

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192220** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.20

(22) Дата подачи заявки
2020.01.30

(51) Int. Cl. *A01N 43/58* (2006.01)
A01N 43/60 (2006.01)
A01N 47/40 (2006.01)
A01N 47/36 (2006.01)
A01N 43/50 (2006.01)
A01P 13/00 (2006.01)

(54) ГЕРБИЦИДНЫЕ КОМПОЗИЦИИ

(31) **201911006082**

(32) **2019.02.15**

(33) **IN**

(86) **PCT/EP2020/052292**

(87) **WO 2020/164920 2020.08.20**

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

(72) Изобретатель:

**Уиллетс Найджел Джеймс, Холл
Гэвин Джон, Томсон Ниалл Рей
(GB), Фелльман Юлия (CH),
Бюрффель Рэймонд Джозеф
(US), Соनावане Равиндра, Пхадте
Мангала, Кандукури Сандип Редди
(IN), Армстронг Сара, Ын Шон,
Макгранahan Андреа, Скатт Джеймс
Николас, Мурхаус Шан (GB)**

(74) Представитель:

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

(57) Изобретение относится к новым гербицидным комбинациям и к их применению в осуществлении контроля растений или подавлении роста растений. В частности, гербицидные комбинации по настоящему изобретению содержат по меньшей мере одно производное пиридазина, определенное в данном документе, в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным гербицидом, который представляет собой ингибитор ацетолактатсинтазы (ALS).

A1

202192220

202192220

A1

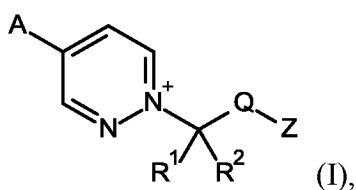
ГЕРБИЦИДНЫЕ КОМПОЗИЦИИ

5 Настоящее изобретение относится к новым гербицидным комбинациям и к их применению в осуществлении контроля растений или подавлении роста растений. В частности, гербицидные комбинации по настоящему изобретению содержат по меньшей мере одно производное пиридазина, определенное в данном документе, в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным гербицидом, который
10 представляет собой ингибитор ацетолактатсинтазы (ALS).

Гербицидные производные пиридазина описаны в также находящейся на рассмотрении в соответствии с РСТ РСТ/EP2018/072280.

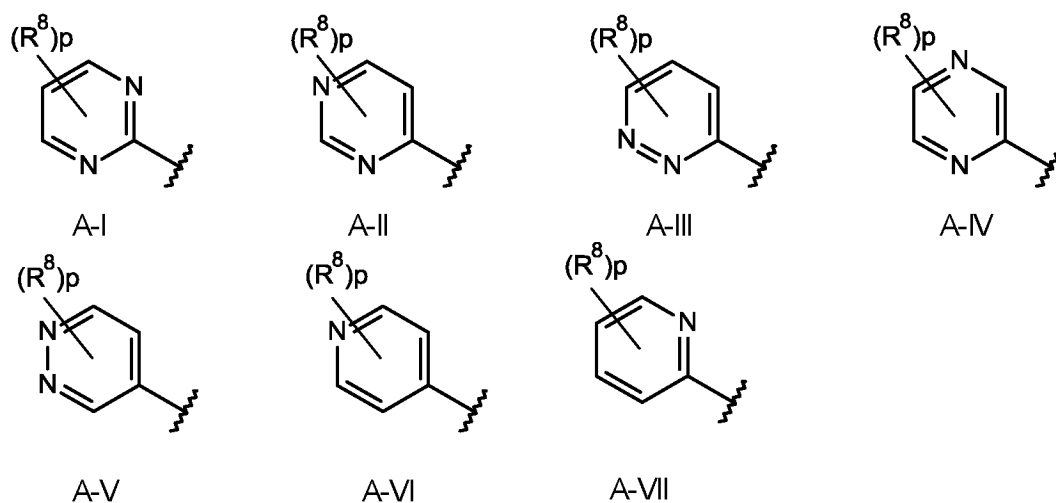
Целью настоящего изобретения является обеспечение гербицидных смесей, которые являются высокоэффективными в отношении различных видов сорняков (в частности, при низкой дозе), и оно основано на обнаружении того, что соединения на
15 основе пиридазина формулы (I), определенные в данном документе, в комбинации гербицидами, которые представляют собой ингибиторы ALS, являются особенно эффективными для достижения такого контроля сорняков.

Таким образом, в первом аспекте настоящего изобретения предусматривается
20 композиция, содержащая в качестве компонента (A) соединение формулы (I) или его агрохимически приемлемую соль или цвиттер-ионные формы,



где:

A представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из:



где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I), p равняется 0, 1 или 2, и каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из NH_2 , метила и метокси;

каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой водород или метил; Q представляет собой $(CR^{1a}R^{2b})_m$; m равняется 0, 1 или 2; каждый из R^{1a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксигруппы, метила и NH_2 ; Z представляет собой $-S(O)_2OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$ и $-C(O)NHCN$; R^{10} представляет собой водород, метил, бензил или фенил; и R^{12} представляет собой метил, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$ или $-NHCH_3$;

и в качестве компонента (B) по меньшей мере один гербицид или его агрономически приемлемую соль, который представляет собой ингибитор ацетолактатсинтазы.

Во втором аспекте в настоящем изобретении предусматривается применение композиции по настоящему изобретению в качестве гербицида.

В третьем аспекте в настоящем изобретении предусматриваются способы (i) подавления роста растения и (ii) осуществления контроля растений, при этом указанные способы предусматривают применение в отношении растений или места их произрастания гербицидно эффективного количества композиции по настоящему изобретению.

В четвертом аспекте в настоящем изобретении предусматриваются способы (i) подавления роста растения и (ii) осуществления контроля растений, при этом указанные способы предусматривают применение в отношении растений или места их произрастания: (A): соединения формулы (I), определенного в данном документе, и (B)

гербицида, который представляет собой ингибитор ALS, определенного в данном документе.

В пятом аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ осуществления контроля травянистых растений и/или сорняков в сельскохозяйственных культурах полезных растений, который предусматривает применение в отношении полезных растений, или места их произрастания, или площади для их культивирования гербицидно эффективного количества композиции по настоящему изобретению.

В случае комбинирования активных ингредиентов расчетная активность (E) для любой данной комбинации активных ингредиентов соответствует так называемой формуле Колби и может быть рассчитана следующим образом (Colby, S.R., Calculating synergistic and antagonistic responses of herbicide combination, Weeds, Vol. 15, страницы 20-22; 1967):

ppm = миллиграмм активного ингредиента (а. и.) на литр;

X = эффективность, выраженная в %, первого активного ингредиента при применении p ppm активного ингредиента;

Y = эффективность, выраженная в %, второго активного ингредиента при применении q ppm активного ингредиента.

В соответствии с формулой Колби, расчетная эффективность активных ингредиентов A + B при применении p + q ppm активного ингредиента представлена следующей формулой:

$$E = X + Y - \frac{X \cdot Y}{100}$$

Если фактически наблюдаемая эффективность (O) больше, чем расчетная эффективность E, то эффективность комбинации является супераддитивной, т. е. наблюдается синергический эффект. В математическом выражении синергизм соответствует положительному значению разности (O-E). В случае только дополнительного сложения показателей активности (расчетная активность) указанная разность (O-E) равняется нулю. Отрицательное значение указанной разности (O-E) свидетельствует о потере активности по сравнению с расчетной активностью.

Соединения формулы (I) представляют собой эффективные гербицидные соединения, показанные в данном документе, и гербицидная активность гербицидов компонента В является общеизвестной в данной области техники.

Соответственно, в комбинации по настоящему изобретению используется
5 преимущество любой аддитивной гербицидной активности, и определенные варианты осуществления могут даже демонстрировать синергический эффект. Синергический эффект наблюдается всякий раз, когда эффективность комбинации активных ингредиентов выше, чем суммарная эффективность отдельных компонентов.

Комбинации по настоящему изобретению могут также предусматривать
10 расширенный спектр активности по сравнению с активностью, полученной за счет каждого отдельного компонента, и/или обеспечивать применение меньшего количества отдельных компонентов при применении в комбинации по сравнению с применением отдельно для достижения эффективной гербицидной активности.

Кроме того, также возможно, что композиция по настоящему изобретению может
15 характеризоваться повышенной выносливостью сельскохозяйственных культур по сравнению с эффектом соединения А отдельно. Это наблюдается всякий раз, когда действие комбинации активных ингредиентов наносит меньше вреда полезной сельскохозяйственной культуре, чем действие одного из активных ингредиентов отдельно.

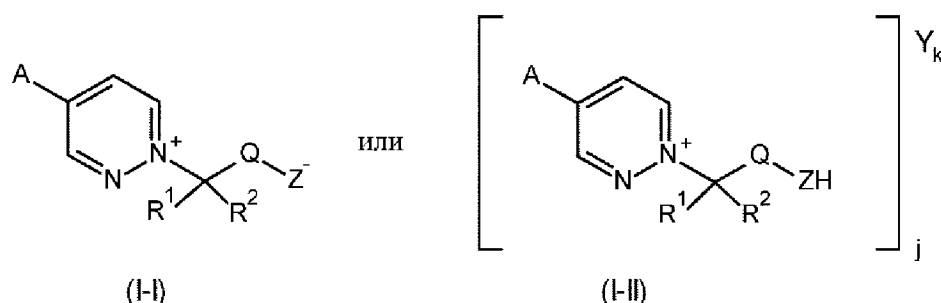
20 Как указано выше, композиции по настоящему изобретению содержат в качестве компонента (А) соединение формулы (I), определенное в данном документе. Больше подробностей относительно соединений формулы (I) представлено ниже.

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

Настоящее изобретение включает все такие возможные изомерные формы соединения формулы (I) и их смеси.

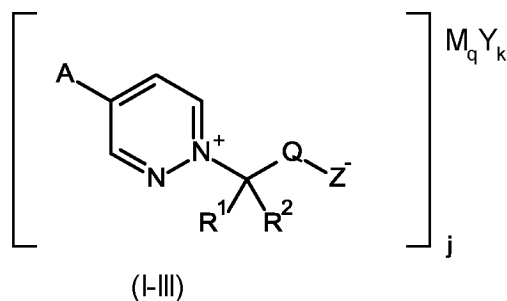
Соединения формулы (I) будут, как правило, представлены в форме агрономически приемлемой соли, цвиттер-иона или агрономически приемлемой соли цвиттер-иона. Настоящее изобретение охватывает все такие агрономически приемлемые соли, цвиттер-ионы и их смеси во всех пропорциях.

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



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

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



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

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

5 В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение формулы (I-II), где k равняется 1 или 2, j равняется 1, и Y выбран из группы, состоящей из галогена, трифторацетата и пентафторпропионата. В данном варианте осуществления атом азота в кольце A может быть протонированным, или атом азота, содержащийся в Q, может быть протонированным (например, см. 10 соединение 1.030 или 1.035 в таблице A). Предпочтительно в соединении формулы (I-II) k равняется 1 или 2, j равняется 1, и Y представляет собой хлорид, где атом азота в кольце A является протонированным.

Подходящие агрономически приемлемые соли для компонента (A), то есть соединения формулы (I-II) или (I-III), применяемые в настоящем изобретении и 15 представленные анионом Y, включают без ограничения хлорид, бромид, йодид, фторид, 2-нафталинсульфонат, ацетат, адипат, метоксид, этоксид, пропоксид, бутоксид, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, бутилсульфат, бутилсульфонат, бутират, камфорат, камсилат, капрат, капроат, каприлат, карбонат, цитрат, дифосфат, эдетат, эдисилат, энантат, этандисульфонат, этансульфонат, 20 этилсульфат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкоронат, глутамат, глицерофосфат, гептадеканоат, гексадеканоат, гидросульфат, гидроксид, гидроксинафтоат, изетионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метандисульфонат, метилсульфат, мукат, мирилат, напсилат, нитрат, нонадеканоат, октадеканоат, оксалат, пеларгонат, пентадеканоат, пентафторпропионат, 25 перхлорат, фосфат, пропионат, пропилсульфат, пропилсульфонат, сукцинат, сульфат, тартрат, тозилат, тридецилат, трифлат, трифторацетат, ундецилинат и валерат.

Подходящие катионы, обозначенные M в соединении формулы (I-III), включают без ограничения металлы, сопряженные с аминами кислоты и органические катионы. Примеры подходящих металлов включают алюминий, кальций, цезий, медь, литий, 30 магний, марганец, калий, натрий, железо и цинк. Примеры подходящих аминов включают аллиламин, аммиак, амиламин, аргинин, бенетамин, бензатин, бутенил-2-амин, бутиламин, бутилэтанолламин, циклогексиламин, дециламин, диамиламин, дибутиламин, диэтанолламин, диэтиламин, диэтилентриамин, дигептиламин, дигексиламин, диизоамиламин, диизопропиламин, диметиламин, диоктиламин,

дипропаноламин, дипропаргиламин, дипропиламин, додециламин, этаноламин, этиламин, этилбутиламин, этилендиамин, этилгептиламин, этилоктиламин, этилпропаноламин, гептадециламин, гептиламин, гексадециламин, гексенил-2-амин, гексиламин, гексилгептиламин, гексилоктиламин, гистидин, индолин, изоамиламин,

 5 изобутаноламин, изобутиламин, изопропаноламин, изопропиламин, лизин, меглюмин, метоксиэтиламин, метиламин, метилбутиламин, метилэтиламин, метилгексиламин, метилизопропиламин, метилнониламин, метилоктадециламин, метилпентадециламин, морфолин, N,N-диэтилэтанолламин, N-метилпиперазин, нониламин, октадециламин, октиламин, олеиламин, пентадециламин, пентенил-2-амин, феноксидэтиламин, пиколин,

 10 пиперазин, пиперидин, пропаноламин, пропиламин, пропилендиамин, пиридин, пирролидин, втор-бутиламин, стеариламин, талловый амин, тетрадециламин, трибутиламин, тридециламин, триметиламин, тригептиламин, тригексиламин, триизобутиламин, триизодециламин, триизопропиламин, триметиламин, трипентиламин, трипропиламин, трис(гидроксиметил)аминометан и ундециламин.

 15 Примеры подходящих органических катионов включают бензилтрибутиламмоний, бензилтриметиламмоний, бензилтрифенилфосфоний, холин, тетрабутиламмоний, тетрабутилфосфоний, тетраэтиламмоний, тетраэтилфосфоний, тетраметиламмоний, тетраметилфосфоний,

 тетрапропиламмоний, тетрапропилфосфоний, трибутилсульфоний, трибутилсульфоксоний, триэтилсульфоний,

 20 триэтилсульфоксоний, триметилсульфоний, триметилсульфоксоний, трипропилсульфоний и трипропилсульфоксоний.

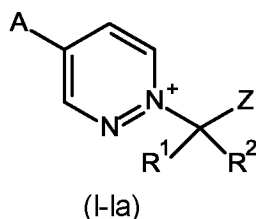
Предпочтительные соединения формулы (I), где Z предусматривает кислотный протон, могут быть представлены в виде либо формулы (I-I), либо (I-II). В случае соединений формулы (I-II) выделяют соли, в которых Y представляет собой хлорид,

 25 бромид, йодид, гидроксид, бикарбонат, ацетат, пентафторпропионат, трифлат, трифторацетат, метилсульфат, тозилат и нитрат, где j и k равняются 1. Предпочтительно Y представляет собой хлорид, бромид, йодид, гидроксид, бикарбонат, ацетат, трифторацетат, метилсульфат, тозилат и нитрат, где j и k равняются 1. В случае соединений формулы (I-II) выделяют также соли, в которых Y представляет собой

 30 карбонат и сульфат, где j равняется 2, и k равняется 1, и в которых Y представляет собой фосфат, где j равняется 3, и k равняется 1.

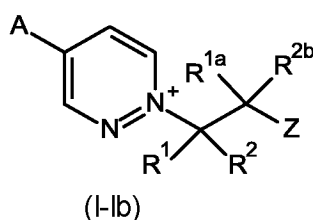
В соответствующем случае соединения формулы (I) также могут быть представлены в форме (и/или применяться в виде) N-оксида.

Соединения формулы (I), где m равняется 0, могут быть представлены соединением формулы (I-Ia), показанной ниже:



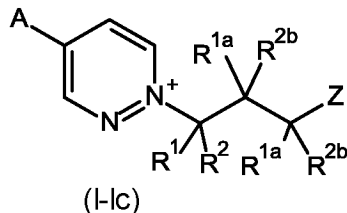
где R^1 , R^2 , A и Z определены для соединений формулы (I).

5 Соединения формулы (I), где m равняется 1, могут быть представлены соединением формулы (I-Ib), показанной ниже:



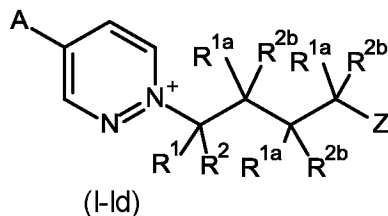
где R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2b} , A и Z определены для соединений формулы (I).

10 Соединения формулы (I), где m равняется 2, могут быть представлены соединением формулы (I-Ic), показанной ниже:



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

Соединения формулы (I), где m равняется 3, могут быть представлены соединением формулы (I-Id), показанной ниже:



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

Предпочтительные значения A, R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2b} , R^8 , R^{10} , R^{12} , Q, Z, m и p изложены ниже, и соединение формулы (I) в соответствии с применением в настоящем изобретении может содержать любую комбинацию указанных значений, если явно не
20 указано иное. Специалисту в данной области техники будет понятно, что значения для

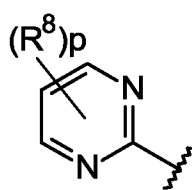
любой указанной группы вариантов осуществления можно комбинировать со значениями для любой другой группы вариантов осуществления, если такие комбинации не являются взаимно исключающими, и если явно не указано иное.

Что касается заместителей R^1 и R^2 , в соединениях формулы (I) можно обнаружить все из следующих комбинаций: R^1 представляет собой водород, и R^2 представляет собой водород, R^1 представляет собой метил, и R^2 представляет собой водород (или R^1 представляет собой водород, и R^2 представляет собой метил), R^1 представляет собой метил, и R^2 представляет собой метил. Однако чаще всего R^1 представляет собой водород, и R^2 представляет собой водород.

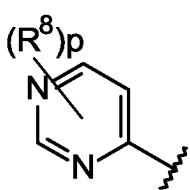
Как указано в данном документе, m представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2. Предпочтительно m равняется 1 или 2, и наиболее предпочтительно m равняется 1. Если m равняется 1, предпочтительно, чтобы каждый из R^{1a} и R^{2b} был независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксид и метила. В таких случаях, если m равняется 1, то особенно предпочтительно, чтобы по меньшей мере один из R^{1a} и R^{2b} представлял собой водород.

Если m равняется 2 или более, то предпочтительно, чтобы каждый из R^{1a} и R^{2b} , связанных с атомом углерода, смежным с фрагментом CR^1CR^2 , был независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксид и метила, и более предпочтительно, чтобы по меньшей мере один из указанных R^{1a} и R^{2b} представлял собой водород.

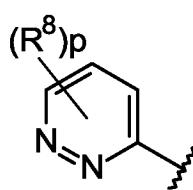
Как указано в данном документе, A представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из:



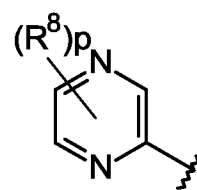
A-I



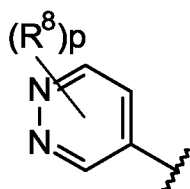
A-II



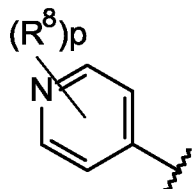
A-III



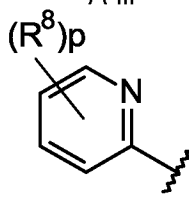
A-IV



A-V



A-VI



A-VII

где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I), p равняется 0, 1 или 2, и каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из NH_2 , метила и метокси.

Если p представляет собой целое число, равное 2, предпочтительно, чтобы каждый R^8 представлял собой метил. Однако предпочтительно p равняется 0 или 1.

В определенных вариантах осуществления A предпочтительно представляет собой A-I, A-II или A-III, и p предпочтительно равняется 0 или 1. В таких вариантах осуществления, если p равняется 0, то специалисту в данной области техники будет понятно, что в A может быть протонирован любой атом азота.

Предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из: $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OCH_2C_6H_5$, $-C(O)OC_6H_5$, $-C(O)NHS(O)_2N(CH_3)_2$. Более предпочтительно Z представляет собой $-C(O)OH$ или $-S(O)_2OH$.

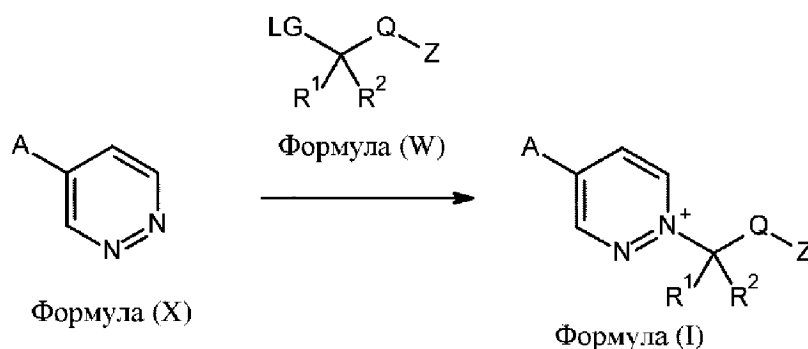
Конкретные соединения формулы (I) для применения в настоящем изобретении в качестве компонента (A) описаны ниже в примерах. Они включают соединения 1.001, 1.002, 1.003, 1.004, 1.005, 1.006, 1.007, 1.008, 1.009, 1.010, 1.011, 1.012, 1.013, 1.014, 1.015, 1.016, 1.017, 1.018, 1.019, 1.020, 1.021, 1.022, 1.023, 1.024, 1.025, 1.026, 1.027, 1.028, 1.029, 1.030, 1.031, 1.032, 1.033, 1.034, 1.035, 2.001, 2.002, 2.003, 2.004, 2.005, 2.006, 2.007, 2.008, 2.009, 2.010, и 2.011. В частности, предпочтительные соединения формулы (I) для применения в качестве компонента (A) в настоящем изобретении выбраны из 1.001, 1.002, 1.003, 1.004, 1.005, 1.006, 1.007, 1.008, 1.009, 1.010, 1.011, 1.012, 1.013, 1.014, 1.015, 1.016, 1.017, 1.018, 1.019, 1.020, 1.021, 1.022, 1.023, 1.024, 1.025, 1.026, 1.027, 1.028, 1.029, 1.030, 1.031, 1.032, 1.033, 1.034, и 1.035. Еще более предпочтительными являются соединения 1.001, 1.002, 1.003, 1.010, 1.011, 1.021, 1.022, 1.023, 1.027, 1.030, 1.031, 1.032, 1.034 и 1.035.

Соединения формулы (I) можно получать в соответствии со следующими схемами, в которых заместители A , R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2b} , R^8 , R^{10} , R^{12} , Q , Z , m и p имеют (если явно не указано иное) определения, описанные в данном документе выше.

Соединения формулы (I) можно получать путем алкилирования соединений формулы (X), где A определен для соединений формулы (I), с помощью подходящего алкилирующего средства формулы (W), где R^1 , R^2 , Q и Z определены для соединений формулы (I), и LG представляет собой подходящую уходящую группу, например, галогенид или псевдогалогенид, такой как трифлат, мезилат или тозилат, в подходящем растворителе при подходящей температуре, как описано на схеме реакции 1. Иллюстративные условия включают перемешивание соединения формулы (X) с алкилирующим средством формулы (W) в растворителе или смеси растворителей, таких как ацетон, дихлорметан, дихлорэтан, *N,N*-диметилформамид, ацетонитрил, 1,4-диоксан, вода, уксусная кислота или трифторуксусная кислота, при температуре от -

78°C и 150°C. Алкилирующее средство формулы (W) может включать без ограничения бромуксусную кислоту, метилбромацетат, 3-бромпропионовую кислоту, метил-3-бромпропионат, 2-бром-N-метоксиацетамид, 2-бромэтансульфонат натрия, 2,2-диметилпропил-2-(трифторметилсульфонилокси)этансульфонат, 2-бром-N-метансульфонилацетамид, 3-бром-N-метансульфонилпропанамид и диметоксифосфорилметилтрифторметансульфонат. Такие алкилирующие средства и родственные соединения либо являются известными из литературы, либо могут быть получены с помощью известных из литературы способов. Соединения формулы (I), которые могут быть описаны как сложные эфиры N-алкильных кислот, которые включают без ограничения сложные эфиры карбоновых кислот, фосфоновых кислот, фосфиновых кислот, сульфоновых кислот и сульфиновых кислот, можно затем частично или полностью гидролизовать путем обработки подходящим реагентом, например, водным раствором хлористоводородной кислоты или триметилсилилбромидом, в подходящем растворителе при подходящей температуре от 0°C до 100°C.

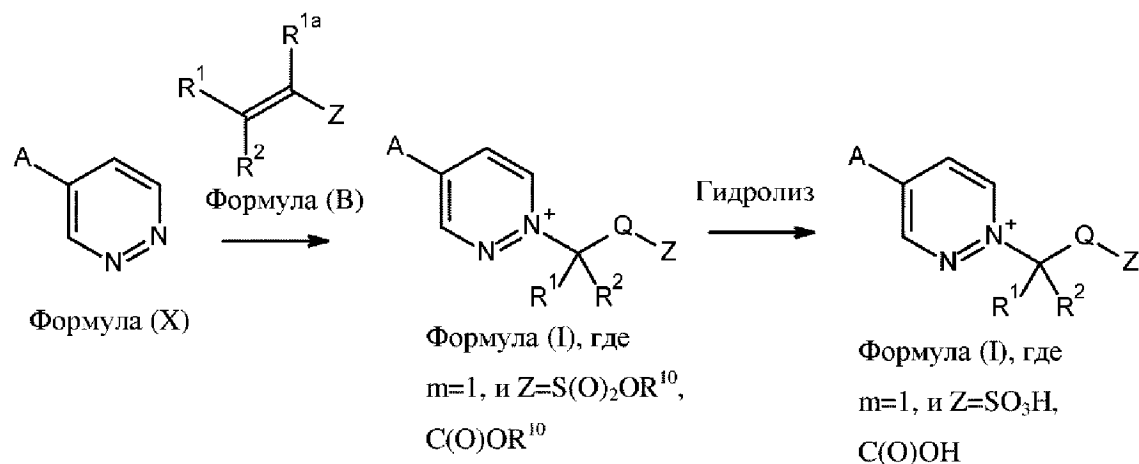
Схема реакции 1



Кроме того, соединения формулы (I) можно получать путем осуществления реакции соединений формулы (X), где A определен для соединений формулы (I), с соответствующим образом активированным электрофильным алкеном формулы (B), где Z представляет собой -S(O)₂OR¹⁰ или -C(O)OR¹⁰, и R¹, R², R^{1a} и R¹⁰ определены для соединений формулы (I), в подходящем растворителе при подходящей температуре. Соединения формулы (B) известны из литературы или могут быть получены посредством известных способов. Иллюстративные реагенты включают без ограничения акриловую кислоту, метакриловую кислоту, кротоновую кислоту, 3,3-диметилакриловую кислоту, метилакрилат, этенсульфоновую кислоту, изопропилэтиленсульфонат или 2,2-диметилпропилэтенсульфонат. Непосредственные продукты данных реакций, которые могут быть описаны как сложные эфиры N-

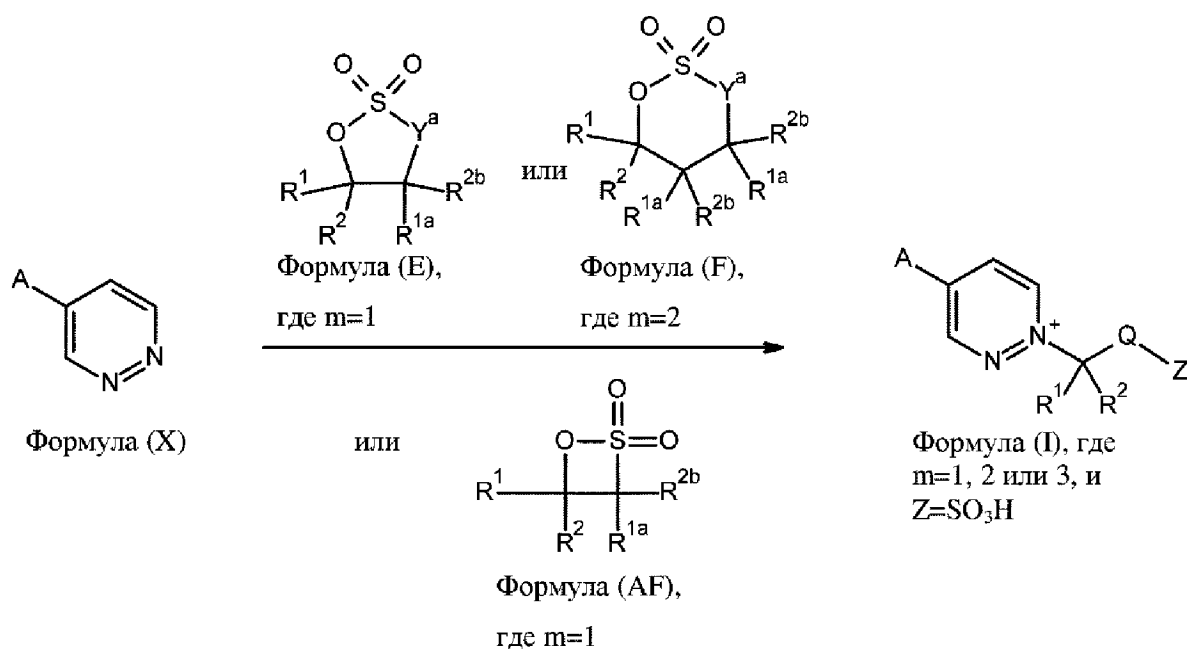
алкильных кислот, которые включают без ограничения сложные эфиры карбоновых кислот и сульфоновых кислот, можно затем частично или полностью гидролизовать путем обработки подходящим реагентом в подходящем растворителе при подходящей температуре, как описано на схеме реакции 2.

5 Схема реакции 2



В родственной реакции соединения формулы (I), где Q представляет собой $C(R^{1a}R^{2b})$, m равняется 1, 2 или 3, и Z представляет собой $-S(O)_2OH$, можно получать путем осуществления реакции соединений формулы (X), где A определен для соединений формулы (I), с циклическим алкилирующим средством формулы (E), (F) или (AF), где Y^a представляет собой $C(R^{1a}R^{2b})$, и R^1 , R^2 , R^{1a} и R^{2b} определены для соединений формулы (I), в подходящем растворителе при подходящей температуре, как описано на схеме реакции 3.

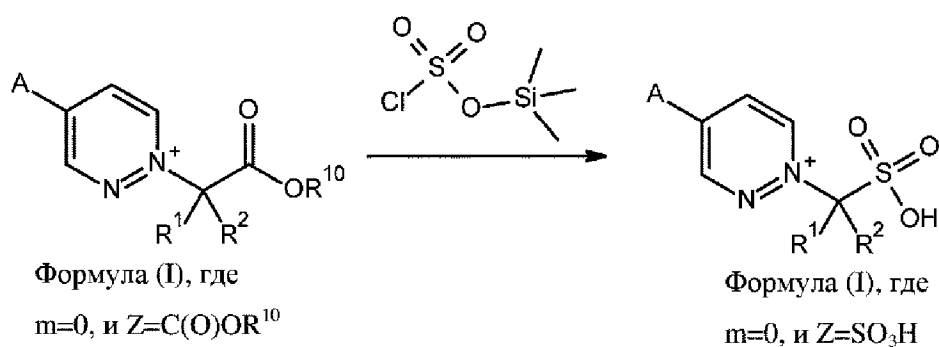
Схема реакции 3



Подходящие растворители и подходящие температуры описаны ранее. Алкилирующее средство формулы (E) или (F) может включать без ограничения 1,3-пропансульфон, 1,4-бутансульфон, этиленсульфат, 1,3-пропиленсульфат и 1,2,3-оксатиазолидин-2,2-диоксид. Такие алкилирующие средства и родственные соединения
 5 либо являются известными из литературы, либо могут быть получены с помощью известных из литературы способов.

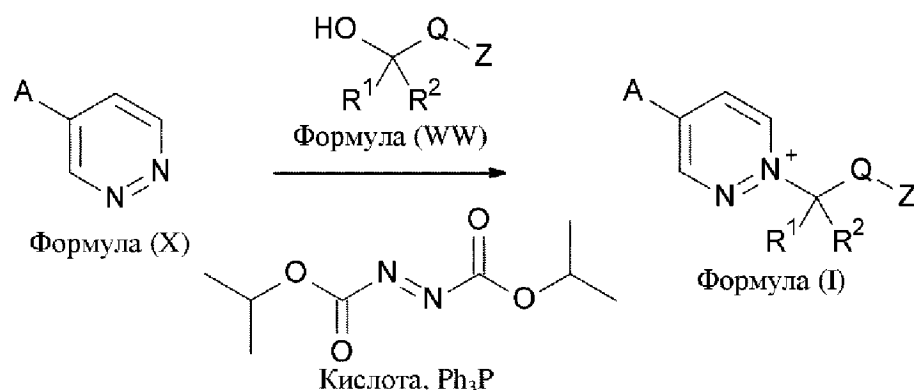
Соединение формулы (I), где m равняется 0, и Z представляет собой $-S(O)_2OH$, можно получать из соединения формулы (I), где m равняется 0, и Z представляет собой $C(O)OR^{10}$, путем обработки с помощью триметилсилилхлорсульфоната в подходящем
 10 растворителе при подходящей температуре, как описано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

Схема реакции 4



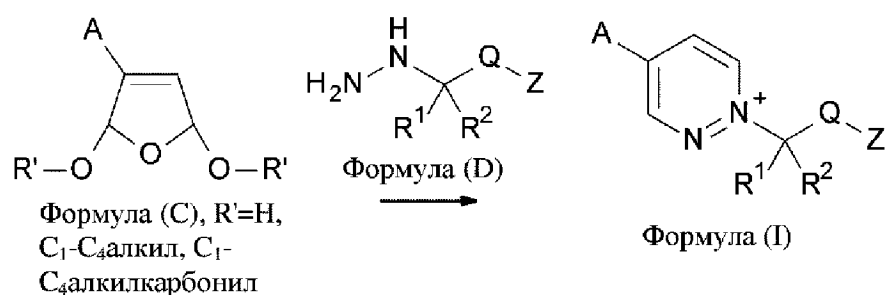
Кроме того, соединения формулы (I) можно получать путем осуществления реакции соединений формулы (X), где A определен для соединений формулы (I), с подходящим спиртом формулы (WW), где R^1 , R^2 , Q и Z определены для соединений формулы (I), в условиях типа реакции Мицунобу, таких как условия, описанные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

Схема реакции 5



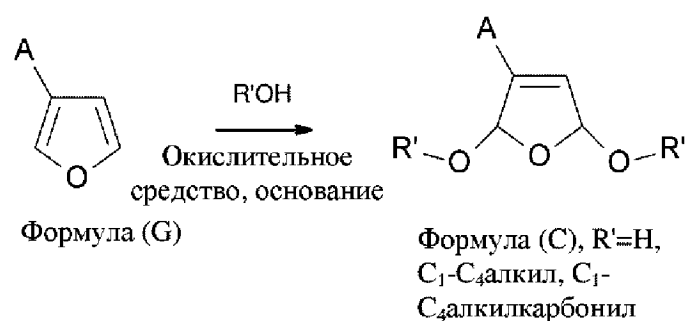
Соединения формулы (I) также можно получать путем осуществления реакции соединений формулы (C), где Q, Z, R^1 , R^2 и A определены для соединений формулы (I), с гидразином формулы (D) в подходящем растворителе или смеси растворителей в присутствии подходящей кислоты при подходящей температуре от -78°C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

Схема реакции 6



Соединения формулы (C) можно получать путем осуществления реакции соединений формулы (G), где A определен для соединений формулы (I), с окисляющим средством в подходящем растворителе при подходящей температуре от -78°C до 150°C , необязательно в присутствии подходящего основания, как описано на схеме реакции 7.

Схема реакции 7

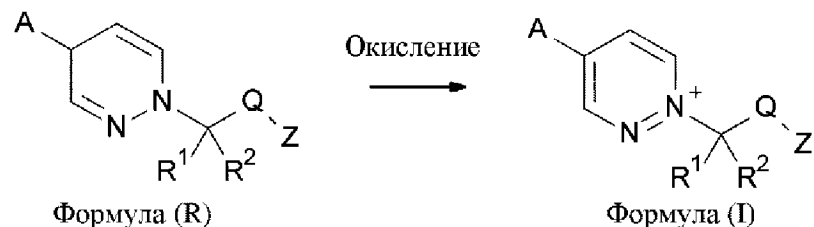


Подходящие окисляющие средства включают без ограничения бром, и подходящие растворители включают без ограничения спирты, такие как метанол, этанол и изопропанол. Подходящие основания включают без ограничения бикарбонат натрия, карбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат калия и ацетат калия. Подобные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

В другом подходе соединение формулы (I), где Q, Z, R¹, R² и A определены для соединений формулы (I), можно получать из соединения формулы (R) и окислителя, в подходящем растворителе при подходящей температуре, как указано на реакционной схеме 8. Иллюстративные окислители включают без ограничения 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон, тетрахлор-п-бензохинон, перманганат калия, диоксид

марганца, 2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилокси и бром. Родственные реакции известны в литературе.

Схема реакции 8



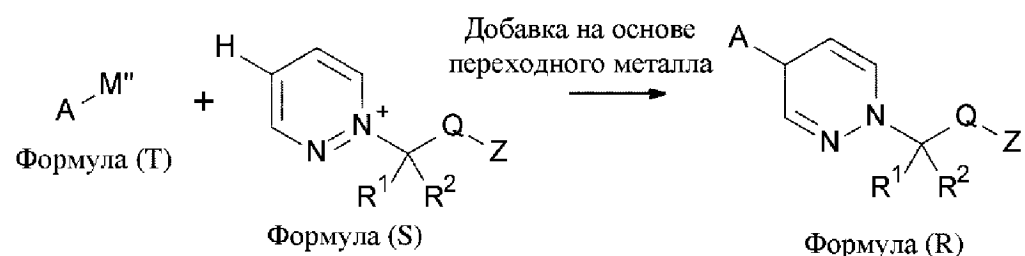
Соединение формулы (R), где Q, Z, R¹, R² и A определены для соединений формулы (I), можно получать из соединения формулы (S), где Q, Z, X, n, R¹ и R² определены для соединений формулы (I), и металлоорганического соединения формулы (T), где A определен для соединений формулы (I), и M'' включает без

10 ограничения магнийорганический, литийорганический, медьорганический и цинкорганический реагенты, в подходящем растворителе при подходящей температуре, необязательно в присутствии дополнительной добавки на основе переходного металла, как указано на реакционной схеме 9. Иллюстративные условия

15 включают обработку соединения формулы (S) реактивом Гриньяра формулы (T) в присутствии 0,05-100 мол. % йодида меди в растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре от -78°C до 100°C. Металлоорганические соединения формулы (T) известны в литературе или могут быть получены посредством известных из литературы способов. Соединения формулы (S) можно получать посредством реакций, аналогичных реакциям для получения соединений формулы (I) из соединения формулы

20 (XX).

Схема реакции 9

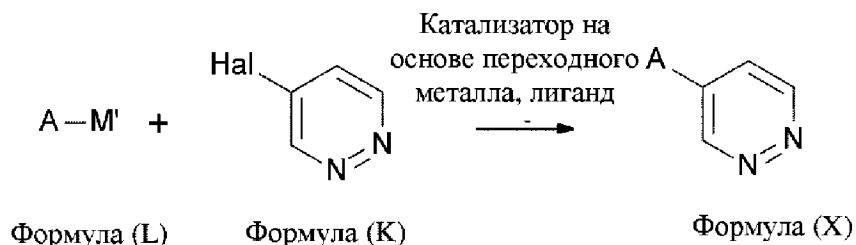
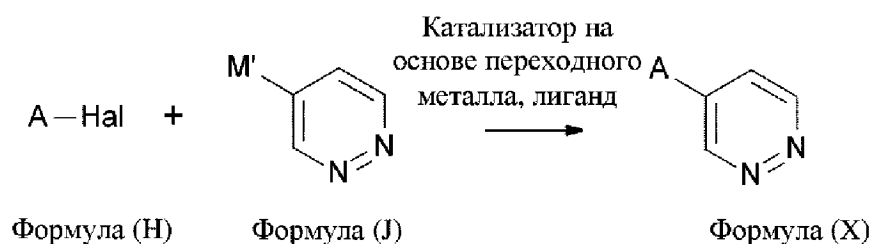


Биарилпиридазины формулы (X) известны в литературе или могут быть

25 получены с применением известных из литературы способов. Иллюстративные способы включают без ограничения реакцию кросс-сочетания, в которой используют

переходные металлы, соединений формулы (H) и формулы (J) или, в качестве альтернативы, соединений формулы (K) и формулы (L), где в соединениях формулы (J) и формулы (L) M' представляет собой любое из органостаннана, органобороновых кислоты или сложного эфира, органотрифторбората, магнийорганического соединения, медьорганического соединения или цинкорганического соединения, как указано на реакционной схеме 10. Hal определен как галоген или псевдогалоген, например трифлат, мезилат и тозилат. Такие реакции кросс-сочетания включают реакции Стилле (например, Sauer, J.; Heldmann, D. K. *Tetrahedron*, 1998, 4297), Судзуки-Мияура (например, Luebbers, T.; Flohr, A.; Jolidon, S.; David-Pierson, P.; Jacobsen, H.; Ozmen, L.; Baumann, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, 6554), Нэгиси (например, Imahori, T.; Suzawa, K.; Kondo, Y. *Heterocycles*, 2008, 1057) и Кумада (например, Heravi, M. M.; Hajiabbasi, P. *Monatsh. Chem.*, 2012, 1575). Компоненты для реакции сочетания могут быть выбраны на основании конкретной реакции кросс-сочетания и целевого продукта. Катализаторы на основе переходных металлов, лиганды, основания, растворители и значения температуры могут быть выбраны на основании необходимого кросс-сочетания и известны в литературе. Соединения формулы (H), формулы (K) и формулы (L) известны в литературе или могут быть получены посредством известных из литературы способов.

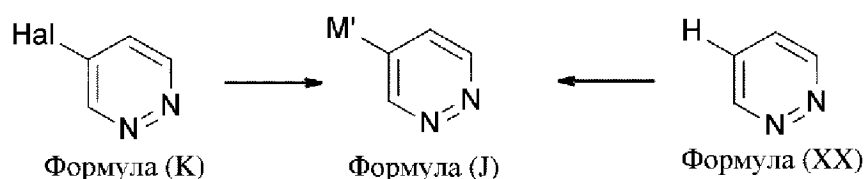
Схема реакции 10



Соединение формулы (J), где M' представляет собой любое из органостаннана, органобороновых кислоты или сложного эфира, органотрифторбората, магнийорганического соединения, медьорганического соединения или

цинкорганического соединения, можно получать из соединения формулы (XX) путем металлирования, как указано на реакционной схеме 11. Аналогичные реакции являются известными в литературе (например, Ramphal et al, WO 2015/153683, Unsinn et al., Organic Letters, 15(5), 1128-1131; 2013, Sadler et al., Organic & Biomolecular Chemistry, 12(37), 7318-7327; 2014. В качестве альтернативы, металлоорганическое соединение формулы (J) можно получать из соединений формулы (K), где Hal определен как галоген или псевдогалоген, например, трифлат, мезилат и тозилат, как описано на схеме 11. Иллюстративные условия получения соединения формулы (J), где M' представляет собой органостаннан, включают обработку соединения формулы (K) с помощью комплекса лития с трибутилоловом в соответствующем растворителе при соответствующей температуре (например, см. WO 2010/038465). Иллюстративные условия получения соединения формулы (J), где M' представляет собой органобороновые кислоты или сложный эфир, включают обработку соединения формулы (K) с помощью бис(пинаколато)дибора в присутствии соответствующего катализатора на основе переходного металла, соответствующего лиганда, соответствующего основания в соответствующем растворителе при соответствующей температуре (например, KR 2015135626). Соединения формулы (K) и формулы (XX) либо известны в литературе, либо могут быть получены посредством известных способов.

Схема реакции 11



Композиции по настоящему изобретению также содержат в качестве компонента (B) по меньшей мере один гербицид или его агрономически приемлемую соль, который представляет собой ингибитор ALS.

Некоторые гербициды компонента B обычно применяются в форме агрономически приемлемых солей. Если конкретный гербицид описывается как подходящий для применения в качестве компонента B, специалисту в данной области техники будет понятно, что он включает любую подходящую агрономически приемлемую соль этого гербицида, например любую соль, которую можно

образовывать с аминами (например, аммиаком, диметиламином и триэтиламином), основаниями щелочных металлов и щелочно-земельных металлов или четвертичными аммониевыми основаниями. Среди гидроксидов, оксидов, алкоксидов, и гидрокарбонатов, и карбонатов щелочных металлов и щелочно-земельных металлов, применяемых в качестве солеобразователей, следует выделить гидроксиды, алкоксиды, оксиды и карбонаты лития, натрия, калия, магния и кальция и особенно – гидроксиды, алкоксиды, оксиды и карбонаты натрия, магния и кальция. Также можно применять соответствующую триметилсульфониевую соль. Настоящее изобретение также включает применение гидратов, которые могут быть образованы в ходе солеобразования для любого гербицида компонента В.

Гербициды, которые действуют как ингибиторы ALS, и которые, таким образом, можно использовать в настоящем изобретении в качестве компонента В, включают сульфонилмочевины (амидосульфурон, азимсульфурон, бенсульфурон-метил, хлоримурон-этил, хлорсульфурон, циносульфурон, циклосульфамурон, этаметсульфурон-метил, этоксисульфурон, флазасульфурон, флусетосульфурон, флупирсульфурон-метил-натрий, форамсульфурон, галосульфурон-метил, имазосульфурон, йодосульфурон-метил-натрий, мезосульфурон-метил, метсульфурон-метил, никосульфурон, ортосульфамурон, оксасульфурон, примисульфурон-метил, просульфурон, пиразосульфурон-этил, римсульфурон, сульфометурон-метил, сульфосульфурон, триасульфурон, трибенурон-метил, тифенсульфурон-метил, трифлорисульфурон-натрий, трифлусульфурон-метил, тритосульфурон, пропириисульфурон), сульфониламино-карбонил-триазиноны (флукарбазон-натрий, тиенкарбазон-метил, пропоксикарбазон-натрий), пиримидинил(тио)бензоаты (биспирибак-натрий, пирибензоксим, пирифталид, пириминобак-метил, пиримисульфам, пиритиобак-натрий), триазолопиримидины (клорансулам-метил, диклосулам, флорасулам, флуметсулам, метосулам, пеноксулам, пироксулам), и имидазолиноны (имазаметабенз-метил, имазамокс, имазапик, имазапир, имазаквин, имазетапир).

Предпочтительно компонент В будет представлять собой сульфонилмочевину, пиримидинил(тио)бензоат, триазолопиримидин или имидазолинон. Особенно предпочтительные гербициды для применения в настоящем изобретении в качестве компонента В выбраны из группы, состоящей из: флазасульфурона, клорансулама, трифлорисульфурона, галосульфурон-метила, мезосульфурон-метила, йодосульфурон-

метил-натрия, пирифталида, оксасульфурона, флорасулама, пеноксулама, биспирибак-натрия, бенсульфурон-метила и имазамокса.

Ингибиторы ALS, описанные выше, являются обще известными в уровне техники и могут быть получены из коммерческих источников или изготовлены с применением способов, доступных в уровне техники.

В таблицах 1-3 ниже описаны 455 конкретных комбинаций компонентов А и В в соответствии с настоящим изобретением.

Таблица 1. Композиции по настоящему изобретению, содержащие в качестве компонента (А) соединение формулы (I) и в качестве компонента (В) гербицид, который представляет собой ингибитор ALS, выбранный из флазасульфурона, клорансулама, трифлорисульфурона, галосульфурон-метила и мезосульфурон-метила. В данной таблице явно перечислены 175 конкретных композиций по настоящему изобретению (M1 – M175 соответственно), где соединение формулы (I) указано в колонке 1, и гербицид компонента (В) указан в колонках 2-6 соответственно.

		КОМПОНЕНТ (В)				
		Флазасуль- фурон	Клорансулам	Трифлорисульфурон	Галосульфурон- метил	Мезосульфурон- метил
КОМПОНЕНТ (А) [Соединение формулы (I)]	1.001	M1	M36	M71	M106	M141
	1.002	M2	M37	M72	M107	M142
	1.003	M3	M38	M73	M108	M143
	1.004	M4	M39	M74	M109	M144
	1.005	M5	M40	M75	M110	M145
	1.006	M6	M41	M76	M111	M146
	1.007	M7	M42	M77	M112	M147
	1.008	M8	M43	M78	M113	M148
	1.009	M9	M44	M79	M114	M149
	1.010	M10	M45	M80	M115	M150
	1.011	M11	M46	M81	M116	M151
	1.012	M12	M47	M82	M117	M152
	1.013	M13	M48	M83	M118	M153
	1.014	M14	M49	M84	M119	M154
	1.015	M15	M50	M85	M120	M155
	1.016	M16	M51	M86	M121	M156
	1.017	M17	M52	M87	M122	M157
	1.018	M18	M53	M88	M123	M158
	1.019	M19	M54	M89	M124	M159
	1.020	M20	M55	M90	M125	M160
	1.021	M21	M56	M91	M126	M161
	1.022	M22	M57	M92	M127	M162
	1.023	M23	M58	M93	M128	M163
	1.024	M24	M59	M94	M129	M164

	КОМПОНЕНТ (В)				
	Флазасульфурон	Клорансулам	Трифлуксисульфурон	Галосульфурон-метил	Мезосульфурон-метил
1.025	M25	M60	M95	M130	M165
1.026	M26	M61	M96	M131	M166
1.027	M27	M62	M97	M132	M167
1.028	M28	M63	M98	M133	M168
1.029	M29	M64	M99	M134	M169
1.030	M30	M65	M100	M135	M170
1.031	M31	M66	M101	M136	M171
1.032	M32	M67	M102	M137	M172
1.033	M33	M68	M103	M138	M173
1.034	M34	M69	M104	M139	M174
1.035	M35	M70	M105	M140	M175

Таблица 2. Композиции по настоящему изобретению, содержащие в качестве компонента (А) соединение формулы (I) и в качестве компонента (В) гербицид, который представляет собой ингибитор ALS, выбранный из Йодосульфурон-метил-натрия, пирифталида, оксасульфурона, флорасулама и пеноксулама. В данной таблице напрямую перечисляются 175 конкретных композиций по настоящему изобретению (M176–M350), где соединение формулы (I) указано в колонке 1, и гербицид компонента (В) указан в колонках 2–6 соответственно.

	КОМПОНЕНТ (В)				
	Йодосульфурон-метил-натрий	Пирифталид	Оксасульфурон	Флорасулам	Пеноксулам
1.001	M176	M211	M246	M281	M316
1.002	M177	M212	M247	M282	M317
1.003	M178	M213	M248	M283	M318
1.004	M179	M214	M249	M284	M319
1.005	M180	M215	M250	M285	M320
1.006	M181	M216	M251	M286	M321
1.007	M182	M217	M252	M287	M322
1.008	M183	M218	M253	M288	M323
1.009	M184	M219	M254	M289	M324
1.010	M185	M220	M255	M290	M325
1.011	M186	M221	M256	M291	M326
1.012	M187	M222	M257	M292	M327
1.013	M188	M223	M258	M293	M328
1.014	M189	M224	M259	M294	M329
1.015	M190	M225	M260	M295	M330
1.016	M191	M226	M261	M296	M331
1.017	M192	M227	M262	M297	M332
1.018	M193	M228	M263	M298	M333
1.019	M194	M229	M264	M299	M334

	КОМПОНЕНТ (В)				
	Йодосульфурон-метил-натрий	Пирифталид	Оксасульфурон	Флорасулам	Пеноксулам
1.020	M195	M230	M265	M300	M335
1.021	M196	M231	M266	M301	M336
1.022	M197	M232	M267	M302	M337
1.023	M198	M233	M268	M303	M338
1.024	M199	M234	M269	M304	M339
1.025	M200	M235	M270	M305	M340
1.026	M201	M236	M271	M306	M341
1.027	M202	M237	M272	M307	M342
1.028	M203	M238	M273	M308	M343
1.029	M204	M239	M274	M309	M344
1.030	M205	M240	M275	M310	M345
1.031	M206	M241	M276	M311	M346
1.032	M207	M242	M277	M312	M347
1.033	M208	M243	M278	M313	M348
1.034	M209	M244	M279	M314	M349
1.035	M210	M245	M280	M315	M350

Таблица 3. Композиции по настоящему изобретению, содержащие в качестве компонента (А) соединение формулы (I) и в качестве компонента (В) гербицид, который представляет собой ингибитор ALS, выбранный из биспирибак-натрия, бенсульфурон-метила и имазамокса. В данной таблице явно перечислены 175 конкретных композиций по настоящему изобретению (M351 – M455), где соединение формулы (I) указано в колонке 1, и гербицид компонента (В) указан в колонках 2-4 соответственно.

5

	КОМПОНЕНТ (В)		
	Биспирибак-натрий	Бенсульфурон-метил	Имазамокс
1.001	M351	M386	M421
1.002	M352	M387	M422
1.003	M353	M388	M423
1.004	M354	M389	M424
1.005	M355	M390	M425
1.006	M356	M391	M426
1.007	M357	M392	M427
1.008	M358	M393	M428
1.009	M359	M394	M429
1.01	M360	M395	M430
1.011	M361	M396	M431
1.012	M362	M397	M432
1.013	M363	M398	M433
1.014	M364	M399	M434
1.015	M365	M400	M435

КОМПОНЕНТ (А)
[Соединение формулы (I)]

	КОМПОНЕНТ (В)		
	Биспирибак-натрий	Бенсульфурон-метил	Имазамокс
1.016	M366	M401	M436
1.017	M367	M402	M437
1.018	M368	M403	M438
1.019	M369	M404	M439
1.02	M370	M405	M440
1.021	M371	M406	M441
1.022	M372	M407	M442
1.023	M373	M408	M443
1.024	M374	M409	M444
1.025	M375	M410	M445
1.026	M376	M411	M446
1.027	M377	M412	M447
1.028	M378	M413	M448
1.029	M379	M414	M449
1.03	M380	M415	M450
1.031	M381	M416	M451
1.032	M382	M417	M452
1.033	M383	M418	M453
1.034	M384	M419	M454
1.035	M385	M420	M455

В одной группе вариантов осуществления предпочтительно компонент В представляет собой флзасульфурон или имазамокс.

По всему данному документу выражение "композиция" следует интерпретировать как означающее различные смеси или комбинации компонентов (А) и (В), например, в отдельной форме "готовой смеси", в комбинированной смеси для опрыскивания, составленной из отдельных составов на основе компонентов в виде отдельных активных ингредиентов, такой как "баковая смесь", и в комбинированном применении отдельных активных ингредиентов в случае применения в последовательном режиме, т. е. один за другим за допустимо короткий период, такой как несколько часов или дней. Порядок применения компонентов (А) и (В) не столь важен для осуществления настоящего изобретения.

Термин "гербицид", используемый в данном документе, означает соединение, с помощью которого контролируют или модифицируют рост растений. Термин "гербицидно эффективное количество" означает количество такого соединения или комбинации таких соединений, которое способно обеспечивать контролирующий или модифицирующий эффект в отношении роста растений. Контролирующие или

модифицирующие эффекты охватывают все отклонения от естественного развития, например уничтожение, торможение развития, ожог листьев, альбинизм, карликовость и им подобные.

5 Термин "место произрастания", используемый в данном документе, означает поля, в которых или на которых выращивают растения, или куда высевают семена культивируемых растений, или где семя будет помещено в почву. Он включает почву, семена и проростки, а также имеющиеся зеленые растения.

Термин "растения" означает все физические части растения, в том числе семена, проростки, побеги, корни, клубни, стебли, черешки, листья и плоды.

10 Термин "материал для размножения растения" обозначает все генеративные части растения, например, семена или вегетативные части растений, такие как черенки и клубни. Он включает семена в узком смысле, а также корни, плоды, клубни, луковицы, корневища и части растений.

15 Термин "антидот", используемый в данном документе, означает химическое вещество, которое при применении в комбинации с гербицидом уменьшает нежелательные эффекты гербицида в отношении нецелевых организмов, например, антидот защищает сельскохозяйственные культуры от повреждения гербицидами, но не предотвращает уничтожение сорняков гербицидом.

20 Сельскохозяйственные культуры полезных растений, в отношении которых можно применять композицию согласно настоящему изобретению, включают многолетние и однолетние сельскохозяйственные культуры, такие как ягодные растения, например разновидности ежевики, черники, клюквы, малины и клубники; зерновые, например ячмень, маис (кукуруза), просо, разновидности овса, рис, рожь, сорго, тритикале и пшеница; волокнистые растения, например хлопчатник, лен, 25 конопля, джут и сизаль; полевые сельскохозяйственные культуры, например сахарная и кормовая свекла, кофе, разновидности хмеля, горчица, масличный рапс (канола), мак, сахарный тростник, подсолнечник, чай и табак; фруктовые деревья, например яблоня, абрикос, авокадо, банан, вишня, цитрус, нектарин, персик, груша и слива; злаковые травы, например бермудская трава, мятлик, полевица, эремохлос змеехвостая, 30 овсяница, плевел, августинова трава и цойсия японская; зелень, такая как базилик, бурачник, шнитт-лук, кориандр, лаванда, любисток, мята, орегано, петрушка, розмарин, шалфей и тимьян; бобовые, например разновидности фасоли, чечевицы, гороха и сои; орехи, например миндаль, кешью, земляной орех, лещина, арахис, пекан, фисташковое дерево и грецкий орех; пальмы, например масличная пальма; декоративные растения,

например цветы, кустарники и деревья; другие деревья, например какаоовое дерево, кокосовая пальма, оливковое дерево и каучуковое дерево; овощи, например спаржа, баклажан, брокколи, капуста, морковь, огурец, чеснок, салат-латук, кабачок, дыня, окра, лук репчатый, перец, картофель, тыква, ревень, шпинат и томат; а также

5 виноградные, например разновидности винограда.

Следует понимать, что сельскохозяйственные культуры также включают те сельскохозяйственные культуры, которые существуют в природе, полученные традиционными способами селекции или полученные с помощью генной инженерии. Они включают сельскохозяйственные культуры, которые характеризуются так

10 называемыми привнесенными признаками продукта (например, улучшенной стойкостью при хранении, более высокой питательной ценностью и улучшенными вкусоароматическими свойствами).

Следует понимать, что сельскохозяйственные культуры также включают те сельскохозяйственные культуры, которым придали выносливость к гербицидам или

15 классам гербицидов (например, ALS-, GS-, EPSPS-, PPO-, ACCаза- и HPPD-ингибиторы) с помощью традиционных способов селекции или с помощью генетической инженерии. Примером сельскохозяйственной культуры, которой придали выносливость к имидазолинонам, например имазамоксу, с помощью традиционных способов селекции, является сурепица (канола) Clearfield®. Примеры

20 сельскохозяйственных культур, которым придали выносливость к гербицидам с помощью способов генной инженерии, включают, например, устойчивые к глифосату и глюфосинату сорта маиса, коммерчески доступные под товарными знаками RoundupReady® и LibertyLink®.

Под сельскохозяйственными культурами также следует понимать те, которым с

25 помощью способов генетической инженерии была придана устойчивость к вредным насекомым, например Bt-маис (устойчивый к мотыльку кукурузному), Bt-хлопчатник (устойчивый к долгоносику хлопковому), а также разновидности Bt-картофеля (устойчивые к колорадскому жуку). Примерами Bt-маиса являются гибриды маиса Bt 176 NK® (Syngenta Seeds). Токсин Bt представляет собой белок, который в природе

30 образуют почвенные бактерии *Bacillus thuringiensis*. Примеры токсинов или трансгенных растений, способных синтезировать такие токсины, описаны в EP-A-451878, EP-A-374753, WO 93/07278, WO 95/34656, WO 03/052073 и EP-A-427529. Примерами трансгенных растений, содержащих один или несколько генов, кодирующих устойчивость к насекомым, и экспрессирующих один или несколько

токсинов, являются KnockOut® (маис), Yield Gard® (маис), NuCOTIN33B® (хлопчатник), Bollgard® (хлопчатник), NewLeaf® (разновидности картофеля), NatureGard® и Protexcta®. Растительные культуры или их семенной материал могут быть устойчивыми к гербицидам и в то же время устойчивыми к поеданию насекомыми (трансгенные объекты с "пакетированными" генами). Например, семя может обладать способностью экспрессировать инсектицидный белок Cry3, в то же время будучи выносливым к глифосату.

Обычно композиции по настоящему изобретению можно применять для контроля большого разнообразия однодольных и двудольных видов сорняков. Примеры однодольных видов, которые обычно можно контролировать, включают *Alopecurus myosuroides*, *Avena fatua*, *Brachiaria plantaginea*, *Bromus tectorum*, *Cyperus esculentus*, *Digitaria sanguinalis*, *Echinochloa crus-galli*, *Lolium perenne*, *Lolium multiflorum*, *Panicum miliaceum*, *Poa annua*, *Setaria viridis*, *Setaria faberi* и *Sorghum bicolor*. Примеры двудольных видов, которые можно контролировать, включают *Abutilon theophrasti*, *Amaranthus retroflexus*, *Bidens pilosa*, *Chenopodium album*, *Euphorbia heterophylla*, *Galium aparine*, *Ipomoea hederacea*, *Kochia scoparia*, *Polygonum convolvulus*, *Sida spinosa*, *Sinapis arvensis*, *Solanum nigrum*, *Stellaria media*, *Veronica persica* и *Xanthium strumarium*.

Во всех аспектах настоящего изобретения в любом конкретном варианте осуществления сорняками, например, в отношении которых необходимо осуществлять контроль и/или рост которых необходимо ингибировать, могут быть однодольные или двудольные сорняки, выносливые или устойчивые по отношению к одному или нескольким другим гербицидам, например гербицидам, представляющим собой ингибитор HPPD, таким как мезотрион, гербицидам, представляющим собой ингибитор PSII, таким как атразин, или ингибиторам EPSPS, таким как глифосат. Такие сорняки включают без ограничения устойчивые биотипы *Amaranthus*.

Композиции по настоящему изобретению можно также смешивать с одним или несколькими дополнительными пестицидами, включающими гербициды [которые, как правило, отличаются от гербицидов формулы

(I) и гербицидов компонента (B)], фунгициды, инсектициды, нематоциды, бактерициды, акарициды, регуляторы роста, хемотрепелленты, химические репелленты, аттрактанты, феромоны, стимуляторы питания или другие биологически активные соединения, с образованием многокомпонентного

пестицида, обеспечивающего еще более широкий спектр защиты сельскохозяйственных культур.

Подобным образом композиции по настоящему изобретению (которое включает композиции, содержащие один или несколько дополнительных пестицидов, как описано в предыдущем абзаце) могут дополнительно включать один или несколько антидотов. В частности, особенно предпочтительны следующие антидоты: AD 67 (MON 4660), беноксакор, клоквинтосет-мексил, циометринил, ципросульфамид, дихлормид, дициклонон, диетолат, фенхлоразол-этил, фенклорим, флуразол, флуксофеним, фурилазол, фурилазом, изоксадифен-этил, мефенпир-диэтил, мефенат, оксабетринил, нафталевый ангидрид (CAS RN 81-84-5), TI-35, N-изопропил-4-(2-метоксибензоилсульфамоил)бензамид (CAS RN 221668-34-4) и N-(2-метоксибензоил)-4-[(метиламинокарбонил)амино]бензолсульфонамид. Такие антидоты можно также применять в форме сложных эфиров или солей, как указано, например, в The Pesticide Manual, 15th Ed. (BCPC), 2009. Таким образом, упоминание клоквинтосет-мексила также относится к клоквинтосету и его соли с литием, натрием, калием, кальцием, магнием, алюминием, железом, аммонием, четвертичным аммонием, сульфонием или фосфонием, как раскрыто в WO02/34048, а упоминание фенхлоразол-этила также относится к фенхлоразолу и т. д.

Композиции по настоящему изобретению можно применять до или после посадки сельскохозяйственных культур, до появления всходов сорняков (довсходовое применение) или после появления всходов сорняков (послевсходовое применение). Если антидот объединяют со смесями по настоящему изобретению, предпочтительно, чтобы соотношение в смеси соединения формулы (I) и антидота составляло от 100:1 до 1:10, в частности от 20:1 до 1:1.

Возможно одновременное применение антидота и композиций по настоящему изобретению. Например, антидот и композицию по настоящему изобретению можно применять в отношении места произрастания сельскохозяйственной культуры до появления всходов или можно применять в отношении сельскохозяйственной культуры после появления всходов. Возможно последовательное применение антидота и композиции по настоящему изобретению. Например, антидот можно применять перед посевом семян в качестве протравливания семян, а композицию по настоящему изобретению можно применять в отношении места произрастания сельскохозяйственной культуры до появления всходов или можно применять в отношении сельскохозяйственной культуры после появления всходов.

Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что композиции по настоящему изобретению особенно пригодны в неселективных контактных вариантах применения со "сплошным действием" и как таковые также могут применяться для контроля самосева или культурных "растений-беглецов". В таких случаях очевидно, что в композицию по настоящему изобретению нет необходимости включать антидот.

В целом соотношение в смеси (по весу) соединения формулы (I) и соединения компонента В составляет от 0,01:1 до 100:1, более предпочтительно от 0,025:1 до 20:1, еще более предпочтительно от 1:30 до 20:1. Таким образом, предпочтительные диапазоны соотношений для предпочтительных композиций по настоящему изобретению приведены в таблице 4 ниже.

Таблица 4. Иллюстративные диапазоны соотношений для конкретных композиций по настоящему изобретению

Номер композиции	Типичное весовое соотношение	Предпочтительное весовое соотношение	Более предпочтительное весовое соотношение
M1	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M2	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M3	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M4	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M5	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M6	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M7	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M8	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M9	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M10	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M11	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M12	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M13	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M14	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M15	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M16	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M17	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M18	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M19	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M20	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M21	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M22	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M23	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M24	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M25	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M26	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M27	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M28	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M29	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M30	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M31	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M32	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Номер композиции	Типичное весовое соотношение	Предпочтительное весовое соотношение	Более предпочтительное весовое соотношение
M425	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M426	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M427	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M428	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M429	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M430	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M431	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M432	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M433	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M434	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M435	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M436	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M437	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M438	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M439	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M440	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M441	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M442	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M443	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M444	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M445	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M446	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M447	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M448	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M449	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M450	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M451	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M452	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M453	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M454	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1
M455	от 0,01:1 до 100:1	от 0,025:1 до 20:1	от 1:30 до 20:1

Специалисту в данной области техники будет понятно, что наиболее предпочтительный диапазон соотношений А:В для любой из композиций под номерами М1 – М455, описанных в таблице 4 выше, составляет от 1:30 до 20:1, и что каждую из композиций под номерами М1 – М455, описанных в таблице 4, можно применять при любом из следующих отдельных соотношений: 5:48, 1:5, 5:24, 1:4, 1:3, 5:12, 1:2, 2:3, 5:6, 1:1, 2:1, 10:3, 4:1, 25:6, 5:1, 6:1, 8:1, 25:3, 10:1, 12:1, 40:3, 16:1, 20:1, 25:1 и 80:3.

При применении в композиции по настоящему изобретению компонент (А), как правило, вносят при норме, составляющей 25-2000 г/га, более конкретно 25, 50, 75, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 1000, 1250, 1500, 1800, или 2000 г/га. Такие нормы компонента (А), как правило, вносят вместе с 5-2000 г/га компонента В и, более конкретно, вместе с 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 120, 125, 140, 150, 200, 240, 250, 300, 400, 480, 500, 600, 750, 1000, 1250, 1500, 1800, или 2000 г/га компонента (В).

Примеры, описанные в данном документе, иллюстрируют без ограничения диапазон

норм применения компонентов А и В, которые могут использоваться в настоящем изобретении.

Количество, в котором вносится композиция согласно настоящему изобретению, будет зависеть от различных факторов, таких как используемые соединения; объект обработки, как, например, растения, почва или семена; тип обработки, как, например, опрыскивание, опыление или протравливание семян; или время применения. В сельскохозяйственной практике нормы применения композиции согласно настоящему изобретению зависят от типа требуемого эффекта и обычно варьируются в диапазоне от 30 до 4000 г всей композиции на гектар и чаще от 30 до 2000 г/га. Применение обычно осуществляют посредством распыления композиции, как правило, с помощью установленного на тракторе опрыскивателя для больших площадей, но также можно применять и другие способы, такие как опыление (для порошков), капельный полив или орошение.

Композиции по настоящему изобретению можно преимущественно применять в нижеуказанных составах (в случае которых "активный ингредиент" относится к соответствующей смеси соединения формулы (I) с соединением компонента В или, если также применяют антидот, соответствующей смеси соединения формулы (I) с соединением компонента В и антидотом).

Отдельные компоненты композиции по настоящему изобретению могут быть использованы в качестве технических активных ингредиентов во время получения. Однако чаще композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть составлены различными путями с применением вспомогательных веществ для составления, таких как носители, растворители и поверхностно-активные вещества. Составы могут находиться в различных физических формах, например, в форме распыляемых порошков, гелей, смачиваемых порошков, диспергируемых в воде гранул, диспергируемых в воде таблеток, шипучих драже, эмульгируемых концентратов, концентратов микроэмульсий, эмульсий типа "масло в воде", масляных текучих составов, водных дисперсий, масляных дисперсий, суспензий, капсульных суспензий, эмульгируемых гранул, растворимых жидкостей, водорастворимых концентратов (с водой или смешиваемым с водой органическим растворителем в качестве носителя), пропитанных полимерных пленок или в других формах, известных, например, из Manual on Development and Use of FAO and WHO Specifications for Pesticides, United Nations, First Edition, Second Revision (2010). Такие составы можно либо применять непосредственно, либо разбавлять перед применением. Разбавления

можно осуществлять, например, с помощью воды, жидких удобрений, питательных микроэлементов, биологических организмов, масла или растворителей.

Составы можно получать, например, путем смешивания активного ингредиента со вспомогательными веществами для составления с получением композиций в форме тонкодисперсных твердых веществ, гранул, растворов, дисперсий или эмульсий.

Активные ингредиенты также можно составлять с другими вспомогательными веществами, например тонкодисперсными твердыми веществами, минеральными маслами, маслами растительного или животного происхождения, модифицированными маслами растительного или животного происхождения, органическими растворителями, водой, поверхностно-активными веществами или их комбинациями.

Активные ингредиенты также могут содержаться в очень мелких микрокапсулах. Микрокапсулы содержат активные ингредиенты в пористом носителе. Это обеспечивает возможность высвобождения активных ингредиентов в окружающую среду в регулируемых количествах (например, медленного высвобождения).

Микрокапсулы обычно имеют диаметр от 0,1 до 500 микрон. Они содержат активные ингредиенты в количестве от приблизительно 25 до 95% по весу от веса капсулы.

Активные ингредиенты могут находиться в форме монолитного твердого вещества, в форме мелких частиц в твердой или жидкой дисперсии или в форме подходящего раствора. Инкапсулирующие мембраны могут содержать, например, природные и синтетические каучуки, целлюлозу, сополимеры стирола и бутадиена, полиакрилонитрил, полиакрилат, сложные полиэфиры, полиамиды, полимочевины, полиуретан или химически модифицированные полимеры и ксантаты крахмала или другие полимеры, которые известны специалисту в данной области техники.

Альтернативно могут быть образованы очень мелкие микрокапсулы, в которых активный ингредиент содержится в форме тонкодисперсных частиц в твердой матрице основного вещества, однако микрокапсулы сами по себе не являются инкапсулированными.

Вспомогательные вещества для составления, которые являются подходящими для получения композиций в соответствии с настоящим изобретением, являются известными *per se*. В качестве жидких носителей можно использовать следующее: воду, толуол, ксилол, петролейный эфир, растительные масла, ацетон, метилэтилкетон, циклогексанон, ангидриды кислот, ацетонитрил, ацетофенон, амилацетат, 2-бутанон, бутиленкарбонат, хлорбензол, циклогексан, циклогексанол, сложные алкиловые эфиры уксусной кислоты, диацетоновый спирт, 1,2-дихлорпропан, диэтанолмин, п-

диэтилбензол, диэтиленгликоль, диэтиленгликоля абиеат, простой бутиловый эфир диэтиленгликоля, простой этиловый эфир диэтиленгликоля, простой метиловый эфир диэтиленгликоля, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, 1,4-диоксан, дипропиленгликоль, простой метиловый эфир дипропиленгликоля, дибензоат

5 дипропиленгликоля, дипрокситол, алкилпирролидон, этилацетат, 2-этилгексанол, этиленкарбонат, 1,1,1-трихлорэтан, 2-гептанон, альфа-пинен, d-лимонен, этиллактат, этиленгликоль, простой бутиловый эфир этиленгликоля, простой метиловый эфир этиленгликоля, гамма-бутиролактон, глицерин, ацетат глицерина, диацетат глицерина, триацетат глицерина, гексадекан, гексиленгликоль, изоамилацетат, изоборнилацетат,

10 изооктан, изофорон, изопропилбензол, изопропилмиристат, молочную кислоту, лауриламин, мезитилоксид, метоксипропанол, метилизоамилкетон, метилизобутилкетон, метиллаурат, метилоктаноат, метилолеат, метиленхлорид, м-ксилол, *n*-гексан, *n*-октиламин, октадекановую кислоту, октиламинацетат, олеиновую кислоту, олеиламин, о-ксилол, фенол, полиэтиленгликоль, пропионовую кислоту,

15 пропиллактат, пропиленкарбонат, пропиленгликоль, простой метиловый эфир пропиленгликоля, п-ксилол, толуол, триэтилфосфат, триэтиленгликоль, ксилолсульфовую кислоту, парафин, минеральное масло, трихлорэтилен, перхлорэтилен, этилацетат, амилацетат, бутилацетат, простой метиловый эфир пропиленгликоля, простой метиловый эфир диэтиленгликоля, метанол, этанол,

20 изопропанол и высокомолекулярные спирты, такие как амиловый спирт, тетрагидрофурфуриловый спирт, гексанол, октанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин, *N*-метил-2-пирролидон и т. п.

Подходящими твердыми носителями являются, например, тальк, диоксид титана, пирофиллитовая глина, диоксид кремния, аттапульгитовая глина, кизельгур,

25 известняк, карбонат кальция, бентонит, кальциевый монтмориллонит, шелуха семян хлопчатника, пшеничная мука, соевая мука, пемза, древесная мука, измельченная скорлупа грецких орехов, лигнин и подобные вещества.

Большое количество поверхностно-активных веществ можно успешно использовать как в твердых, так и в жидких составах, особенно в тех составах, которые

30 можно разбавлять носителем перед применением. Поверхностно-активные вещества могут быть анионными, катионными, неионогенными или полимерными, и их можно применять в качестве эмульгаторов, смачивающих средств или суспендирующих средств или для других целей. Типичные поверхностно-активные вещества включают, например, соли алкилсульфатов, такие как лаурилсульфат диэтаноламмония, соли

алкиларилсульфонатов, такие как додецилбензолсульфонат кальция, продукты присоединения алкилфенола/алкиленоксида, такие как этилоксилат нонилфенола, продукты присоединения спирта/алкиленоксида, такие как этоксилат тридецилового спирта, мыла, такие как стеарат натрия, соли алкилнафталинсульфонатов, такие как

5 дибутилнафталинсульфонат натрия, сложные диалкиловые эфиры сульфосукцинатных солей, такие как ди(2-этилгексил)сульфосукцинат натрия, сложные эфиры сорбита, такие как сорбитолеат, четвертичные амины, такие как хлорид лаурилтриметиламмония, сложные полиэтиленгликолевые эфиры жирных кислот, такие как стеарат полиэтиленгликоля, блок-сополимеры этиленоксида и

10 пропиленоксида и соли моно- и диалкилфосфатных сложных эфиров, а также дополнительные вещества, описанные, например, в McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual, MC Publishing Corp., Ridgewood New Jersey (1981).

Дополнительные вспомогательные вещества, которые можно использовать в пестицидных составах, включают ингибиторы кристаллизации, модификаторы

15 вязкости, суспендирующие средства, красители, антиоксиданты, вспенивающие средства, поглотители света, вспомогательные средства для смешивания, противовспениватели, комплексообразующие средства, нейтрализующие или pH-модифицирующие вещества и буферы, ингибиторы коррозии, отдушки, смачивающие средства, усилители поглощения, питательные микроэлементы, пластификаторы,

20 вещества, способствующие скольжению, смазывающие вещества, диспергирующие вещества, загустители, антифризы, микробиоциды, а также жидкие и твердые удобрения.

Составы в соответствии с настоящим изобретением могут включать добавку, предусматривающую масло растительного или животного происхождения,

25 минеральное масло, сложные алкиловые эфиры таких масел или смеси таких масел и производных масел. Количество масляной добавки в композиции в соответствии с настоящим изобретением обычно составляет от 0,01 до 10% в пересчете на смесь, подлежащую применению. Например, масляную добавку можно вносить в резервуар опрыскивателя в требуемой концентрации после получения смеси для опрыскивания.

30 Предпочтительные масляные добавки включают минеральные масла или масло растительного происхождения, например рапсовое масло, оливковое масло или подсолнечное масло, эмульгированное растительное масло, алкиловые сложные эфиры масел растительного происхождения, например метиловые производные, или масло животного происхождения, такое как рыбий жир или говяжий жир. Предпочтительные

масляные добавки содержат сложные алкиловые эфиры C_8 - C_{22} жирных кислот, в частности метиловые производные C_{12} - C_{18} жирных кислот, например сложные метиловые эфиры лауриновой кислоты, пальмитиновой кислоты и олеиновой кислоты (метиллаурат, метилпальмитат и метилолеат соответственно). Многие производные масел известны из Compendium of Herbicide Adjuvants, 10th Edition, Southern Illinois University, 2010.

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

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

Предпочтительные составы могут иметь следующий состав (вес. %), где термин "активный ингредиент" означает общий вес в % комбинации всех активных ингредиентов в композиции.

Эмульгируемые концентраты:

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

Пылевидные препараты:

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

Суспензионные концентраты:

активный ингредиент:	5-75%, предпочтительно 10-50%;
вода:	94-24%, предпочтительно 88-30%;

поверхностно-активное вещество: 1-40%, предпочтительно 2-30%.

Смачиваемые порошки:

активный ингредиент: 0,5-90%, предпочтительно 1-80%;

поверхностно-активное вещество: 0,5-20%, предпочтительно 1-15%;

5 твердый носитель: 5-95%, предпочтительно 15-90%.

Гранулы:

активный ингредиент: 0,1-30%, предпочтительно 0,1-15%;

твердый носитель: 99,5-70%, предпочтительно 97-85%.

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

ПРИМЕРЫ

15 **ПРИМЕРЫ СОСТАВОВ**

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

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

<u>Порошки для сухой обработки семян</u>	a)	b)	c)
Активные ингредиенты	25 %	50 %	75 %
Легкое минеральное масло	5 %	5 %	5 %

Высокодисперсная кремниевая кислота	5 %	5 %	-
Каолин	65 %	40 %	-
Тальк	-		20

Комбинацию тщательно перемешивают со вспомогательными веществами и смесь тщательно измельчают в подходящей мельнице с получением порошков, которые можно использовать непосредственно для обработки семян.

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

5

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

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

10 Готовые к применению пылевидные препараты получают путем смешивания комбинации с носителем и измельчения смеси в подходящей мельнице. Такие порошки также можно применять для сухого протравливания семян.

<u>Экструдированные гранулы</u>		
Активные ингредиенты		15 %
Лигносульфонат натрия		2 %
Карбоксиметилцеллюлоза		1 %
Каолин		82 %

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

<u>Покрываемые оболочкой гранулы</u>	
Активные ингредиенты	8 %
Полиэтиленгликоль (молекулярная масса 200)	3 %
Каолин	89 %

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

<u>Суспензионный концентрат</u>	
Активные ингредиенты	40 %
Пропиленгликоль	10 %
Полиэтиленгликолевый эфир нонилфенола (15 моль этиленоксида)	6 %
Лигносальфонат натрия	10 %
Карбоксиметилцеллюлоза	1 %
Силиконовое масло (в форме 75% эмульсии в воде)	1 %
Вода	32 %

5

Тонкоизмельченную комбинацию тщательно смешивают со вспомогательными веществами с получением суспензионного концентрата, из которого путем разбавления водой можно получать суспензии любого требуемого разбавления. С помощью таких разбавленных растворов можно обработать и защитить от заражения

10 микроорганизмами живые растения, а также материал для размножения растений путем опрыскивания, полива или погружения.

<u>Текучий концентрат для обработки семян</u>	
Активные ингредиенты	40 %
Пропиленгликоль	5 %
Сополимер бутанола и РО/ЕО	2 %
Тристиролфенол с 10-20 молями ЕО	2 %
1,2-Бензизотиазолин-3-он (в форме 20% раствора в воде)	0,5 %
Кальциевая соль моноазопигмента	5 %
Силиконовое масло (в форме 75% эмульсии в воде)	0,2 %
Вода	45,3 %

Тонкоизмельченную комбинацию тщательно смешивают со вспомогательными веществами с получением суспензионного концентрата, из которого путем разбавления

15 водой можно получать суспензии любого требуемого разбавления. С помощью таких

разбавленных растворов можно обработать и защитить от заражения микроорганизмами живые растения, а также материал для размножения растений путем опрыскивания, полива или погружения.

Капсульная суспензия медленного высвобождения

- 5 Смешивают 28 частей комбинации с 2 частями ароматического растворителя и 7 частями смеси толуолдиизоцианат/полиметилден-полифенилизоцианат (8:1). Эту смесь эмульгируют в смеси 1,2 части поливинилового спирта, 0,05 части пеногасителя и 51,6 части воды до получения частиц необходимого размера. К этой эмульсии добавляют смесь 2,8 части 1,6-диаминогексана в 5,3 части воды. Смесь перемешивают до
- 10 завершения реакции полимеризации. Полученную капсульную суспензию стабилизируют путем добавления 0,25 части загустителя и 3 частей диспергирующего средства. Состав капсульной суспензии содержит 28% активных ингредиентов. Средний диаметр капсул составляет 8-15 микрон. Полученный состав применяют в виде водной суспензии в отношении семян в устройстве, подходящем для этой цели.

Перечень сокращений

	Boc	= <i>трет</i> -бутилоксикарбонил
	br	= широкий
	CDCl ₃	= хлороформ-d
5	CD ₃ OD	= метанол-d
	°C	= градусы Цельсия
	D ₂ O	= вода-d
	DCM	= дихлорметан
	d	= дублет
10	dd	= дублет дублетов
	dt	= дублет триплетов
	DMSO	= диметилсульфоксид
	EtOAc	= этилацетат
	ч.	= час(часы)
15	HCl	= хлористоводородная кислота
	HPLC	= высокоэффективная жидкостная хроматография (описание устройства и способов, применяемых для HPLC, приведены ниже)
	m	= мультиплет
	M	= молярность
20	мин.	= минуты
	МГц	= мегагерц
	мл	= миллилитр
	т. пл.	= точка плавления
	ppm	= частей на миллион
25	q	= квартет
	quin	= квинтет
	к. т.	= комнатная температура
	s	= синглет
	t	= триплет
30	THF	= тетрагидрофуран
	LC/MS	= жидкостная хроматография с масс-спектрометрией

Способ препаративной HPLC с обращенной фазой

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

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

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

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

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

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

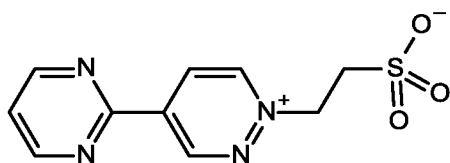
насос 515, 1 мл/мин., 90% метанола/10% воды, (подкачивающий насос)

растворитель А: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой

растворитель В: ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислотой

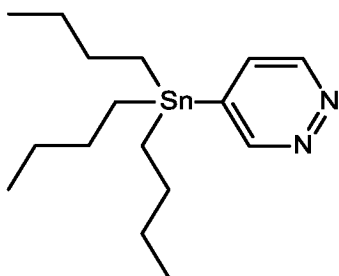
ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ ДЛЯ СОЕДИНЕНИЙ ФОРМУЛЫ (I)

ПРИМЕР 1. Получение 2-(4-пиридин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната (соединение 1.001)



5

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



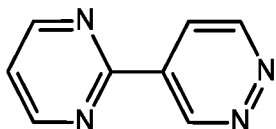
К раствору диизопропиламида лития (1 М раствор в тетрагидрофуране, 125 мл) при -78°C в атмосфере азота по каплям добавляли раствор пиридазина (10 г) и хлорида три-н-бутилолова (44,6 г) в THF (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Реакционную смесь нагревали до комнатной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

15

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 9,17 (t, 1H) 9,02 (dd, 1H) 7,54 (dd, 1H) 1,57-1,49 (m, 6H) 1,37-1,29 (m, 6H) 1,19-1,13 (m, 6H) 0,92-0,86 (m, 9H).

20

Стадия 2. Получение 2-пиридазин-4-илпиридина



Раствор 2-бромпиридина (2,50 г) и трибутил(пиридазин-4-ил)станнана (5,80 г) в тетрагидрофуране (25 мл) дегазировали аргоном в течение 20 мин. Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (1,80 г) добавляли к реакционной смеси при

комнатной температуре и затем подвергали облучению в микроволновой печи при 120°C в течение 30 минут. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой концентрировали и очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния с элюированием с помощью 80% этилацетата в гексанах с получением 2-пиридазин-4-илпиримидина в виде бежевого твердого вещества.

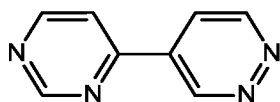
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 10,17 (dd, 1H) 9,39 (dd, 1H) 8,92 (d, 2H) 8,43 (dd, 1H) 7,39 (t, 1H).

10 Стадия 3. Получение 2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната (1.001)

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

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) 10,19 (d, 1H) 9,84 (d, 1H) 9,20 (dd, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,27-5,18 (m, 2H) 3,71-3,63 (m, 2H).

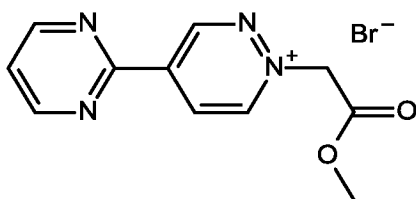
20 ПРИМЕР 2. Получение 4-пиридазин-4-илпиримидина



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

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 9,90-9,83 (m, 1H) 9,41 (dd, 2H) 8,97 (d, 1H) 8,21-8,13 (m, 1H) 7,89 (dd, 1H).

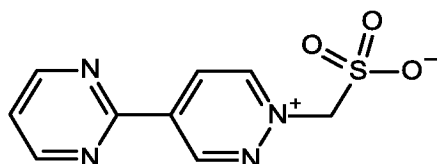
ПРИМЕР 3. Получение метил-2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)ацетата бромид (соединение 2.001)



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

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

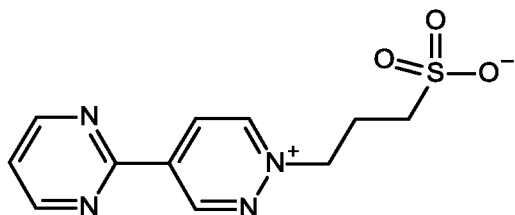
ПРИМЕР 4. Получение (4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)метансульфоната (соединение 2.002)



15 Метил-2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)ацетата бромид (0,420 г) перемешивали в триметилсилилхлорсульфонате (4,96 г) при 80°C в течение 66 часов. Реакционную смесь осторожно гасили водой, концентрировали и очищали посредством
20 препаративной HPLC с обращенной фазой с получением (4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)метансульфоната в виде бледно-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400МГц, D_2O) 10,26 (brs, 1H) 9,94 (brd, 1H) 9,27-9,39 (m, 1H) 8,96-9,14 (m, 2H) 7,56-7,73 (m, 1H) 5,97 (s, 2H).

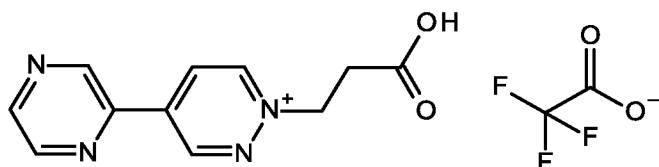
ПРИМЕР 5. Получение 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-1-сульфоната (соединение 1.003)



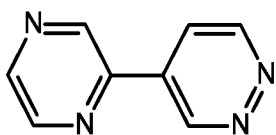
К раствору 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,200 г) в 1,4-диоксане (3,79 мл) добавляли 1,3-пропансультон (0,189 г). Смесь перемешивали при 90°C в течение 44 часов. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали ацетоном. Твердое вещество очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой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

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

ПРИМЕР 6. Получение 3-(4-пиразин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты 2,2,2-трифторацетата (соединение 1.005)



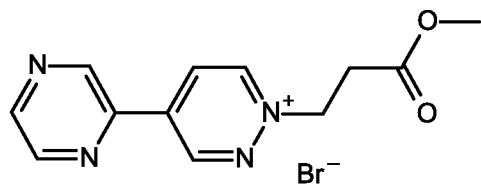
Стадия 1. Получение 2-пиридазин-4-илпиразина



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

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 9,87 (dd, 1H) 9,39 (dd, 1H) 9,19 (d, 1H) 8,81-8,75 (m, 1H) 8,72 (d, 1H) 8,11 (dd, 1H).

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



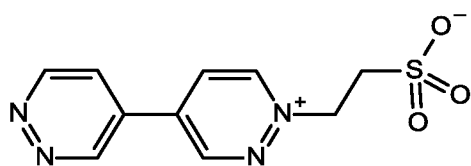
Метил-3-бромпропаноат (0,518 мл) добавляли к раствору 2-пиридазин-4-илпиразина (0,250 г) в ацетонитриле (15,8 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток поглощали в воде и промывали дихлорметаном. Водную фазу концентрировали с получением неочищенного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

Стадия 3. Получение 3-(4-пиразин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты 2,2,2-трифторацетата (1.005)

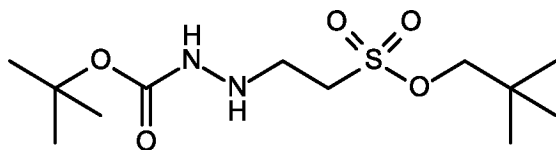
Неочищенную смесь метил-3-(4-пиразин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата бромид (0,515 г) и конц. хлористоводородной кислоты (11,1 мл) нагревали до 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали и обеспечивали ее отстаивание в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством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

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

ПРИМЕР 7. Получение 2-(4-пиридазин-4-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната (соединение 1.006)



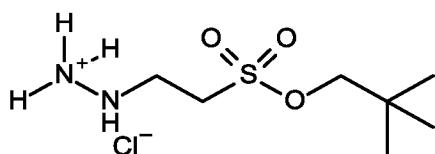
Стадия 1. Получение 2,2-диметилпропил-2-(2-трет-бутоксикарбонилгидразино)этансульфоната



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

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

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

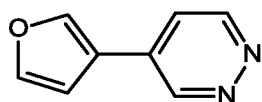


Смесь 2,2-диметилпропил-2-(2-трет-бутоксикарбонилгидразино)этансульфоната (1,00 г) и 3 М метанольного раствора хлороводорода (24,2 мл) нагревали до 70°C в течение 7 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением хлорида [2-(2,2-диметилпропоксисульфонил)этиламино]аммония в виде розовой смолы, которая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

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) 3,95 (s, 2H) 3,59-3,53 (m, 2H) 3,44-3,39 (m, 2H) 1,00 (s, 9H)

образец содержал ~20% метанола, и его применяли как таковой.

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

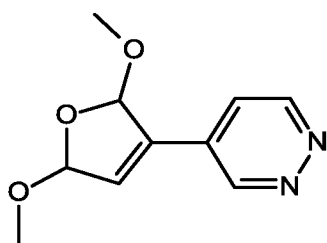


К смеси 4-бромпиридазин-1-ия бромида (2,50 г), карбоната натрия (2,2 г), дегазированного толуола (17,3 мл) и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (0,634 г) добавляли раствор 3-фурилбороновой кислоты (1,00 г) в этаноле (17,3 мл). Смесь нагревали до 80°C в

атмосфере азота в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали. Остаток разделяли между водой и дихлорметаном, затем экстрагировали дополнительным количеством дихлорметана. Объединенные органические слои промывали соевым раствором и высушивали с помощью сульфата магния. Концентрированный фильтрат очищали на диоксиде кремния с элюированием посредством градиента 0-100% этилацетата в изогексане с получением 4-(3-фурил)пиридазина в виде темно-красного полутвердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 9,45 (s, 1H) 9,03-9,16 (m, 1H) 8,36 (s, 1H) 7,86 (dd, 1H) 7,71 (t, 1H) 7,04 (d, 1H).

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



Смесь 4-(3-фурил)пиридазина (0,025 г) и бикарбоната натрия (0,14 г) в метаноле (0,5 мл) охлаждали до -10°C и по каплям добавляли бром (0,069 г). Через 30 минут реакцию смесь гасили с помощью смеси 1:1 насыщ. водного раствора бикарбоната натрия и 1 М водного раствора тиосульфата натрия (3 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали с получением неочищенного 4-(2,5-диметокси-2,5-дигидрофуран-3-ил)пиридазина.

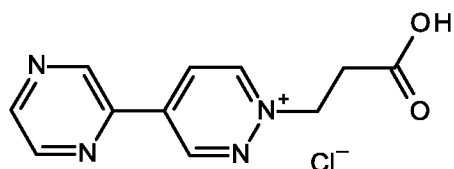
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 9,42-9,41 (m, 1H) 9,20-9,19 (m, 1H) 7,85 (dt, 1H) 7,02-6,94 (m, 1H) 6,08-5,77 (m, 2H) 3,46 (d, 3H) 3,42 (d, 3H).

Стадия 5. Получение 2-(4-пиридазин-4-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната 1.006

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

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

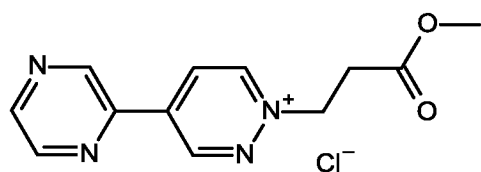
ПРИМЕР 8. Получение 3-(4-пиразин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты хлорида (соединение 1.012)



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

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

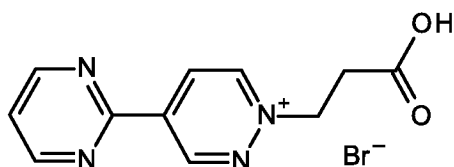
ПРИМЕР 9. Получение метил-3-(4-пиразин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата хлорида (соединение 1.013)



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

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

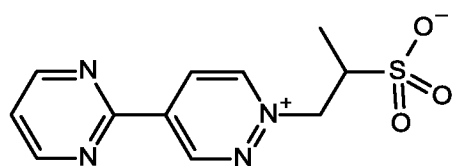
5 **ПРИМЕР 10.Получение 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты бромид (соединение 1.021)**



Смесь метил-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата 2,2,2-трифторацетата (0,2 г), концентрированного бромоводорода (1 мл, 48 мас. %) и воды
10 (5 мл) нагревали до 80°C в течение 4 часов и обеспечивали ее охлаждение в течение ночи. После дополнительных 4 часов нагревания при 80°C реакцию смесь концентрировали и полученную желтую смолу растирали в порошок с ацетоном с получением 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты бромид в виде кремового твердого вещества.

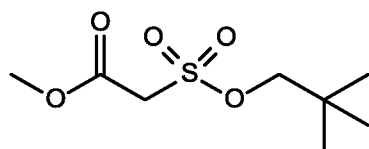
15 ^1H ЯМР (400МГц, D_2O) 10,16 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,21-9,15 (m, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,11 (t, 2H) 3,24 (t, 2H).

ПРИМЕР 11.Получение 1-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-2-сульфоната (соединение 1.026)



20

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

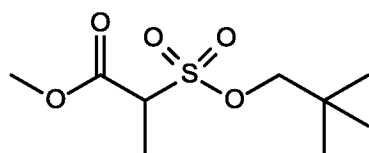


Метил-2-хлорсульфонилацетат (0,5 г) добавляли по каплям к охлажденному (ледяная баня) раствору 2,2-диметилпропан-1-ола (0,306 г) и пиридина (0,284 мл) в
25 дихлорметане (14,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в охлажденном состоянии в течение дополнительных 2 часов, затем разделяли с помощью водного насыщ. раствора

хлорида аммония. Водную фазу экстрагировали дополнительным количеством дихлорметана (x2). Объединенные органические экстракты концентрировали и пропускали через слой диоксида кремния с элюированием диэтиловым эфиром. Фильтрат концентрировали с получением метил-2-(2,2-
 5 диметилпропоксисульфонил)ацетата в виде желтой жидкости.

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

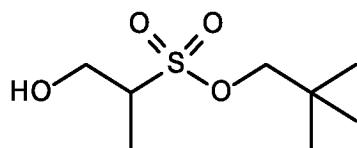
Стадия 2. Получение метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфонил)пропаноата



Смесь гидрида натрия (60% в минеральном масле, 0,039 г) в тетрагидрофуране (4,46 мл) охлаждали (ледяная баня) до 0°C в атмосфере азота. К полученному добавляли раствор метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфонил)ацетата (0,2 г) в тетрагидрофуране (1,78 мл) и перемешивали при данной температуре в течение 5 минут. Добавляли йодметан (0,067 мл) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и ее перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь разделяли между 2 М хлористоводородной кислотой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (x2). Объединенные органические экстракты высушивали с помощью сульфата магния и концентрировали с получением метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфонил)пропаноата в виде желтой
 10
 15
 20 жидкости.

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

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



К охлажденному (ледяная баня) раствору метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфонил)пропаноата (1 г) в дихлорметане (126 мл) в атмосфере азота по каплям добавляли гидрид диизобутилалюминия (1 М в дихлорметане, 10,5 мл) с поддержанием температуры на уровне ниже 5°C в ходе добавления. Реакционную

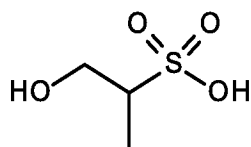
смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Добавляли пропан-2-ол (12,6 мл) и реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и затем обеспечивали нагревание до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между 2 М водным раствором хлористоводородной кислоты и дихлорметаном. Органическую фазу

5 высушивали с помощью сульфата магния, концентрировали и хроматографировали на диоксиде кремния с применением градиента от 0 до 100% EtOAc в изогексане с получением 2,2-диметилпропил-1-гидроксипропан-2-сульфоната в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 4,03-3,84 (m, 4H) 3,43-3,33 (m, 1H) 2,60-2,52 (m, 1H) 1,45 (d, 3H) 1,00 (s, 9H).

10

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



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

15

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) 3,88-3,78 (m, 1H) 3,56-3,47 (m, 1H) 2,98-2,89 (m, 1H) 1,18 (d, 3H).

20

Стадия 5. Получение 1-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-2-сульфоната 1.026

К охлажденному (ледяная баня) раствору 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,1 г) в сухом ацетонитриле (6,32 мл) добавляли 1,1,1-трифтор-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (0,131 мл) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. К данной смеси добавляли трифенилфосфин (0,332 г) и раствор 1-гидроксипропан-2-сульфоновой кислоты (0,133 г) в ацетонитриле (0,5 мл) с последующим добавлением по каплям диизопропилазодикарбоксилата (0,25 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в

25

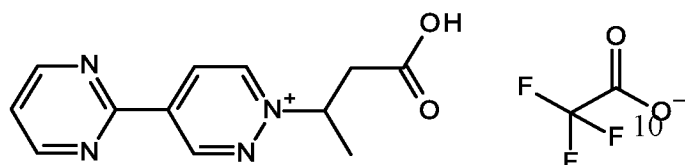
30 течение 170 часов. Реакционную смесь концентрировали и разделяли между водой и диэтиловым эфиром. Водный слой концентрировали и очищали посредством

препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 1-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-2-сульфоната в виде белого твердого вещества.

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

5

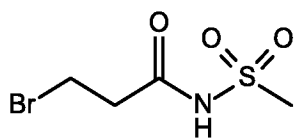
ПРИМЕР 12. Получение 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)бутановой кислоты 2,2,2-трифторацетата (соединение 2.003)



К смеси 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,5 г) в воде (10 мл) добавляли бут-2-еновую кислоту (0,816 г). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 40 часов. Реакционную смесь концентрировали и полученное твердое вещество растирали в порошок с трет-бутилметилловым эфиром и ацетоном. Твердое вещество очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)бутановой кислоты 2,2,2-трифторацетата.

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

ПРИМЕР 13. Получение 3-бром-N-метилсульфонилпропанамида

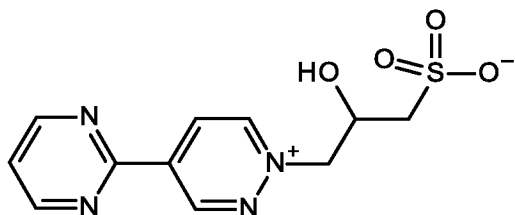


К раствору метансульфонамида (0,5 г) в толуоле (25,8 мл) по каплям добавляли 3-бромпропионилхлорид (1,77 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали с использованием льда и полученное твердое вещество фильтровали и промывали холодным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

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

30

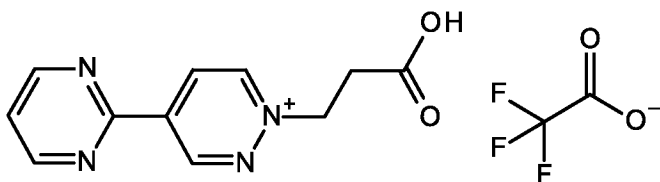
ПРИМЕР 14. Получение 2-гидрокси-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-1-сульфоната (соединение 2.004)



Смесь 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,3 г), воды (6 мл) и 3-хлор-2-гидроксипропан-1-сульфоната натрия (0,45 г) нагревали с обратным холодильником в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали и полученное твердое вещество промывали *трет*-бутилметиловым эфиром и ацетоном. Твердое вещество очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 2-гидрокси-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-1-сульфоната 2.004.

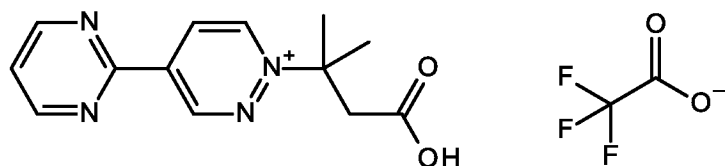
^1H ЯМР (400МГц, D_2O) 10,24 (d, 1H) 9,80 (d, 1H) 9,25 (dd, 1H) 9,04 (d, 2H) 7,68 (t, 1H) 5,21 (dd, 1H) 4,93 (dd, 1H) 4,64-4,71 (m, 1H) 3,19-3,36 (m, 2H).

ПРИМЕР 15. Получение 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты 2,2,2-трифторацетата (соединение 1.023) A125



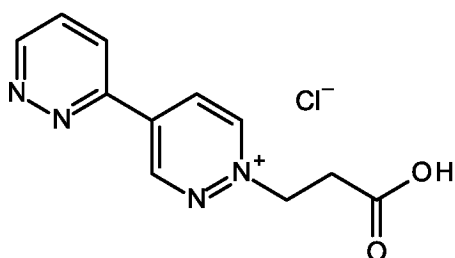
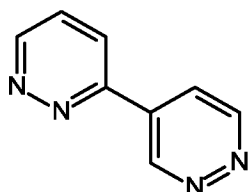
3-(4-Пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты хлорид (0,119 г) перемешивали в 2,2,2-трифторуксусной кислоте (4 мл) при комнатной температуре в течение двух часов. Реакционную смесь концентрировали и высушивали сублимацией с получением 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты 2,2,2-трифторацетата A125 в виде бледно-желтой смолы, которая затвердевала при отстаивании.

^1H ЯМР (400МГц, D_2O) 10,18-10,13 (m, 1H) 9,87-9,82 (m, 1H) 9,20-9,14 (m, 1H) 8,98 (d, 2H) 7,63 (s, 1H) 5,10 (s, 2H) 3,24 (t, 2H).

ПРИМЕР 16.Получение**3-метил-3-(4-пиридин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)бутановой кислоты 2,2,2-трифторацетата (соединение 1.025)**

Смесь 2-пиридазин-4-илпиридина (1 г), 3,3-диметилакриловой кислоты (1,96 г), 2,2,2-трифторуксусной кислоты (5 мл) и воды (5 мл) нагревали при 100°C в условиях облучения микроволнами в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали и полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (5x10 мл). Твердое вещество очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 3-метил-3-(4-пиридин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)бутановой кислоты 2,2,2-трифторацетата 1.025.

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) 10,18 (m, 1H) 9,97 (m, 1H) 9,21 (m, 1H) 8,98 (m, 2H) 7,61 (m, 1H) 3,36 (s, 2H) 1,94 (s, 6H).

ПРИМЕР 17.Получение**3-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты хлорида (соединение 1.027)****Стадия 1. Получение 3-пиридазин-4-илпиридазина**

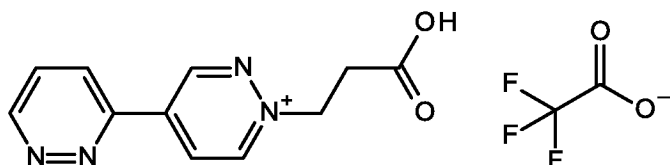
В сосуд для микроволновой обработки в атмосфере азота загружали трибутил(пиридазин-4-ил)станнан (0,697 г), 3-бромпиридазин (0,25 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,185 г) и 1,4-диоксан (7,86 мл) и нагревали при 140°C в микроволновой печи в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали на диоксиде кремния с применением градиента от 0% до

50% ацетонитрила в дихлорметане с получением 3-пиридазин-4-илпиридазина в виде оранжевого твердого вещества.

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

5

Стадия 2. Получение 3-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты 2,2,2-трифторацетата (соединение 2.005)

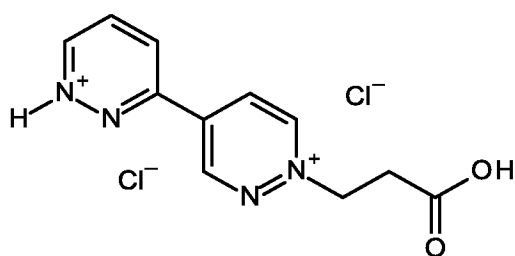


Смесь 3-пиридазин-4-илпиридазина (0,25 г), воды (15 мл) и 3-бромпропановой кислоты (0,363 г) нагревали при 100°C в течение 25 часов. Смесь концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная кислота присутствует в элюенте) с получением 3-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты 2,2,2-трифторацетата 2.005.

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

15

Стадия 3. Получение 3-(4-пиридазин-1-ий-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты дихлорида (соединение 1.034)



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

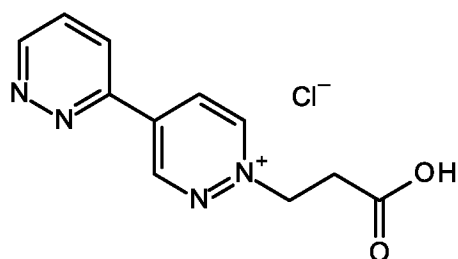
20

25

пиридазин-1-ий-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты дихлорида 1.034 в виде бежевого твердого вещества.

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

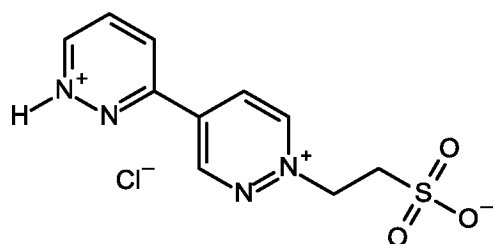
Стадия 4. Получение 3-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты хлорида (соединение 1.027)



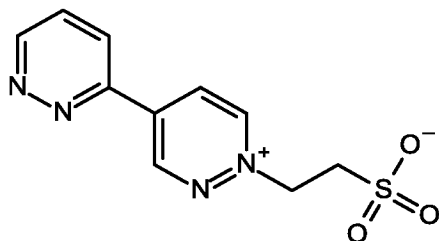
Смесь 3-(4-пиридазин-1-ий-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты дихлорида (0,541 г) и 2-пропанола (10 мл) нагревали при 90°C. По каплям добавляли воду до получения прозрачного раствора, для этого потребовалось ~0,8 мл. К полученному добавляли дополнительное количество горячего 2-пропанола (10 мл) и обеспечивали охлаждение раствора. Осадок отфильтровывали и промывали холодным 2-пропанолом и ацетоном и высушивали под вакуумом с получением 3-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты хлорида 1.027 в виде бежевого твердого вещества.

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

ПРИМЕР 18. Получение 2-(4-пиридазин-1-ий-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната хлорида (соединение 1.031)



Стадия 1. Получение 2-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната (соединение 1.002)

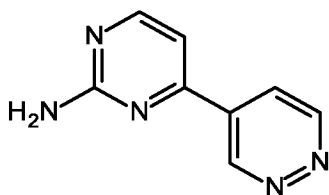


- Смесь 3-пиридазин-4-илпиридазина (0,41 г), натриевой соли 2-бромэтансульфоновой кислоты (0,656 г) и воды (7,78 мл) нагревали при 100°C в течение 17 часов. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная кислота присутствует в элюенте) с получением 2-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната в виде желтого твердого вещества.
- ¹H ЯМР (400МГц, D₂O) 10,15 (d, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,33 (dd, 1H) 9,12 (dd, 1H) 8,52 (dd, 1H) 7,99 (dd, 1H) 5,32-5,19 (m, 2H) 3,73-3,65 (m, 2H)

Стадия 2. Получение 2-(4-пиридазин-1-ий-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната хлорида (соединение 1.031)

- Раствор 2-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната (0,2 г) и 2 М водной хлористоводородной кислоты (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали и остаток поглощали в небольшом количестве воды и высушивали сублимацией с получением 2-(4-пиридазин-1-ий-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)этансульфоната хлорида в виде кремового стеклообразного твердого вещества.
- ¹H ЯМР (400МГц, D₂O) 10,13 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,35 (dd, 1H) 9,11 (dd, 1H) 8,57 (dd, 1H) 8,05 (dd, 1H) 5,27-5,21 (m, 2H) 3,71-3,64 (m, 2H) (один протон NH отсутствует)

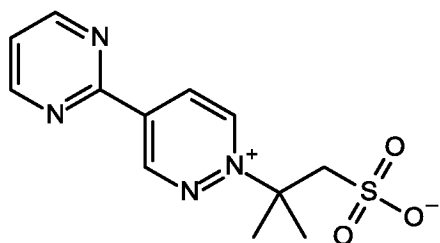
ПРИМЕР 19. Получение 4-пиридазин-4-илпиримидин-2-амин



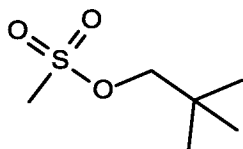
В сосуд для микроволновой обработки в атмосфере азота загружали трибутил(пиридазин-4-ил)станнан (3,42 г), 4-пиридазин-4-илпиримидин-2-амин (0,727 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,892 г), N,N-диизопропилэтиламин (1,35 мл) и 1,4-диоксан (38,6 мл) и нагревали до 140°C в микроволновой печи в течение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

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

ПРИМЕР 20. Получение 2-метил-2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-1-сульфоната (соединение 2.006)



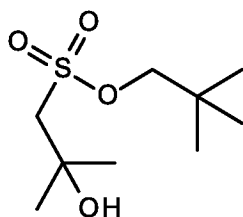
Стадия 1. Получение 2,2-диметилпропилметансульфоната



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

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

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

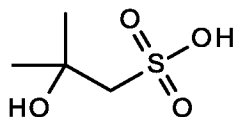


Раствор 2,2-диметилпропилметансульфоната (1,75 г) в тетрагидрофуране (22,1 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере азота. К полученному по каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 моль/л в гексане, 5,1 мл). Реакционную смесь постепенно нагревали до -30°C на протяжении 2 часов и добавляли ацетон (7,73 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 1,5 часа. Реакционную смесь гасили 2 М водным раствором хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические экстракты

10 высушивали сульфатом магния, концентрировали и очищали на диоксиде кремния с применением градиента от 0 до 100% этилацетата в изогексане с получением 2,2-диметилпропил-2-гидрокси-2-метилпропан-1-сульфоната в виде бесцветной жидкости.

1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 3,90 (s, 2H) 3,32 (s, 2H) 2,79 (br s, 1H) 1,44 (s, 6H) 0,99 (s, 9H)

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



Смесь 2,2-диметилпропил-2-гидрокси-2-метилпропан-1-сульфоната (1,84 г) и 6 М водного раствора хлористоводородной кислоты (32,8 мл) нагревали при 95°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и высушивали сублимацией в течение ночи с получением 2-гидрокси-2-метилпропан-1-сульфоновой кислоты в виде грязно-белого твердого вещества.

20 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 2,99 (s, 2H) 1,24 (s, 6H) (один протон OH и один протон SO_3H отсутствуют)

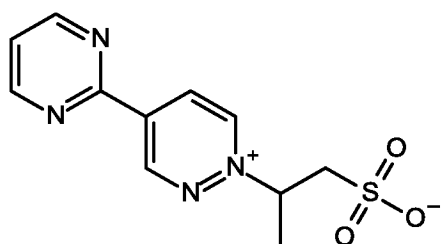
25 Стадия 4. Получение 2-метил-2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-1-сульфоната (2.006)

Смесь 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,507 г) в сухом ацетонитриле (32,1 мл) охлаждали на ледяной бане. К полученному добавляли 1,1,1-трифтор-N-

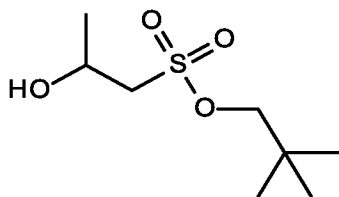
(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (0,663 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. К полученному добавляли трифенилфосфин (1,68 г) и раствор 2-гидрокси-2-метилпропан-1-сульфоновой кислоты (0,741 г) в сухом ацетонитриле (0,5 мл) с последующим
 5 добавлением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

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

ПРИМЕР 21.Получение 2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-1-сульфоната (соединение 2.007)



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



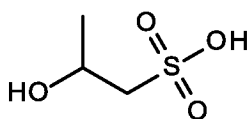
20 Раствор 2,2-диметилпропилметансульфоната (2 г) в тетрагидрофуране (25 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере азота и по каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 моль/л в гексане, 5,8 мл). Реакционную смесь постепенно нагревали до -30°C на протяжении 1 часа и добавляли ацетальдегид (6,8 мл).

25 Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 2,5 часа. Реакционную смесь гасили 2 М водным раствором хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные

органические экстракты высушивали с помощью сульфата магния, концентрировали и очищали на диоксиде кремния с применением градиента от 0 до 100% этилацетата в изогексане с получением 2,2-диметилпропил-2-гидроксипропан-1-сульфоната в виде желтой жидкости.

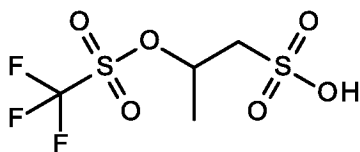
- 5 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 4,47-4,34 (m, 1H) 3,96-3,87 (m, 2H) 3,25-3,17 (m, 2H) 3,01 (br s, 1H) 1,34 (d, 3H) 1,00 (s, 9H)

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



- 10 Смесь 2,2-диметилпропил-2-гидроксипропан-1-сульфоната (1,35 г) и 6 М водного раствора хлористоводородной кислоты (32,8 мл) нагревали при 95°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и высушивали сублимацией в течение ночи с получением 2-гидроксипропан-1-сульфоновой кислоты в виде коричневого твердого вещества.
- 15 ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 4,17-4,06 (m, 1H) 2,99-2,85 (m, 2H) 1,16 (d, 3H) (один протон OH и один протон SO_3H отсутствуют)

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



- 20 К смеси 2-гидроксипропан-1-сульфоновой кислоты (0,2 г) в дихлорметане (2,57 мл) добавляли 2,6-диметилпиридин (0,33 мл) и полученную смесь охлаждали до 0°C. К полученному по каплям добавляли трифторметилсульфонилтрифторметансульфонат (0,264 мл) и перемешивание продолжали при данной температуре в течение 15 минут. Охлаждение прекращали и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного часа. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические экстракты высушивали с помощью сульфата магния и концентрировали с получением 2-
- 25

(трифторметилсульфонилокси)пропан-1-сульфоновой кислоты в виде коричневой смолы, чистота ~50%. Продукт применяли непосредственно в последующих реакциях без дополнительной очистки.

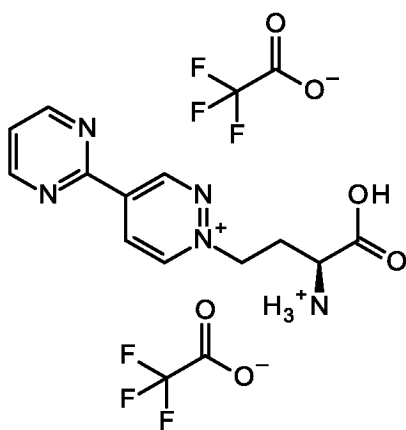
1H ЯМР (400МГц, CDCl₃) исключительно пики продукта 5,57-5,41 (m, 1H) 4,18-3,98 (m, 1H) 3,58-3,35 (m, 1H) 1,76-1,65 (m, 3H) (один протон SO₃H отсутствует)

Стадия 4. Получение 2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропан-1-сульфоната 2.007

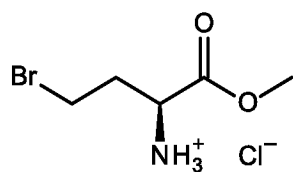
Смесь 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,15 г), 2-(трифторметилсульфонилокси)пропан-1-сульфоната (0,55 г) и 1,4-диоксана (7,8 мл) нагревали при 90°C в течение 24 часов. Реакционную смесь разделяли между водой и дихлорметаном и водный слой очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная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

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

ПРИМЕР 22. Получение [(1S)-1-карбокси-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропил]-аммония 2,2,2-трифторацетата (соединение 1.035)

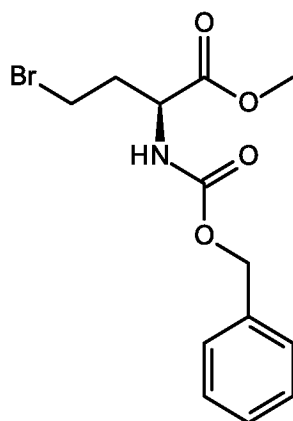


Стадия 1. Получение [(1S)-3-бром-1-метоксикарбонилпропил]аммония хлорида



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

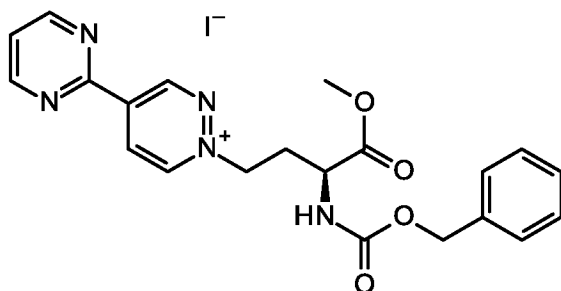
Стадия 2. Получение метил-(2S)-2-(бензилоксикарбониламино)-4-бромбутаноата



Неочищенный [(1S)-3-бром-1-метоксикарбонилпропил]аммония хлорид перемешивали в дихлорметане (4 мл) и добавляли раствор гидрокарбоната натрия (0,28 г) в воде (4 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли бензилкарбонохлоридат (0,225 г). Реакционную массу нагревали до комнатной температуры и перемешивали в
15 течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3x20 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали на диоксиде кремния с применением градиента от 0 до 100% этилацетата в циклогексане с получением метил-(2S)-2-(бензилоксикарбониламино)-4-бромбутаноата.

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

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



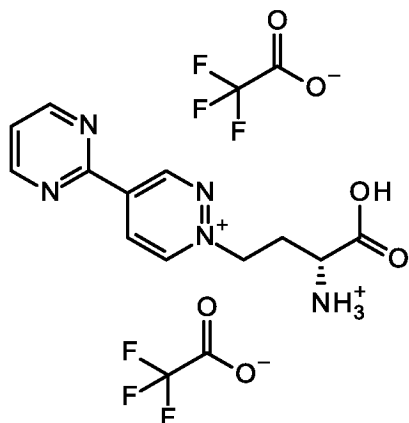
К раствору метил-(2S)-2-(бензилоксикарбониламино)-4-бромбутаноата (0,1 г) в
 5 сухом ацетоне (2 мл) в атмосфере азота добавляли йодид натрия (0,054 г). Реакционную
 смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К полученному
 добавляли 2-пиридазин-4-илпиримидин (0,048 г) и смесь нагревали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

Стадия 4. Получение [(1S)-1-карбокси-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропил]аммония 2,2,2-трифторацетата 1.035

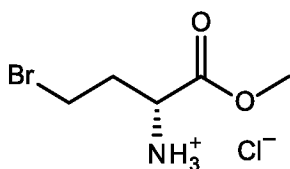
15 Смесь метил-(2S)-2-(бензилоксикарбониламино)-4-(4-пиримидин-2-
 илпиридазин-1-ий-1-ил)бутаноата йодида (0,5 г) и концентрированной
 хлористоводородной кислоты (4,9 мл) нагревали при 80°C в течение 30 минут.
 Реакционную смесь концентрировали, растворяли в воде и экстрагировали
 этилацетатом (3x20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

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

ПРИМЕР 23. Получение [(1R)-1-карбокси-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропил]-аммония 2,2,2-трифторацетата (соединение 1.029)



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

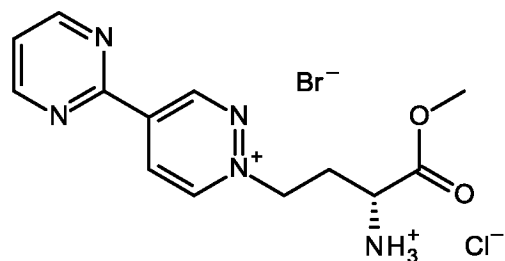


5

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

10

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



15

К смеси 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,1 г) в ацетонитриле (3,16 мл) добавляли [(1R)-3-бром-1-метоксикарбонилпропил]аммония хлорид (0,16 г). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного [(1R)-1-метоксикарбонил-3-(4-

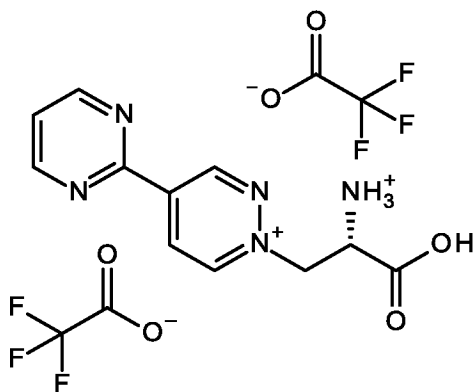
пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропил]аммония бромида в виде темно-коричневой смолы, которую применяли без дополнительной очистки.

Стадия 3. Получение [(1R)-1-карбокси-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропил]аммония 2,2,2-трифторацетата 1.029

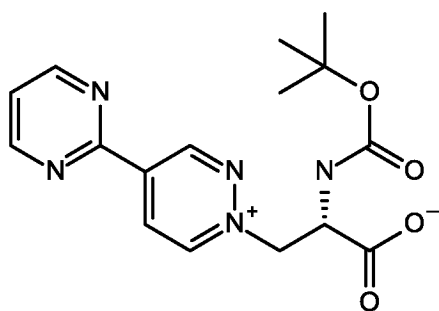
Смесь [(1R)-1-метоксикарбонил-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропил]аммония бромида (0,5 г) и 2 М водного раствора хлористоводородной кислоты (7,29 мл) нагревали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная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

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

ПРИМЕР 24. Получение [(1S)-1-карбокси-2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этил]-аммония 2,2,2-трифторацетата (соединение 2.009)



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



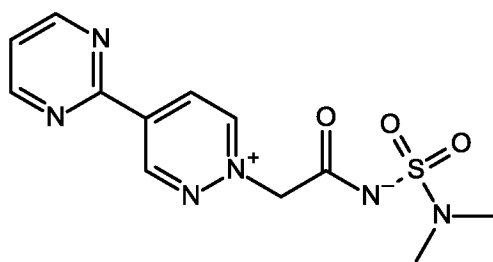
К смеси 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,05 г) в сухом ацетонитриле (1 мл) добавляли *трет*-бутил-N-[(3S)-2-оксооксетан-3-ил]карбамат (0,071 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Концентрирование реакционной смеси обеспечивало получение неочищенного (2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил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

Стадия 2. Получение [(1S)-1-карбокси-2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)этил]аммония 2,2,2-трифторацетата 2.009

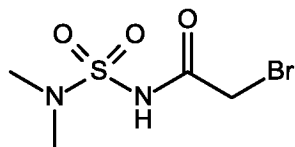
Смесь (2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата (0,4 г) и 2 М водного раствора хлористоводородной кислоты (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной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

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

ПРИМЕР 25. Получение диметилсульфамоил-[2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)-ацетил]азанида (соединение 1.032)



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



К раствору диметилсульфамида (0,5 г) и 4-(диметиламино)пиридина (0,541 г) в дихлорметане (19,9 мл) при 0°C по каплям добавляли бромацетилбромид (0,903 г). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в

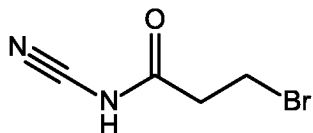
течение 24 часов. Реакционную смесь разделяли с использованием 0,5 М водного раствора хлористоводородной кислоты. Органический слой высушивали над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного 2-бром-*N*-(диметилсульфамоил)ацетамида в виде бледно-желтого масла. Продукт использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2. Получение диметилсульфамоил-[2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)ацетил]азанида 1.032

К раствору 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,15 г) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 2-бром-*N*-(диметилсульфамоил)ацетамид (0,21 г) и смесь нагревали при 80°C в течение 16 часов. Полученный осадок фильтровали, промывали ацетонитрилом (2x20 мл) с получением диметилсульфамоил-[2-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)ацетил]азанида в виде светло-зеленого твердого вещества.

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

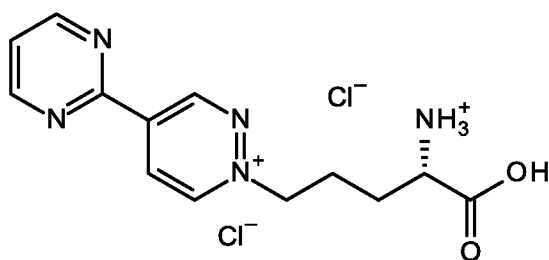
ПРИМЕР 26. Получение 3-бром-*N*-цианопропанамида



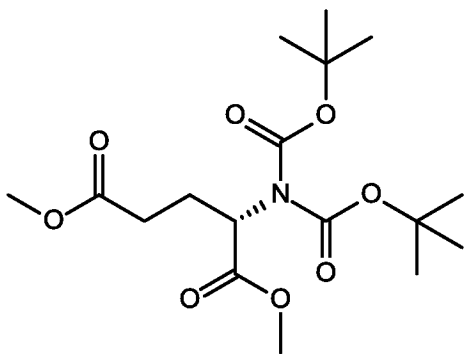
К перемешиваемому раствору цианамида (0,5 г) в воде (10 мл) и тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C добавляли гидроксид натрия (1,427 г). Через 10 минут при 0°C по каплям добавляли раствор 3-бромпропаноилхлорида (1,27 мл) в тетрагидрофуране (5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре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

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

ПРИМЕР 27. Получение [(1S)-1-карбокси-4-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)бутил]-аммония дихлорида (соединение 1.030)

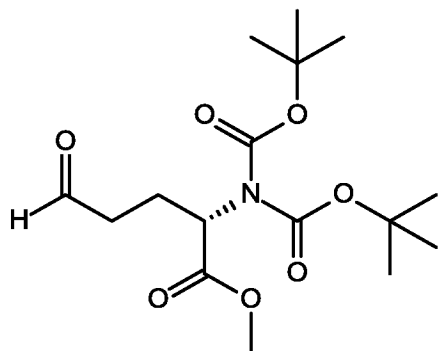


5 Стадия 1. Получение диметил-(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]пентандиоата



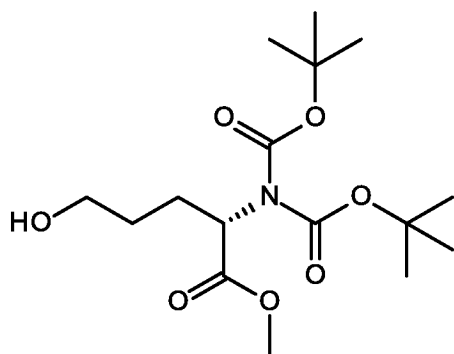
- К раствору диметил-(2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пентандиоата (0,3 г) в ацетонитриле (6 мл) в атмосфере азота добавляли 4-диметиламинопиридин (0,028 г). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,264 г). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и ее перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом (80 мл) и экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (80 мл). Объединенные органические слои промывали 10% водным раствором лимонной кислоты, а затем насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали на диоксиде кремния с применением этилацетата в циклогексане с получением диметил-(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]пентандиоата в виде бесцветной смолы.
- 20 ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 4,95 (dd, 1H) 3,73 (s, 3H) 3,68 (s, 3H) 2,36-2,54 (m, 3H) 2,15-2,23 (m, 1H) 1,50 (s, 18H)

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



5 Раствор диметил-(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]пентандиоата (0,28 г) в диэтиловом эфире (5,6 мл) в атмосфере азота охлаждали до -78°C и медленно добавляли гидрид диизобутилалюминия (1 М в толуоле, 0,82 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут, затем гасили водой (0,094 мл) и перемешивали в течение дополнительных 30 минут. После нагревания до комнатной температуры добавляли твердый сульфат натрия. Смесь *фильтровали через целит*,
 10 *промывали* трет-бутилметиловым эфиром и фильтрат концентрировали с получением метил-(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-оксопентаноата.
 1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 9,78 (s, 1H) 4,90 (dd, 1H) 3,73 (m, 3H) 2,45-2,66 (m, 3H) 2,11-2,28 (m, 1H) 1,42-1,63 (m, 18H)

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



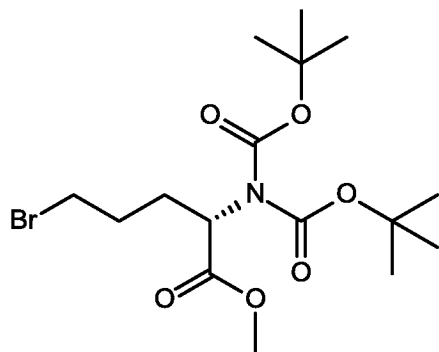
20 Раствор метил-(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-оксопентаноата (0,2 г) в сухом метаноле (4 мл) в атмосфере азота охлаждали до 0°C , и частями добавляли боргидрид натрия (0,025 г), и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали на диоксиде кремния с применением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

циклогексане с получением метил-(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-гидроксипентаноата в виде бесцветной смолы.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 4,90 (dd, 1H) 3,74-3,67 (m, 5H) 2,30-2,20 (m, 1H) 1,99-1,89 (m, 1H) 1,68-1,41 (s, 20H) (один протон OH отсутствует)

5

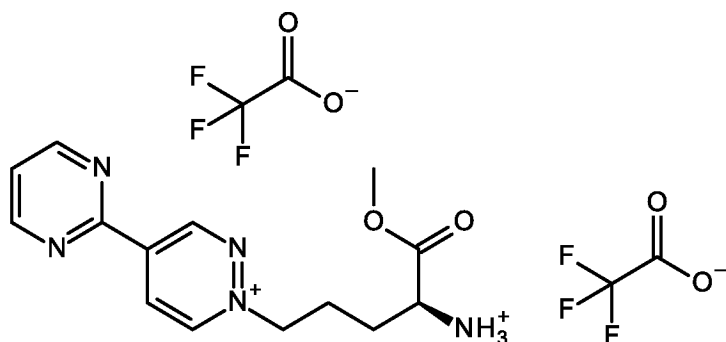
Стадия 4. Получение метил-(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-бромпентаноата



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

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

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



5 К смеси 2-пиридазин-4-илпиримидина (0,4 г) в ацетонитриле (12,6 мл) добавляли метил-(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-бромпентаноат (1,141 г) и реакцию смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (трифторуксусная кислота присутствовала в элюенте, что приводило к потере ВОО-защитных групп) с получением [(1S)-1-метоксикарбонил-4-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)бутил]аммония 2,2,2-трифторацетата.

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

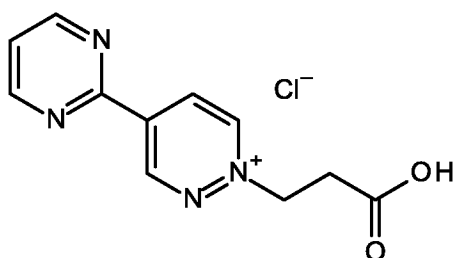
15 **Стадия 6. Получение [(1S)-1-карбокси-4-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)бутил]аммония дихлорида 1.030**

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

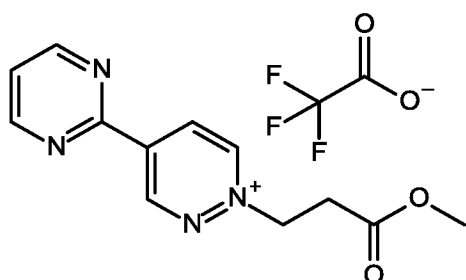
20 1H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,24 (dd, 1H) 9,87 (dd, 1H) 9,27 (dd, 1H) 9,06 (d, 2H) 7,72 (t, 1H) 4,99 (t, 2H) 4,08 (t, 1H) 2,23-2,44 (m, 2H) 2,00-2,16 (m, 2H) (три протона NH и один протон CO₂H отсутствуют)

25

ПРИМЕР 28. Получение 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты хлорида (соединение 1.010)



Стадия 1. Получение метил-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата 2,2,2-трифторацетата (соединение 2.011)



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

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

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

Стадия 2. 3-(4-Пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты хлорид 1.010

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

порошок с ацетоном с получением 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты хлорида в виде бежевого твердого вещества.

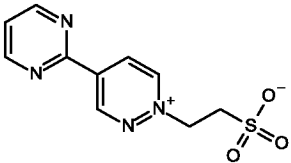
^1H ЯМР (400МГц, D_2O) 10,16 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,18 (dd, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,11 (t, 2H) 3,24 (t, 2H) (один протон CO_2H отсутствует)

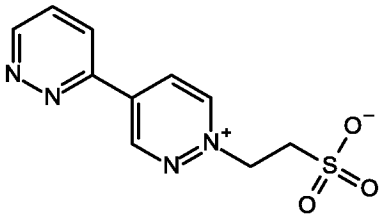
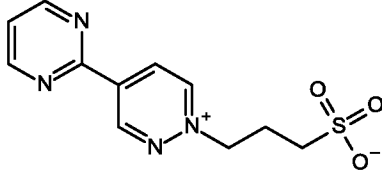
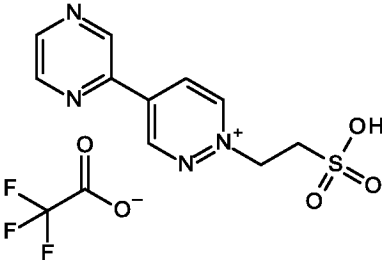
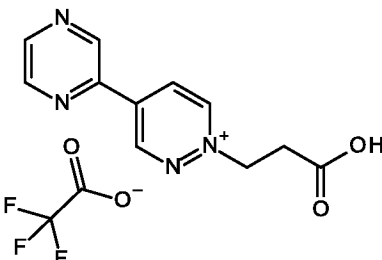
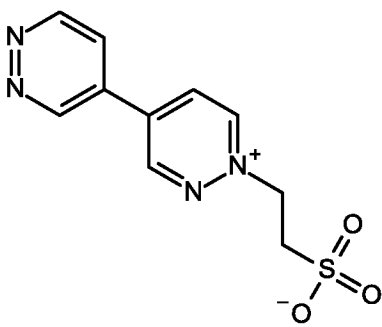
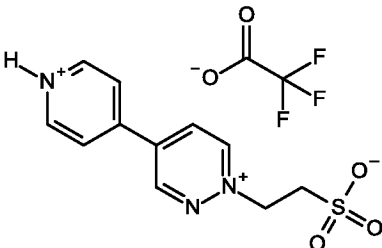
- 5 Дополнительные соединения в таблице А (ниже) получали посредством аналогичных процедур из соответствующих исходных материалов. Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения формулы (I) могут существовать в виде агрономически приемлемой соли, цвиттер-иона или агрономически приемлемой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

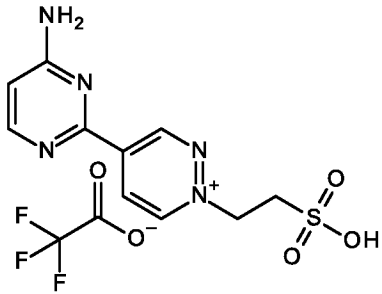
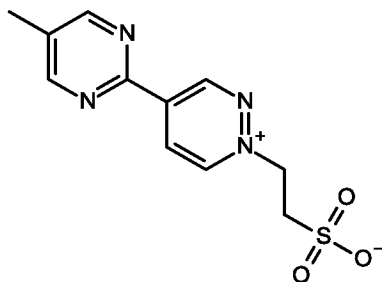
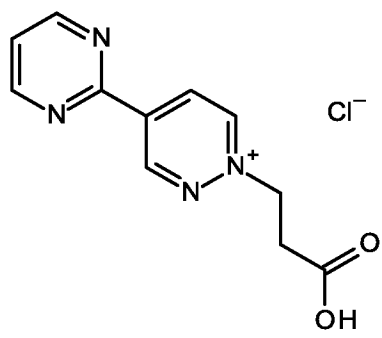
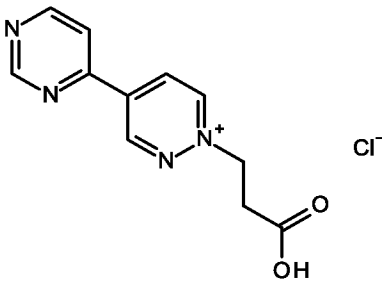
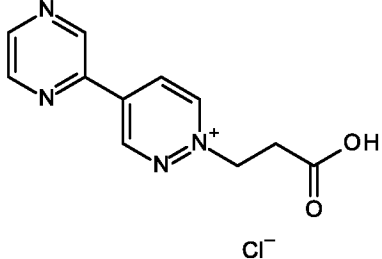
 ЯМР-спектры, приведенные в данном документе, регистрировали либо на Bruker AVANCE III HD, работающем при 400 МГц, оснащенный зондом Bruker SMART, если не указано иное. Химические сдвиги выражали в ppm для слабopольного сдвига от TMS, либо с TMS, либо с сигналами остаточного растворителя в качестве внутреннего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

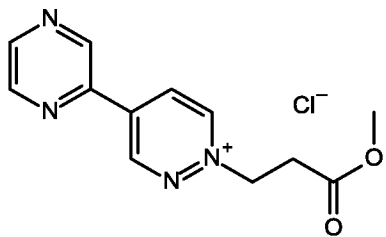
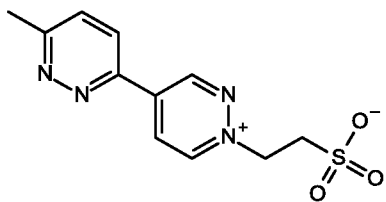
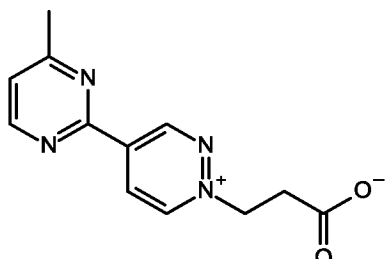
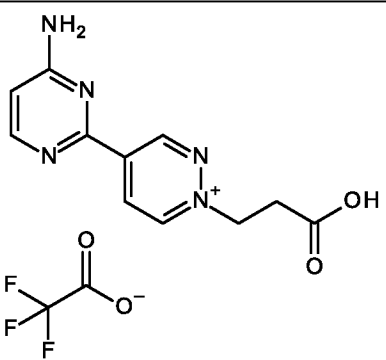
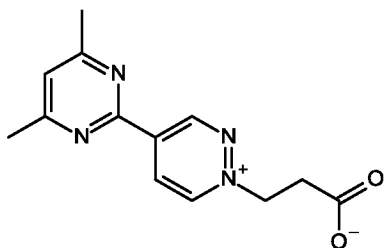
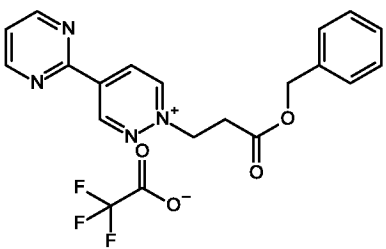
- 20 Соединения 1.001, 1.002, 1.003, 1.004, 1.005, 1.006, 1.007, 1.008, 1.009, 1.010, 1.011, 1.012, 1.013, 1.014, 1.015, 1.016, 1.017, 1.018, 1.019, 1.020, 1.021, 1.022, 1.023, 1.024, 1.025, 1.026, 1.027, 1.028, 1.029, 1.030, 1.031, 1.032, 1.033, 1.034 и 1.035 получали с применением общих способов, описанных выше, или аналогичным образом. В
- 25 таблице А ниже показана структура данных соединений и данные ЯМР, характеризующие их.

Таблица А. Примеры получения соединений формулы (I)

№ соединения	Структура	^1H ЯМР
1.001		(400МГц, D_2O) 10,19 (d, 1H) 9,84 (d, 1H) 9,20 (dd, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,27-5,18 (m, 2H) 3,71-3,63 (m, 2H)

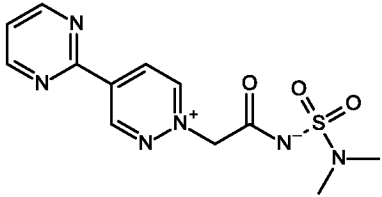
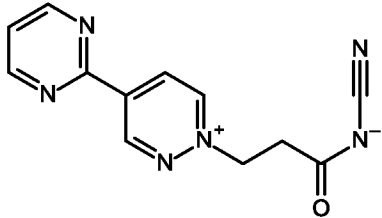
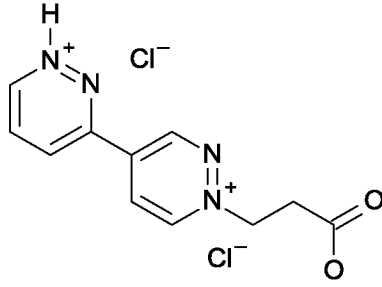
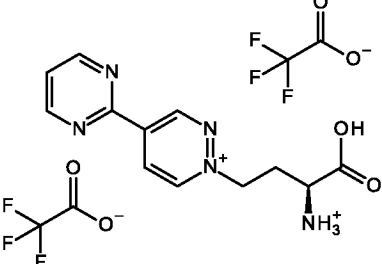
№ соединения	Структура	¹ H ЯМР
1.002		(400МГц, D ₂ O) 10,15 (d, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,33 (dd, 1H) 9,12 (dd, 1H) 8,52 (dd, 1H) 7,99 (dd, 1H) 5,32-5,19 (m, 2H) 3,73-3,65 (m, 2H)
1.003		(400МГц, D ₂ O) 10,18 (d, 1H) 9,80 (d, 1H) 9,19 (dd, 1H) 9,00 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,01 (t, 2H) 2,98 (t, 2H) 2,53 (quin, 2H)
1.004		(400МГц, D ₂ O) 10,08 (d, 1H) 9,79 (d, 1H) 9,39 (d, 1H) 9,08 (dd, 1H) 8,89-8,83 (m, 1H) 8,78 (d, 1H) 5,24-5,16 (t, 2H) 3,65 (t, 2H)
1.005		(400МГц, CD ₃ OD) 10,28 (d, 1H) 10,00 (d, 1H) 9,62 (d, 1H) 9,28 (dd, 1H) 8,96-8,93 (m, 1H) 8,90 (d, 1H) 5,19-5,12 (t, 2H) 3,28 (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
1.006		(400МГц, D ₂ O) 9,80-9,97 (m, 2H) 9,62-9,75 (m, 1H) 9,35-9,50 (m, 1H) 8,97 (dd, 1H) 8,19-8,42 (m, 1H) 5,20-5,29 (m, 2H) 3,59-3,73 (m, 2H)
1.007		(400МГц, D ₂ O) 9,86-9,95 (m, 2H) 8,90-9,00 (m, 3H) 8,35 (brd, 2H) 5,27 (t, 2H) 3,69 (t, 2H) (один протон NH отсутствует)

№ соединения	Структура	¹ H ЯМР
1.008		(400 МГц, D₂O) 10,11 (d, 1H) 9,96 (d, 1H) 9,13 (dd, 1H) 8,29 (d, 1H) 6,83 (d, 1H) 5,31(m, 2H) 3,73(m, 2H) (Два протона NH₂ и один протон SO₃H отсутствуют)
1.009		(400 МГц, D₂O) 10,22 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,21 (dd, 1H) 8,90 (s, 2H) 5,25-5,31 (m, 2H) 3,69-3,77 (m, 2H) 2,44 (s, 3H)
1.010		(400 МГц, D₂O) 10,16 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,18 (dd, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,11 (t, 2H) 3,24 (t, 2H) (один протон CO₂H отсутствует)
1.011		(400МГц, CD₃OD) 10,32 (d, 1H) 10,13 (d, 1H) 9,56 (s, 1H) 9,42-9,35 (m, 1H) 9,23 (d, 1H) 8,61 (d, 1H) 5,21 (t, 2H) 3,32-3,27 (m, 2H) (один протон CO₂H отсутствует)
1.012		(400МГц, D₂O) 10,03 (d, 1H) 9,80 (d, 1H) 9,35 (d, 1H) 9,05 (dd, 1H) 8,87-8,82 (m, 1H) 8,76 (d, 1H) 5,08 (t, 2H) 3,22 (t, 2H) (один протон CO₂H отсутствует)

№ соединения	Структура	¹ H ЯМР
1.013		(400МГц, CD ₃ OD) 10,30-10,26 (m, 1H) 10,04-10,00 (m, 1H) 9,66-9,64 (m, 1H) 9,33-9,30 (m, 1H) 8,97-8,93 (m, 1H) 8,91-8,88 (m, 1H) 5,25-5,14 (m, 2H) 3,71-3,68 (m, 3H) 3,35-3,27 (m, 2H)
1.014		(400МГц, D ₂ O) 10,12 (d, 1H) 9,83 (d, 1H) 9,08 (dd, 1H) 8,42 (d, 1H) 7,89 (d, 1H) 5,28-5,19 (m, 2H) 3,71-3,64 (m, 2H) 2,74 (s, 3H)
1.015		(400МГц, D ₂ O) 10,20 (d, 1H) 9,91 (d, 1H) 9,22 (dd, 1H) 8,86 (d, 1H) 7,58 (d, 1H) 5,18 (t, 2H) 3,31 (t, 2H) 2,66 (s, 3H)
1.016		(400 МГц, D ₂ O) 10,06 (s, 1H) 10,00 (d, 1H) 9,13 (dd, 1H) 8,28 (d, 1H) 6,85 (d, 1H) 5,20 (t, 2H) 3,31 (t, 2H) (два протона NH ₂ и один протон CO ₂ H отсутствуют)
1.017		(400 МГц, D ₂ O) 10,09 (d, 1H) 9,81 (d, 1H) 9,10 (m, 1H) 7,37 (s, 1H) 5,08 (t, 2H) 3,21 (t, 2H) 2,51 (s, 6H)
1.018		(400МГц, CD ₃ OD) 10,21-10,34 (m, 1H) 9,97 (d, 1H) 9,25-9,35 (m, 1H) 9,10-9,15 (m, 2H) 7,60-7,76 (m, 1H) 7,16-7,34 (m, 5H) 5,16-5,24 (m, 2H) 5,05-5,15 (m, 2H) 3,31-3,39 (m, 2H)

№ соединения	Структура	¹ H ЯМР
1.019		(400МГц, CD ₃ OD) 10,24-10,20 (m, 1H) 9,93 (d, 1H) 9,24 (dd, 1H) 9,02 (d, 1H) 7,89 (d, 1H) 5,11 (t, 2H) 4,11 (s, 3H) 2,93 (t, 2H) 2,61 (quin, 2H)
1.020		(400МГц, CD ₃ OD) 10,35-10,47 (m, 1H) 10,05 (d, 1H) 9,37-9,44 (m, 1H) 9,08-9,15 (m, 2H) 7,65-7,78 (m, 1H) 7,32-7,43 (m, 2H) 7,18-7,27 (m, 1H) 7,03-7,15 (m, 2H) 5,30 (t, 2H) 3,58 (t, 2H)
1.021		(400МГц, D ₂ O) 10,16 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,21-9,15 (m, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,11 (t, 2H) 3,24 (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
1.022		(400МГц, D ₂ O) 10,16 (d, 1H) 9,79 (d, 1H) 9,20 (dd, 1H) 9,00 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,04 (s, 2H) 1,25 (s, 6H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
1.023		(400МГц, D ₂ O) 10,18-10,13 (m, 1H) 9,87-9,82 (m, 1H) 9,20-9,14 (m, 1H) 8,98 (d, 2H) 7,63 (s, 1H) 5,10 (s, 2H) 3,24 (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
1.024		(400МГц, D ₂ O) 10,16-10,25 (m, 1H) 9,81-9,89 (m, 1H) 9,19-9,27 (m, 1H) 8,97-9,09 (m, 2H) 7,63-7,74 (m, 1H) 5,08-5,20 (m, 1H) 4,92-5,01 (m, 1H) 3,35-3,47 (m, 1H) 1,31 (d, 3H) (один протон CO ₂ H отсутствует)

№ соединения	Структура	¹ H ЯМР
1.025		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (m, 1H) 9,97 (m, 1H) 9,21 (m, 1H) 8,98 (m, 2H) 7,61 (m, 1H) 3,36 (s, 2H) 1,94 (s, 6H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
1.026		(400МГц, D ₂ O) 10,20-10,18 (m, 1H) 9,81 (dd, 1H) 9,19 (dd, 1H) 9,00 (d, 2H), 7,65 (t, 1H) 5,10-5,07 (m, 2H) 3,84-3,74 (m, 1H) 1,39 (d, 3H)
1.027		(400 МГц, D ₂ O) 10,11 (d, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,32 (dd, 1H) 9,12-9,08 (m, 1H) 8,50 (dd, 1H) 7,99 (dd, 1H) 5,12 (t, 2H) 3,24 (t, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
1.028		(400 МГц, D ₂ O) 10,24 (d, 1H) 9,80 (d, 1H) 9,25 (dd, 1H) 9,04 (d, 2H) 7,68 (t, 1H) 5,21 (dd, 1H) 4,93 (dd, 1H) 4,64-4,71 (m, 1H) 3,19-3,36 (m, 2H) (один протон OH отсутствует)
1.029		(400 МГц, D ₂ O) 10,22 (s, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,24 (d, 1H) 8,99-9,04 (m, 2H) 7,66 (t, 1H) 5,16 (t, 2H) 4,17 (dd, 1H) 2,69-2,85 (m, 2H) (три протона NH и один протон CO ₂ H отсутствуют)
1.030		(400МГц, D ₂ O) 10,24 (dd, 1H) 9,87 (dd, 1H) 9,27 (dd, 1H) 9,06 (d, 2H) 7,72 (t, 1H) 4,99 (t, 2H) 4,08 (t, 1H) 2,23-2,44 (m, 2H) 2,00-2,16 (m, 2H) (три протона NH и один протон CO ₂ H отсутствуют)
1.031		(400 МГц, D ₂ O) 10,13 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,35 (dd, 1H) 9,11 (dd, 1H) 8,57 (dd, 1H) 8,05 (dd, 1H) 5,27-5,21 (m, 2H) 3,71-3,64 (m, 2H) (один протон NH отсутствует)

№ соединения	Структура	¹ H ЯМР
1.032		(400 МГц, d ₆ -DMSO) 10,36 (s, 1H) 10,06-10,10 (m, 1H) 9,56-9,62 (m, 1H) 9,18-9,22 (m, 2H) 7,82-7,86 (m, 1H) 5,88-5,94 (m, 2H) 2,80-2,86 (m, 6H)
1.033		(400 МГц, D ₂ O) 10,16 (s, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,16-9,20 (m, 1H) 8,96-9,02 (m, 2H) 7,60-7,66 (m, 1H) 5,08-5,14 (m, 2H) 3,20-3,28 (m, 2H)
1.034		(400МГц, D ₂ O) 10,11 (d, 1H) 9,88 (d, 1H) 9,36 (br d, 1H) 9,10 (dd, 1H) 8,48-8,56 (m, 1H) 7,92-8,07 (m, 1H) 4,98-5,20 (m, 2H) 3,18-3,32 (m, 2H) (один протон CO ₂ H отсутствует)
1.035		(400 МГц, D ₂ O) 10,26 (d, 1H) 9,90 (d, 1H) 9,27 (dd, 1H) 9,06 (d, 2H) 7,72 (t, 1H) 5,17 (t, 2H) 4,09 (dd, 1H) 2,76-2,79 (m, 2H) (три протона NH и один протон CO ₂ H отсутствуют)

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛЯ СОЕДИНЕНИЙ ФОРМУЛЫ (I)

B1 После всхожести эффективность

Семена ряда тестируемых видов высевали в стандартную суглинистую почву в горшках: *Ipomoea hederacea* (IPOHE), *Euphorbia heterophylla* (EPHNL), *Chenopodium album* (CHEAL), *Amaranthus palmeri* (AMAPA), *Lolium perenne* (LOLPE), *Digitaria sanguinalis* (DIGSA), *Eleusine indica* (ELEIN), *Echinochloa crus-galli* (ECHCG), *Setaria faberi* (SETFA). После культивирования в течение 14 дней (после появления всходов) в контролируемых условиях в теплице (при 24/16°C, день/ночь; 14-часовой световой период; влажность 65%) растения опрыскивали водным раствором для опрыскивания, полученным посредством растворения технического активного ингредиента формулы (I) в небольшом количестве ацетона и специальной смеси растворителя и эмульгатора,

называемой IF50 (11,12% Emulsogen EL360 TM + 44,44% N-метилпирролидона + 44,44% гликолевого эфира Dowanol DPM), с получением 50 г/л раствора, который затем разбавляли до необходимой концентрации с применением 0,25% или 1% Empicol ESC70 (лаурилэфирсульфат натрия) + 1% сульфата аммония в качестве разбавителя.

- 5 Доставка водного раствора для опрыскивания осуществлялась с помощью лабораторной машины для опрыскивания, которая доставляла водную композицию для опрыскивания при норме 200 литров на гектар с использованием плоскоструйной форсунки (Teejet 11002VS) и применяемом объеме 200 литров/га (при 2 бар).

- 10 Затем тестируемые растения выращивали в теплице в контролируемых условиях (при 24/16°C, день/ночь; 14-часовой световой период; влажность 65%) и поливали дважды в день. Через 13 дней проводили оценку результатов тестирования (100 = повреждение всего растения; 0 = отсутствие повреждения у растения).

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

15

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

Номер соединения	Норма применения, г/га	AMAPA	CHEAL	EPHHL	IPONE	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
1.001	500	100	100	100	100	100	70	100	100	70
1.002	500	100	100	100	40	90	100	100	100	100
1.003	500	100	100	100	60	100	80	100	100	60
1.004	500	100	100	100	60	90	80	100	100	60
1.005	500	100	100	70	30	60	100	100	100	80
1.006	500	100	100	100	100	30	60	100	80	80
1.007	500	100	100	40	30	70	80	100	100	90
1.008	500	Н. д.	100	80	40	100	100	100	100	60
1.009	500	Н. д.	100	70	30	100	100	100	100	80
1.010	500	Н. д.	100	100	40	100	100	100	100	90
1.011	500	100	100	100	100	100	90	100	90	70
1.012	500	100	100	100	20	90	90	90	100	50
1.013	500	100	90	100	80	100	80	100	100	70
1.014	500	100	100	100	Н. д.	100	80	90	100	90
1.015	500	Н. д.	100	80	30	100	100	100	100	80
1.016	500	Н. д.	90	90	30	100	100	100	100	70
1.017	500	Н. д.	100	80	50	100	70	100	100	60
1.018	500	90	90	100	30	100	80	100	100	40
1.019	500	Н. д.	100	100	60	100	70	90	100	30
1.020	500	100	80	80	30	100	90	100	100	80
1.021	500	100	100	100	100	100	100	100	100	70
1.022	500	100	80	100	100	100	90	100	100	60
1.023	500	100	80	100	30	100	100	100	100	90
1.024	500	100	90	100	40	100	100	100	90	80

Номер соединения	Норма применения, г/га	АМАРА	CHEAL	ЕРННЛ	ІРОНЕ	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
1.025	500	100	70	40	50	100	100	100	90	30
1.026	500	100	80	90	70	100	80	100	100	80
1.027	500	100	100	100	30	100	100	80	100	100
1.028	500	100	90	80	30	100	100	100	90	70
1.029	500	100	100	90	90	100	60	100	90	20
1.030	500	100	100	100	60	100	100	90	100	60
1.031	500	100	90	100	70	100	100	100	100	90
1.032	500	100	100	100	40	90	100	100	100	80
1.033	500	100	100	100	50	90	90	100	100	90
1.034	500	100	100	100	60	100	100	100	100	90
1.035	500	100	100	90	90	100	60	100	90	20

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛЯ КОМБИНАЦИЙ ПО НАСТОЯЩЕМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ

С применением методологии, описанной выше для В1, эффективность различных комбинаций по настоящему изобретению тестировали против растений, выбранных из следующих видов: *Ipomoea hederacea* (ІРОНЕ), *Euphorbia heterophylla* (ЕРННЛ), *Chenopodium album* (CHEAL), *Amaranthus palmeri* (АМАРА), *Lolium perenne* (LOLPE), *Digitaria sanguinalis* (DIGSA), *Eleusine indica* (ELEIN), *Echinochloa crus-galli* (ECHCG), *Setaria faberi* (SETFA), *Triticum aestivum* (TRZAW), *Portulaca oleracea* (POROL), *Digitaria horizontalis* (DIGHO), *Lolium multiflorum* (LOLMU), *Conyza canadensis* (ERICA), *Conyza bonariensis* (ERIBO), *Alopecurus myosuroides* (ALOMY). Через 21 день проводили оценку результатов тестирования (100 = повреждение всего растения; 0 = отсутствие повреждения у растения), и результаты показаны ниже в таблицах В2.1–В2.10.

Таблица В2.1. Гербицидная активность соединения формулы (I) (соединение 1.001) в качестве компонента (А) и флазасульфурона в качестве компонента (В)

ID	№	Компо	Компо	Соотно	ZEA	TRZ	DIG	SET	ALO	ERI	ERI
композиции		нент	нент	шение	MX	AW	HO	FA	MY	CA	BO
		(А)	(В)	А:В							
		(г/га)	(г/га)								
C1		100	30	10:3	100	100	99	99	100	100	100
C2		400	30	40:3	100	100	100	99	100	100	100
C3		800	30	80:3	100	100	100	99	100	100	100

Таблица В2.2. Гербицидная активность соединения формулы (I) (соединение 1.002) в качестве компонента (A) и флазасульфурона в качестве компонента (B)

ID	№	Компо	Компо	Соотно	ZEA	TRZ	DIG	SET	ALO	ERI	ERI
композиции		нент	нент	шение	MX	AW	HO	FA	MY	CA	BO
		(A)	(B)	A:B							
		(г/га)	(г/га)								
C4		100	30	10:3	100	100	100	100	100	100	100
C5		400	30	40:3	100	100	100	100	100	100	100
C6		800	30	80:3	100	100	100	100	100	100	100

5

Таблица В2.3. Гербицидная активность соединения формулы (I) (соединение 1.001) в качестве компонента (A) и флазасульфурона в качестве компонента (B)

ID	№	Компон	Компон	Соотноше	ZEA	TRZA	POR	SET	LOL
композиции		ент (A)	ент (B)	ние A:B	MX	W	OL	FA	MU
		(г/га)	(г/га)						
C7		250	60	25:6	100	99	100	96	100
C8		500	60	25:3	100	99	100	88	100

10

Таблица В2.4. Гербицидная активность соединения формулы (I) (соединение 1.001) в качестве компонента (A) и имазамокса в качестве компонента (B)

ID	№	Компон	Компон	Соотноше	ZEA	TRZA	POR	SET	LOL
композиции		ент (A)	ент (B)	ние A:B	MX	W	OL	FA	MU
		(г/га)	(г/га)						
C9		250	50	5:1	90	98	100	87	98
C10		500	50	10:1	88	99	100	87	97

15

Таблица В2.5. Гербицидная активность соединения формулы (I) (соединение 1.001) в качестве компонента (A) и флазасульфурона в качестве компонента (B)

ID	№	Компонент	Компонент	Соотношение	ERICA	ERIBO
композиции		(A) (г/га)	(B) (г/га)	A:B		
C11		50	25	2:1	100	96
C12		100	25	4:1	98	95
C13		200	25	8:1	100	98
C14		400	25	16:1	100	98

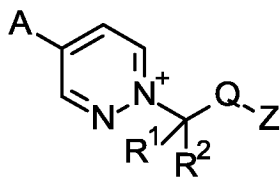
20

Таблица В2.6. Гербицидная активность соединения формулы (I) (соединение 1.010) в качестве компонента (A) и флазасульфурона в качестве компонента (B)

ID	№	Компоне	Компоне	Соотношен	DIGS	CHEA	AMAP	IPON
композиции		нт (A)	нт (B)	ие A:B	A	L	A	E
		(г/га)	(г/га)					
C15		150	25	6:1	68	97	85	53
C16		300	25	12:1	85	97	95	100

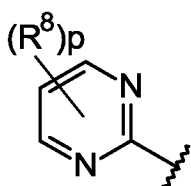
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая в качестве компонента (А) соединение формулы (I) или его агрохимически приемлемую соль или цвиттер-ионные формы,

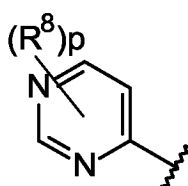


(I), где:

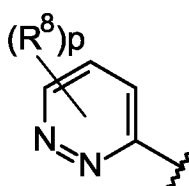
А представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из:



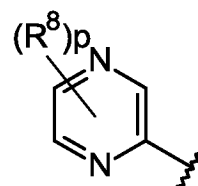
A-I



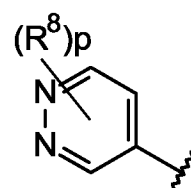
A-II



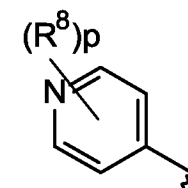
A-III



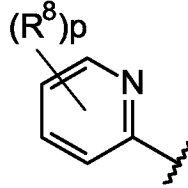
A-IV



A-V



A-VI



A-VII

где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I),

р равняется 0, 1 или 2; и

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из NH_2 , метила и метокси;

каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой водород или метил;

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

m равняется 0, 1 или 2;

каждый из R^{1a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксид, метила и NH_2 ;

Z представляет собой $-S(O)_2OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$ и $-C(O)NHCH_3$;

R^{10} представляет собой водород, метил, бензил или фенил;

и R^{12} представляет собой метил, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$ или $-NHCH_3$;

и

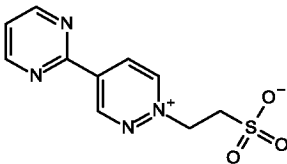
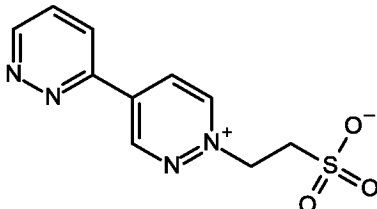
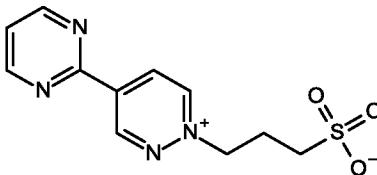
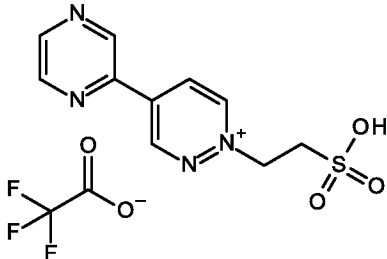
в качестве компонента (B) по меньшей мере один гербицид или его агрономически приемлемую соль, который представляет собой ингибитор ацетолактатсинтазы.

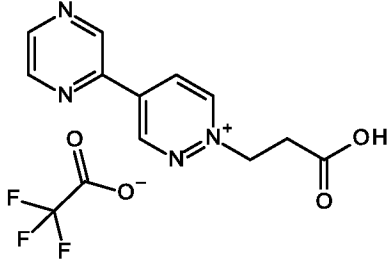
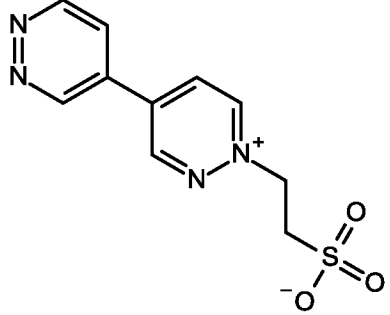
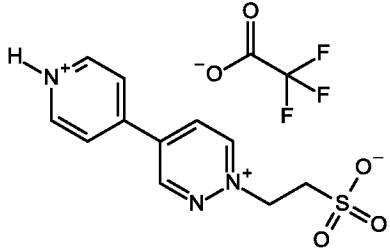
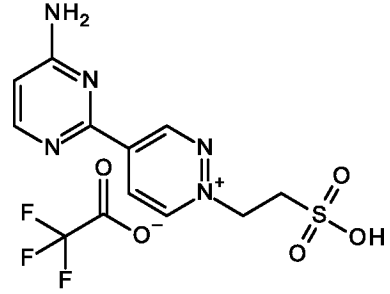
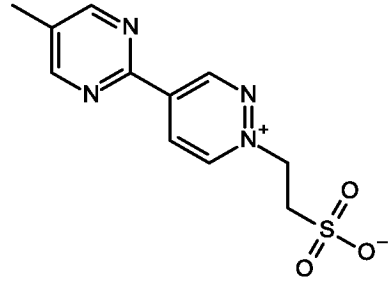
5 2. Композиция по п. 1, где Z выбран из группы, состоящей из:

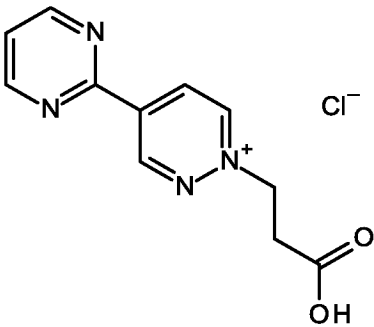
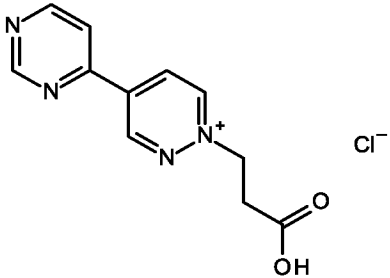
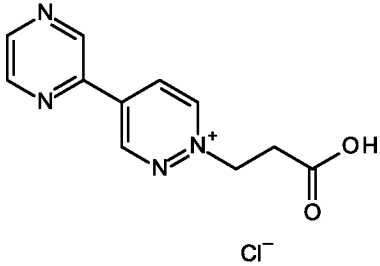
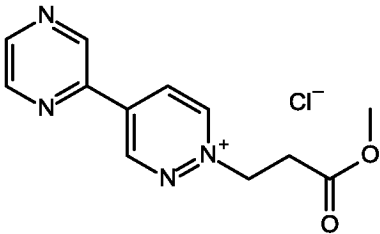
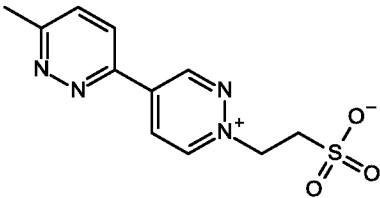
-C(O)OH, -C(O)OCH₃, -S(O)₂OH, -C(O)OCH₂C₆H₅, -C(O)OC₆H₅ и
-C(O)NHS(O)₂N(CH₃)₂.

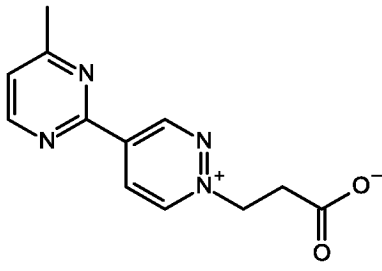
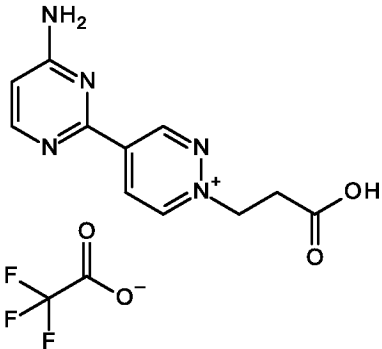
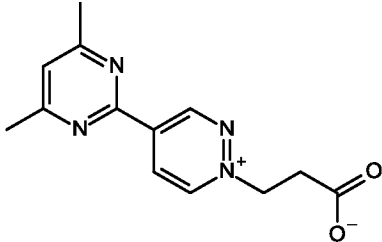
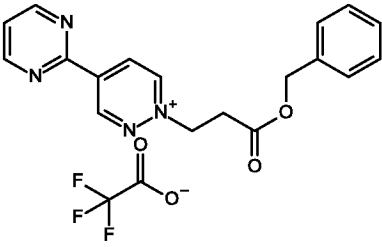
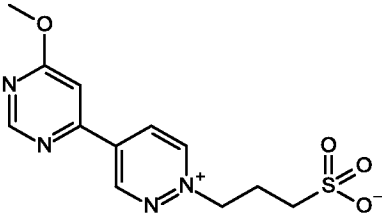
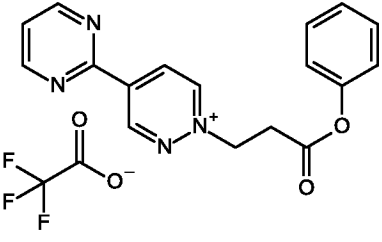
10 3. Композиция по п. 1 или п. 2, где A выбран из A-I, A-II и A-III, определенных в п. 1.

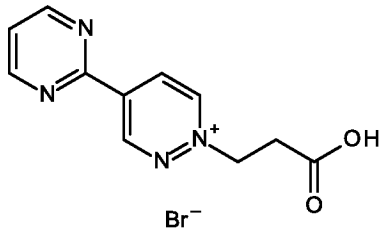
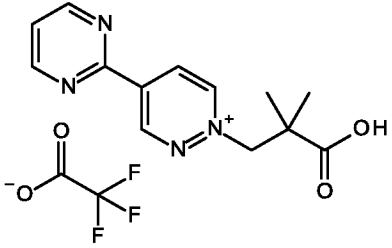
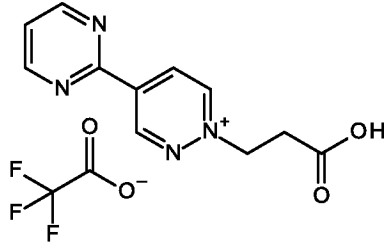
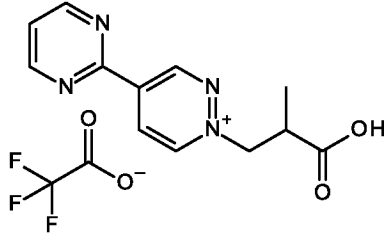
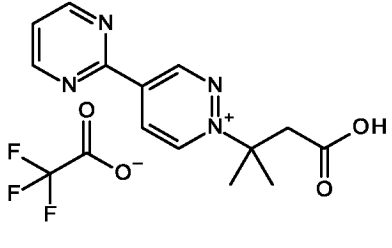
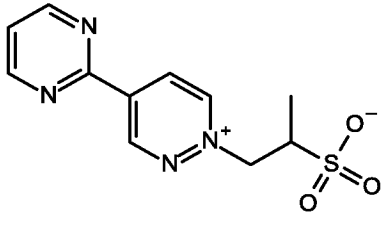
4. Композиция по п. 1, где компонент (A) выбран из группы 35 соединений, показанных в таблице ниже:

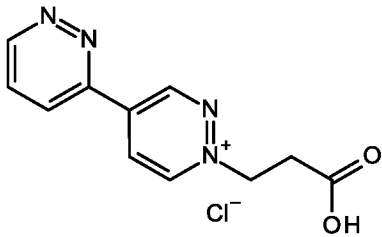
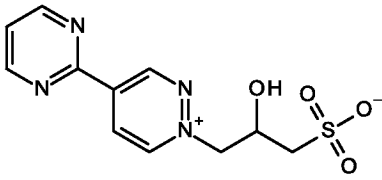
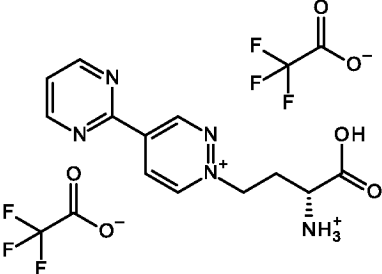
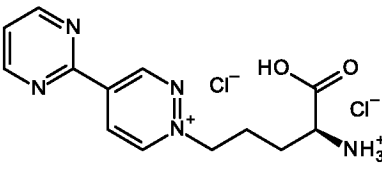
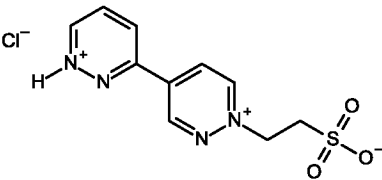
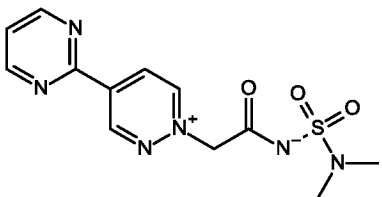
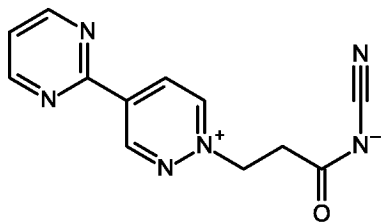
№ соединения	Структура
1.001	
1.002	
1.003	
1.004	

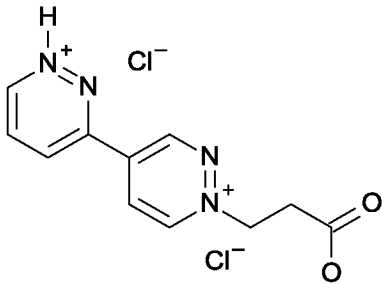
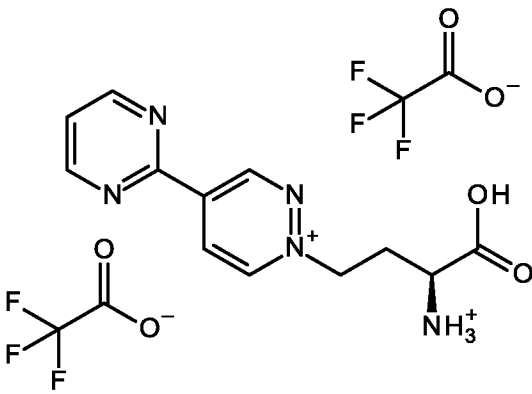
№ соединения	Структура
1.005	
1.006	
1.007	
1.008	
1.009	

№ соединения	Структура
1.010	
1.011	
1.012	
1.013	
1.014	

№ соединения	Структура
1.015	
1.016	
1.017	
1.018	
1.019	
1.020	

№ соединения	Структура
1.021	 <chem>BrC1=CC=C(C=C1N+)CCC(=O)Oc2ccncc2</chem>
1.022	 <chem>[O-]C(=O)C(F)(F)F.[Na+]C1=CC=C(C=C1N+)CC(C)(C)C(=O)Oc2ccncc2</chem>
1.023	 <chem>[O-]C(=O)C(F)(F)F.[Na+]C1=CC=C(C=C1N+)CCC(=O)Oc2ccncc2</chem>
1.024	 <chem>[O-]C(=O)C(F)(F)F.[Na+]C1=CC=C(C=C1N+)CC(C)C(=O)Oc2ccncc2</chem>
1.025	 <chem>[O-]C(=O)C(F)(F)F.[Na+]C1=CC=C(C=C1N+)CC(C)(C)C(=O)Oc2ccncc2</chem>
1.026	 <chem>[Na+]C1=CC=C(C=C1N+)CC(C)S(=O)(=O)[O-]c2ccncc2</chem>

№ соединения	Структура
1.027	
1.028	
1.029	
1.030	
1.031	
1.032	
1.033	

№ соединения	Структура
1.034	
1.035	

5. Композиция по любому из пп.1-4, где компонент (В) представляет собой гербицид на основе сульфонилмочевины, гербицид на основе пиридинил(тио)бензоата, гербицид на основе триазолопиридина или гербицид на основе имидазолинона.

6. Композиция по п. 5, где компонент В выбран из группы гербицидов, состоящей из: флазасульфурона, клорансулама, трифлорисульфурона, галосульфурон-метила, мезосульфурон-метила, йодосульфурон-метил-натрия, пирифталида, оксасульфурона, флорасулама, пеноксулама, биспирибак-натрия, беносульфурон-метила и имазамокса.

7. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где весовое соотношение компонента (А) и компонента (В) составляет от 0,01:1 до 100:1.

8. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где весовое соотношение компонента (А) и компонента (В) составляет от 0,025:1 до 20:1.

9. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где весовое соотношение компонента (А) и компонента (В) составляет от 1:30 до 20:1.
- 5 10. Гербицидная композиция по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая приемлемое с точки зрения сельского хозяйства вспомогательное вещество для составления.
- 10 11. Гербицидная композиция по п. 10, дополнительно содержащая по меньшей мере один дополнительный пестицид.
12. Гербицидная композиция по п. 11, где дополнительный пестицид представляет собой гербицид или антидот гербицида.
- 15 13. Способ контроля роста нежелательных растений, предусматривающий применение соединения формулы (I), определенного в любом из пп. 1-4, и гербицида, выбранного в качестве компонента (В), определенного в любом из п. 1, п. 5 или п. 6, в отношении нежелательных растений или места их произрастания.
- 20 14. Способ по п. 13, где соединения формулы (I) и гербицид, выбранный в качестве компонента (В), применяют в форме композиции по любому из пп. 1-11.