

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040128**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.04.22

(21) Номер заявки
201991392

(22) Дата подачи заявки
2015.04.27

(51) Int. Cl. **C07D 403/04** (2006.01)
A01N 43/58 (2006.01)
C07D 237/14 (2006.01)
C07D 237/16 (2006.01)
C07D 237/18 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)

(54) ПИРИДАЗИНОНЫ И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 61/985,895; 62/004,006; 62/071,949

(32) 2014.04.29; 2014.05.28; 2014.11.17

(33) US

(43) 2019.11.29

(62) 201692186; 2015.04.27

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФМК КОРПОРЕЙШН (US)

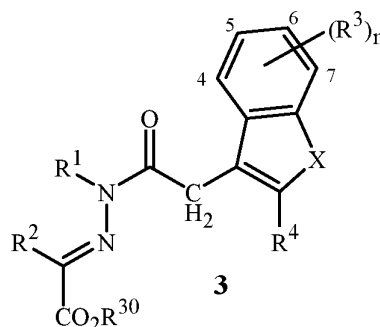
(72) Изобретатель:
**Селби Томас Пол, Депре Николя
Райан, Стивенсон Томас Мартин,**

**Тагги Эндрю Эдмунд, Деберг Джон
Роббинс (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2012033225
WO-A1-2005007632
WO-A1-2014031971
WO-A1-2013160126
WO-A1-2009086041

(57) Раскрыты соединения формулы 3, в том числе их стереоизомеры, N-оксиды и соли,



где R^1 представляет собой H, C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_8 алкилкарбонилалкил, C_3 - C_8 алкоксикарбонилалкил, бензил или фенил; R^2 представляет собой H, галоген, -CN, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 галогеналкил, C_1 - C_7 алкокси или фенил, необязательно замещенный галогеном, C_1 - C_4 алкилом или C_1 - C_4 галогеналкилом; X представляет собой O, S или NR^5 ; или X представляет собой $-C(R^6)=C(R^7)-$, где атом углерода, связанный с R^6 , также связан с атомом углерода, связанным с R^4 , и атом углерода, связанный с R^7 , также связан с фрагментом фенильного кольца в формуле 3; каждый R^3 независимо представляет собой галоген, -CN, нитро, C_1 - C_5 алкил, C_2 - C_5 алкинил, C_3 - C_5 циклоалкил, C_1 - C_5 галогеналкил, C_1 - C_5 алкокси, C_1 - C_5 галогеналкокси; R^4 , R^6 и R^7 независимо представляют собой H, галоген, нитро, C_1 - C_5 алкил, C_1 - C_5 галогеналкил, C_1 - C_5 алкокси; R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкил; n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; R^{30} представляет собой метил или этил. Изобретение также относится к способам получения соединений формулы 3 и формулы 1b. Заявленные соединения могут быть использованы для контроля нежелательной растительности.

B1**040128****040128****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

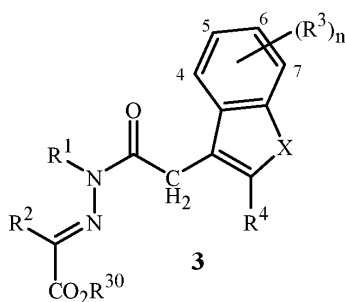
Настоящее изобретение относится к определенным пиридазиномам, их N-оксидам, солям и способам их получения.

Предпосылки изобретения

Контроль нежелательной растительности чрезвычайно важен в достижении высокой производительности сельскохозяйственных культур. Достижение избирательного контроля роста сорняков, особенно в таких полезных сельскохозяйственных культурах, как рис, соя, сахарная свекла, маис, картофель, пшеница, ячмень, томат и плантационные культуры, среди прочих, является крайне необходимым. Бесконтрольный рост сорняков в таких полезных сельскохозяйственных культурах может вызывать значительное снижение продуктивности и, таким образом, приводить в результате к повышению стоимости для потребителя. Контроль нежелательной растительности на незасаемых участках также является важным. Для этих целей коммерчески доступно множество продуктов, однако остается потребность в новых соединениях, которые являются более эффективными, менее дорогостоящими, менее токсичными, более безопасными для окружающей среды или имеют различные приложения действия.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретения относится к соединениям формулы 3



их N-оксидам и солям,

где R¹ представляет собой H, C₁-C₇ алкил, C₃-C₈ алкилкарбонилалкил, C₃-C₈ алкоксикарбонилалкил, бензил или фенил;

R² представляет собой H, галоген, -CN, C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ галогеналкил, C₁-C₇ алкокси или фенил, необязательно замещенный галогеном, C₁-C₄ алкилом или C₁-C₄ галогеналкилом;

X представляет собой O, S или NR⁵; или

X представляет собой -C(R⁶)=C(R⁷)-, где атом углерода, связанный с R⁶, также связан с атомом углерода, связанным с R⁴, и атом углерода, связанный с R⁷, также связан с фрагментом фенильного кольца в формуле 3;

каждый R³ независимо представляет собой галоген, -CN, нитро, C₁-C₅ алкил, C₂-C₅ алкинил, C₃-C₅ циклоалкил, C₁-C₅ галогеналкил, C₁-C₅ алкокси, C₁-C₅ галогеналкокси;

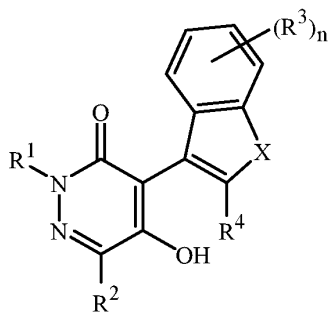
R⁴, R⁶ и R⁷ независимо представляют собой H, галоген, нитро, C₁-C₅ алкил, C₁-C₅ галогеналкил, C₁-C₅ алкокси;

R⁵ представляет собой C₁-C₃ алкил;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

R³⁰ представляет собой метил или этил.

Изобретение также раскрывает способ получения соединения формулы 1b



1b

где

R¹ представляет собой H, C₁-C₇ алкил, C₃-C₈ алкилкарбонилалкил, C₃-C₈ алкоксикарбонилалкил, бензил или фенил;

R² представляет собой H, галоген, -CN, C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ галогеналкил, C₁-C₇ алкокси или фенил, необязательно замещенный галогеном, C₁-C₄ алкилом или C₁-C₄ галогеналкилом;

X представляет собой O, S или NR⁵; или

X представляет собой $-C(R^6)=C(R^7)-$, где атом углерода, связанный с R^6 , также связан с атомом углерода, связанным с R^4 , и атом углерода, связанный с R^7 , также связан с фрагментом фенильного кольца в формуле 1b;

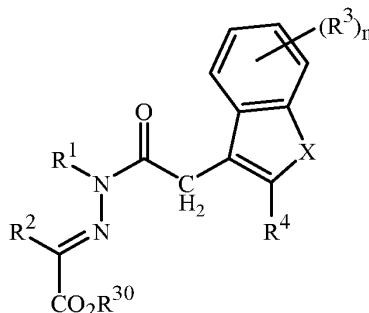
каждый R^3 независимо представляет собой галоген, -CN, нитро, C_1-C_5 алкил, C_2-C_5 алкинил, C_3-C_5 циклоалкил, C_1-C_5 галогеналкил, C_1-C_5 алкокси, C_1-C_5 галогеналкокси;

R^4 , R^6 и R^7 независимо представляют собой H, галоген, нитро, C_1-C_5 алкил, C_1-C_5 галогеналкил, C_1-C_5 алкокси;

R^5 представляет собой C_1-C_3 алкил; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4,

включающий циклизацию соединения формулы 3 в присутствии растворителя и основания



3

где

R^1 представляет собой H, C_1-C_7 алкил, C_3-C_8 алкилкарбонилалкил, C_3-C_8 алкоксикарбонилалкил, бензил или фенил;

R^2 представляет собой H, галоген, -CN, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 галогеналкил, C_1-C_7 алкокси или фенил, необязательно замещенный галогеном, C_1-C_4 алкилом или C_1-C_4 галогеналкилом;

X представляет собой O, S или NR^5 ; или

X представляет собой $-C(R^6)=C(R^7)-$, где атом углерода, связанный с R^6 , также связан с атомом углерода, связанным с R^4 , и атом углерода, связанный с R^7 , также связан с фрагментом фенильного кольца в формуле 3;

каждый R^3 независимо представляет собой галоген, -CN, нитро, C_1-C_5 алкил, C_2-C_5 алкинил, C_3-C_5 циклоалкил, C_1-C_5 галогеналкил, C_1-C_5 алкокси, C_1-C_5 галогеналкокси;

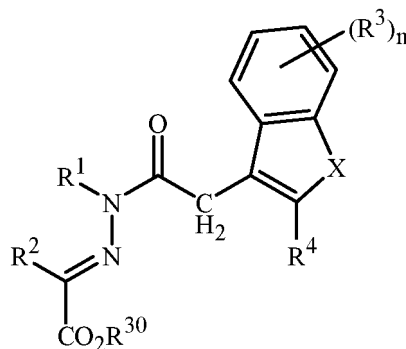
R^4 , R^6 и R^7 независимо представляют собой H, галоген, нитро, C_1-C_5 алкил, C_1-C_5 галогеналкил, C_1-C_5 алкокси;

R^5 представляет собой C_1-C_3 алкил;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

R^{30} представляет собой метил или этил.

Настоящее изобретения относится к способу получения соединения формулы 3



3

где

R^1 представляет собой H, C_1-C_7 алкил, C_3-C_8 алкилкарбонилалкил, C_3-C_8 алкоксикарбонилалкил, бензил или фенил;

R^2 представляет собой H, галоген, -CN, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 галогеналкил, C_1-C_7 алкокси или фенил, необязательно замещенный галогеном, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 галогеналкил;

X представляет собой O, S или NR^5 ; или

X представляет собой $-C(R^6)=C(R^7)-$, где атом углерода, связанный с R^6 , также связан с атомом углерода, связанным с R^4 , и атом углерода, связанный с R^7 , также связан с фрагментом фенильного кольца

в формуле 3;

каждый R^3 независимо представляет собой галоген, -CN, нитро, C_1 - C_5 алкил, C_2 - C_5 алкинил, C_3 - C_5 циклоалкил, C_1 - C_5 галогеналкил, C_1 - C_5 алкокси, C_1 - C_5 галогеналкокси;

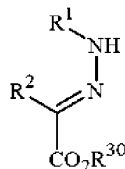
R^4 , R^6 и R^7 независимо представляют собой H, галоген, нитро, C_1 - C_5 алкил, C_1 - C_5 галогеналкил, C_1 - C_5 алкокси;

R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкил;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

R^{30} представляет собой метил или этил;

включающий взаимодействие сложного эфира гидразина формулы 4



4

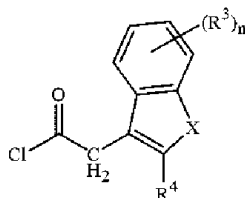
где

R^1 представляет собой H, C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_8 алкилкарбонилалкил, C_3 - C_8 алкоксикарбонилалкил, бензил или фенил;

R^2 представляет собой H, галоген, -CN, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 галогеналкил, C_1 - C_7 алкокси; и

R^{30} представляет собой метил или этил;

с гидрохлоридом формулы 5



5

где

X представляет собой O, S или NR^5 ; или

X представляет собой $-C(R^6)=C(R^7)-$, где атом углерода, связанный с R^6 , также связан с атомом углерода, связанным с R^4 , и атом углерода, связанный с R^7 , также связан с фрагментом фенильного кольца в формуле 5;

каждый R^3 независимо представляет собой галоген, -CN, нитро, C_1 - C_5 алкил, C_2 - C_5 алкинил, C_3 - C_5 циклоалкил, C_1 - C_5 галогеналкил, C_1 - C_5 алкокси, C_1 - C_5 галогеналкокси;

R^4 , R^6 и R^7 независимо представляют собой H, галоген, нитро, C_1 - C_5 алкил, C_1 - C_5 галогеналкил, C_1 - C_5 алкокси;

R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкил; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4,

в присутствии растворителя и основания.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединению формулы 3 его N-оксиду или соли.

Детальное описание изобретения

Используемые в данном документе выражения "содержит", "содержащий", "включает", "включающий", "имеет", "имеющий", "вмещает", "вмещающий", "характеризующийся тем, что" или любые другие их варианты распространяются на неисключительное включение, при условии, что любое ограничение четко указано. Например, процесс или способ, которые включают перечень элементов, необязательно ограничены только этими элементами, но могут включать другие элементы, явно не перечисленные или не присущие таким композиции, смеси, процессу или способу.

Переходная фраза "состоящий из" исключает любой неуказанный элемент, стадию или ингредиент. При наличии в пункте формулы изобретения такая фраза не будет допускать включение в пункт формулы изобретения материалов, отличных от тех, которые перечислены, за исключением примесей, обычно связанных с ними. Если фраза "состоящий из" появляется в отличительной части пункта формулы изобретения, а не сразу после ограничительной части, она ограничивает только элемент, изложенный в этой отличительной части; при этом другие элементы в целом не исключаются из пункта формулы изобретения.

Переходная фраза "состоящий главным образом из" применяется для обозначения композиции или способа, включающих материалы, стадии, признаки, компоненты или элементы в дополнение к буквально раскрываемым, при условии, что эти дополнительные материалы, стадии, признаки, компоненты или

элементы не влияют существенно на основную (основные) и новую (новые) характеристику (характеристики) заявляемого изобретения.

Выражение "состоящий главным образом из" занимает промежуточное положение между "содержащий" и "состоящий из".

Если заявители определили настоящее изобретение или его часть неограничивающим выражением, таким как "содержащий", необходимо четко понимать, что (если не указано иное) описание следует толковать как также описывающее такое изобретение с применением выражений "состоящий главным образом из" или "состоящий из".

Кроме того, если прямо не указано обратное, "или" относится к включающему "или", а не к исключающему "или". Например, условие А или В удовлетворяет любым из следующих условий: А истинно (или присутствует) и В ошибочно (или не присутствует), А ошибочно (или не присутствует) и В истинно (или присутствует), и как А, так и В истинны (или присутствуют).

Также, упоминание элемента или компонента изобретения в единственном числе не подразумевает ограничения в отношении числа примеров (то есть, случаев) элемента или компонента. Поэтому единственное число следует понимать как включающее одно или по меньшей мере одно, а форма единственного числа для обозначения элемента или компонента также включает множественное число, за исключением случаев, когда явно подразумевается единственное число.

Используемое в данном документе выражение "алкилирующий" относится к реакции, в которой нуклеофил замещает уходящую группу, такую как галогенид или сульфат, из содержащего углерод радикала. Если не указано иное, выражение "алкилирующий" не ограничивает содержащий углерод радикал до алкила.

В вышеуказанных перечислениях выражение "алкил", используемое либо отдельно, либо в составных словах, таких как "алкилтио" или "галогеналкил", включает прямой или разветвленный алкил, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил или различные изомеры бутила, пентила или гексила. "Алкенил" включает прямые или разветвленные алкены, такие как этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, и различные изомеры бутенила, пентенила и гексенила. "Алкенил" также включает полиены, такие как 1,2-пропадиенил и 2,4-гексадиенил. "Алкинил" включает прямые или разветвленные алкины, такие как этинил, 1-пропинил, 2-пропинил и различные изомеры бутинила, пентинила и гексинила. "Алкинил" также включает фрагменты, содержащие несколько тройных связей, такие как 2,5-гексадиинил.

"Алкокси" включает, например, метокси, этокси, н-пропилокси, изопропилокси и различные изомеры бутокси, пентокси и гексилокси. "Алкоксиалкил" обозначает замещение алкокси по алкилу. Примеры "алкоксиалкила" включают CH_3OCH_2 , $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ и $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$. "Алкоксиалкокси" обозначает замещение алкокси по алкокси. "Алкилтио" включает разветвленные или прямые фрагменты алкилтио, такие как метилтио, этилтио и различные изомеры пропильтио, бутилтио, пентилтио и гексилтио. "Алкилтиоалкил" обозначает замещение алкилтио по алкилу. Примеры "алкилтиоалкила" включают CH_3SCH_2 , $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SCH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2$ и $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$. "Цианоалкил" обозначает алкильную группу, замещенную одной цианогруппой. Примеры "цианоалкила" включают NCCCH_2 и $\text{NCCCH}_2\text{CH}_2$ (альтернативно обозначаемый как $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$).

"Циклоалкил" включает, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил. Выражение "циклоалкилалкил" обозначает замещение циклоалкила по фрагменту алкила. Примеры "циклоалкилалкила" включают циклопропилметил, цикlopентилэтил и другие фрагменты циклоалкила, связанные с прямыми или разветвленными алкильными группами.

Выражение "галоген" либо отдельно, либо в составных словах, таких как "галогеналкил", или в случае использования в формулировках, таких как "алкил, замещенный галогеном", включает фтор, хлор, бром или йод. Кроме того, в случае использования в составных словах, таких как "галогеналкил", или в случае использования в формулировках, таких как "алкил, замещенный галогеном", указанный алкил может быть частично или полностью замещен атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или разными. Примеры "галогеналкила" или "алкила, замещенного галогеном" включают F_3C -, ClCH_2 -, CF_3CH_2 - и CF_3CCl_2 -. Выражения "галогеналкокси", "галогеналкилтио", "галогеналкенил", "галогеналкинил" и т.п. определены аналогично выражению "галогеналкил". Примеры "галогеналкокси" включают CF_3O -, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}$ -, $\text{HCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ - и $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ -. Примеры "галогеналкилтио" включают CCl_3S -, CF_3S -, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{S}$ - и $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ -. Примеры "галогеналкенила" включают $(\text{Cl})_2\text{C}=\text{CHCH}_2$ - и $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$ -. Примеры "галогеналкинила" включают $\text{HC}\equiv\text{CCHCl}$ -, $\text{CF}_3\text{C}\equiv\text{C}$ -, $\text{CCl}_3\text{C}\equiv\text{C}$ - и $\text{FCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ -.

"Алкоксикарбонил" обозначает прямые или разветвленные фрагменты алкокси, связанные с фрагментом $\text{C}(=\text{O})$. Примеры "алкоксикарбонила" включают $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})$ -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$ -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$ -, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{O})$ - и различные изомеры бутокси- или пентоксикарбонила.

Общее число атомов углерода в группе заместителя обозначают приставкой " $\text{C}_i\text{-C}_j$ ", в которой i и j являются числами от 1 до 7. Например, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилсульфонил определяет группы от метилсульфонила до бутилсульфонила; C_2 алкоксиалкил определяет CH_3OCH_2 -; C_3 алкоксиалкил определяет, например, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OCH}_3)$ -, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ - или $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -; и C_4 алкоксиалкил определяет различные изомеры алкильной

группы, замещенной алкокси-группой, содержащей всего четыре атома углерода, при этом примеры включают $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ и $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$.

Если соединение замещено заместителем, содержащим индекс, который указывает на то, что число указанных заместителей может превышать 1, то указанные заместители (если их число превышает 1) независимо выбраны из группы определенных заместителей, например $(\text{R}^3)_n$, где n равняется 1, 2, 3 или 4. Если группа содержит заместитель, которым может быть водород, например R^2 или R^4 , то в случае, когда этот заместитель является водородом, это считают как равнозначное тому, что указанная группа является незамещенной. Если переменная группа, как показано, необязательно присоединена к положению, например, $\text{R}^{(3)}_n$, где n может равняться 0, то водород может находиться в данном положении, даже если это не указано в определении переменной группы. Если одно или несколько положений в группе указаны как "без заместителей" или "незамещенные", то атомы водорода присоединены с заполнением любой свободной валентности.

Соединения формулы 3, как правило, существуют в более чем одной форме, и формула 3, следовательно, включает все кристаллические и некристаллические формы соединений, в которых они представлены. Некристаллические формы включают варианты осуществления, которые представляют собой твердые вещества, такие как воски и смолы, а также варианты осуществления, которые представляют собой жидкости, такие как растворы и расплавы. Кристаллические формы включают варианты осуществления, которые представляют собой практически отдельный кристаллический тип, и варианты осуществления, которые представляют собой смесь полиморфов (т.е. различных кристаллических типов). Выражение "полиморф" относится к определенной кристаллической форме химического соединения, которое может кристаллизоваться в различные кристаллические формы, при этом данные формы имеют разные расположения и/или конформации молекул в кристаллической решетке. Хотя полиморфы могут иметь одинаковый химический состав, они также могут отличаться по составу в связи с присутствием или отсутствием совместно кристаллизованной воды или других молекул, которые могут быть слабо или сильно связаны в решетке. Полиморфы могут отличаться по таким химическим, физическим и биологическим свойствам, как форма кристалла, плотность, жесткость, цвет, химическая стабильность, температура плавления, гигроскопичность, способность к суспендированию, скорость растворения и биологическая доступность. Специалисту в данной области будет понятно, что полиморф соединения формулы 3 может проявлять положительные эффекты (например, возможность применения для получения полезных составов, улучшенная биологическая эффективность) по сравнению с другим полиморфом или смесью полиморфов того же соединения формулы 3. Получение и выделение определенного полиморфа соединения формулы 3 можно осуществлять с помощью способов, известных специалистам в данной области, включая, например, кристаллизацию с применением выбранных растворителей и температур. Для исчерпывающего обсуждения полиморфизма см. R. Hilfiker, Ed., *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.

Специалисту в данной области будет понятно, что не все содержащие азот гетероциклы могут образовывать N-оксиды, поскольку азоту нужна доступная неподеленная пара для окисления до оксида; специалисту в данной области будут известны такие содержащие азот гетероциклы, которые могут образовывать N-оксиды. Специалисту в данной области также будет известно, что третичные амины могут образовывать N-оксиды. Способы синтеза для получения N-оксидов гетероциклов и третичных аминов хорошо известны специалистам в данной области, в том числе окисление гетероциклов и третичных аминов пероксидами, такими как перуксусная и мета-хлорпербензойная кислота (MCPBA), пероксидом водорода, гидропероксидами алкилов, такими как гидропероксид трет-бутила, перборатом натрия и диоксиранами, такими как диметилдиоксиран. Эти способы получения N-оксидов были подробно описаны и рассмотрены в литературе, см., например: T. L. Gilchrist in *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp 748-750, S. V. Ley, Ed., Pergamon Press; M. Tisler and B. Stanovnik in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 3, pp 18-20, A. J. Boulton and A. McKillop, Eds., Pergamon Press; M. R. Grimmett and B. R. T. Keene in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 43, pp 149-161, A. R. Katritzky, Ed., Academic Press; M. Tisler and B. Stanovnik in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 9, pp 285-291, A. R. Katritzky and A. J. Boulton, Eds., Academic Press; и G. W. H. Cheeseman and E. S. G. Werstiuk in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp 390-392, A. R. Katritzky and A. J. Boulton, Eds., Academic Press.

Специалисту в данной области известно, что поскольку в окружающей среде и в физиологических условиях соли химических соединений находятся в равновесии с их соответствующими несолевыми формами, то соли обладают такой же биологической применимостью, что и несолевые формы. Таким образом, широкий спектр солей соединения формулы 3 является пригодным для контроля нежелательной растительности (т.е. являются подходящими с точки зрения сельского хозяйства). Соли соединения формулы 3 включают соли присоединения кислоты с неорганическими или органическими кислотами, такими как бромистоводородная, хлористоводородная, азотная, фосфорная, серная, уксусная, масляная, фумаровая, молочная, малеиновая, малоновая, щавелевая, пропионовая, салициловая, винная, 4-толуолсульфоновая или валериановая кислоты. Если соединение формулы 3 содержит кислотный фрагмент, такой как енольная функциональная группа (например, если G представляет собой H), то соли также включают соли, образованные с органическими или неорганическими основаниями, такими как пиридин,

триэтиламин или аммиак, или амиды, гидриды, гидроксиды или карбонаты натрия, калия, лития, кальция, магния или бария. Соответственно, настоящее изобретение включает соединения, выбранные из формулы 3, их N-оксидов и подходящих с точки зрения сельского хозяйства солей.

Варианты осуществления настоящего изобретения, описанные в кратком описании изобретения, включают следующие (где формула 3, используемая в следующих вариантах осуществления, включает ее N-оксиды и соли).

Вариант осуществления 1.

Соединение формулы 3, где

X представляет собой O, S, -CH=CH-, -C(CH₃)=CH-, -CH=CF-, -CH=CCl- или -CH=C(CH₃)-;

каждый R³ независимо представляет собой галоген, -CN, C₁-C₃ алкил, C₂-C₄ алкинил, C₃-C₄ циклоалкил C₁-C₅ галогеналкил, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₂ галогеналкокси;

R⁴ представляет собой галоген, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ галогеналкил, C₁-C₃ алкокси; и

n равняется 0, 1, 2 или 3.

Вариант осуществления 2.

Соединение формулы 3, где

X представляет собой -CH=CH-, -C(CH₃)=CH-, -CH=CF-, -CH=CCl- или -CH=C(CH₃)-;

R¹ представляет собой H, C₁-C₇ алкил, C₃-C₈ алкоксикарбонилалкил или бензил;

каждый R³ независимо представляет собой галоген, -CN, C₁-C₂ алкил, -C≡CH, циклопропил, C₁-C₂ галогеналкил или C₁-C₂ алкокси;

R⁴ представляет собой галоген, C₁-C₂ алкил, C₁-C₂ галогеналкил или C₁-C₂ алкокси.

Вариант осуществления 3.

Соединение формулы 3, где

X представляет собой -CH=CH-, -CH=CF-, -CH=CCl- или -CH=C(CH₃)-;

R¹ представляет собой метил, этил, n-пропил или 2-метоксиэтил;

R² представляет собой H, метил, этил, n-пропил, CF₃ или метокси;

каждый R³ независимо представляет собой галоген, -CN, метил, этил, -C≡CH, циклопропил, CF₃, метокси или этокси;

R⁴ представляет собой галоген, метил, этил, CF₃, метокси или этокси;

n равняется 1 или 2; и

R³⁰ представляет собой метил или этил.

Вариант осуществления 4.

Соединение формулы 3, где

R³⁰ представляет собой Me;

X представляет собой -CH=CH-, R¹ представляет собой Me, и R² представляет собой Me

(R ³) _n	R ⁴	(R ³) _n	R ⁴	(R ³) _n	R ⁴
–	H	–	Me	–	Et
5-Me	H	5-Me	Me	5-Me	Et
4,6-ди-Me	H	4,6-ди-Me	Me	4,6-ди-Me	Et
5,7-ди-Me	H	5,7-ди-Me	Me	5,7-ди-Me	Et

X представляет собой -CH=CH-, R¹ представляет собой Me, и R² представляет собой Et

(R ³) _n	R ⁴	(R ³) _n	R ⁴	(R ³) _n	R ⁴
–	H	–	Me	–	Et
5-Me	H	5-Me	Me	5-Me	Et
4,6-ди-Me	H	4,6-ди-Me	Me	4,6-ди-Me	Et
5,7-ди-Me	H	5,7-ди-Me	Me	5,7-ди-Me	Et

Вариант осуществления 5.

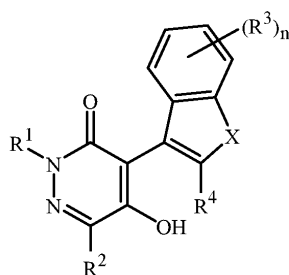
Соединение формулы 3, где соединение выбрано из:

метил-2-[2-[2-(2,5-диметилбензо[b]тиен-3-ил)ацетил]-2-метилгидразинилиден]пропаноата;

метил-2-[2-[2-(2,5-диметил-3-бензофуранил)ацетил]-2-метилгидразинилиден]пропаноата; и

2-(2-метокси-1-метил-2-оксоэтилиден)-1-метилгидразид-2,5,7-триметил-3-бензофурануксусной кислоты.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы 1b



1b

где

R¹ представляет собой H, C₁-C₇ алкил, C₃-C₈ алкилкарбонилалкил, C₃-C₈ алкоксикарбонилалкил, бензил или фенил;

R² представляет собой H, галоген, -CN, C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ галогеналкил, C₁-C₇ алкокси или фенил, необязательно замещенный галогеном, C₁-C₄ алкилом или C₁-C₄ галогеналкилом;

X представляет собой O, S или NR⁵; или

X представляет собой -C(R⁶)=C(R⁷)-, где атом углерода, связанный с R⁶, также связан с атомом углерода, связанным с R⁴, и атом углерода, связанный с R⁷, также связан с фрагментом фенильного кольца в формуле 1b;

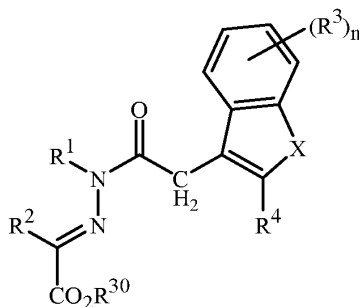
каждый R³ независимо представляет собой галоген, -CN, нитро, C₁-C₅ алкил, C₂-C₅ алкинил, C₃-C₅ циклоалкил, C₁-C₅ галогеналкил, C₁-C₅ алкокси, C₁-C₅ галогеналкокси;

R⁴, R⁶ и R⁷ независимо представляют собой H, галоген, нитро, C₁-C₅ алкил, C₁-C₅ галогеналкил, C₁-C₅ алкокси;

R⁵ представляет собой C₁-C₃ алкил; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4,

включающий циклизацию соединения формулы 3 в присутствии растворителя и основания



3

где

R¹ представляет собой H, C₁-C₇ алкил, C₃-C₈ алкилкарбонилалкил, C₃-C₈ алкоксикарбонилалкил, бензил или фенил;

R² представляет собой H, галоген, -CN, C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ галогеналкил, C₁-C₇ алкокси или фенил, необязательно замещенный галогеном, C₁-C₄ алкилом или C₁-C₄ галогеналкилом;

X представляет собой O, S или NR⁵; или

X представляет собой -C(R⁶)=C(R⁷)-, где атом углерода, связанный с R⁶, также связан с атомом углерода, связанным с R⁴, и атом углерода, связанный с R⁷, также связан с фрагментом фенильного кольца в формуле 3;

каждый R³ независимо представляет собой галоген, -CN, нитро, C₁-C₅ алкил, C₂-C₅ алкинил, C₃-C₅ циклоалкил, C₁-C₅ галогеналкил, C₁-C₅ алкокси, C₁-C₅ галогеналкокси;

R⁴, R⁶ и R⁷ независимо представляют собой H, галоген, нитро, C₁-C₅ алкил, C₁-C₅ галогеналкил, C₁-C₅ алкокси;

R⁵ представляет собой C₁-C₃ алкил;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

R³⁰ представляет собой метил или этил.

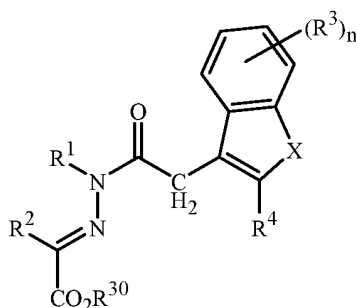
Варианты осуществления настоящего изобретения, описанные в кратком описании изобретения, включают следующие.

Вариант осуществления P1.

Способ получения соединения 1b, где

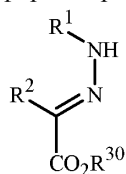
R¹ представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой метил или этил;
 X представляет собой $-C(R^6)=C(R^7)-$;
каждый R^3 независимо представляет собой F, Cl, Br, метил, этил или метокси;
 R^4 представляет собой галоген, $-CN$, метил, этил, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, циклопропил, CF_3 , метокси или этокси;
 R^6 и R^7 представляют собой H или галоген; и
 n равняется 0, 1 или 2,
включающий циклизацию соединения формулы 3 в присутствии растворителя и основания,
где
 R^1 представляет собой метил или этил;
 R^2 представляет собой метил или этил;
 X представляет собой $-C(R^6)=C(R^7)-$;
каждый R^3 независимо представляет собой F, Cl, Br, метил, этил или метокси;
 R^4 представляет собой галоген, метил, этил, CF_3 , метокси или этокси;
 R^6 и R^7 представляют собой H или галоген;
 n равняется 0, 1 или 2; и
 R^{30} представляет собой метил или этил.
Настоящее изобретение также включает способ получения соединения формулы 3



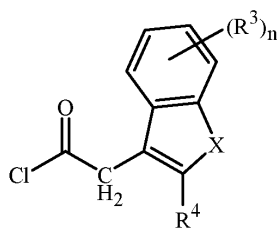
3

где
 R^1 представляет собой H, C_1-C_7 алкил, C_3-C_8 алкилкарбонилалкил, C_3-C_8 алкоксикарбонилалкил, бензил или фенил;
 R^2 представляет собой H, галоген, $-CN$, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 галогеналкил, C_1-C_7 алкокси или фенил, необязательно замещенный галогеном, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 галогеналкил;
 X представляет собой O, S или NR^5 ; или
 X представляет собой $-C(R^6)=C(R^7)-$, где атом углерода, связанный с R^6 , также связан с атомом углерода, связанным с R^4 , и атом углерода, связанный с R^7 , также связан с фрагментом фенильного кольца в формуле 3;
каждый R^3 независимо представляет собой галоген, $-CN$, нитро, C_1-C_5 алкил, C_2-C_5 алкинил, C_3-C_5 циклоалкил, C_1-C_5 галогеналкил, C_1-C_5 алкокси, C_1-C_5 галогеналкокси;
 R^4 , R^6 и R^7 независимо представляют собой H, галоген, нитро, C_1-C_5 алкил, C_1-C_5 галогеналкил, C_1-C_5 алкокси;
 R^5 представляет собой C_1-C_3 алкил;
 n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и
 R^{30} представляет собой метил или этил;
включающий взаимодействие сложного эфира гидразина формулы 4



4

где
 R^1 представляет собой H, C_1-C_7 алкил, C_3-C_8 алкилкарбонилалкил, C_3-C_8 алкоксикарбонилалкил, бензил или фенил;
 R^2 представляет собой H, галоген, $-CN$, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 галогеналкил, C_1-C_7 алкокси; и
 R^{30} представляет собой метил или этил;
с гидроклоридом формулы 5



5

где

X представляет собой O, S или NR^5 ; или

X представляет собой $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{C}(\text{R}^7)-$, где атом углерода, связанный с R^6 , также связан с атомом углерода, связанным с R^4 , и атом углерода, связанный с R^7 , также связан с фрагментом фенильного кольца в формуле 5;

каждый R^3 независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, нитро, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_5$ циклоалкил, $\text{C}_1\text{-C}_5$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_5$ галогеналкокси;

R^4 , R^6 и R^7 независимо представляют собой H, галоген, нитро, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_5$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкокси;

R^5 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4,

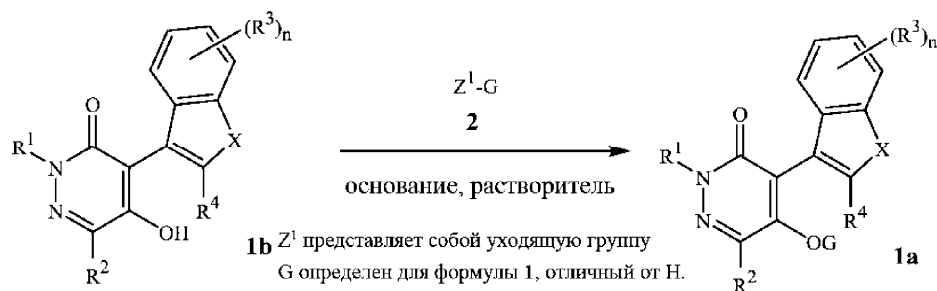
в присутствии растворителя и основания.

Соединения формулы 1 можно получать посредством основных способов, известных из уровня техники синтетической органической химии. Из уровня техники известен широкий ряд способов синтеза с возможностью получения ароматических и неароматических гетероциклических колец и кольцевых систем; для подробных обзоров см. восьмой том издания *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky and C. W. Rees editors-in-chief, Pergamon Press, Oxford, 1984 и двенадцатый том издания *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, C. W. Rees and E. F. V. Scriven editors-in-chief, Pergamon Press, Oxford, 1996.

Один или несколько из следующих способов и вариантов, которые описаны в схемах 1-22, можно использовать для получения соединений формулы 1. Определения групп R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , W, X и G в соединениях формул 1-35 соответствуют определенным выше в кратком описании изобретения, если не указано иное. Формулы 1a, 1b и 1c представляют собой подгруппы соединений формулы 1 и все заместители для формул 1a-1c соответствуют определенным выше для формулы 1, если не указано иное. Формулы 6a, 6b и 6c представляют собой подгруппы соединений формулы 6, и все заместители для формул 6a-6c соответствуют определенным для формулы 6, если не указано иное.

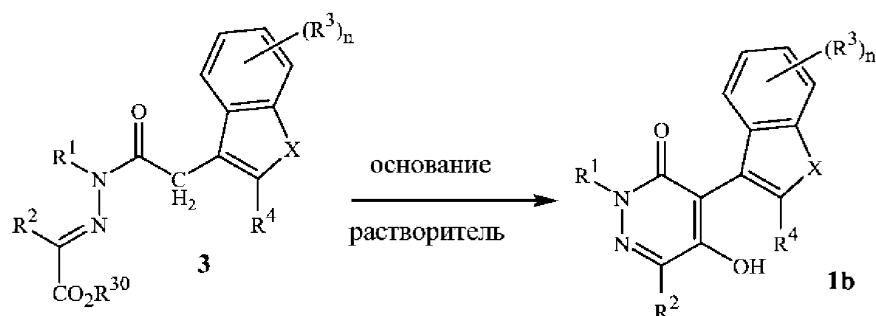
Как показано на схеме 1, пиридазины формулы 1a (подгруппа соединений формулы 1, где W представляет собой O и G определен выше, но является отличным от водорода) можно получать путем проведения реакции замещенных 5-гидрокси-3(2H)-пиридазинов формулы 1b (т.е. формулы 1, где W представляет собой O и G представляет собой H) с подходящим электрофильным реагентом формулы 2 (т.е. $\text{Z}^1\text{-G}$, где Z^1 представляет собой уходящую группу, также известную как нуклеофуг, такую как галоген) в присутствии основания в соответствующем растворителе. Некоторые примеры классов реагента, представленного формулой 2, где Z^1 представляет собой Cl, включают хлорангидриды (G представляет собой $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^8$), хлорформаты (G представляет собой $-\text{CO}_2\text{R}^9$), карбамоилхлориды (G представляет собой $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$), сульфонилхлориды (G представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$) и хлорсульфонамиды (G представляет собой $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$). Примеры подходящих оснований для данной реакции включают без ограничения карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидрид натрия или трет-бутоксид калия и, в зависимости от конкретного применяемого основания, соответствующие растворители могут быть протонными или апротонными и могут применяться в безводной форме или в виде водных смесей. Предпочтительные растворители для данной реакции включают ацетонитрил, метанол, этанол, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диоксан, дихлорметан или N,N-диметилформамид. Реакцию можно проводить в диапазоне температур, при температурах, как правило, в диапазоне от 0°C до температуры флегмы растворителя.

Схема 1



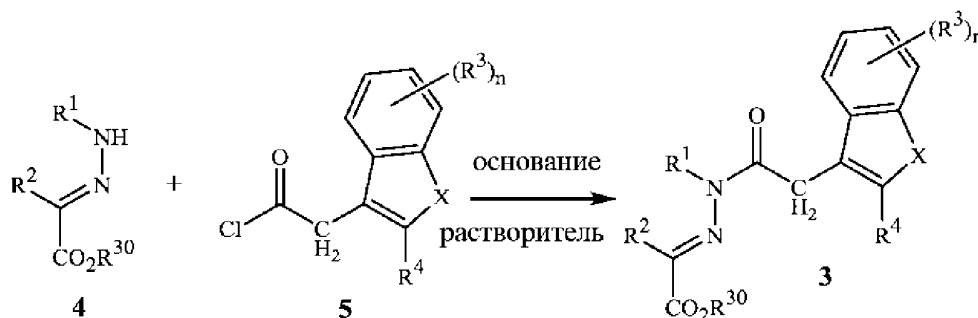
Замещенные 5-гидрокси-3(2H)-пиридазины формулы 1b можно получать, как показано на схеме 2, посредством циклизации сложных эфиров гидразида формулы 3 (где R^{30} представляет собой алкил, как правило, метил или этил) в присутствии основания и растворителя. Подходящие основания для данной реакции включают без ограничения карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидрид натрия, трет-бутоксид калия или 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен. В зависимости от конкретного применяемого основания соответствующие растворители могут быть протонными или апротонными и могут применяться в безводной форме или в виде водных смесей. Растворители для данной циклизации включают ацетонитрил, метанол, этанол, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диоксан, 1,2-диметоксиэтан, дихлорметан или N,N-диметилформамид. Температуры для данной циклизации обычно находятся в диапазоне от 0°C до температуры флегмы растворителя. Известные из литературы способы циклизации промежуточных соединений эфира гидразида формулы $CH_3(CO_2C_2H_5)C=NNCH_3C(=O)CH_2Ar$ (где Ar представляет собой замещенный фенил вместо бициклической кольцевой системы, показанной в формуле 3) в соответствующие 4-арил-5-гидроксипиридазины раскрыты в патентах США № 8541414 и 8470738. Такие же условия, как и описанные в этих патентах, применимы для циклизации сложных эфиров гидразона формулы 3 в пиридазины формулы 1b. Способ схемы 2 проиллюстрирован стадией F примера синтеза 1, стадией H примера синтеза 2 и стадией H примера синтеза 3.

Схема 2



Замещенные сложные эфиры гидразида формулы 3 можно получать, как показано на схеме 3, с помощью реакции сочетания сложного эфира гидразона формулы 4 (где R^{30} представляет собой алкил, как правило, метил или этил) с хлорангидридом формулы 5 в присутствии основания и растворителя. Предпочтительные основания для данной реакции обычно представляют собой третичные амины, такие как триэтиламин или основание Хунига, но также можно применять другие основания, в том числе N,N-диметиламинопиридин, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидрид натрия или трет-бутоксид калия. В зависимости от конкретного применяемого основания соответствующие растворители могут быть протонными или апротонными, если реакцию проводят в безводных условиях или в виде водных смесей при условиях Шоттена-Бауманна. Растворители, которые применяют для данного ацилирования по азоту, включают ацетонитрил, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диоксан, толуол, 1,2-диметоксиэтан, дихлорметан или N,N-диметилформамид. Температуры для данной реакции могут находиться в диапазоне от 0°C до температуры флегмы растворителя. Способы получения родственных промежуточных соединений эфира гидразида формулы $CH_3(CO_2C_2H_5)C=NNCH_3C(=O)Ar$ (где Ar представляет собой замещенный фенил) были опубликованы в патентной литературе, см. патенты США № 8541414 и 8470738 и публикацию заявки на патент США № 2010/0267561. Процедуры, раскрытые в этих патентных публикациях, непосредственно применимы для получения промежуточных соединений, пригодных для получения соединений по настоящему изобретению, как показано на схеме 3. Способ схемы 3 проиллюстрирован стадией E примера синтеза 1, стадией G примера синтеза 2 и стадией G примера синтеза 3.

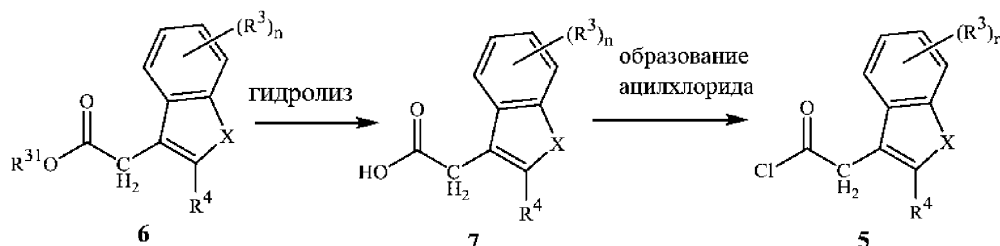
Схема 3



Сложные эфиры гидразона формулы 4 легко получить путем проведения реакции соответственно замещенного гидразина формулы R^1NHNH_2 со сложным эфиром кетона или альдегида формулы $R^2(C=O)CO_2R^{30}$ (где R^{30} представляет собой, как правило, метил или этил) в подходящем растворителе, таком как этанол, метанол, ацетонитрил, или диоксан, или дихлорметан, при температурах обычно в диапазоне от 0 до 80°C. В публикациях заявок на патент США № 2007/0112038 и 2005/0256123 раскрыты процедуры для получения гидразона из метилгидразина и кетозэфира $CH_3(C=O)CO_2C_2H_5$. Получение сложных эфиров гидразона формулы 4 проиллюстрировано стадией D примера синтеза 1.

Как показано на схеме 4, бициклические ацилхлориды формулы 5 можно получать из соответствующих бициклических сложных эфиров уксусной кислоты формулы 6, где R^{31} представляет собой, как правило, метил или этил, посредством гидролиза сложного эфира и с образованием хлорангидрида. Стандартные способы для данного превращения известны в литературе. Например, гидролиз сложного эфира можно осуществлять посредством нагревания спиртового раствора эфира формулы 6 с водным раствором гидроксида щелочного металла с последующим подкислением с помощью неорганической кислоты. Образованную карбоновую кислоту формулы 7 затем можно превратить в соответствующий ацилхлорид формулы 5 посредством обработки с помощью оксалилхлорида и каталитического количества N,N-диметилформамида в инертном растворителе, таком как дихлорметан. В J. Heterocyclic Chem. 1983, 20(6), 1697-1703; J. Med. Chem. 2007, 50(1), 40-64; и в публикациях патентов согласно PCT WO 2005/012291, WO 98/49141 и WO 98/49158 раскрыт гидролиз сложных эфиров бензофуранацетата и бензотиофенацетата до соответствующих уксусных кислот. В Monatshefte für Chemie 1968, 99(2) 715-720 и публикациях патентов WO 2004046122, WO 2009/038974 и JP09077767 раскрыто превращение бензофурануксусной и бензотиофенуксусной кислот до соответствующих хлорангидридов. Стадия гидролиза на схеме 4 проиллюстрирована стадией С примера синтеза 1, стадией F примера синтеза 2 и стадией F примера синтеза 3. Стадия образования ацилхлорида на схеме 4 проиллюстрирована стадией Е примера синтеза 1, стадией G примера синтеза 2 и стадией G примера синтеза 3.

Схема 4



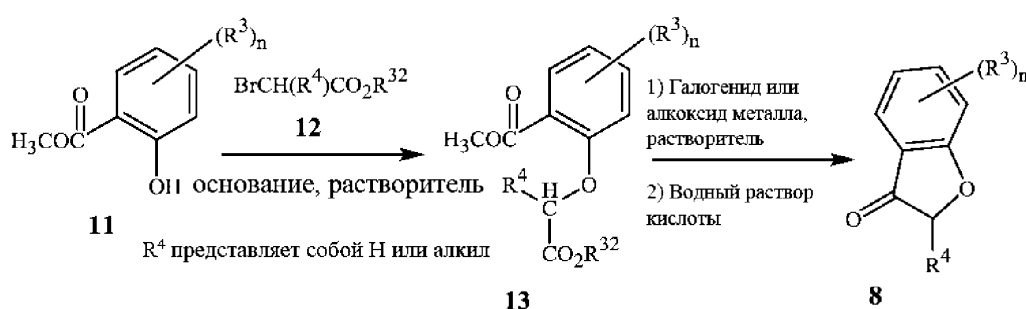
Как показано на схеме 5, бензофуранацетаты формулы 6а (т.е. формулы 6, где X представляет собой O) можно получать из бензофуран-3-онов формулы 8 посредством либо реакции Виттига с (трифенилфосфоранилидин)ацетатом формулы 9, где R^{31} представляет собой, как правило, метил или этил, в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран или толуол, или посредством реакции Уодсворта-Эммонса с применением ацетата фосфоната формулы 10, где R^{31} представляет собой, как правило, метил или этил, в присутствии основания, такого как гидрид натрия или трет-бутоксид калия, в подходящем растворителе, который обычно представляет собой безводный тетрагидрофуран или диоксан. Данная реакция включает миграцию изначально образованной экзоциклической двойной связи (образование замещенного ненасыщенного эфира дигидробензофурана) внутрь бензофурановой кольцевой системы, приводя, таким образом, к образованию бензофуранацетата формулы 6а. Экспериментальные условия для преобразования Виттига предоставлены в публикации патента согласно PCT WO 2008/074752. Температуры, как правило, находятся в диапазоне от 0°C до температуры флегмы растворителя. В некоторых случаях более продолжительное нагревание необходимо для обеспечения миграции экзоциклической двойной связи в соединении со сложным эфиром в эндоциклическое положение внутри полностью бензофурановой кольцевой системы. Способ схемы 5 проиллюстрирован стадией Е примера синтеза 2 и стадией Е примера синтеза 3.

Схема 5



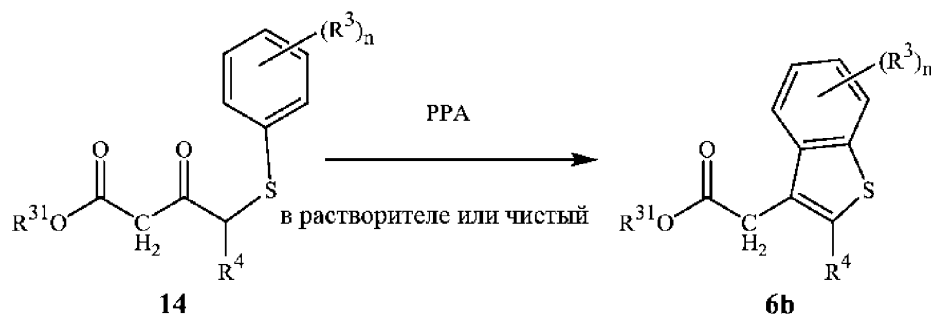
Как показано на схеме 6, замещенные бензофуран-3-оны формулы 8, где R^4 представляет собой водород или алкил, можно получать вначале посредством алкилирования салицилата формулы 11 с помощью α -бромэфира формулы 12 (где R^{32} представляет собой, как правило, метил или этил) в присутствии основания, такого как карбонат калия или гидрид натрия, в соответствующем растворителе, например ацетонитриле, метаноле, этаноле, тетрагидрофуране, диэтиловом эфире, 1,2-диметоксиэтаноле, диоксане или N,N-диметилформамиде, при температурах в диапазоне от 0°C до температуры флегмы растворителя. Затем бис-эфир формулы 13 обрабатывают с помощью галогенида металла или алкоксида, например гидроксида натрия или трет-бутоксид калия, в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, диоксан, 1,2-диметоксиэтан или N,N-диметилформамид, с образованием соответствующего бензофуран-3-она формулы 8. Альтернативный, более постадийный способ для превращения диэфиров формулы 13 в бензофуран-3-оны формулы 8 был описан в публикации патента согласно РСТ WO 2008/074752, тогда как способ по схеме 5 обеспечивает циклизацию диэфиров формулы 13 с последующим гидролизом сложного эфира и декарбоксилированием с получением бензофуран-3-онов формулы 8 в одну подходящую стадию. Первая стадия способа схемы 6 проиллюстрирована стадией А примера синтеза 2.

Схема 6



Как проиллюстрировано на схеме 7, замещенные бензотиофены формулы 6b (т.е. формулы 6, где X представляет собой S), где R^4 представляет собой водород или алкил, легко получить путем циклизации соответствующих замещенных фенилтиокетозэфиров формулы 14, обычно в кислотных условиях и предпочтительно с чистой полифосфорной кислотой (PPA) или в инертном растворителе, обычно с высокой температурой кипения, например в хлорбензоле, ксилоле или толуоле. Обычно хлорбензол является предпочтительным растворителем и для примера из литературы данной циклизации с применением PPA в хлорбензоле см. J. Heterocyclic Chem. 1988, 25, 1271-1272. Также см. патент США № 5376677 для опубликованных экспериментальных подробностей для получения бензотиофенацетатов с применением данной опосредованной PPA циклизации. Способ схемы 7 проиллюстрирован стадией В примера синтеза 1.

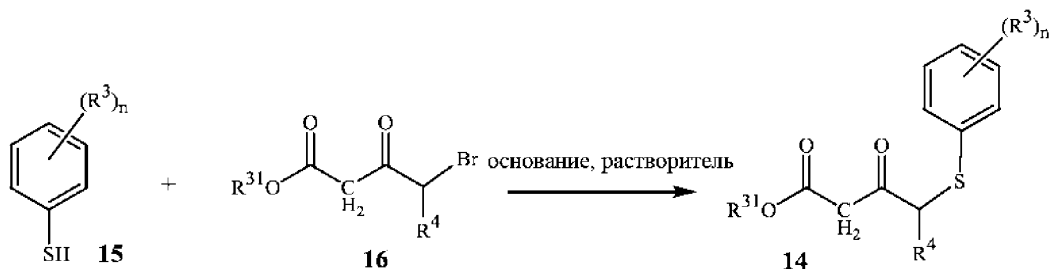
Схема 7



Как показано на схеме 8, с помощью способов, также изложенных в J. Heterocyclic Chem. 1988, 25, 1271-1272 и патенте США № 5376677, замещенные 4-фенилтио-1,3-кетозэфиры формулы 14 можно легко получить посредством алкилирования тиофенолов формулы 15 с помощью 4-бром-1,3-кетозэфиров формулы 16 (т.е. $\text{R}^4\text{CHBr}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$, где R представляет собой обычно метил или этил) в присутствии основания в растворителе. Алкилирование с помощью карбоната щелочного или щелочноземельного

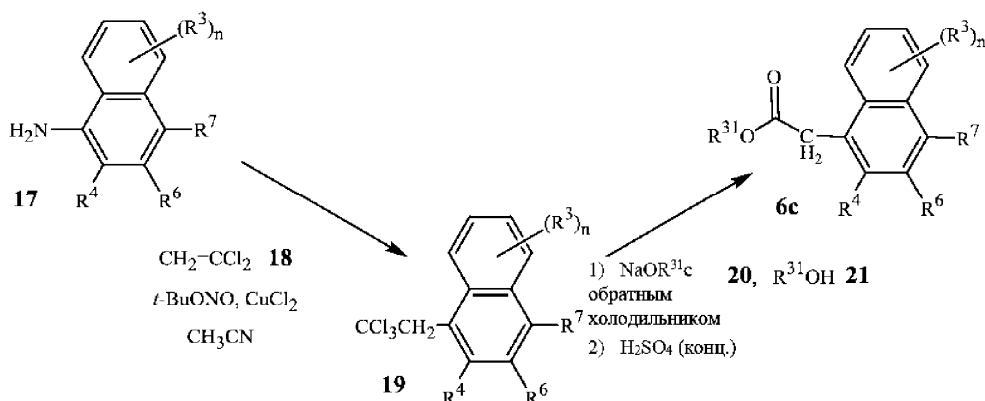
металла, такого как карбонат калия, в полярном апротонном растворителе, таком как ацетонитрил или N,N-диметилформамид, является обычно предпочтительным. Способ схемы 8 проиллюстрирован стадией А примера синтеза 1.

Схема 8



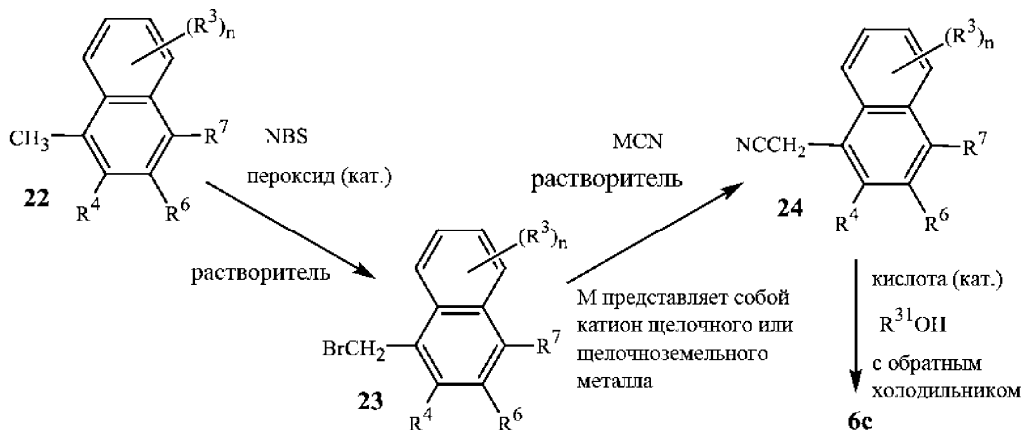
Как показано на схеме 9, сложные эфиры нафталинуксусной кислоты формулы 6с (т.е формулы 6, где X представляет собой $-C(R^6)=C(R^7)-$) можно получать из соответственно замещенных нафталиламинов формулы 17. Согласно данному способу амины формулы 17 диазотируют (предпочтительно с помощью трет-бутилнитрита в присутствии хлорида меди в ацетонитриле) в присутствии 1,1-дихлорэтена (18) с получением соответствующих трихлорэтилнафталинов формулы 19. Трихлорэтилнафталины формулы 19 затем нагревают с соответствующим алкоксидом щелочного или щелочноземельного металла, таким как алкоксид натрия формулы 20, в подходящем растворителе, таком как спирт формулы 21, с последующим подкислением, как например с помощью концентрированной серной кислоты, с получением сложных эфиров нафталинуксусной кислоты формулы 6с. Данный способ изложен в Pest. Manag. Sci. 2011, 67, 1499-1521 и патенте США № 5376677.

Схема 9



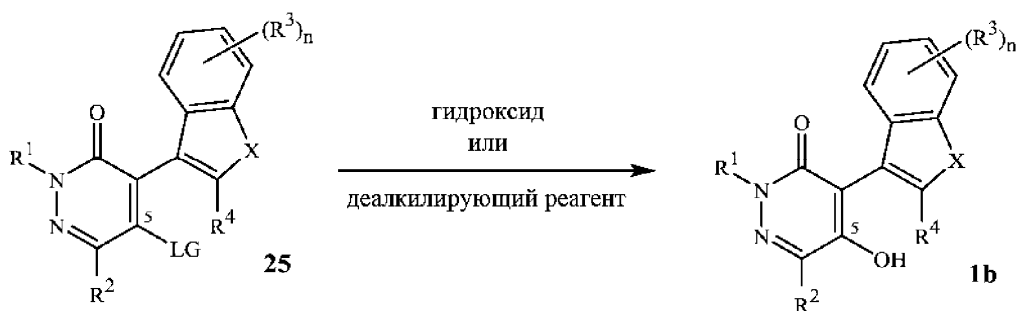
Альтернативный способ получения сложных эфиров нафталинуксусной кислоты формулы 6с показан на схеме 10. Как указано в способе из Pest. Manag. Sci. 2011, 67, 1499-1521, метилнафталины формулы 22 можно бромировать с помощью N-бромсукцинимид (NBS) в свободнорадикальных условиях (например, с бензоилпероксидом в качестве катализатора) в инертном растворителе, таком как дихлорметан, дихлорметан или тетрахлорметан, с получением нафталинметилбромидов формулы 23. Замещение брома цианидной группой путем проведения реакции соединений формулы 23 с цианидом щелочного или щелочноземельного металла (например, с цианидом калия) обеспечивает нафталинацетонитрилы формулы 24, которые можно гидролизировать с помощью эстерификации до ацетатов формулы 6с посредством нагревания в спиртовом растворе кислоты (например, HCl в метаноле или этаноле), обычно с обратным холодильником.

Схема 10



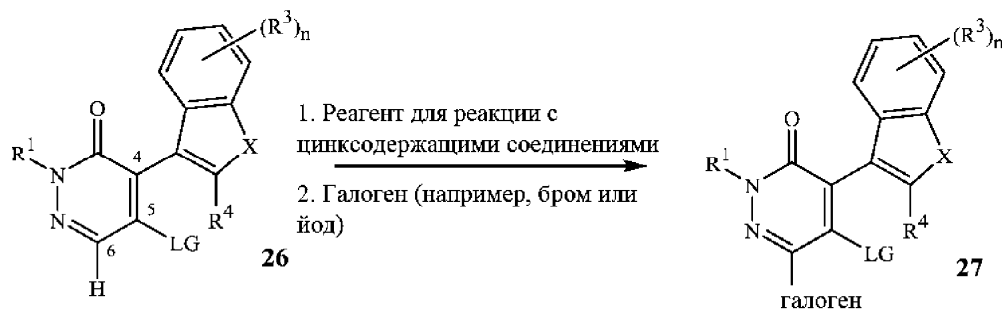
Гидролиз уходящих групп в 5-м положении пиридазинонового кольца можно осуществлять как показано на схеме 11. Если LG группа представляет собой низший алкокси, низший алкилсульфид (сульфоксид или сульфон), галогенид или N-связанный азол, то ее можно удалить посредством гидролиза с помощью основных реагентов, таких как гидроксид тетрабутиламмония, в растворителях, таких как тетрагидрофуран, диметоксизтан или диоксан, при температурах от 0 до 120°C. Другие гидроксидные реагенты, пригодные для данного гидролиза, включают гидроксиды калия, лития и натрия (см., например, WO 2009/086041). Если LG группа представляет собой низший алкокси, то гидролиз LG группы можно также осуществлять с помощью деалкилирующих реагентов, таких как трибромид бора или морфолин (см., например, WO 2009/086041, WO 2013/160126 и WO 2013/050421).

Схема 11



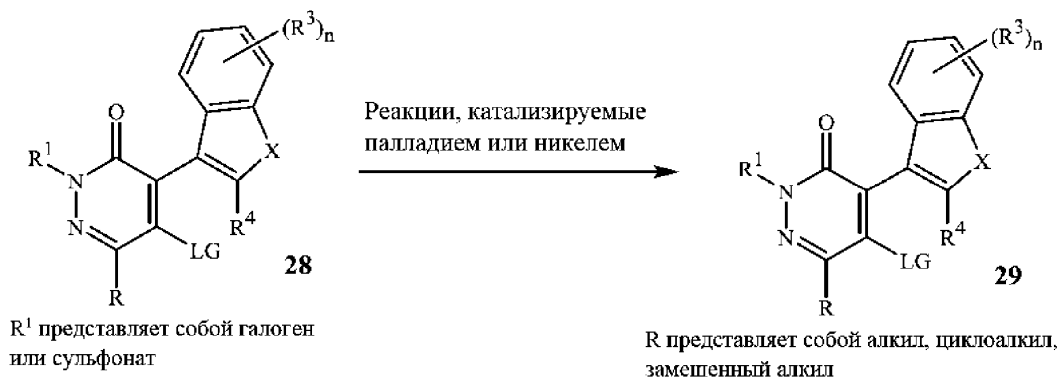
Введение галогена в 6-м положение пиридазинона можно осуществлять посредством проведения реакции с цинксодержащими соединениями с последующим галогенированием. Условия, реагенты и примеры проведения реакции пиридазинов с цинксодержащими соединениями см. в Verhelst, T., Ph.D. thesis, University of Antwerp, 2012. Как правило, пиридазиновое соединение формулы **26** обрабатывают в тетрагидрофуране с помощью раствора $Zn(TMP)-LiCl$ или $Zn(TMP)_2-MgCl_2-LiCl$ (коммерчески доступные) при -20-30°C с образованием цинкового реагента. Последующее добавление брома или йода обеспечивает соединения формулы **27** (где R^2 представляет собой Br или I соответственно). Данный способ показан на схеме 12. Получение разнообразных соответствующих реагентов для реакции с цинксодержащими соединениями см. в Wunderlich, S. Ph.D. thesis, University of Munich, 2010 и в источниках, цитируемых в этом документе, а также в WO 2008/138946 и WO 2010/092096. Реакцию с цинксодержащими соединениями в 6-м положении пиридазинонового кольца можно осуществлять в присутствии ароматических/гетероароматических заместителей, алкокси-заместителей, или галогена в 4-м положении пиридазинонового кольца, или в присутствии галогена или алкокси заместителей в 5-м положении пиридазинонового кольца.

Схема 12



Заместитель R^2 соединений формулы 28 (где R^2 представляет собой галоген или сульфонат) может быть дополнительно преобразован в другие функциональные группы. Соединения, где R^2 представляет собой алкил, циклоалкил или замещенный алкил, можно получать посредством катализируемых переходным металлом реакций соединений формулы 28, как показано на схеме 13. Обзоры данных типов реакций см. в: E. Negishi, Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc., New York, 2002, N. Miyaura, Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide, Springer, New York, 2002, H. C. Brown et al., Organic Synthesis via Boranes, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Vol. 3, 2002, Suzuki et al., Chemical Reviews 1995, 95, 2457-2483 и Molander et al., Accounts of Chemical Research 2007, 40, 275-286. Также см. Gribble and Li editors Palladium in Heterocyclic Chemistry Volume 1, Pergamon Press, Amsterdam, 2000 и Gribble and Li editors Palladium in Heterocyclic Chemistry Volume 2, Pergamon Press, Amsterdam, 2007. Обзоры химии реакции Бухвальда-Хартвига см. в Yudin and Hartwig, Catalyzed Carbon-Heteroatom Bond Formation, 2010, Wiley, New York.

Схема 13

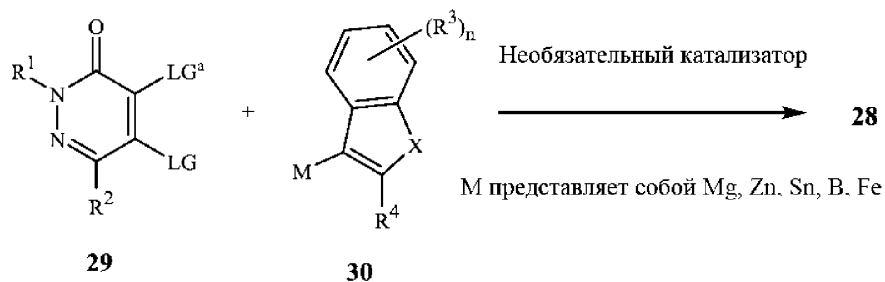


Родственные способы синтеза для введения других функциональных групп в R-положение формулы 29 известны из уровня техники. Катализируемые медью реакции являются пригодными для введения CF_3 группы. Исчерпывающий недавний обзор реагентов для данной реакции см. у Wu, Neumann and Beller в Chemistry: An Asian Journal, 2012, ASAP и в источниках, цитируемых в этом документе. Введение серосодержащего заместителя в данное положение см. в способах, раскрытых в WO 2013/160126. Введение цианогруппы см. в WO 2014/031971. Введение нитрогруппы см. в J. Am. Спет. Soc, 2009, 12898. Введение фтор-заместителя см. в J. Am. Спет. Soc, 2014, 3792.

Соединения формулы 28 можно получать путем проведения реакции металлоорганических реагентов с пиридазиновыми формулы 29 с помощью реакционноспособной группы в 4-м положении, как показано на схеме 14. В зависимости от уходящей группы может быть необходим катализатор на основе переходного металла. Если уходящая группа представляет собой низший алкокси, N-связанный азол (такой как пиразол или триазол) или сульфонат, то нет необходимости в катализаторе и можно непосредственно осуществлять реакцию в 4-м положении с магниевым реагентом. Данную реакцию можно проводить в различных растворителях, которые не реагируют с магниорганическими реагентами. Обычные условия реакции включают тетрагидрофуран в качестве растворителя, температуру реакции $-20-65^\circ C$ и избыток магниорганического реагента. Если реакционноспособная группа в 4-м положении представляет собой галоген, то катализатор на основе переходного металла и лиганд являются полезными. Можно применять ряд различных партнеров для реакции сочетания, в том числе бор (реакция Сузуки), олово (реакция Стилле) и цинк (реакция Негиси); данные реакции можно катализировать с помощью катализаторов на основе палладия и никеля с широким спектром лигандов. Условия данных реакций известны из уровня техники; см., например, Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Practical Aspects and Future Development Edited by Arpad Molnar, Wiley, 2013 и источники, цитируемые в нем. Магниорганические реагенты, применяемые в некатализируемом способе, можно получать путем непосредственной вставки магния в связь углерод-галоген (необязательно в присутствии галогенида лития) посредством обменной реакции

Гриньяра с галогенидом изопропилмагния (необязательно в присутствии галогенида лития) или посредством преобразования литийорганического реагента путем проведения реакции с солью магния, такой как эфират бромид магния. В данных реакциях ряд групп, которые инертны по отношению к магнийорганическим реагентам, могут присутствовать в R^2 и в 5-м положении пиридазинона.

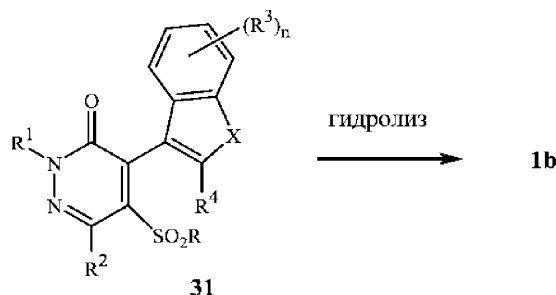
Схема 14



Соединения формулы 29 известны из уровня техники или их можно получать с помощью способов, описанных Maes and Lemiere в Comprehensive Heterocyclic Chemistry III Volume 8, Katritzky, Ramsden, Scriven and Taylor editors и в источниках, цитируемых в этом документе. См. также Verhelst, Ph.D. thesis University of Antwerp и источники, цитируемые в этом документе. Преобразования функциональных групп в пиридазинонах также описаны в Stevenson et. al., J. Heterocyclic Chem. 2005, 42, 427; в патенте США № 6077953; WO 2009/086041 и в источниках, цитируемых в этих документах; в патенте США № 2782195; WO 2013/160126; и WO 2013/050421.

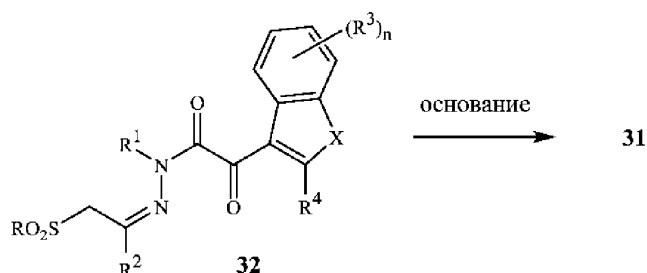
Соединения формулы 1b можно также получать посредством гидролиза сульфонатов формулы 31 в водном растворе основания. Подходящие основания включают гидроксиды натрия, калия или тетрабутиламмония. Обычные температуры реакции находятся в диапазоне от 0 до 80°C и обычное время реакции составляет 1-12 ч. Данный способ показан на схеме 15.

Схема 15



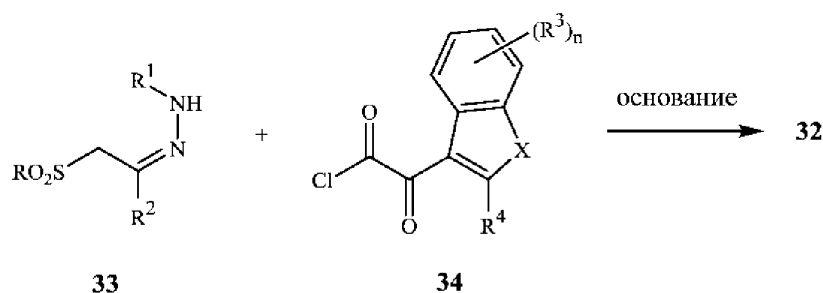
Соединения формулы 31 можно получать посредством циклизации соединений формулы 32 с помощью обработки основанием. Обычные основания, пригодные в данном способе, включают карбонаты калия, натрия или цезия. Обычные растворители включают ацетонитрил, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид. Данный способ показан на схеме 16.

Схема 16



Соединения формулы 32 можно получать с помощью способа, показанного на схеме 17. В данном способе соединения формулы 33 подвергают реакции сочетания с соединениями формулы 34 в присутствии основания. Основания, пригодные в данном способе, включают триэтиламин, карбонат натрия или калия, пиридин или диизопропилэтиламин.

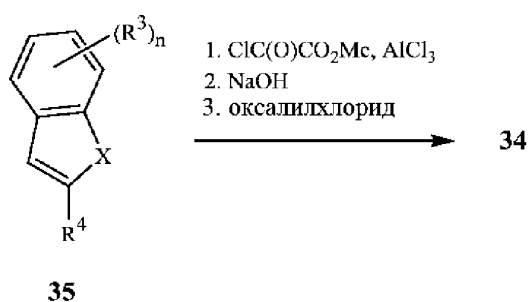
Схема 17



Соединения формулы 33 можно получать с помощью способов, известных из уровня техники.

Соединения формулы 34 можно получать с помощью нескольких способов. В одном способе, показанном на схеме 18, соединения формулы 35 сначала обрабатывают с помощью $\text{ClC(O)CO}_2\text{Me}$ в присутствии трихлорида алюминия. Последующий гидролиз до карбоновой кислоты с последующей обработкой с помощью оксалилхлорида обеспечивает ацилхлориды формулы 34.

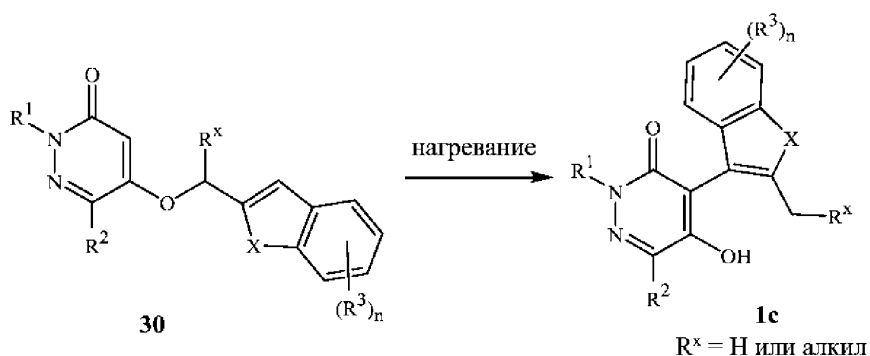
Схема 18



Соединения формулы 35 являются коммерчески доступными или их можно получать с помощью способов, известных из уровня техники.

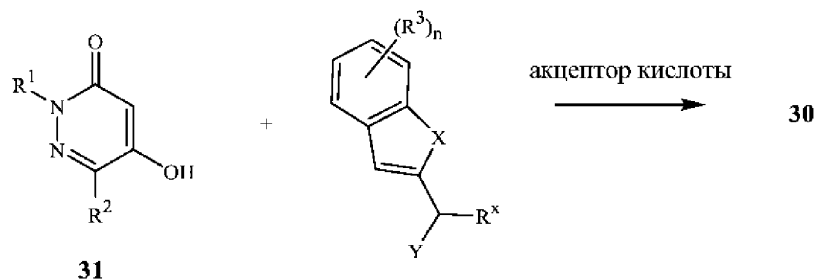
Как показано на схеме 20, соединения формулы 1c можно получать посредством перегруппировки соединений формулы 30. Данную перегруппировку можно осуществлять при температурах от 110 до 300°C. Подходящие растворители включают без ограничения ароматические углеводороды, такие как ксилены, диэтилбензол и мезителен, а также галогенированные ароматические соединения, такие как дихлорбензол. Можно успешно применять другие растворители с высокой температурой кипения, такие как даутерм А и диглим. Многие другие растворители с более низкими температурами кипения можно применять совместно с нагреванием с помощью микроволнового излучения, особенно если к среде добавляют ионные жидкости.

Схема 20



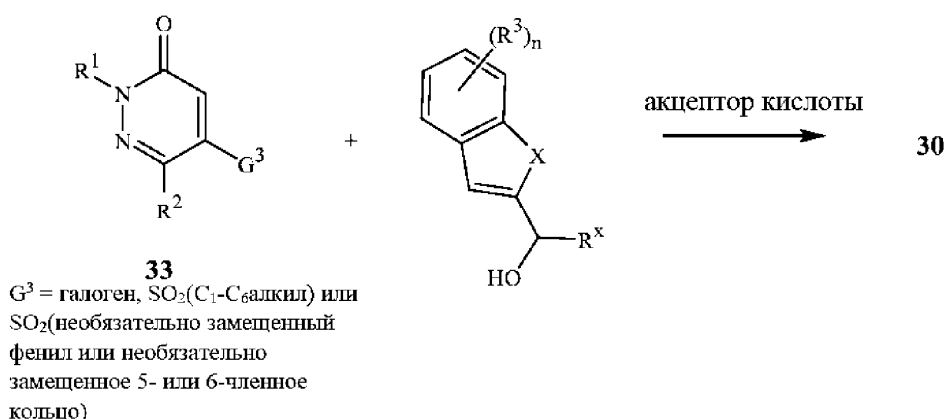
Соединения формулы 30 можно получать, как показано на схеме 21, посредством алкилирования пиридазинов формулы 31 с помощью алкилгалогенидов формулы 32. Реакцию можно осуществлять в разнообразных растворителях, таких как ацетон, 2-бутанон, ацетонитрил, диметилацетамид, N-метилпирролидин, диметилсульфоксид и диметилформамид. Присутствие акцептора кислоты, такого как, без ограничения, карбонат цезия, карбонат калия, карбонат натрия, гидроксид калия или гидроксид натрия, является предпочтительным. Уходящая группа Y может представлять собой галоген или сульфат.

Схема 21



Соединения формулы 30 можно также получать, как показано на схеме 22, посредством реакции нуклеофильного замещения пиридазинов формулы 33 со спиртами формулы 33. Подходящие растворители включают диоксаны, диметоксиэтан, тетрагидрофуран, диметилацетамид, N-метилпирролидин, диметилсульфоксид и диметилформамид. Подходящие акцепторы кислоты включают без ограничения гидрид натрия, гидрид калия, трет-бутоксид калия, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид лития и гексаметилдисилазид лития.

Схема 22



Как показано на схеме 23, пиридазины формулы 1a (подгруппа соединений формулы 1, где W представляет собой O) можно тионировать с получением соответствующих тионов формулы 1c (т.е. формулы 1, где W представляет собой S) с помощью тионизирующего реагента, который обычно представляет собой пентасульфид фосфора в пиридине или реагент Лавессона (2,4-бис-(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид) в соответствующем растворителе (например, в толуоле, тетрагидрофуране или диоксане) при температурах обычно в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Схема 23



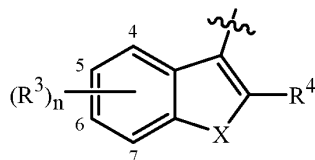
Специалисту в данной области будет понятно, что различные функциональные группы можно превращать в другие группы, с получением соединения, отличающегося от соединений формулы 1. В качестве надежного источника, в котором просто и ясно проиллюстрировано взаимное превращение функциональных групп, см. Larock, R. C, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Ed., Wiley-VCH, New York, 1999.

Следует понимать, что некоторые вышеописанные реагенты и условия реакции для получения соединений формулы 1b могут быть несовместимыми с определенными функциональными группами промежуточных соединений. В данных случаях включение в синтез последовательностей для защиты/снятия защиты или взаимопревращений функциональных групп будет способствовать получению необходимых продуктов. Применение и выбор защитных групп будут очевидны для специалиста в области химического синтеза (см., например, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991). Специалисту в данной области будет понятно, что в некоторых случаях после введения определенного реагента, как показано на любой отдельной схеме, может быть необходимым осуществление дополнительных общепринятых стадий синтеза, не описанных подробно, для выполнения

синтеза соединений формулы 1b. Специалисту в данной области также будет понятно, что может быть необходимым осуществление комбинации стадий, проиллюстрированных на вышеуказанных схемах в порядке, отличном от предполагаемого конкретным порядком, представленным для получения соединений формулы 1b.

Также специалисту в данной области будет понятно, что соединения формулы 1b и промежуточные соединения, описанные в данном документе, могут быть подвергнуты различным электрофильным, нуклеофильным, радикальным, металлоорганическим реакциям, реакциям окисления и восстановления с целью добавления заместителей или модификации существующих заместителей.

Примеры промежуточных соединений, пригодных в получении соединений по настоящему изобретению, показаны в таблице. Положение(положения) группы(групп) R^3 в табл. I-1a-I-3d основано(основаны) на нумерации локантов, приведенной ниже.



Далее приведены сокращения, применяемые в следующих таблицах: Me означает метил, Et означает этил, Pr означает пропил и Ph означает фенил.

X представляет собой $-\text{CH}=\text{CH}-$, R^1 представляет собой Me и R^2 представляет собой Me

$(R^3)_n$	R^4	$(R^3)_n$	R^4	$(R^3)_n$	R^4
–	H	–	Me	–	Et
5-Me	H	5-Me	Me	5-Me	Et
4, 6-ди-Me	H	4, 6-ди-Me	Me	4, 6-ди-Me	Et
5, 7-ди-Me	H	5, 7-ди-Me	Me	5, 7-ди-Me	Et

X представляет собой $-\text{CH}=\text{CH}-$, R^1 представляет собой Me, и R^2 представляет собой Et

$(R^3)_n$	R^4	$(R^3)_n$	R^4	$(R^3)_n$	R^4
–	H	–	Me	–	Et
5-Me	H	5-Me	Me	5-Me	Et
4, 6-ди-Me	H	4, 6-ди-Me	Me	4, 6-ди-Me	Et
5, 7-ди-Me	H	5, 7-ди-Me	Me	5, 7-ди-Me	Et

Без дополнительного уточнения предполагается, что специалист в данной области с применением предшествующего описания может использовать настоящее изобретение в полном его объеме. Следующие неограничивающие примеры иллюстрируют настоящее изобретение. Стадии в следующих примерах иллюстрируют процедуру для каждой стадии в суммарном синтетическом преобразовании, и исходный материал для каждой стадии не обязательно должен быть получен посредством конкретного подготовительного этапа, процедура которого описывается в других примерах или стадиях. Процентные соотношения приведены по весу, за исключением смесей хроматографических растворителей или случаев, когда указано иное. Части и процентные соотношения для смесей хроматографических растворителей приведены по объему, если не указано иное. ^1H ЯМР спектры представлены в ppm в сторону слабого поля от тетраметилсилана в растворе CDCl_3 , если не указано иное; "s" означает синглет, "d" означает дуплет, "t" означает триплет, "q" означает квартет, "m" означает мультиплет и "br s" означает широкий синглет.

Пример синтеза 1.

Получение 4-(2,5-диметилбензо[b]тиен-3-ил)-5-гидрокси-2,6-диметил-3(2H)-пиридазинона (соединение 1).

Стадия А. Получение этил 4-[(4-метилфенил)тио]-3-оксопентаноата

К смеси карбоната калия (1,11 г, 8,03 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (27 мл) при комнатной температуре под азотом (т.е. в атмосфере азота) добавляли 4-метилбензолтиол (0,626 г, 5,04 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C , а затем по каплям добавляли с помощью шприца этил-4-бром-3-оксопентаноат (1,25 г, 5,04 ммоль) в течение более 10 мин. Обеспечивали нагревание смеси до комнатной температуры при перемешивании в течение 16 ч.

Затем смесь выливали в водный раствор хлористоводородной кислоты (0,2 М, 80 мл) и экстрагировали с помощью диэтилового эфира (3×50 мл). Объединенные экстракты сушили (MgSO_4) и концентрировали.

Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент 0-10% этилацетата в смеси гексанов) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого масла (0,82 г).

¹H ЯМР δ 7,27-7,31 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,82 (q, 1H), 3,64-3,77 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,24-1,30 (m, 3H).

Стадия В. Получение этил-2,5-диметилбензо[b]тиофен-3-ацетата

К хлорбензолу (безводный, 20 мл) добавляли полифосфорную кислоту (1 мл) и смесь нагревали до температуры флегмы под азотом. К смеси по каплям с помощью шприца добавляли этил 4-[(4-метилфенил)тио]-3-оксопентаноат (т.е продукт стадии А) (0,82 г, 3,08 ммоль) в течение приблизительно 30 мин. Смесь поддерживали при температуре флегмы в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и верхний слой хлорбензола декантировали в отдельную колбу и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент 0-10% этилацетата в смеси гексанов) с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (0,33 г).

¹H ЯМР δ 7,61 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,22-1,25 (m, 3H).

Стадия С. Получение 2,5-диметилбензо[b]тиофен-3-уксусной кислоты

Этил-2,5-диметилбензо[b]тиофен-3-ацетат (т.е продукт стадии В) (0,33 г, 1,33 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл) и добавляли водный раствор гидроксида натрия (2 М, 5 мл, 10 ммоль). Смесь нагревали до температуры флегмы в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали и растворитель удаляли с помощью ротационного выпаривания. К остатку добавляли воду (50 мл), и pH доводили до ~1 путем осторожного добавления концентрированной хлористоводородной кислоты. Затем смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3×50 мл) и объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с помощью ротационного выпаривания с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (0,26 г).

¹H ЯМР δ 7,62 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,11 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

Стадия D. Получение метил-2-(2-метилгидразинилиден)пропаноата

К суспензии метил-2-оксопропаноата (17,0 мл, 169 ммоль) и сульфата магния (20,46 г, 170 ммоль) в трихлорметане (250 мл), охлажденной до 0°C, добавляли раствор метилгидразина (9,0 мл, 166 ммоль) в трихлорметане (50 мл). Реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры. После перемешивания в течение 24 ч. при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (21,16 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Часть данного образца позже очищали с помощью флэш-хроматографии с получением грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР δ 5,63 (br s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,22-3,24 (m, 3H), 1,93 (s, 3H).

Стадия Е. Получение метил-2-[2-[2-(2,5-диметилбензо[b]тиен-3-ил)ацетил]-2-метилгидразинилиден]пропаноата

К раствору 2,5-диметилбензо[b]тиофен-3-уксусной кислоты (т.е продукту стадии С) (0,26 г, 1,2 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляли оксалилхлорид (0,25 мл, 3,0 ммоль) с последующим добавлением каталитического количества DMF (3 капли). Данную смесь перемешивали в течение 2 ч под азотом, а затем концентрировали с помощью ротационного выпаривания. Остаток, содержащий хлорангидрид, растворяли в ацетонитриле (25 мл) и по каплям добавляли в течение 15 мин к смеси метил-2-(2-метилгидразинилиден)пропаноата (т.е продукта стадии D) (0,20 г, 1,5 ммоль) и карбоната калия (0,28 г, 2,0 ммоль) в ацетонитриле (20 мл), охлажденной до 0°C, под азотом. Затем обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 64 ч. Растворитель удаляли с помощью ротационного выпаривания и к остатку добавляли воду (50 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (3×50 мл) и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (т.е насыщенным водным раствором хлорида натрия) (50 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с помощью ротационного выпаривания. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент 10-50% этилацетата в смеси гексанов) с получением белого твердого вещества (0,23 г).

¹H ЯМР δ 7,55-7,61 (m, 1H), 7,45-7,46 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 4,08-4,17 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Стадия F. Получение 4-(2,5-диметилбензо[b]тиен-3-ил)-5-гидрокси-2,6-диметил-3(2Я)-пиридазинона

Раствор метил-2-[2-[2-(2,5-диметилбензо[b]тиен-3-ил)ацетил]-2-метилгидразинилиден]пропаноата (т.е. продукта стадии Е) (0,23 г, 0,69 ммоль) в DMF (безводный, 3 мл) добавляли с помощью шприцевого насоса в течение периода 30 мин к раствору трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране (3,0 мл, 3 ммоль), охлажденному до 0°C, под азотом. Затем обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры при перемешивании в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в водный раствор хлористоводородной кислоты (0,5 М, 100 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с помощью ротационного выпаривания с получением неочищенного остатка (0,40 г), который очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент 0-40% этилацетата в смеси гексанов) с получением указанного в заголовке продукта, соединения по настоящему изобретению в виде белого

твёрдого вещества (118 мг).

¹H ЯМР δ 7,60 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (br s, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Пример синтеза 2.

Получение 4-(2,5-диметил-3-бензофуранил)-5-гидрокси-2,6-диметил-3(2H)-пиридазинона (соединение 7).

Стадия А. Получение метил-2-(2-метокси-1-метил-2-оксоэтокси)-5-метилбензоата

Смесь метил-2-гидрокси-5-метилбензоата (11,89 г, 71,5 ммоль), метил-2-бромпропаноата (13,03 г, 78,0 ммоль) и карбоната калия (29,71 г, 215 ммоль) в ацетоне (300 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали с помощью ротационного выпаривания с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твёрдого вещества (18,9 г).

¹H ЯМР δ 7,61 (s, 1H), 7,15-7,24 (m, 1H), 6,70-6,84 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,63-1,65 (d, 3H).

Стадия В. Получение 2-(1-карбоксиэтокси)-5-метилбензойной кислоты

Раствор метил-2-(2-метокси-1-метил-2-оксоэтокси)-5-метилбензоата (т.е. продукта стадии А) (18,9 г, 71,5 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (100 мл), метанола (100 мл) и водного раствора NaOH (6 М, 100 мл) нагревали до температуры флегмы в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали и концентрировали с помощью ротационного выпаривания. Остаток растворяли в воде (150 мл) и подкисляли с помощью водного раствора концентрированной хлористоводородной кислоты до pH < 2. Водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (2×125 мл). Объединённые органические экстракты промывали соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с помощью ротационного выпаривания с получением указанного в заголовке продукта в виде жёлтого твёрдого вещества (16,31 г), который применяли на стадии С без дополнительной очистки.

¹H ЯМР δ 7,91 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,99 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,75-1,80 (m, 3H).

Стадия С. Получение 2,5-диметил-3-бензофуранилацетата

Смесь 2-(1-карбоксиэтокси)-5-метилбензойной кислоты (т.е. продукта стадии В) (16,3 г, 71 ммоль), уксусного ангидрида (145 мл) и ацетата натрия (11,93 г, 145 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения смесь добавляли к воде (300 мл) и экстрагировали с помощью дихлорметана (2×150 мл). Органические экстракты сушили (MgSO₄) и фильтровали, и фильтрат концентрировали с помощью ротационного выпаривания с получением указанного в заголовке продукта в виде светло-коричневого масла (14,43 г), который применяли на стадии D без дополнительной очистки.

¹H ЯМР δ 7,22-7,25 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,01-7,04 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Стадия D. Получение 2,5-диметил-3(2H)-бензофуранона

Смесь 2,5-диметил-3-бензофуранилацетата (т.е. продукта стадии С) (14,40 г, 70,5 ммоль), метанола (150 мл) и водного раствора хлористоводородной кислоты (1,0 М, 40 мл, 40 ммоль) нагревали с обратным холодильником под азотом. Реакционную смесь затем концентрировали с помощью ротационного выпаривания. Остаток разбавляли водой и экстрагировали с помощью диэтилового эфира (2×100 мл). Объединённые органические экстракты промывали водой и соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент 0-15% этилацетата в смеси гексанов) с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твёрдого вещества (7,47 г).

¹H ЯМР δ 7,41-7,46 (m, 2H), 6,99-7,02 (m, 1H), 4,60-4,64 (q, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,50-1,54 (d, 3H).

Стадия Е. Получение метил-2,5-диметил-3-бензофуранацетата

Смесь 2,5-диметил-3(2H)-бензофуранона (т.е. продукта стадии D) (7,45 г, 45,9 ммоль), метил-2-(трифенилфосфоранилидин)ацетата (20,43 г, 61,1 ммоль) и толуола (300 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 66 ч. Реакционную смесь затем концентрировали с помощью ротационного выпаривания и к неочищенному остатку добавляли диэтиловый эфир (200 мл). Данную смесь фильтровали для удаления твёрдых веществ и фильтрат концентрировали с помощью ротационного выпаривания с получением маслянистой смеси (18 г). К этому остатку добавляли метанол (40 мл) и раствор хлороводорода в метаноле (0,5 М, 60 мл, 30 ммоль) и смесь нагревали до температуры флегмы в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали и концентрировали с помощью ротационного выпаривания. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент от 0-10% этилацетата в смеси гексанов) с получением указанного в заголовке продукта в виде жёлтого масла (6,75 г).

¹H ЯМР δ 7,19-7,27 (m, 2H), 6,98-7,05 (m, 1H), 3,693 (s, 3H), 3,584 (s, 2H), 2,40-2,45 (m, 6H).

Стадия F. Получение 2,5-диметил-3-бензофурануксусной кислоты

Водный раствор гидроксида натрия (5 М, 33 мл, 165 ммоль) добавляли к раствору метил-2,5-диметил-3-бензофуранацетата (т.е. продукта стадии Е) (6,75 г, 30,9 ммоль) в метаноле (120 мл). Смесь нагревали до температуры флегмы в течение 16 ч, а затем охлаждали. Растворитель удаляли с помощью ротационного выпаривания. К остатку добавляли диэтиловый эфир (100 мл) и полученную в результате

смесь экстрагировали с помощью водного раствора гидроксида натрия (1 н., 2×100 мл). Эфирный слой удаляли и объединенные водные экстракты подкисляли с помощью водного раствора концентрированной хлористоводородной кислоты до pH 1. Полученную кислотную водную смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (2×125 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (100 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с помощью ротационного выпаривания с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (4,93 г), которое применяли на стадии G без дополнительной очистки.

¹H ЯМР δ 7,22-7,28 (m, 2H), 6,99-7,05 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Стадия G. Получение метил-2-[2-[2-(2,5-диметил-3-бензофуранил)ацетил]-2-метилгидразинилиден]пропаноата

К раствору 2,5-диметил-3-бензофурануксусной кислоты (т.е. продукта стадии F) (4,14 г, 20,2 ммоль) в дихлорметане (120 мл) добавляли оксалилхлорид (2,56 мл, 30,0 ммоль) с последующим добавлением каталитического количества DMF (5 капель). Обеспечивали перемешивание полученной в результате смеси в течение 2 ч под азотом, а затем концентрировали с помощью ротационного выпаривания с получением остатка, содержащего хлорангидрид. Остаток растворяли в ацетонитриле (50 мл) и по каплям добавляли в течение 25 мин. через капельную воронку к смеси метил-2-(2-метилгидразинилиден)пропаноата (2,81 г, 21,6 ммоль) и карбоната калия (3,18 г, 23,0 ммоль) в ацетонитриле (30 мл), охлажденной до 0°C, под азотом. Затем обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 64 ч. Растворитель удаляли с помощью ротационного выпаривания и к остатку добавляли воду (150 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3×80 мл) и объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (50 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с помощью ротационного выпаривания. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент 10-100% этилацетата в смеси гексанов) с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (3,08 г).

¹H ЯМР δ 7,32 (m, 1H), 7,22-7,24 (m, 1H), 6,98-6,99 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,40 (m, 6H), 2,20 (s, 3H).

Стадия H: Получение 4-(2,5-диметил-3-бензофуранил)-5-гидрокси-2,6-диметил-3(2H)-пиридазинона

Раствор метил-2-[2-[2-(2,5-диметил-3-бензофуранил)ацетил]-2-метилгидразинилиден]пропаноата (т.е. продукта стадии G) (2,97 г, 9,39 ммоль) в безводном DMF (25 мл) добавляли в течение 30 мин через капельную воронку к раствору трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране (25,0 мл, 25,0 ммоль), охлажденному до 0°C, под азотом. Затем обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в водный раствор хлористоводородной кислоты (0,5 M, 150 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×90 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (100 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с помощью ротационного выпаривания. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент 10-75% этилацетата в смеси гексанов) с получением указанного в заголовке продукта, соединения по настоящему изобретению, в виде белого твердого вещества (790 мг).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,29 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,95-7,01 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (m, 6H).

Пример синтеза 3.

Получение 5-гидрокси-2,6-диметил-4-(2,5,7-триметил-3-бензофуранил)-3(2H)-пиридазинона (соединение 12).

Стадия A. Получение 2,4-диметилфенилпропаноата

По каплям добавляли пропаноил хлорид (2,44 г, 26,4 ммоль) к смеси 2,4-диметилфенола (3,26 г, 24 ммоль) и триэтиламина (3,51 мл, 25 ммоль) в дихлорметане (35 мл), охлажденной до 0°C, под азотом. Смесь перемешивали в течение 16 ч, а затем добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (0,2 M, 50 мл).

Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого масла (3,91 г), который непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР δ 7,03 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 2,56-2,62 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,26-1,31 (m, 3H).

Стадия B. Получение 1-(2-гидрокси-3,5-диметилфенил)-1-пропанона

К 2,4-диметилфенилпропаноату (т.е. продукту стадии A) (3,91 г, 21,9 ммоль) добавляли хлорид алюминия (3,10 г, 23,2 ммоль) и полученную смесь нагревали до 130°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (1,0 M, 100 мл) с последующим добавлением диэтилового эфира (100 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью диэтилового эфира (50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого кристаллического твердого вещества (3,71 г), которое непосредственно применяли на следую-

щей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР δ 12,49 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,22-1,25 (m, 3H).

Стадия С. Получение 2-бром-1-(2-гидрокси-3,5-метилфенил)-1-пропанона

К смеси бромида меди(II) (9,30 г, 41,6 ммоль) в этилацетате (30 мл) по каплям добавляли через капельную воронку раствор 1-(2-гидрокси-3,5-диметилфенил)-1-пропанона (т.е. продукта стадии В) (3,71 г, 20,8 ммоль), растворенного в трихлорметане (24 мл). Полученную в результате смесь нагревали до температуры флегмы в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через фильтровальную воронку, заполненную диатомовым вспомогательным фильтрующим материалом Celite®. Фильтрат концентрировали и остаток разбавляли диэтиловым эфиром (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (100 мл). Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с помощью ротационного выпаривания с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневого масла (5,33 г), который непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР δ 12,09 (s, 1H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 5,31-5,40 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,90 (d, 3H).

Стадия D. Получение 2,5,7-триметил-3(2H)-бензофуранона

К 2-бром-1-(2-гидрокси-3,5-метилфенил)-1-пропанону (т.е. продукту стадии С) (5,33 г, 20,7 ммоль) добавляли N,N-диметилформамид (25 мл) и карбонат калия (4,15 г, 30 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем добавляли воду (150 мл) и смесь экстрагировали с помощью диэтилового эфира (3×80 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой с последующим промыванием соевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюировали с помощью градиента 0-10% этилацетата в смеси гексанов) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого масла (2,13 г).

^1H ЯМР δ 7,26-7,28 (m, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H), 4,59-4,64 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,52 (d, 3H).

Стадия E. Получение метил-2,5,7-триметил-3-бензофуранацетата

Смесь 2,5,7-триметил-3(2H)-бензофуранона (т.е. продукта стадии D) (2,07 г, 11,7 ммоль), метил-2-(трифенилфосфоранилидин)ацетата (5,89 г, 17,6 ммоль) и толуола (120 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 66 ч.

Реакционную смесь затем концентрировали с помощью ротационного выпаривания и к остатку добавляли диэтиловый эфир (150 мл).

Полученную в результате смесь фильтровали для удаления твердых веществ и фильтрат концентрировали с помощью ротационного выпаривания с получением маслянистой смеси (6 г). К этому остатку добавляли метанол (100 мл) и раствор хлороводорода в метаноле (0,5 М, 30 мл, 15 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до температуры флегмы в течение 16 ч, а затем охлаждали. Смесь концентрировали с помощью ротационного выпаривания с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент 0-5% этилацетата в смеси гексанов) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого масла (0,59 г), который применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

^1H ЯМР δ 7,06 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Стадия F. Получение 2,5,7-триметил-3-бензофурануксусной кислоты

К раствору метил-2,5,7-триметил-3-бензофуранацетата (т.е. продукта стадии E) (0,55 г, 2,37 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (5 М, 2 мл, 10 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до температуры флегмы в течение 16 ч, а затем охлаждали. Растворитель удаляли с помощью ротационного выпаривания. К остатку добавляли диэтиловый эфир (100 мл) и полученную в результате смесь экстрагировали с помощью водного раствора гидроксида натрия (1 н., 2×100 мл). Эфирный слой удаляли и объединенные основные экстракты подкисляли с помощью водного раствора концентрированной хлористоводородной кислоты до pH 1. Затем кислотную водную смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (2×125 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с помощью ротационного выпаривания с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (0,52 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР δ 7,05 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Стадия G. Получение 2-(2-метокси-1-метил-2-оксоэтилиден)-1-метилгидразида 2,5,7-триметил-3-бензофурануксусной кислоты

К раствору 2,5,7-триметил-3-бензофурануксусной кислоты (т.е. продукта стадии F) (0,52 г, 2,38 ммоль) в дихлорметане (80 мл) добавляли оксалилхлорид (0,5 мл, 6,0 ммоль) с последующим добавлением каталитического количества DMF (3 капли). Обеспечивали перемешивание полученной в результате смеси в течение 2 ч под азотом, а затем концентрировали с помощью ротационного выпаривания. Оста-

ток, который содержал 2,5,7-триметил-3-бензофуранацетилхлорид, растворяли в ацетонитриле (50 мл) и по каплям добавляли в течение 25 мин через капельную воронку к смеси метил-2-(2-метилгидразинилиден)пропаноата (0,35 г, 2,7 ммоль) и карбоната калия (0,69 г, 5,0 ммоль) в ацетонитриле (30 мл), охлажденной до 0°C, под азотом. Затем обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Растворитель удаляли с помощью ротационного выпаривания и к остатку добавляли воду (90 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3×50 мл) и объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (50 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с помощью ротационного выпаривания. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент 5-50% этилацетата в смеси гексанов) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (0,32 г).

¹H ЯМР δ 7,14 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Стадия Н: Получение 5-гидрокси-2,6-диметил-4-(2,5,7-триметил-3-бензофуранил)-3(2H)-пиридазинона

Раствор 2-(2-метокси-1-метил-2-оксоэтилиден)-1-метилгидразида 2,5,7-триметил-3-бензофурануксусной кислоты (т.е. продукта стадии G) (0,31 г, 1,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (безводный, 5 мл) добавляли с помощью шприцевого насоса в течение 1 ч к раствору трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране (1 M, 5,0 мл, 5,0 ммоль), охлажденному до 0°C, под азотом. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь выливали в водный раствор хлористоводородной кислоты (0,5 M, 60 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (60 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с помощью ротационного выпаривания. Полученный в результате остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент 5-10 0% этилацетата в смеси гексанов) с получением указанного в заголовке продукта, соединения по настоящему изобретению, в виде белого твердого вещества (72,3 мг).

¹H ЯМР δ 6,88 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,86 (br s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Пример синтеза 4.

Получение 4-(2,3-диметил-1-нафталенил)-5-гидрокси-6-метокси-2-метил-3(2H)-пиридазинона (соединение 46).

Стадия А. Получение 5-хлор-4,6-диметокси-2-метил-3(2H)-пиридазинона

Объединяли 4,5-дихлор-6-метокси-2-метил-3(2H)-пиридазинон (2,00 г, 9,57 ммоль) и метоксид натрия (2,00 мл 25 вес. % раствора в MeOH) в 1,4-диоксане (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор концентрировали до 50% объема и разделяли между водой (100 мл) и этилацетатом (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (3×100 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Полученный в результате остаток абсорбировали на силикагеле (1 г) и очищали посредством MPLC с помощью градиента 0-100% этилацетата/гексана через предварительно заполненную 40 г силикагеля колонку. Фракции, содержащие чистый желаемый продукт, концентрировали in vacuo с получением 1,78 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия В. Получение 5-хлор-4-(2,3-диметил-1-нафталенил)-6-метокси-2-метил-3(2H)-пиридазинона

В 2-горлой 100 мл RB колбе, продутой азотом, оснащенной термометром, растворяли 1-бром-2,3-диметилнафталин (1,41 г, 6,01 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (15 мл) и охлаждали в бане с сухим льдом/ацетоном до -78°C. По каплям добавляли N-бутиллитий (2,4 мл 2,5 M раствора в гексане) в течение 15 мин и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин. Затем охлаждающую баню убрали и обеспечивали нагревание раствора до -50°C. Затем одной порцией добавляли эфират бромид магния (1,55 г, 6,01 ммоль) и реакционную смесь перемешивали и нагревали до -20°C. Затем одной порцией добавляли продукт стадии А (0,700 г, 4,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали и нагревали до комнатной температуры. Через 1 ч полученный в результате раствор зеленого цвета выливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали в этилацетат (4×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали in vacuo. Полученный в результате остаток растворяли в дихлорметане, абсорбировали на силикагеле (1 г) и очищали посредством MPLC с помощью градиента 0-100% этилацетата/гексана через заполненную 40 г силикагеля колонку. Фракции, содержащие чистый необходимый продукт, объединяли и концентрировали in vacuo с получением 0,290 г указанного в заголовке соединения.

Стадия С. Получение 4-(2,3-диметил-1-нафталенил)-5-гидрокси-6-метокси-2-метил-3(2H)-пиридазинона

Продукт стадии В (0,200 г, 0,608 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и обрабатывали с помощью гидроксида тетрабутиламмония (0,800 мл 40 вес. % раствора в воде). Полученный в результате раствор нагревали до температуры флегмы и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, выливали в 1 н. HCl (50 мл) и экстрагировали в этилацетате (4×20 мл).

Органические слои объединяли, сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное твердое вещество растворяли в дихлорметане и абсорбировали на силикагеле (1 г). Очистку осуществляли посредством MPLC с помощью градиента 40-100% этилацетата/гексана через заполненную 40 г силикагеля колонку. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением 0,130 г указанного в заголовке соединения, соединения по настоящему изобретению, в виде белого твердого вещества.

Пример синтеза 5.

Получение 6-хлор-4-(5-хлор-2-метилбензо[b]тиен-2-ил)-5-гидрокси-2-метилпиридазин-3(2H)-она (соединение 91)

Стадия А. Получение 6-хлор-5-[(5-хлорбензо[b]тиен-2-ил)метокси]-2-метилпиридазин-3(2H)-она

Взвесь N,N-диметилформамида (20 мл) и гидрида натрия (0,335 г, 8,37 ммоль) охлаждали с помощью льда в течение 15 мин под азотом. Порциями добавляли 5-хлор-[b]тиофен-2-метанол (1,33 г, 6,7 ммоль) под слоем азота и перемешивали над льдом в течение 15 мин. Затем добавляли 5,6-дихлор-2-метил-3(2H)-пиридазинон (1,00 г, 5,58 ммоль) под слоем азота. Ледяную баню убирали и обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение ночи. Полученную в результате реакцию смесь затем выливали в раствор насыщенного хлорида аммония и льда (200 мл) и экстрагировали в диэтиловый эфир (3×40 мл). Полученные в результате органические слои объединяли, сушили над MgSO_4 и абсорбировали на силикагеле (4 г). Посредством хроматографии с применением заполненной 40 г силикагеля колонки с элюированием с помощью градиента 0-100% этилацетата в смеси гексанов получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. (Выход 53%, 1,00 г).

^1H ЯМР (500 МГц) δ 7,78-7,71 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

Стадия В. Получение 6-хлор-4-(5-хлор-2-метилбензо[b]тиен-2-ил)-5-гидрокси-2-метилпиридазин-3(2H)-она

Растворяли 6-хлор-5-[(5-хлорбензо[b]тиен-2-ил)метокси]-2-метилпиридазин-3(2H)-он (т.е. продукт, полученный на стадии А выше, 0,250 г, 0,700 ммоль) в 5 мл ксилена в 40 мл сцинтилляционном флаконе и перемешивали при 175°C в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли 40 мл гексана. Полученный в результате осадок фильтровали, промывали гексаном и сушили с получением желаемого продукта в виде оранжевого твердого вещества (0,100 г).

^1H ЯМР (500 МГц) δ 7,71-7,69 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Соединение по настоящему изобретению обычно будут использовать в качестве гербицидного активного ингредиента в композиции, т.е. в составе по меньшей мере с одним дополнительным компонентом, выбранным из группы, состоящей из поверхностно-активных веществ, твердых разбавителей и жидких разбавителей, которые служат в качестве носителя. Ингредиенты состава или композиции выбирают таким образом, чтобы они соответствовали физическим свойствам активного ингредиента, способу применения и факторам окружающей среды, таким как тип почвы, влажность и температура.

Пригодные составы включают как жидкие, так и твердые композиции. Жидкие композиции включают растворы (в том числе эмульгируемые концентраты), суспензии, эмульсии (в том числе микроэмульсии, эмульсии типа масло-в-воде, текучие концентраты и/или суспензии) и т.п., которые необязательно можно загущать в гели. Общими типами водных жидких композиций являются растворимый концентрат, суспензионный концентрат, капсульная суспензия, концентрированная эмульсия, микроэмульсия, эмульсия типа масло-в-воде, текучий концентрат и суспензия. Общими типами неводных жидких композиций являются эмульгируемый концентрат, микроэмульгируемый концентрат, диспергируемый концентрат и масляная дисперсия.

Основными типами твердых композиций являются пылевидные препараты, порошки, гранулы, пеллеты, дробинки, пастилки, таблетки, заполненные пленки (включая покрытия для семян) и т.п., которые могут быть диспергируемыми в воде ("смачиваемыми") или водорастворимыми. Пленки и покрытия, образованные из пленкообразующих растворов или текучих суспензий, особенно пригодны для обработки семян. Активный ингредиент может быть (микро)инкапсулирован с дальнейшим образованием суспензии или твердого состава; в качестве альтернативы, весь состав активного ингредиента может быть инкапсулирован (или подвергнут "нанесению покрытия"). Посредством инкапсулирования можно регулировать или задерживать высвобождение активного ингредиента. Эмульгируемая гранула сочетает преимущества как состава эмульгируемого концентрата, так и сухого гранулированного состава.

Концентрированные композиции в основном применяются в качестве промежуточных продуктов для дальнейшего составления.

Распыляемые составы, как правило, разбавляют в подходящей среде перед распылением. Такие жидкие и твердые составы составляют с возможностью немедленного разбавления в среде распыления, обычно в воде, но иногда в другой подходящей среде, такой как ароматический или парафиновый углеводород или растительное масло. Объемы для распыления могут находиться в диапазоне от приблизительно одного до нескольких тысяч литров на гектар, но, более типично, находятся в диапазоне от приблизительно десяти до нескольких сотен литров на гектар. Из распыляемых составов может быть приго-

товлена баковая смесь с водой или другой подходящей средой для обработки листвы посредством авиационного нанесения или внесения в почву или внесения в субстрат для выращивания растений. Жидкие и сухие составы можно отмерять непосредственно в системы капельного орошения или отмерять в борозду во время посадки.

Составы, как правило, будут содержать эффективные количества активного ингредиента, разбавителя и поверхностно-активного вещества в следующих приблизительных диапазонах, которые составляют в сумме 100% по весу.

	Процент по весу		
	<u>Активный ингредиент</u>	<u>Разбавитель</u>	<u>Поверхностно- активное вещество</u>
Диспергируемые в воде и водорастворимые гранулы, таблетки и порошки	0,001-90	0-99,999	0-15
Масляные дисперсии, суспензии, эмульсии, растворы (в том числе эмульгируемые концентраты)	1-50	40-99	0-50
Пылевидные препараты	1-25	70-99	0-5
Гранулы и пеллеты	0,001-99	5-99,999	0-15
Концентрированные композиции	90-99	0-10	0-2

Твердые разбавители включают, например, глины, такие как бентонит, монтмориллонит, аттапульгит и каолин, гипс, целлюлозу, диоксид титана, оксид цинка, крахмал, декстрин, сахара (например, лактозу, сахарозу), диоксид кремния, тальк, слюду, диатомовую землю, мочевины, карбонат кальция, карбонат и бикарбонат натрия и сульфат натрия. Типичные твердые разбавители описаны в Watkins et al., Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers, 2nd Ed., Dorland Books, Caldwell, New Jersey.

Жидкие разбавители включают, например, воду, N,N-диметилалканамиды (например, N,N-диметилформамид), лимонен, диметилсульфоксид, N-алкилпирролидоны (например, N-метилпирролидинон), алкилфосфаты (например, триэтилфосфат), этиленгликоль, триэтиленгликоль, пропиленгликоль, дипропиленгликоль, полипропиленгликоль, пропиленкарбонат, бутиленкарбонат, парафины (например, светлые минеральные масла, нормальные парафины, изопарафины), алкилбензолы, алкилнафталины, глицерин, триацетат глицерина, сорбит, ароматические углеводороды, деароматизированные алифатические углеводороды, алкилбензолы, алкилнафталины, кетоны, такие как циклогексанон, 2-гептанон, изофорон и 4-гидрокси-4-метил-2-пентанон, ацетаты, такие как изоамилацетат, гексилацетат, гептилацетат, октил-ацетат, нонилацетат, тридецилацетат и изоборнил, другие сложные эфиры, такие как алкилированные сложные эфиры молочной кислоты, сложные эфиры двухосновных кислот, алкил- и арилбензоаты и γ-бутиролактон, и спирты, которые могут быть линейными, разветвленными, насыщенными или ненасыщенными, такими как метанол, этанол, n-пропанол, изопропиловый спирт, n-бутанол, изобутиловый спирт, n-гексанол, 2-этилгексанол, n-октанол, деканол, изодециловый спирт, изооктадеканол, цетиловый спирт, лауриловый спирт, тридециловый спирт, олеиловый спирт, циклогексанол, тетрагидрофурфуриловый спирт, диацетоновый спирт, крезол и бензиловый спирт. Жидкие разбавители также включают

сложные эфиры глицерина и насыщенных и ненасыщенных жирных кислот (как правило, C_6-C_{22}), такие как масла семян растений и плодов (например, масла маслины, клещевины, семян льна, кунжута, кукурузы (маиса), арахиса, подсолнечника, виноградных косточек, сафлора, семян хлопчатника, соевых бобов, семян рапса, кокосового ореха и ядер кокосового ореха), жиры животного происхождения (например, говяжье сало, свиное сало, топленое свиное сало, жир печени трески, рыбий жир) и их смеси. Жидкие разбавители также включают алкилированные жирные кислоты (например, метилированные, этилированные, бутилированные), где жирные кислоты можно получать путем гидролиза сложных эфиров глицерина из источников растительного и животного происхождения и можно очищать путем перегонки. Типичные жидкие разбавители описаны в Marsden, Solvents Guide, 2nd Ed., Interscience, New York, 1950.

Твердые и жидкие композиции в соответствии с настоящим изобретением часто включают одно или несколько поверхностно-активных веществ. При добавлении к жидкости поверхностно-активные вещества (также известные как "поверхностно-активные средства"), как правило, модифицируют, чаще всего уменьшают, поверхностное натяжение жидкости. В зависимости от природы гидрофильной и липофильной групп в молекуле поверхностно-активного вещества поверхностно-активные вещества можно применять в качестве смачивающих средств, диспергирующих средств, эмульгаторов или пеногасителей.

Поверхностно-активные вещества могут быть классифицированы как неионогенные, анионные или катионные. Неионогенные поверхностно-активные вещества, пригодные для композиций по настоящему изобретению, включают без ограничения алкоксилаты спиртов, такие как алкоксилаты спиртов на основе природных и синтетических спиртов (которые могут быть разветвленными или линейными) и полученные из спиртов и этиленоксида, пропиленоксида, бутиленоксида или их смесей; этоксилаты аминов, алканоламиды и этоксилированные алканоламиды; алкоксилированные триглицериды, такие как этоксилированные соевое, касторовое и рапсовое масла; алкоксилаты алкилфенолов, такие как этоксилаты октилфенола, этоксилаты нонилфенола, этоксилаты динонилфенола и этоксилаты додецилфенола (полученные из фенолов и этиленоксида, пропиленоксида, бутиленоксида или их смесей); блок-сополимеры, полученные из этиленоксида или пропиленоксида, и блок-сополимеры обратного типа, в которых концевые блоки получены из пропиленоксида; этоксилированные жирные кислоты; этоксилированные сложные эфиры жирных кислот и масел; этоксилированные метиловые сложные эфиры; этоксилированные тристирилфенолы (в том числе полученные из этиленоксида, пропиленоксида, бутиленоксида или их смесей); сложные эфиры жирных кислот, сложные эфиры глицерина, производные на основе ланолина, полиэтоксилированные сложные эфиры, такие как полиэтоксилированные сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, полиэтоксилированные сложные эфиры сорбита и жирных кислот и полиэтоксилированные сложные эфиры глицерина и жирных кислот; другие производные сорбитана, такие как сложные эфиры сорбитана; полимерные поверхностно-активные вещества, такие как статистические сополимеры, блок-сополимеры, алкидные ПЭГ (полиэтиленгликолевые) смолы, привитые или гребнеобразные полимеры и звездообразные полимеры; полиэтиленгликоли (ПЭГ); сложные эфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот; поверхностно-активные вещества на основе кремнийорганических соединений и производные сахаров, такие как сложные эфиры сахарозы, алкилполигликозиды и алкилполисахариды.

Пригодные анионные поверхностно-активные вещества включают без ограничения алкиларилсульфоновые кислоты и их соли; карбоксилированные этоксилаты спиртов или алкилфенолов; дифенилсульфонатные производные; лигнин и производные лигнина, такие как лигносульфонаты; малеиновую или янтарную кислоты или их ангидриды; олефинсульфонаты; сложные эфиры фосфорной кислоты, такие как сложные эфиры фосфорной кислоты и алкоксилатов спиртов, сложные эфиры фосфорной кислоты и этоксилатов стирилфенола; поверхностно-активные вещества на основе белков; производные саркозина; сульфат простого эфира стирилфенола; сульфаты и сульфонаты масел и жирных кислот; сульфаты и сульфонаты этоксилированных алкилфенолов; сульфаты спиртов; сульфаты этоксилированных спиртов; сульфонаты аминов и амидов, такие как N,N-алкилтаураты; сульфонаты бензола, кумола, толуола, ксилола и додецил- и тридецилбензолов; сульфонаты конденсированных нафталинов; сульфонаты нафталина и алкилнафталина; сульфонаты фракционированных нефтепродуктов; сульфосукцинаматы и сульфосукцинаты и их производные, такие как диалкилсульфосукцинатные соли.

Пригодные катионные поверхностно-активные вещества включают без ограничения амиды и этоксилированные амиды; амины, такие как N-алкилпропандиамины, трипропилен-триамины, и этоксилированные амины, этоксилированные диамины и пропоксилированные амины (полученные из аминов и этиленоксида, пропиленоксида, бутиленоксида или их смесей); соли аминов, такие как аминокетаты и соли диаминов; четвертичные соли аммония, такие как простые четвертичные соли, этоксилированные четвертичные соли и дичетвертичные соли; и аминоксиды, такие как алкилдиметиламиноксиды и бис-(2-гидроксиэтил)алкиламиноксиды.

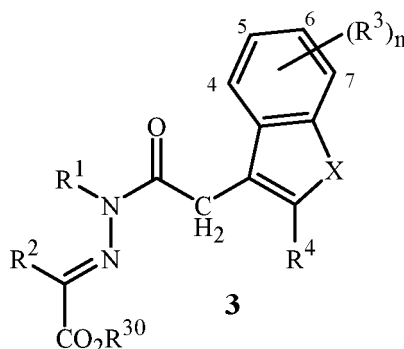
Поскольку соединения по настоящему изобретению характеризуются как предвсходовой, так и послевсходовой гербицидной активностью, для контроля нежелательной растительности путем уничтожения или повреждения растительности или уменьшения ее роста соединения можно подходящим образом наносить с помощью ряда способов, включающих приведение в контакт гербицидно эффективного количества соединения по настоящему изобретению или композиции, содержащей указанное соединение и по

меньшей мере одно из поверхностно-активного вещества, твердого разбавителя или жидкого разбавителя, на листву или другую часть нежелательной растительности или вносить в среду, окружающую нежелательную растительность, такую как почва или вода, в которой растет нежелательная растительность или которая окружает семена нежелательного растения или другую его часть для вегетативного размножения.

Гербицидно эффективное количество соединений по настоящему изобретению определяется рядом факторов. Эти факторы включают: выбранный состав, способ внесения, количество и тип присутствующей растительности, условия роста и т.д. В целом, гербицидно эффективное количество соединений по настоящему изобретению составляет приблизительно 0,001-20 кг/га с предпочтительным диапазоном приблизительно 0,004-1 кг/га. Специалист в данной области может легко определить гербицидно эффективное количество, необходимое для желаемого уровня контроля сорняков.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из соединений формулы 3, их N-оксидов и солей,



где

R¹ представляет собой H, C₁-C₇ алкил, C₃-C₈ алкилкарбонилалкил, C₃-C₈ алкоксикарбонилалкил, C₂-C₇ алкоксиалкил, бензил или фенил;

R² представляет собой H, галоген, -CN, C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ галогеналкил, C₁-C₇ алкокси или фенил, необязательно замещенный галогеном, C₁-C₄ алкилом или C₁-C₄ галогеналкилом;

X представляет собой O, S или NR⁵; или

X представляет собой -C(R⁶)=C(R⁷)-, где атом углерода, связанный с R⁶, также связан с атомом углерода, связанным с R⁴, и атом углерода, связанный с R⁷, также связан с фрагментом фенильного кольца в формуле 3;

каждый R³ независимо представляет собой галоген, -CN, нитро, C₁-C₅ алкил, C₂-C₅ алкинил, C₃-C₅ циклоалкил, C₁-C₅ галогеналкил, C₁-C₅ алкокси, C₁-C₅ галогеналкокси;

R⁴, R⁶ и R⁷ независимо представляют собой H, галоген, нитро, C₁-C₅ алкил, C₁-C₅ галогеналкил, C₁-C₅ алкокси;

R⁵ представляет собой C₁-C₃ алкил;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

R³⁰ представляет собой метил или этил.

2. Соединение по п.1, где

X представляет собой O, S, -CH=CH-, -C(CH₃)=CH-, -CH=CF-, -CH=CCl- или -CH=C(CH₃)-;

каждый R³ независимо представляет собой галоген, -CN, C₁-C₃ алкил, C₂-C₄ алкинил, C₃-C₄ циклоалкил C₁-C₅ галогеналкил, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₂ галогеналкокси;

R⁴ представляет собой галоген, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ галогеналкил, C₁-C₃ алкокси; и

n равняется 0, 1, 2 или 3.

3. Соединение по п.2, где

X представляет собой -CH=CH-, -C(CH₃)=CH-, -CH=CF-, -CH=CCl- или -CH=C(CH₃)-;

R¹ представляет собой H, C₁-C₇ алкил, C₃-C₈ алкоксикарбонилалкил или бензил;

каждый R³ независимо представляет собой галоген, -CN, C₁-C₂ алкил, -C≡CH, циклопропил, C₁-C₂ галогеналкил или C₁-C₂ алкокси;

R⁴ представляет собой галоген, C₁-C₂ алкил, C₁-C₂ галогеналкил или C₁-C₂ алкокси.

4. Соединение по п.1, где

X представляет собой -CH=CH-, -CH=CF-, -CH=CCl- или -CH=C(CH₃)-;

R¹ представляет собой метил, этил, n-пропил или 2-метоксиэтил;

R² представляет собой H, метил, этил, n-пропил, CF₃ или метокси;

каждый R³ независимо представляет собой галоген, -CN, метил, этил, -C≡CH, циклопропил, CF₃, метокси или этокси;

R⁴ представляет собой галоген, метил, этил, CF₃, метокси или этокси;

n равняется 1 или 2; и

R³⁰ представляет собой метил или этил.

5. Соединение формулы 3, представленной в п.1, где

R³⁰ представляет собой Me;

X представляет собой -CH=CH-,

R¹ представляет собой Me, и

R² представляет собой Me

(R ³) _n	R ⁴	(R ³) _n	R ⁴	(R ³) _n	R ⁴
–	H	–	Me	–	Et
5-Me	H	5-Me	Me	5-Me	Et
4, 6-ди-Me	H	4, 6-ди-Me	Me	4, 6-ди-Me	Et
5, 7-ди-Me	H	5, 7-ди-Me	Me	5, 7-ди-Me	Et

X представляет собой -CH=CH-,

R¹ представляет собой Me, и

R² представляет собой Et

(R ³) _n	R ⁴	(R ³) _n	R ⁴	(R ³) _n	R ⁴
–	H	–	Me	–	Et
5-Me	H	5-Me	Me	5-Me	Et
4, 6-ди-Me	H	4, 6-ди-Me	Me	4, 6-ди-Me	Et
5, 7-ди-Me	H	5, 7-ди-Me	Me	5, 7-ди-Me	Et

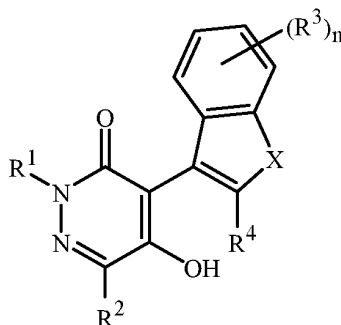
6. Соединение формулы 3 по п.1, выбранное из:

метил-2-[2-[2-(2,5-диметилбензо[b]тиен-3-ил)ацетил]-2-метилгидразинилиден]пропаноата;

метил-2-[2-[2-(2,5-диметил-3-бензофуранил)ацетил]-2-метилгидразинилиден]пропаноата; и

2-(2-метокси-1-метил-2-оксоэтилиден)-1-метилгидразид 2,5,7-триметил-3-бензофурануксусной кислоты.

7. Способ получения соединения формулы 1b



1b

где

R¹ представляет собой H, C₁-C₇ алкил, C₃-C₈ алкилкарбонилалкил, C₃-C₈ алкоксикарбонилалкил, C₂-C₇ алкоксиалкил, бензил или фенил;

R² представляет собой H, галоген, -CN, C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ галогеналкил, C₁-C₇ алкокси или фенил, необязательно замещенный галогеном, C₁-C₄ алкилом или C₁-C₄ галогеналкилом;

X представляет собой O, S или NR⁵; или

X представляет собой -C(R⁶)=C(R⁷)-, где атом углерода, связанный с R⁶, также связан с атомом углерода, связанным с R⁴, и

атом углерода, связанный с R⁷, также связан с фрагментом фенильного кольца в формуле 1b;

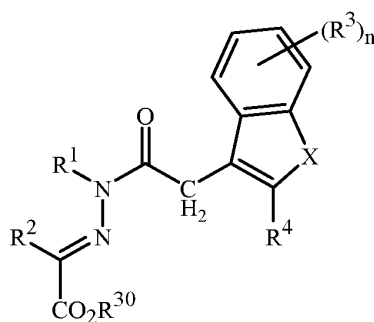
каждый R³ независимо представляет собой галоген, -CN, нитро, C₁-C₅ алкил, C₂-C₅ алкинил, C₃-C₅ циклоалкил, C₁-C₅ галогеналкил, C₁-C₅ алкокси, C₁-C₅ галогеналкокси;

R⁴, R⁶ и R⁷ независимо представляют собой H, галоген, нитро, C₁-C₅ алкил, C₁-C₅ галогеналкил, C₁-C₅ алкокси;

R⁵ представляет собой C₁-C₃ алкил; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4,

включающий циклизацию соединения формулы 3 в присутствии растворителя и основания



3

где

R^1 представляет собой H, C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_8 алкилкарбонилалкил, C_3 - C_8 алкоксикарбонилалкил, C_2 - C_7 алкоксиалкил, бензил или фенил;

R^2 представляет собой H, галоген, -CN, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 галогеналкил, C_1 - C_7 алкокси или фенил, необязательно замещенный галогеном, C_1 - C_4 алкилом или C_1 - C_4 галогеналкилом;

X представляет собой O, S или NR^5 ; или

X представляет собой $-C(R^6)=C(R^7)-$, где атом углерода, связанный с R^6 , также связан с атомом углерода, связанным с R^4 , и атом углерода, связанный с R^7 , также связан с фрагментом фенильного кольца в формуле 3;

каждый R^3 независимо представляет собой галоген, -CN, нитро, C_1 - C_5 алкил, C_2 - C_5 алкинил, C_3 - C_5 циклоалкил, C_1 - C_5 галогеналкил, C_1 - C_5 алкокси, C_1 - C_5 галогеналкокси;

R^4 , R^6 и R^7 независимо представляют собой H, галоген, нитро, C_1 - C_5 алкил, C_1 - C_5 галогеналкил, C_1 - C_5 алкокси;

R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкил;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

R^{30} представляет собой метил или этил.

8. Способ получения соединения 1b по п.7, где в формуле 1b

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой метил или этил;

X представляет собой $-C(R^6)=C(R^7)-$;

каждый R^3 независимо представляет собой F, Cl, Br, метил, этил или метокси;

R^4 представляет собой галоген, -CN, метил, этил, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, циклопропил, CF_3 , метокси или этокси;

R^6 и R^7 представляют собой H или галоген; и

n равняется 0, 1 или 2,

включающий циклизацию соединения формулы 3 в присутствии растворителя и основания,

где в формуле 3

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой метил или этил;

X представляет собой $-C(R^6)=C(R^7)-$;

каждый R^3 независимо представляет собой F, Cl, Br, метил, этил или метокси;

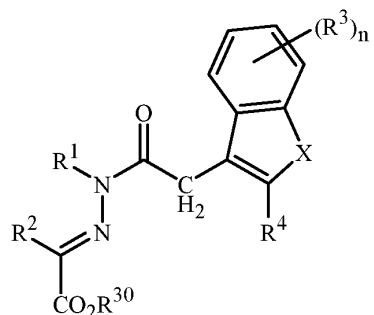
R^4 представляет собой галоген, метил, этил, CF_3 , метокси или этокси;

R^6 и R^7 представляют собой H или галоген;

n равняется 0, 1 или 2; и

R^{30} представляет собой метил или этил.

9. Способ получения соединения формулы 3



3

где

R^1 представляет собой H, C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_8 алкилкарбонилалкил, C_3 - C_8 алкоксикарбонилалкил, C_2 - C_7 алкоксиалкил, бензил или фенил;

R^2 представляет собой H, галоген, -CN, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 галогеналкил, C_1 - C_7 алкокси или фенил, необязательно замещенный галогеном, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеналкил;

X представляет собой O, S или NR^5 ; или

X представляет собой $-C(R^6)=C(R^7)-$, где атом углерода, связанный с R^6 , также связан с атомом углерода, связанным с R^4 , и атом углерода, связанный с R^7 , также связан с фрагментом фенильного кольца в формуле 3;

каждый R^3 независимо представляет собой галоген, -CN, нитро, C_1 - C_5 алкил, C_2 - C_5 алкинил, C_3 - C_5 циклоалкил, C_1 - C_5 галогеналкил, C_1 - C_5 алкокси, C_1 - C_5 галогеналкокси;

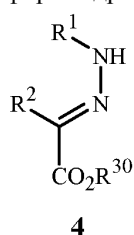
R^4 , R^6 и R^7 независимо представляют собой H, галоген, нитро, C_1 - C_5 алкил, C_1 - C_5 галогеналкил, C_1 - C_5 алкокси;

R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкил;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

R^{30} представляет собой метил или этил;

включающий взаимодействие сложного эфира гидразина формулы 4



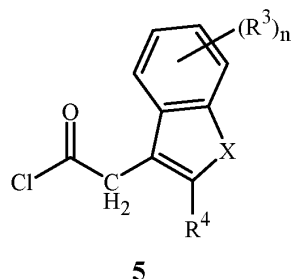
где

R^1 представляет собой H, C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_8 алкилкарбонилалкил, C_3 - C_8 алкоксикарбонилалкил, C_2 - C_7 алкоксиалкил, бензил или фенил;

R^2 представляет собой H, галоген, -CN, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 галогеналкил, C_1 - C_7 алкокси; и

R^{30} представляет собой метил или этил;

с гидрохлоридом формулы 5



где

X представляет собой O, S или NR^5 ; или

X представляет собой $-C(R^6)=C(R^7)-$, где атом углерода, связанный с R^6 , также связан с атомом углерода, связанным с R^4 , и атом углерода, связанный с R^7 , также связан с фрагментом фенильного кольца в формуле 5;

каждый R^3 независимо представляет собой галоген, -CN, нитро, C_1 - C_5 алкил, C_2 - C_5 алкинил, C_3 - C_5 циклоалкил, C_1 - C_5 галогеналкил, C_1 - C_5 алкокси, C_1 - C_5 галогеналкокси;

R^4 , R^6 и R^7 независимо представляют собой H, галоген, нитро, C_1 - C_5 алкил, C_1 - C_5 галогеналкил, C_1 - C_5 алкокси;

R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкил; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4,

в присутствии растворителя и основания.

10. Способ получения соединения формулы 3 по п.9, где в формуле 3

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой метил или этил;

X представляет собой $-C(R^6)=C(R^7)-$;

каждый R^3 независимо представляет собой F, Cl, Br, метил, этил или метокси;

R^4 представляет собой галоген, метил, этил, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, циклопропил, CF_3 , метокси или этокси;

R^6 и R^7 представляют собой H или галоген;

n равняется 0, 1 или 2; и

R^{30} представляет собой метил или этил,
 включающий взаимодействие сложного эфира гидразина формулы 4, где в формуле 4
 R^1 представляет собой метил или этил;
 R^2 представляет собой метил или этил; и
 R^{30} представляет собой метил или этил,
 с гидрохлоридом формулы 5, где
 X представляет собой $-C(R^6)=C(R^7)-$;
 каждый R^3 независимо представляет собой F, Cl, Br, метил, этил или метокси;
 R^4 представляет собой галоген, метил, этил, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, циклопропил, CF_3 , метокси или этокси;
 R^6 и R^7 представляют собой H или галоген; и
 n равняется 0, 1 или 2
 в присутствии растворителя и основания.

