителей.

Составы можно получать, например, путем смешивания активного ингредиента со вспомогательными веществами для составления с получением композиций в форме тонкодисперсных твердых веществ, гранул, растворов, дисперсий или эмульсий. Активные ингредиенты также можно составлять с другими вспомогательными веществами, например, тонкодисперсными твердыми веществами, минеральными маслами, маслами растительного или животного происхождения, модифицированными маслами растительного или животного происхождения, органическими растворителями, водой, поверхностно-активными веществами или их комбинациями.

Активные ингредиенты также могут содержаться в очень мелких микрокапсулах. Микрокапсулы содержат активные ингредиенты в пористом носителе. Это обеспечивает возможность высвобождения активных ингредиентов в окружающую среду в регулируемых количествах (например, медленного высвобождения). Микрокапсулы обычно имеют диаметр от 0,1 до 500 микрон. Они содержат активные ингредиенты в количестве от приблизительно 25 до 95% по весу от веса капсулы. Активные ингредиенты могут находиться в форме монолитного твердого вещества, в форме мелких частиц в твердой или жидкой дисперсии или в форме подходящего раствора. Инкапсулирующие мембраны могут содержать, например, природные и синтетические каучуки, целлюлозу, сополимеры стирола и бутадиена, полиакрилонитрил, полиакрилат, сложные полиэфиры, полиамиды, полимочевины, полиуретан или химически модифицированные полимеры и ксантаты крахмала или

другие полимеры, которые известны специалисту в данной области техники. Альтернативно могут быть образованы очень мелкие микрокапсулы, в которых активный ингредиент содержится в форме тонкодисперсных частиц в твердой матрице основного вещества, однако микрокапсулы сами по себе не являются инкапсулированными.

Вспомогательные вещества для составления, которые являются подходящими для получения композиций, используемых в настоящем изобретении, известны *per se*. В качестве жидких носителей можно применять воду, толуол, ксилол, петролейный эфир, растительные масла, ацетон, метилэтилкетон, циклогексанон, ангидриды кислот, ацетонитрил, ацетофенон, амилацетат, 2-бутанон, бутиленкарбонат, хлорбензол, циклогексан, циклогексанол, алкиловые сложные эфиры уксусной кислоты, диацетоновый спирт, 1,2-дихлорпропан, диэтаноламин, п-диэтилбензол, диэтиленгликоль, абиеат диэтиленгликоля, бутиловый простой эфир диэтиленгликоля, этиловый простой эфир диэтиленгликоля, метиловый простой эфир диэтиленгликоля, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, 1,4-диоксан, дипропиленгликоль, метиловый эфир дипропиленгликоля, дибензоат дипропиленгликоля, дипрокситол, алкилпирролидон, этилацетат, 2-этилгексанол, этиленкарбонат, 1,1,1-трихлорэтан, 2-гептанон, альфа-пинен, d-лимонен, этиллактат, этиленгликоль, бутиловый простой эфир этиленгликоля, метиловый простой эфир этиленгликоля, гамма-бутиролактон, глицерин, ацетат глицерина, диацетат глицерина, триацетат глицерина, гексадекан, гексиленгликоль, изоамилацетат, изоборнилацетат, изооктан, изофорон, изопропилбензол, изопропилмиристат, молочную кислоту, лауриламин, мезитилоксид, метоксипропанол, метил-изоамилкетон, метил-изобутилкетон, метиллаурат, метилоктаноат, метилолеат, метиленхлорид, м-ксилол, *n*-гексан, *n*-октиламин, октадекановую кислоту, октиламинацетат, олеиновую кислоту, олеиламин, о-ксилол, фенол, полиэтиленгликоль, пропионовую кислоту, пропиллактат, пропиленкарбонат, пропиленгликоль, метиловый эфир пропиленгликоля, п-ксилол, толуол, триэтилфосфат, триэтиленгликоль, ксилолсульфоновую кислоту, парафин, минеральное масло, трихлорэтилен, перхлорэтилен, этилацетат, амилацетат, бутилацетат, метиловый простой эфир пропиленгликоля, метиловый простой эфир диэтиленгликоля, метанол, этанол, изопропанол и высокомолекулярные спирты, такие как амиловый спирт, тетрагидрофурфуриловый спирт, гексанол, октанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин, *N*-метил-2-пирролидон и т. п.

Подходящими твердыми носителями являются, например, тальк, диоксид титана, пирофиллитовая глина, диоксид кремния, аттапульгитовая глина, кизельгур, известняк, карбонат кальция, бентонит, кальциевый монтмориллонит, шелуха семян хлопчатника, пшеничная мука, соевая мука, пемза, древесная мука, измельченная скорлупа грецких орехов, лигнин и подобные вещества.

Большое количество поверхностно-активных веществ можно успешно использовать как в твердых, так и в жидких составах, особенно в тех составах, которые можно разбавлять носителем перед применением. Поверхностно-активные вещества могут быть анионными, катионными, неионогенными или полимерными, и их можно применять в качестве эмульгаторов, смачивающих средств или суспендирующих средств или для других целей. Типичные поверхностно-активные вещества включают, например, соли алкилсульфатов, такие как лаурилсульфат диэтаноламмония; соли алкиларилсульфонатов, такие как додецилбензолсульфонат кальция; продукты присоединения алкилфенола/алкиленоксида, такие как этилоксилат нонилфенола; продукты присоединения спирта/алкиленоксида, такие как этоксилат тридецилового спирта; мыла, такие как стеарат натрия; соли алкилнафталинсульфонатов, такие как дибутилнафталинсульфонат натрия; диалкиловые сложные эфиры сульфосукцинатных солей, такие как ди(2-этилгексил)сульфосукцинат натрия; сложные эфиры сорбита, такие как сорбитолеат; четвертичные амины, такие как хлорид лаурилтриметиламмония, полиэтиленгликолевые сложные эфиры жирных кислот, такие как стеарат полиэтиленгликоля; блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида и соли моно- и диалкилфосфатных сложных эфиров; а также дополнительные вещества, описанные, например, в McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual, MC Publishing Corp., Ridgewood New Jersey (1981).

Дополнительные вспомогательные вещества, которые можно использовать в составах, включают ингибиторы кристаллизации, модификаторы вязкости, суспендирующие средства, красители, антиоксиданты, вспенивающие средства, поглотители света, вспомогательные средства для смешивания, противовспениватели, комплексообразующие средства, нейтрализующие или pH-модифицирующие вещества и буферы, ингибиторы коррозии, отдушки, смачивающие средства, усилители поглощения, питательные микроэлементы, пластификаторы, вещества, способствующие скольжению, смазывающие вещества, диспергирующие вещества, загустители, антифризы, микробициды, а также жидкие и твердые удобрения.

Композиции, используемые в настоящем изобретении, могут включать добавку, содержащую масло растительного или животного происхождения, минеральное масло, сложные алкиловые эфиры таких масел или смеси таких масел и производные масел. Количество масляной добавки в композиции, используемой в настоящем изобретении, обычно составляет от 0,01 до 10% в пересчете на смесь, подлежащую применению. Например, масляную добавку можно вносить в резервуар опрыскивателя в требуемой концентрации после получения смеси для опрыскивания. Предпочтительные масляные добавки включают минеральные масла или масло растительного происхождения, например, рапсовое масло, оливковое масло или подсолнечное масло, эмульгированное растительное масло, алкиловые сложные эфиры масел растительного происхождения, например метиловые производные, или масло животного происхождения, такое как рыбий жир или говяжий жир. Предпочтительные масляные добавки включают алкиловые сложные эфиры C₈-C₂₂-жирных кислот, особенно метильные производные C₁₂-C₁₈-жирных кислот, например, метиловые сложные эфиры лауриновой кислоты, пальмитиновой кислоты и олеиновой кислоты (метиллаурат, метилпальмитат и метилолеат соответственно). Многие производные масел известны из Compendium of Herbicide Adjuvants, 10th Edition, Southern Illinois University, 2010.

Гербицидные композиции, как правило, содержат от 0,1 до 99% по весу, в частности от 0,1 до 95% по весу соединений формулы (I) и от 1 до 99,9% по весу вспомогательного вещества для составления, которое предпочтительно включает от 0 до 25% по весу поверхностно-активного вещества. Композиции, как правило, содержат от 0,1 до 99% по весу, в частности, от 0,1 до 95%, по весу соединений формулы (I) и от 1 до 99,9% по весу вспомогательного средства для составления, которое предпочтительно включает от 0 до 25% по весу поверхностно-активного вещества. Поскольку коммерческие продукты предпочтительно могут быть составлены в виде концентратов, то конечный потребитель обычно будет использовать разбавленные составы.

Нормы применения варьируются в широких пределах и зависят от свойств почвы, способа применения, культурного растения, вредителя, подлежащего контролю, преобладающих климатических условий и других факторов, определяемых способом применения, временем применения и целевой сельскохозяйственной культурой. В качестве общего руководства, соединения можно применять в норме от 1 до 2000 л/га, в частности, от 10 до 1000 л/га.

Предпочтительные составы могут характеризоваться следующими композициями (вес. %).

Эмульгируемые концентраты:

- 5 активный ингредиент: 1-95%, предпочтительно 60-90%;
поверхностно-активное вещество: 1-30%, предпочтительно 5-20%;
жидкий носитель: 1-80%, предпочтительно 1-35%.

Пылевидные препараты:

- 10 активный ингредиент: 0,1-10%, предпочтительно 0,1-5%;
твердый носитель: 99,9-90%, предпочтительно 99,9-99%.

Суспензионные концентраты:

- активный ингредиент: 5-75%, предпочтительно 10-50%;
15 вода: 94-24%, предпочтительно 88-30%;
поверхностно-активное вещество: 1-40%, предпочтительно 2-30%.

Смачиваемые порошки:

- активный ингредиент: 0,5-90%, предпочтительно 1-80%;
20 поверхностно-активное вещество: 0,5-20%, предпочтительно 1-15%;
твердый носитель: 5-95%, предпочтительно 15-90%.

Гранулы:

- активный ингредиент: 0,1-30%, предпочтительно 0,1-15%;
25 твердый носитель: 99,5-70%, предпочтительно 97-85%.

Композиция, используемая в настоящем изобретении, может дополнительно содержать по меньшей мере один дополнительный пестицид. Например, соединения, используемые в настоящем изобретении, также можно применять в комбинации с другими гербицидами или регуляторами роста растений. В предпочтительном варианте осуществления дополнительным пестицидом является гербицид.

Таким образом, соединения формулы (I) могут использоваться в комбинации с одним или несколькими другими гербицидами для обеспечения различных гербицидных смесей. Конкретные примеры таких смесей включают (где "I"

представляет собой соединение формулы (I)): I + ацетохлор; I + ацифлуорфен (в том числе ацифлуорфен-натрий); I + аклонифен; I + алахлор; I + аллоксидим; I + аметрин; I + амикарбазон; I + амидосульфурон; I + аминокicloпирахлор ; I + аминоклопиралид; I + амитрол; I + асулам; I + атразин; I + бенсульфурон (в том числе бенсульфурон-метил); I + бентазон; I + бициклопирон; I + биланафос; I + бифенокс; I + биспирибак-натрий; I + бикслозон; I + бромацил; I + бромоксинил; I + бутахлор; I + бутафенацил; I + кафенстрол; I + карфентразон (в том числе карфентразон-этил); клорансулам (в том числе клорансулам-метил); I + хлоримурон (в том числе хлоримурон-этил); I + хлоротолурон; I + циносульфурон; I + хлорсульфурон; I + цинметилин; I + клацифос; I + клетодим; I + клодинафоп (в том числе клодинафоп-пропаргил); I + кломазон; I + клопиралид; I + циклопиранил; I + циклопириморат; I + циклосульфамурон; I + цигалофоп (в том числе цигалофоп-бутил); I + 2,4-D (в том числе соль холина и ее 2-этилгексиловый сложный эфир); I + 2,4-DB; I + даимурон; I + десмедифам; I + дикамба (в том числе ее соли с алюминием, аминопропилом, бис-аминопропилметилом, холином, дихлорпропом, дигликольамином, диметиламином, диметиламмонием, калием и натрием); I + диклофоп-метил; I + диклосулам; I + дифлуфеникан; I + дифензокват; I + дифлуфеникан; I + дифлуфензопир; I + диметахлор; I + диметенамид-Р; I + дикват дибромид; I + диурон; I + эспрокарб; I + эталфлуралин; I + этофумезат; I + феноксапроп (в том числе феноксапроп-Р-этил); I + феноксасульфен; I + фенквинотрион; I + фентразамид; I + флазасульфурон; I + флорасулам; I + флорпирауксифен; I + флуазифоп (в том числе флуазифоп-Р-бутил); I + флукарбазон (в том числе флукарбазон-натрий); I + флуфенацет; I + флуметралин; I + флуметсулам; I + флумиоксазин; I + флупирсульфурон (в том числе флупирсульфурон-метил-натрий); I + флуороксибир (в том числе флуороксибир-метил); I + флутиацет-метил; I + фомесафен; I + форамсульфурон; I + глюфосинат (в том числе его аммониевая соль); I + глифосат (в том числе его диаммониевые, изопропиламмониевые и калиевые соли); I + галауксифен (в том числе галауксифен-метил); I + галосульфурон-метил; I + галоксифоп (в том числе галоксифоп-метил); I + гексазинон; I + гидантоцидин; I + имазамокс; I + имазапик; I + имазапир; I + имазаквин; I + имазетапир; I + индазифлам; I + йодосульфурон (в том числе йодосульфурон-метил-натрий); I + иофенсульфурон; I + иофенсульфурон-натрий; I + иоксинил; I + ипфенкарбазон; I + изопротурон; I + изоксабен; I + изоксафлютол; I + лактофен; I + ланкотрион; I + линурон; I + МСРА; I + МСРВ; I + мекопроп-Р; I + мефенацет; I + мезосульфурон; I + мезосульфурон-метил; I + мезотрион; I + метамитрон; I + метазахлор; I + метиозолин; I + метобромурон; I +

- метолахлор; I + метосулам; I + метоксурон; I + метрибузин; I + метсульфурон; I + молинат; I + напропамид; I + никосульфурон; I + норфлуразон; I + ортосульфамурон; I + оксадиаргил; I + оксадиазон; I + оксасульфурон; I + оксифлуорфен; I + паракват дихлорид; I + пендиметалин; I + пеноксулам; I + фенмедифам; I + пихлорам; I +
- 5 пиколинафен; I + пиноксаден; I + претилахлор; I + примисульфурон-метил; I + продиамин; I + прометрин; I + пропахлор; I + пропанил; I + пропаквизафоп; I + профам; I + пропиписульфурон; I + пропизамид; I + просульфокарб; I + просульфурон; I + пираклонил; I + пирафлуфен (в том числе пирафлуфен-этил); I + пирасульфотол; I + пиразолинат; I + пиразосульфурон-этил; I + пирибензоксим; I + пиридат; I +
- 10 пирифталид; I + пиримисульфам; I + пиритиобак-натрий; I + пироксасульфам; I + пироксулам; I + квинклолак; I + квинмерак; I + квизалофоп (в том числе квизалофоп-Р-этил и квизалофоп-Р-тефурил); I + римсульфурон; I + сафлуфенацил; I + сетоксидим; I + симазин; I + S-метолахлор; I + сулькотрион; I + сульфентразон; I + сульфосульфурон; I + тебутиурон; I + тефурилтрион; I + темботрион; I + тербутилазин; I + тербутрин; I +
- 15 тиенкарбазон; I + тифенсульфурон; I + тиафенацил; I + толпиралат; I + топрамезон; I + тралкоксидим; I + триафамон; I + триаллат; I + триасульфурон; I + трибенурон (в том числе трибенурон-метил); I + трихлопир; I + трифлорисульфурон (в том числе трифлорисульфурон-натрий); I + трифлудимоксазин; I + трифлуралин; I + трифлусульфурон; I + тритосульфурон; I + 4-гидрокси-1-метокси-5-метил-3-[4-
- 20 (трифторметил)-2-пиридил]имидазолидин-2-он; I + 4-гидрокси-1,5-диметил-3-[4-(трифторметил)-2-пиридил]имидазолидин-2-он; I + 5-этокси-4-гидрокси-1-метил-3-[4-(трифторметил)-2-пиридил]имидазолидин-2-он; I + 4-гидрокси-1-метил-3-[4-(трифторметил)-2-пиридил]имидазолидин-2-он; I + 4-гидрокси-1,5-диметил-3-[1-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]имидазолидин-2-он; I + (4R)1-(5-трет-бутилизоксазол-3-
- 25 ил)-4-этокси-5-гидрокси-3-метилимидазолидин-2-он; I + 3-[2-(3,4-диметоксифенил)-6-метил-3-оксопиридазин-4-карбонил]бицикло[3.2.1]октан-2,4-дион; I + 2-[2-(3,4-диметоксифенил)-6-метил-3-оксопиридазин-4-карбонил]-5-метилциклогексан-1,3-дион; I + 2-[2-(3,4-диметоксифенил)-6-метил-3-оксопиридазин-4-карбонил]циклогексан-1,3-дион; I + 2-[2-(3,4-диметоксифенил)-6-метил-3-оксопиридазин-4-карбонил]-5,5-
- 30 диметилциклогексан-1,3-дион; I + 6-[2-(3,4-диметоксифенил)-6-метил-3-оксопиридазин-4-карбонил]-2,2,4,4-тетраметилциклогексан-1,3,5-трион; I + 2-[2-(3,4-диметоксифенил)-6-метил-3-оксопиридазин-4-карбонил]-5-этилциклогексан-1,3-дион; I + 2-[2-(3,4-диметоксифенил)-6-метил-3-оксопиридазин-4-карбонил]-4,4,6,6-тетраметилциклогексан-1,3-дион; I + 2-[6-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-

оксопиридазин-4-карбонил]-5-метилциклогексан-1,3-дион; I + 3-[6-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-оксопиридазин-4-карбонил]бицикло[3.2.1]октан-2,4-дион; I + 2-[6-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-оксопиридазин-4-карбонил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион; I + 6-[6-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-оксопиридазин-4-карбонил]-2,2,4,4-тетраметилциклогексан-1,3,5-трион; I + 2-[6-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-оксопиридазин-4-карбонил]циклогексан-1,3-дион; I + 4-[2-(3,4-диметоксифенил)-6-метил-3-оксопиридазин-4-карбонил]-2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-3,5-дион и I + 4-[6-циклопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-оксопиридазин-4-карбонил]-2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-3,5-дион.

10 Компоненты, смешиваемые с соединением формулы (I), также могут находиться в форме сложных эфиров или солей, как упоминается, например, в The Pesticide Manual, Fourteenth Edition, British Crop Protection Council, 2006.

Соотношение в смеси соединения формулы (I) и смешиваемого компонента предпочтительно составляет от 1: 100 до 1000:1.

15 Смеси преимущественно можно применять в упомянутых выше составах (в случае чего "активный ингредиент" относится к соответствующей смеси соединения формулы (I) со смешиваемым компонентом).

Предуборочная десикация представляет собой хорошо известный способ или способ, применяемый для десикации листьев сельскохозяйственных культур без
20 значительного повреждения самой сельскохозяйственной культуры. Десикация означает, что зеленые части культурных растений отмирают и засыхают. Это способствует сбору урожая путем снижения объема листьев на культурных растениях и, кроме того, может уничтожать сорняки, которые также могут препятствовать эффективному сбору урожая и создавать нагрузку на машинное оборудование для
25 сбора урожая.

Сообщалось о дополнительных преимуществах десикации, заключающихся в том, что она корректирует неравномерный рост сельскохозяйственных культур, который является проблемой в северном климате во время дождливого лета или при ненадлежащем контроле сорняков. Может быть достигнуто более равномерное
30 созревание, и сбор урожая может быть проведен раньше; при этом производится контроль сорняков для будущих сельскохозяйственных культур; преждевременное созревание позволяет осуществлять более ранний пересев.

Соответственно, специалисту в данной области техники будет понятно, что выбор времени для проведения предуборочной десикации, таким образом, обычно

отличается от таковой, где требуется только контроль сорняков. Таким образом, соединения и композиции, описанные в данном документе, применяют после того, как сельскохозяйственная культура полностью прорастет/полностью вырастет, и непосредственно перед сбором урожая (то есть в конце послевсходового периода, незадолго до сбора урожая, таким образом, чтобы могла произойти десикация, а затем после достижения эффекта десикации можно было собрать урожай сельскохозяйственных культур).

Нормы применения соединений формулы (I) могут изменяться в широких пределах и зависеть от характера почвы, культурного растения, преобладающих климатических условий и других факторов, определяемых способом применения, временем применения и целевой сельскохозяйственной культурой. Соединения формулы (I), как правило, применяют при норме от 10 до 2000 г/га, в частности от 50 до 1000 г/га.

Применение обычно осуществляют посредством распыления композиции, как правило, с помощью установленного на тракторе опрыскивателя для больших площадей, но также можно применять и другие способы, такие как опыление (для порошков), капельный полив или орошение.

Способ является пригодным для множества сельскохозяйственных культур. Примерами подходящих сельскохозяйственных культур, в которых используется десикация, являются пшеница, овес, ячмень, рапс (канола), виды фасоли, виды нута, виды чечевицы, виды кормовых бобов, виды полевого гороха, виды картофеля, соя, виды подсолнечника и хлопчатник, в особенности соя, рапс, подсолнечник, хлопчатник и картофель.

Следует понимать, что сельскохозяйственные культуры также включают те сельскохозяйственные культуры, которым придали выносливость к гербицидам или классам гербицидов (например, ALS-, GS-, EPSPS-, PPO-, ACCаза- и HPPD-ингибиторы) с помощью традиционных способов селекции или с помощью генетической инженерии. Примером сельскохозяйственной культуры, которой придали выносливость к имидазолинонам, например, имазамоксу, с помощью традиционных способов селекции, является сурепица (канола) Clearfield®. Примеры сельскохозяйственных культур, которым придали выносливость к гербицидам с помощью способов генной инженерии, включают, например, устойчивые к глифосату и глюфосинату сорта маиса, коммерчески доступные под товарными знаками RoundupReady® и LibertyLink®.

Под сельскохозяйственными культурами также следует понимать те, которым с помощью способов генетической инженерии была придана устойчивость к вредным насекомым, например, Bt-маис (устойчивый к мотыльку кукурузному), Bt-хлопчатник (устойчивый к долгоносику хлопковому), а также разновидности Bt-картофеля (устойчивые к колорадскому жуку). Примерами Bt-маиса являются гибриды маиса Bt 176 NK® (Syngenta Seeds). Токсин Bt представляет собой белок, который в природе образуют почвенные бактерии *Bacillus thuringiensis*. Примеры токсинов или трансгенных растений, способных синтезировать такие токсины, описаны в EP-A-451878, EP-A-374753, WO 93/07278, WO 95/34656, WO 03/052073 и EP-A-427529.

10 Примерами трансгенных растений, содержащих один или несколько генов, кодирующих устойчивость к насекомым, и экспрессирующих один или несколько токсинов, являются KnockOut® (маис), Yield Gard® (маис), NuCOTIN33B® (хлопчатник), Bollgard® (хлопчатник), NewLeaf® (разновидности картофеля), NatureGard® и Protexcta®. Растительные культуры или их семенной материал могут

15 быть устойчивыми к гербицидам и в то же время устойчивыми к поеданию насекомыми (трансгенные объекты с "пакетированными" генами). Например, семя может обладать способностью экспрессировать инсектицидный белок Cry3, в то же время будучи выносливым к глифосату.

Также следует понимать, что сельскохозяйственные культуры включают те,

20 которые получены традиционными способами селекции или генетической инженерии и обладают так называемыми привнесенными признаками (например, улучшенной стабильностью при хранении, более высокой питательной ценностью и улучшенным вкусом).

Соединения формулы (I) и композиции на их основе, как правило, можно

25 применять для контроля большого разнообразия однодольных и двудольных видов сорняков. Примеры однодольных видов, которые обычно можно контролировать, включают *Alopecurus myosuroides*, *Avena fatua*, *Brachiaria plantaginea*, *Bromus tectorum*, *Cyperus esculentus*, *Digitaria sanguinalis*, *Echinochloa crus-galli*, *Lolium perenne*, *Lolium multiflorum*, *Panicum miliaceum*, *Poa annua*, *Setaria viridis*, *Setaria faberi* и *Sorghum*

30 *bicolor*. Примеры двудольных видов, которые можно контролировать, включают *Abutilon theophrasti*, *Amaranthus retroflexus*, *Bidens pilosa*, *Chenopodium album*, *Euphorbia heterophylla*, *Galium aparine*, *Ipomoea hederacea*, *Kochia scoparia*, *Polygonum*

convolvulus, Sida spinosa, Sinapis arvensis, Solanum nigrum, Stellaria media, Veronica persica u Xanthium strumarium.

Различные аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения далее будут более подробно проиллюстрированы с помощью примера. Следует понимать, что можно осуществлять модификацию некоторых подробностей без отступления от объема настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры служат для иллюстрации, но не для ограничения настоящего изобретения.

10 Примеры составов

Смачиваемые порошки	a)	b)	c)
Активные ингредиенты	25 %	50 %	75 %
Лигносульфонат натрия	5 %	5 %	-
Лаурилсульфат натрия	3 %	-	5 %
Диизобутилнафталинсульфонат натрия	-	6 %	10 %
Феноловый эфир полиэтиленгликоля	-	2 %	-
(7-8 моль этиленоксида)			
Высокодисперсная кремниевая кислота	5 %	10 %	10 %
Каолин	62 %	27 %	-

Комбинацию тщательно смешивают со вспомогательными веществами и смесь тщательно измельчают в подходящей мельнице с получением смачиваемых порошков, которые можно разбавлять водой с получением суспензии с необходимой концентрацией.

15

Эмульгируемый концентрат

Активные ингредиенты	10 %
Октилфеноловый эфир полиэтиленгликоля	3 %
(4-5 моль этиленоксида)	
Додецилбензолсульфонат кальция	3 %
Полигликолевый эфир касторового масла (35 моль этиленоксида)	4 %
Циклогексанон	30 %
Смесь ксилолов	50 %

Из этого концентрата путем разбавления водой можно получить эмульсии любого необходимого разбавления, которые можно применять для защиты растений.

Пылевидные препараты	a)	b)	c)
Активные ингредиенты	5 %	6 %	4 %
Тальк	95 %	-	-
Каолин	-	94 %	-
Минеральный наполнитель	-	-	96 %

- 5 Готовые к применению пылевидные препараты получают путем смешивания комбинации с носителем и измельчения смеси в подходящей мельнице.

Экструдированные гранулы

Активные ингредиенты	15 %
Лигносульфат натрия	2 %
Карбоксиметилцеллюлоза	1 %
Каолин	82 %

Комбинацию смешивают и измельчают со вспомогательными веществами и смесь увлажняют водой. Смесь экструдировать и затем высушивают в потоке воздуха.

Покрытые оболочкой гранулы

Активные ингредиенты	8 %
Полиэтиленгликоль (молекулярная масса 200)	3 %
Каолин	89 %

10

Тонкоизмельченную комбинацию в перемешивающем устройстве равномерно наносят на увлажненный полиэтиленгликолем каолин. Таким способом получают непылевидные покрытые оболочкой гранулы.

15 Суспензионный концентрат

Активные ингредиенты	40 %
Пропиленгликоль	10 %

Полиэтиленгликолевый эфир нонилфенола (15 моль этиленоксида)	6 %
Лигносульфонат натрия	10 %
Карбоксиметилцеллюлоза	1 %
Силиконовое масло (в виде 75% эмульсии в воде)	1 %
Вода	32 %

Тонкоизмельченную комбинацию тщательно смешивают со вспомогательными веществами с получением суспензионного концентрата, из которого путем разбавления водой можно получать суспензии любого требуемого разбавления.

5 Капсульная суспензия медленного высвобождения

Смешивают 28 частей комбинации с 2 частями ароматического растворителя и 7 частями смеси толуолдиизоцианат/полиметиленаполифенил-изоцианат (8:1). Эту смесь эмульгируют в смеси 1,2 части поливинилового спирта, 0,05 части пеногасителя и 51,6 части воды до получения частиц необходимого размера. К этой эмульсии добавляют смесь 2,8 части 1,6-диаминогексана в 5,3 части воды. Смесь перемешивают до завершения реакции полимеризации.

Полученную капсульную суспензию стабилизируют путем добавления 0,25 части загустителя и 3 частей диспергирующего средства. Состав капсульной суспензии содержит 28% активных ингредиентов. Средний диаметр капсул составляет 8-15 микрон.

Полученный состав применяют в виде водной суспензии в отношении семян в устройстве, подходящем для этой цели.

Перечень сокращений

20

Woc	= <i>трет</i> -бутилоксикарбонил
br	= широкий
CDCl ₃	= хлороформ-d
CD ₃ OD	= метанол-d
°C	= градусы Цельсия
D ₂ O	= вода-d
DCM	= дихлорметан
d	= дублет

25

	dd	= дублет дублетов
	dt	= дублет триплетов
	DMSO	= диметилсульфоксид
	EtOAc	= этилацетат
5	ч.	= час(часы)
	HCl	= хлористоводородная кислота
	HPLC	= высокоэффективная жидкостная хроматография (описание устройства и способов, применяемых для HPLC, приведены ниже)
	m	= мультиплет
10	M	= молярность
	мин.	= минуты
	МГц	= мегагерц
	мл	= миллилитр
	т. пл.	= точка плавления
15	ppm	= частей на миллион
	q	= квартет
	quin	= квинтет
	к. т.	= комнатная температура
	s	= синглет
20	t	= триплет
	THF	= тетрагидрофуран
	LC/MS	= жидкостная хроматография с масс-спектрометрией

Способ препаративной HPLC с обращенной фазой

- 25 Соединения очищали с помощью массонаправленной препаративной HPLC с применением ES+/ES- на системе Waters FractionLynx Autopurification, содержащей дозатор/сборник 2767 с градиентным насосом 2545, двумя изократическими насосами 515, SFO, фотодиодную матрицу 2998 (диапазон длин волн (нм): 210-400), ELSD 2424 и масс-спектрометр QDa. Применяли защитную колонку Waters Atlantis T3, 5 микрон
- 30 19 x 10 мм, с препаративной колонкой Waters Atlantis T3 OBD, 5 микрон 30x100 мм.

Способ ионизации: положительное и отрицательное электрораспыление: напряжение на конусе (В) 20,00, температура источника (°C) 120, скорость потока газа в конусе (л/ч.) 50

Диапазон масс (Да): положительный 100-800, отрицательный 115-800.

Препаративную HPLC проводили с применением времени хроматографирования 11,4 минуты (без применения разбавления в колонке, с обходом селектором колонки) в соответствии со следующей таблицей градиентов.

5

Время (минуты)	Растворитель А (%)	Растворитель В (%)	Скорость потока (мл/мин.)
0,00	100	0	35
2,00	100	0	35
2,01	100	0	35
7,0	90	10	35
7,3	0	100	35
9,2	0	100	35
9,8	99	1	35
11,35	99	1	35
11,40	99	1	35

насос 515, 0 мл/мин., ацетонитрил (ACD)

насос 515, 1 мл/мин., 90% метанола/10% воды, (подкачивающий насос)

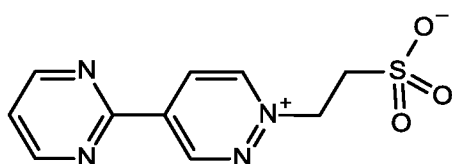
Растворитель А: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой

10 Растворитель В: ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислотой

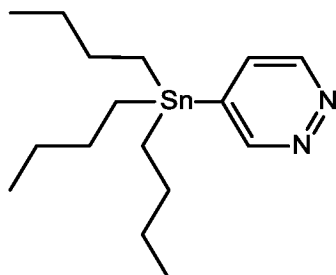
Примеры получения

Пример 1. Получение 2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната

15 A1



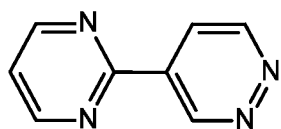
Стадия 1. Получение трибутил(пиридазин-4-ил)станнана



К раствору диизопропиламида лития (1 М раствор в тетрагидрофуране, 125 мл) при –78°C в атмосфере азота по каплям добавляли раствор пиридазина (10 г) и хлорида три-
 н-бутилолова (44,6 г) в THF (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при –78°C в
 течение 1 часа. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и гасили
 насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали
 этилацетатом (3×150 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия,
 концентрировали и очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния с
 элюированием с помощью 30% этилацетата в гексанах с получением
 трибутил(пиридазин-4-ил)станнана в виде бледно-коричневой жидкости.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 9,17 (t, 1H) 9,02 (dd, 1H) 7,54 (dd, 1H) 1,57-1,49 (m, 6H) 1,37-
 1,29 (m, 6H) 1,19-1,13 (m, 6H) 0,92-0,86 (m, 9H).

Стадия 2. Получение 2-пиридазин-4-илпиримидина



Раствор 2-бромпиримидина (2,50 г) и трибутил(пиридазин-4-ил)станнана (5,80 г) в
 тетрагидрофуране (25 мл) дегазировали аргоном в течение 20 мин.
 Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (1,80 г) добавляли к реакционной смеси при
 комнатной температуре и затем подвергали облучению в микроволновой печи при
 120°C в течение 30 минут. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали
 этилацетатом (100 мл). Органический слой концентрировали и очищали посредством
 хроматографии на диоксиде кремния с элюированием с помощью 80% этилацетата в
 гексанах с получением 2-пиридазин-4-илпиримидина в виде бежевого твердого
 вещества.

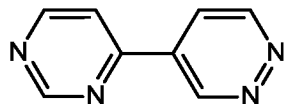
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 10,17 (dd, 1H) 9,39 (dd, 1H) 8,92 (d, 2H) 8,43 (dd, 1H) 7,39 (t,
 1H).

Стадия 3. Получение 2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната A1

Смесь 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,120 г) и 2-бромэтансульфоната натрия (0,196 г)
 перемешивали в воде (2,3 мл) при 100°C в течение 42 часов. Реакционную смесь
 концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с
 получением 2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната в виде бежевого
 твердого вещества.

^1H ЯМР (400МГц, D_2O) 10,19 (d, 1H) 9,84 (d, 1H) 9,20 (dd, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,27-5,18 (m, 2H) 3,71-3,63 (m, 2H).

Пример 2. Получение 4-пиридазин-4-илпиримидина



5

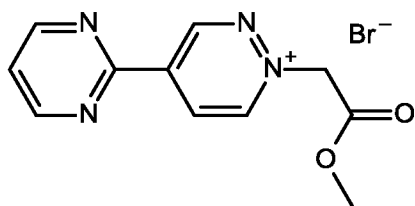
В сосуд для микроволновой обработки загружали трибутил(пиридазин-4-ил)станнан (0,387 г), 4-хлорпиримидин (0,100 г), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,101 г), фторид цезия (0,265 г), йодид меди (0,00665 г) и 1,4-диоксан (4,37 мл) и нагревали до 140°C в условиях облучения микроволнами в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния с элюированием градиентом от 0 до 70% ацетонитрила в дихлорметане с получением 4-пиридазин-4-илпиримидина в виде оранжевого твердого вещества.

10

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 9,90-9,83 (m, 1H) 9,41 (dd, 2H) 8,97 (d, 1H) 8,21-8,13 (m, 1H) 7,89 (dd, 1H).

15

Пример 3. Получение метил-2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)ацетата бромиды А2

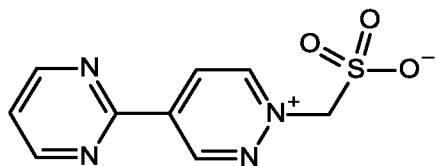


Метилбромацетат (0,755 г) добавляли по каплям к раствору 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,505 г) в ацетоне (6,4 мл) и нагревали при 60°C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток растирали в порошок с дихлорметаном. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали ацетоном и высушивали с получением метил-2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)ацетата бромиды в виде коричневого твердого вещества.

25

^1H ЯМР (400МГц, D_2O) 10,22 (d, 1H) 9,84 (d, 1H) 9,30 (dd, 1H) 9,01 (d, 2H) 7,66 (t, 1H) 5,84 (s, 2H) 3,79 (s, 3H).

Пример 4. Получение (4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)метансульфоната А3

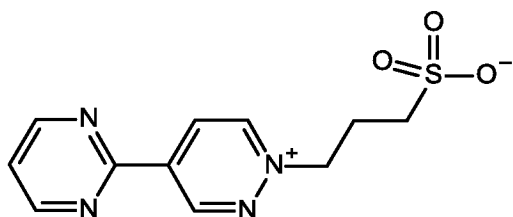


Метил-2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)ацетата бромид (0,420 г)

5 перемешивали в триметилсилилхлорсульфонате (4,96 г) при 80°C в течение 66 часов. Реакционную смесь осторожно гасили водой, концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением (4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)метансульфоната в виде бледно-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) 10,26 (brs, 1H) 9,94 (brd, 1H) 9,27-9,39 (m, 1H) 8,96-9,14 (m, 2H)
10 7,56-7,73 (m, 1H) 5,97 (s, 2H).

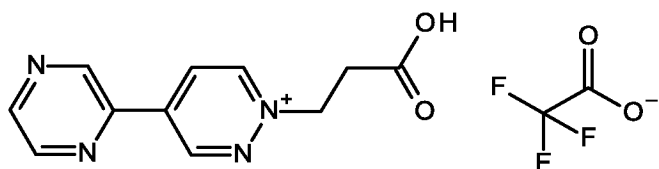
Пример 5. Получение 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-1-сульфоната А6



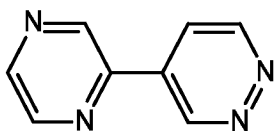
15 К раствору 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,200 г) в 1,4-диоксане (3,79 мл) добавляли 1,3-пропансульфон (0,189 г). Смесь перемешивали при 90°C в течение 44 часов. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали ацетоном. Твердое вещество очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-1-сульфоната.

20 ¹H ЯМР (400МГц, D₂O) 10,18 (d, 1H) 9,80 (d, 1H) 9,19 (dd, 1H) 9,00 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,01 (t, 2H) 2,98 (t, 2H) 2,53 (quin, 2H).

Пример 6. Получение 3-(4-пиазин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты 2,2,2-трифторацетата А9



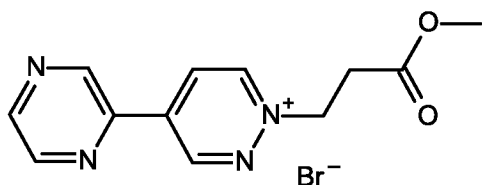
Стадия 1. Получение 2-пиридазин-4-илпиразина



Смесь трибутил(пиридазин-4-ил)станнана (3,87 г), 2-хлорпиразина (1,00 г),
 5 тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (1,03 г) и 1,4-диоксана (43,7 мл) нагревали до 140°C в условиях облучения микроволнами в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали на диоксиде кремния с применением градиента от 0% до 50% ацетонитрила в дихлорметане с получением 2-пиридазин-4-илпиразина в виде грязно-белого твердого вещества.

10 ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 9,87 (dd, 1H) 9,39 (dd, 1H) 9,19 (d, 1H) 8,81-8,75 (m, 1H) 8,72 (d, 1H) 8,11 (dd, 1H).

Стадия 2. Получение метил-3-(4-пиразин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата бромид



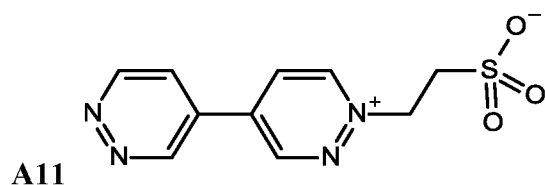
Метил-3-бромпропаноат (0,518 мл) добавляли к раствору 2-пиридазин-4-илпиразина (0,250 г) в ацетонитриле (15,8 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток поглощали в воде и промывали дихлорметаном. Водную фазу концентрировали с получением неочищенного метил-3-(4-пиразин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата бромид (в виде смеси 1:1 с 3-(5-пиразин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты бромидом) в виде коричневой смолы, которую применяли в неочищенном виде в последующих реакциях.

Стадия 3. Получение 3-(4-пиразин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты 2,2,2-трифторацетата А9

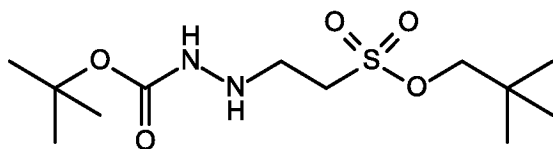
Неочищенную смесь метил-3-(4-пиразин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата бромид (0,515 г) и конц. хлористоводородной кислоты (11,1 мл) нагревали до 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали и обеспечивали ее отстаивание в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 3-(4-пиразин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты 2,2,2-трифторацетата в виде коричневой смолы.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) 10,28 (d, 1H) 10,00 (d, 1H) 9,62 (d, 1H) 9,28 (dd, 1H) 8,96-8,93 (m, 1H) 8,90 (d, 1H) 5,19-5,12 (t, 2H) 3,28 (t, 2H).

Пример 7. Получение 2-(4-пиридазин-4-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната



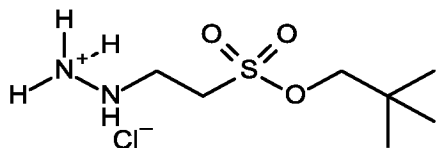
Стадия 1. Получение 2,2-диметилпропил-2-(2-трет-бутоксикарбонилгидразино)этансульфоната



Вос-гидразид (1,00 г) добавляли к раствору 2,2-диметилпропилэтенсульфоната (1,35 г) в метаноле (10,1 мл) и нагревали до 70°C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением 2,2-диметилпропил-2-(2-трет-бутоксикарбонилгидразино)этансульфоната в виде густой желтой жидкости.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 3,90 (s, 2H) 3,38-3,30 (m, 4H) 1,50-1,43 (s, 9H) 1,00-0,97 (s, 9H).

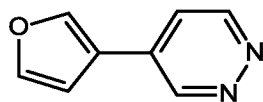
Стадия 2. Получение хлорида [2-(2,2-диметилпропоксисульфонил)этиламино]аммония



Смесь 2,2-диметилпропил-2-(2-трет-бутоксикарбонилгидразино)этансульфоната (1,00 г) и 3 М метанольного раствора хлороводорода (24,2 мл) нагревали до 70°C в течение 7 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением хлорида [2-(2,2-диметилпропоксисульфонил)этиламино]аммония в виде розовой смолы, которая затвердевала при отстаивании.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 3,95 (s, 2H) 3,59-3,53 (m, 2H) 3,44-3,39 (m, 2H) 1,00 (s, 9H), образец содержал ~20% метанола и применялся как таковой.

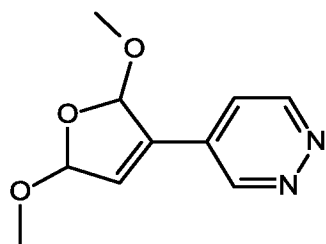
Стадия 3. Получение 4-(3-фурил)пиридазина



К смеси 4-бромпиридазин-1-ия бромида (2,50 г), карбоната натрия (2,2 г), дегазированного толуола (17,3 мл) и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (0,634 г) добавляли раствор 3-фурилбороновой кислоты (1,00 г) в этаноле (17,3 мл). Смесь нагревали до 80°C в атмосфере азота в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали. Остаток разделяли между водой и дихлорметаном, затем экстрагировали дополнительным количеством дихлорметана. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали с помощью сульфата магния. Концентрированный фильтрат очищали на диоксиде кремния с элюированием посредством градиента 0-100% этилацетата в изогексане с получением 4-(3-фурил)пиридазина в виде темно-красного полутвердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 9,45 (s, 1H) 9,03-9,16 (m, 1H) 8,36 (s, 1H) 7,86 (dd, 1H) 7,71 (t, 1H) 7,04 (d, 1H).

Стадия 4. Получение 4-(2,5-диметокси-2,5-дигидрофуран-3-ил)пиридазина



Смесь 4-(3-фурил)пиридазина (0,025 г) и бикарбоната натрия (0,14 г) в метаноле (0,5 мл) охлаждали до -10°C и по каплям добавляли бром (0,069 г). Через 30 минут

реакционную смесь гасили с помощью смеси 1:1 насыщ. водного раствора бикарбоната натрия и 1 М водного раствора тиосульфата натрия (3 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали с получением неочищенного 4-(2,5-диметокси-2,5-дигидрофуран-3-ил)пиридазина.

- 5 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 9,42-9,41 (m, 1H) 9,20-9,19 (m, 1H) 7,85 (dt, 1H) 7,02-6,94 (m, 1H) 6,08-5,77 (m, 2H) 3,46 (d, 3H) 3,42 (d, 3H).

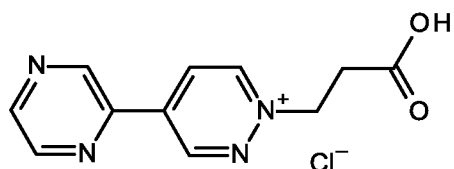
Стадия 5. Получение 2-(4-пиридазин-4-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната A11

- 10 Смесь 4-(2,5-диметокси-2,5-дигидрофуран-3-ил)пиридазина (0,500 г) и хлорида [2-(2,2-диметилпропоксисульфонил)этиламино]аммония (0,658 г) нагревали в 3 М водном растворе хлористоводородной кислоты (12 мл) при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 2-(4-пиридазин-4-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната в виде коричневого твердого вещества.

- 15 ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 9,80-9,97 (m, 2H) 9,62-9,75 (m, 1H) 9,35-9,50 (m, 1H) 8,97 (dd, 1H) 8,19-8,42 (m, 1H) 5,20-5,29 (m, 2H) 3,59-3,73 (m, 2H).

Пример 8. Получение 3-(4-пиразин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты хлорида A29

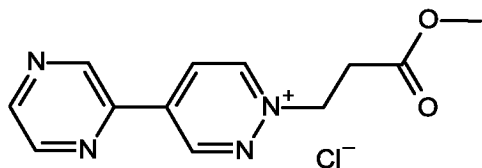
20



- 25 Колонку, заполненную ионообменной смолой (5,84 г, Discovery DSC-SCX), промывали водой (3 объема колонки). 3-(4-Пиразин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты 2,2,2-трифторацетат (0,292 г), растворенный в минимальном количестве воды, загружали в колонку. Колонку сначала элюировали водой (3 объема колонки), а затем элюировали с помощью 2 М хлористоводородной кислоты (3 объема колонки). Собранные смывы концентрировали с получением 3-(4-пиразин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты хлорида в виде желтого твердого вещества.

- 30 ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 10,03 (d, 1H) 9,80 (d, 1H) 9,35 (d, 1H) 9,05 (dd, 1H) 8,87-8,82 (m, 1H) 8,76 (d, 1H) 5,08 (t, 2H) 3,22 (t, 2H).

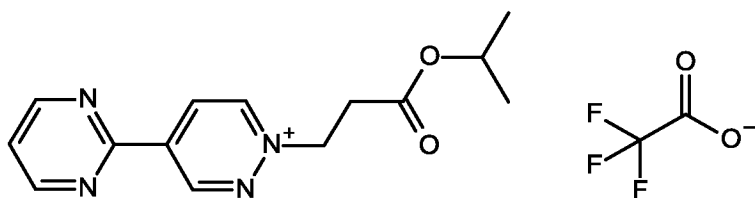
Пример 9. Получение метил-3-(4-пиразин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата хлорида А30



Колонку, заполненную ионообменной смолой (1,6 г, Discovery DSC-SCX), промывали метанолом (3 объема колонки). 3-(4-Пиразин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты 2,2,2-трифторацетат (0,081 г), растворенный в минимальном количестве метанола, загружали в колонку. Колонку сначала элюировали метанолом (3 объема колонки), а затем элюировали с помощью 3 М метанольного раствора хлористоводородной кислоты (3 объема колонки). Собранные смывы концентрировали с получением метил-3-(4-пиразин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата хлорида в виде синей смолы.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 10,30-10,26 (m, 1H) 10,04-10,00 (m, 1H) 9,66-9,64 (m, 1H) 9,33-9,30 (m, 1H) 8,97-8,93 (m, 1H) 8,91-8,88 (m, 1H) 5,25-5,14 (m, 2H) 3,71-3,68 (m, 3H) 3,35-3,27 (m, 2H).

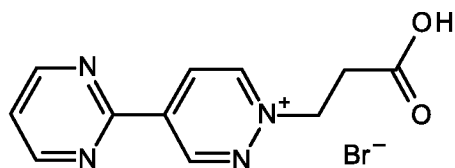
Пример 10. Получение изопропил-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата 2,2,2-трифторацетата А81



Йодид натрия (0,24 г) и изопропил-3-хлорпропаноат (0,357 г) добавляли к раствору 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,25 г) в ацетонитриле (6 мл) и нагревали при 80°C в течение 25 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением изопропил-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата 2,2,2-трифторацетата в виде коричневой смолы.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 10,29-10,43 (m, 1H) 10,02 (d, 1H) 9,36-9,49 (m, 1H) 9,04-9,18 (m, 2H) 7,63-7,76 (m, 1H) 5,10-5,24 (m, 2H) 4,92-5,04 (m, 1H) 3,14-3,41 (m, 2H) 1,12-1,25 (m, 6H).

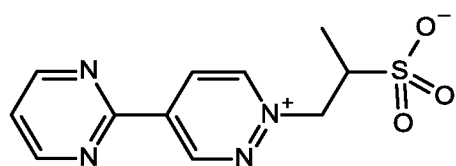
Пример 11. Получение 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты бромиды А107



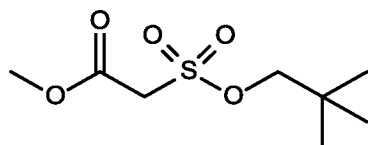
Смесь метил-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата 2,2,2-трифторацетата (0,2 г), концентрированного бромоводорода (1 мл, 48 мас. %) и воды (5 мл) нагревали до 80°C в течение 4 часов и обеспечивали ее охлаждение в течение ночи. После дополнительных 4 часов нагревания при 80°C реакционную смесь концентрировали и полученную желтую смолу растирали в порошок с ацетоном с получением 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты бромиды в виде кремового твердого вещества.

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) 10,16 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,21-9,15 (m, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,11 (t, 2H) 3,24 (t, 2H).

Пример 12. Получение 1-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-2-сульфоната А134



Стадия 1. Получение метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфонил)ацетата

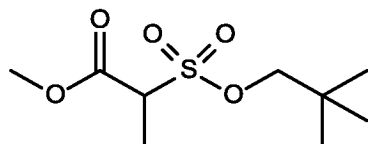


Метил-2-хлорсульфонилацетат (0,5 г) добавляли по каплям к охлажденному (на ледяной бане) раствору 2,2-диметилпропан-1-ола (0,306 г) и пиридина (0,284 мл) в дихлорметане (14,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в охлажденном состоянии в течение дополнительных 2 часов, затем разделяли с помощью водного насыщ. раствора хлорида аммония. Водную фазу экстрагировали дополнительным количеством дихлорметана (x2). Объединенные органические экстракты концентрировали и пропускали через слой диоксида кремния с элюированием диэтиловым эфиром.

Фильтрат концентрировали с получением метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфонил)ацетата в виде желтой жидкости.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 4,11 (s, 2H) 4,00 (s, 2H) 3,84 (s, 3H) 1,01 (s, 9H).

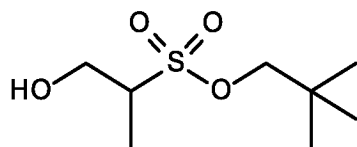
5 Стадия 2. Получение метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфонил)пропаноата



Смесь гидрида натрия (60% в минеральном масле, 0,039 г) в тетрагидрофуране (4,46 мл) охлаждали (на ледяной бане) до 0°C в атмосфере азота. К полученному добавляли раствор метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфонил)ацетата (0,2 г) в тетрагидрофуране (1,78 мл) и перемешивали при данной температуре в течение 5 минут. Добавляли йодметан (0,067 мл) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и ее перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь разделяли между 2 М хлористоводородной кислотой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (x2). Объединенные органические экстракты высушивали с помощью сульфата магния и концентрировали с получением метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфонил)пропаноата в виде желтой жидкости.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 4,12-4,09 (m, 1H) 3,97 (d, 2H) 3,83 (s, 3H) 1,69 (d, 3H) 0,99 (s, 9H).

20 Стадия 3. Получение 2,2-диметилпропил-1-гидроксипропан-2-сульфоната



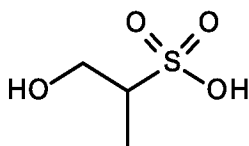
К охлажденному (на ледяной бане) раствору метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфонил)пропаноата (1 г) в дихлорметане (126 мл) в атмосфере азота по каплям добавляли гидрид диизобутилалюминия (1 М в дихлорметане, 10,5 мл) с поддержанием температуры на уровне ниже 5°C в ходе добавления. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Добавляли пропан-2-ол (12,6 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и затем обеспечивали нагревание до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между 2 М

водным раствором хлористоводородной кислоты и дихлорметаном. Органическую фазу высушивали с помощью сульфата магния, концентрировали и хроматографировали на диоксиде кремния с применением градиента от 0 до 100% EtOAc в изогексане с получением 2,2-диметилпропил-1-гидроксипропан-2-сульфоната в виде бесцветной

5

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 4,03-3,84 (m, 4H) 3,43-3,33 (m, 1H) 2,60-2,52 (m, 1H) 1,45 (d, 3H) 1,00 (s, 9H).

Стадия 4. Получение 1-гидроксипропан-2-сульфоновой кислоты



10

Смесь 2,2-диметилпропил-1-гидроксипропан-2-сульфоната (0,25 г) и 6 М водного раствора хлористоводородной кислоты (9,51 мл) нагревали до 95°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали посредством сублимационного высушивания.

15 ^1H ЯМР (400МГц, D_2O) 3,88-3,78 (m, 1H) 3,56-3,47 (m, 1H) 2,98-2,89 (m, 1H) 1,18 (d, 3H).

Стадия 5. Получение 1-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-2-сульфоната A134

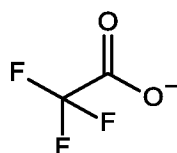
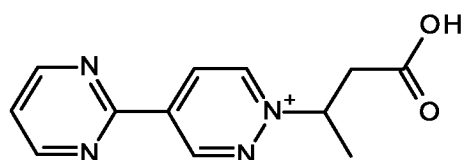
20 К охлажденному (на ледяной бане) раствору 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,1 г) в сухом ацетонитриле (6,32 мл) добавляли 1,1,1-трифтор-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (0,131 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. К данной смеси добавляли трифенилфосфин (0,332 г) и раствор 1-гидроксипропан-2-сульфоновой

25 кислоты (0,133 г) в ацетонитриле (0,5 мл) с последующим добавлением по каплям диизопропилазодикарбоксилата (0,25 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 170 часов. Реакционную смесь концентрировали и разделяли между водой и диэтиловым эфиром. Водный слой концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 1-(4-пиримидин-2-

30 илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-2-сульфоната в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400МГц, D_2O) 10,20-10,18 (m, 1H) 9,81 (dd, 1H) 9,19 (dd, 1H) 9,00 (d, 2H) 7,65 (t, 1H) 5,10-5,07 (m, 2H) 3,84-3,74 (m, 1H) 1,39 (d, 3H).

Пример 13. Получение 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)бутановой кислоты 2,2,2-трифторацетата A40

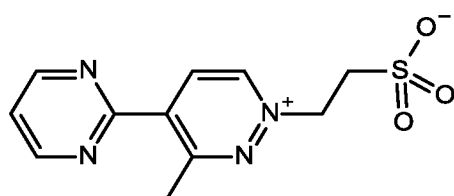


К смеси 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,5 г) в воде

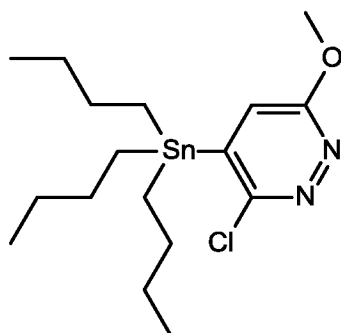
(10 мл) добавляли бут-2-еновую кислоту (0,816 г). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 40 часов. Реакционную смесь концентрировали и полученное твердое вещество растирали в порошок с трет-бутилметилловым эфиром и ацетоном. Твердое вещество очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)бутановой кислоты 2,2,2-трифторацетата.

^1H ЯМР (400МГц, D_2O) 10,22 (d, 1H) 9,92 (d, 1H) 9,18-9,26 (m, 1H) 8,99-9,05 (m, 2H) 7,68 (t, 1H) 5,49-5,60 (m, 1H) 3,39 (dd, 1H) 3,10-3,21 (m, 1H) 1,71 (d, 3H).

Пример 14. Получение 2-(3-метил-4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната A88



Стадия 1. Получение трибутил-(3-хлор-6-метоксипиридазин-4-ил)станнана

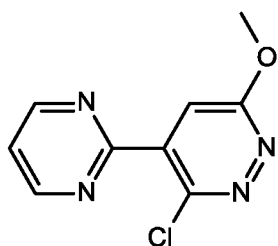


Раствор диизопропиламида лития (1 М в тетрагидрофуране, 1,7 мл) охлаждали до -78°C. К полученному добавляли раствор 3-хлор-6-метоксипиридазина (0,2 г) в тетрагидрофуране (2 мл) с поддержанием при этом температуры на уровне ниже -70°C. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 40 минут. К полученному

5 медленно добавляли хлорид три-н-бутилолова (0,47 мл) при -78°C в течение периода, составляющего 10 минут, затем перемешивание продолжали при -78°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия,

10 концентрировали и хроматографировали на диоксиде кремния с применением градиента от 0 до 100% этилацетата в изогексане с получением неочищенного трибутил-(3-хлор-6-метоксипиридазин-4-ил)станнана (время удерживания HPLC 2,07 мин.) в соотношении 2:1 с изомером, трибутил-(6-хлор-3-метоксипиридазин-4-ил)станнаном (время удерживания HPLC, 1,79 мин.).

Стадия 2. Получение 3-хлор-6-метокси-4-пиримидин-2-илпиридазина

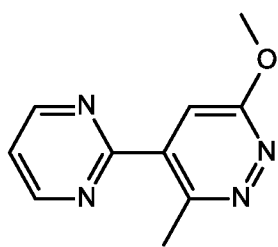


Раствор неочищенного трибутил-(3-хлор-6-метоксипиридазин-4-ил)станнана (15,2 г) в 1,4-диоксане (304 мл) дегазировали с помощью азота в течение 20 минут. К

20 полученному добавляли йодид меди(I) (1,02 г) трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (1,65 г) и трифенилфосфин (0,763 г) и снова дегазировали в течение 20 минут. После добавления 2-бромпиримидина (6,13 г) реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и хроматографировали на диоксиде

25 кремния с применением градиента от 0 до 100% этилацетата в изогексане с получением смеси изомеров, 3-хлор-6-метокси-4-пиримидин-2-илпиридазина и 6-хлор-3-метокси-4-пиримидин-2-илпиридазина, в виде грязно-белого твердого вещества, которое применяли в неочищенном виде на следующей стадии.

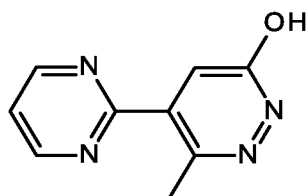
Стадия 3. Получение 6-метокси-3-метил-4-пиримидин-2-илпиридазина



К раствору неочищенного 3-хлор-6-метокси-4-пиримидин-2-илпиридазина (1,5 г) в 1,4-диоксане (45 мл) в атмосфере азота добавляли метилбороновую кислоту (1,2 г) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,49 г). Смесь дегазировали с помощью азота в течение 15 минут, затем нагревали до 100°C. Добавляли карбонат цезия (4,4 г) на протяжении 5 минут и смесь нагревали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и хроматографировали на диоксиде кремния с применением градиента от 0 до 100% этилацетата в изогексане с получением 6-метокси-3-метил-4-пиримидин-2-илпиридазина.

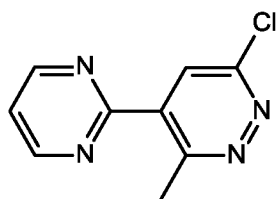
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 8,91 (d, 1H) 8,82-8,99 (m, 1H) 7,52 (s, 1H) 7,37 (t, 1H) 4,17 (s, 3H) 2,88 (s, 3H).

Стадия 4. Получение 6-метил-5-пиримидин-2-илпиридазин-3-ола



Смесь 6-метокси-3-метил-4-пиримидин-2-илпиридазина (0,5 г) в концентрированном бромоводороде (10 мл, 48 мас. %) нагревали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2x30 мл) с получением неочищенного 6-метил-5-пиримидин-2-илпиридазин-3-ола, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

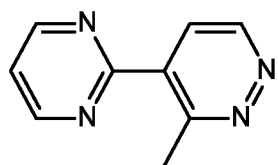
Стадия 5. Получение 6-хлор-3-метил-4-пиримидин-2-илпиридазина



Смесь 6-метил-5-пиримидин-2-илпиридазин-3-ола (0,025 г) в оксихлориде фосфора (0,25 мл) нагревали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли ледяной водой (2 мл) и нейтрализовали раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2x15 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением 6-хлор-3-метил-4-пиримидин-2-илпиридазина, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 8,94 (d, 2H) 8,13 (s, 1H) 7,41 (t, 1H) 3,03 (s, 3H).

Стадия 6. Получение 3-метил-4-пиримидин-2-илпиридазина



К раствору 6-хлор-3-метил-4-пиримидин-2-илпиридазина (0,37 г) в этаноле (15 мл) добавляли триэтиламин (0,24 г) и 10% палладий на угле (0,035 г). Смесь гидрогенизировали в атмосфере под давлением в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этанолом (10 мл) и фильтровали через целит, промывали дополнительным количеством этанола (2x20 мл). Фильтрат концентрировали и хроматографировали на диоксиде кремния с применением градиента от 0 до 100% этилацетата в изогексане с получением 3-метил-4-пиримидин-2-илпиридазина в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 9,25 (d, 1H) 8,93 (d, 2H) 8,02 (d, 1H) 7,38 (t, 1H) 3,04 (s, 3H).

Стадия 7. Получение 2-(3-метил-4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната A88

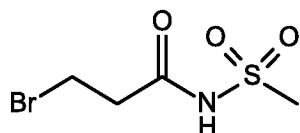
Смесь 3-метил-4-пиримидин-2-илпиридазина (0,125 г) и 2-бромэтансульфоната натрия (0,153 г) в воде (2,5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с

обращенной фазой с получением 2-(3-метил-4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната A88.

^1H ЯМР (400МГц, D_2O) 9,76 (d, 1H) 9,69-9,88 (m, 1H) 9,02 (d, 1H) 8,77 (d, 1H) 7,69 (t, 1H) 5,21 (t, 2H) 3,71 (t, 2H) 2,94 (s, 3H).

5

Пример 15. Получение 3-бром-N-метилсульфонилпропанамида



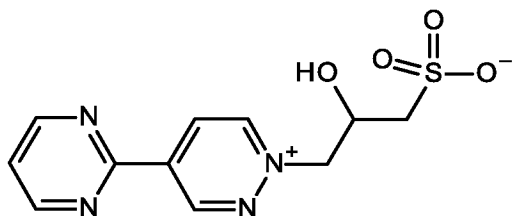
10

К раствору метансульфонамида (0,5 г) в толуоле (25,8 мл) по каплям добавляли 3-бромпропионилхлорид (1,77 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали с использованием льда и полученное твердое вещество фильтровали и промывали холодным толуолом с получением 3-бром-N-метилсульфонилпропанамида в виде бесцветного твердого вещества.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 8,28 (br s, 1H) 3,62 (t, 2H) 3,34 (s, 3H) 2,94 (t, 2H).

15

Пример 16. Получение 2-гидрокси-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-1-сульфоната A143



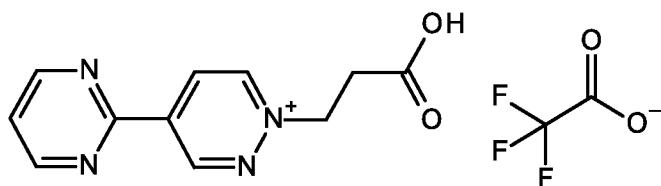
20

Смесь 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,3 г), воды (6 мл) и 3-хлор-2-гидроксипропан-1-сульфоната натрия (0,45 г) нагревали с обратным холодильником в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали и полученное твердое вещество промывали *трет*-бутилметилловым эфиром и ацетоном. Твердое вещество очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 2-гидрокси-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-1-сульфоната A143.

25

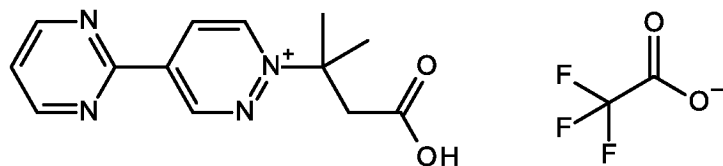
^1H ЯМР (400МГц, D_2O) 10,24 (d, 1H) 9,80 (d, 1H) 9,25 (dd, 1H) 9,04 (d, 2H) 7,68 (t, 1H) 5,21 (dd, 1H) 4,93 (dd, 1H) 4,64-4,71 (m, 1H) 3,19-3,36 (m, 2H).

Пример 17. Получение 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты 2,2,2-трифторацетата A125

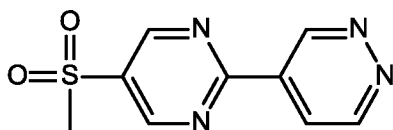
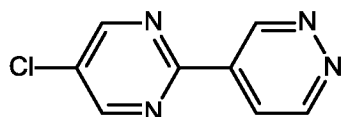


- 3-(4-Пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты хлорид (0,119 г) перемешивали в 2,2,2-трифторуксусной кислоте (4 мл) при комнатной температуре в течение двух часов. Реакционную смесь концентрировали и высушивали сублимацией с получением 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты 2,2,2-трифторацетата A125 в виде бледно-желтой смолы, которая затвердевала при отстаивании.
- ¹H ЯМР (400МГц, D₂O) 10,18-10,13 (m, 1H) 9,87-9,82 (m, 1H) 9,20-9,14 (m, 1H) 8,98 (d, 2H) 7,63 (s, 1H) 5,10 (s, 2H) 3,24 (t, 2H).

Пример 18. Получение 3-метил-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)бутановой кислоты 2,2,2-трифторацетата A131



- Смесь 2-пиридазин-4-илпиримидина (1 г), 3,3-диметилакриловой кислоты (1,96 г), 2,2,2-трифторуксусной кислоты (5 мл) и воды (5 мл) нагревали при 100°C в условиях облучения микроволнами в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали и полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (5x10 мл). Твердое вещество очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 3-метил-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)бутановой кислоты 2,2,2-трифторацетата A131.
- ¹H ЯМР (400МГц, D₂O) 10,18 (m, 1H) 9,97 (m, 1H) 9,21 (m, 1H) 8,98 (m, 2H) 7,61 (m, 1H) 3,36 (s, 2H) 1,94 (s, 6H).

Пример 19. Получение 5-метилсульфонил-2-пиридазин-4-илпиримидина**Стадия 1. Получение 5-хлор-2-пиридазин-4-илпиримидина**

5

Раствор 2,5-дихлорпиримидина (6 г) в 1,4-диоксане (60 мл) дегазировали с помощью азота в течение 20 минут. К полученному добавляли трибутил(пиридазин-4-ил)станнан (14,87 г), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (4,66 г) и смесь нагревали при 110°C в течение 18 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Органические слои концентрировали и хроматографировали на диоксиде кремния с элюированием с помощью 75% этилацетата в гексанах с получением 5-хлор-2-пиридазин-4-илпиримидина в виде розоватого твердого вещества.

10

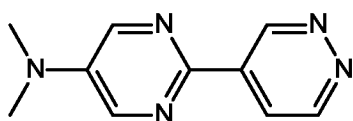
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 10,12 (dd, 1H) 9,38 (dd, 1H) 8,86 (s, 2H) 8,38 (dd, 1H)

15 Стадия 2. Получение 5-метилсульфонил-2-пиридазин-4-илпиримидина

К раствору 5-хлор-2-пиридазин-4-илпиримидина (0,8 г) в *N,N*-диметилформамиде (8 мл) добавляли метансульфинат натрия (1 г) и смесь нагревали при 100°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду (50 мл). Полученное твердое вещество фильтровали и высушивали с получением 5-метилсульфонил-2-пиридазин-4-илпиримидина в виде белого твердого вещества.

20

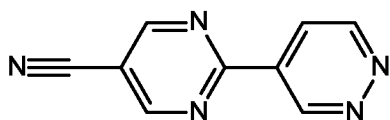
^1H ЯМР (400МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 10,01-10,10 (m, 1H) 9,45-9,60 (m, 3H) 8,46-8,55 (m, 1H), 3,48 (s, 3H).

25 Пример 20. Получение *N,N*-диметил-2-пиридазин-4-илпиримидин-5-амин

К смеси 5-хлор-2-пиридазин-4-илпиримидина (0,035 г) в диметиламинe (40 мас. % в воде, 1 мл) в сосуде для микроволновой обработки добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,16 мл). Смесь нагревали в условиях облучения микроволнами при 150°C в течение 6 часов. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (30 мл) и водой (15 мл). Водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (30 мл). Органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением *N,N*-диметил-2-пиридазин-4-илпиримидин-5-амина в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 10,05 (s, 1H) 9,24 (d, 1H) 8,30 (s, 2H) 8,25 (dd, 1H) 3,12 (s, 6H).

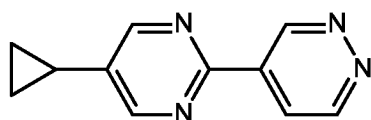
Пример 21. Получение 2-пиридазин-4-илпиримидин-5-карбонитрила



Смесь 5-хлор-2-пиридазин-4-илпиримидина (2 г), цианида цинка (0,75 г), цинка (0,068 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,98 г) и дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана (0,99 г) в *N,N*-диметилацетамиде (16 мл) нагревали при 120°C в атмосфере азота в течение 12 часов. После охлаждения реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и хроматографировали на диоксиде кремния с элюированием с помощью 20-100% этилацетата в гексанах с получением 2-пиридазин-4-илпиримидин-5-карбонитрила в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 10,19-10,20 (m, 1H) 9,50 (d, 1H) 9,19 (s, 2H) 8,47-8,49 (m, 1H).

Пример 22. Получение 5-циклопропил-2-пиридазин-4-илпиримидина

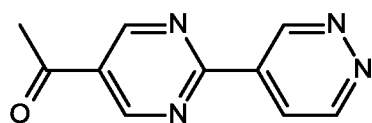


Смесь 5-хлор-2-пиридазин-4-илпиримидина (0,05 г), трициклогексилфосфана (0,007 г), циклопропилбороновой кислоты (0,045 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0)

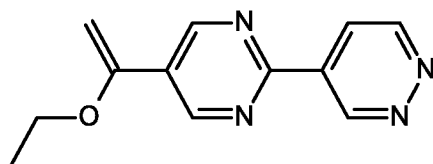
(0,024 г) и фосфата калия (0,07 г) в диоксане (0,5 мл) нагревали при 120°C в атмосфере азота в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали и хроматографировали на диоксиде кремния с элюированием с помощью 60% этилацетата в циклогексане с получением 5-циклопропил-2-пиридазин-4-илпиримидина в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 10,00-10,21 (m, 1H) 9,27-9,40 (m, 1H) 8,54-8,67 (m, 2H) 8,35-8,46 (m, 1H) 2,14-2,22 (m, 1H) 1,18-1,24 (m, 2H) 0,87-0,93 (m, 2H).

Пример 23. Получение 1-(2-пиридазин-4-илпиримидин-5-ил)этанона



Стадия 1. Получение 5-(1-этоксивинил)-2-пиридазин-4-илпиримидина



Смесь 5-хлор-2-пиридазин-4-илпиримидина (1 г), трибутил(1-этоксивинил)станнана (2,062 г), дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,368 г) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) нагревали при 70°C в течение 16 часов. После охлаждения реакцию смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и хроматографировали на диоксиде кремния с элюированием с помощью 20-100% этилацетата в гексанах с получением 5-(1-этоксивинил)-2-пиридазин-4-илпиримидина в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 10,17 (s, 1H) 9,36-9,47 (m, 1H) 9,09 (s, 2H) 8,87 (s, 1H) 4,83-4,88 (m, 1H) 4,46-4,49 (m, 1H) 3,97-4,04 (m, 2H) 1,45-1,51 (m, 3H).

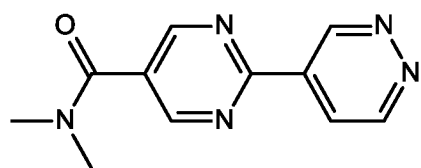
Стадия 2. Получение 1-(2-пиридазин-4-илпиримидин-5-ил)этанона

Раствор 5-(1-этоксивинил)-2-пиридазин-4-илпиримидина (0,4 г), ацетона (4 мл) и 2 М водной хлористоводородной кислоты (0,88 мл) нагревали при 65°C в течение 18 часов.

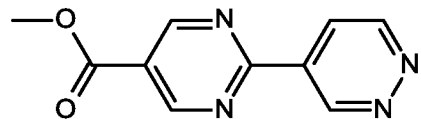
После охлаждения реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали дополнительным количеством воды и солевого раствора. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и хроматографировали на диоксиде кремния с элюированием с помощью 20-100% этилацетата в гексанах с получением 1-(2-пиридазин-4-илпириимидин-5-ил)этанона.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 10,15 (s, 1H) 9,41 (d, 1H) 8,88 (s, 2H) 8,42-8,44 (m, 1H) 2,10 (s, 3H).

Пример 24. Получение *N,N*-диметил-2-пиридазин-4-илпириимидин-5-карбоксамида



Стадия 1. Получение метил-2-пиридазин-4-илпириимидин-5-карбоксилата



К раствору 2-пиридазин-4-илпириимидин-5-карбонитрила (0,52 г) в метаноле (5,2 мл) добавляли раствор гидроксида калия (0,023 г) в воде (5,2 мл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 90 минут реакционную смесь подкисляли с помощью уксусной кислоты до pH 3. Реакционную смесь концентрировали и разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (2x200 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением метил-2-пиридазин-4-илпириимидин-5-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 10,22 (s, 1H) 9,41-9,46 (m, 3H) 8,50 (dd, 1H) 4,05 (s, 3H).

Стадия 2. Получение *N,N*-диметил-2-пиридазин-4-илпириимидин-5-карбоксамида

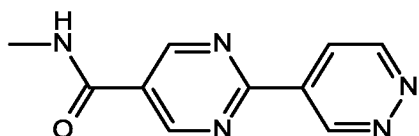
Смесь метил-2-пиридазин-4-илпириимидин-5-карбоксилата (0,02 г) и *N*-метилметанамина (2 мл) в герметизированном сосуде нагревали при 85°C в течение

2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением *N,N*-диметил-2-пиридазин-4-илпиримидин-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 9,82-9,88 (m, 1H) 9,28-9,32 (m, 1H) 8,98 (s, 2H) 8,42-8,44 (m, 1H) 2,98-3,02 (m, 6H).

5

Пример 25. Получение *N*-метил-2-пиридазин-4-илпиримидин-5-карбоксамида

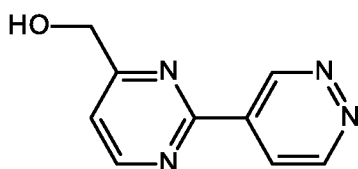


- 10 Смесь метил-2-пиридазин-4-илпиримидин-5-карбоксилата (0,02 г) и метиламина в метаноле (2 М раствор, 0,2 мл) в герметизированном сосуде нагревали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением *N*-метил-2-пиридазин-4-илпиримидин-5-карбоксамида в виде коричневого твердого вещества.

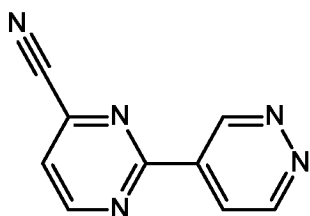
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 10,05-10,20 (m, 1H) 9,40-9,45 (m, 1H) 9,27-9,39 (m, 2H) 8,66

- 15 (dd, 1H) 2,99 (s, 3H).

Пример 26. Получение (2-пиридазин-4-илпиримидин-4-ил)метанола



- 20 Стадия 1. Получение 2-пиридазин-4-илпиримидин-4-карбонитрила



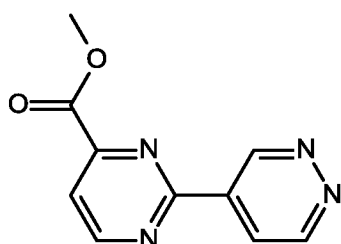
Раствор 2-хлорпиримидин-4-карбонитрила (4,89 г) в тетрагидрофуране (50 мл) дегазировали азотом в течение 30 минут. К полученному добавляли трибутил(пиридазин-4-ил)станнан (12,9 г) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (4,06 г) и реакцию смесь нагревали при 110°C в течение 12 часов. После

25

охлаждения реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом и экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (2x200 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и хроматографировали на диоксиде кремния с элюированием с помощью 20-100% этилацетата в гексанах с получением 2-пиридазин-4-илпиримидин-4-карбонитрила в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 10,17 (dd, 1H) 9,46 (dd, 1H) 9,09-9,20 (m, 1H) 8,36-8,53 (m, 1H) 7,72 (d, 1H).

10 Стадия 2. Получение метил-2-пиридазин-4-илпиримидин-4-карбоксилата



К раствору 2-пиридазин-4-илпиримидин-4-карбонитрила (2,7 г) в метаноле (27 мл) добавляли раствор гидроксида калия (0,55 г) в воде (27 мл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 90 минут реакционную смесь подкисляли с помощью уксусной кислоты до pH 3. Реакционную смесь концентрировали и разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (2x200 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением метил-2-пиридазин-4-илпиримидин-4-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 10,24 (s, 1H) 9,44 (dd, 1H) 9,17 (d, 1H) 8,53 (dd, 1H) 8,06 (d, 1H) 4,11 (s, 3H).

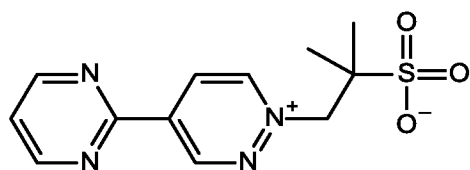
Стадия 3. Получение (2-пиридазин-4-илпиримидин-4-ил)метанола

К раствору метил-2-пиридазин-4-илпиримидин-4-карбоксилата (0,05 г) в метаноле (0,5 мл) в атмосфере азота медленно добавляли боргидрид натрия (0,018 г) с поддержанием температуры реакции на уровне ниже 20°C. Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (3x30 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали с помощью 10% изопропанола в хлороформе (100 мл). Объединенные органические слои

высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и хроматографировали на диоксиде кремния с элюированием с помощью 20-100% этилацетата в гексанах с получением (2-пиридазин-4-илпиримидин-4-ил)метанола в виде желтого твердого вещества.

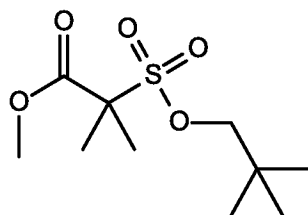
- 5 ^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) 10,00 (s, 1H) 9,45 (d, 1H) 9,02 (d, 1H) 8,40-8,44 (m, 1H) 7,68 (d, 1H) 4,70 (d, 2H).

Пример 27. Получение 2-метил-1-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-2-сульфоната A114



10

Стадия 1. Получение метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфонил)-2-метилпропаноата



15

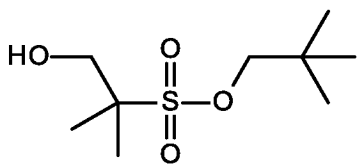
В атмосфере азота к гидриду натрия (60% в минеральном масле, 0,392 г), охлажденному на ледяной бане, добавляли тетрагидрофуран (22,3 мл) с последующим добавлением раствора метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфонил)ацетата (1 г) в тетрагидрофуране (8,92 мл). Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 5 минут и затем добавляли йодметан (0,694 мл). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (x3).

20

Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфонил)-2-метилпропаноата в виде желтой жидкости.

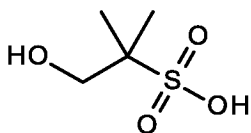
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 3,95 (s, 2H) 3,82 (s, 3H) 1,71 (s, 6H) 0,98 (s, 9H).

Стадия 2. Получение 2,2-диметилпропил-1-гидрокси-2-метилпропан-2-сульфоната



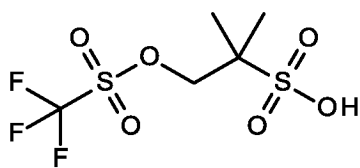
- Гидрид диизобутилалюминия (1 М в дихлорметане, 6,62 мл) по каплям добавляли к охлажденному (на ледяной бане) раствору метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфонил)-2-метилпропаноата (0,668 г) в дихлорметане (79,4 мл) в атмосфере азота с поддержанием температуры на уровне ниже 5°C в ходе добавления. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Пропан-2-ол (7,94 мл) добавляли к реакционной смеси и перемешивание продолжали при 0°C в течение дополнительного часа, затем обеспечивали ее нагревание до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали с помощью 2 М водного раствора хлористоводородной кислоты. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и хроматографировали на диоксиде кремния с элюированием с помощью 0-100% этилацетата в гексанах с получением 2,2-диметилпропил-1-гидрокси-2-метилпропан-2-сульфоната в виде прозрачной бесцветной жидкости.
- ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 3,94 (s, 2H) 3,80 (d, 2H) 2,53 (t, 1H) 1,46 (s, 6H) 1,00 (s, 9H).

Стадия 3. Получение 1-гидрокси-2-метилпропан-2-сульфоновой кислоты



- Смесь 2,2-диметилпропил-1-гидрокси-2-метилпропан-2-сульфоната (0,393 г) и 6 М водного раствора хлористоводородной кислоты (14,0 мл) нагревали до 95°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Остаток поглощали в ацетонитриле, высушивали над сульфатом магния и концентрировали с получением 1-гидрокси-2-метилпропан-2-сульфоновой кислоты в виде бесцветной смолы.
- ¹H ЯМР (400МГц, D₂O) 3,93-3,86 (m, 2H) 1,15-1,08 (m, 6H).

Стадия 4. Получение 2-метил-1-(трифторметилсульфонилокси)пропан-2-сульфоната

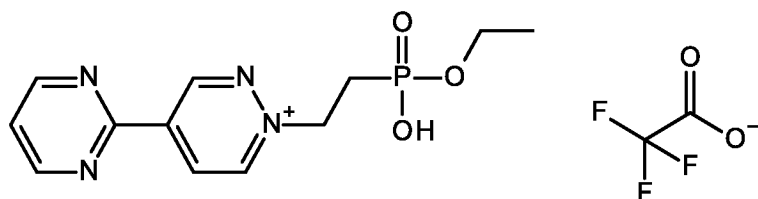


- Смесь 2,6-диметилпиридина (0,278 г) и 1-гидрокси-2-метилпропан-2-сульфоновой кислоты (0,200 г) в дихлорметане (2,33 мл) охлаждали до 0°C на ледяной бане. По 5 каплям добавляли трифторметилсульфонилтрифторметансульфонат (0,403 г) и реакцию смесь перемешивали в холодном состоянии в течение 15 минут, затем обеспечивали ее нагревание до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические экстракты 10 высушивали над сульфатом магния и концентрировали с получением 2-метил-1-(трифторметилсульфонилокси)пропан-2-сульфоната в виде коричневой смолы.
- ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 4,09 (s, 2H) 1,77 (s, 6H).

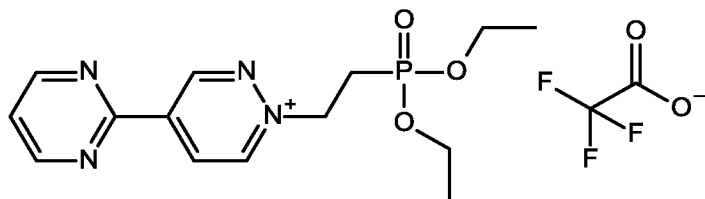
Стадия 5. Получение 2-метил-1-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-2-сульфоната A114

- Смесь 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,040 г), 2-метил-1-(трифторметилсульфонилокси)пропан-2-сульфоната (0,072 г) и 1,4-диоксана (2,0 мл) 15 нагревали до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 2-метил-1-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-2-сульфоната A114 в виде 20 белого твердого вещества.
- ^1H ЯМР (400МГц, D_2O) 10,17-10,12 (m, 1H) 9,75-9,71 (m, 1H) 9,15 (dd, 1H) 8,97 (d, 2H) 7,61 (t, 1H) 5,04 (s, 2H) 1,37 (s, 6H).

- Пример 28. Получение этокси-[2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этил]фосфината A113**



Стадия 1. Получение 1-(2-диэтоксифосфорилэтил)-4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ия A124



К смеси 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,5 г) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 1-бром-
 2-диэтоксифосфорилэтан (0,929 г). Смесь нагревали с обратным холодильником в
 течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток промывали
 этилацетатом и ацетоном. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с
 обращенной фазой (трифторуксусная кислота присутствовала в элюенте) с получением
 1-(2-диэтоксифосфорилэтил)-4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ия A124.

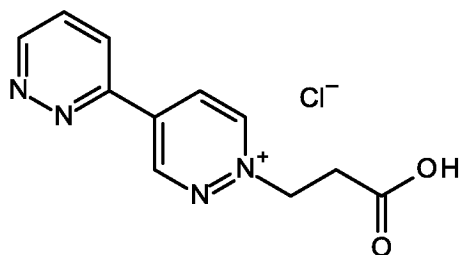
¹H ЯМР (400МГц, D₂O) 10,26 (d, 1H) 9,89 (d, 1H) 9,27 (dd, 1H) 9,00-9,06 (m, 2H) 7,69 (t, 1H) 5,11-5,23 (m, 2H) 4,03-4,15 (m, 4H) 2,84 (dt, 2H) 1,21 (t, 6H).

Стадия 2. Получение этокси-[2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этил]фосфината A113

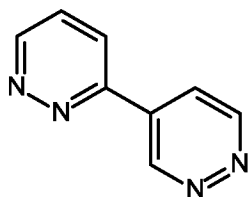
Смесь 1-(2-диэтоксифосфорилэтил)-4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ия (0,2 г) в 2 М
 водном растворе хлористоводородной кислоты (4 мл) нагревали при 60°C в течение
 4 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной
 HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная кислота присутствует в элюенте) с
 получением этокси-[2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этил]фосфината A113.

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) 10,22 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,23 (dd, 1H) 9,04 (d, 2H) 7,69 (t, 1H) 5,06 (dt, 2H) 3,85 (quin, 2H) 2,44-2,53 (m, 2H) 1,13 (t, 3H).

Пример 29. Получение 3-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты хлорида A138



Стадия 1. Получение 3-пиридазин-4-илпиридазина

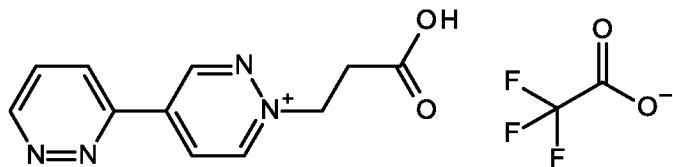


В сосуд для микроволновой обработки в атмосфере азота загружали трибутил(пиридазин-4-ил)станнан (0,697 г), 3-бромпиридазин (0,25 г),

5 тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,185 г) и 1,4-диоксан (7,86 мл) и нагревали при 140°C в микроволновой печи в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали на диоксиде кремния с применением градиента от 0% до 50% ацетонитрила в дихлорметане с получением 3-пиридазин-4-илпиридазина в виде

10 ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 9,94-9,89 (m, 1H) 9,42 (dd, 1H) 9,35 (dd, 1H) 8,24 (dd, 1H) 8,09 (dd, 1H) 7,79-7,72 (m, 1H).

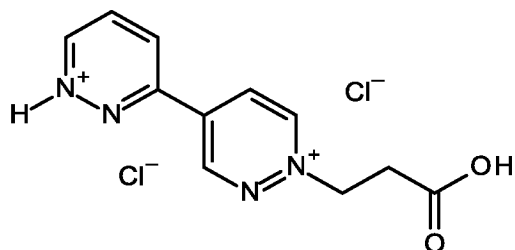
Стадия 2. Получение 3-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты 2,2,2-трифторацетата A182



15 Смесь 3-пиридазин-4-илпиридазина (0,25 г), воды (15 мл) и 3-бромпропановой кислоты (0,363 г) нагревали при 100°C в течение 25 часов. Смесь концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная кислота присутствует в элюенте) с получением 3-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты 2,2,2-трифторацетата A182.

20 ¹H ЯМР (400МГц, D₂O) 10,11 (d, 1H) 9,88 (d, 1H) 9,32 (dd, 1H) 9,10 (dd, 1H) 8,50 (dd, 1H) 7,99 (dd, 1H) 5,13 (t, 2H) 3,26 (t, 2H) (один протон CO₂H отсутствует).

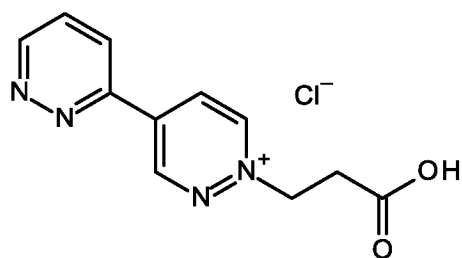
Стадия 3. Получение 3-(4-пиридазин-1-ий-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты дихлорида A234



Смесь 3-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты 2,2,2-трифторацетата (6,56 г) и 2 М водного раствора хлористоводородной кислоты (114 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали и остаток поглощали в небольшом количестве воды и высушивали сублимацией. Полученное стеклообразное желтое твердое вещество перемешивали в ацетоне (105 мл) в течение ночи. Твердый материал собирали путем фильтрации, промывали дополнительным количеством ацетона и высушивали под вакуумом с получением 3-(4-пиридазин-1-ий-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты дихлорида A234 в виде бежевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) 10,11 (d, 1H) 9,88 (d, 1H) 9,36 (br d, 1H) 9,10 (dd, 1H) 8,48-8,56 (m, 1H) 7,92-8,07 (m, 1H) 4,98-5,20 (m, 2H) 3,18-3,32 (m, 2H) (один протон CO₂H отсутствует)

Стадия 4. Получение 3-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты хлорида A138



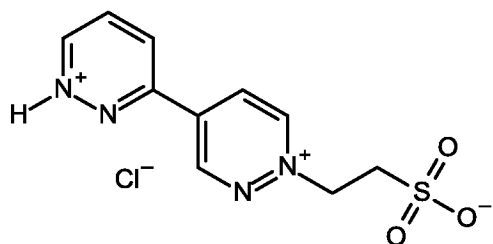
Смесь 3-(4-пиридазин-1-ий-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты дихлорида (0,541 г) и 2-пропанола (10 мл) нагревали при 90°C. По каплям добавляли воду до получения прозрачного раствора, для этого потребовалось ~0,8 мл. К полученному добавляли дополнительное количество горячего 2-пропанола (10 мл) и обеспечивали охлаждение раствора. Осадок отфильтровывали и промывали холодным 2-пропанолом

и ацетоном и высушивали под вакуумом с получением 3-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты хлорида A138 в виде бежевого твердого вещества.

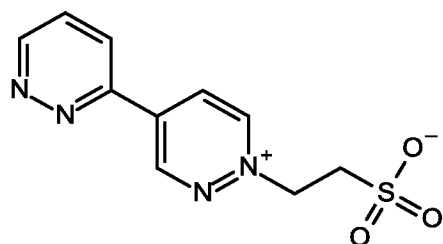
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,11 (d, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,32 (dd, 1H) 9,12-9,08 (m, 1H) 8,50 (dd, 1H) 7,99 (dd, 1H) 5,12 (t, 2H) 3,24 (t, 2H) (один протон CO₂H отсутствует)

5

ПРИМЕР 30. Получение 2-(4-пиридазин-1-ий-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната хлорида A213



Стадия 1. Получение 2-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната A5



10

Смесь 3-пиридазин-4-илпиридазина (0,41 г), натриевой соли 2-бромэтансульфоновой кислоты (0,656 г) и воды (7,78 мл) нагревали при 100°C в течение 17 часов. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная кислота присутствует в элюенте) с получением 2-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната в виде желтого твердого вещества.

15

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) 10,15 (d, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,33 (dd, 1H) 9,12 (dd, 1H) 8,52 (dd, 1H) 7,99 (dd, 1H) 5,32-5,19 (m, 2H) 3,73-3,65 (m, 2H)

20 Стадия 2. Получение 2-(4-пиридазин-1-ий-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната хлорида A213

Раствор 2-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната (0,2 г) и 2 М водной хлористоводородной кислоты (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали и остаток поглощали небольшим количеством

25

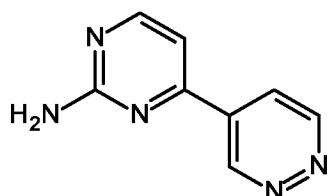
воды и лиофилизировали с получением 2-(4-пиридазин-1-ий-3-илпиридазин-1-ий-1-

ил)этансульфонатного хлорангидрида в виде стеклообразного твердого вещества кремового цвета.

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) 10,13 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,35 (dd, 1H) 9,11 (dd, 1H) 8,57 (dd, 1H) 8,05 (dd, 1H) 5,27-5,21 (m, 2H) 3,71-3,64 (m, 2H) (один протон NH отсутствует)

5

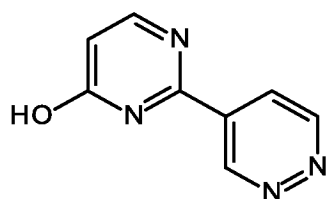
Пример 31. Получение 4-пиридазин-4-илпиримидин-2-амин



В сосуд для микроволновой обработки в атмосфере азота загружали трибутил(пиридазин-4-ил)станнан (3,42 г), 4-пиридазин-4-илпиримидин-2-амин (0,727 г), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,892 г), *N,N*-диизопропилэтиламин (1,35 мл) и 1,4-диоксан (38,6 мл) и нагревали до 140°C в микроволновой печи в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали на диоксиде кремния с применением градиента от 0% до 70% ацетонитрила в дихлорметане с получением 4-пиридазин-4-илпиримидин-2-амин в виде бежевого твердого вещества.

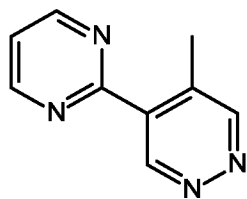
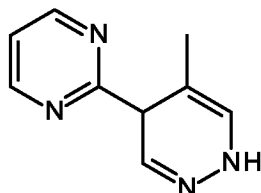
¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) 9,82 (dd, 1H) 9,41 (dd, 1H) 8,47 (d, 1H) 8,22 (dd, 1H) 7,38 (d, 1H) 6,98 (br s, 2H)

Пример 32. Получение 2-пиридазин-4-илпиримидин-4-ола



К смеси 2-пиридазин-4-илпиримидин-4-амин (0,1 г) и уксусной кислоты (1 мл) по каплям при комнатной температуре добавляли раствор нитрита натрия (0,12 г) в воде (1 мл). Смесь нагревали до 90°C в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали и полученное твердое вещество промывали водой и трет-бутилметилэфиром с получением 2-пиридазин-4-илпиримидин-4-ола.

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) 12,39-13,52 (m, 1H) 9,82-9,86 (m, 1H) 9,46 (d, 1H) 8,37 (d, 1H) 8,30 (d, 1H) 6,64 (d, 1H)

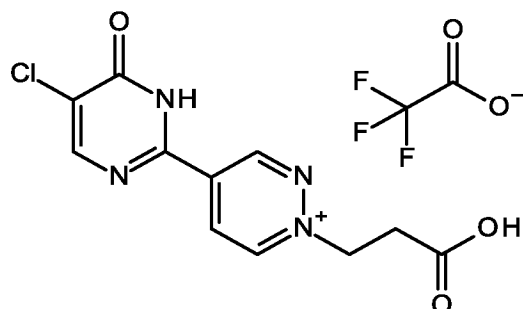
Пример 33. Получение 4-метил-5-пиримидин-2-илпиридазина**Стадия 1. Получение 2-(5-метил-1,4-дигидропиридазин-4-ил)пиримидина**

- 5 В атмосфере азота раствор 2-пиридазин-4-илпиримидина (2 г) в тетрагидрофуране (20 мл) охлаждали до 0°C и к полученному добавляли хлорид метилмагния (3 М в тетрагидрофуране, 8,4 мл). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и ее перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разделяли между водным раствором хлорида аммония и этилацетатом. Органический слой
- 10 промывали солевым раствором (2х), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного 2-(5-метил-1,4-дигидропиридазин-4-ил)пиримидина, который применяли без дополнительной очистки.

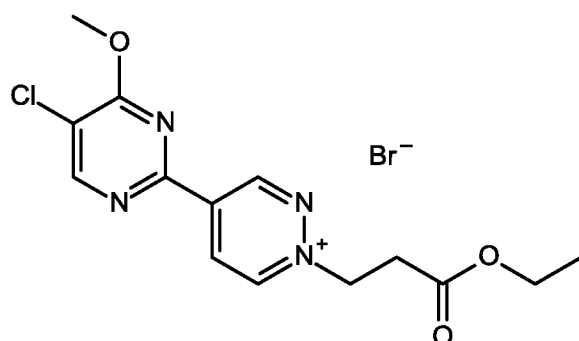
Стадия 2. Получение 4-метил-5-пиримидин-2-илпиридазина

- 15 В атмосфере азота к раствору 2-(5-метил-1,2-дигидропиридазин-4-ил)пиримидина (1 г) в дихлорметане (20 мл) добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (2,61 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали на диоксиде кремния с применением 20% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Полученное твердое вещество растирали в порошок с этилацетатом с получением 4-метил-5-пиримидин-2-илпиридазина.
- 20 ¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) 9,54 (m, 1H) 9,28-9,31 (m, 1H) 9,02-9,07 (m, 2H) 7,60-7,68 (m, 1H) 2,62 (s, 3H)

Пример 34. Получение 3-[4-(5-хлор-6-оксо-1Н-пиримидин-2-ил)пиридазин-1-ий-1-ил]пропановой кислоты 2,2,2-трифторацетата A161



Стадия 1. Получение этил-3-[4-(5-хлор-4-метоксипиримидин-2-ил)пиридазин-1-ий-1-ил]пропаноата бромида



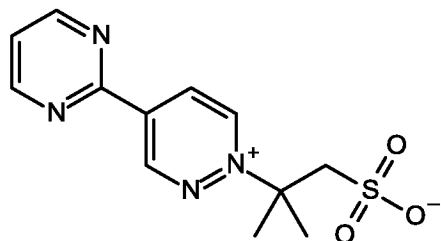
К смеси 5-хлор-4-метокси-2-пиридазин-4-илпиримидина (0,4 г) в ацетонитриле (4 мл) в атмосфере азота добавляли этил-3-бромпропаноат (0,346 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 48 часов и концентрировали с получением неочищенного этил-3-[4-(5-хлор-4-метоксипиримидин-2-ил)пиридазин-1-ий-1-ил]пропаноата бромида, который применяли без дополнительной очистки.

Стадия 2. Получение 3-[4-(5-хлор-6-оксо-1Н-пиримидин-2-ил)пиридазин-1-ий-1-ил]пропановой кислоты 2,2,2-трифторацетата A161

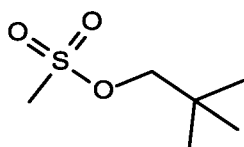
Смесь этил-3-[4-(5-хлор-4-метоксипиримидин-2-ил)пиридазин-1-ий-1-ил]пропаноата (0,88 г) и 2 М водного раствора хлористоводородной кислоты (8,8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная кислота присутствует в элюенте) с получением 3-[4-(5-хлор-6-оксо-1Н-пиримидин-2-ил)пиридазин-1-ий-1-ил]пропановой кислоты 2,2,2-трифторацетата.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 9,95 (s, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,00 (dd, 1H) 8,44 (s, 1H) 5,09 (t, 2H) 3,22 (t, 2H) (один протон NH и один протон CO₂H отсутствуют)

Пример 35. Получение 2-метил-2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-1-сульфоната A184



Стадия 1. Получение 2,2-диметилпропилметансульфоната



5

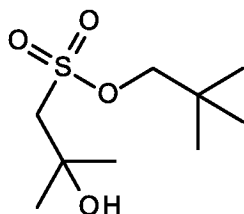
Раствор триэтиламина (8,1 мл) и 2,2-диметилпропан-1-ола (2,3 г) в дихлорметане (40 мл) охлаждали до 0°C в бане со льдом/ацетоном. К полученному по каплям добавляли метансульфонилхлорид (2,2 мл). Реакционную смесь перемешивали в холодном состоянии в течение 2 часов и промывали водным раствором хлорида аммония. Органический слой концентрировали и остаток растворяли в простом эфире. Раствор простого эфира пропускали через слой диоксида кремния с элюированием с помощью дополнительного количества простого эфира. Концентрирование фильтрата на основе простого эфира обеспечивало получение 2,2-диметилпропилметансульфоната в виде светло-желтой жидкости.

10

15

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 3,90-3,85 (m, 2H) 3,01 (s, 3H) 1,00 (s, 9H)

Стадия 2. Получение 2,2-диметилпропил-2-гидрокси-2-метилпропан-1-сульфоната

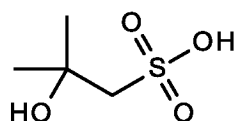


20

Раствор 2,2-диметилпропилметансульфоната (1,75 г) в тетрагидрофуране (22,1 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере азота. К полученному по каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 моль/л в гексане, 5,1 мл). Реакционную смесь постепенно нагревали до -30°C на протяжении 2 часов и добавляли ацетон (7,73 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных

- 1,5 часа. Реакционную смесь гасили 2 М водным раствором хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические экстракты высушивали сульфатом магния, концентрировали и очищали на диоксиде кремния с применением градиента от 0 до 100% этилацетата в изогексане с получением 2,2-
 5 диметилпропил-2-гидрокси-2-метилпропан-1-сульфоната в виде бесцветной жидкости.
 1Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 3,90 (s, 2H) 3,32 (s, 2H) 2,79 (br s, 1H) 1,44 (s, 6H) 0,99 (s, 9H)

Стадия 3. Получение 2-гидрокси-2-метилпропан-1-сульфоновой кислоты



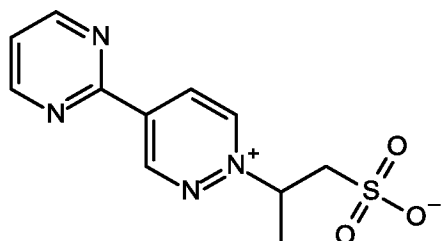
- 10 Смесь 2,2-диметилпропил-2-гидрокси-2-метилпропан-1-сульфоната (1,84 г) и 6 М водного раствора хлористоводородной кислоты (32,8 мл) нагревали при 95°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и высушивали сублимацией в течение ночи с получением 2-гидрокси-2-метилпропан-1-сульфоновой кислоты в виде грязно-белого твердого вещества.
 15 1Н ЯМР (400 МГц, D₂O) 2,99 (s, 2H) 1,24 (s, 6H) (один протон OH и один протон SO₃H отсутствуют)

Стадия 4. Получение 2-метил-2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-1-сульфоната A184

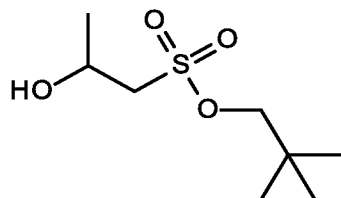
- 20 Смесь 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,507 г) в сухом ацетонитриле (32,1 мл) охлаждали на ледяной бане. К полученному добавляли 1,1,1-трифтор-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (0,663 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. К полученному добавляли трифенилфосфин (1,68 г) и раствор 2-гидрокси-2-метилпропан-1-
 25 сульфоновой кислоты (0,741 г) в сухом ацетонитриле (0,5 мл) с последующим добавлением по каплям диизопропилазодикарбоксилата (1,26 мл, 1,30 г). Реакционную смесь затем нагревали при 80°C в течение 144 часов. Реакционную смесь разделяли между водой и дихлорметаном и водный слой очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная кислота присутствует в элюенте) с
 30 получением 2-метил-2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-1-сульфоната в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) 10,41-10,35 (m, 1H) 10,05-9,99 (m, 1H) 9,31 (dd, 1H) 9,12 (d, 2H) 7,67 (t, 1H) 3,67 (s, 2H) 2,10 (s, 6H)

Пример 36. Получение 2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-1-сульфоната A181



Стадия 1. Получение 2,2-диметилпропил-2-гидроксипропан-1-сульфоната

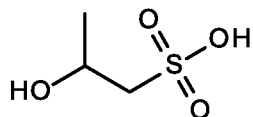


Раствор 2,2-диметилпропилметансульфоната (2 г) в тетрагидрофуране (25 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере азота и по каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 моль/л в гексане, 5,8 мл). Реакционную смесь постепенно нагревали до -30°C на протяжении 1 часа и добавляли ацетальдегид (6,8 мл).

Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 2,5 часа. Реакционную смесь гасили 2 М водным раствором хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические экстракты высушивали с помощью сульфата магния, концентрировали и очищали на диоксиде кремния с применением градиента от 0 до 100% этилацетата в изогексане с получением 2,2-диметилпропил-2-гидроксипропан-1-сульфоната в виде желтой жидкости.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 4,47-4,34 (m, 1H) 3,96-3,87 (m, 2H) 3,25-3,17 (m, 2H) 3,01 (br s, 1H) 1,34 (d, 3H) 1,00 (s, 9H)

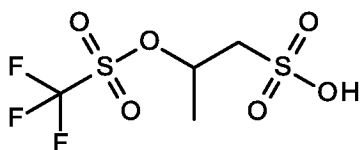
Стадия 2. Получение 2-гидроксипропан-1-сульфоновой кислоты



Смесь 2,2-диметилпропил-2-гидроксипропан-1-сульфоната (1,35 г) и 6 М водного раствора хлористоводородной кислоты (32,8 мл) нагревали при 95°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и высушивали сублимацией в течение ночи с получением 2-гидроксипропан-1-сульфоновой кислоты в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 4,17-4,06 (m, 1H) 2,99-2,85 (m, 2H) 1,16 (d, 3H) (один протон OH и один протон SO₃H отсутствуют)

Стадия 3. Получение 2-(трифторметилсульфонилокси)пропан-1-сульфоновой кислоты



К смеси 2-гидроксипропан-1-сульфоновой кислоты (0,2 г) в дихлорметане (2,57 мл) добавляли 2,6-диметилпиридин (0,33 мл) и полученную смесь охлаждали до 0°C. К полученному по каплям добавляли трифторметилсульфонилтрифторметансульфонат (0,264 мл) и перемешивание продолжали при данной температуре в течение 15 минут.

Охлаждение прекращали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного часа. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические экстракты высушивали с помощью сульфата магния и концентрировали с получением 2-(трифторметилсульфонилокси)пропан-1-сульфоновой кислоты в виде коричневой смолы, чистота ~50%. Продукт применяли непосредственно в последующих реакциях без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) исключительно пики продукта 5,57-5,41 (m, 1H) 4,18-3,98 (m, 1H) 3,58-3,35 (m, 1H) 1,76-1,65 (m, 3H) (один протон SO₃H отсутствует)

Стадия 4. Получение 2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-1-сульфоната A181

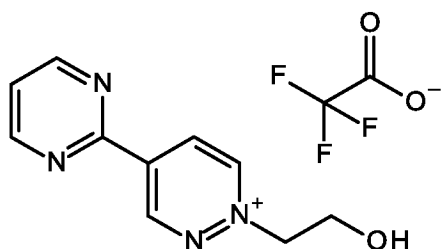
Смесь 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,15 г), 2-(трифторметилсульфонилокси)пропан-1-сульфоната (0,55 г) и 1,4-диоксана (7,8 мл) нагревали при 90°C в течение 24 часов. Реакционную смесь разделяли между водой и дихлорметаном и водный слой очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная кислота

присутствует в элюенте) с получением 2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-1-сульфоната в виде желтого твердого вещества.

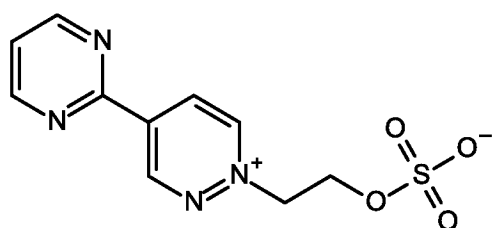
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 10,43-10,37 (m, 1H) 9,93 (dd, 1H) 9,34 (dd, 1H) 9,11 (d, 2H) 7,68 (t, 1H) 5,66-5,53 (m, 1H) 3,66 (dd, 1H) 3,43 (dd, 1H) 1,83 (d, 3H)

5

Пример 37. Получение 2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этанола 2,2,2-трифторацетата A195



10 Стадия 1. Получение 2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этилсульфата A194



Смесь 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,2 г), 1,2-дихлорэтана (3,8 мл) и 1,3,2-диоксатиолан-2,2-диоксида (0,198 г) перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов. Полученный осадок отфильтровывали и промывали дихлорметаном с

15 получением смеси региоизомеров. Данную смесь растирали в порошок с водой и фильтровали с получением 2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этилсульфата в виде бледно-серого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,28 (d, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,29 (dd, 1H) 9,07 (d, 2H) 7,72 (t, 1H) 5,18-5,28 (m, 2H) 4,62-4,72 (m, 2H)

20

Стадия 2. Получение 2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этанола 2,2,2-трифторацетата A195

Смесь неочищенного 2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этилсульфата (0,25 г, смесь региоизомеров) и 2 М водного раствора хлористоводородной кислоты (5 мл)

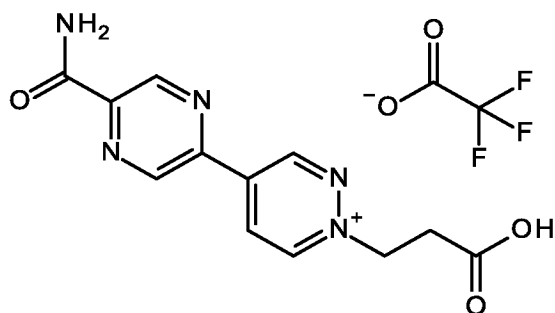
25 нагревали при 80°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали,

промывали циклогексаном и *трет*-бутилметилловым эфиром и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная кислота присутствует в элюенте) с получением 2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этанола 2,2,2-трифторацетата.

5 ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,25 (d, 1H) 9,81 (d, 1H) 9,26 (dd, 1H) 9,05 (d, 2H) 7,70 (t, 1H) 4,94-5,08 (m, 2H) 4,17-4,22 (m, 2H)

Пример 38. Получение 3-[4-(5-карбамоилпиразин-2-ил)пиридазин-1-ий-1-ил]пропановой кислоты 2,2,2-трифторацетата A202

10



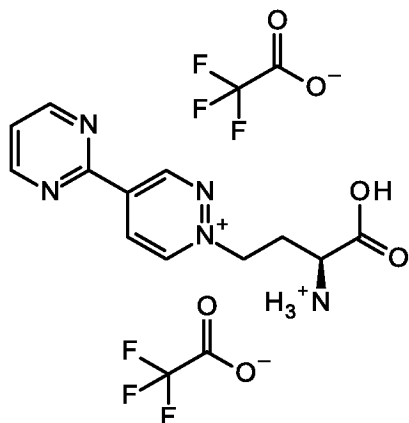
Смесь этил-3-[4-(5-цианопиразин-2-ил)пиридазин-1-ий-1-ил]пропаноата бромид (0,33 г) и 2 М водного раствора хлористоводородной кислоты (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 40 часов. Реакционную смесь концентрировали, промывали циклогексаном и *трет*-бутилметилловым эфиром и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная кислота присутствует в элюенте) с получением 3-[4-(5-карбамоилпиразин-2-ил)пиридазин-1-ий-1-ил]пропановой кислоты 2,2,2-трифторацетата.

15

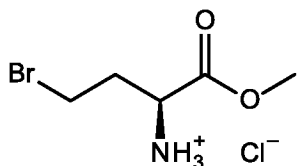
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,18 (d, 1H) 9,92 (d, 1H) 9,51 (d, 1H) 9,43 (d, 1H) 9,20 (dd, 1H) 5,18 (t, 2H) 3,31 (t, 2H) (два протона NH и один протон CO₂H отсутствуют)

20

Пример 39. Получение [(1S)-1-карбокси-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропил]аммония 2,2,2-трифторацетата A201

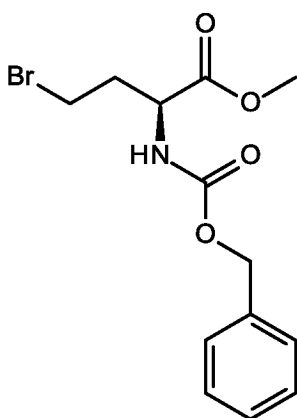


5 Стадия 1. Получение [(1S)-3-бром-1-метоксикарбонилпропил]аммония хлорида



К смеси (2S)-2-амино-4-бромбутановой кислоты (0,2 г) в сухом метаноле (4 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли тионилхлорид (0,392 г). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали с
10 получением неочищенного [(1S)-3-бром-1-метоксикарбонилпропил]аммония хлорида в виде оранжевой смолы, которую применяли без дополнительной очистки.

Стадия 2. Получение метил-(2S)-2-(бензилоксикарбониламино)-4-бромбутаноата

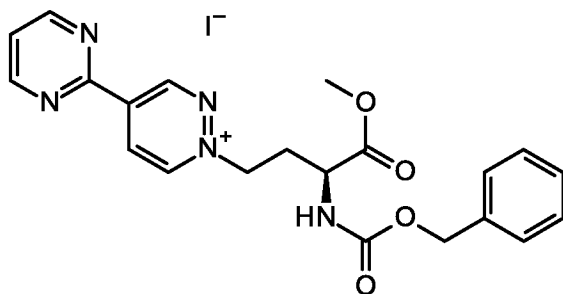


15 Неочищенный [(1S)-3-бром-1-метоксикарбонилпропил]аммония хлорид перемешивали в дихлорметане (4 мл) и добавляли раствор гидрокарбоната натрия (0,28 г) в воде

(4 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли бензилкарбонохлоридат (0,225 г). Реакционную массу нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3x20 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали на диоксиде кремния с применением градиента от 0 до 100% этилацетата в циклогексане с получением метил-(2S)-2-(бензилоксикарбониламино)-4-бромбутаноата.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 7,30-7,40 (m, 5H) 5,37-5,43 (m, 1H) 5,13 (s, 2H) 3,78 (s, 3H) 3,42-3,46 (m, 2H) 2,25-2,49 (m, 2H)

Стадия 3. Получение метил-(2S)-2-(бензилоксикарбониламино)-4-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)бутаноата йодида



К раствору метил-(2S)-2-(бензилоксикарбониламино)-4-бромбутаноата (0,1 г) в сухом ацетоне (2 мл) в атмосфере азота добавляли йодид натрия (0,054 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К полученному добавляли 2-пиридазин-4-илпиримидин (0,048 г) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный метил-(2S)-2-(бензилоксикарбониламино)-4-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)бутаноата йодид применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

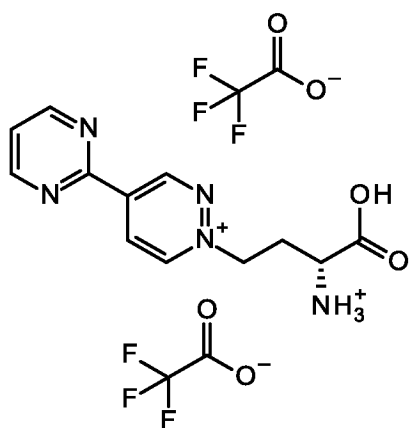
Стадия 4. Получение [(1S)-1-карбокси-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропил]аммония 2,2,2-трифторацетата A201

Смесь метил-(2S)-2-(бензилоксикарбониламино)-4-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)бутаноата йодида (0,5 г) и концентрированной хлористоводородной кислоты (4,9 мл) нагревали при 80°C в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом (3x20 мл). Водный слой очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная кислота

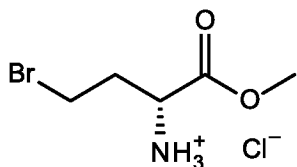
присутствует в элюенте) с получением [(1S)-1-карбокси-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропил]аммония 2,2,2-трифторацетата.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,26 (d, 1H) 9,90 (d, 1H) 9,27 (dd, 1H) 9,06 (d, 2H) 7,72 (t, 1H) 5,17 (t, 2H) 4,09 (dd, 1H) 2,76-2,79 (m, 2H) (три протона NH и один протон CO₂H отсутствуют)

Пример 40. Получение [(1R)-1-карбокси-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропил]аммония 2,2,2-трифторацетата A207

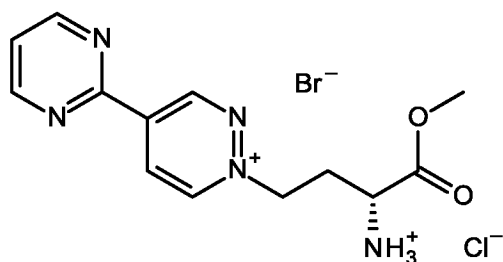


10 Стадия 1. Получение [(1R)-3-бром-1-метоксикарбонилпропил]аммония хлорида



К смеси [(1R)-3-бром-1-карбоксипропил]аммония бромида (0,1 г) в сухом метаноле (2 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли тионилхлорид (0,083 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали с получением неочищенного [(1S)-3-бром-1-метоксикарбонилпропил]аммония хлорида в виде желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки.

Стадия 2. Получение [(1R)-1-метоксикарбонил-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропил]аммония бромида хлорида



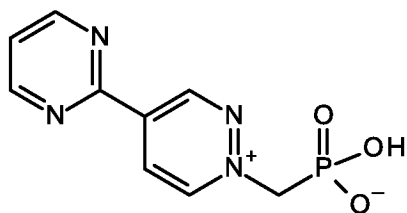
К смеси 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,1 г) в ацетонитриле (3,16 мл) добавляли [(1R)-3-бром-1-метоксикарбонилпропил]аммония хлорид (0,16 г). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного [(1R)-1-метоксикарбонил-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропил]аммония бромида в виде темно-коричневой смолы, которую применяли без дополнительной очистки.

Стадия 3. Получение [(1R)-1-карбокси-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропил]аммония 2,2,2-трифторацетата A207

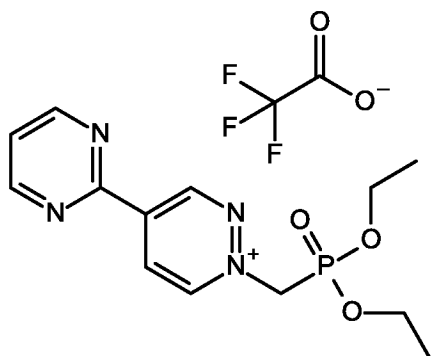
Смесь [(1R)-1-метоксикарбонил-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропил]аммония бромида (0,5 г) и 2 М водного раствора хлористоводородной кислоты (7,29 мл) нагревали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная кислота присутствует в элюенте) с получением [(1R)-1-карбокси-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропил]аммония 2,2,2-трифторацетата.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,22 (s, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,24 (d, 1H) 8,99-9,04 (m, 2H) 7,66 (t, 1H) 5,16 (t, 2H) 4,17 (dd, 1H) 2,69-2,85 (m, 2H) (три протона NH и один протон CO₂H отсутствуют)

Пример 41. Получение гидрокси-[(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)метил]фосфината A205



Стадия 1. Получение 1-(диэтоксифосфорилметил)-4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ия 2,2,2-трифторацетата A230



- 5 К раствору диэтоксифосфорилметанола (0,2 г) в дихлорметане (3,57 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,244 мл) с последующим добавлением трифторметилсульфонилтрифторметансульфоната (0,24 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до 0°C на протяжении 2 часов. К данной смеси добавляли раствор 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,188 г) в дихлорметане (3,57 мл) и
- 10 реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой, разбавляли этанолом, концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная кислота присутствует в элюенте) с получением 1-(диэтоксифосфорилметил)-4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ия 2,2,2-трифторацетата в виде коричневой смолы.
- 15 ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) 10,39-10,35 (m, 1H) 10,01 (d, 1H) 9,47 (dd, 1H) 9,22 (d, 2H) 7,84 (t, 1H) 5,78 (d, 2H) 4,24-4,13 (m, 4H) 1,27 (t, 6H)

Стадия 2. Получение гидрокси-[(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)метил]фосфината A205

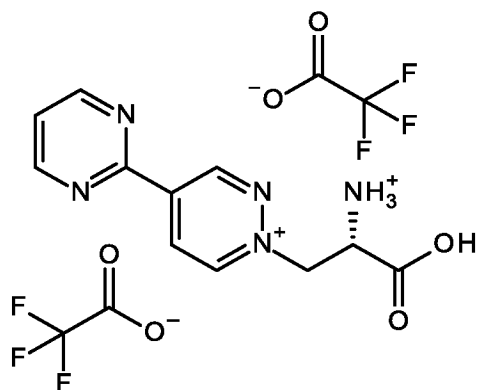
- 20 К смеси 1-(диэтоксифосфорилметил)-4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ия 2,2,2-трифторацетата (0,17 г) в сухом ацетонитриле (7,42 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли бром(триметил)силан (0,049 мл). После перемешивания в течение ночи добавляли дополнительное количество бром(триметил)силана (0,049 мл). После перемешивания в течение ночи снова добавляли заключительную порцию
- 25 бром(триметил)силана (0,049 мл). После перемешивания в течение ночи реакцию смесь гасили водой и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная кислота присутствует в элюенте) с получением гидрокси-[(4-

пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)метил]фосфината в виде грязно-белого твердого вещества.

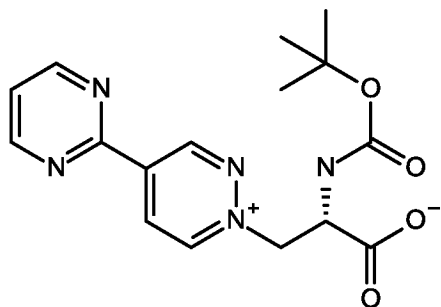
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,16-10,13 (m, 1H) 9,72-9,68 (m, 1H) 9,20 (dd, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,11 (d, 2H) (один протон OH отсутствует)

5

Пример 42. Получение [(1S)-1-карбокси-2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этил]аммония 2,2,2-трифторацетата A208



10 Стадия 1. Получение (2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата



15 К смеси 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,05 г) в сухом ацетонитриле (1 мл) добавляли *трет*-бутил-N-[(3S)-2-оксооксетан-3-ил]карбамат (0,071 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Концентрирование реакционной смеси обеспечивало получение неочищенного (2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата, который применяли без дополнительной очистки.

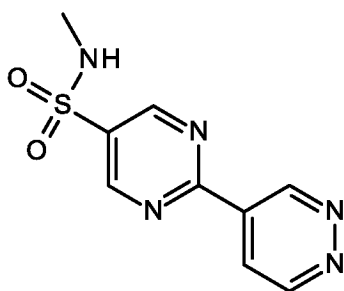
20

Стадия 2. Получение [(1S)-1-карбокси-2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этил]аммония 2,2,2-трифторацетата A208

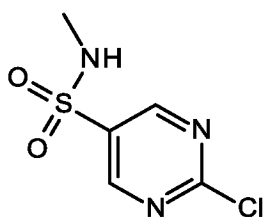
Смесь (2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата (0,4 г) и 2 М водного раствора хлористоводородной кислоты (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная кислота присутствует в элюенте) с получением [(1S)-1-карбокси-2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этил]аммония 2,2,2-трифторацетата.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,26 (s, 1H) 9,94 (d, 1H) 9,31-9,34 (m, 1H) 9,04 (dd, 2H) 7,69 (t, 1H) 5,48 (d, 2H) 4,75 (t, 1H) (три протона NH и один протон CO₂H отсутствуют)

Пример 43. Получение *N*-метил-2-пиридазин-4-илпиримидин-5-сульфонамида



Стадия 1. Получение 2-хлор-*N*-метилпиримидин-5-сульфонамида



Охлаждали раствор 2-хлорпиримидин-5-сульфонилхлорида (0,05 г) в тетрагидрофуране (1 мл) при -78°C в атмосфере азота и добавляли метанамин (2 М в тетрагидрофуране, 0,117 мл) с последующим добавлением *N,N*-диизопропилэтиламина (0,065 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут и гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x20 мл). Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного 2-хлор-*N*-метилпиримидин-5-сульфонамида.

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) 9,10 (s, 2H) 7,96-8,00 (m, 1H) 2,54 (d, 3H)

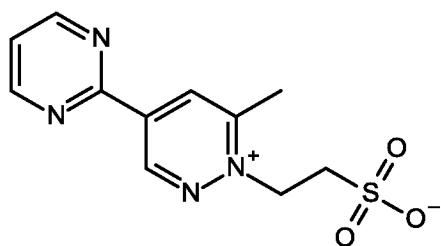
Стадия 2. Получение *N*-метил-2-пиридазин-4-илпиримидин-5-сульфонамида

В сосуд для микроволновой обработки в атмосфере азота загружали
 5 трибутил(пиридазин-4-ил)станнан (0,64 г), 2-хлор-*N*-метилпиримидин-5-сульфонамид
 (0,3 г), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,167 г) и 1,4-диоксан (4,5 мл) и
 нагревали при 130°C в микроволновой печи в течение 30 минут. Реакционную смесь
 концентрировали и растирали в порошок с *трет*-бутилметиловым эфиром с
 получением *N*-метил-2-пиридазин-4-илпиримидин-5-сульфонамида в виде черного
 10 твердого вещества.

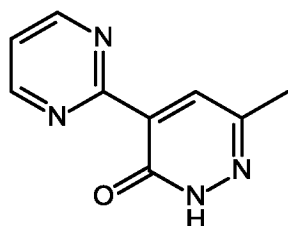
¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) 10,03-10,04 (m, 1H) 9,53-9,54 (m, 1H) 9,35 (s, 2H) 8,49-8,51
 (m, 1H) 8,04-8,05 (m, 1H) 2,58 (d, 3H)

**Пример 44. Получение 2-(6-метил-4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-
 15 ил)этансульфоната**

A212



Стадия 1. Получение 3-метил-5-пиримидин-2-ил-1H-пиридазин-6-она



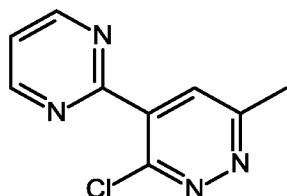
20 К смеси 5-бром-3-метил-1H-пиридазин-6-она (0,1 г) в дегазированном 1,4-диоксане
 (2 мл) в атмосфере азота добавляли трибутил(пиримидин-2-ил)станнан (0,234 г),
 дихлорпалладия трифенилфосфан (0,038 г) и йодид меди(I) (0,02 г) и смесь нагревали
 при 130°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли 1,4-диоксаном,
 фильтровали с применением шприцевого фильтра с удалением нерастворимого
 25 материала и очищали на диоксиде кремния с применением градиента от 0 до 10%

метанола в дихлорметане с получением 3-метил-5-пиримидин-2-ил-1Н-пиридазин-6-она в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) 12,90-13,20 (br s, 1H) 8,92-8,93 (m, 2H) 7,68 (s, 1H) 7,53-7,54 (m, 1H) 2,31 (s, 3H)

5

Стадия 2. Получение 3-хлор-6-метил-4-пиримидин-2-илпиридазина



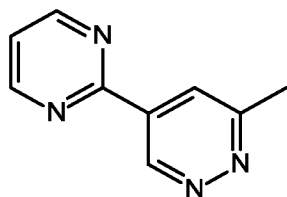
Смесь 3-метил-5-пиримидин-2-ил-1Н-пиридазин-6-она (1,93 г) и оксихлорида фосфора (1,93 мл) нагревали при 100°C в течение 3 часов. После охлаждения реакционную смесь концентрировали, выливали на лед и повышали ее основность с помощью холодного водного раствора бикарбоната натрия до pH 8. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2x150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2x40 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением 3-хлор-6-метил-4-пиримидин-2-илпиридазина.

10

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 8,94-8,95 (m, 2H) 7,78 (s, 1H) 7,42-7,44 (m, 1H) 2,80 (s, 3H)

15

Стадия 3. Получение 3-метил-5-пиримидин-2-илпиридазина



Триэтиламин (1,32 мл) добавляли к раствору 3-хлор-6-метил-4-пиримидин-2-илпиридазина (1,5 г) в смеси этанола (40 мл) и этилацетата (10 мл). Данную смесь дегазировали азотом и добавляли 10% палладий на угле (0,2 г). Данную смесь гидрогенизировали в атмосфере водорода в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли дополнительное количество катализатора (0,2 г) и гидрогенизацию продолжали в течение дополнительных 3 часов. Реакционную смесь разбавляли этанолом (50 мл) и фильтровали через целит, промывали этанолом (2x40 мл). Фильтрат концентрировали и очищали на диоксиде кремния с применением градиента от 0 до

20

25

10% метанола в дихлорметане с получением 3-метил-5-пиримидин-2-илпиридазина в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 9,97 (d, 1H) 8,89 (d, 2H) 8,27 (d, 1H) 7,35-7,38 (m, 1H) 2,82 (s, 3H)

5

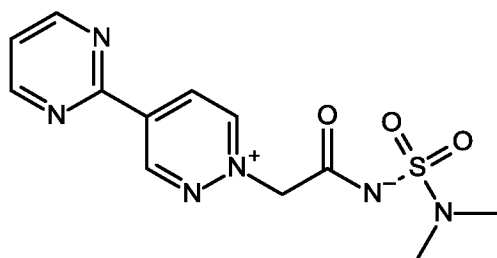
Стадия 4. Получение 2-(6-метил-4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната A212

Смесь 3-метил-5-пиримидин-2-илпиридазина (0,8 г) и 2-бромэтансульфоната натрия (1,078 г) в воде (16 мл) нагревали при 120°C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали, промывали *трет*-бутилметилловым эфиром и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная кислота присутствует в элюенте) с получением 2-(6-метил-4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната.

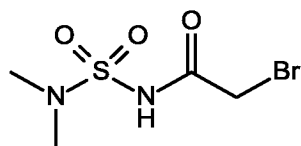
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,00 (d, 1H) 9,08 (d, 1H) 9,00 (d, 2H) 7,65 (t, 1H) 5,16 (t, 2H) 3,68 (t, 2H) 3,12 (s, 3H)

15

Пример 45. Получение диметилсульфамоил-[2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)ацетил]азанида A214



20 Стадия 1. Получение 2-бром-N-(диметилсульфамоил)ацетамида



К раствору диметилсульфамида (0,5 г) и 4-(диметиламино)пиридина (0,541 г) в дихлорметане (19,9 мл) при 0°C по каплям добавляли бромацетилбромид (0,903 г). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь разделяли с использованием 0,5 М водного раствора хлористоводородной кислоты. Органический слой высушивали над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного 2-бром-N-

25

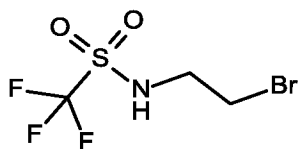
(диметилсульфамоил)ацетамида в виде бледно-желтого масла. Продукт использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2. Получение диметилсульфамоил-[2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)ацетил]азанида A214

К раствору 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,15 г) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 2-бром-*N*-(диметилсульфамоил)ацетамид (0,21 г) и смесь нагревали при 80°C в течение 16 часов. Полученный осадок фильтровали, промывали ацетонитрилом (2х20 мл) с получением диметилсульфамоил-[2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)ацетил]азанида в виде светло-зеленого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) 10,36 (s, 1H) 10,06-10,10 (m, 1H) 9,56-9,62 (m, 1H) 9,18-9,22 (m, 2H) 7,82-7,86 (m, 1H) 5,88-5,94 (m, 2H) 2,80-2,86 (m, 6H)

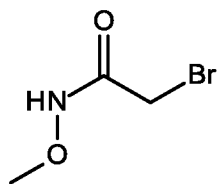
Пример 46. Получение *N*-(2-бромэтил)-1,1,1-трифторметансульфонамида



Смесь 2-бромэтанамина бромида (1 г) и *N,N*-диизопропилэтиламина (1,42 г) перемешивали в дихлорметане (24,5 мл) при 0°C до достижения гомогенности реакционной смеси. По каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (1,55 г) и перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и разделяли между 1 М водным раствором хлористоводородной кислоты и диэтиловым эфиром. Органический слой промывали водой, 1 М водным раствором хлористоводородной кислоты и соевым раствором, высушивали над сульфатом магния и концентрировали с получением *N*-(2-бромэтил)-1,1,1-трифторметансульфонамида в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 5,44 (br. s., 1H) 3,71 (q, 2H) 3,53 (t, 2H).

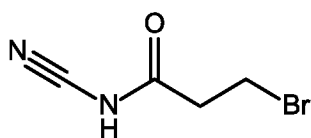
Пример 47. Получение 2-бром-*N*-метоксинацетамида



К суспензии метоксиамин гидрохлорида (0,248 г) и *N,N*-диизопропилэтиламина (2,29 мл) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C по каплям добавляли 2-бромацетилбромид (0,5 г). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали на диоксиде кремния с применением смеси 2:1 изогексан:этилацетат с получением 2-бром-*N*-метоксиацетамида в виде бледно-желтой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 4,48 (s, 2H) 4,24-4,28 (m, 1H) 3,88-3,92 (m, 3H)

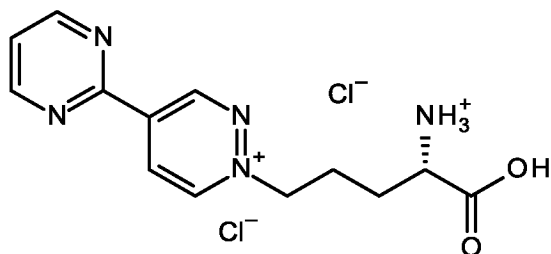
Пример 48. Получение 3-бром-*N*-цианопропанамида



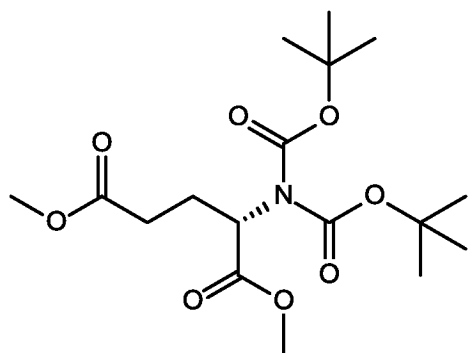
К перемешиваемому раствору цианамида (0,5 г) в воде (10 мл) и тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C добавляли гидроксид натрия (1,427 г). Через 10 минут при 0°C по каплям добавляли раствор 3-бромпропаноилхлорида (1,27 мл) в тетрагидрофуране (5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли воду и смесь экстрагировали дихлорметаном (2x75 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением 3-бром-*N*-цианопропанамида в виде светло-желтой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) 12,40 (br s, 1H) 3,54-3,70 (m, 2H) 2,80-2,94 (m, 2H)

Пример 49. Получение [(1S)-1-карбокси-4-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)бутил]аммония дихлорида A211



Стадия 1. Получение диметил-(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]пентандиоата

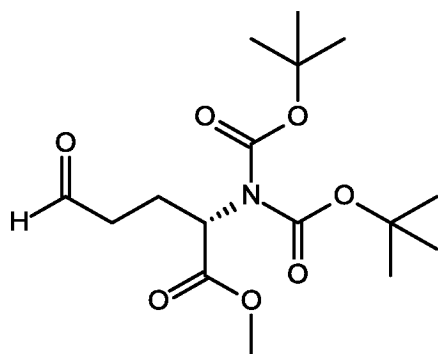


К раствору диметил-(2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пентандиоата (0,3 г) в ацетонитриле (6 мл) в атмосфере азота добавляли 4-диметиламинопиридин (0,028 г). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (0,264 г).

- 5 Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и ее перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом (80 мл) и экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (80 мл). Объединенные органические слои промывали 10% водным раствором лимонной кислоты, а затем насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым
- 10 раствором. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали на диоксиде кремния с применением этилацетата в циклогексане с получением диметил-(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]пентандиоата в виде бесцветной смолы.

1Н ЯМР (400МГц, CDCl₃) 4,95 (dd, 1H) 3,73 (s, 3H) 3,68 (s, 3H) 2,36-2,54 (m, 3H) 2,15-2,23 (m, 1H) 1,50 (s, 18H)

Стадия 2. Получение метил-(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-оксопентаноата

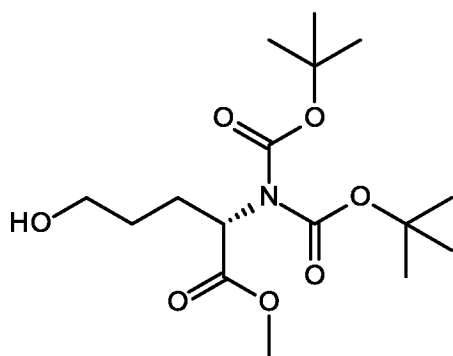


- 20 Раствор диметил-(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]пентандиоата (0,28 г) в диэтиловом эфире (5,6 мл) в атмосфере азота охлаждали до -78°C и медленно

добавляли гидрид диизобутилалюминия (1 М в толуоле, 0,82 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут, затем гасили водой (0,094 мл) и перемешивали в течение дополнительных 30 минут. После нагревания до комнатной температуры добавляли твердый сульфат натрия. Смесь фильтровали через целит, промывали *трет*-бутилметиловым эфиром и фильтрат концентрировали с получением метил-(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-оксопентаноата.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 9,78 (s, 1H) 4,90 (dd, 1H) 3,73 (m, 3H) 2,45-2,66 (m, 3H) 2,11-2,28 (m, 1H) 1,42-1,63 (m, 18H)

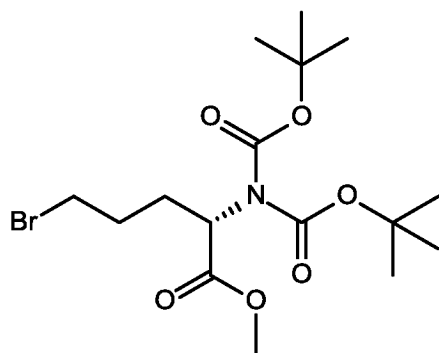
10 Стадия 3. Получение метил-(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-гидроксипентаноата



Раствор метил-(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-оксопентаноата (0,2 г) в сухом метаноле (4 мл) в атмосфере азота охлаждали до 0°C , и частями добавляли боргидрид натрия (0,025 г), и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали на диоксиде кремния с применением этилацетата в циклогексане с получением метил-(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-гидроксипентаноата в виде бесцветной смолы.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 4,90 (dd, 1H) 3,74-3,67 (m, 5H) 2,30-2,20 (m, 1H) 1,99-1,89 (m, 1H) 1,68-1,41 (s, 20H) (один протон OH отсутствует)

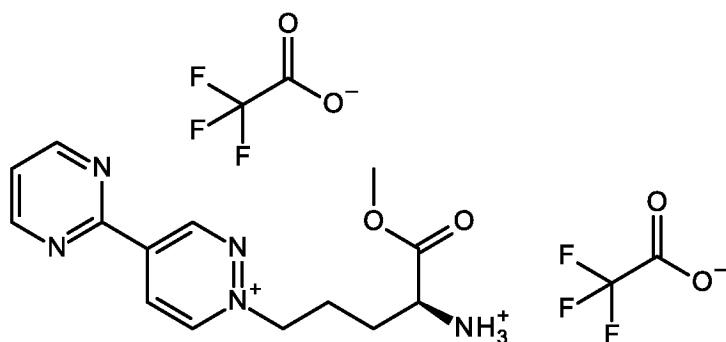
Стадия 4. Получение метил-(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-бромпентаноата



Раствор метил-(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-гидроксипентаноата (4 г) в сухом тетрагидрофуране (40 мл) охлаждали до 0°C и добавляли тетрабромид углерода (5,728 г). К полученному по каплям добавляли раствор трифенилфосфина (4,576 г) в тетрагидрофуране (40 мл). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и ее перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали на диоксиде кремния с применением этилацетата в циклогексане с получением метил-(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-бромпентаноата.

1H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 4,88 (dd, 1H) 3,73 (s, 3H) 3,38-3,50 (m, 2H) 2,24-2,27 (m, 1H) 1,85-2,12 (m, 3H) 1,51 (s, 18H)

Стадия 5. Получение [(1S)-1-метоксикарбонил-4-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)бутил]аммония 2,2,2-трифторацетата



К смеси 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,4 г) в ацетонитриле (12,6 мл) добавляли метил-(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-бромпентаноат (1,141 г) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная кислота присутствовала в элюенте, что приводило

к потере ВОС-защитных групп) с получением [(1S)-1-метоксикарбонил-4-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)бутил]аммония 2,2,2-трифторацетата.

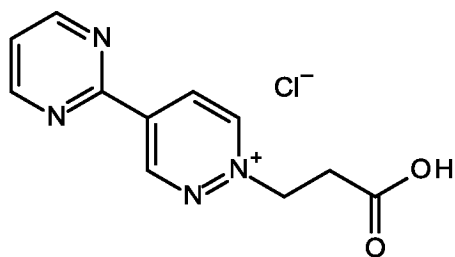
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,22 (d, 1H) 9,80-9,86 (m, 1H) 9,20-9,27 (m, 1H) 8,99-9,06 (m, 2H) 7,66-7,73 (m, 1H) 4,90-5,01 (m, 2H) 4,20 (t, 1H) 3,76-3,84 (m, 3H) 2,20-2,40 (m, 2H) 1,97-2,18 (m, 2H) (протоны NH отсутствуют)

Стадия 6. Получение [(1S)-1-карбокси-4-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)бутил]аммония дихлорида A211

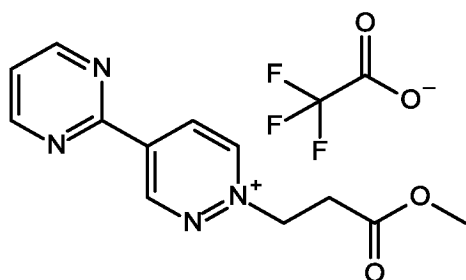
Смесь [(1S)-1-метоксикарбонил-4-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)бутил]аммония 2,2,2-трифторацетата (0,1 г) и 4 М водного раствора хлористоводородной кислоты (0,78 мл) нагревали при 60°C в течение 14 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением [(1S)-1-карбокси-4-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)бутил]аммония дихлорида.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,24 (dd, 1H) 9,87 (dd, 1H) 9,27 (dd, 1H) 9,06 (d, 2H) 7,72 (t, 1H) 4,99 (t, 2H) 4,08 (t, 1H) 2,23-2,44 (m, 2H) 2,00-2,16 (m, 2H) (три протона NH и один протон CO₂H отсутствуют)

Пример 50. Получение 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты хлорида A26



Стадия 1. Получение метил-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата 2,2,2-трифторацетата A54



Смесь метил-3-бромпропаноата (1,58 г), 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,5 г) в ацетонитриле (31,6 мл) нагревали при 80°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и разделяли между водой (10 мл) и дихлорметаном (20 мл). Водный слой очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная кислота присутствует в элюенте) с получением метил-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата 2,2,2-трифторацетата в виде оранжевой смолы.

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) 10,15 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,18 (dd, 1H) 8,98 (d, 2H) 7,63 (t, 1H) 5,12 (t, 2H) 3,59 (s, 3H) 3,25 (t, 2H)

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) 10,43-10,32 (m, 1H) 10,04 (d, 1H) 9,43 (dd, 1H) 9,12 (d, 2H) 7,65 (t, 1H) 5,18 (t, 2H) 3,70 (s, 3H) 3,36-3,27 (m, 2H)

Стадия 2. 3-(4-Пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты хлорид A26

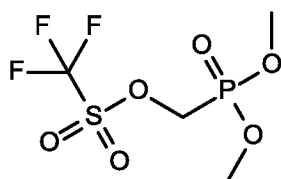
Смесь метил-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата 2,2,2-трифторацетата (0,392 г) и конц. хлористоводородной кислоты (7,66 мл) нагревали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и растирали в порошок с ацетоном с получением 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты хлорида в виде бежевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) 10,16 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,18 (dd, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,11 (t, 2H) 3,24 (t, 2H) (один протон CO₂H отсутствует)

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) 10,43-10,32 (m, 1H) 10,02 (d, 1H) 9,36 (dd, 1H) 9,09 (d, 2H) 7,68 (t, 1H) 5,16 (t, 2H) 3,29-3,21 (m, 2H) (один протон CO₂H отсутствует)

Пример 51. Получение метокси-[(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)метил]фосфината A245

Стадия 1. Получение диметоксифосфорилметилтрифторметансульфоната

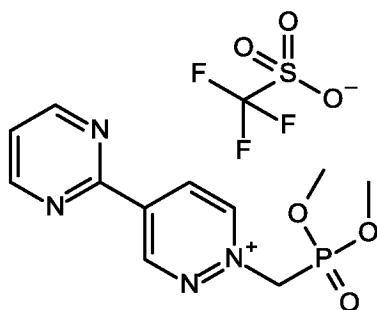


Раствор диметоксифосфорилметанола (1 г) в дихлорметане (20 мл) охлаждали до -78°C и добавляли 2,6-лутидин (1,32 мл) с последующим добавлением

трифторметилсульфонилтрифторметансульфоната (1,91 г). Обеспечивали нагревание полученной реакционной смеси до комнатной температуры и ее перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Органический слой промывали с помощью 1 М водного раствора хлористоводородной кислоты (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением диметоксифосфорилметилтрифторметансульфоната в виде бледно-желтой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) 4,82 (d, 2H) 3,78 (s, 3H) 3,74 (s, 3H)

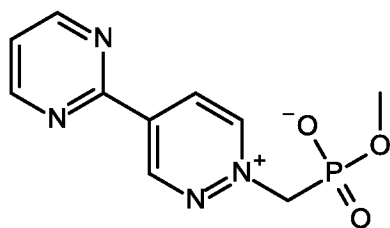
- 10 Стадия 2. Получение 1-(диметоксифосфорилметил)-4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ия трифторметансульфоната A238



- 15 К перемешиваемому раствору 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,6 г) в ацетонитриле (15 мл) добавляли диметоксифосфорилметилтрифторметансульфонат (1,549 г) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток разделяли между водой (75 мл) и дихлорметаном (75 мл). Водный слой промывали дополнительным количеством дихлорметана (75 мл), концентрировали и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с применением 100% воды
- 20 (примечание: не добавляли трифторуксусной кислоты) с получением 1-(диметоксифосфорилметил)-4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ия трифторметансульфоната в виде коричневой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,37 (d, 1H) 10,00 (d, 1H) 9,48-9,42 (m, 1H) 9,23-9,20 (m, 2H) 7,83 (t, 1H) 5,82 (d, 2H) 3,83 (s, 3H) 3,82-3,78 (m, 3H)

- 25 Стадия 3. Получение метокси-[(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)метил]фосфината A245



К перемешиваемому раствору 1-(диметоксифосфорилметил)-4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ия трифторметансульфоната (0,1 г) в дихлорметане (10 мл) добавляли бромтриметилсилан (0,097 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в воде (25 мл) и промывали дихлорметаном (2x25 мл). Водный слой концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная кислота присутствует в элюенте) с получением метокси-[(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)метил]фосфината в виде светло-коричневого твердого вещества.

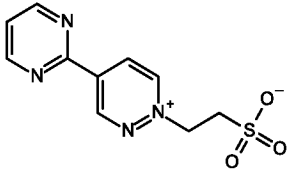
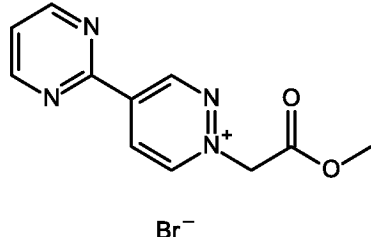
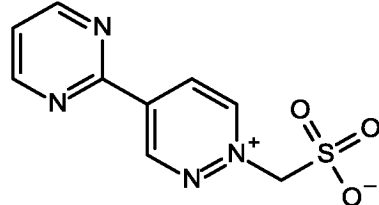
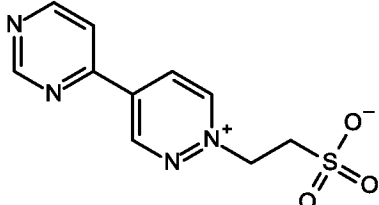
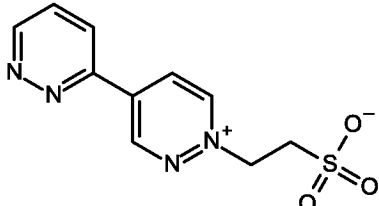
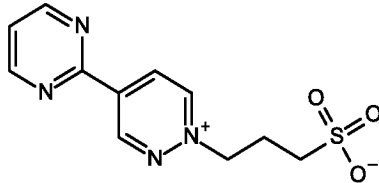
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,19-10,15 (m, 1H) 9,73-9,69 (m, 1H) 9,25-9,20 (m, 1H) 9,01 (d, 2H) 7,68-7,62 (m, 1H) 5,19 (d, 2H) 3,61 (d, 3H)

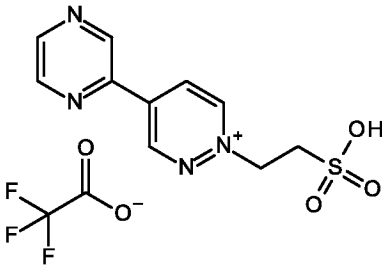
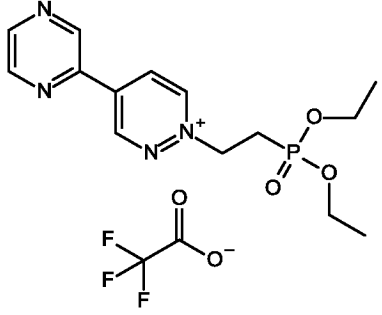
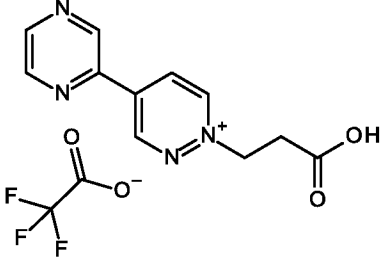
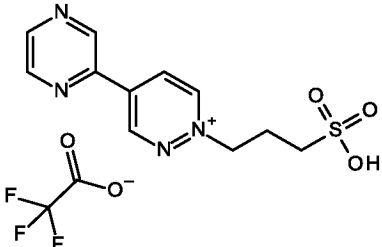
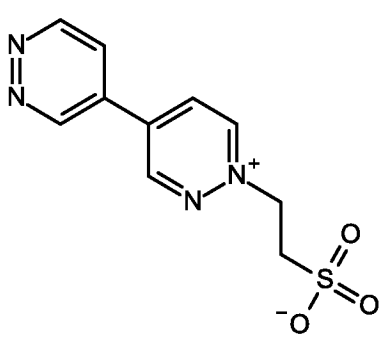
Дополнительные соединения в таблице А (ниже) получали посредством аналогичных процедур из соответствующих исходных материалов. Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения формулы (I) могут существовать в виде агрономически приемлемой соли, цвиттер-иона или агрономически приемлемой соли цвиттер-иона, как описано в данном документе ранее. При упоминании конкретный противоион не считается ограничивающим, и соединение формулы (I) может быть образовано с любым подходящим противоионом.

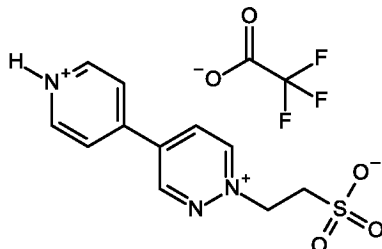
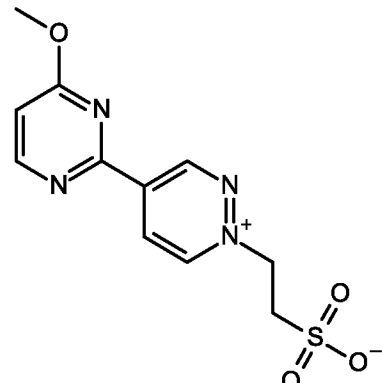
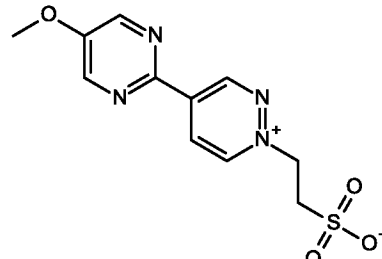
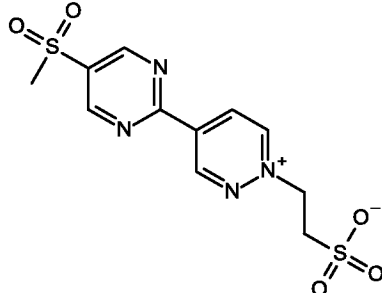
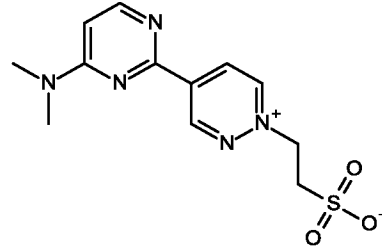
ЯМР-спектры, приведенные в данном документе, регистрировали либо на Bruker AVANCE III HD, работающем при 400 МГц, оснащенном зондом Bruker SMART, если не указано иное. Химические сдвиги выражали в ppm для слабопольного сдвига от TMS, либо с TMS, либо с сигналами остаточного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Следующие мультиплетности применяют для описания пиков: s = синглет, d = дублет, t = триплет, dd = дублет дублетов, dt = дублет триплетов, q = квартет, quin = квинтет, m = мультиплет. Дополнительно br. применяют для описания широкого сигнала и app. применяют для описания кажущейся мультиплетности.

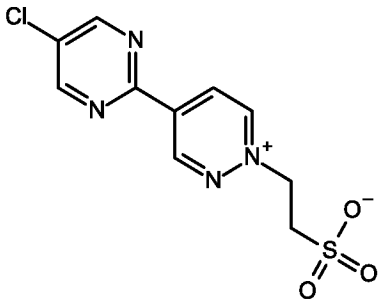
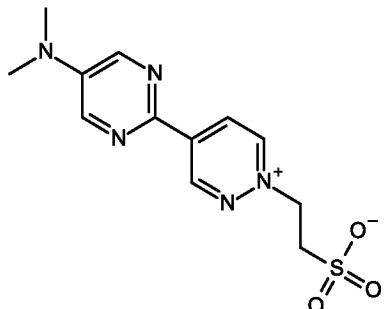
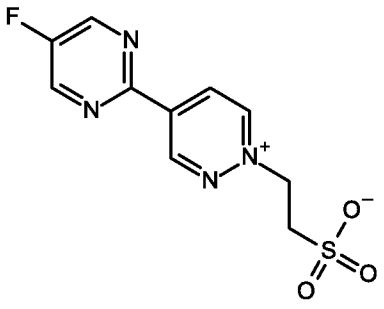
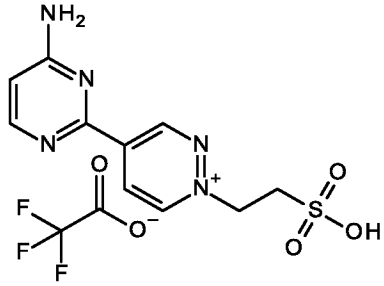
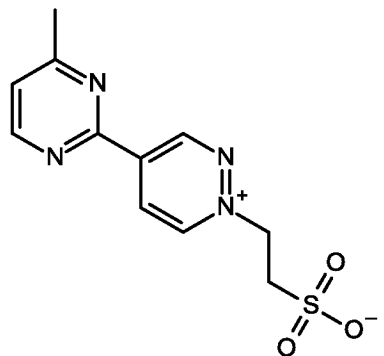
Дополнительные соединения в таблице А получали посредством аналогичных процедур из соответствующих исходных материалов.

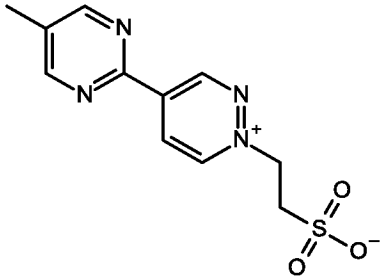
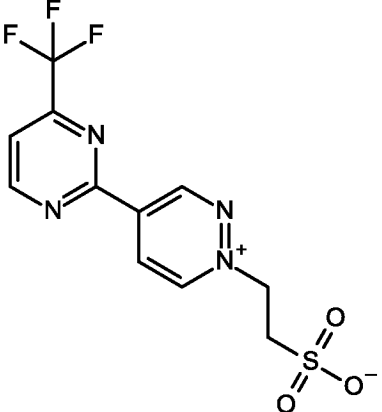
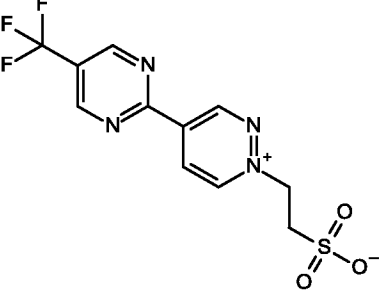
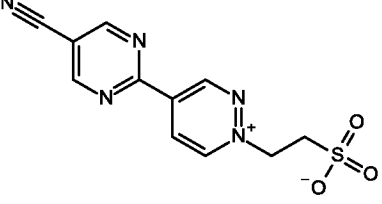
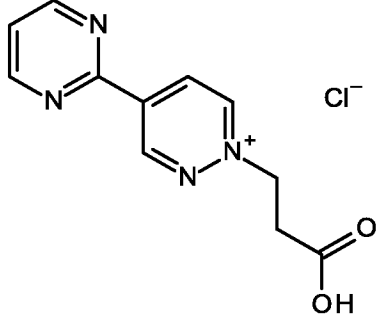
Таблица А. Физические данные для соединений, используемых в настоящем изобретении

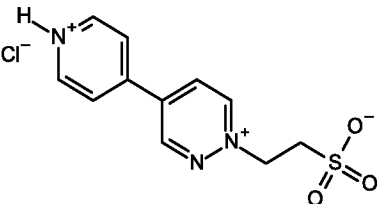
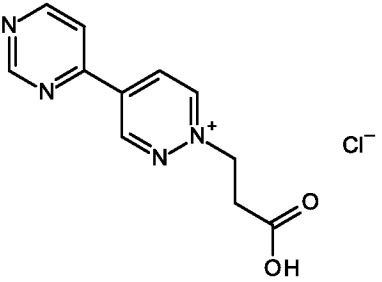
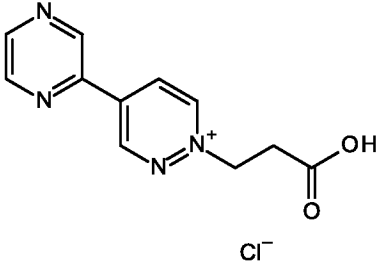
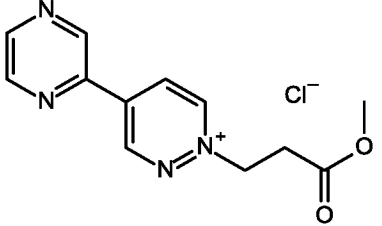
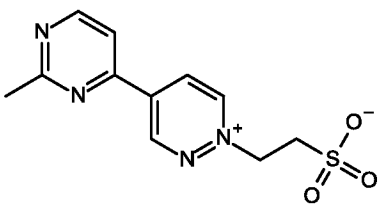
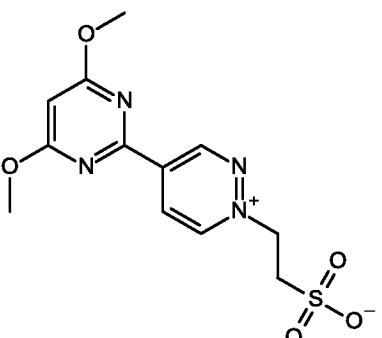
Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A1		(400МГц, D ₂ O) 10,19 (d, 1H) 9,84 (d, 1H) 9,20 (dd, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,27-5,18 (m, 2H) 3,71-3,63 (m, 2H)
A2		(400МГц, D ₂ O) 10,22 (d, 1H) 9,84 (d, 1H) 9,30 (dd, 1H) 9,01 (d, 2H) 7,66 (t, 1H) 5,84 (s, 2H) 3,79 (s, 3H)
A3		(400МГц, D ₂ O) 10,26 (brs, 1H) 9,94 (br d, 1H) 9,27-9,39 (m, 1H) 8,96-9,14 (m, 2H) 7,56-7,73 (m, 1H) 5,97 (s, 2H)
A4		(400МГц, D ₂ O) 10,09 (d, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,35 (d, 1H) 9,12 (dd, 1H) 9,04 (d, 1H) 8,29 (dd, 1H) 5,24 (t, 2H) 3,67 (t, 2H)
A5		(400МГц, D ₂ O) 10,15 (d, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,33 (dd, 1H) 9,12 (dd, 1H) 8,52 (dd, 1H) 7,99 (dd, 1H) 5,32-5,19 (m, 2H) 3,73-3,65 (m, 2H)
A6		(400МГц, D ₂ O) 10,18 (d, 1H) 9,80 (d, 1H) 9,19 (dd, 1H) 9,00 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,01 (t, 2H) 2,98 (t, 2H) 2,53 (quin, 2H)

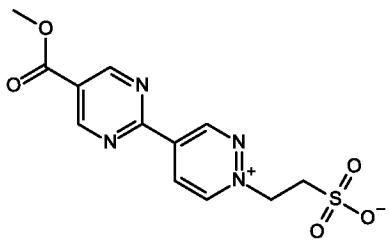
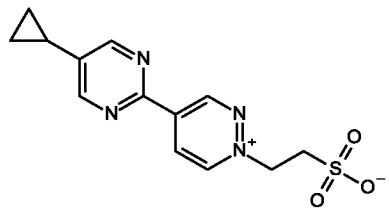
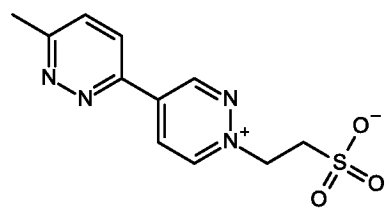
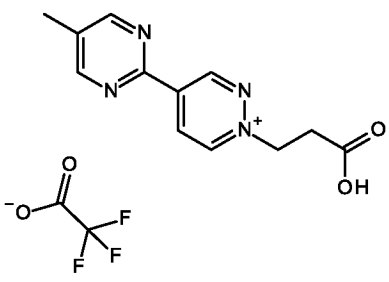
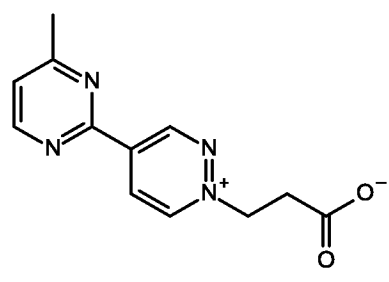
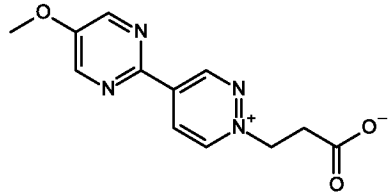
Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A7		(400МГц, D ₂ O) 10,08 (d, 1H) 9,79 (d, 1H) 9,39 (d, 1H) 9,08 (dd, 1H) 8,89-8,83 (m, 1H) 8,78 (d, 1H) 5,24-5,16 (t, 2H) 3,65 (t, 2H)
A8		(400МГц, CD ₃ OD) 10,32 (d, 1H) 10,02 (d, 1H) 9,65 (d, 1H) 9,34 (dd, 1H) 8,98-8,94 (m, 1H) 8,92-8,89 (m, 1H) 5,22-5,12 (m, 2H) 4,22-4,11 (m, 4H) 2,87-2,76 (m, 2H) 1,38-1,31 (m, 6H)
A9		(400МГц, CD ₃ OD) 10,28 (d, 1H) 10,00 (d, 1H) 9,62 (d, 1H) 9,28 (dd, 1H) 8,96-8,93 (m, 1H) 8,90 (d, 1H) 5,19-5,12 (t, 2H) 3,28 (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A10		(400МГц, CD ₃ OD) 10,27 (d, 1H) 9,93 (d, 1H) 9,63 (d, 1H) 9,28 (dd, 1H) 8,96-8,92 (m, 1H) 8,88 (d, 1H) 5,11 (t, 2H) 2,95 (t, 2H) 2,62 (quin, 2H)
A11		(400МГц, D ₂ O) 9,80-9,97 (m, 2H) 9,62-9,75 (m, 1H) 9,35-9,50 (m, 1H) 8,97 (dd, 1H) 8,19-8,42 (m, 1H) 5,20-5,29 (m, 2H) 3,59-3,73 (m, 2H)

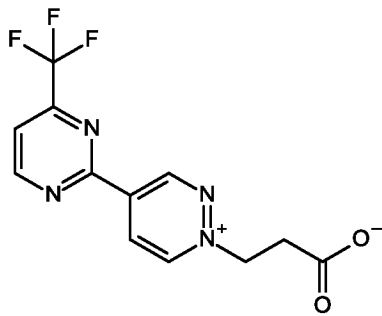
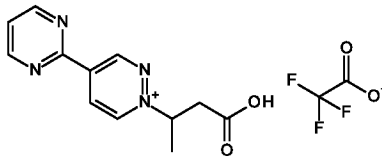
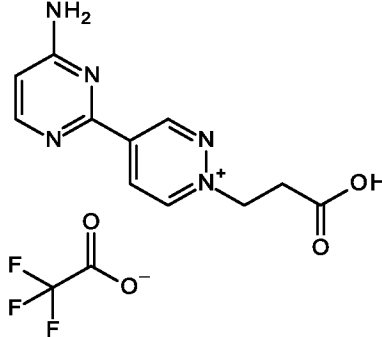
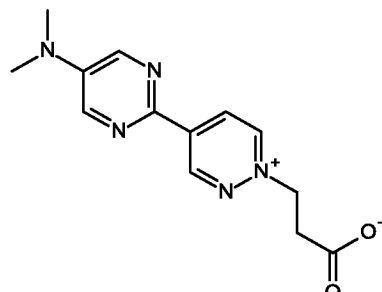
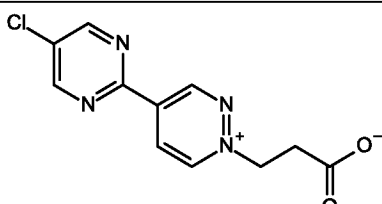
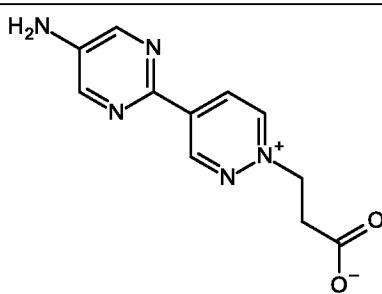
Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A12		(400МГц, D ₂ O) 9,86-9,95 (m, 2H) 8,90-9,00 (m, 3H) 8,35 (brd, 2H) 5,27 (t, 2H) 3,69 (t, 2H) (один протон NH отсутствует)
A13		(400МГц, D ₂ O) 10,28 (s, 1H) 9,88 (d, 1H) 9,27 (d, 1H) 8,71 (d, 1H) 7,10 (d, 1H) 5,29 (t, 2H) 4,13 (s, 3H) 3,74 (t, 2H)
A14		(400МГц, D ₂ O) 10,19 (s, 1H) 9,78 (d, 1H) 9,14 (d, 1H) 8,74 (s, 2H) 5,24 (t, 2H) 4,06 (s, 3H) 3,71 (t, 2H)
A15		(400МГц, D ₂ O) 10,39 (s, 1H) 10,01 (s, 1H) 9,57 (s, 2H) 9,44 (s, 1H) 5,23-5,50 (m, 2H) 3,70-3,85 (m, 2H) 3,45 (s, 3H)
A16		(400 МГц, D ₂ O) 10,17 (d, 1H) 10,03 (d, 1H) 9,20 (dd, 1H) 8,23 (d, 1H) 6,99 (d, 1H) 5,35 (m, 2H) 3,74 (m, 2H) 3,35 (s, 6H)

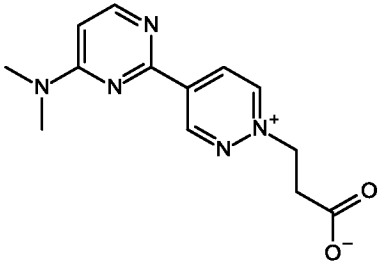
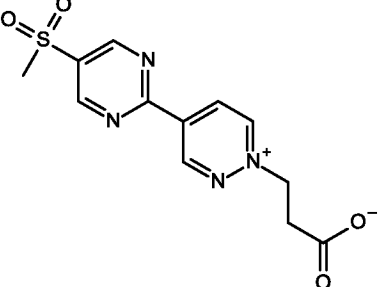
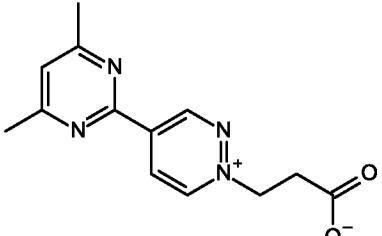
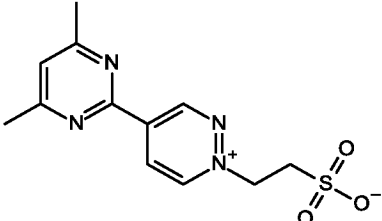
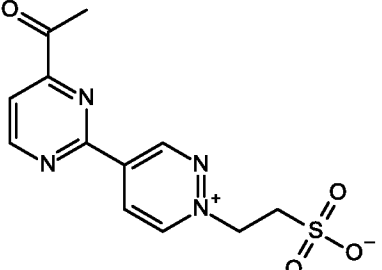
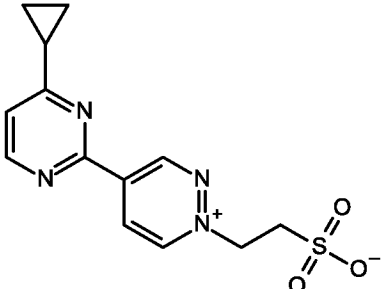
Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A17		(400МГц, D ₂ O) 10,24 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,24 (dd, 1H) 9,05 (s, 2H) 5,26 (t, 2H) 3,70 (t, 2H)
A18		(400МГц, D ₂ O) 9,98 (d, 1H) 9,45 (d, 1H) 8,81 (dd, 1H) 8,37 (s, 2H) 5,06 (t, 2H) 3,56 (t, 2H) 3,12 (s, 6H)
A19		(400МГц, D ₂ O) 10,22 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,22 (dd, 1H) 8,96 (s, 2H) 5,25 (t, 2H) 3,69 (t, 2H)
A20		(400 МГц, D ₂ O) 10,11 (d, 1H) 9,96 (d, 1H) 9,13 (dd, 1H) 8,29 (d, 1H) 6,83 (d, 1H) 5,31(m, 2H) 3,73(m, 2H) (два протона NH ₂ и один протон SO ₃ H отсутствуют)
A21		(400 МГц, D ₂ O) 10,24 (s, 1H) 9,90 (d, 1H) 9,24 (d, 1H) 8,86 (d, 1H) 7,57 (d, 1H) 5,31 (t, 2H) 3,74 (t, 2H) 2,66 (s, 3H)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A22		(400 МГц, D ₂ O) 10,22 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,21 (dd, 1H) 8,90 (s, 2H) 5,25-5,31 (m, 2H) 3,69-3,77 (m, 2H) 2,44 (s, 3H)
A23		(400 МГц, D ₂ O) 10,30 (s, 1H) 9,90 (d, 1H) 9,32 (d, 1H) 9,29 (d, 1H) 8,04 (d, 1H) 5,25 (t, 2H) 3,68 (t, 2H)
A24		(400 МГц, D ₂ O) 10,31 (d, 1H) 9,94 (d, 1H) 9,33-9,38 (m, 3H) 5,26-5,31 (m, 2H) 3,69-3,73 (m, 2H)
A25		(400 МГц, D ₂ O) 10,35 (d, 1H) 9,97 (m, 1H) 9,45 (m, 2H) 9,36 (m, 1H) 5,30-5,36 (m, 2H) 3,73 (m, 2H)
A26		(400 МГц, D ₂ O) 10,16 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,18 (dd, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,11 (t, 2H) 3,24 (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A27		(400 МГц, D ₂ O) 9,87-9,97 (m, 2H) 8,92-9,07 (m, 3H) 8,44-8,53 (m, 2H) 5,27 (t, 2H) 3,68 (dd, 2H) (один протон NH отсутствует)
A28		(400МГц, CD ₃ OD) 10,32 (d, 1H) 10,13 (d, 1H) 9,56 (s, 1H) 9,42-9,35 (m, 1H) 9,23 (d, 1H) 8,61 (d, 1H) 5,21 (t, 2H) 3,32-3,27 (m, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A29		(400МГц, D ₂ O) 10,03 (d, 1H) 9,80 (d, 1H) 9,35 (d, 1H) 9,05 (dd, 1H) 8,87-8,82 (m, 1H) 8,76 (d, 1H) 5,08 (t, 2H) 3,22 (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A30		(400МГц, CD ₃ OD) 10,30-10,26 (m, 1H) 10,04-10,00 (m, 1H) 9,66-9,64 (m, 1H) 9,33-9,30 (m, 1H) 8,97-8,93 (m, 1H) 8,91-8,88 (m, 1H) 5,25-5,14 (m, 2H) 3,71-3,68 (m, 3H) 3,35-3,27 (m, 2H)
A31		(400МГц, D ₂ O) 10,07 (d, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,10 (dd, 1H) 8,95 (d, 1H) 8,13 (d, 1H) 5,24 (t, 2H) 3,67 (t, 2H) 2,78 (s, 3H)
A32		(400МГц, D ₂ O) 10,26 (s, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,26 (dd, 1H) 6,42 (s, 1H) 5,28 (t, 2H) 4,06 (s, 6H) 3,74 (t, 2H)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A33		(400 МГц, D ₂ O) 10,34 (d, 1H) 9,96 (d, 1H) 9,54 (s, 2H) 9,37 (m, 1H) 5,25 (m, 2H) 4,02 (s, 3H) 3,70 (m, 2H)
A34		(400 МГц, D ₂ O) 10,20 (m, 1H) 9,80 (m, 1H) 9,10 (m, 1H) 8,76 (s, 2H) 5,30 (m, 2H) 3,70 (m, 2H) 2,10 (m, 1H) 1,20 (m, 2H) 0,95 (m, 2H)
A35		(400МГц, D ₂ O) 10,12 (d, 1H) 9,83 (d, 1H) 9,08 (dd, 1H) 8,42 (d, 1H) 7,89 (d, 1H) 5,28-5,19 (m, 2H) 3,71-3,64 (m, 2H) 2,74 (s, 3H)
A36		(400МГц, D ₂ O) 10,15 (s, 1H) 9,84 (d, 1H) 9,15 (dd, 1H) 8,86 (s, 2H) 5,13 (t, 2H) 3,27 (t, 2H) 2,40 (s, 3H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A37		(400МГц, D ₂ O) 10,20 (d, 1H) 9,91 (d, 1H) 9,22 (dd, 1H) 8,86 (d, 1H) 7,58 (d, 1H) 5,18 (t, 2H) 3,31 (t, 2H) 2,66 (s, 3H)
A38		(400МГц, D ₂ O) 10,15 (d, 1H) 9,79 (d, 1H) 9,12 (dd, 1H) 8,73 (s, 2H) 5,12 (t, 2H) 4,06 (s, 3H) 3,29 (t, 2H)

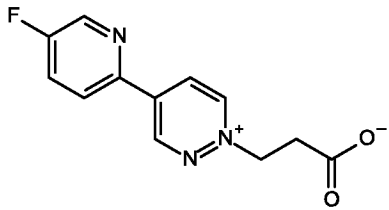
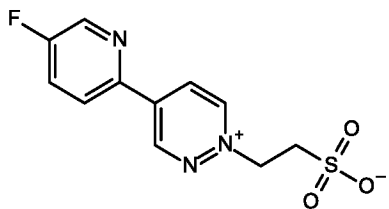
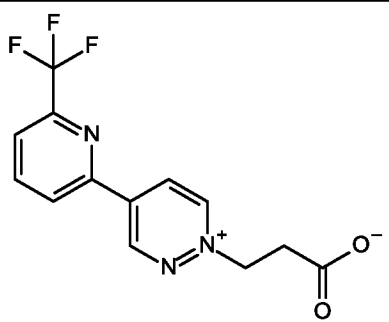
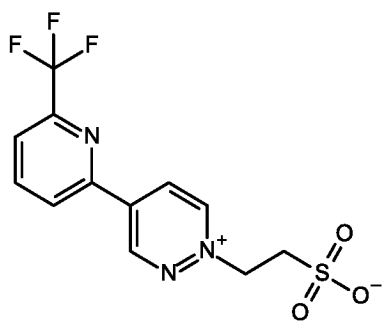
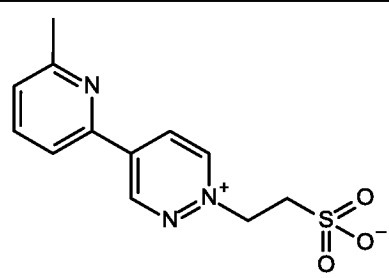
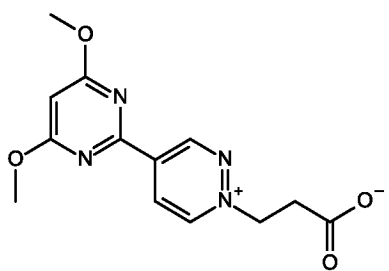
Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A39		(400МГц, D ₂ O) 10,32 (d, 1H) 9,96 (d, 1H) 9,32-9,38 (m, 2H) 8,10 (d, 1H) 5,19 (t, 2H) 3,30 (t, 2H)
A40		(400МГц, D ₂ O) 10,22 (d, 1H) 9,92 (d, 1H) 9,18-9,26 (m, 1H) 8,99-9,05 (m, 2H) 7,68 (t, 1H) 5,49-5,60 (m, 1H) 3,39 (dd, 1H) 3,10-3,21 (m, 1H) 1,71 (d, 3H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A41		(400 МГц, D ₂ O) 10,06 (s, 1H) 10,00 (d, 1H) 9,13 (dd, 1H) 8,28 (d, 1H) 6,85 (d, 1H) 5,20 (t, 2H) 3,31 (t, 2H) (два протона NH ₂ и один протон CO ₂ H отсутствуют)
A42		(400МГц, D ₂ O) 9,93 (d, 1H) 9,53 (d, 1H) 8,80 (dd, 1H) 8,35 (s, 2H) 5,01 (t, 2H) 3,23 (t, 2H) 3,14 (s, 6H)
A43		(400МГц, D ₂ O) 10,18 (s, 1H) 9,86 (brd, 1H) 9,21 (dd, 1H) 9,03 (s, 2H) 5,12 (t, 2H) 3,25 (t, 2H)
A44		(400МГц, D ₂ O) 9,98 (br s, 1H) 9,60 (br d, 1H) 8,88 (br d, 1H) 8,37 (s, 2H) 5,03 (br t, 2H) 3,20 (br t, 2H) (два протона NH ₂ отсутствуют)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A45		(400 МГц, D ₂ O) 10,07 (s, 1H) 9,83 (d, 1H) 9,07 (dd, 1H) 8,15 (d, 1H) 6,76 (d, 1H) 5,10 (t, 2H) 3,20 (t, 2H) 3,16 (s, 6H)
A46		(400 МГц, D ₂ O) 10,33 (d, 1H) 10,00 (d, 1H) 9,54 (s, 2H) 9,40 (dd, 1H) 5,20 (t, 2H) 3,43 (s, 3H) 3,32 (t, 2H)
A47		(400 МГц, D ₂ O) 10,09 (d, 1H) 9,81 (d, 1H) 9,10 (m, 1H) 7,37 (s, 1H) 5,08 (t, 2H) 3,21 (t, 2H) 2,51 (s, 6H)
A48		(400 МГц, D ₂ O) 10,13 (s, 1H) 9,80 (d, 1H) 9,12 (dd, 1H) 7,27-7,42 (m, 1H) 5,21 (t, 2H) 3,66 (t, 2H) 2,52 (s, 6H)
A49		(400МГц, D ₂ O) 10,39 (d, 1H) 9,92 (d, 1H) 9,39-9,46 (m, 1H) 9,27 (d, 1H) 8,10 (d, 1H) 5,30 (t, 2H) 3,73 (t, 2H) 2,82 (s, 3H)
A50		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (m, 1H) 9,8 (m, 1H) 9,18 (m, 1H) 8,7 (m, 1H) 7,46 (m, 1H) 5,24 (m, 2H) 3,7 (m, 2H) 2,2 (m, 1H) 1,2 (m, 4H) (один протон ОН отсутствует)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A51		(400 МГц, D ₂ O) 10,10 (m, 1H) 9,80 (m, 1H) 9,10 (m, 1H) 8,60 (m, 2H) 5,10 (m, 2H) 3,20 (m, 2H) 1,90 (m, 1H) 1,10 (m, 2H) 0,85 (m, 2H)
A52		(400 МГц, D ₂ O) 9,91 (d, 1H) 9,67 (d, 1H) 8,83 (dd, 1H) 8,22 (d, 1H) 7,19 (d, 1H) 4,93 (t, 2H) 2,95 (t, 2H) 2,49 (quin, 2H)
A53		(400 МГц, D ₂ O) 10,05 (d, 1H) 9,84 (d, 1H) 9,11 (dd, 1H) 8,93 (d, 1H) 8,23 (d, 1H) 5,01 (t, 2H) 2,96 (t, 2H) 2,51 (quin, 2H)
A54		(400 МГц, D ₂ O) 10,15 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,18 (dd, 1H) 8,98 (d, 2H) 7,63 (t, 1H) 5,12 (t, 2H) 3,59 (s, 3H) 3,25 (t, 2H)
A55		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,26 (d, 1H) 10,05 (d, 1H) 9,30 (dd, 1H) 9,03 (d, 1H) 8,24 (d, 1H) 5,17 (t, 2H) 3,26 (t, 2H) 2,85 (s, 3H)
A56		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,21-10,34 (m, 1H) 9,97 (d, 1H) 9,25-9,35 (m, 1H) 9,10-9,15 (m, 2H) 7,60-7,76 (m, 1H) 7,16-7,34 (m, 5H) 5,16-5,24 (m, 2H) 5,05-5,15 (m, 2H) 3,31-3,39 (m, 2H)
A57		(400 МГц, D ₂ O) 9,94 (d, 1H) 9,81 (d, 1H) 8,97 (dd, 1H) 8,43 (d, 1H) 7,36 (d, 1H) 5,22 (t, 2H) 3,66 (t, 2H) (один протон NH отсутствует)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A58		(400 МГц, D ₂ O) 10,29 (m, 1H) 9,91 (m, 1H) 9,49 (s, 2H) 9,31 (m, 1H) 5,14 (m, 2H) 3,26(m, 2H) 2,74 (s, 3H)
A59		(400 МГц, D ₂ O) 10,26-10,42 (m, 1H) 9,94 (d, 1H) 9,33-9,49 (m, 1H) 9,23-9,31 (m, 1H) 8,06-8,27 (m, 1H) 8,19 (s, 1H) 5,17 (t, 2H) 3,28 (t, 2H) 3,01 (s, 3H)
A60		(400МГц, CD ₃ OD) 10,28-10,21 (m, 1H) 9,99 (d, 1H) 9,26 (dd, 1H) 8,93 (d, 1H) 8,04 (d, 1H) 5,27 (t, 2H) 4,16 (s, 3H) 3,59 (t, 2H)
A61		(400МГц, CD ₃ OD) 10,26-10,22 (m, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,49-9,47 (m, 1H) 9,20 (dd, 1H) 8,85-8,82 (m, 1H) 5,24 (t, 2H) 3,58 (t, 2H) 2,71 (s, 3H)
A62		(400МГц, CD ₃ OD) 10,24-10,20 (m, 1H) 9,93 (d, 1H) 9,24 (dd, 1H) 9,02 (d, 1H) 7,89 (d, 1H) 5,11 (t, 2H) 4,11 (s, 3H) 2,93 (t, 2H) 2,61 (quin, 2H)
A63		(400 МГц, D ₂ O) 9,89 (br s, 1H) 9,69 (br d, 1H) 8,82-8,98 (m, 1H) 7,83-8,03 (m, 2H) 7,49 (br d, 1H) 5,02 (br t, 2H) 3,19 (br t, 2H) 2,55 (s, 3H)

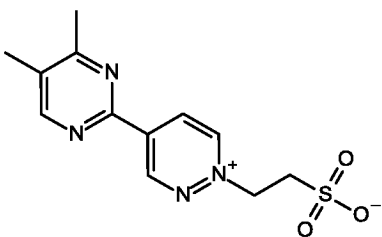
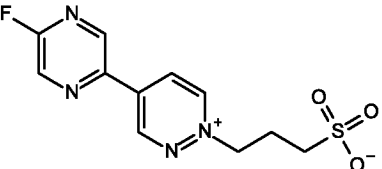
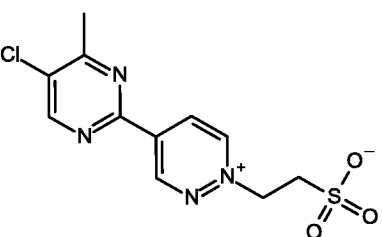
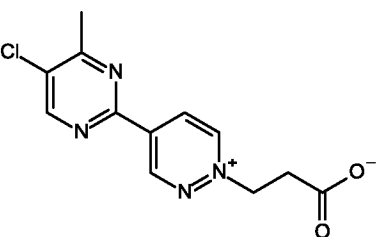
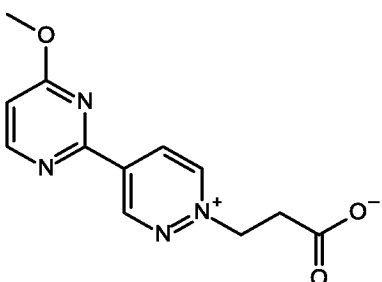
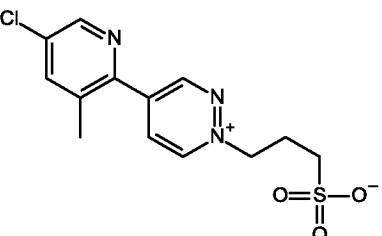
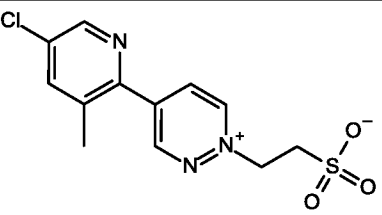
Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A64		(400 МГц, D ₂ O) 10,03 (d, 1H) 9,78 (d, 1H) 8,99 (dd, 1H) 8,82 (d, 1H) 8,29 (d, 1H) 8,13 (t, 1H) 7,70 (dd, 1H) 5,24 (t, 2H) 3,71 (t, 2H)
A65		(400 МГц, D ₂ O) 9,82 (d, 1H) 9,68 (m, 1H) 8,73-8,74 (m, 1H) 8,56-8,57 (m, 1H) 7,91-7,93 (m, 1H) 7,54-7,56 (m, 1H) 5,13 (t, 2H) 3,27 (t, 2H) 2,45 (s, 3H)
A66		(400 МГц, D ₂ O) 9,80 (d, 1H) 9,71 (d, 1H) 8,75 (dd, 1H) 8,52-8,58 (m, 1H) 7,85-7,94 (m, 1H) 7,53 (dd, 1H) 5,21-5,30 (m, 2H) 3,66-3,75 (m, 2H) 2,44 (s, 3H)
A67		(400 МГц, D ₂ O) 9,91 (d, 1H) 9,72 (d, 1H) 8,91 (dd, 1H) 8,55 (dt, 1H) 7,74-7,82 (m, 1H) 7,61-7,67 (m, 1H) 5,00-5,05 (m, 2H) 3,18 (t, 2H)
A68		(400 МГц, D ₂ O) 10,05-10,10 (d, 1H) 9,80 (d, 1H) 8,02 (m, 1H) 8,60-8,69 (m, 1H) 7,83-7,93 (m, 1H) 7,67-7,79 (m, 1H) 5,15-5,35 (m, 2H) 3,69-3,73 (m, 2H)
A69		(400 МГц, D ₂ O) 10,03 (d, 1H) 9,74 (d, 1H) 8,98 (dd, 1H) 8,80 (d, 1H) 8,25 (d, 1H) 8,11 (dd, 1H) 5,17-5,24 (m, 2H) 3,65-3,72 (m, 2H)
A70		(400 МГц, D ₂ O) 10,03 (d, 1H) 9,77 (d, 1H) 8,99 (dd, 1H) 8,63 (d, 1H) 7,77 (d dd, 1H) 5,19-5,29 (m, 2H) 3,66-3,72 (m, 2H)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A71		(400 МГц, D ₂ O) 9,99 (d, 1H) 9,75 (d, 1H) 8,94 (dd, 1H) 8,70 (d, 1H) 8,34 (dd, 1H) 7,67-7,90 (m, 1H) 5,09 (t, 2H) 3,24 (t, 2H)
A72		(400 МГц, D ₂ O) 10,01 (d, 1H) 9,72 (d, 1H) 8,94 (dd, 1H) 8,69 (d, 1H) 8,34 (dd, 1H) 7,74-7,89 (m, 1H) 5,19 (t, 2H) 3,67 (t, 2H)
A73		(400 МГц, D ₂ O) 10,11 (d, 1H) 9,83 (d, 1H) 9,08 (dd, 1H) 8,46 (d, 1H) 8,29 (t, 1H) 8,06 (d, 1H) 5,11 (t, 2H) 3,25 (t, 2H)
A74		(400 МГц, D ₂ O) 10,15 (d, 1H) 9,81 (d, 1H) 9,10 (dd, 1H) 8,48 (d, 1H) 8,28 (t, 1H) 8,06 (d, 1H) 5,24 (t, 2H) 3,7 (t, 2H)
A75		(400 МГц, D ₂ O) 9,91 (d, 1H) 9,67 (d, 1H) 8,87 (dd, 1H) 7,95-8,03 (m, 1H) 7,85-7,94 (m, 1H) 7,48 (d, 1H) 5,14 (t, 2H) 3,61 (t, 2H) 2,54 (s, 3H)
A76		(400 МГц, D ₂ O) 10,21 (s, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,22 (dd, 1H) 6,41 (s, 1H) 5,14 (t, 2H) 4,04 (s, 6H) 3,28 (t, 2H)

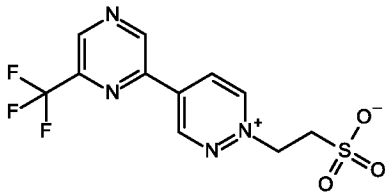
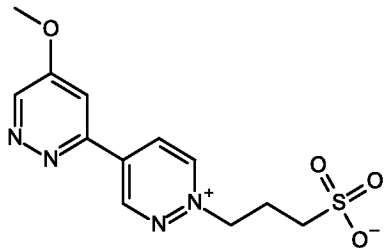
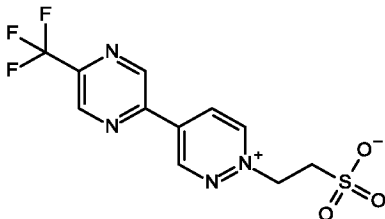
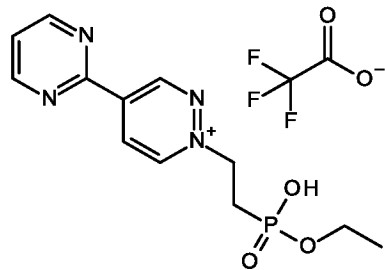
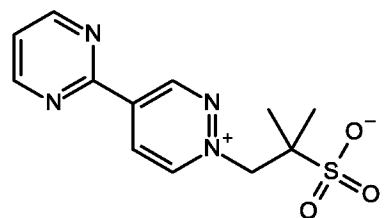
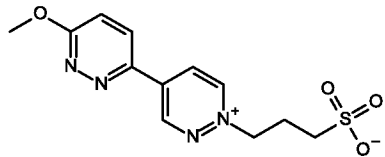
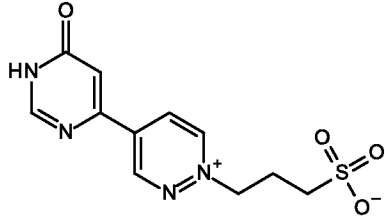
Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A77		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,35-10,47 (m, 1H) 10,05 (d, 1H) 9,37-9,44 (m, 1H) 9,08-9,15 (m, 2H) 7,65-7,78 (m, 1H) 7,32-7,43 (m, 2H) 7,18-7,27 (m, 1H) 7,03-7,15 (m, 2H) 5,30 (t, 2H) 3,58 (t, 2H)
A78		(400 МГц, D ₂ O) 9,98-9,93 (m, 1H) 9,58 (d, 1H) 8,98 (d, 1H) 8,89 (dd, 1H) 8,42 (d, 1H) 4,91 (t, 2H) 4,01 (s, 3H) 2,95 (t, 2H) 2,48 (quin, 2H)
A79		(400 МГц, D ₂ O) 10,06-10,04 (m, 1H) 9,76-9,72 (m, 1H) 9,21 (d, 1H) 9,05 (dd, 1H) 8,88 (d, 1H) 4,97 (t, 2H) 2,96 (t, 2H) 2,51 (quin, 2H)
A80		(400 МГц, D ₂ O) 10,28-10,42 (m, 1H) 9,93-10,10 (m, 1H) 9,37-9,45 (m, 1H) 9,12 (d, 2H) 7,70 (t, 1H) 5,06-5,20 (m, 2H) 3,21 (t, 2H) 1,40-1,46 (m, 9H)
A81		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,29-10,43 (m, 1H) 10,02 (d, 1H) 9,36-9,49 (m, 1H) 9,04-9,18 (m, 2H) 7,63-7,76 (m, 1H) 5,10-5,24 (m, 2H) 4,92-5,04 (m, 1H) 3,14-3,41 (m, 2H) 1,12-1,25 (m, 6H)
A82		(400 МГц, D ₂ O) 10,07-10,18 (m, 1H) 9,77-9,90 (m, 1H) 9,12-9,23 (m, 1H) 8,96 (d, 2H) 7,52-7,70 (m, 1H) 5,04-5,17 (m, 2H) 4,03 (q, 2 H) 3,14-3,30 (m, 2H) 1,01-1,13 (m, 3H)
A83		(400 МГц, D ₂ O) 10,09-10,03 (m, 1H) 9,80-9,76 (m, 1H) 9,15 (s, 1H) 9,04 (dd, 1H) 8,66 (s, 1H) 5,20 (t, 2H) 3,65 (t, 2H) 2,62 (s, 3H)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A84		(400 МГц, D ₂ O) 10,08-10,04 (m, 1H) 9,78 (d, 1H) 9,32 (s, 1H) 9,08 (dd, 1H) 8,82 (s, 1H) 4,99 (t, 2H) 2,96 (t, 2H) 2,57-2,46 (m, 2H)
A85		(400МГц, CD ₃ OD) 10,29-10,24 (m, 1H) 10,02-9,95 (m, 1H) 9,41 (s, 1H) 9,29-9,25 (m, 1H) 8,79 (s, 1H) 5,16 (t, 2H) 3,30-3,23 (m, 2H) 2,73 (s, 3H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A86		(400МГц, CD ₃ OD) 10,16-10,12 (m, 1H) 10,09 (d, 1H) 9,22 (dd, 1H) 8,36 (d, 1H) 7,44 (d, 1H) 5,18 (t, 2H) 3,27 (t, 2H) (один протон CO ₂ H и один протон OH отсутствуют)
A87		(400 МГц, D ₂ O) 9,83-9,86 (m, 1H) 9,62-9,75 (m, 1H) 9,01-9,04 (m, 2H) 7,40-7,83 (m, 1H) 5,18-5,25 (m, 2H) 3,57-3,80 (m, 2H) 2,64-2,87 (m, 3H)
A88		(400 МГц, D ₂ O) 9,76 (d, 1H) 9,69-9,88 (m, 1H) 9,02 (d, 1H) 8,77 (d, 1H) 7,69 (t, 1H) 5,21 (t, 2H) 3,71 (t, 2H) 2,94 (s, 3H)
A89		(400 МГц, D ₂ O) 10,22 (d, 1H) 9,93 (d, 1H) 9,25 (dd, 1H) 9,05 (d, 2H) 7,70 (t, 1H) 5,22 (t, 2H) 3,30-3,40 (m, 2H) 3,27 (s, 3H) (один протон NH отсутствует)
A90		(400 МГц, D ₂ O) 10,10-10,04 (m, 1H) 9,67 (d, 1H) 9,05 (dd, 1H) 8,91 (s, 1H) 8,34 (s, 1H) 4,94 (t, 2H) 4,01 (s, 3H) 2,97-2,90 (m, 2H) 2,54-2,44 (m, 2H)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A91		(400 МГц, D ₂ O) 9,98 (m, 1H) 9,78 (m, 1H) 8,98 (m, 1H) 8,76 (s, 1H) 8,24 (m, 1H) 8,10 (m, 1H) 7,68 (m, 1H) 5,12 (m, 2H) 4,10 (m, 2H) 3,26 (m, 2H) 1,14 (m, 3H)
A92		(400 МГц, D ₂ O) 10,23 (m, 1H) 9,89 (m, 1H) 9,25 (m, 1H) 9,12 (s, 2H) 5,16 (m, 2H) 3,26(m, 2H) 3,08 (s, 3H) 3,02 (s, 3H)
A93		(400 МГц, D ₂ O) 10,27 (m, 1H) 9,94 (m, 1H) 9,33 (s, 3H) 5,18 (m, 2H) 3,26 (m, 2H) 2,94 (m, 3H) (один протон NH отсутствует)
A94		(400МГц, D ₂ O) 10,22 (d, 1H) 9,84 (d, 1H) 9,21 (d, 1H) 6,91 (s, 1H) 5,25 (t, 2H) 4,05 (s, 3H) 3,70 (t, 2H) 2,52 (s, 3H)
A95		(400МГц, D ₂ O) 9,89-9,98 (m, 1H) 9,83 (d, 1H) 8,97 (dd, 1H) 6,49 (s, 1H) 5,18 (t, 2H) 3,60 (t, 2H) 2,33 (s, 3H) (один протон NH отсутствует)
A96		(400МГц, D ₂ O) 10,06 (d, 1H) 9,65-9,77 (m, 1H) 9,00-9,09 (m, 1H) 8,48-8,63 (m, 1H) 5,02 (t, 2H) 3,15 (t, 2H) 2,49 (s, 3H) 2,26 (s, 3H)

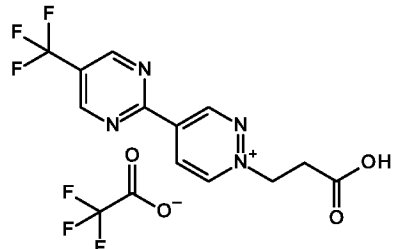
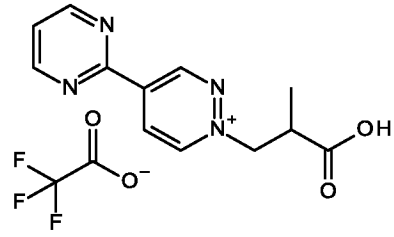
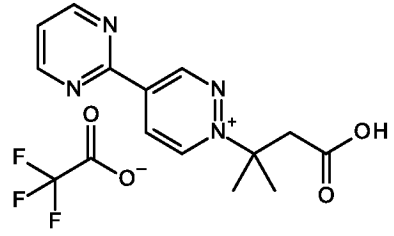
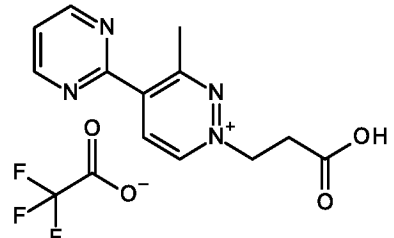
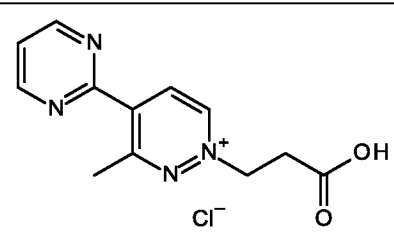
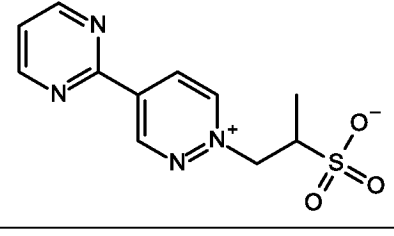
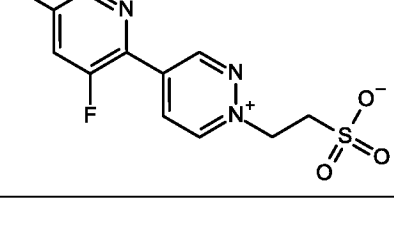
Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A97		(400МГц, D ₂ O) 10,10 (d, 1H) 9,73 (d, 1H) 9,07 (dd, 1H) 8,57 (s, 1H) 5,13-5,18 (m, 2H) 3,58-3,64 (m, 2H) 2,49 (s, 3H) 2,26 (s, 3H)
A98		(400МГц, D ₂ O) 10,06-10,03 (m, 1H) 9,75-9,71 (m, 1H) 9,12-9,09 (m, 1H) 9,04 (dd, 1H) 8,74 (dd, 1H) 4,97 (t, 2H) 3,00-2,94 (m, 2H) 2,56-2,47 (m, 2H)
A99		(400 МГц, D ₂ O) 10,23 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,22 (dd, 1H) 8,89 (s, 1H) 5,25 (m, 2H) 3,70 (m, 2H) 2,70 (s, 3H)
A100		(400 МГц, D ₂ O) 10,53 (br s, 1H) 9,58 (br s, 1H) 9,16 (br s, 1H) 8,85-8,92 (m, 1H) 5,15-5,22 (m, 2H) 3,23 (br s, 2H) 2,69 (s, 3H)
A101		(400 МГц, D ₂ O) 10,20 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,21 (dd, 1H) 8,66 (d, 1H) 7,05 (d, 1H) 5,13 (t, 2H) 4,08 (s, 3H) 3,26 (t, 2H)
A102		(400 МГц, D ₂ O) 9,65-9,81 (m, 2H) 8,67-8,77 (m, 1H) 8,53-8,61 (m, 1H) 7,91-8,00 (m, 1H) 4,95-5,10 (m, 2H) 2,98-3,02 (m, 2H) 2,54-2,56 (m, 2H) 2,43-2,45 (m, 3H)
A103		(400 МГц, D ₂ O) 9,77 (d, 1H) 9,68 (s, 1H) 8,72 (d, 1H) 8,54 (s, 1H) 7,92 (s, 1H) 5,22 (t, 2H) 3,67 (t, 2H) 2,42 (s, 3H)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A104		(400 МГц, D ₂ O) 9,77-9,85 (m, 1H) 9,72 (br s, 1H) 8,74 (br s, 1H) 8,52-8,59 (m, 1H) 7,73 (br s, 1H) 5,26 (br s, 2H) 3,71 (br s, 2H) 2,49 (br s, 3H)
A105		(400 МГц, D ₂ O) 10,19 (d, 1H) 9,83 (d, 1H) 9,19 (dd, 1H) 6,92 (s, 1H) 5,11 (s, 2H) 4,05 (s, 3H) 3,22 (t, 2H) 2,52 (s, 3H)
A106		(400 МГц, D ₂ O) 10,40-10,51 (m, 1H) 9,48-9,65 (m, 1H) 8,99-9,23 (m, 1H) 8,36-8,54 (m, 1H) 5,13-5,30 (m, 2H) 3,97-4,21 (m, 3H) 3,17-3,37 (m, 2H) 2,14-2,25 (m, 3H)
A107		(400МГц, D ₂ O) 10,16 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,21-9,15 (m, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,11 (t, 2H) 3,24 (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A108		(400МГц, D ₂ O) 10,21-10,16 (m, 1H) 9,92 (d, 1H) 9,25-9,20 (m, 2H) 8,51 (d, 1H) 5,26 (t, 2H) 3,68 (t, 2H)
A109		(400МГц, D ₂ O) 10,20-10,14 (m, 1H) 9,93 (d, 1H) 9,56-9,53 (m, 1H) 9,21 (dd, 1H) 8,79-8,74 (m, 1H) 5,25 (t, 2H) 3,67 (t, 2H)

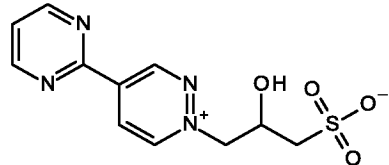
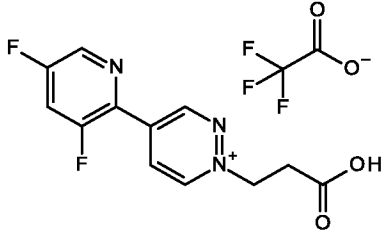
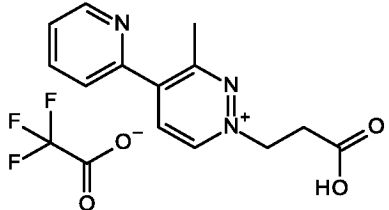
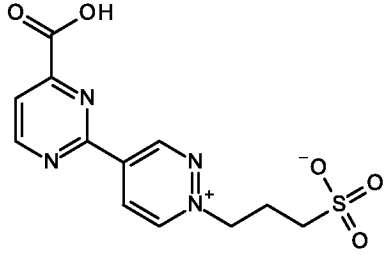
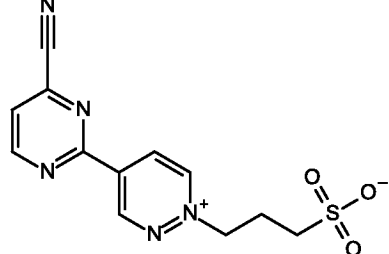
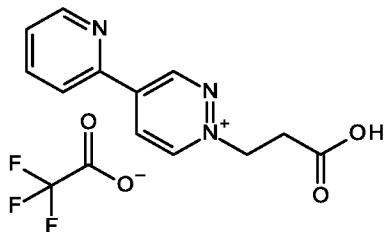
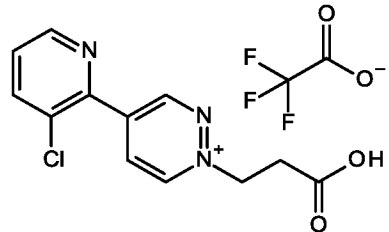
Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A110		(400МГц, D ₂ O) 10,19-10,16 (m, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,65 (s, 1H) 9,22 (s, 1H) 9,19 (dd, 1H) 5,23 (t, 2H) 3,66 (t, 2H)
A111		(400МГц, D ₂ O) 10,08-10,04 (m, 1H), 9,84-9,79 (m, 1H) 9,06 (dd, 1H) 9,01 (d, 1H) 7,95 (d, 1H) 5,01 (t, 2H) 4,01 (s, 3H) 3,01-2,95 (m, 2H) 2,58-2,49 (m, 2H)
A112		(400МГц, D ₂ O) 10,18-10,15 (m, 1H) 9,90-9,85 (m, 1H) 9,56-9,53 (m, 1H) 9,30-9,27 (m, 1H) 9,19 (dd, 1H) 5,23 (t, 2H) 3,67 (t, 2H)
A113		(400 МГц, D ₂ O) 10,22 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,23 (dd, 1H) 9,04 (d, 2H) 7,69 (t, 1H) 5,06 (dt, 2H) 3,85 (quin, 2H) 2,44-2,53 (m, 2H) 1,13 (t, 3H) (один протон ОН отсутствует)
A114		(400 МГц, D ₂ O) 10,17-10,12 (m, 1H) 9,75-9,71 (m, 1H) 9,15 (dd, 1H) 8,97 (d, 2H) 7,61 (t, 1H) 5,04 (s, 2H) 1,37 (s, 6H)
A115		(400МГц, D ₂ O) 10,00-10,13 (m, 1H) 9,67-9,78 (m, 1H) 8,93-9,06 (m, 1H) 8,30-8,44 (m, 1H) 7,40 (d, 1H) 4,98 (t, 2H) 4,11 (s, 3H) 2,97 (t, 2H) 2,52 (quin, 2H)
A116		(400МГц, D ₂ O) 9,86-9,98 (m, 1H) 9,72-9,81 (m, 1H) 8,96 (dd, 1H) 8,34-8,48 (m, 1H) 7,35 (d, 1H) 4,86-5,10 (m, 2H) 2,84-3,05 (m, 2H) 2,43 (s, 2H) (один протон NH отсутствует)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A117		(400МГц, D ₂ O) 9,98-10,10 (m, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,13-9,22 (m, 1H) 9,06 (dd, 1H) 8,12-8,24 (m, 1H) 5,16-5,31 (m, 2H) 3,58-3,73 (m, 2H) 2,57-2,69 (m, 3H)
A118		(400МГц, CD ₃ OD) 10,28 (d, 1H) 10,14 (d, 1H) 9,40-9,32 (m, 2H) 8,67 (d, 1H) 5,21 (t, 2H) 3,34-3,26 (m, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A119		(400МГц, CD ₃ OD) 10,39-10,33 (m, 1H) 10,14 (d, 1H) 9,71-9,68 (m, 1H) 9,44 (dd, 1H) 8,93 (d, 1H) 5,20 (t, 2H) 3,35-3,24 (m, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A120		(400МГц, CD ₃ OD) 10,31-10,23 (m, 1H) 10,08 (d, 1H) 9,89 (s, 1H) 9,38-9,31 (m, 2H) 5,19 (t, 2H) 3,34-3,26 (m, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A121		(400МГц, CD ₃ OD) 10,35-10,28 (m, 1H) 10,09 (d, 1H) 9,77 (d, 1H) 9,40-9,34 (m, 2H) 5,19 (t, 2H) 3,34-3,23 (m, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A122		(400МГц, D ₂ O) 10,24-10,20 (m, 1H) 9,91 (d, 1H) 9,20 (dd, 1H) 8,76 (d, 1H) 8,40 (d, 1H) 5,26 (t, 2H) 3,68 (t, 2H)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A123		(400МГц, D ₂ O) 10,16 (d, 1H) 9,79 (d, 1H) 9,20 (dd, 1H) 9,00 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,04 (s, 2H) 1,25 (s, 6H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A124		(400МГц, D ₂ O) 10,26 (d, 1H) 9,89 (d, 1H) 9,27 (dd, 1H) 9,00-9,06 (m, 2H) 7,69 (t, 1H) 5,11-5,23 (m, 2H) 4,03-4,15 (m, 4H) 2,84 (dt, 2H) 1,21 (t, 6H)
A125		(400МГц, D ₂ O) 10,18-10,13 (m, 1H) 9,87-9,82 (m, 1H) 9,20-9,14 (m, 1H) 8,98 (d, 2H) 7,63 (s, 1H) 5,10 (s, 2H) 3,24 (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A126		(400МГц, CD ₃ OD) 10,39 (d, 1H) 10,15 (d, 1H) 9,40 (dd, 1H) 8,89 (d, 1H) 8,45 (d, 1H) 5,22 (t, 2H) 3,34-3,25 (m, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A127		(400МГц, D ₂ O) 9,99 (d, 1H) 9,91 (d, 1H) 9,04 (d, 1H) 8,34 (d, 1H) 6,74 (d, 1H) 5,13 (t, 2H) 3,24 (t, 2H) (один протон NH и один протон CO ₂ H отсутствуют)
A128		(400МГц, D ₂ O) 9,99 (s, 1H) 9,62 (d, 1H) 8,88 (d, 1H) 8,71 (dd, 1H) 8,37 (d, 1H) 7,79 (dd, 1H) 5,14 (t, 2H) 3,25 (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)

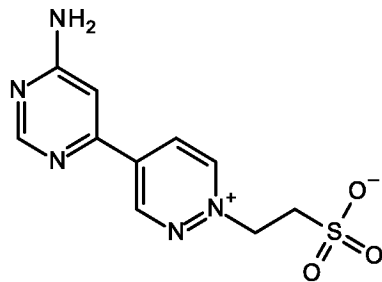
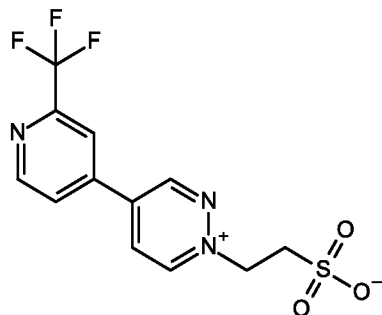
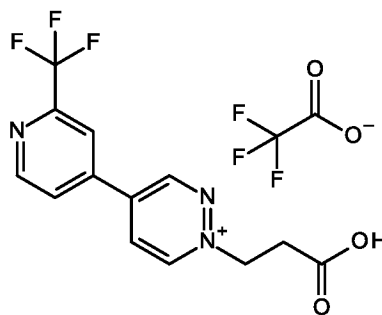
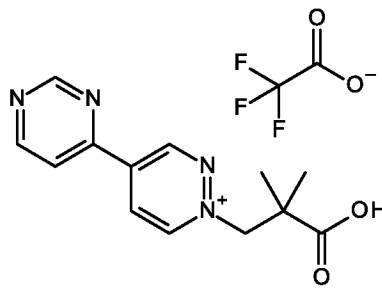
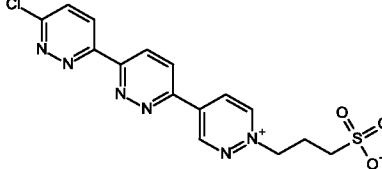
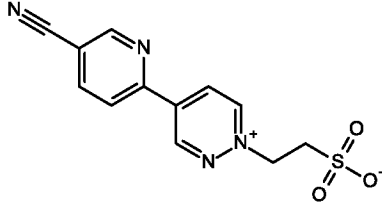
Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A129		(400МГц, D ₂ O) 10,29 (d, 1H) 9,95-10,00 (m, 1H) 9,32-9,41 (m, 3H) 5,18 (t, 2H) 3,25-3,35 (m, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A130		(400МГц, D ₂ O) 10,16-10,25 (m, 1H) 9,81-9,89 (m, 1H) 9,19-9,27 (m, 1H) 8,97-9,09 (m, 2H) 7,63-7,74 (m, 1H) 5,08-5,20 (m, 1H) 4,92-5,01 (m, 1H) 3,35-3,47 (m, 1H) 1,31 (d, 3H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A131		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (m, 1H) 9,97 (m, 1H) 9,21 (m, 1H) 8,98 (m, 2H) 7,61 (m, 1H) 3,36 (s, 2H) 1,94 (s, 6H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A132		(400 МГц, D ₂ O) 9,72 (d, 1H) 8,98 (d, 1H) 8,66-8,74 (m, 1H) 8,71 (d, 1H) 7,65 (t, 1H) 5,06 (t, 2H) 3,21 (t, 2H) 2,87 (s, 3H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A133		(400 МГц, D ₂ O) 9,72 (d, 1H) 8,98 (d, 1H) 8,66-8,74 (m, 1H) 8,71 (d, 1H) 7,65 (t, 1H) 5,06 (t, 2H) 3,21 (t, 2H) 2,87 (s, 3H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A134		(400МГц, D ₂ O) 10,20-10,18 (m, 1H) 9,81 (dd, 1H) 9,19 (dd, 1H) 9,00 (d, 2H), 7,65 (t, 1H) 5,10-5,07 (m, 2H) 3,84-3,74 (m, 1H) 1,39 (d, 3H)
A135		(400МГц, D ₂ O) 10,00 (d, 1H) 9,73 (d, 1H) 8,96 (d, 1H) 8,50 (s, 1H) 7,69 (d, 1H) 5,18-5,23 (m, 2H) 3,66-3,71 (m, 2H) 2,45 (s, 3H)

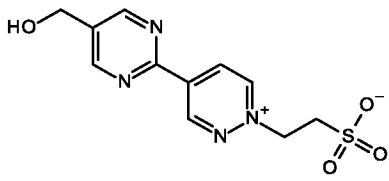
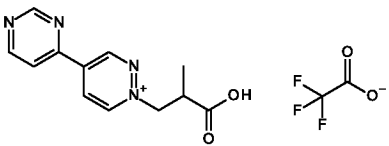
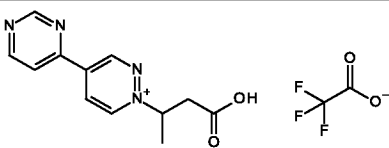
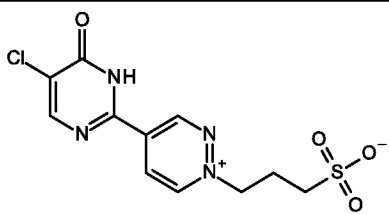
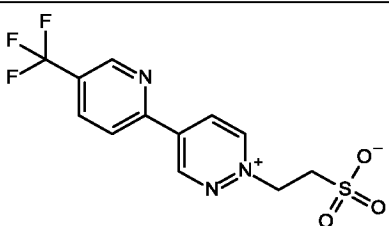
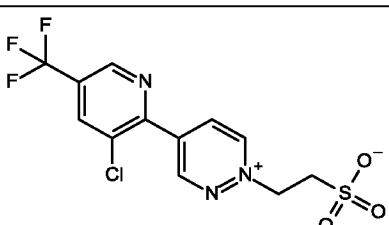
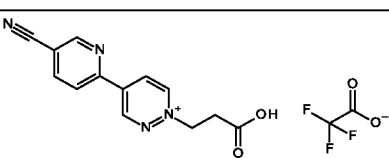
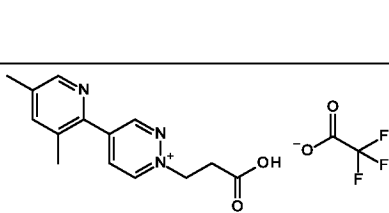
Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A136		(400МГц, D ₂ O) 9,85 (s, 1H) 9,80 (d, 1H) 8,95 (dd, 1H) 8,52 (s, 1H) 7,95 (s, 1H) 5,24 (t, 2H) 3,67-3,72 (m, 2H) 2,40 (s, 3H)
A137		(400МГц, D ₂ O) 9,78-9,89 (m, 1H) 8,96 (dd, 1H) 8,87-9,00 (m, 1H) 8,53 (d, 1H) 7,96 (d, 1H) 5,14 (t, 2H) 3,28 (t, 2H) 2,41 (s, 3H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A138		(400 МГц, D ₂ O) 10,11 (d, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,32 (dd, 1H) 9,12-9,08 (m, 1H) 8,50 (dd, 1H) 7,99 (dd, 1H) 5,12 (t, 2H) 3,24 (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A139		(400МГц, D ₂ O) 10,05-10,15 (m, 1H) 9,84-9,94 (m, 1H) 9,28-9,39 (m, 1H) 9,05-9,14 (m, 1H) 8,41-8,56 (m, 1H) 7,90-8,06 (m, 1H) 5,07-5,21 (m, 2H) 3,56-3,67 (m, 3H) 3,22-3,34 (m, 2H)
A140		(400 МГц, D ₂ O) 9,86 (d, 1H) 9,62 (d, 1H) 8,85 (d, 1H) 8,70 (m, 1H) 8,35 (d, 1H) 7,77 (m, 1H) 5,24 (m, 2H) 3,65 (m, 2H)
A141		(400 МГц, D ₂ O) 9,83-9,92 (m, 2H) 8,98 (d, 1H) 8,68 (d, 1H) 8,12 (d, 1H) 7,59-7,66 (m, 1H) 5,27 (t, 2H) 3,71 (t, 2H)
A142		(400 МГц, D ₂ O) 9,87 (d, 1H) 9,83 (d, 1H) 8,99 (dd, 1H) 8,71 (d, 1H) 8,23 (d, 1H) 5,25 (t, 2H) 3,70 (t, 2H)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A143		(400 МГц, D ₂ O) 10,24 (d, 1H) 9,80 (d, 1H) 9,25 (dd, 1H) 9,04 (d, 2H) 7,68 (t, 1H) 5,21 (dd, 1H) 4,93 (dd, 1H) 4,64-4,71 (m, 1H) 3,19-3,36 (m, 2H) (один протон OH отсутствует)
A144		(400 МГц, D ₂ O) 9,95 (d, 1H) 9,74 (d, 1H) 8,93 (dd, 1H) 8,58 (d, 1H) 7,67-7,83 (m, 1H) 5,06 (t, 2H) 3,26 (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A145		(400 МГц, D ₂ O) 9,68 (d, 1H) 8,73 (d, 1H) 8,49 (d, 1H) 8,09 (td, 1H) 7,80 (d, 1H) 7,65 (dd, 1H) 5,07 (t, 2H) 3,26 (t, 2H) 2,77 (s, 3H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A146		(400 МГц, D ₂ O) 10,23-10,33 (d, 1H) 9,81 (d, 1H) 9,30 (dd, 1H) 9,15 (d, 1H) 8,06 (d, 1H) 5,01 (t, 2H) 2,97 (t, 2H) 2,52 (m, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A147		(400 МГц, D ₂ O) 10,23 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,25 (m, 2H) 8,06 (d, 1H) 5,02 (t, 2H) 2,98 (t, 2H) 2,53 (t, 2H)
A148		(400 МГц, D ₂ O) 9,99 (s, 1H) 9,77 (d, 1H) 8,96 (dd, 1H) 8,80 (d, 1H) 8,25 (d, 1H) 8,06-8,12 (m, 1H) 7,68 (t, 1H) 5,10 (t, 2H) 3,25 (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A149		(400 МГц, D ₂ O) 9,78-9,88 (m, 2H) 8,95 (dd, 1H) 8,66 (d, 1H) 8,10 (d, 1H) 7,56-7,65 (m, 1H) 5,12 (t, 2H) 3,23 (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A150		(400 МГц, D ₂ O) 9,99 (d, 1H) 9,75 (d, 1H) 8,96 (dd, 1H) 8,80 (d, 1H) 8,24 (d, 1H) 8,10 (dd, 1H) 5,09 (t, 2H) 3,25 (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A151		(400 МГц, D ₂ O) 9,80 (d, 1H) 9,68 (s, 1H) 8,72 (d, 1H) 8,46-8,54 (m, 1H) 7,71 (d, 1H) 5,12 (t, 2H) 3,26 (t, 2H) 2,48 (s, 3H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A152		(400 МГц, D ₂ O) 9,75 (d, 1H) 9,69 (d, 1H) 8,70 (dd, 1H) 8,42 (s, 1H) 7,74 (s, 1H) 5,23 (t, 2H) 3,69 (t, 2H) 2,42 (s, 3H) 2,36 (s, 3H)
A153		(400 МГц, D ₂ O) 9,84 (s, 1H) 9,64-9,69 (m, 1H) 8,99-9,05 (m, 1H) 9,02 (d, 1H) 7,67 (t, 1H) 5,09 (t, 2H) 3,26 (t, 2H) 2,78 (s, 3H)
A154		(400 МГц, D ₂ O) 10,25 (s, 1H) 9,84 (d, 1H) 9,26 (d, 1H) 8,97 (d, 1H) 7,72 (d, 1H) 5,05 (t, 2H) 4,86 (s, 2H) 3,02 (t, 2H) 2,59 (t, 2H) (один протон OH отсутствует)
A155		(400 МГц, D ₂ O) 9,96 (d, 1H) 9,69 (d, 1H) 8,90 (dd, 1H) 8,62 (s, 1H) 8,14 (d, 1H) 7,89 (dd, 1H) 5,19 (t, 2H) 3,67 (t, 2H) 2,40 (s, 3H)
A156		(400 МГц, D ₂ O) 9,81 (d, 1H) 9,68 (d, 1H) 8,73 (dd, 1H) 8,57 (d, 1H) 7,95 (d, 1H) 5,12 (t, 2H) 3,26 (t, 2H) 2,44 (s, 3H) (один протон CO ₂ H отсутствует)

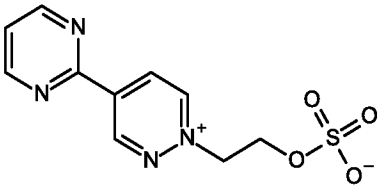
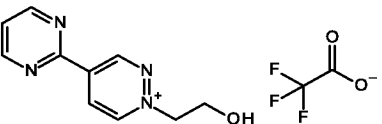
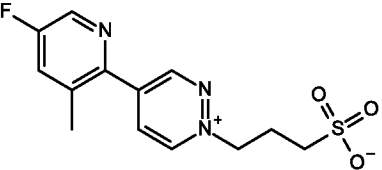
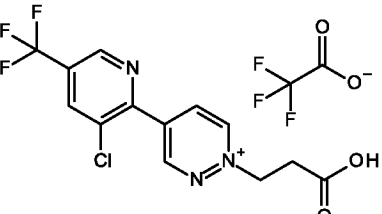
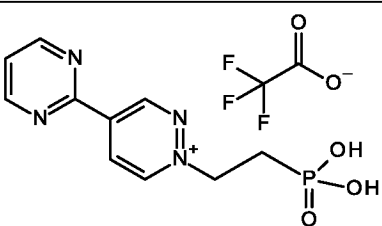
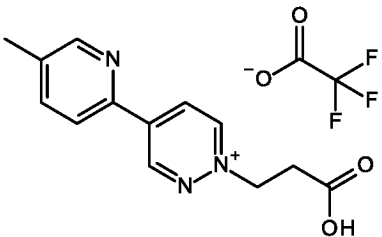
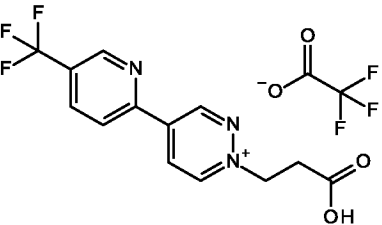
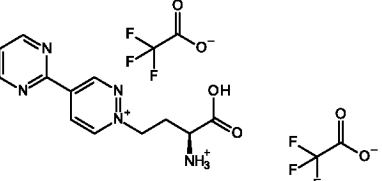
Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A157		(400 МГц, D ₂ O) 9,86 (d, 1H) 9,81 (d, 1H) 8,90 (dd, 1H) 8,73 (d, 1H) 8,63 (d, 1H) 7,89 (t, 1H) 5,16 (br t, 2H) 3,29 ppm (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A158		(400 МГц, D ₂ O) 10,04-9,99 (m, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,07 (dd, 1H) 8,51 (d, 1H) 7,57 (d, 1H) 5,23 (t, 2H) 3,66 (t, 2H) (два протона NH отсутствуют)
A159		(400 МГц, D ₂ O) 9,90 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 8,93 (dd, 1H) 8,79 (d, 1H) 8,67 (d, 1H) 8,01 (t, 1H) 5,12-5,35 (m, 2H) 3,63-3,81 (m, 2H) (один протон SO ₃ H отсутствует)
A160		(400МГц, CD ₃ OD) 10,16 (d, 1H) 10,00 (d, 1H) 9,18 (dd, 1H) 8,57 (d, 1H) 7,53 (d, 1H) 5,12 (t, 2H) 3,25 (t, 2H) (два протона NH ₂ и один протон CO ₂ H отсутствуют)
A161		(400 МГц, D ₂ O) 9,95 (s, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,00 (dd, 1H) 8,44 (s, 1H) 5,09 (t, 2H) 3,22 (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A162		(400 МГц, D ₂ O) 10,21 (s, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,23 (dd, 1H) 9,02 (s, 2H) 5,16 (t, 2H) 4,81 (s, 2H) 3,26 (t, 2H) (один протон OH и один протон CO ₂ H отсутствуют)
A163		(400МГц, CD ₃ OD) 10,12-10,06 (m, 1H) 10,01-9,93 (m, 1H) 9,10 (dd, 1H) 8,63 (d, 1H) 7,43 (d, 1H) 5,14 (t, 2H) 3,26 (t, 2H) (два протона NH ₂ и один протон CO ₂ H отсутствуют)

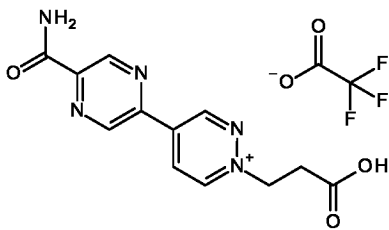
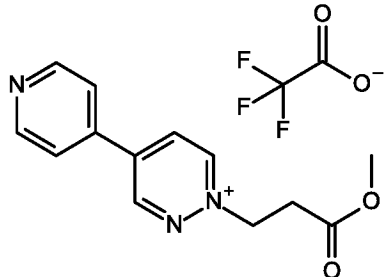
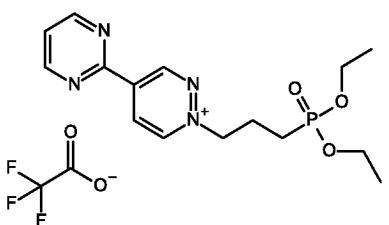
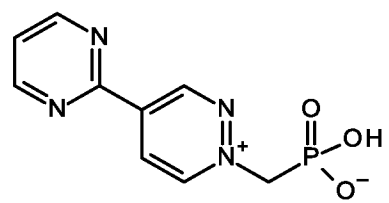
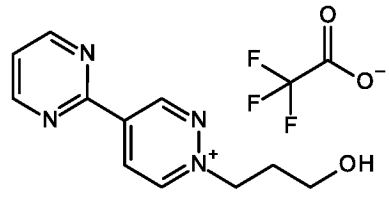
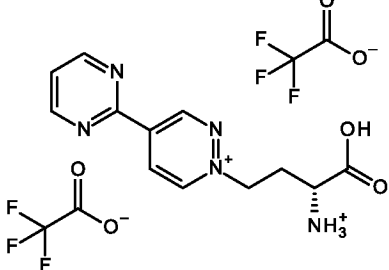
Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A164		(400 МГц, D ₂ O) 9,92-9,86 (m, 1H) 9,82-9,76 (m, 1H) 8,90 (dd, 1H) 8,58-8,49 (m, 1H) 7,32 (d, 1H) 5,23-5,18 (m, 2H) 3,67-3,63 (m, 2H) (два протона NH ₂ отсутствуют)
A165		(400 МГц, D ₂ O) 9,82-10,02 (m, 2H) 8,86-9,05 (m, 2H) 8,44 (s, 1H) 8,22 (dd, 1H) 5,24-5,34 (m, 2H) 3,66-3,77 ppm (m, 2H)
A166		(400 МГц, D ₂ O) 9,78-9,94 (m, 2H) 8,84-9,04 (m, 2H) 8,43 (s, 1H) 8,21 (dd, 1H) 5,15 (t, 2H) 3,28 (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A167		(400 МГц, D ₂ O) 10,03-10,10 (m, 1H) 9,83-9,89 (m, 1H) 9,38 (s, 1H) 9,15 (dd, 1H) 9,07 (d, 1H) 8,31 (dd, 1H) 5,08 (s, 2H) 1,28 (s, 6H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A168		(400 МГц, D ₂ O) 10,23 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,20 (dd, 1H) 8,82 (d, 1H) 8,70 (d, 2H) 8,03 (d, 1H) 5,04 (t, 2H) 3,00 (t, 2H) 2,56 (quin, 2H)
A169		(400 МГц, D ₂ O) 10,1 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,14-9,13 (m, 1H) 9,09 (dd, 1H) 8,47-8,41 (m, 2H) 5,25 (t, 2H) 3,70 (t, 2H)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A170		(400 МГц, D ₂ O) 10,24 (d, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,24 (m, 1H) 9,02 (s, 2H) 5,26 (m, 2H) 4,80 (s, 2H) 3,70 (m, 2H) (один протон ОН отсутствует)
A171		(400 МГц, D ₂ O) 10,07 (d, 1H) 9,88 (d, 1H) 9,37 (s, 1H) 9,13 (dd, 1H) 9,03-9,08 (m, 1H) 8,26-8,33 (m, 1H) 5,14 (dd, 1H) 4,98 (dd, 1H) 3,41-3,45 (m, 1H) 1,30 (d, 3H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A172		(400 МГц, D ₂ O) 10,12 (d, 1H) 9,95 (d, 1H) 9,39 (d, 1H) 9,06-9,16 (m, 2H) 8,31 (dd, 1H) 5,50-5,60 (m, 1H) 3,37 (dd, 1H) 3,14 (dd, 1H) 1,72 (d, 3H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A173		(400 МГц, D ₂ O) 10,24 (m, 1H) 9,80 (m, 1H) 9,04 (m, 1H) 8,44 (s, 1H) 5,03 (m, 2H) 3,04 (m, 2H) 2,50 (m, 2H) (один протон NH отсутствует)
A174		(400 МГц, D ₂ O) 10,10 (d, 1H) 9,84 (d, 1H) 9,13 (s, 1H) 9,08 (dd, 1H) 8,45-8,39 (m, 2H) 5,25 (t, 2H) 3,71 (t, 2H)
A175		(400 МГц, D ₂ O) 9,91-9,89 (m, 2H) 9,04-9,02 (m, 2H) 8,51 (s, 1H) 5,27 (t, 2H) 3,71 (t, 2H)
A176		(400 МГц, D ₂ O) 10,07 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,14-9,13 (m, 1H) 9,08 (dd, 1H) 8,47-8,40 (m, 2H) 5,13 (t, 2H) 3,25 (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A177		(400 МГц, D ₂ O) 9,77 (d, 1H) 9,65 (d, 1H) 8,69 (dd, 1H) 8,42 (s, 1H) 7,76 (s, 1H) 5,10 (t, 2H) 3,24 (t, 2H) 2,41 (s, 3H) 2,36 ppm (s, 3H) (один протон CO ₂ H отсутствует)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A178		(400 МГц, D ₂ O) 9,95 (s, 1H) 9,74 (d, 1H) 8,93 (dd, 1H) 8,48 (s, 1H) 7,70 (s, 1H) 5,07 (t, 2H) 3,22 (m, 2H) 2,44 (s, 3H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A179		(400МГц, D ₂ O) 10,36 (d, 1H) 9,66 (d, 1H) 9,29 (d, 1H) 8,97 (dd, 1H) 8,92 (dd, 1H) 8,85 (m, 1H) 8,12 (m, 1H) 5,36 (t, 2H) 3,76 (t, 2H)
A180		(400 МГц, D ₂ O) 10,25 (d, 1H) 9,83 (dd, 1H) 9,28 (dd, 1H) 9,06 (m, 2H) 7,73 (dd, 1H) 5,33 (dd, 1H) 5,23 (dd, 1H) 4,98 (m, 1H) (один протон OH и один протон CO ₂ H отсутствуют)
A181		(400МГц, CD ₃ OD) 10,43-10,37 (m, 1H) 9,93 (dd, 1H) 9,34 (dd, 1H) 9,11 (d, 2H) 7,68 (t, 1H) 5,66-5,53 (m, 1H) 3,66 (dd, 1H) 3,43 (dd, 1H) 1,83 (d, 3H)
A182		(400 МГц, D ₂ O) 10,11 (d, 1H) 9,88 (d, 1H) 9,32 (dd, 1H) 9,10 (dd, 1H) 8,50 (dd, 1H) 7,99 (dd, 1H) 5,13 (t, 2H) 3,26 (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A183		(400 МГц, D ₂ O) 9,83 (d, 1H) 9,54 (d, 1H) 8,92 (d, 1H) 8,81 (dd, 1H) 8,17-8,23 (m, 1H) 8,10-8,16 (m, 1H) 4,79-4,81 (m, 2H) 2,78 (t, 2H) 2,33 (q, 2H) (два протона NH отсутствуют)
A184		(400МГц, CD ₃ OD) 10,41-10,35 (m, 1H) 10,05-9,99 (m, 1H) 9,31 (dd, 1H) 9,12 (d, 2H) 7,67 (t, 1H) 3,67 (s, 2H) 2,10 (s, 6H)
A185		(400 МГц, D ₂ O) 10,22-10,14 (m, 1H) 9,85-9,77 (m, 1H) 9,24-9,16 (m, 1H) 9,04-8,95 (m, 2H) 7,70-7,60 (m, 1H) 5,13-4,96 (m, 2H) 3,05-2,91 (m, 1H) 2,66-2,51 (m, 1H) 2,42-2,25 (m, 1H) 1,36-1,26 (m, 3H)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A186		(400МГц, D ₂ O) 10,25 (s, 1H) 9,82 (d, 1H) 9,30 (dd, 1H) 9,27 (d, 1H) 8,08 (d, 1H) 4,98 (t, 2H) 4,15 (t, 2H) (один протон OH отсутствует)
A187		(400МГц, CD ₃ OD) 10,01 (d, 1H) 9,94 (d, 1H) 9,00-8,95 (m, 1H) 6,87 (s, 1H) 5,39-5,25 (m, 2H) 3,30-3,22 (m, 2H) (четыре протона NH отсутствуют) [выделено в виде смеси 1:1 изомеров с 10,36 (s, 1H) 9,71 (d, 1H) 8,95-8,90 (m, 1H) 6,82 (s, 1H), 5,39-5,25 (m, 2H) 3,30-3,22 (m, 2H) (четыре протона NH отсутствуют)]
A188		(400МГц, CD ₃ OD) 10,00-9,98 (m, 1H) 9,96 (d, 1H) 9,01 (dd, 1H) 6,78 (s, 1H) 5,13 (t, 2H) 3,29-3,23 (m, 2H) (четыре протона NH и один протон CO ₂ H отсутствуют)
A189		(400 МГц, D ₂ O) 10,13 (d, 1H) 10,03 (d, 1H) 9,42 (d, 1H) 9,17 (dd, 1H) 9,10 (d, 1H) 8,35 (dd, 1H) 3,39 (s, 2H) 1,96 (s, 6H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A190		(400 МГц, D ₂ O) 10,12 (d, 1H) 9,83 (d, 1H) 9,41 (s, 1H) 9,19 (dd, 1H) 9,10 (br s, 1H) 8,34 (dd, 1H) 5,30 (dd, 1H) 5,18 (dd, 1H) 4,86 (dd, 1H) (один протон OH и один протон CO ₂ H отсутствуют)
A191		(400 МГц, D ₂ O) 10,21 (d, 1H) 9,94 (d, 1H) 9,61 (d, 1H) 9,31 (d, 1H) 9,24 (dd, 1H) 5,30 (t, 2H) 3,73 (t, 2H)
A192		(400МГц, CD ₃ OD) 10,47-10,41 (m, 1H) 10,07-10,00 (m, 1H) 9,49 (dd, 1H) 9,13 (d, 2H) 7,71 (t, 1H) 6,14 (q, 1H) 3,84 (s, 3H) 2,07 (d, 3H)
A193		(400МГц, CD ₃ OD) 10,50-10,40 (m, 1H) 10,07-9,98 (m, 1H) 9,51 (dd, 1H) 9,15 (d, 2H) 7,70 (t, 1H) 6,02 (q, 1H) 2,02 (d, 3H) 1,48 (s, 9H)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A194		(400 МГц, D ₂ O) 10,28 (d, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,29 (dd, 1H) 9,07 (d, 2H) 7,72 (t, 1H) 5,18-5,28 (m, 2H) 4,62-4,72 (m, 2H)
A195		(400 МГц, D ₂ O) 10,25 (d, 1H) 9,81 (d, 1H) 9,26 (dd, 1H) 9,05 (d, 2H) 7,70 (t, 1H) 4,94-5,08 (m, 2H) 4,17-4,22 (m, 2H) (один протон OH отсутствует)
A196		(400 МГц, D ₂ O) 9,75 (m, 1H) 9,70 (m, 1H) 8,75 (m, 1H) 8,49 (m, 1H) 7,72 (m, 1H) 5,04 (m, 2H) 3,03 (m, 2H) 2,57 (m, 2H) 2,48 (m, 3H)
A197		(400 МГц, D ₂ O) 9,92 (d, 1H) 9,89 (d, 1H) 9,04 (td, 2H) 8,54 (d, 1H) 5,16 (t, 2H) 3,24 (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A198		(400 МГц, D ₂ O) 10,21 (d, 1H) 9,81-9,89 (m, 1H) 9,18-9,26 (m, 1H) 9,02 (d, 2H) 7,67 (t, 1H) 5,09 (dt, 2H) 2,46-2,60 (m, 2H) (два протона POH отсутствуют)
A199		(400 МГц, D ₂ O) 9,95 (d, 1H) 9,72 (d, 1H) 8,91 (dd, 1H) 8,65 (d, 1H) 8,16 (d, 1H) 7,98-7,87 (m, 1H) 5,08 (t, 2H) 3,26 (t, 2H) 2,42 (s, 3H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A200		(400 МГц, D ₂ O) 10,07 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,13 (s, 1H) 9,07 (dd, 1H) 8,44-8,38 (m, 2H) 5,14 (t, 2H) 3,28 (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
A201		(400 МГц, D ₂ O) 10,26 (d, 1H) 9,90 (d, 1H) 9,27 (dd, 1H) 9,06 (d, 2H) 7,72 (t, 1H) 5,17 (t, 2H) 4,09 (dd, 1H) 2,76-2,79 (m, 2H) (три протона NH и один протон CO ₂ H отсутствуют)

Соединение соединения	Структура	^1H ЯМР
A202		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (d, 1H) 9,92 (d, 1H) 9,51 (d, 1H) 9,43 (d, 1H) 9,20 (dd, 1H) 5,18 (t, 2H) 3,31 (t, 2H) (два протона NH и один протон CO ₂ H отсутствуют)
A203		(400 МГц, D ₂ O) 9,84-9,78 (m, 2H) 8,87 (dd, 1H) 8,80-8,75 (m, 2H) 8,02-7,96 (m, 2H) 5,10 (t, 2H) 3,61 (s, 3H) 3,26 (t, 2H)
A204		(400 МГц, D ₂ O) 10,23 (d, 1H) 9,83 (d, 1H) 9,24 (dd, 1H) 9,04 (d, 2H) 7,69 (t, 1H) 4,97 (t, 2H) 4,05-4,15 (m, 4H) 2,35-2,48 (m, 2H) 1,93-2,09 (m, 2H) 1,27 (t, 6H)
A205		(400 МГц, D ₂ O) 10,16-10,13 (m, 1H) 9,72-9,68 (m, 1H) 9,20 (dd, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,11 (d, 2H) (один протон OH отсутствует)
A206		(400 МГц, D ₂ O) 10,21 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,22 (dd, 1H) 9,04 (d, 2H) 7,69 (t, 1H) 5,00 (t, 2H) 3,70 (t, 2H) 2,31-2,39 (m, 2H) (один протон OH отсутствует)
A207		(400 МГц, D ₂ O) 10,22 (s, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,24 (d, 1H) 8,99-9,04 (m, 2H) 7,66 (t, 1H) 5,16 (t, 2H) 4,17 (dd, 1H) 2,69-2,85 (m, 2H) (три протона NH и один протон CO ₂ H отсутствуют)

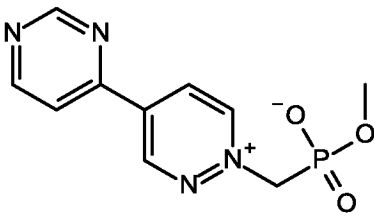
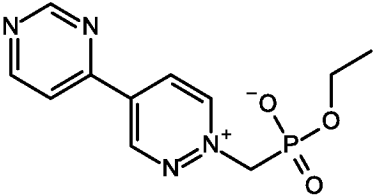
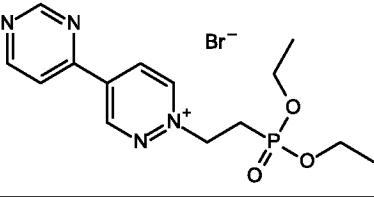
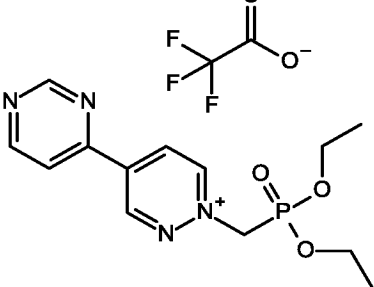
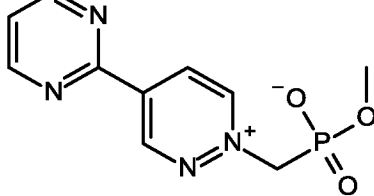
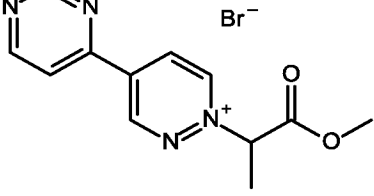
Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A208		(400 МГц, D ₂ O) 10,26 (s, 1H) 9,94 (d, 1H) 9,31-9,34 (m, 1H) 9,04 (dd, 2H) 7,69 (t, 1H) 5,48 (d, 2H) 4,75 (t, 1H) (три протона NH и один протон CO ₂ H отсутствуют)
A209		(400МГц, D ₂ O) 10,34 (s, 1H) 9,99 (d, 1H) 9,46 (s, 2H) 9,39 (m, 1H) 5,21 (t, 2H) 3,28 (t, 2H) 2,72 (s, 3H) (один протон NH и один протон CO ₂ H отсутствуют)
A210		(400МГц, D ₂ O) 9,93 (d, 1H) 9,83 (d, 1H) 8,90 (dd, 1H) 8,03 (d, 1H) 7,53 (d, 1H) 7,30 (d, 1H) 5,23-5,15 (m, 2H) 3,29 (t, 2H) (два протона NH и один протон CO ₂ H отсутствуют)
A211		(400МГц, D ₂ O) 10,24 (dd, 1H) 9,87 (dd, 1H) 9,27 (dd, 1H) 9,06 (d, 2H) 7,72 (t, 1H) 4,99 (t, 2H) 4,08 (t, 1H) 2,23-2,44 (m, 2H) 2,00-2,16 (m, 2H) (три протона NH и один протон CO ₂ H отсутствуют)
A212		¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) 10,00 (d, 1H) 9,08 (d, 1H) 9,00 (d, 2H) 7,65 (t, 1H) 5,16 (t, 2H) 3,68 (t, 2H) 3,12 (s, 3H)
A213		(400 МГц, D ₂ O) 10,13 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,35 (dd, 1H) 9,11 (dd, 1H) 8,57 (dd, 1H) 8,05 (dd, 1H) 5,27-5,21 (m, 2H) 3,71-3,64 (m, 2H) (один протон NH отсутствует)

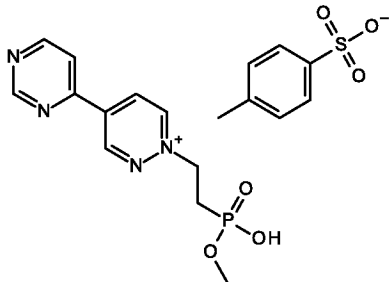
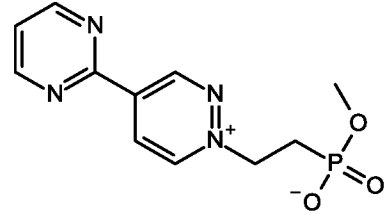
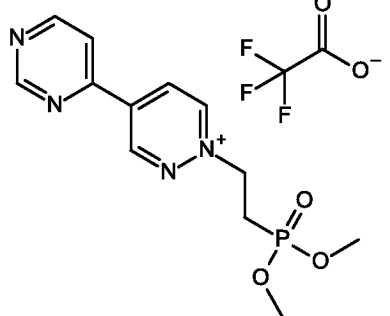
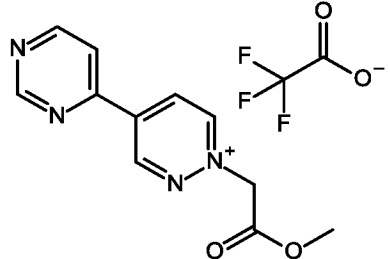
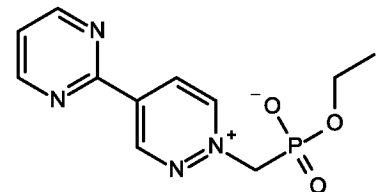
Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A214		(400 МГц, d ₆ -DMSO) 10,36 (s, 1H) 10,06-10,10 (m, 1H) 9,56-9,62 (m, 1H) 9,18-9,22 (m, 2H) 7,82-7,86 (m, 1H) 5,88-5,94 (m, 2H) 2,80-2,86 (m, 6H)
A215		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (s, 1H) 9,78-9,82 (m, 1H) 9,16-9,20 (m, 1H) 8,96-9,02 (m, 2H) 7,62-7,66 (m, 1H) 4,86-4,94 (m, 2H) 2,88-2,94 (m, 2H) 2,18-2,28 (m, 2H) 1,72-1,82 (m, 2H)
A216		(400 МГц, D ₂ O) 10,16 (s, 1H) 9,80 (d, 1H) 9,14-9,20 (m, 1H) 8,96-9,00 (m, 2H) 7,60-7,66 (m, 1H) 4,96-5,04 (m, 2H) 4,06-4,12 (m, 2H) 2,44-2,52 (m, 2H)
A217		(400 МГц, D ₂ O) 10,16 (s, 1H) 9,78-9,82 (m, 1H) 9,16-9,20 (m, 1H) 8,96-9,00 (m, 2H) 7,62-7,66 (m, 1H) 4,88-4,94 (m, 2H) 3,16 (s, 3H) 2,52-2,58 (m, 2H) 2,36-2,42 (m, 2H)
A218		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (s, 1H) 9,82-9,86 (m, 1H) 9,18-9,24 (m, 1H) 8,98-9,02 (m, 2H) 7,64-7,68 (m, 1H) 5,12-5,18 (m, 2H) 3,60 (s, 3H) 3,00-3,04 (m, 2H)
A219		(400 МГц, D ₂ O) 10,22 (s, 1H) 9,84-9,88 (m, 1H) 9,28-9,32 (m, 1H) 8,99-9,04 (m, 2H) 7,64-7,68 (m, 1H) 5,64-5,68 (m, 2H) 3,72 (s, 3H)
A220		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (s, 1H) 9,81 (d, 1H) 9,18-9,22 (m, 1H) 8,98-9,02 (m, 2H) 7,64-7,68 (m, 1H) 4,90-4,96 (m, 2H) 2,50-2,56 (m, 2H) 2,34-2,42 (m, 2H)
A221		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (s, 1H) 9,68-9,76 (m, 1H) 9,18-9,22 (m, 1H) 9,00-9,06 (m, 2H) 7,64-7,70 (m, 1H) 4,96-5,04 (d, 1H) 4,60-4,68 (m, 1H) 3,82-3,92 (m, 1H) 1,36 (d, 3H) (один протон NH отсутствует)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A222		(400 МГц, D ₂ O) 10,12 (s, 1H) 9,62-9,68 (m, 1H) 9,12-9,18 (m, 1H) 8,94-9,02 (m, 2H) 7,60-7,66 (m, 1H) 4,94 (d, 1H) 4,58-4,66 (m, 1H) 4,04-4,14 (m, 1H) 3,16-3,28 (m, 2H) 2,04-2,18 (m, 1H) 1,72-1,98 (m, 3H)
A223		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (s, 1H) 9,68-9,74 (m, 1H) 9,14-9,18 (m, 1H) 8,96-9,02 (m, 2H) 7,62-7,66 (m, 1H) 5,14-5,24 (m, 1H) 3,38-3,54 (m, 2H) 1,68 (d, 3H) (один протон NH отсутствует)
A224		(400 МГц, D ₂ O) 10,16 (d, 1H) 9,85 (dd, 1H) 9,41-9,44 (m, 1H) 9,21 (dd, 1H) 9,11 (d, 1H) 8,36 (dd, 1H) 5,26 (dd, 1H) 4,97 (dd, 1H) 4,71-4,78 (m, 1H) 3,21-3,37 (m, 2H) (один протон OH отсутствует)
A225		(400 МГц, D ₂ O) 10,14-10,18 (m, 1H) 9,64-9,68 (m, 1H) 9,16-9,22 (m, 1H) 8,96-9,00 (m, 2H) 7,60-7,64 (m, 1H) 4,82-4,88 (m, 2H) 3,58-3,64 (m, 2H)
A226		(400 МГц, D ₂ O) 10,16 (s, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,16-9,20 (m, 1H) 8,96-9,02 (m, 2H) 7,60-7,66 (m, 1H) 5,08-5,14 (m, 2H) 3,20-3,28 (m, 2H)
A227		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (s, 1H) 10,00-10,04 (m, 1H) 9,26-9,30 (m, 1H) 8,96-9,02 (m, 2H) 7,62-7,66 (m, 1H) 6,42-6,48 (m, 2H)
A228		(400МГц, CD ₃ OD) 10,44-10,30 (m, 1H) 10,12-10,05 (m, 1H) 9,42 (dd, 1H) 9,10 (d, 2H) 8,10 (d, 2H) 7,74-7,67 (m, 3H) 6,19 (s, 2H)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A229		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,40-10,35 (m, 1H) 10,10-10,05 (m, 1H) 9,43 (dd, 1H) 9,11 (d, 2H) 8,14-8,08 (m, 2H) 7,75-7,68 (m, 3H) 6,18 (s, 2H) 3,91 (s, 3H)
A230		(400 МГц, d ₆ -DMSO) 10,39-10,35 (m, 1H) 10,01 (d, 1H) 9,47 (dd, 1H) 9,22 (d, 2H) 7,84 (t, 1H) 5,78 (d, 2H) 4,24-4,13 (m, 4H) 1,27 (t, 6H)
A231		(400 МГц, D ₂ O) 10,04-9,99 (m, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,05 (dd, 1H) 8,03 (s, 1H) 5,23 (t, 2H) 3,66 (t, 2H) 2,71 (s, 3H) 2,59 (s, 3H)
A232		(400 МГц, D ₂ O) 10,24 (dd, 1H) 9,86 (dd, 1H) 9,26 (dd, 1H) 9,06 (d, 2H) 7,71 (t, 1H) 4,98 (t, 2H) 3,92 (quin, 2H) 2,37 (ddd, 2H) 1,69-1,80 (m, 2H) 1,23 (t, 3H) (один протон ROH отсутствует)
A233		(400 МГц, D ₂ O) 10,22 (d, 1H) 9,84 (d, 1H) 9,23 (dd, 1H) 9,03 (d, 2H) 7,68 (t, 1H) 4,97 (t, 2H) 2,33-2,46 (m, 2H) 1,77-1,89 (m, 2H) (два протона OH отсутствуют)
A234		(400 МГц, D ₂ O) 10,11 (d, 1H) 9,88 (d, 1H) 9,36 (br d, 1H) 9,10 (dd, 1H) 8,48-8,56 (m, 1H) 7,92-8,07 (m, 1H) 4,98-5,20 (m, 2H) 3,18-3,32 (m, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A235		(400 МГц, D ₂ O) 10,14 (d, 1H) 9,92 (d, 1H) 9,42 (d, 1H) 9,18 (dd, 1H) 9,10 (d, 1H) 8,35 (dd, 1H) 5,09-5,21 (m, 2H) 3,87 (dd, 1H) 2,72 (dd, 2H) (три протона NH и один протон CO ₂ H отсутствуют) [примечание: вместо трифторуксусной кислоты в элюенте для HPLC применяли пентафторпропионовую кислоту]
A236		(400 МГц, D ₂ O) 10,03 (d, 1H) 9,74-9,69 (m, 1H) 9,34 (s, 1H) 9,14-9,09 (m, 1H) 9,04-9,00 (m, 1H) 8,30-8,26 (m, 1H) 5,11 (d, 2H) (один протон POH отсутствует)
A237		(400 МГц, D ₂ O) 10,19-10,13 (m, 1H) 9,93-9,87 (m, 1H) 9,43-9,38 (m, 1H) 9,27-9,22 (m, 1H) 9,11-9,05 (m, 1H) 8,34 (dd, 1H) 5,72-5,65 (m, 2H) 3,90-3,84 (m, 6H)
A238		(400 МГц, D ₂ O) 10,37 (d, 1H) 10,00 (d, 1H) 9,48-9,42 (m, 1H) 9,23-9,20 (m, 2H) 7,83 (t, 1H) 5,82 (d, 2H) 3,83 (s, 3H) 3,82-3,78 (m, 3H)
A239		(400 МГц, D ₂ O) 10,09 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,40-9,35 (m, 1H) 9,13 (dd, 1H) 9,06 (d, 1H) 8,31 (dd, 1H) 5,11-4,98 (m, 2H) 3,88-3,76 (m, 2H) 2,44 (td, 2H) 1,11 (t, 3H)
A240		(400 МГц, D ₂ O) 10,10-10,06 (m, 1H) 9,89-9,85 (m, 1H) 9,39-9,36 (m, 1H) 9,15-9,10 (m, 1H) 9,07-9,04 (m, 1H) 8,33-8,28 (m, 1H) 5,11-5,02 (m, 2H) 2,51-2,40 (m, 2H) (один протон OH отсутствует)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A241		(400 МГц, D ₂ O) 10,11-10,08 (m, 1H) 9,80-9,75 (m, 1H) 9,41-9,38 (m, 1H) 9,20-9,15 (m, 1H) 9,10-9,06 (m, 1H) 8,36-8,31 (m, 1H) 5,26-5,20 (m, 2H) 3,67-3,61 (m, 3H)
A242		(400 МГц, D ₂ O) 10,02-9,98 (m, 1H) 9,71-9,64 (m, 1H) 9,33-9,28 (m, 1H) 9,11-9,06 (m, 1H) 9,01-8,96 (m, 1H) 8,26-8,21 (m, 1H) 5,15-5,08 (m, 2H) 3,94-3,84 (m, 2H) 1,12 (t, 3H)
A243		(400 МГц, D ₂ O) 10,14-10,11 (m, 1H) 9,92-9,88 (m, 1H) 9,37 (d, 1H) 9,19-9,14 (m, 1H) 9,05 (d, 1H) 8,32-8,28 (m, 1H) 5,20-5,10 (m, 2H) 4,12-4,02 (m, 4H) 2,88-2,76 (m, 2H) 1,18 (t, 6H)
A244		(400 МГц, D ₂ O) 10,17-10,13 (m, 1H) 9,91-9,85 (m, 1H) 9,40-9,36 (m, 1H) 9,25-9,19 (m, 1H) 9,08-9,04 (m, 1H) 8,34-8,29 (m, 1H) 5,66-5,58 (m, 2H) 4,32-4,14 (m, 4H) 1,25 (br t, 6H)
A245		(400 МГц, D ₂ O) 10,19-10,15 (m, 1H) 9,73-9,69 (m, 1H) 9,25-9,20 (m, 1H) 9,01 (d, 2H) 7,68-7,62 (m, 1H) 5,19 (d, 2H) 3,61 (d, 3H)
A246		(400 МГц, D ₂ O) 10,20 (d, 1H) 10,00 (dd, 1H) 9,45 (d, 1H) 9,28 (dd, 1H) 9,13 (d, 1H) 8,39 (dd, 1H) 6,15 (d, 1H) 3,82 (s, 3H) 2,05 (d, 3H)

Соединение соединения	Структура	¹ H ЯМР
A247		(400 МГц, D ₂ O) 10,11-10,05 (m, 1H) 9,88-9,83 (m, 1H) 9,39-9,35 (m, 1H) 9,15-9,09 (m, 1H) 9,07-9,03 (m, 1H) 8,32-8,27 (m, 1H) 7,61-7,56 (m, 2H) 7,30-7,25 (m, 2H) 5,09-4,97 (m, 2H) 3,45 (d, 3H) 2,52-2,39 (m, 2H) 2,30 (s, 3H) (один протон РОН отсутствует)
A248		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (d, 1H) 9,81 (d, 1H) 9,19 (dd, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,07-4,97 (m, 2H) 3,46 (d, 3H) 2,53-2,42 (m, 2H)
A249		(400 МГц, D ₂ O) 10,16-10,13 (m, 1H) 9,94-9,90 (m, 1H) 9,42-9,39 (m, 1H) 9,21-9,16 (m, 1H) 9,11-9,07 (m, 1H) 8,36-8,31 (m, 1H) 5,23-5,13 (m, 2H) 3,76-3,70 (m, 6H) 2,93-2,81 (m, 2H)
A250		(400 МГц, D ₂ O) 10,16-10,11 (m, 1H) 9,91-9,86 (m, 1H) 9,41-9,37 (m, 1H) 9,26-9,21 (m, 1H) 9,10-9,05 (m, 1H) 8,37-8,30 (m, 1H) 5,87 (s, 2H) 3,80 (s, 3H)
A251		(400 МГц, D ₂ O) 10,16 (s, 1H) 9,70 (br d, 1H) 9,24-9,18 (m, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,15 (br d, 2H) 3,99-3,89 (m, 2H) 1,17 (t, 3H)

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Послеоперационная эффективность

5 Способ А

Семена сортов тестируемых видов высевали в стандартную почву в горшках. После культивирования в течение 14 дней (после появления всходов) в контролируемых условиях в теплице (при 24/16°C, день/ночь; 14-часовой световой период; влажность 65%) на растения распыляли водный раствор для распыления, полученным

5 посредством растворения технического активного ингредиента формулы (I) в небольшом количестве ацетона и специальной смеси растворителя и эмульгатора, называемой IF50 (11,12% Emulsogen EL360 TM + 44,44% N-метилпирролидона + 44,44% гликолевого эфира Dowanol DPM), с получением 50 г/л раствора, который

10 затем разбавляли до необходимой концентрации с применением 0,25% или 1% Empicol ESC70 (лаурилэфирсульфат натрия) + 1% сульфата аммония в качестве разбавителя.

Затем тестируемые растения выращивали в теплице в контролируемых условиях (при 24/16°C, день/ночь; 14-часовой световой период; влажность 65%) и поливали дважды в день. Через 13 дней проводили оценку результатов тестирования (100 = повреждение

15 всего растения; 0 = отсутствие повреждения у растения).

Результаты показаны в таблице В (ниже). Значение н. д. указывает на то, что данную комбинацию сорняка и тестируемого соединения не тестировали/оценивали.

Тестируемые растения:

20 *Ipomoea hederacea* (IPOHE), *Euphorbia heterophylla* (EPHHL), *Chenopodium album* (CHEAL), *Amaranthus palmeri* (AMAPA), *Lolium perenne* (LOLPE), *Digitaria sanguinalis* (DIGSA), *Eleusine indica* (ELEIN), *Echinochloa crus-galli* (ECHCG), *Setaria faberi* (SETFA).

25 **Таблица В** Контроль некоторых видов сорняков с помощью соединений формулы (I) после послевсходового применения

Номер соединения	Норма применения, г/га	AMAPA	CHEAL	EPHHL	IPOHE	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A1	500	100	100	100	100	100	70	100	100	70
A2	500	60	20	90	10	80	50	30	40	0
A4	500	100	80	100	90	60	60	100	80	100
A5	500	100	100	100	40	90	100	100	100	100
A6	500	100	100	100	60	100	80	100	100	60
A7	500	100	100	100	60	90	80	100	100	60
A8	500	10	10	10	10	20	10	20	20	0
A9	500	100	100	70	30	60	100	100	100	80
A10	500	100	100	100	40	60	30	50	60	90

Номер соединения	Норма применения, г/га	АМАРА	CHEAL	ЕРННЛ	ПРОНЕ	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A11	500	100	100	100	100	30	60	100	80	80
A12	500	100	100	40	30	70	80	100	100	90
A13	500	100	50	70	50	60	50	100	70	50
A14	500	80	60	20	40	60	60	90	90	40
A15	500	Н. д	90	20	10	50	40	80	60	10
A16	500	60	30	50	40	50	60	70	50	10
A17	500	100	30	30	30	40	40	60	60	10
A18	500	Н. д	0	10	10	40	30	60	50	10
A19	500	100	60	60	40	60	40	60	50	20
A20	500	Н. д	100	80	40	100	100	100	100	60
A21	500	100	80	80	40	90	60	100	90	80
A22	500	Н. д	100	70	30	100	100	100	100	80
A23	500	Н. д	80	90	60	100	70	100	80	70
A24	500	90	70	80	70	70	60	40	40	60
A25	500	100	60	40	50	60	70	50	50	40
A26	500	Н. д	100	100	40	100	100	100	100	90
A28	500	100	100	100	100	100	90	100	90	70
A29	500	100	100	100	20	90	90	90	100	50
A30	500	100	90	100	80	100	80	100	100	70
A31	500	100	100	50	100	50	60	80	90	60
A32	500	Н. д	70	70	40	80	70	100	90	30
A33	500	100	80	60	40	60	40	80	60	50
A34	500	100	70	70	70	70	30	90	60	60
A35	500	100	100	100	Н. д	100	80	90	100	90
A36	500	100	90	90	30	100	90	100	90	80
A37	500	Н. д	100	80	30	100	100	100	100	80
A38	500	100	50	30	20	70	30	70	100	40
A39	500	100	90	90	0	40	30	80	70	60
A40	500	90	70	90	100	100	90	90	90	90
A41	500	Н. д	90	90	30	100	100	100	100	70
A42	500	50	0	30	20	50	30	20	50	0
A43	500	Н. д	90	80	30	100	70	100	90	20
A44	500	40	10	20	20	60	30	20	40	20
A45	500	Н. д	60	50	20	100	90	80	80	30
A46	500	70	10	60	10	50	30	50	50	20
A47	500	Н. д	100	80	50	100	70	100	100	60
A48	500	Н. д	100	90	20	100	70	100	90	70
A49	500	100	80	70	60	100	60	100	90	50
A50	500	100	20	90	50	60	40	90	50	60
A51	500	Н. д	70	30	20	70	60	90	90	60

Номер соединения	Норма применения, г/га	АМАРА	CHEAL	ЕРННЛ	ПРОНЕ	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A52	500	Н. д	60	60	20	70	60	70	70	10
A53	500	Н. д	100	80	70	80	70	70	80	40
A54	500	90	90	70	10	100	90	100	100	70
A55	500	Н. д	80	70	70	100	90	100	100	60
A56	500	90	90	100	30	100	80	100	100	40
A57	500	Н. д	60	60	10	60	40	40	80	10
A58	500	100	80	60	10	90	60	80	90	50
A59	500	90	90	100	80	100	80	90	100	70
A60	500	Н. д	100	70	60	90	90	100	100	70
A61	500	Н. д	80	90	50	100	90	100	100	70
A62	500	Н. д	100	100	60	100	70	90	100	30
A63	500	40	30	30	20	40	40	50	30	20
A64	500	90	90	100	20	90	60	100	80	80
A65	500	40	10	20	10	40	30	40	30	10
A66	500	40	20	50	40	60	50	40	30	50
A67	500	60	50	80	20	70	80	70	60	40
A68	500	60	70	100	50	60	70	70	40	60
A69	500	100	60	50	40	40	40	60	50	50
A70	500	90	70	50	20	30	30	20	30	20
A71	500	100	60	40	40	30	30	30	30	10
A72	500	60	40	70	40	40	40	30	30	20
A73	500	40	30	60	30	60	60	60	30	40
A74	500	60	30	60	50	80	60	80	50	60
A75	500	60	30	60	20	70	50	60	50	50
A76	500	30	20	30	20	40	30	30	20	30
A77	500	100	80	80	30	100	90	100	100	80
A78	500	0	10	20	20	40	30	30	40	20
A79	500	10	30	10	0	10	10	20	20	0
A81	500	100	90	100	40	90	90	80	100	40
A82	500	70	80	40	20	60	30	60	30	0
A83	500	90	80	90	40	90	50	100	100	70
A84	500	100	80	90	30	50	20	20	50	30
A85	500	90	90	100	30	90	70	90	90	70
A86	500	30	40	50	40	40	20	10	30	10
A87	500	50	30	50	40	70	70	60	70	70
A88	500	100	70	60	30	70	60	90	90	60
A89	500	100	40	100	70	70	60	40	50	40
A90	500	40	20	60	30	30	20	20	30	20
A91	500	40	20	40	20	60	60	60	50	20
A92	500	90	90	70	100	90	80	90	60	50
A93	500	90	80	40	20	100	80	100	100	80
A94	500	70	90	40	30	40	30	20	30	20
A95	500	30	40	40	30	50	50	30	40	20
A96	500	70	20	90	40	70	70	40	40	60
A97	500	90	20	70	30	90	90	90	90	70
A98	500	40	20	40	30	20	20	20	10	0

Номер соединения	Норма применения, г/га	АМАРА	CHEAL	ЕРННЛ	ПРОНЕ	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A99	500	80	30	90	30	50	50	80	40	20
A100	500	60	60	90	20	20	70	60	40	10
A101	500	80	70	80	10	80	60	40	60	70
A102	500	20	50	20	0	10	10	10	10	10
A103	500	0	50	50	30	10	30	30	20	10
A104	500	10	0	20	30	30	30	50	30	10
A105	500	90	20	50	0	90	40	20	60	50
A106	500	80	20	20	10	60	50	80	60	60
A107	500	100	100	100	100	100	100	100	100	70
A108	500	40	80	80	70	60	40	60	50	40
A109	500	60	60	60	50	30	40	50	50	30
A110	500	100	100	80	80	50	50	90	40	50
A112	500	100	100	80	40	70	40	50	40	40
A113	500	40	90	100	60	50	60	40	60	10
A114	500	100	60	80	60	40	60	90	80	70
A115	500	100	100	30	40	60	50	30	30	30
A116	500	100	80	50	10	30	20	20	30	10
A117	500	90	90	100	80	100	90	90	70	50
A118	500	80	80	90	60	70	40	70	90	90
A119	500	100	100	70	50	40	30	30	40	30
A120	500	90	70	50	10	40	40	30	40	20
A121	500	100	80	80	20	30	40	20	40	30
A122	500	100	100	100	70	60	40	90	40	70
A123	500	100	80	100	100	100	90	100	100	60
A124	500	0	0	0	0	20	0	0	10	0
A125	500	100	80	100	30	100	100	100	100	90
A126	500	100	80	100	30	100	80	90	80	70
A127	500	10	20	20	10	30	40	20	80	10
A128	500	30	10	0	0	30	30	50	30	40
A129	500	70	50	70	10	60	90	40	60	80
A130	500	100	90	100	40	100	100	100	90	80
A131	500	100	70	40	50	100	100	100	90	30
A132	500	90	30	30	10	100	70	90	90	50
A133	500	60	40	20	20	90	70	90	70	40
A134	500	100	80	90	70	100	80	100	100	80
A135	500	60	20	50	30	50	50	70	30	60
A136	500	60	30	30	30	70	40	50	60	20
A137	500	60	20	20	10	40	30	40	40	20
A138	500	100	100	100	30	100	100	80	100	100
A139	500	80	100	90	10	100	100	100	100	90
A140	500	60	50	50	20	30	20	10	10	0
A141	500	100	60	20	30	50	50	60	40	30
A142	500	10	20	60	20	30	40	60	40	10
A143	500	100	90	80	30	100	100	100	90	70
A144	500	20	10	20	10	20	20	20	30	10
A145	500	10	10	10	10	0	0	0	10	0
A146	500	90	40	50	30	100	90	80	80	50
A147	500	40	50	70	60	40	30	20	20	40
A148	500	100	40	60	20	50	50	40	50	20
A149	500	30	40	30	10	40	50	60	50	40
A151	500	20	20	40	10	20	20	20	20	10
A152	500	20	10	20	0	20	20	20	30	10
A153	500	90	60	40	20	20	40	20	20	0
A154	125	40	50	70	20	30	20	10	20	10

Номер соединения	Норма применения, г/га	АМАРА	CHEAL	ЕРННЛ	ПРОНЕ	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A155	500	20	10	30	20	40	40	30	50	50
A156	500	30	50	50	10	20	10	20	20	0
A157	500	100	100	80	60	80	80	90	70	30
A158	500	100	80	80	30	40	20	50	30	30
A159	500	100	100	80	50	60	70	50	30	40
A160	500	100	100	90	70	90	70	80	70	70
A161	500	30	70	50	20	10	20	20	20	10
A162	500	100	70	80	10	70	90	80	70	90
A163	500	100	60	50	30	Н. д	40	90	50	70
A164	500	100	80	90	40	50	30	80	30	40
A165	500	100	50	50	40	60	70	70	60	60
A166	500	30	50	60	60	40	50	60	70	70
A167	500	20	70	90	100	40	60	80	50	40
A168	500	0	40	30	20	10	20	20	10	10
A169	500	100	70	Н. д	40	50	40	90	50	50
A170	500	100	100	70	40	80	80	40	40	50
A171	500	100	80	Н. д	80	60	60	80	60	70
A172	500	30	60	50	40	50	50	70	80	20
A173	500	30	50	40	20	30	30	10	20	10
A174	500	100	40	60	50	60	50	60	50	60
A175	500	30	60	30	20	30	30	40	40	10
A176	500	40	30	Н. д	40	40	30	70	30	40
A177	500	60	50	30	20	0	0	10	10	0
A178	500	90	70	40	20	10	10	0	10	0
A179	500	30	30	60	20	60	40	50	50	10
A180	500	100	90	80	20	70	70	90	60	30
A181	500	90	90	Н. д	80	60	100	100	80	90
A183	500	10	0	Н. д	20	10	20	10	30	10
A185	500	100	80	Н. д	30	50	40	30	30	30
A186	500	70	70	30	30	60	30	50	60	10
A187	500	50	40	50	20	10	20	10	20	10
A188	500	90	50	30	20	30	50	20	40	20
A189	500	100	100	90	70	70	80	90	50	30
A190	500	100	80	80	70	40	60	70	60	40
A191	500	100	30	30	30	20	10	30	20	30
A192	500	90	60	40	30	20	30	30	30	10
A193	500	70	60	60	30	10	10	30	30	10
A194	500	100	70	70	60	50	70	90	50	50
A195	500	Н. д	60	Н. д	20	Н. д	10	10	20	0
A196	500	30	40	30	20	0	0	10	0	0
A197	500	100	10	10	10	0	0	10	20	0
A198	500	100	100	100	50	90	80	80	80	50
A199	500	Н. д	40	Н. д	10	30	20	10	50	0
A200	500	100	70	70	10	50	40	30	40	40
A201	500	100	100	90	40	80	70	100	80	30

Номер соединения	Норма применения, г/га	АМАРА	CHEAL	ЕРННЛ	ПРОНЕ	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A202	500	100	90	100	60	70	80	20	60	70
A203	500	100	90	50	20	60	50	60	70	0
A204	500	10	20	0	0	0	0	0	0	0
A205	500	80	60	Н. д	80	80	60	60	80	40
A206	500	60	90	60	20	10	20	10	20	0
A207	500	100	100	90	90	100	60	100	90	20
A208	500	100	80	50	20	60	30	60	40	10
A209	125	30	10	0	0	20	10	0	30	10
A210	500	70	10	10	10	30	10	20	60	20
A211	500	100	100	100	60	100	100	90	100	60
A212	500	100	100	100	30	80	70	90	90	70
A213	500	100	90	100	70	100	100	100	100	90
A214	500	100	100	100	40	90	100	100	100	80
A215	500	100	60	90	60	20	30	30	60	20
A216	500	100	90	100	60	90	70	100	100	70
A218	500	100	80	80	70	60	60	60	70	70
A219	500	100	80	90	60	90	40	100	70	70
A220	500	100	100	90	80	60	40	20	90	60
A221	500	100	90	90	60	80	60	100	100	60
A222	500	80	60	Н. д	70	80	70	60	90	20
A223	500	100	90	80	60	80	70	90	90	80
A224	500	100	90	Н. д	80	40	40	80	80	40
A225	500	100	90	100	70	30	30	90	60	30
A226	500	100	100	100	50	90	90	100	100	90
A228	500	80	60	Н. д	60	10	10	10	20	0
A229	500	10	0	Н. д	10	10	0	0	20	0
A230	500	50	60	Н. д	20	50	60	10	70	0
A231	500	100	90	Н. д	60	60	50	60	80	60
A232	500	100	90	Н. д	0	80	100	50	90	20
A233	500	100	100	Н. д	70	70	60	50	60	20
A234	500	100	100	100	60	100	100	100	100	90
A235	500	10	40	20	20	30	30	10	40	0
A236	500	90	20	30	40	30	50	10	80	0
A237	500	60	10	0	50	20	10	70	50	10
A238	500	50	20	50	40	50	40	30	50	10

Способ В

"Состав мгновенного приготовления", известный как "IF50", содержащий 50 г/л "технического" (т. е. несоставленного) активного ингредиента, получали путем растворения активного ингредиента в смеси органических растворителей и эмульгатора, подробности чего представлены в таблице. Данный IF50 затем смешивали

с небольшим изменяемым количеством ацетона для способствования растворению перед добавлением водного раствора 1% об./об. сульфата аммония + 1% об./об. вспомогательного вещества Empicol ESC70 (лаурилэфирсульфат натрия) в качестве водного разбавителя с образованием водного раствора для распыления, который имеет

5 предварительно определенную концентрацию активного ингредиента (которая варьируется в зависимости от нормы применения активного ингредиента для растений).

Таблица IF. Состав смеси органических растворителей и эмульгатора, применяемого в качестве основы для состава мгновенного приготовления.

Компонент	Поставщик	Химическое описание	Регистрационный номер CAS	Количество/% вес/вес
Emulsogen EL360 TM	Clariant	Этоксилат касторового масла	61791-12-6	10,6
N-метилпирролидон	Широко доступен	1-Метил-2-пирролидон	872-50-4	42,2
Гликолевый эфир Dowanol DPM	Dow	Дипропиленгликоля монометиловый эфир	34590-94-8	42,2

Затем через приблизительно 12 дней культивирования на растения распыляли данный водный раствор для распыления. Растения выращивали из семян, посеянных в стандартную почву, расположенную в теплице в контролируемых условиях (при

15 24/18°C или 20/16°C, день/ночь; 16-часовой световой период; влажность 65%). После нанесения распылением растения затем выращивали в теплице в таких же условиях и их поливали дважды в день. Через 15 дней проводили оценку результатов тестирования (100 = повреждение всего растения; 0 = отсутствие повреждения у растения).

Результаты показаны в таблице C (ниже). Значение н. д. указывает на то, что

20 данную комбинацию сорняка и тестируемого соединения не тестировали/оценивали.

Тестируемые растения:

Ipomoea hederacea (IPOHE), *Euphorbia heterophylla* (EPHHL), *Chenopodium album* (CHEAL), *Amaranthus retroflexus* (AMARE), *Lolium perenne* (LOLPE), *Digitaria sanguinalis* (DIGSA), *Eleusine indica* (ELEIN), *Echinochloa crus-galli* (ECHCG), *Setaria faberi* (SETFA).

25

Таблица С Контроль некоторых видов сорняков с помощью соединений формулы (I) после послевсходового применения

Номер соединения	Норма применения, г/га	AMARE	CHEAL	EPHHL	IPOHE	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A4	500	100	80	100	100	40	70	80	100	90
A28	1000	100	90	100	100	40	100	100	100	70
A41	1000	100	90	100	20	100	100	50	100	60
A138	1000	100	100	100	40	100	100	100	100	100
A207	1000	100	90	70	100	100	100	100	90	20
A211	500	100	90	80	100	100	100	100	100	10
A213	1000	100	80	100	80	100	100	100	100	90
A220	1000	100	90	100	30	30	90	100	100	90
A226	1000	100	100	Н. д	100	70	100	Н. д	100	70

5 Способ С

"Состав мгновенного приготовления", известный как "IF50", содержащий 50 г/л "технического" (т. е. несоставленного) активного ингредиента, получали путем растворения активного ингредиента в смеси органических растворителей и эмульгатора, подробности чего представлены в таблице. Данный IF50 затем смешивали с небольшим изменяемым количеством ацетона для способствования растворению перед добавлением 1% об./об. водного раствора в воде вспомогательного вещества Empicol ESC70 ЗЕО (лаурилэфирсульфат натрия) и 1% об./об. сульфата аммония в качестве водного разбавителя с образованием водного раствора для распыления, который имеет предварительно определенную концентрацию активного ингредиента (которая варьируется в зависимости от нормы применения активного ингредиента для растений).

Состав смеси органических растворителей и эмульгатора, применяемого в качестве основы для состава мгновенного приготовления, как указано выше в таблице IF.

Затем через приблизительно 21 день культивирования на растения распыляли данный водный раствор для распыления. Растения выращивали из семян, посеянных в стандартную почву, расположенную в теплице в контролируемых условиях (при 24/18°C, день/ночь; 14-часовой световой период; влажность 65%). После нанесения распылением растения затем выращивали в теплице в таких же условиях и их поливали дважды в день. Результаты теста оценивали через 21 день (100 = повреждение всего растения, 0 = отсутствие повреждения у растения).

Результаты показаны в таблице D (ниже). Значение н. д. указывает на то, что данную комбинацию сорняка и тестируемого соединения не тестировали/оценивали.

Тестируемые растения:

- 5 *Ipomoea hederacea* (IPOHE), *Amaranthus palmeri* (AMAPA), *Lolium perenne* (LOLPE), *Eleusine indica* (ELEIN), *Echinochloa crus-galli* (ECHCG), *Conyza canadensis* (ERICA)

Таблица D Контроль некоторых видов сорняков с помощью соединений формулы (I) после послевсходового применения

10

Номер соединения	Норма применения, г/га	AMAPA	IPONE	ECHCG	ELEIN	LOLPE	ERICA
A3	400	65	83	13	15	25	100
A27	400	77	90	43	80	68	65

Предуборочная десикация

15 Семена сортов следующих тестируемых видов высевали в стандартную глиняную почву в горшках: После культивирования в период от 21 до 28 дней (послевсходовый период) в контролируемых условиях в теплице (при 24/16°C, день/ночь; 14 часов света, влажность 65%) для видов, предпочитающих теплый климат, и (при 20/16°C, день/ночь; 15 часов света; влажность 65%) для видов, предпочитающих холодный климат.

20 Растения опрыскивали водным раствором для опрыскивания, полученным путем растворения технического активного ингредиента формулы (I) в небольшом количестве ацетона и специальной смеси растворителя и эмульгатора, называемой IF50 (11,12% Emulsogen EL360 TM + 44,44% N-метилпирролидона + 44,44% гликолевого простого эфира Dowanol DPM), с получением 50 г/л раствора, который затем разбавляли до необходимой концентрации с применением раствора 1% Empicol ESC70 (лаурилэфирсульфат натрия) + 1% сульфата аммония в воде в качестве разбавителя.

25 Доставка водного раствора для опрыскивания осуществлялась с помощью лабораторной машины для опрыскивания, которая доставляла водную композицию для опрыскивания при норме 200 литров на гектар с использованием плоскоструйной форсунки (Teejet 11002VS) и применяемом объеме 200 литров/га (при 2 бар).

30 Затем испытуемые растения выращивали в теплице в контролируемых условиях (при 24/16°C, день/ночь; 14 часов света; влажность 65%) для видов, предпочитающих

теплый климат, и (при 20/16°C день/ночь; 15 часов света; влажность 65%) для видов, предпочитающих холодный климат, и поливают дважды в день. Через 7 и 14 дней проводили оценку результатов тестирования (100 = повреждение всего растения; 0 = отсутствие повреждения у растения).

- 5 Результаты показаны в таблицах Е и F ниже. Значение "н. т." означает, что тестирование не проводилось.

Тестируемые растения:

Glycine Max (GLXMA), *Solanum tuberosum* (SOLTU), *Gossypium hirsutum* (GOSHI), *Brassica napus* (BRSNN), *Helianthus annuus* (HELAN).

10

Таблица Е. Эффективность послевсходовой десикаций

Соединение	Норма применения (г/га)	BRSNN	GOSHI	SOLTU	GLXMA
A1	150	33	99	38	68
A1	300	55	98	90	94
A1	600	70	96	60	98
A5	150	50	82	27	83
A5	300	72	98	53	93
A5	600	82	100	60	100
A26	150	65	100	62	96
A26	300	97	100	95	93
A26	600	99	100	73	99
A28	150	97	100	100	93
A28	300	100	100	100	99
A28	600	100	100	100	99
A234	150	99	98	32	97
A234	300	100	100	52	97
A234	600	100	100	98	97
A234	75	77	33	7	25
A234	150	99	32	10	52
A234	300	100	45	15	67
A234	600	100	50	33	63
A234	150	99	98	32	97
A234	300	100	100	52	97
A234	600	100	100	98	97

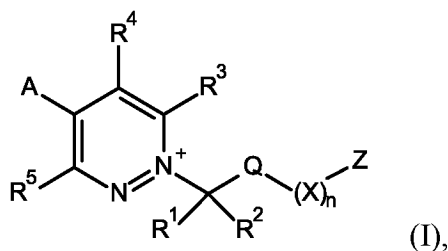
Таблица F. Эффективность послевсходовой десикаций

Соединение	Норма применения (г/га)	BRSNN	GOSHI	SOLTU	GLXMA	HELANa
A138	50	93	н. т.	27	57	н. т.
A138	150	98	н. т.	27	72	н. т.
A138	600	100	н. т.	48	90	н. т.
A138	50	35	н. т.	10	37	100
A138	150	63	н. т.	10	67	100
A138	600	96	н. т.	17	82	100

15

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ предуборочной десикации культурных растений, который включает применение в отношении культурных растений эффективного количества соединения формулы (I) или его агрономически приемлемой соли или цвиттер-ионных форм:



где

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR^7$, $-OR^{15a}$, $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$, $-N(R^6)C(O)R^{15}$, $-N(R^6)C(O)OR^{15}$, $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$, $-N(R^6)CHO$, $-N(R^{7a})_2$ и $-S(O)_tR^{15}$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила;

и при этом, если R^1 выбран из группы, состоящей из $-OR^7$, $-OR^{15a}$, $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$, $-N(R^6)C(O)R^{15}$, $-N(R^6)C(O)OR^{15}$, $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$, $-N(R^6)CHO$, $-N(R^{7a})_2$ и $-S(O)_tR^{15}$, R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила; или

R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкильное кольцо или 3-6-членный гетероцикл, который содержит 1 или 2 гетероатома, по отдельности выбранные из N и O;

Q представляет собой $(CR^{1a}R^{2b})_m$;

m равняется 0, 1, 2 или 3;

5 каждые R^{1a} и R^{2b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OH$, $-OR^7$, $-OR^{15a}$, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NHR^{15a}$, $-N(R^6)CHO$, $-NR^{7b}R^{7c}$ и $-S(O)_rR^{15}$; или

каждый из R^{1a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образует C_3 - C_6 циклоалкильное кольцо или 3-6-членный гетероциклический, который содержит 1 или 2 гетероатома, по отдельности выбранные из N и O; и

10 R^3 , R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, нитро, $-S(O)_rR^{15}$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 фторалкила, C_1 - C_6 фторалкокси, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкила и $-N(R^6)_2$;

15 каждый R^6 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, $-S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$ и $-C(O)NR^{16}R^{17}$;

20 каждый R^{7a} независимо выбран из группы, состоящей из $-S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$ и $-C(O)NR^{6}R^{15a}$;

25 R^{7b} и R^{7c} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, $-S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$ и фенила, и при этом указанный фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^9 , которые могут быть одинаковыми или различными; или

R^{7b} и R^{7c} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из N, O и S; и

30 A представляет собой 6-членный гетероарил, который содержит 1, 2, 3 или 4 атома азота, и при этом гетероарил может быть необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями R^8 , которые могут быть одинаковыми или различными,

- и при этом, если А замещен 1 или 2 заместителями, каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-N(R^7)_2$, $-OH$, $-OR^7$, $-S(O)_nR^{15}$, $-NR^6S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$, $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_3 - C_6 галогенциклоалкила, C_3 - C_6 циклоалкокси, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 галогеналкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_3 алкокси C_1 - C_3 алкил-, гидроксис C_1 - C_6 алкил-, C_1 - C_3 алкокси C_1 - C_3 алкокси-, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_3 галогеналкокси C_1 - C_3 алкил-, C_3 - C_6 алкенилокси, C_3 - C_6 алкинилокси, N - C_3 - C_6 циклоалкиламино, $-C(R^6)=NOR^6$, фенила, 3-6-членного гетероциклила, который содержит 1 или 2 гетероатома, по отдельности выбранные из N и O, и 5- или 6-членного гетероарила, который содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, по отдельности выбранные из N, O и S, и при этом указанный фенил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R^9 , которые могут быть одинаковыми или различными;
- и при этом, если А замещен 3 или 4 заместителями, каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-N(R^7)_2$, $-OH$, $-OR^7$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$, $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила; и
- каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, $-OH$, $-N(R^6)_2$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкила и C_1 - C_4 галогеналкокси;
- Х выбран из группы, состоящей из C_3 - C_6 циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, который содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, по отдельности выбранные из N, O и S, и 4-6-членного гетероциклила, который содержит 1, 2 или 3 гетероатома, по отдельности выбранные из N, O и S, и при этом указанные циклоалкильные, фенильные, гетероарильные или гетероциклильные фрагменты необязательно замещены 1 или 2 заместителями R^9 , и при этом вышеуказанные фрагменты CR^1R^2 , Q и Z могут быть присоединены в любом положении указанных циклоалкильных, фенильных, гетероарильных или гетероциклильных фрагментов;

n равняется 0 или 1;

- 5 Z выбран из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCN}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NHOR}^{11}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NHCN}$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^{11}$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NHCN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{10}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^{10}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{10}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{S}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCN}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NHCN}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{NHCN}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{ONHC}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{13})(\text{OR}^{10})$, $-\text{P}(\text{O})\text{H}(\text{OR}^{10})$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^{13})(\text{OR}^{10})$, $-\text{NR}^6\text{P}(\text{O})(\text{R}^{13})(\text{OR}^{10})$ и тетразола;
- 10 R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, фенила и бензила, и при этом указанные фенил или бензил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями R^9 , которые могут быть одинаковыми или различными;
- 15 R^{11} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и фенила, и при этом указанный фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^9 , которые могут быть одинаковыми или различными;
- 20 R^{12} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ и фенила, и при этом указанный фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^9 , которые могут быть одинаковыми или различными;
- 25 R^{13} выбран из группы, состоящей из $-\text{OH}$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и фенила;
- 30 R^{14} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил;
- R^{15} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и фенила, и при этом указанный фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^9 , которые могут быть одинаковыми или различными;
- R^{15a} представляет собой фенил, где указанный фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^9 , которые могут быть одинаковыми или различными;

R^{16} и R^{17} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила; или

R^{16} и R^{17} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из N, O и S; и

R^{18} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, $-N(R^6)_2$ и фенила, и при этом указанный фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^9 , которые могут быть одинаковыми или различными;

и

r равняется 0, 1 или 2.

2. Способ по п. 1, где R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила.

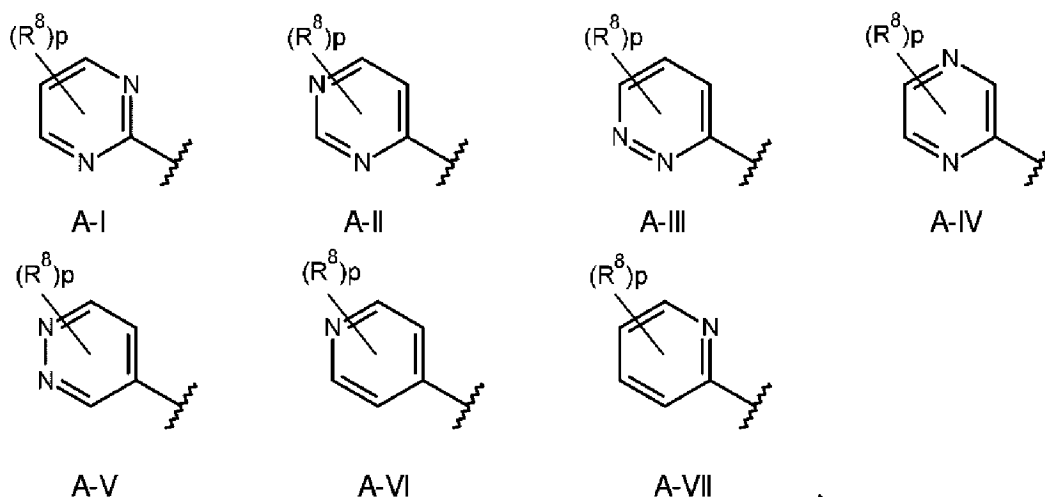
3. Способ по п. 1 или п. 2, где каждый R^{1a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, $-OH$ и $-NH_2$.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где m равняется 1 или 2.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где R^3 , R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где R^3 , R^4 и R^5 представляют собой водород.

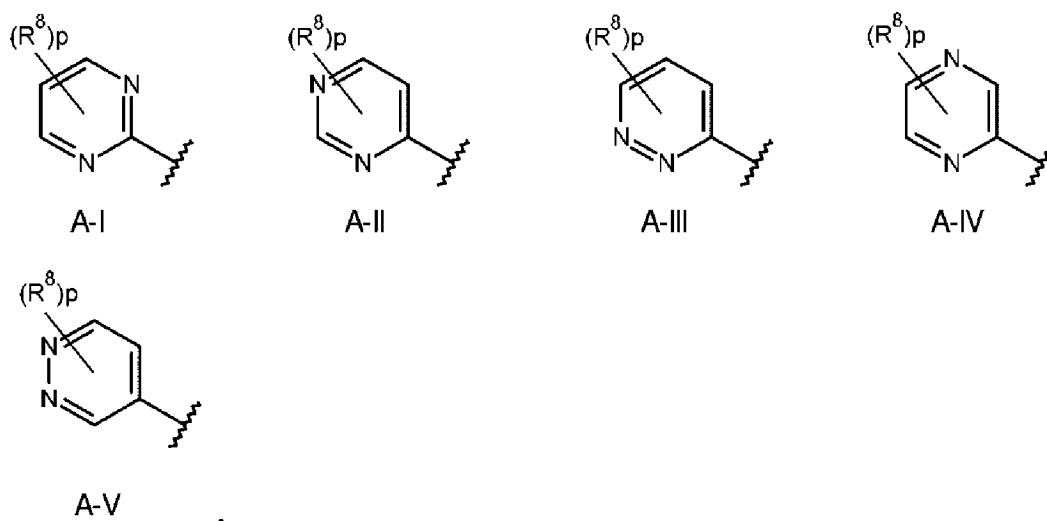
7. Способ по любому из пп. 1-6, где A выбран из группы, состоящей из формул A-I - A-VII, указанных ниже,



где изломанная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I), p равняется 0, 1 или 2, и R^8 определен в п. 1.

5

8. Способ по любому из пп. 1-7, где А выбран из группы, состоящей из формул А-I - А-V, указанных ниже,



10 где изломанная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I), p равняется 0, 1 или 2, и R^8 определен в п. 1.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где, если А замещен 1 или 2 заместителями, каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, - NH_2 , $-NHR^7$, $-N(R^7)_2$, $-OH$, $-OR^7$, $-S(O)_rR^{15}$, $-NR^6S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$, $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила.

15

10. Способ по любому из пп. 1-9, где, если А замещен 1 или 2 заместителями, каждый R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из хлора, фтора, циано, -NH₂, -N(Me)₂, -OMe, -S(O)₂Me, -C(O)NHMe, -C(O)N(Me)₂, метила и трифторметила.
11. Способ по любому из пп. 1-10, где А выбран из группы, состоящей из формул А-I - А-V, и р равняется 0.
12. Способ по любому из пп. 1-11, где Z выбран из группы, состоящей из -C(O)OR¹⁰, -C(O)NHS(O)₂R¹², -S(O)₂OR¹⁰ и -P(O)(R¹³)(OR¹⁰).
13. Способ по любому из пп. 1-12, где Z представляет собой -C(O)OH или -S(O)₂OH.
14. Способ по любому из пп. 1-13, где n равняется 0.
15. Способ по любому из предыдущих пунктов, где соединение формулы (I) применяют в отношении культурных растений, когда они полностью выращены и незадолго до сбора урожая.
16. Десикантная композиция, содержащая гербицидно эффективное количество соединения формулы (I), определенное в любом из пп. 1-15, и агрохимически приемлемый разбавитель или носитель.