

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290902** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.09.06

(22) Дата подачи заявки
2020.10.21

(51) Int. Cl. *C07D 401/12* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A01N 43/713 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)

(54) **НИКОТИНАМИДНОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ГЕРБИЦИДНАЯ КОМПОЗИЦИЯ,
СОДЕРЖАЩАЯ УКАЗАННОЕ СОЕДИНЕНИЕ**

(31) **10-2019-0130935**

(32) **2019.10.21**

(33) **KR**

(86) **PCT/KR2020/014438**

(87) **WO 2021/080330 2021.04.29**

(71) Заявитель:

**КОРЕЯ РИСЕРЧ ИНСТИТУТ
ОФ КЕМИКАЛ ТЕКНОЛОДЖИ;
ФАРМХАННОНГ КО., ЛТД. (KR)**

(72) Изобретатель:

**Ко Янг Кван, Ким Юн Э, Ли Илл Янг,
Лим Хи Нам, Тёй Цзюн Суб, Сух Цзи
Хи, Ким Нак Цзён, Ку Дун Ван, Ким
Хюн Цзинь, Ён Ги Хван, Ким Цзе Дёк,
Ох Сюнге, Ли Со-Янг, Парк Чан Ёнг,
Хванг Юн Кянг, Ахн Бюнг Хун, Ким
Ах Рум, Хан Хе Цзи, Парк Сунгцун,
Тёй Цзунхюк, Лим Цзису, Хонг Ми
Сук (KR)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новому никотинамидному соединению, способу его получения и гербициду, содержащему указанное соединение. Соединение согласно настоящему изобретению пригодно в качестве гербицида для обработки листвы или почвы, поскольку оно обладает высокой безвредностью для пшеницы или кукурузы и превосходной гербицидной активностью против травянистых сорняков, осоковых сорняков или широколиственных сорняков.

A1

202290902

202290902

A1

【ОПИСАНИЕ】

【Название изобретения】

НИКОТИНАМИДНОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ГЕРБИЦИДНАЯ КОМПОЗИЦИЯ,
СОДЕРЖАЩАЯ УКАЗАННОЕ СОЕДИНЕНИЕ

【Область техники】

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно корейской заявке № 10-2019-0130935, поданной 21 октября 2019 г., и полное содержание, раскрытое в описании и графических материалах настоящей заявки, включено в настоящий документ посредством ссылки.

Настоящее изобретение относится к новому никотинамидному соединению, способу его получения и гербицидной композиции, содержащей указанное соединение.

【Уровень техники】

В целом борьба с сорняками очень важна для повышения продуктивности сельского хозяйства, и при этом применяют различные типы гербицидов. Например, при выращивании зерновых культур применяют триазиновые гербициды, такие как атразин, или анилидные гербициды, такие как алахлор или метолахлор. С другой стороны, в качестве неселективных гербицидов применяют такие гербициды, как паракват или глифосат. Однако по-прежнему существует множество сорняков, которые приводят к потерям в сельском хозяйстве, и сообщается, что ко многим существующим пестицидам выработалась устойчивость, и они не оказывают удовлетворительного воздействия.

По этой причине фермеры, как правило, отдают предпочтение новым продуктам

в области гербицидов. В частности, отмечается необходимость разработки новых гербицидов, поскольку проблема устойчивости не может быть решена, полагаясь только на ранее зарегистрированные гербициды.

【Описание】

【Техническая задача】

В публикациях РСТ № WO2012-028579 и WO2013-017559 описаны *N*-(тетразол-5-ил)- и *N*-(триазол-5-ил)арилкарбоксамиды и их применение в качестве гербицидов, соответственно; в WO2013-064457 описаны 5-фенил-замещенный амид *N*-(тетразол-5-ил)арилкарбоновой кислоты и амид *N*-(триазол-5-ил)арилкарбоновой кислоты, и их применение в качестве гербицидов; и в WO2013-087577 описаны амиды *N*-(1,2,5-оксадиазол-3-ил)-, *N*-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-, *N*-(тетразол-5-ил)- и *N*-(триазол-5-ил)арилкарбоновой кислоты и их применение в качестве гербицидов. Кроме того, в WO2013-092834 описано гербицидное соединение; в WO2013-164331 описаны *N*-(тетразол-5-ил)- и *N*-(триазол-5-ил)арилкарбоксамидные соли и их применение в качестве гербицидов; и в WO2017-005567 описаны производные *N*-(тетразол-5-ил)- и *N*-(триазол-5-ил)арилкарбоксамиды, обладающие гербицидным действием. Ацилированный *N*-(1,2,5-оксадиазол-3-ил)-, *N*-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-, *N*-(тетразол-5-ил)- и *N*-(триазол-5-ил)арилкарбоксамид и их применение в качестве гербицида описаны в WO2017-055146, и гербицидные пиридины описаны в WO2018-050677. Также в WO2020-147705 описаны производные 4-пиридинилформамидного соединения, обладающие гербицидной активностью. Предыдущие уровни техники схожи в том, что они содержат *N*-(тетразол-5-ил)арилкарбоксамидное соединение, обладающее общей

гербицидной активностью, но они требуют высокой дозы обработки, отсутствуют различные виды сорняков, к которым проявляется гербицидная активность, и не сообщалось о селективности в отношении таких культур, как пшеница и кукуруза. При этом в предыдущих уровнях техники не описан никотинамид, представленный химической формулой 1 согласно настоящему изобретению.

В этих обстоятельствах задачей настоящего изобретения является обеспечение никотинамидного соединения, имеющего новую структуру.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение гербицидной композиции, содержащей новое никотинамидное соединение; применение композиции, содержащей новое никотинамидное соединение, для борьбы с сорняками и/или прополки; применение композиции, содержащей новое никотинамидное соединение, для получения гербицидов; или способ борьбы с сорняками с применением композиции, содержащей новое никотинамидное соединение.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение способа получения никотинамидного соединения, имеющего новую структуру.

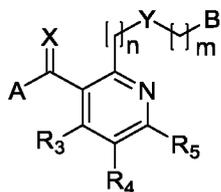
Другие цели и преимущества настоящего изобретения станут более понятными в свете приведенного ниже подробного описания, формулы изобретения и графических материалов.

【Техническое решение】

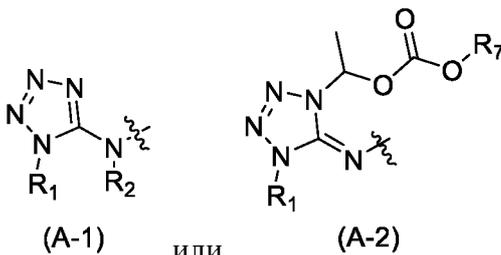
В соответствии с одним вариантом реализации для решения вышеуказанных задач в настоящем изобретении предложено никотинамидное соединение, представленное следующей химической формулой 1, или его агрохимически

приемлемая соль.

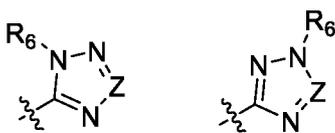
[Химическая формула 1]



В химической формуле 1



А представляет собой (A-1) или (A-2) ;



В представляет собой (B-1) или (B-2) ;

Х представляет собой O или S;

Y представляет собой O, S, SO, SO₂, NH, N-(C₁-C₆)-алкил, N-O-(C₁-C₆)-алкил, N-S-(C₁-C₆)-алкил, N-S(O)-(C₁-C₆)-алкил, N-SO₂-(C₁-C₆)-алкил, N-O-(C₁-C₃)-алкил-арил или гидроксиламино;

Z представляет собой N или C-R₈;

R₁ представляет собой (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-галогеналкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-галогеналкенил, (C₂-C₆)-алкинил, (C₂-C₆)-галогеналкинил, (C₃-C₆)-циклоалкил или (C₃-C₆)-галогенциклоалкил;

R₂ представляет собой водород, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-галогеналкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-галогеналкенил, (C₂-C₆)-алкинил, (C₂-C₆)-галогеналкинил, C(O)-(C₁-

C₆-алкил, C(O)арил, C(O)гетероарил или SO₂-(C₁-C₆)-алкил;

R₃ или R₄ каждый независимо представляет собой водород, галоген, (C₁-C₆)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил или (C₃-C₆)-циклоалкил;

R₅ представляет собой галоген, (C₁-C₃)-алкил или (C₁-C₃)-галогеналкил;

R₆ представляет собой (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-галогеналкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-галогеналкенил, (C₂-C₆)-алкинил, (C₂-C₆)-галогеналкинил, (C₃-C₆)-циклоалкил, (C₃-C₆)-галогенциклоалкил, (C₁-C₃)-алкил-O-(C₁-C₃)-алкил или (C₁-C₃)-алкил-S-(C₁-C₃)-алкил;

R₇ представляет собой (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-галогеналкил, (C₃-C₆)-циклоалкил или (C₃-C₆)-галогенциклоалкил;

R₈ представляет собой водород, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-галогеналкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-галогеналкенил, (C₂-C₆)-алкинил, (C₂-C₆)-галогеналкинил, (C₃-C₆)-циклоалкил, (C₃-C₆)-галогенциклоалкил, (C₁-C₆)-алкокси, (C₁-C₆)-галогеналкокси, (C₁-C₆)-алкилтио, (C₁-C₆)-галогеналкилтио, S(O)-(C₁-C₆)-алкил, S(O)-(C₁-C₆)-галогеналкил, SO₂-(C₁-C₆)-алкил, SO₂-(C₁-C₆)-галогеналкил, NR₉R₁₀, циано или галоген;

R₉ или R₁₀ каждый независимо представляет собой водород, (C₁-C₃)-алкил или (C₁-C₃)-галогеналкил;

n и m каждый независимо представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложена гербицидная композиция, содержащая никотинамидное соединение, представленное химической формулой 1; применение композиции, содержащей никотинамидное соединение, представленное химической формулой 1, для борьбы с сорняками и/или прополки; применение композиции, содержащей никотинамидное соединение, представленное химической формулой 1, для получения гербицида; или способ борьбы

с сорняками путем применения композиции, содержащей никотинамидное соединение, представленное химической формулой 1.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения в настоящем изобретении предложен способ получения нового никотинамидного соединения, представленного химической формулой 1.

【Положительные эффекты】

Новые соединения согласно настоящему изобретению проявляют превосходную селективность к сельскохозяйственным культурам и гербицидную активность.

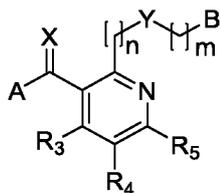
В частности, они пригодны в качестве селективного гербицида, поскольку обладают превосходной безвредностью в отношении пшеницы или кукурузы и превосходной эффективностью удаления травянистых сорняков, осоковых сорняков или широколиственных сорняков при обработке листвы или обработке почвы.

【Принцип изобретения】

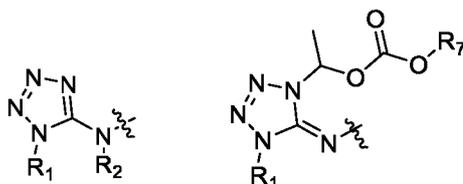
Одним из аспектов настоящего изобретения является обеспечение нового никотинамидного соединения. В частности, в настоящем изобретении предложены следующие варианты реализации.

Вариант реализации 1. В настоящем изобретении предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из никотинамидного соединения, представленного следующей химической формулой 1, и его агрохимически приемлемых солей.

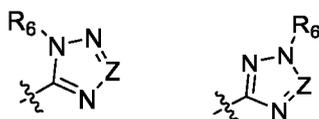
[Химическая формула 1]



В химической формуле 1



А представляет собой (A-1) или (A-2) ;



В представляет собой (B-1) или (B-2) ;

Х представляет собой О или S;

Y представляет собой O, S, SO, SO₂, NH, N-(C₁-C₆)-алкил, N-O-(C₁-C₆)-алкил, N-S-(C₁-C₆)-алкил, N-S(O)-(C₁-C₆)-алкил, N-SO₂-(C₁-C₆)-алкил, N-O-(C₁-C₃)-алкил-арил или гидросиламино;

Z представляет собой N или C-R₈;

R₁ представляет собой (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-галогеналкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-галогеналкенил, (C₂-C₆)-алкинил, (C₂-C₆)-галогеналкинил, (C₃-C₆)-циклоалкил или (C₃-C₆)-галогенциклоалкил;

R₂ представляет собой водород, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-галогеналкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-галогеналкенил, (C₂-C₆)-алкинил, (C₂-C₆)-галогеналкинил, C(O)-(C₁-C₆)-алкил, C(O)арил, C(O)гетероарил или SO₂-(C₁-C₆)-алкил;

R₃ или R₄ каждый независимо представляет собой водород, галоген, (C₁-C₆)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил или (C₃-C₆)-циклоалкил;

R₅ представляет собой галоген, (C₁-C₃)-алкил или (C₁-C₃)-галогеналкил;

R₆ представляет собой (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-галогеналкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-галогеналкенил, (C₂-C₆)-алкинил, (C₂-C₆)-галогеналкинил, (C₃-C₆)-циклоалкил, (C₃-C₆)-галогенциклоалкил, (C₁-C₃)-алкил-O-(C₁-C₃)-алкил или (C₁-C₃)-алкил-S-(C₁-C₃)-алкил;

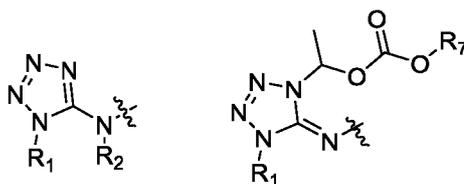
R₇ представляет собой (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-галогеналкил, (C₃-C₆)-циклоалкил или (C₃-C₆)-галогенциклоалкил;

R₈ представляет собой водород, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-галогеналкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-галогеналкенил, (C₂-C₆)-алкинил, (C₂-C₆)-галогеналкинил, (C₃-C₆)-циклоалкил, (C₃-C₆)-галогенциклоалкил, (C₁-C₆)-алкокси, (C₁-C₆)-галогеналкокси, (C₁-C₆)-алкилтио, (C₁-C₆)-галогеналкилтио, S(O)-(C₁-C₆)-алкил, S(O)-(C₁-C₆)-галогеналкил, SO₂-(C₁-C₆)-алкил, SO₂-(C₁-C₆)-галогеналкил, NR₉R₁₀, циано или галоген;

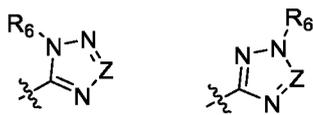
R₉ или R₁₀ каждый независимо представляет собой водород, (C₁-C₃)-алкил или (C₁-C₃)-галогеналкил;

n и m каждый независимо представляет собой 0, 1 или 2.

Вариант реализации 2. В соединении, представленном химической формулой 1,



A представляет собой (A-1) или (A-2) ;



B представляет собой (B-1) или (B-2) ;

X представляет собой O или S;

Y представляет собой O, S, SO, SO₂, NH, N-(C₁-C₃)-алкил, N-O-(C₁-C₃)-алкил, N-S-(C₁-C₆)-алкил, N-S(O)-(C₁-C₆)-алкил, N-SO₂-(C₁-C₆)-алкил, N-O-(C₁-C₃)-алкил-арил или гидроксиламино;

Z представляет собой N или C-R₈;

R₁ представляет собой (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-галогеналкил, (C₂-C₆)-алкенил или (C₂-C₆)-алкинил;

R₂ представляет собой водород, (C₁-C₃)-алкил, (C₁-C₃)-галогеналкил, C(O)-(C₁-C₆)-алкил, C(O)арил или SO₂-(C₁-C₃)-алкил;

R₃ или R₄ каждый независимо представляет собой водород, галоген, (C₁-C₆)-алкил или (C₂-C₆)-алкенил;

R₅ представляет собой галоген или (C₁-C₃)-галогеналкил;

R₆ представляет собой (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-галогеналкил или (C₁-C₃)-алкил-O-(C₁-C₃)-алкил;

R₇ представляет собой (C₁-C₆)-алкил или (C₃-C₆)-циклоалкил;

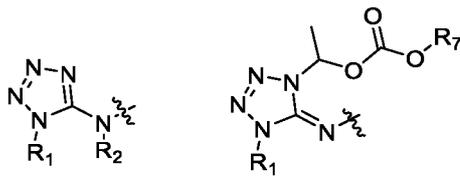
R₈ представляет собой водород, (C₁-C₃)-алкил, (C₁-C₆)-галогеналкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₁-C₃)-алкокси, (C₁-C₃)-галогеналкокси, (C₁-C₃)-алкилтио, SO₂-(C₁-C₃)-алкил, NR₉R₁₀, циано или галоген;

R₉ или R₁₀ каждый независимо представляет собой водород или (C₁-C₃)-алкил;

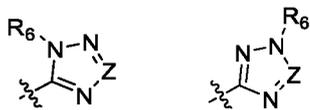
n представляет собой 0 или 1;

m представляет собой 0, 1 или 2.

Вариант реализации 3. В соединении, представленном химической формулой 1, описанной в любом из предшествующих вариантов реализации,



A представляет собой (A-1) или (A-2) ;



B представляет собой (B-1) или (B-2) ;

X представляет собой O или S;

Y представляет собой O, S, SO, SO₂, NH, метиламино, этиламино, пропаргиламино, бензилгидроксиамино, метоксиамино, этоксиамино или гидроксиламино;

Z представляет собой N или C-R₈;

R₁ представляет собой метил, этил, пропил, дифторметил, аллил или пропаргил;

R₂ представляет собой водород, метил, ацетил, бензоил или метансульфонил;

R₃ или R₄ каждый независимо представляет собой водород, хлор, бром, иод, метил, этил или винил;

R₅ представляет собой хлор, дифторметил, трифторметил, хлордифторметил или перфторэтил;

R₆ представляет собой метил, этил, дифторметил или метоксиметил;

R₇ представляет собой метил, этил, изопропил или циклогексил;

R₈ представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этенил, метилэтенил, метокси, трифторэтокси, метилтио, метансульфонил, диметиламино, циано, хлор, бром или иод;

n представляет собой 0 или 1;

m представляет собой 0, 1 или 2.

Вариант реализации 4. В любом из предшествующих вариантов реализации никотинамидное соединение, представленное химической формулой 1, конкретно проиллюстрировано следующими примерами:

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 1-1);

N-(1-(дифторметил)-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 1-4);

2-((1-(дифторметил)-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-*N*-метил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 1-8);

4-хлор-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 1-13);

4-метил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 1-15);

5-метил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 1-17);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)-5-винилникотинамид (Соединение № 1-18);

5-этил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 1-19);

6-хлор-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)никотинамид (Соединение № 1-20);

2-((1-(дифторметил)-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 1-26);

2-(метил((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 1-27);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)тио)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 1-40);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)пиридин-3-карботиоамид (Соединение № 1-43);

2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метокси)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 1-45);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 1-61);

2-(((1-(дифторметил)-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 1-85);

2-((метил((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 1-86);

2-((метокси((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 1-91);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 1-97);

2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 1-102);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)окси)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 1-103);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-1);

2-(метил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-26);

2-(этил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-27);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)(проп-2-ин-1-ил)амино)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-28);

2-((бензилокси)((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-29);

2-(метокси((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-30);

2-(этоксид((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-31);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-32);

2-(гидрокси)((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-33);

2-(метил(2-((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)этил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-34);

2-(метил((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-35);

2-(метил(2-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)этил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-36);

2-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-43);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-59);

N-ацетил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-67);

N-бензоил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-68);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(метилсульфонил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-69);

6-(хлордифторметил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)никотинамид (Соединение № 2-78);

6-(хлордифторметил)-2-((метокси((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)никотинамид (Соединение № 2-79);

6-(хлордифторметил)-2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)никотинамид (Соединение № 2-80);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(перфторэтил)никотинамид (Соединение № 2-81);

2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(перфторэтил)никотинамид (Соединение № 2-83);

6-(дифторметил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)никотинамид (Соединение № 2-84);

6-(дифторметил)-2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)никотинамид (Соединение № 2-85);

6-(дифторметил)-2-((метокси((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)никотинамид (Соединение № 2-86);

2-(((2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-87);

N-(1-этил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-88);

2-(((2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(1-пропил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-89);

N-(1-аллил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-90);

2-(((2-(метоксиметил)-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-91);

2-(((2-(дифторметил)-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-92);

2-((метил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-93);

2-((этил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-94);

2-((метокси((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-97);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-102);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)сульфинил)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-104);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-

ил)метил)сульфонил)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-105);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карботиоамид (Соединение № 2-106);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карботиоамид (Соединение № 2-107);

6-(дифторметил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)никотинамид (Соединение № 2-108);

N-бензоил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-109);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-*N*-(метилсульфонил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-110);

6-(дифторметил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-1-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)сульфинил)метил)никотинамид (Соединение № 2-111);

N-бензоил-6-(дифторметил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)никотинамид (Соединение № 2-112);

2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-113);

2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-пропил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-114);

N-(1-аллил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-115);

2-(((1,5-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-

тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-116);

2-(((1,5-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карботиоамид (Соединение № 2-117);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-118);

N-(1-этил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-119);

2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-пропил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-120);

N-(1-аллил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-121);

2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-проп-2-ин-1-ил)-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-122);

2-(((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-123);

2-(((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-метокси)-*N*-(1-пропил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-124);

N-(1-аллил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-125);

2-(((5-(фторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-126);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-винил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-127);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-128);

2-(((5-метокси-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-129);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-130);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(метилтио)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-131);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(метилсульфонил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-132);

2-(((5-(диметиламино)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-133);

2-(((5-циано-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-134);

2-(((5-хлор-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-135);

2-(((5-бром-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-136);

2-(((5-иод-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение № 2-137);

метил(1-(2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамидо)этил)карбонат (Соединение № 4-1);

метил(1-(*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карботиоамидо)этил)карбонат

(Соединение № 4-2);

метил(1-(*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинамидо)этил)карбонат (Соединение № 4-3);

метил(1-(*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамидо)этил)карбонат (Соединение № 4-4);

этил(1-(*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамидо)этил)карбонат (Соединение № 4-8);

этил(1-(*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карботиоамидо)этил)карбонат (Соединение № 4-9);

этил(1-(4-метил-5-((2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотиноил)имино)-4,5-дигидро-1*H*-тетразол-1-ил)этил)карбонат (Соединение № 4-10);

циклогексил(1-(*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамидо)этил)карбонат (Соединение № 4-11);

изопропил(1-(*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамидо)этил)карбонат (Соединение № 4-12); и

их агрохимически приемлемые соли.

Соединения, представленные химической формулой 1, согласно настоящему изобретению могут иметь один или более хиральных центров, и такие соединения могут представлять собой энантиомеры или диастереомеры. Соответственно, настоящее

изобретение включает каждый изомер или смесь этих изомеров.

Другим аспектом настоящего изобретения является обеспечение гербицидной композиции, содержащей новое никотинамидное соединение; применение композиции, содержащей новое никотинамидное соединение, для борьбы с сорняками и/или прополки; применение композиции, содержащей новое никотинамидное соединение, для получения гербицидов; или способ борьбы с сорняками путем применения композиции, содержащей новое никотинамидное соединение. В частности, в настоящем изобретении предложены следующие варианты реализации.

Вариант реализации 5. В настоящем изобретении предложена гербицидная композиция, содержащая (i) по меньшей мере один активный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из никотинамидного соединения по любому из предшествующих вариантов реализации и его агрохимически приемлемой соли, и (ii) агрохимически приемлемую добавку;

применение композиции для борьбы с сорняками и/или прополки, содержащей (i) по меньшей мере один активный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из никотинамидного соединения по любому из предшествующих вариантов реализации и его агрохимически приемлемых солей, и (ii) агрохимически приемлемую добавку;

применение композиции для получения гербицидов, содержащей (i) по меньшей мере один активный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из никотинамидного соединения по любому из предшествующих вариантов реализации и его агрохимически приемлемых солей, и (ii) агрохимически приемлемую добавку; или

способ борьбы с сорняками путем применения композиции, содержащей (i) по меньшей мере один активный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из

никотинамидного соединения по любому из предшествующих вариантов реализации и его агрохимически приемлемых солей, и (ii) агрохимически приемлемую добавку.

Вариант реализации 6. В любом из предшествующих вариантов реализации гербицидная композиция содержит от 0,1 масс. % до 99,9 масс. % по меньшей мере одного активного ингредиента; и от 0,1 масс. % до 99,9 масс. % добавки, причем добавка может представлять собой по меньшей мере одну добавку, выбранную из группы, состоящей из поверхностно-активного вещества, твердого разбавителя и жидкого разбавителя.

Вариант реализации 7. В любом из предшествующих вариантов реализации гербицидная композиция может быть составлена в виде смачивающегося порошка, суспензии, эмульгируемого концентрата, эмульсии, микроэмульсии, растворимого концентрата, диспергируемого концентрата, гранулы, порошка, концентрата суспензии, диспергируемой в воде гранулы, плавающей в воде гранулы или таблетки.

Вариант реализации 8. В любом из предшествующих вариантов реализации указанная композиция может дополнительно содержать в качестве дополнительного активного ингредиента по меньшей мере один активный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов ацетил-КоА-карбоксилазы, ингибиторов ацетолактатсинтазы, ингибиторов сборки микротрубочек, гербицидов типа миметиков ауксинов, ингибиторов фотосинтетической фотосистемы II, ингибиторов EPSP-синтазы, ингибиторов глутаминсинтетазы, ингибиторов PDS, ингибиторов DOXP-синтазы, ингибиторов PPO, ингибиторов VLCFA, ингибиторов DHP, ингибиторов транспорта ауксинов, гербицидов конверсии электронов фотосистемы I, ингибиторов тканей микротрубочек, разобщающих гербицидов, ингибиторов HPPD, ингибиторов синтеза целлюлозы, ингибиторов тиоэстеразы жирных кислот, ингибиторов серинтреониновой

протеинкиназы, ингибиторов соланезилдифосфатсинтазы, ингибиторов гомогенизатсоланезилтрансферазы, ингибиторов ликопенциклазы и других гербицидов.

Вариант реализации 9. В любом из предшествующих вариантов реализации гербицидная композиция может применяться для борьбы с сорняками.

Вариант реализации 10. В любом из предшествующих вариантов реализации гербицидная композиция может применяться для обработки листвы или почвы.

Вариант реализации 11. В любом из предшествующих вариантов реализации гербицидная композиция является безвредной для пшеницы или кукурузы и может бороться по меньшей мере с одним сорняком, выбранным из группы, состоящей из травянистых сорняков, осоковых сорняков и широколиственных сорняков.

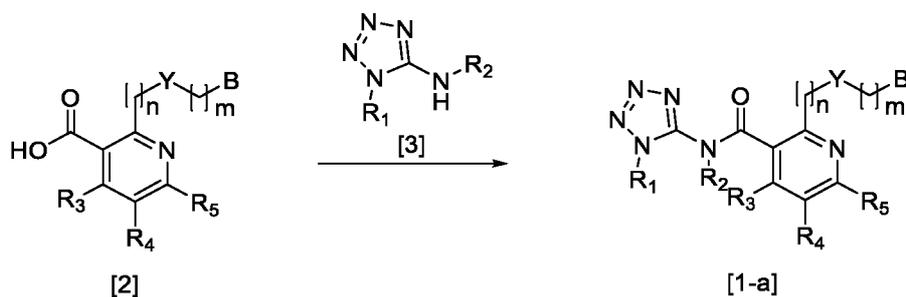
Вариант реализации 12. В любом из предшествующих вариантов реализации сорняк, с которым эффективно борется гербицидная композиция, может представлять собой по меньшей мере один сорняк, выбранный из группы, состоящей из сорго, ежовника, пырея ползучего, росички, проса раздвоенноцветкового, паслена черного, копеечника индийского, канатника Теофраста, дурнишника и вьюнка.

Другим аспектом настоящего изобретения является обеспечение способа получения нового никотинамидного соединения, представленного химической формулой 1. В частности, в настоящем изобретении предложены следующие варианты реализации.

Вариант реализации 13. Никотинамидное соединение, представленное химической формулой 1, согласно любому из предшествующих вариантов реализации может представлять собой следующую химическую формулу 1-а, и никотинамидное

соединение, представленное химической формулой 1-а, можно получить путем приведения во взаимодействие никотиновой кислоты, представленной химической формулой 2, с 5-амино-1*H*-тетразолом, представленным химической формулой 3, в соответствии с изображенным на Схеме 1 ниже.

[Схема 1] Синтез соединения, представленного химической формулой 1-а, где А представляет собой А-1 и X = O



(На Схеме 1 В, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, n и m определены в химической формуле 1, соответственно.)

Способ получения по Схеме 1 можно осуществить путем активации никотиновой кислоты, представленной химической формулой 2, карбонилдиимидазолом с последующим приведением во взаимодействие с 5-амино-1*H*-тетразолом, представленным химической формулой 3, в присутствии 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена. Растворитель для проведения реакции может включать тетрагидрофуран, диметилформамид, ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, этилацетат и тому подобное. После завершения реакции его можно разбавить органическим растворителем, промыть кислотой, и полученный органический слой можно высушить, концентрировать и очистить с помощью колоночной хроматографии.

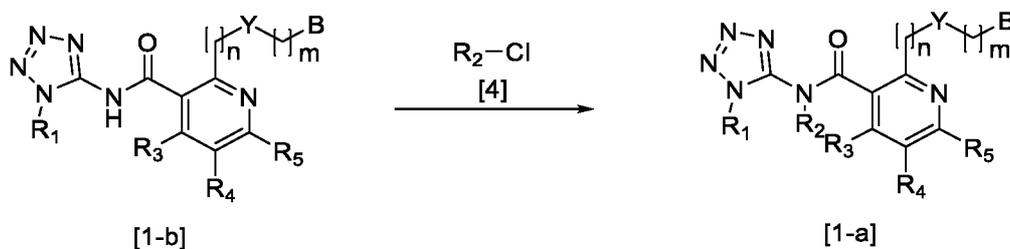
Кроме того, способ получения по Схеме 1 можно осуществить путем приведения во взаимодействие никотиновой кислоты, представленной химической формулой 2, с

галогенирующим агентом с последующим приведением во взаимодействие с 5-амино-1*H*-тетразолом, представленным химической формулой 3, в основных условиях. Конкретные примеры галогенирующего агента могут включать оксалилхлорид, тионилхлорид, тионилбромид или фосген. Конкретные примеры основания могут включать триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и тому подобное. Растворитель для проведения реакции может включать тетрагидрофуран, диметилформамид, толуол, 1,4-диоксан, пиридин, ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, этилацетат и тому подобное. После завершения реакции его можно разбавить органическим растворителем, промыть кислотой, и полученный органический слой можно высушить, концентрировать и очистить с помощью колоночной хроматографии.

Кроме того, способ получения по Схеме 1 можно осуществить путем приведения во взаимодействие никотиновой кислоты, представленной химической формулой 2, и 5-амино-1*H*-тетразола, представленного химической формулой 3, с сочетающим агентом в основных условиях. Конкретные примеры сочетающего агента могут включать гексафторофосфат *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуруния (НАТУ), гексафторофосфат *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуруния (НВТУ), гексафторофосфат *O*-(6-хлорбензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуруния (НСТУ) и тому подобное. Конкретные примеры основания могут включать триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, *N*-метилморфолин и тому подобное. Растворитель для проведения реакции может включать тетрагидрофуран, диметилформамид, толуол, 1,4-диоксан, ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, этилацетат и тому подобное. После завершения реакции его можно разбавить органическим растворителем, промыть водой, высушить, концентрировать и очистить с помощью колоночной хроматографии.

Вариант реализации 14. Никотинамидное соединение, представленное химической формулой 1, согласно любому из предшествующих вариантов реализации может представлять собой следующую химическую формулу 1-а, и никотинамидное соединение, представленное химической формулой 1-а, можно получить путем приведения во взаимодействие никотинамида, представленного химической формулой 1-б, и соединения, представленного химической формулой 4, в соответствии с изображенным на Схеме 2,

[Схема 2] Синтез соединения, представленного химической формулой 1-а, где А представляет собой А-1 и X = O



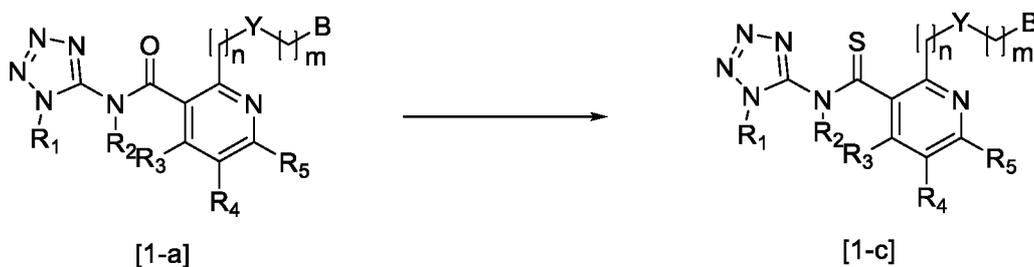
(На Схеме 2 В, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, n и m определены в химической формуле 1, соответственно.)

Способ получения по Схеме 2 можно осуществить путем приведения во взаимодействие соединения, представленного химической формулой 1-б, с хлористым соединением, представленным химической формулой 4, в основных условиях. Конкретные примеры основания могут включать триэтиламин, диизопропилэтиламин, карбонат калия, карбонат цезия, гидрид натрия и тому подобное. Растворитель для проведения реакции может включать тетрагидрофуран, диметилформамид, толуол, 1,4-диоксан, пиридин, ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, этилацетат и тому подобное. После завершения реакции его можно разбавить органическим растворителем, промыть кислотой, и полученный органический слой можно высушить,

концентрировать и очистить с помощью колоночной хроматографии.

Вариант реализации 15. Никотинамидное соединение, представленное химической формулой 1, согласно любому из предшествующих вариантов реализации может представлять собой следующую химическую формулу 1-с, и никотинамидное соединение, представленное химической формулой 1-с, можно получить из никотинамида, представленного химической формулой 1-а, в соответствии с изображенным на Схеме 3.

[Схема 3] Синтез соединения, представленного химической формулой 1-с, где А представляет собой А-1 и X = S

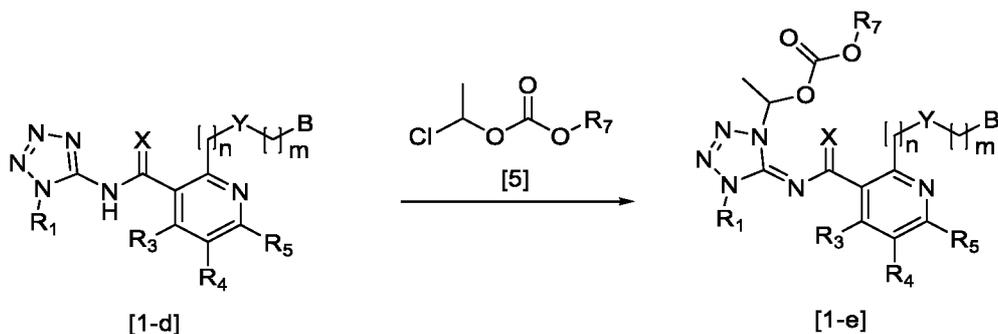


(На Схеме 3 В, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, n и m определены в химической формуле 1, соответственно.)

Способ получения по Схеме 3 можно осуществить путем тионирования соединения, представленного химической формулой 1-а, реагентом Лавессона или сульфидом фосфора. Растворитель для проведения реакции может включать тетрагидрофуран, диметилформамид, толуол, бензол, 1,4-диоксан, ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, этилацетат и тому подобное. После завершения реакции его можно разбавить органическим растворителем, промыть кислотой, и полученный органический слой можно высушить, концентрировать и очистить с помощью колоночной хроматографии.

Вариант реализации 16. Никотинамидное соединение, представленное химической формулой 1, согласно любому из предшествующих вариантов реализации может представлять собой следующую химическую формулу 1-е, и никотинамидное соединение, представленное химической формулой 1-е, можно получить путем приведения во взаимодействие никотинамида, представленного химической формулой 1-d, и соединения, представленного химической формулой 5, в соответствии с изображенным на Схеме 4.

[Схема 4] Синтез соединения, представленного химической формулой 1-с, где А представляет собой А-2



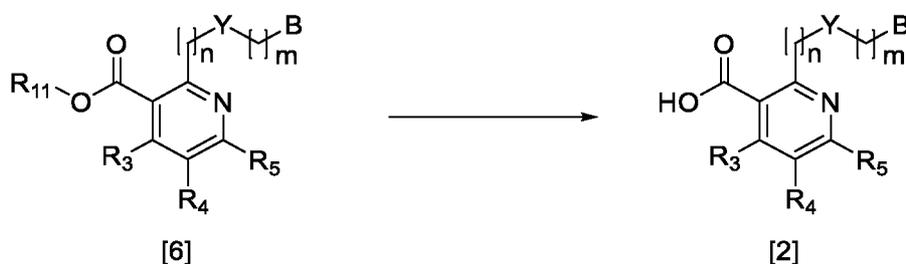
(На Схеме 4 В, X, Y, R₁, R₃, R₄, R₅, R₇, n и m определены в химической формуле 1, соответственно.)

Способ получения по Схеме 4 можно осуществить путем приведения во взаимодействие соединения, представленного химической формулой 1-d, с хлористым соединением, представленным химической формулой 5, в основных условиях. Конкретные примеры основания могут включать триэтиламин, диизопропилэтиламин, карбонат калия, карбонат цезия и тому подобное. При необходимости можно использовать катализатор, такой как бромид тетрабутиламмония. Растворитель для проведения реакции может включать тетрагидрофуран, диметилформамид, толуол, 1,4-

диоксан, пиридин, ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, этилацетат и тому подобное. После завершения реакции его можно разбавить органическим растворителем, промыть водой, и полученный органический слой можно высушить, концентрировать и очистить с помощью колоночной хроматографии.

Вариант реализации 17. В любом из предшествующих вариантов реализации соединение никотиновой кислоты, представленное химической формулой 2, можно получить по Схеме 5 ниже.

[Схема 5]

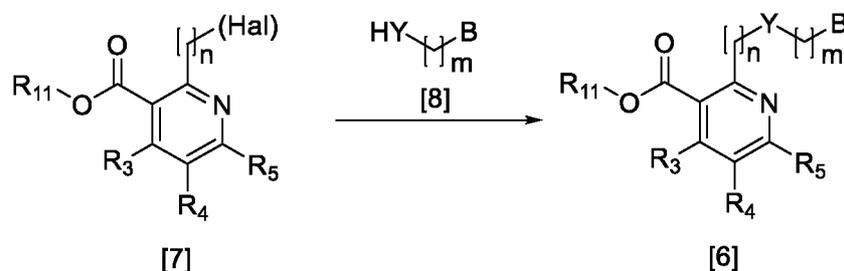


(На Схеме 5 В, Y, R₃, R₄, R₅, n и m определены в химической формуле 1, соответственно, и R₁₁ представляет собой C₁-C₃ алкил.)

Способ получения по Схеме 5 можно осуществить путем гидролиза соединения, представленного химической формулой 6, с соответствующим основанием, таким как гидроксид натрия и гидроксид лития, в присутствии органического растворителя и воды. Растворитель для проведения реакции может включать тетрагидрофуран, диметилформамид, толуол, 1,4-диоксан, ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, этилацетат, метанол, этанол и тому подобное. После завершения реакции его можно получить путем подкисления водным раствором хлороводородной кислоты, экстракции органическим растворителем, и высушивания и концентрирования полученного органического слоя.

Вариант реализации 18. В любом из предшествующих вариантов реализации соединение, представленное химической формулой 6, можно получить по Схеме 6 ниже.

[Схема 6]

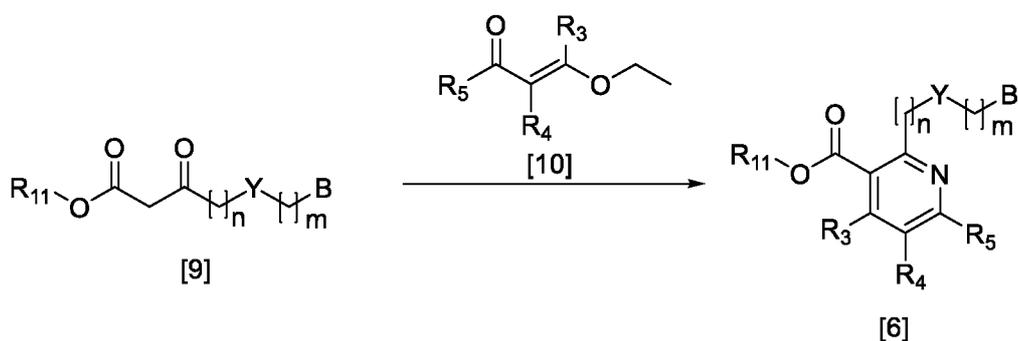


(На Схеме 6 В, Y, R₃, R₄, R₅, n и m определены в химической формуле 1, соответственно, R₁₁ определен на Схеме 5, и (Hal) представляет собой галоген, то есть бром, хлор или иод.)

Способ получения по Схеме 6 можно осуществить путем приведения во взаимодействие соединения, представленного химической формулой 7, с соединением, представленным химической формулой 8, в основных условиях. Конкретные примеры основания могут включать триэтиламин, диизопропилэтиламин, карбонат калия, карбонат цезия, гидрид натрия и тому подобное. Растворитель для проведения реакции может включать тетрагидрофуран, диметилформамид, толуол, 1,4-диоксан, пиридин, ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, этилацетат и тому подобное. После завершения реакции его можно разбавить органическим растворителем, промыть кислотой, и полученный органический слой можно высушить, концентрировать и очистить с помощью колоночной хроматографии.

Вариант реализации 19. В любом из предшествующих вариантов реализации соединение, представленное химической формулой 6, также можно получить по Схеме 7 ниже.

[Схема 7]

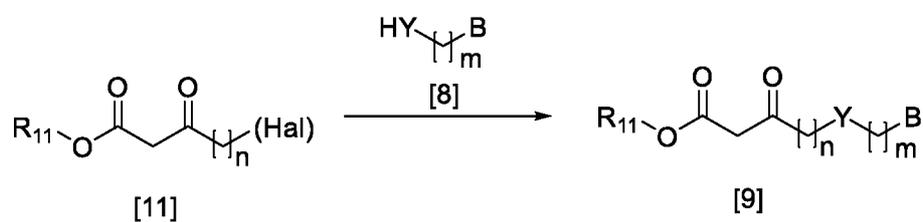


(На Схеме 7 В, Y, R₃, R₄, R₅, n и m определены в химической формуле 1, соответственно, и R₁₁ определен на Схеме 5.)

Способ получения по Схеме 7 можно осуществить путем приведения во взаимодействие соединения, представленного химической формулой 9, с соединением, представленным химической формулой 10, в присутствии ацетата аммония. Растворитель для проведения реакции может включать уксусную кислоту, толуол и тому подобное. После завершения реакции его можно разбавить органическим растворителем, промыть водой, и полученный органический слой можно высушить, концентрировать и очистить с помощью колоночной хроматографии.

Вариант реализации 20. В любом из предшествующих вариантов реализации соединения, представленное химической формулой 9, можно получить по Схеме 8 ниже.

[Схема 8]



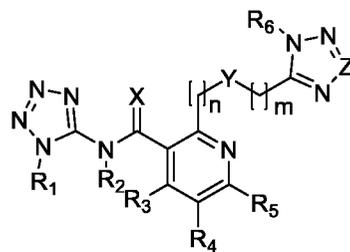
(На Схеме 8 В, Y, n и m определены в химической формуле 1, соответственно, R₁₁ определен на Схеме 5, и (Hal) определен на Схеме 6.)

Способ получения по Схеме 8 можно осуществить путем приведения во взаимодействие соединения, представленного химической формулой 11, с соединением, представленным химической формулой 8, в основных условиях. Конкретные примеры основания могут включать триэтиламин, диизопропилэтиламин, карбонат калия, карбонат цезия, гидрид натрия и тому подобное. Растворитель для проведения реакции может включать тетрагидрофуран, диметилформамид, толуол, 1,4-диоксан, пиридин, ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, этилацетат и тому подобное. После завершения реакции его можно разбавить органическим растворителем, нейтрализовать кислотой, промыть водой, и полученный органический слой можно высушить, концентрировать и очистить с помощью колоночной хроматографии.

[Примеры]

Конкретные примеры соединения, представленного химической формулой 1, синтезированные посредством этих примеров, приведены в Таблице 1–Таблице 4 ниже. Специалисты среднего уровня в данной области техники могут легко синтезировать соединения, приведенные в Таблице 1–Таблице 4, путем использования или применения способа синтеза, описанного в указанном примере.

【Таблица 1】



Соед. №	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X	Y	Z	n	m
1-1	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
1-2	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
1-3	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
1-4	CHF ₂	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
1-5	CH ₂ CHCH ₂	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
1-6	CH ₂ CCH	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
1-7	CH ₃	CH ₃	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
1-8	CH ₃	CH ₃	H	H	CF ₃	CHF ₂	O	O	N	0	1
1-9	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
1-10	CH ₃	COCH ₃	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
1-11	CH ₃	COPh	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
1-12	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
1-13	CH ₃	H	Cl	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
1-14	CH ₃	H	Br	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1

1-15	CH ₃	H	CH ₃	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
1-16	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
1-17	CH ₃	H	H	CH ₃	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
1-18	CH ₃	H	H	CHCH ₂	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
1-19	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
1-20	CH ₃	H	H	H	Cl	CH ₃	O	O	N	0	1
1-21	CH ₃	H	H	H	CClF ₂	CH ₃	O	O	N	0	1
1-22	CH ₃	H	H	H	CF ₂ CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
1-23	CH ₃	H	H	H	CHF ₂	CH ₃	O	O	N	0	1
1-24	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃	O	O	N	0	1
1-25	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₂ OCH ₃	O	O	N	0	1
1-26	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CHF ₂	O	O	N	0	1
1-27	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NCH ₃	N	0	1
1-28	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NCH ₂ CH ₃	N	0	1
1-29	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NCH ₂ CCH	N	0	1
1-30	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NOCH ₂ Ph	N	0	1
1-31	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NOCH ₃	N	0	1
1-32	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NOCH ₂ CH ₃	N	0	1
1-33	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NH	N	0	1
1-34	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NOH	N	0	1
1-35	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ O	N	0	1
1-36	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NCH ₃	CH	0	1
1-37	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NCH ₃	N	0	2
1-38	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	S	N	0	1

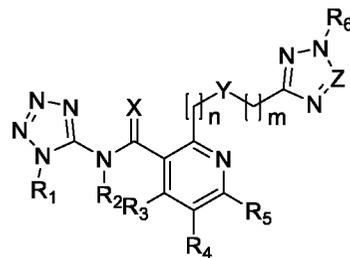
1-39	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CHF ₂	O	S	N	0	1
1-40	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	S	N	0	0
1-41	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	SO	N	0	1
1-42	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	SO ₂	N	0	1
1-43	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	S	O	N	0	1
1-44	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	S	S	N	0	1
1-45	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CH	0	1
1-46	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCH ₃	0	1
1-47	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCF ₃	0	1
1-48	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CHF ₂	0	1
1-49	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CH ₂ F	0	1
1-50	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCHCH ₂	0	1
1-51	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	C(CH ₃)CH ₂	0	1
1-52	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	COCH ₃	0	1
1-53	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	COCH ₂ CF ₃	0	1
1-54	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CSCH ₃	0	1
1-55	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CSO ₂ CH ₃	0	1
1-56	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CN(CH ₃) ₂	0	1
1-57	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCN	0	1
1-58	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCl	0	1
1-59	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CBr	0	1
1-60	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CI	0	1
1-61	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
1-62	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1

1-63	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
1-64	CHF ₂	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
1-65	CH ₂ CHCH ₂	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
1-66	CH ₂ CCH	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
1-67	CH ₃	CH ₃	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
1-68	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
1-69	CH ₃	COCH ₃	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
1-70	CH ₃	COPh	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
1-71	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
1-72	CH ₃	H	Cl	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
1-73	CH ₃	H	Br	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
1-74	CH ₃	H	CH ₃	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
1-75	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
1-76	CH ₃	H	H	CH ₃	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
1-77	CH ₃	H	H	CHCH ₂	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
1-78	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
1-79	CH ₃	H	H	H	Cl	CH ₃	O	O	N	1	1
1-80	CH ₃	H	H	H	CClF ₂	CH ₃	O	O	N	1	1
1-81	CH ₃	H	H	H	CF ₂ CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
1-82	CH ₃	H	H	H	CHF ₂	CH ₃	O	O	N	1	1
1-83	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃	O	O	N	1	1
1-84	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₂ OCH ₃	O	O	N	1	1
1-85	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CHF ₂	O	O	N	1	1
1-86	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NCH ₃	N	1	1

1-87	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NCH ₂ CH ₃	N	1	1
1-88	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NCH ₂ CH	N	1	1
1-89	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NOCH ₂ Ph	N	1	1
1-90	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NOCH ₃	N	1	1
1-91	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NOCH ₃	CH	1	1
1-92	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NOCH ₂ CH ₃	N	1	1
1-93	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NH	N	1	1
1-94	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NOH	N	1	1
1-95	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ O	N	1	1
1-96	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	S	N	1	1
1-97	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	S	N	1	0
1-98	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	SO	N	1	1
1-99	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	SO ₂	N	1	1
1-100	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	S	O	N	1	1
1-101	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	S	S	N	1	1
1-102	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CH	1	1
1-103	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CH	1	0
1-104	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCH ₃	1	1
1-105	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCF ₃	1	1
1-106	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CHF ₂	1	1
1-107	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CH ₂ F	1	1
1-108	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCHCH ₂	1	1
1-109	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	C(CH ₃)CH ₂	1	1
1-110	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	COCH ₃	1	1

1-111	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	COCH ₂ CF ₃	1	1
1-112	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CSCH ₃	1	1
1-113	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CSO ₂ CH ₃	1	1
1-114	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CN(CH ₃) ₂	1	1
1-115	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCN	1	1
1-116	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCl	1	1
1-117	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CBr	1	1
1-118	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CI	1	1

【Таблица 2】



Соед. №	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X	Y	Z	n	m
2-1	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
2-2	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
2-3	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
2-4	CHF ₂	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1

2-5	CH ₂ CHCH ₂	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
2-6	CH ₂ CCH	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
2-7	CH ₃	CH ₃	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
2-8	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
2-9	CH ₃	COCH ₃	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
2-10	CH ₃	COPh	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
2-11	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
2-12	CH ₃	H	Cl	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
2-13	CH ₃	H	Br	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
2-14	CH ₃	H	CH ₃	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
2-15	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
2-16	CH ₃	H	H	CH ₃	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
2-17	CH ₃	H	H	CHCH ₂	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
2-18	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
2-19	CH ₃	H	H	H	Cl	CH ₃	O	O	N	0	1
2-20	CH ₃	H	H	H	CClF ₂	CH ₃	O	O	N	0	1
2-21	CH ₃	H	H	H	CF ₂ CF ₃	CH ₃	O	O	N	0	1
2-22	CH ₃	H	H	H	CHF ₂	CH ₃	O	O	N	0	1
2-23	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃	O	O	N	0	1
2-24	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₂ OCH ₃	O	O	N	0	1
2-25	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CHF ₂	O	O	N	0	1
2-26	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NCH ₃	N	0	1
2-27	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NCH ₂ CH ₃	N	0	1
2-28	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NCH ₂ CCH	N	0	1

2-29	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NOCH ₂ Ph	N	0	1
2-30	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NOCH ₃	N	0	1
2-31	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NOCH ₂ CH ₃	N	0	1
2-32	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NH	N	0	1
2-33	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NOH	N	0	1
2-34	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ O	N	0	1
2-35	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NCH ₃	CH	0	1
2-36	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NCH ₃	N	0	2
2-37	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	S	N	0	1
2-38	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CHF ₂	O	S	N	0	1
2-39	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	SO	N	0	1
2-40	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	SO ₂	N	0	1
2-41	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	S	O	N	0	1
2-42	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	S	S	N	0	1
2-43	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CH	0	1
2-44	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCH ₃	0	1
2-45	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCF ₃	0	1
2-46	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CHF ₂	0	1
2-47	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CH ₂ F	0	1
2-48	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCHCH ₂	0	1
2-49	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	C(CH ₃)CH ₂	0	1
2-50	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	COCH ₃	0	1
2-51	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	COCH ₂ CF ₃	0	1
2-52	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CSCH ₃	0	1

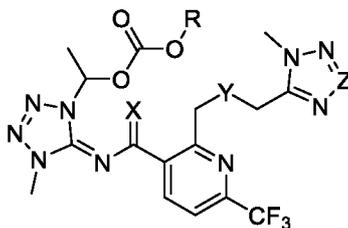
2-53	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CSO ₂ CH ₃	0	1
2-54	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CN(CH ₃) ₂	0	1
2-55	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCN	0	1
2-56	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCl	0	1
2-57	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CBr	0	1
2-58	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	Cl	0	1
2-59	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
2-60	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
2-61	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
2-62	CHF ₂	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
2-63	CH ₂ CHCH ₂	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
2-64	CH ₂ CCH	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
2-65	CH ₃	CH ₃	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
2-66	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
2-67	CH ₃	COCH ₃	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
2-68	CH ₃	COPh	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
2-69	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
2-70	CH ₃	H	Cl	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
2-71	CH ₃	H	Br	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
2-72	CH ₃	H	CH ₃	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
2-73	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
2-74	CH ₃	H	H	CH ₃	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
2-75	CH ₃	H	H	CHCH ₂	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
2-76	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1

2-77	CH ₃	H	H	H	Cl	CH ₃	O	O	N	1	1
2-78	CH ₃	H	H	H	CClF ₂	CH ₃	O	O	N	1	1
2-79	CH ₃	H	H	H	CClF ₂	CH ₃	O	NOCH ₃	N	1	1
2-80	CH ₃	H	H	H	CClF ₂	CH ₃	O	O	CH	1	1
2-81	CH ₃	H	H	H	CF ₂ CF ₃	CH ₃	O	O	N	1	1
2-82	CH ₃	H	H	H	CF ₂ CF ₃	CHF ₂	O	O	N	1	1
2-83	CH ₃	H	H	H	CF ₂ CF ₃	CH ₃	O	O	CH	1	1
2-84	CH ₃	H	H	H	CHF ₂	CH ₃	O	O	N	1	1
2-85	CH ₃	H	H	H	CHF ₂	CH ₃	O	O	CH	1	1
2-86	CH ₃	H	H	H	CHF ₂	CH ₃	O	NOCH ₃	N	1	1
2-87	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃	O	O	N	1	1
2-88	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃	O	O	N	1	1
2-89	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃	O	O	N	1	1
2-90	CH ₂ CHCH ₂	H	H	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃	O	O	N	1	1
2-91	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₂ OCH ₃	O	O	N	1	1
2-92	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CHF ₂	O	O	N	1	1
2-93	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NCH ₃	N	1	1
2-94	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NCH ₂ CH ₃	N	1	1
2-95	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NCH ₂ CCH	N	1	1
2-96	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NOCH ₂ Ph	N	1	1
2-97	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NOCH ₃	N	1	1
2-98	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NOCH ₂ CH ₃	N	1	1
2-99	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NH	N	1	1
2-100	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	NOH	N	1	1

2-101	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ O	N	1	1
2-102	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	S	N	1	1
2-103	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	S	N	1	0
2-104	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	SO	N	1	1
2-105	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	SO ₂	N	1	1
2-106	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	S	O	N	1	1
2-107	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	S	S	N	1	1
2-108	CH ₃	H	H	H	CHF ₂	CH ₃	O	S	N	1	1
2-109	CH ₃	COPh	H	H	CF ₃	CH ₃	O	S	N	1	1
2-110	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H	CF ₃	CH ₃	O	S	N	1	1
2-111	CH ₃	H	H	H	CHF ₂	CH ₃	O	SO	N	1	1
2-112	CH ₃	COPh	H	H	CHF ₂	CH ₃	O	S	N	1	1
2-113	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CH	1	1
2-114	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CH	1	1
2-115	CH ₂ CHCH ₂	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CH	1	1
2-116	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCH ₃	1	1
2-117	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	S	O	CCH ₃	1	1
2-118	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCF ₃	1	1
2-119	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCF ₃	1	1
2-120	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCF ₃	1	1
2-121	CH ₂ CHCH ₂	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCF ₃	1	1
2-122	CH ₂ CCH	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCF ₃	1	1
2-123	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CHF ₂	1	1
2-124	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CHF ₂	1	1

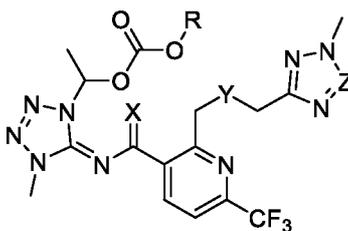
2-125	CH ₂ CHCH ₂	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CHF ₂	1	1
2-126	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CH ₂ F	1	1
2-127	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCHCH ₂	1	1
2-128	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	C(CH ₃)CH ₂	1	1
2-129	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	COCH ₃	1	1
2-130	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	COCH ₂ CF ₃	1	1
2-131	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CSCH ₃	1	1
2-132	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CSO ₂ CH ₃	1	1
2-133	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CN(CH ₃) ₂	1	1
2-134	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCN	1	1
2-135	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CCl	1	1
2-136	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	CBr	1	1
2-137	CH ₃	H	H	H	CF ₃	CH ₃	O	O	Cl	1	1

【Таблица 3】



Соед. №	R	X	Y	Z
3-1	CH ₃	O	O	CH
3-2	CH ₃	S	O	N
3-3	CH ₃	O	S	N
3-4	CH ₃	O	O	N
3-5	CH ₃	S	S	N
3-6	CH ₃	O	SO	N
3-7	CH ₃	O	SO ₂	N
3-8	CH ₂ CH ₃	O	O	N
3-9	CH ₂ CH ₃	S	S	N
3-10	CH ₂ CH ₃	O	S	N
3-11	Циклогексил	O	O	N
3-12	CH(CH ₃) ₂	O	O	N

【Таблица 4】



Соед. №	R	X	Y	Z
4-1	CH ₃	O	O	CH
4-2	CH ₃	S	O	N
4-3	CH ₃	O	S	N
4-4	CH ₃	O	O	N
4-5	CH ₃	S	S	N
4-6	CH ₃	O	SO	N
4-7	CH ₃	O	SO ₂	N

4-8	CH ₂ CH ₃	O	O	N
4-9	CH ₂ CH ₃	S	S	N
4-10	CH ₂ CH ₃	O	S	N
4-11	Циклогексил	O	O	N
4-12	CH(CH ₃) ₂	O	O	N

Результаты структурного анализа соединений, указанных в Таблице 1–Таблице 4, приведены в Таблице 5 ниже.

【Таблица 5】

Соед. №	ЯМР
1-1	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 10,6 (уш. с, NH), 8,67 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 4,24 (с, 3H), 4,05 (с, 3H)
1-4	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,45 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,15 (т, J = 55,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,98 (с, 2H), 4,22 (с, 3H)
1-8	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,01 (уш. с, 1H), 7,78 (т, J = 57,1 Гц, 1H), 7,47 (уш. с, 1H), 5,91 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,51 (с, 3H)
1-13	¹ H ЯМР (300 МГц, ацетон-d ₆) δ 10,89 (уш. с, NH), 7,83 (с, 1H), 5,96 (с, 2H), 4,27 (с, 3H), 4,07 (с, 3H)
1-14	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,10 (уш. с, NH), 7,31 (с, 1H), 5,83 (с, 2H), 4,16 (с, 3H), 4,09 (с, 3H), 2,55 (с, 3H)
1-17	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 10,60 (уш. с, NH), 8,43 (с, 1H), 5,95 (с, 2H), 4,21 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 2,51 (с, 3H)
1-18	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,69 (с, 1H), 7,06 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,95 (д, J = 10,4 Гц, 3H), 5,55 (д, J = 26,7 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 4,05 (с, 3H)
1-19	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,41 (с, 1H), 5,91 (с, 2H), 4,23 (с, 3H), 4,05 (с, 3H), 2,86 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 1,29 (т, J = 7,5 Гц, 3H)
1-20	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 10,16 (уш. с, NH), 8,52 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,92 (с, 2H), 4,34 (с, 3H), 4,09 (с, 3H)
1-26	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 10,3 (уш. с, NH), 8,78 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,80 (т, J = 56,1 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,18 (с, 2H), 4,10 (с, 3H)
1-27	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,1 (уш. с, NH), 8,15 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 3,18 (с, 3H)
1-40	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,92 (уш. с, 1H), 7,66 (уш. с, 1H), 4,09 (уш. с, 2H), 3,99 (с, 3H)
1-43	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,32 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 4,21 (с, 3H), 3,99 (с, 3H)
1-45	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,50 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,65 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 4,05 (с, 3H)
1-61	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,55 (уш. с, NH), 8,45 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,06 (с, 3H)
1-85	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,96 (уш. с, NH), 8,50 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,41 (т, J = 56,4 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 5,05 (с, 2H), 3,97 (с, 3H)
1-86	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 13,25 (уш. с, NH), 8,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 8,0 Гц,

	1H), 4,26 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 4,06 (с, 3H), 2,66 (с, 3H)
1-91	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,25 (с, 3H)
1-97	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,80 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 5,33 (уш. с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,90 (с, 3H)
1-102	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,32 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,90 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 4,98 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,77 (с, 3H)
1-115	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,68 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,80 (д, J = 19,8 Гц, 2H), 3,85 (д, J = 23,7, 3H), 3,57 (с, 3H)
2-1	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 10,70 (уш. с, NH), 8,79 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 5,98 (с, 2H), 4,43 (с, 3H), 4,10 (с, 3H)
2-26	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,34 (уш. с, NH), 8,35 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,31 (с, 3H), 4,10 (с, 3H), 3,19 (с, 3H)
2-27	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,85 (уш. с, NH), 8,43 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,32 (с, 3H), 4,12 (с, 3H), 3,49 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 1,22 (т, J = 7,1 Гц, 3H)
2-28	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,73 (уш. с, NH), 8,48 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,33 (с, 3H), 4,14 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 2,31 (с, 1H)
2-29	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 10,81 (уш. с, NH), 8,10 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 5H), 5,29 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 4,33 (с, 3H), 3,81 (с, 3H)
2-30	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 10,80 (уш. с, NH), 8,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,34 (с, 3H), 4,12 (с, 3H), 3,65 (с, 3H)
2-31	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 10,99 (уш. с, NH), 8,04 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,35 (с, 3H), 4,13 (с, 3H), 3,90 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 1,07 (т, J = 7,0 Гц, 3H)
2-32	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,0 (уш. с, NH), 8,44 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,31 (с, 3H), 3,77 (с, 3H)
2-33	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,43 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,21 (с, 3H), 3,86 (с, 3H)
2-34	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,0 (уш. с, NH), 8,33 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,22 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 3,85 (т, J = 4,6 Гц, 2H), 3,78 (т, J = 4,6 Гц, 2H), 3,08 (с, 3H)
2-35	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,25 (уш. с, NH), 8,27 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,30 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,17 (с, 3H)
2-36	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 11,52 (уш. с, NH), 8,23 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 4,24 (с, 3H), 4,11 (с, 3H), 4,01 (т, J = 3,4 Гц, 2H), 3,32 (т, J = 3,4 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H)
2-43	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,56 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,66 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,93 (с, 3H)
2-59	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 10,77 (уш. с, NH), 8,39 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 5,00 (с, 2H), 4,26 (с, 3H), 4,10 (с, 3H)
2-67	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,37 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 2,43 (с, 3H)
2-68	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,12 (с, J = 7,9 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,34-7,63 (м, 5H), 5,01 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,30 (с, 3H), 4,02 (с, 3H)
2-69	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,42 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,85 (с, 3H), 4,22 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,72 (с, 3H)
2-78	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,51 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,26 (с, 3H), 3,88 (с, 3H)
2-79	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,39 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 4,25 (с, 3H), 4,07 (с, 3H), 3,31 (с, 3H)
2-80	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,30 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,88 (д, J = 7,9 Гц, 1H),

	4,98 (с, 2H), 4,88 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,85 (с, 3H)
2-81	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,58 (уш. с, NH), 7,83 (д, J = 7,9, 1H), 5,19 (уш. с, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,29 (с, 3H), 3,83 (с, 3H)
2-83	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,34 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,97 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,84 (с, 3H)
2-84	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,54 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,76 (т, J = 55,2 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,82 (т, J = 22,5 Гц, 2H), 4,31 (с, 3H), 3,91 (с, 3H)
2-85	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,28 (с, 1H), 8,27 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,85 (с, 3H)
2-86	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 11,74 (уш. с, NH), 8,41 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,73 (т, J = 55,0 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,19 (с, 3H), 4,10 (с, 3H), 3,33 (с, 3H)
2-87	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,20 (уш. с, NH), 8,38 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,52 (к, J = 7,4 Гц, 2H), 4,07 (с, 3H), 1,54 (т, J = 7,4 Гц, 3H)
2-88	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,15 (уш. с, NH), 8,38 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,90 (с, 2H), 4,53 (к, J = 7,4 Гц, 2H), 4,40 (к, J = 7,3 Гц, 2H), 1,63-1,50 (м, 6H)
2-89	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,02 (уш. с, NH), 8,37 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,94 (с, 2H), 4,53 (к, J = 7,4 Гц, 2H), 4,33 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,00 (к, J = 7,4 Гц, 2H), 1,54 (т, J = 7,4 Гц, 3H), 0,96 (т, J = 7,4 Гц, 3H)
2-90	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,36 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,98 (ддд, J = 16,4, 10,3, 6,0 Гц, 1H), 5,38-5,23 (м, 2H), 5,08 (д, J = 6,1 Гц, 4H), 4,89 (с, 2H), 4,53 (к, J = 7,4 Гц, 2H), 1,54 (т, J = 7,4 Гц, 3H)
2-91	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,39 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,71 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,39 (с, 3H)
2-92	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,84 (уш. с, NH), 8,57 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,90 (т, J = 56,4 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,10 (с, 3H)
2-93	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,54 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,27 (с, 3H), 4,26 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 4,07 (с, 3H), 2,48 (с, 3H)
2-94	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,57 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,27 (с, 3H), 4,17 (с, 2H), 4,09 (с, 3H), 2,82 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 1,22 (т, J = 7,2 Гц, 3H)
2-96	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 4,27 (с, 3H), 4,07 (с, 3H), 3,30 (с, 3H)
2-102	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,26 (уш. с, NH), 8,31 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,20 (с, 3H), 4,15 (с, 3H), 3,98 (с, 2H)
2-104	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,40 (уш. с, NH), 8,35 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,25 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 4,83 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 4,38 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 4,29 (с, 3H), 4,03 (с, 3H)
2-105	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,11 (уш. с, NH), 8,58 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,17 (с, 2H), 4,37 (с, 3H), 3,91 (с, 3H)
2-106	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,41 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,87 (с, 2H), 4,22 (с, 3H), 3,96 (с, 3H)
2-107	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 12,05 (уш. с, NH), 7,85-8,01 (м, 1H), 7,56 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 4,20 (с, 2H), 4,18 (с, 3H), 4,13 (с, 2H)
2-108	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,46 (уш. с, NH), 7,68 (уш. с, 1H), 6,74 (т, J = 55,5 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,27 (с, 3H), 4,08 (с, 2H), 3,97 (с, 3H)
2-109	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,18 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,44 (дд, J = 7,8, 7,8 Гц, 1H), 4,31 (с, 3H), 4,28 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 4,02 (с, 2H)
2-110	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 7,80 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,30 (с, 3H), 4,26 (с, 2H), 4,19 (с, 3H), 4,04 (с, 2H), 3,70 (с, 3H)

2-111	^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 8,46 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,97 (т, $J = 54,8$ Гц, 1H), 5,25 (д, $J = 12,8$ Гц, 1H), 4,89 (д, $J = 14,0$ Гц, 1H), 4,81 (д, $J = 12,8$ Гц, 1H), 4,63 (д, $J = 14,0$ Гц, 1H), 4,32 (с, 3H), 4,07 (с, 3H)
2-112	^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,37 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,68 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J = 7,4, 7,4$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J = 8,1, 7,4$ Гц, 2H), 6,74 (т, $J = 55,0$ Гц, 1H), 4,29 (с, 3H), 4,23 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,04 (с, 2H)
2-113	^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,53 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,77 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,81 (с, 3H)
2-114	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11,35 (уш. с, NH), 8,32 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,79 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,85 (с, 2H), 4,34 (к, $J = 7,4$ Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,06-1,99 (м, 2H), 1,00 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H)
2-115	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11,46 (уш. с, NH), 8,30 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,77 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 6,11-5,87 (м, 1H), 5,45 (д, $J = 10,2$ Гц, 1H), 5,37 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 5,12 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 5,05 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 3,81 (с, 3H)
2-116	^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,32 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,94 (к, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,95 (д, $J = 13,8$ Гц, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 2,42 (с, 3H)
2-117	^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,53 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,36 (с, 3H)
2-118	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,38 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,93 (с, 3H)
2-119	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,34 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,41 (к, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,60 (т, $J = 6,2$ Гц, 3H)
2-120	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,34 (т, $J = 6,7$ Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,04-1,96 (м, 2H), 0,98 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H)
2-121	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11,01 (уш. с, NH), 8,32 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,97 (дд, $J = 16,4, 10,4, 5,9$ Гц, 1H), 5,39-5,24 (м, 2H), 5,08 (д, $J = 8,9$ Гц, 4H), 4,80 (с, 2H), 3,94 (с, 3H)
2-122	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,03 (уш. с, NH), 8,40 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 4,91 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,46 (с, 1H)
2-123	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,34 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J = 52,4$ Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,92 (с, 3H)
2-124	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11,01 (уш. с, NH), 8,35 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J = 52,4$ Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,32 (т, $J = 7,3$ Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,01 (д, $J = 7,3, 6,9$ Гц, 2H), 0,98 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H)
2-125	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,11 (уш. с, NH), 8,32 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,72 (т, $J = 52,4$ Гц, 1H), 5,98 (дт, $J = 17,1, 10,3, 6,0$ Гц, 1H), 5,39-5,24 (м, 2H), 5,10 (дт, $J = 6,1, 1,5$ Гц, 2H), 5,04 (с, 2H), 4,77 (с, 2H), 3,92 (с, 3H)
2-126	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,31 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,34 (д, $J = 47,5$ Гц, 2H), 5,05 (с, 2H), 4,77 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,84 (с, 3H)
2-127	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,44 (с, 1H), 8,24 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,43 (дд, $J = 17,6, 10,9$ Гц, 1H), 6,10 (д, $J = 17,2$ Гц, 1H), 5,65 (д, $J = 10,8$ Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,72 (т, $J = 1,6$ Гц, 3H)
2-128	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,50 (уш. с, NH), 8,25 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,54 (с, 1H), 5,24 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,01 (с, 3H)
2-129	^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,50 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,01 (с, 6H), 3,50 (с, 3H)
2-130	^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,37 (уш. с, 1H), 7,95 (уш. с, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,85 (к, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,57 (с, 3H)
2-131	^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,48 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 2,57 (с, 3H)

2-132	^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,41 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,49 (с, 3H)
2-133	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,24 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,05 (с, 2 H), 4,64 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 2,75 (с, 6H)
2-134	^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,55 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,86 (с, 3H)
2-135	^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,29 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,76 (с, 3H)
2-136	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 10,9 (уш. с, NH), 8,36 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,75 (с, 3H)
2-137	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 11,00 (уш. с, NH), 8,35 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,80 (с, 3H)
4-1	^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,47 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,81 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,97 (к, $J = 6,2$ Гц, 1H), 5,18 (д, $J = 12,1$ Гц, 1H), 5,06 (д, $J = 12,1$ Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 1,92 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H)
4-2	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,29 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,93 (к, $J = 6,3$ Гц, 1H), 5,24 (д, $J = 12,4$ Гц, 1H), 5,18 (д, $J = 12,4$ Гц, 1H), 4,77 (с, 3H), 4,30 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 1,99 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H)
4-3	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,56 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,02 (к, $J = 6,2$ Гц, 1H), 4,57 (д, $J = 13,2$ Гц, 1H), 4,52 (д, $J = 13,2$ Гц, 1H), 4,29 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 2,00 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H)
4-4	^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,49 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,99 (к, $J = 3,7$ Гц, 1H), 5,31 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,22 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,33 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 2,00 (д, $J = 3,7$ Гц, 3H)
4-8	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,47 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,96 (к, $J = 6,2$ Гц, 1H), 5,29 (д, $J = 12,1$ Гц, 1H), 5,19 (д, $J = 12,1$ Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,30 (с, 3H), 4,14-4,24 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 1,98 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 1,27 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H)
4-9	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,56 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,01 (к, $J = 6,3$ Гц, 1H), 4,57 (д, $J = 13,2$ Гц, 1H), 4,52 (д, $J = 13,2$ Гц, 1H), 4,29 (с, 3H), 4,13-4,22 (м, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 1,99 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H), 1,28 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H)
4-10	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,56 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,01 (к, $J = 6,3$ Гц, 1H), 4,57 (д, $J = 13,2$ Гц, 1H), 4,52 (д, $J = 13,2$ Гц, 1H), 4,29 (с, 3H), 4,12-4,23 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 1,99 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 1,27 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H)
4-11	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,47 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,94 (к, $J = 6,2$ Гц, 1H), 5,28 (д, $J = 12,4$ Гц, 1H), 5,20 (д, $J = 12,1$ Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,53-4,61 (м, 1H), 4,30 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 1,97 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 1,83-1,93 (м, 2H), 1,73-1,83 (м, 2H), 1,47-1,53 (м, 2H), 1,39-1,47 (м, 2H), 1,32-1,39 (м, 2H)
4-12	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,49 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,97 (к, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,30 (д, $J = 11,9$ Гц, 1H), 5,22 (д, $J = 11,9$ Гц, 1H), 4,84-4,89 (м, 3H), 4,32 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 1,99 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,30 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H)

Типичный способ синтеза соединений, указанных в Таблице 1–Таблице 4, приведен ниже:

Пример 1. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-1)

Стадия 1) метил-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору (1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метанола (2,00 г, 17,5 ммоль) в тетрагидрофуране (45 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (0,95 г, 23,3 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего добавляли метил-2-бром-6-(трифторметил)никотинат (3,30 г, 11,6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 2,2 г (57 %).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,47 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 4,32 (с, 3H), 3,95 (с, 3H)

Стадия 2) 2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору метил-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотината (2,10 г, 6,64 ммоль), полученного выше, в тетрагидрофуране (20 мл) и воде (10 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (0,42 г, 9,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов или более и после завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический

слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 1,62 г (80 %), которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6) δ 8,55 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 4,32 (с, 3H)

Стадия 3) *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (200 мг, 0,66 ммоль), полученной выше, в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) при перемешивании добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (85 мг, 0,86 ммоль), диизопропиламин (0,14 мл, 0,99 ммоль) и гексафторофосфат *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (380 мг, 0,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов и после завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшуюся смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 51 мг (20 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,6 (уш. с, NH), 8,67 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 4,24 (с, 3H), 4,05 (с, 3H)

Пример 2. Синтез *N*-(1-(дифторметил)-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-4)

К раствору 2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (303 мг, 1,0 ммоль) в ацетонитриле (3,0 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (243 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 1-(дифторметил)-1*H*-тетразол-5-амин (199 мг, 2,0 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (456 мг, 3,0 ммоль) и перемешивали при 50 °С. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3 1 н. водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 239 мг (57 %).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,45 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,15 (т, *J* = 55,0 Гц, 1H), 7,68 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,98 (с, 2H), 4,22 (с, 3H)

Пример 3. Синтез 2-((1-(дифторметил)-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-*N*-метил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-8)

К раствору 2-((1-(дифторметил)-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (156 мг, 0,46 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (149 мг, 0,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,21 мл, 1,38 ммоль) и *N*,1-диметил-1*H*-тетразол-5-амин (156 мг, 1,38 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли до pH 3 1 н. водным раствором хлороводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический

слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 60 мг (30 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,01 (уш. с, 1H), 7,78 (т, $J = 57,1$ Гц, 1H), 7,47 (уш. с, 1H), 5,91 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,51 (с, 3H)

Пример 4. Синтез 4-хлор-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-13)

Стадия 1) этил-(*Z*)-3-(3-этокси-3-оксопропанамидо)-4,4,4-трифторбут-2-еноат

К раствору этил-(*Z*)-3-амино-4,4,4-трифторбут-2-еноата (10 мл, 67,98 ммоль) в дихлорметане (200 мл) при перемешивании добавляли пиридин (6,60 мл, 81,58 ммоль) при 5 °С в атмосфере азота. Затем этилмалонилхлорид (13,05 мл, 81,58 ммоль) медленно добавляли порциями в течение 1 часа при 20 °С или ниже. Полученный коричневый раствор перемешивали при 5 °С в течение 3 часов и затем проводили реакцию при комнатной температуре в течение 15 часов. После промывания 1 н. водным раствором хлороводородной кислоты смесь промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 18,65 г, которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,81 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 4,27 (к, $J = 7,2$ Гц, 4H), 3,48 (с, 2H), 1,28-1,35 (м, 6H)

Стадия 2) Этил-4-гидрокси-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат

К раствору этил-(Z)-3-(3-этокси-3-оксопропанамидо)-4,4,4-трифторбут-2-еноата (18,65 г, 67,96 ммоль), полученного выше, в этаноле (200 мл) при перемешивании медленно добавляли порциями *трет*-бутоксид калия (6,34 г, 61,16 ммоль) при 40 °С в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 часов. Затем реакцию завершали после перемешивания при 80 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в воде, добавляли лимонную кислоту для осаждения твердого вещества и фильтровали. Остаток разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и высаживали дихлорметаном с получением в общей сложности 12,00 г (70 %).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,02 (уш. с, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,25 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,25 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H)

Стадия 3) Этил-2,4-дихлор-6-(трифторметил)никотинат

Этил-4-гидрокси-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (1,00 г, 8,98 ммоль), полученный выше, медленно растворяли в фосфорилхлориде (1,6 мл) при 0 °С в герметично закрытой пробирке. Затем смесь перемешивали при 150 °С в течение 15 часов и после завершения реакции к реакционной смеси добавляли лед и воду, разбавляли этилацетатом, и органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 247 мг (23 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,73 (с, 1H), 4,54 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,46 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H)

Стадия 4) Этил-4-хлор-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору (1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метанола (559 мг, 4,90 ммоль) в высушенном тетрагидрофуране (16 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (588 мг, 4,90 ммоль) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут. Этил-2,4-дихлор-6-(трифторметил)никотинат (1,32 г, 4,90 ммоль), полученный выше, растворяли в высушенном тетрагидрофуране (6 мл) и затем медленно добавляли порциями. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 451 мг (25 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,45 (с, 1H), 5,77 (с, 2H), 4,43 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,17 (с, 3H), 1,36 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H)

Стадия 5) 4-хлор-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору этил-4-хлор-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотината (500 мг, 1,37 ммоль), полученного выше, в тетрагидрофуране (4 мл) и воде (2 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (115 мг, 2,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником и перемешивали в течение 1 часа или более, и после завершения реакции реакционную смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и три раза экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом

натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 300 мг (72 %), которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,67 (с, 1H), 5,82 (с, 2H), 4,19 (с, 3H)

Стадия б) 4-хлор-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 4-хлор-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (165 мг, 0,54 ммоль), полученной выше, в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (353 мг, 2,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 4 часов, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (337 мг, 3,40 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,53 мл, 3,56 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 15 часов. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли до pH 3 1 н. водным раствором хлороводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 32 мг (14 %).

^1H ЯМР (300 МГц, ацетон-*d*₆) δ 10,89 (уш. с, NH), 7,83 (с, 1H), 5,96 (с, 2H), 4,27 (с, 3H), 4,07 (с, 3H)

Пример 5. Синтез 4-метил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-15)

Стадия 1) (*E*)-1,1,1-трифтор-4-метоксипент-3-ен-2-он

К раствору 4-диметиламинопиридина (339 мг, 2,77 ммоль) в дихлорметане при перемешивании очень медленно добавляли трифторуксусный ангидрид (42 мл, 29,22 ммоль) и раствор 2-метоксипропена (20 г, 26,56 ммоль) в дихлорметане при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 36 г (77 %), которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 5,69 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,42 (с, 3H)

Стадия 2) Этил-2-гидрокси-6-(трифторметил)никотинат

К раствору (*E*)-1,1,1-трифтор-4-метоксипент-3-ен-2-она (5 г, 29,74 ммоль), полученного выше, в этаноле (20 мл) при перемешивании добавляли этилмалонатмоноамид (3,9 г, 29,74 ммоль) и этоксид натрия (21 масс. % раствор в этаноле) (12 мл, 32,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 18 часов, и после завершения реакции реакцию смесь нейтрализовали 15 % водным раствором хлороводородной кислоты и три раза экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 2,2 г (30 %).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11,89 (уш. с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,52 (к, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 1,47 (т, $J = 6,9$ Гц, 3H)

Стадия 3) Этил-4-метил-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси-6-(трифторметил)никотинат

К раствору этил-2-гидрокси-6-(трифторметил)никотината (300 мг, 1,20 ммоль), полученного выше, в диметилформамиде при перемешивании добавляли 5-(хлорметил)-1-метил-1*H*-тетразол (192 мг, 1,45 ммоль) и карбонат калия (500 мг, 3,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °С в течение 3 часов. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 403 мг (97 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,28 (с, 1H), 5,75 (с, 2H), 4,41 (к, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,20 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,35 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H)

Стадия 4) 4-метил-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору этил-4-метил-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси-6-(трифторметил)никотината (403 мг, 1,17 ммоль) в тетрагидрофуране при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (73 мг, 1,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 50 °С. После завершения реакции реакцию смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 363 мг (98 %), которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-*d*₆) δ 7,50 (с, 1H), 5,83 (с, 2H), 4,25 (с, 3H), 2,49 (с, 3H)

Стадия 5) 4-метил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 4-метил-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (150 мг, 0,47 ммоль), полученной выше, в ацетонитриле при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (153 мг, 0,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (93 мг, 0,95 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,21 мл, 1,42 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1 н. раствором хлороводородной кислоты и органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 181 мг (97 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,10 (уш. с, NH), 7,31 (с, 1H), 5,83 (с, 2H), 4,16 (с, 3H), 4,09 (с, 3H), 2,55 (с, 3H)

Пример 6. Синтез 5-метил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-17)

Стадия 1) метил-5-метил-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору метил-5-бром-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотината (280 мг, 0,75 ммоль) в 1,4-диоксане при перемешивании

добавляли карбонат калия (193 мг, 1,4 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (20 мг, 0,07 ммоль) и триметилбороксин (0,2 мл, 1,4 ммоль) в атмосфере азота, и реакционную смесь перемешивали при 50 °С. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, и оставшуюся смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 220 мг (88 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,20 (с, 1H), 5,82 (с, 2H), 4,29 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 2,49-2,47 (м, 3H)

Стадия 2) 5-метил-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору метил-5-метил-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотината (200 мг, 0,72 ммоль), полученного выше, в смеси тетрагидрофуран/вода (3:1, 2 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (46 мг, 1,08 ммоль). После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 150 мг (60 %), которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,31 (с, 1H), 5,82 (с, 2H), 4,26 (с, 3H), 2,49-2,47 (м, 3H)

Стадия 3) 5-метил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 5-метил-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (130 мг, 0,41 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,2 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (133 мг, 0,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли этил-5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (81 мг, 0,82 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,19 мл, 1,35 ммоль) и перемешивали при 50 °С. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли до pH 3,1 н. водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 130 мг (79 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,60 (уш. с, NH), 8,43 (с, 1H), 5,95 (с, 2H), 4,21 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 2,51 (с, 3H)

Пример 7. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)-5-винилникотинамида (Соединение № 1-18)

К раствору 5-иод-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамида (510 мг, 1,0 ммоль) в смеси этанол/толуол (2 мл/5 мл) при перемешивании добавляли винилтрифторборат калия (266 мг, 2,0 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (155 мг, 0,1 ммоль) и карбонат калия (276 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С. После завершения реакции

растворитель удаляли при пониженном давлении, и смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором хлорида аммония. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 241 мг (59 %).

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,69 (с, 1H), 7,06 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J = 10,4$ Гц, 3H), 5,55 (д, $J = 26,7$ Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 4,05 (с, 3H)

Пример 8. Синтез 5-этил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-19)

К раствору *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)-5-винилникотинамида (410 мг, 1,0 ммоль) в метаноле (10 мл) при перемешивании добавляли палладий на угле (40 мг) и реакционную смесь перемешивали под газообразным водородом из шарика. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 270 мг (69 %).

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,41 (с, 1H), 5,91 (с, 2H), 4,23 (с, 3H), 4,05 (с, 3H), 2,86 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,29 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H)

Пример 9. Синтез 6-хлор-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)никотинамида (Соединение № 1-20)

Стадия 1) метил-6-хлор-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)никотинат

К раствору (1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метанола (100 мг, 0,87 ммоль) в

тетрагидрофуране (5 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (105 мг, 2,61 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем медленно добавляли раствор метил-2,6-дихлорникотината (200 мг, 0,97 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в течение 10 минут и перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. После завершения реакции реакцию смесь подкисляли до pH 3-4 н. водным раствором хлороводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 165 мг (60 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,23 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 4,33 (с, 3H), 3,90 (с, 3H)

Стадия 2) 6-хлор-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)никотиновая кислота

К раствору метил-6-хлор-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)никотината (160 мг, 0,56 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при перемешивании добавляли 1 н. гидроксид лития (0,56 мл, 0,84 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения реакции реакцию смесь подкисляли до pH 3-4 н. водным раствором хлороводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением 121 мг (80 %) целевого соединения в твердом виде.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 4,28 (с, 3H)

Стадия 3) 6-хлор-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)никотинамид

К раствору 6-хлор-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)никотиновой кислоты (100 мг, 0,371 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (6 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (110 мг, 0,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (68 мг, 0,68 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,12 мл, 0,68 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 80 мг (61 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,16 (уш. с, NH), 8,52 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,27 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,92 (с, 2H), 4,34 (с, 3H), 4,09 (с, 3H)

Пример 10. Синтез 2-((1-(дифторметил)-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-26)

К раствору 2-((1-(дифторметил)-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (150 мг, 0,44 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (143 мг, 0,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,20 мл, 1,32 ммоль) и 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (130 мг, 1,32 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. После завершения

реакции реакцию смесь подкисляли до pH 3 в водным раствором хлороводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 55 мг (30 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,3 (уш. с, NH), 8,78 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,80 (т, $J = 56,1$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,18 (с, 2H), 4,10 (с, 3H)

Пример 11. Синтез 2-(метил((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-27)

К раствору 2-бром-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (256 мг, 0,73 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) при перемешивании добавляли *N*-метил-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метиламин (184 мг, 1,45 ммоль) и карбонат калия (302 мг, 2,19 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при 70 °С в течение 24 часов. После завершения реакции реакцию смесь подкисляли до pH 3 в водным раствором хлороводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 40 мг (14 %).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,1 (уш. с, NH), 8,15 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 3,18 (с, 3H)

Пример 12. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)тио)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-40)

К раствору 2-бром-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (349 мг, 1,0 ммоль) и 1-метил-1*H*-тетразол-5-тиола (232 мг, 2,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2,0 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (80 мг, 2,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 280 мг (73 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,92 (уш. с, 1H), 7,66 (уш. с, 1H), 4,09 (уш. с, 2H), 3,99 (с, 3H)

Пример 13. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)пиридин-3-карботиоамида (Соединение № 1-43)

К раствору *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамида (414 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (4,0 мл) при перемешивании добавляли реагент Лавессона (606 мг, 1,5 ммоль), и реакционную смесь нагревали и перемешивали при 120 °С. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 270 мг (52 %).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,32 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 4,21 (с, 3H), 3,99 (с, 3H)

Пример 14. Синтез 2-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метокси)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-45)

К раствору 2-бром-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (351 мг, 1,0 ммоль) и (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метанола (2,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2,0 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (226 мг, 2,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором хлорида аммония, разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 230 мг (60 %).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,50 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,65 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 4,05 (с, 3H)

Пример 15. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-61)

К раствору 2-(((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (50 мг, 0,157 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (39 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (24 мг, 0,24 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,05 мл, 0,32 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при

пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3 в водном раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 33 мг (53 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11,55 (уш. с, NH), 8,45 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,06 (с, 3H)

Пример 16. Синтез 2-(((1-(дифторметил)-1H-тетразол-5-ил)метокси)метил)-N-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-85)

Стадия 1) метил-2-метил-6-(трифторметил)никотинат

К раствору метилацетоацетата (38,0 г, 0,326 моль) в уксусной кислоте (150 мл) при перемешивании добавляли (*E*)-4-этокси-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-он (50 г, 0,297 моль) и ацетат аммония (80,1 г, 1,04 моль). Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 5 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 50,7 г (78 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (д, $J = 8,25$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J = 8,25$ Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,90 (с, 3H)

Стадия 2) метил-2-(бромметил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору метил-2-метил-6-(трифторметил)никотината (20 г, 91,32 ммоль),

полученного выше, в 1,2-дихлорэтане (150 мл) при перемешивании добавляли *N*-бромсукцинимид (19,5 г, 109,5 ммоль) и 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (4,5 г, 27,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 150 мл смешанного растворителя (н-гексан/этилацетат = 10/1), перемешивали в течение 5 минут, фильтровали для удаления осажденного твердого вещества и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 19,0 г (70 %).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,73 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,04 (с, 3H)

Стадия 3) метил-2-(((1-(дифторметил)-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору (1-(дифторметил)-1*H*-тетразол-5-ил)метанола (130 мг, 0,87 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (80 мг, 2,0 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли метил-2-(бромметил)-6-(трифторметил)никотинат (200 мг, 0,67 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 98 мг (40 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,77 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,71 (т, *J* = 56,5 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 5,19 (с, 2H), 3,93 (с, 3H)

Стадия 4) 2-(((1-(дифторметил)-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору метил-2-(((1-(дифторметил)-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотината (98 мг, 0,277 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) при перемешивании добавляли 2 н. раствор гидроксида натрия (0,42 мл, 0,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли до pH 3 1 н. водным раствором хлороводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 90 мг (95 %), которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,56 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,73 (т, $J = 56,5$ Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 5,20 (с, 2H)

Стадия 5) 2-(((1-(дифторметил)-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-(((1-(дифторметил)-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (70 мг, 0,20 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (65 мг, 0,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (68 мг, 0,68 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,06 мл, 0,40 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь

подкисляли до pH 3 в водном раствором хлороводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 32 мг (37 %).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,96 (уш. с, NH), 8,50 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,41 (т, $J = 56,4$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 5,05 (с, 2H), 3,97 (с, 3H)

Пример 17. Синтез 2-((метил((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-86)

Стадия 1) метил-2-((метил(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору *N*-метил-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метанамина (61 мг, 0,48 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) при перемешивании добавляли карбонат калия (180 мг, 1,31 ммоль) и метил-2-(бромметил)-6-(трифторметил)никотинат (130 мг, 0,436 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 55 мг (36 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 4,07 (с, 3H), 4,01 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,31 (с, 3H)

Стадия 2) 2-((метил((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору метил-2-((метил((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-6-(трифторметил)никотината (55 мг, 0,16 ммоль) в метаноле (3 мл) и тетрагидрофуране (1 мл) при перемешивании добавляли 2 н. раствор гидроксида натрия (0,24 мл, 0,48 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции реакцию перемешивали до pH 3 1 н. водным раствором хлороводородной кислоты и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли раствор 20 % метанола в дихлорметане (20 мл), и реакцию перемешивали в течение 10 минут и фильтровали для удаления нерастворимого твердого вещества. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и сушили с получением 50 мг (85 %) целевого соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,56 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,08 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,08 (с, 3H), 2,80 (с, 3H)

Стадия 3) 2-((метил(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-((метил((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (60 мг, 0,16 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (53 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (33 мг, 0,32 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,05 мл, 0,32 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакцию перемешивали

подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 30 мг (45 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 13,25 (уш. с, NH), 8,42 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,26 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 4,06 (с, 3H), 2,66 (с, 3H)

Пример 18. Синтез 2-((метокси((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-91)

Стадия 1) *O*-метил-*N*-((4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)гидроксиламин

К раствору 3-(хлорметил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазола (280 мг, 2,13 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (2 мл) при перемешивании добавляли гидрохлорид *O*-метилгидроксиламина (0,47 г, 5,7 ммоль), карбонат калия (1,0 г, 7,6 ммоль) и иодид натрия (85 мг, 0,57 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 часов. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 200 мг (66 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,84 (с, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,50 (с, 3H)

Стадия 2) метил-2-((метокси(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метил)амино)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору *O*-метил-*N*-((4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)гидроксиламина (95 мг, 0,67 ммоль), полученного выше, в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) при перемешивании добавляли карбонат калия (319 мг, 2,31 ммоль) и метил-2-(бромметил)-6-(трифторметил)никотинат (230 мг, 0,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 часов. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 60 мг (25 %).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,29 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,72 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 3,07 (с, 3H)

Стадия 3) 2-(метокси(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метил)амино)метил)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору метил-2-(метокси(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метил)амино)метил)-6-(трифторметил)никотината (60 мг, 0,167 ммоль) в метаноле (2 мл) и тетрагидрофуране (1 мл) при перемешивании добавляли 1 н. раствор гидроксида лития (0,39 мл, 0,39 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакцию смесь подкисляли до pH 3 1 н. водным раствором хлороводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 55 мг (95 %), которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,44 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,80 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,19 (с, 3H)

Стадия 4) 2-((метокси(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-(метокси(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метил)амино)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (50 мг, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (30 мг, 0,30 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,05 мл, 0,30 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов реакционную смесь подкисляли до pH 3 1 н. водным раствором хлороводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 13 мг (21 %).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,25 (с, 3H)

Пример 19. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-97)

Стадия 1) этил-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору этил-2-(бромметил)-6-(трифторметил)никотината (312 мг, 1,0 ммоль)

в *N,N*-диметилформамиде (3,0 мл) при перемешивании добавляли 1-метил-1*H*-тетразол-5-тиол (174 мг, 1,5 ммоль) и карбонат калия (276 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60 °С и перемешивали. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 305 мг (88 %).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,51 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,76 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,98 (с, 3H)

Стадия 2) 2-(((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору этил-2-(((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотината (347 мг, 1,0 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/вода (3:1, 4 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (84 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции тетрагидрофуран удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3) *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-(((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (400 мг, 1,0 ммоль) в ацетонитриле (3,0 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (243 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (199 мг, 2,0 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (456 мг, 3,0 ммоль) и перемешивали при 50 °С. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 355 мг (89 %).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,80 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 7,79 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 5,33 (уш. с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,90 (с, 3H)

Пример 20. Синтез 2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-102)

Стадия 1) 2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору этил-2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотината (344 мг, 1,0 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/вода (3:1, 4 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (82 мг, 2,0 ммоль). После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным

сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2) 2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (316 мг, 1,0 ммоль) в ацетонитриле (3,0 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (243 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (199 мг, 2,0 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (456 мг, 3,0 ммоль) и перемешивали при 50 °С. После завершения реакции реакцию смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 222 мг (56 %).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,32 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,90 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 4,98 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,77 (с, 3H)

Пример 21. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)окси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-115)

Стадия 1) этил-2-(((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)окси)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору этил-2-(бромметил)-6-(трифторметил)никотината (624 мг, 2,0 ммоль)

в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) при перемешивании добавляли 1-метил-1*H*-тетразол-5-ол (300 мг, 3,0 ммоль) и карбонат калия (552 мг, 4,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60 °С и перемешивали. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 489 мг (74 %).

Стадия 2) 2-(((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)окси)метил)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору этил-2-(((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)окси)метил)-6-(трифторметил)никотината (331 мг, 1,0 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/вода (3:1, 4 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (82 мг, 2,0 ммоль). После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3) *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)окси)метил)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-(((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)окси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (384 мг, 1,0 ммоль) в ацетонитриле (2,0 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (243 мг, 1,5 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (199 мг, 2,0 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (456 мг, 3,0 ммоль) и перемешивали при 50 °С. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 249 мг (65 %).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,68 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,89 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,80 (д, *J* = 19,8 Гц, 2H), 3,85 (д, *J* = 23,7, 3H), 3,57 (с, 3H)

Пример 22. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-1)

Стадия 1) метил-2-((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору (2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метанола (340 мг, 3,0 ммоль) в тетрагидрофуране при перемешивании добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (120 мг, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут. Затем добавляли метил-2-бром-6-(трифторметил)никотинат (564 мг, 2 ммоль), после чего перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2) 2-((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору метил-2-((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотината, полученного выше, в тетрагидрофуране и воде при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов или более и после завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 н. водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 134 мг, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,64 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,54 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,94 (с, 2H), 4,41 (с, 3H)

Стадия 3) *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (60 мг, 0,2 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,5 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (65 мг, 0,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (40 мг, 0,4 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,9 мл, 0,6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли до pH 3-4 н.

водным раствором хлороводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 56 мг (73 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,70 (уш. с, NH), 8,79 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 5,98 (с, 2H), 4,43 (с, 3H), 4,10 (с, 3H)

Пример 23. Синтез 2-(метил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-26)

К раствору 2-(метил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (126 мг, 0,40 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (130 мг, 0,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (120 мг, 1,20 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,18 мл, 1,20 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 40 мг (25 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11,34 (уш. с, NH), 8,35 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,31 (с, 3H), 4,10 (с, 3H), 3,19 (с, 3H)

Пример 24. Синтез 2-(этил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-27)

К раствору 2-(этил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (188 мг, 0,57 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (185 мг, 1,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (113 мг, 1,14 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,26 мл, 1,71 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3 в водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 60 мг (26 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,85 (уш. с, NH), 8,43 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,32 (с, 3H), 4,12 (с, 3H), 3,49 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,22 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H)

Пример 25. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)(проп-2-ин-1-ил)амино)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-28)

Стадия 1) метил-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)(проп-2-ин-1-ил)амино)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору метил-2-бром-6-(трифторметил)никотината (2,33 г, 8,22 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) при перемешивании добавляли *N*-((2-метил-2*H*-

тетразол-5-ил)метил)проп-2-ин-1-амин (1,86 г, 12,3 ммоль) и карбонат калия (654 мг, 16,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 24 часов, и после завершения реакции смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 347 мг (12 %).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,15 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,35 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 2,30 (с, 1H)

Стадия 2) 2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)(проп-2-ин-1-ил)амино)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору метил-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)(проп-2-ин-1-ил)амино)-6-(трифторметил)никотината (347 мг, 0,98 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/вода (2:1, 7,5 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (47 мг, 1,96 ммоль). После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 282 мг (85 %), которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,51 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,36 (с, 3H), 4,22 (с, 2H), 2,32 (с, 1H)

Стадия 3) *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-

ил)метил)(проп-2-ин-1-ил)амино)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)(проп-2-ин-1-ил)амино)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (78 мг, 0,23 ммоль), полученной выше, в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (75 мг, 0,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (46 мг, 0,46 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,10 мл, 0,69 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 38 мг (39 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,73 (уш. с, NH), 8,48 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,56 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,33 (с, 3H), 4,14 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 2,31 (с, 1H)

Пример 26. Синтез 2-((бензилокси)((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-29)

К раствору 2-(бензилокси)((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (151 мг, 0,37 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (120 мг, 0,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (73 мг, 0,74 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,17 мл, 1,01 ммоль) и перемешивали при комнатной

температуре в течение 24 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 30 мг (17 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,81 (уш. с, NH), 8,10 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 5H), 5,29 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 4,33 (с, 3H), 3,81 (с, 3H)

Пример 27. Синтез 2-(метокси((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-30)

К раствору 2-(метокси((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (123 мг, 0,37 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (120 мг, 0,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (73 мг, 0,74 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,17 мл, 1,01 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 20 мг (13 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,80 (уш. с, NH), 8,07 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,39 (д, J

= 8,0 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,34 (с, 3H), 4,12 (с, 3H), 3,65 (с, 3H)

Пример 28. Синтез 2-(этоксидиимидазол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-31)

К раствору 2-(этоксидиимидазол-5-ил)метил)амино)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (381 мг, 1,10 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (360 мг, 2,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (218 мг, 2,20 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,49 мл, 3,30 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 47 мг (10 %).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 10,99 (уш. с, NH), 8,04 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,35 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,35 (с, 3H), 4,13 (с, 3H), 3,90 (к, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,07 (т, *J* = 7,0 Гц, 3H)

Пример 29. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-32)

К раствору 2-бром-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (172 мг, 0,49 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) при

перемешивании добавляли *N*-метил-1-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метанамин (110 мг, 0,98 ммоль) и карбонат калия (203 мг, 1,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 24 часов. После завершения реакции реакцию смесь подкисляли до pH 3,1 н. водным раствором хлороводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 30 мг (16 %).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,0 (уш. с, NH), 8,44 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,31 (с, 3H), 3,77 (с, 3H)

Пример 30. Синтез 2-(гидрокси)((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-33)

К раствору 2-((бензилокси)((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (64 мг, 0,13 ммоль) в метаноле (1 мл) и этилацетате (1 мл) при перемешивании добавляли 1 каплю серной кислоты, после чего добавляли 10 % палладия на угле (6 мг) и 10 % гидроксида палладия (6 мг). Реакционную смесь перемешивали под давлением 50 фунт/дюйм² в течение 24 часов. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 10 мг (19 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,87 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,21 (с, 3H), 3,86 (с, 3H)

Пример 31. Синтез 2-(метил(2-((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)этил)амино)-*N*-(1-

метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-34)

К раствору 2-бром-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (60 мг, 0,17 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) при перемешивании добавляли гидрохлорид *N*-метил-2-((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)этан-1-амина (71 мг, 0,34 ммоль) и карбонат калия (70 мг, 0,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 24 часов, и после завершения реакции реакцию смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 40 мг (55 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,0 (уш. с, NH), 8,33 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,38 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,22 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 3,85 (т, *J* = 4,6 Гц, 2H), 3,78 (т, *J* = 4,6 Гц, 2H), 3,08 (с, 3H)

Пример 32. Синтез 2-(метил((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-35)

К раствору 2-(метил((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,32 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимдазол (103 мг, 0,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (63 мг, 0,64 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,14 мл, 0,92 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при

пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3 в водном растворе хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 53 мг (42 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 12,25 (уш. с, NH), 8,27 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,30 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,17 (с, 3H)

Пример 33. Синтез 2-(метил(2-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)этил)амино)-N-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-36)

К раствору 2-бром-N-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (60 мг, 0,17 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) при перемешивании добавляли N-метил-2-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)этан-1-амин (48 мг, 0,34 ммоль) и карбонат калия (70 мг, 0,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 24 часов, и после завершения реакции реакционную смесь подкисляли до pH 3 в водном растворе хлороводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 20 мг (24 %).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11,52 (уш. с, NH), 8,23 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,24 (с, 3H), 4,11 (с, 3H), 4,01 (т, $J = 3,4$ Гц, 2H), 3,32 (т, $J = 3,4$ Гц, 2H), 3,22 (с, 3H)

Пример 34. Синтез 2-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-N-(1-метил-1H-

тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-43)

К раствору (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанола (226 мг, 2,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3,0 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (80 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, затем добавляли 2-бром-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (351 мг, 1,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции реагент нейтрализовали водным раствором хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 306 мг (80 %).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,56 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,66 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,93 (с, 3H)

Пример 35. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-59)

Стадия 1) (*E*)-4-этокси-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-он

Смесь этилвинилового эфира (75,2 мл, 0,785 моль) и пиридина (58 мл, 0,714 моль) медленно добавляли к ангидриду трифторуксусной кислоты (150 г, 0,714 моль) в течение 30 минут при температуре от -10 до -15 °С. При этом с началом выпадения твердых веществ в осадок после приблизительно половины добавления добавляли диэтиловый эфир (150 мл). После добавления всего количества дополнительно добавляли диэтиловый эфир (300 мл) для разбавления, постепенно повышали температуру до комнатной и перемешивали в течение 3 часов. После завершения

реакции осажденное твердое вещество удаляли фильтрованием и промывали его достаточным количеством диэтилового эфира. Органический слой промывали 0,1 н. водным раствором хлороводородной кислоты и водой, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 116 г (97 %), которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,91 (д, $J = 12,5$ Гц, 1H), 5,87 (д, $J = 12,5$ Гц, 1H), 4,11 (к, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,41 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H)

Стадия 2) этил-4-((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)-3-оксобутаноат

К раствору (2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метанола (16,3 г, 0,143 моль) в безводном тетрагидрофуране (550 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (17,2 г, 0,43 моль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 минут, затем медленно добавляли раствор этилхлорацетоацетата (23,4 мл, 0,172 моль) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до рН 3 1 н. водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 29,4 г (85 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4,89 (с, 2H), 4,39 (с, 3H), 4,33 (с, 2H), 4,22 (к, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 1,29 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H)

Стадия 3) этил-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору этил-4-((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)-3-оксобутаноата (8,4 г, 34,7 ммоль), полученного выше, в уксусной кислоте (50 мл) при перемешивании добавляли (*E*)-4-этокси-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-он (7,6 г, 45,1 ммоль) и ацетат аммония (10,7 г, 138,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 4 часов. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 9,2 г (76 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,33 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,72 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,94 (с, 2H), 4,43 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4,37 (с, 3H), 1,42 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H)

Стадия 4) 2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору этил-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотината (9,5 г, 27,5 ммоль), полученного выше, в метаноле (80 мл) и тетрагидрофуране (30 мл) при перемешивании добавляли 2 н. водный раствор гидроксида натрия (27,5 мл, 55,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и после завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3 1 н. водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 7,0 г (80 %),

которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,42 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,98 (с, 2H), 4,35 (с, 3H)

Стадия 5) *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (10 г, 31,54 ммоль), полученной выше, в ацетонитриле (300 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимдазол (10,2 г, 63,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (6,25 г, 63,1 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (16,5 мл, 110,3 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 2 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 12,3 г (98 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,77 (уш. с, NH), 8,39 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 5,00 (с, 2H), 4,26 (с, 3H), 4,10 (с, 3H)

Пример 36. Синтез *N*-ацетил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-67)

К раствору *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-

ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (398 мг, 1,0 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (200 мг, 5,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, затем добавляли ацетилхлорид (390 мг, 5,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции реакцию смесь нейтрализовали водным раствором хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом и водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 220 мг (50 %).

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,00 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,37 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 2,43 (с, 3H)

Пример 37. Синтез *N*-бензоил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-68)

К раствору *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (398 мг, 1,0 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (200 мг, 5,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, затем добавляли бензоилхлорид (702 мг, 5,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 160 мг (32 %).

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,12 (с, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,34-7,63 (м, 5H), 5,01 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,30 (с, 3H), 4,02 (с, 3H)

Пример 38. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(метилсульфонил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-69)

К раствору *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (398 мг, 1,0 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (200 мг, 5,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, затем добавляли метансульфонилхлорид (570 мг, 5,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь нейтрализовали водным раствором хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом и водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 333 мг (70 %).

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,42 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,85 (с, 3H), 4,22 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,72 (с, 3H)

Пример 39. Синтез 6-(хлордифторметил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)никотинамида (Соединение № 2-78)

Стадия 1) этил-6-(хлордифторметил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)никотинат

К раствору этил-4-((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)-3-оксобутаноата (242

мг, 1,0 ммоль) в толуоле (5 мл) при перемешивании добавляли (*Z*)-4-амино-1-хлор-1,1-дифторбут-3-ен-2-он (310 мг, 2,0 ммоль) и трифторуксусную кислоту (228 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С, и после завершения реакции реакцию смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 187 мг (52 %).

Стадия 2) 6-(хлордиформетил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)никотиновая кислота

К раствору этил-6-(хлордиформетил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)никотината (361 мг, 1,0 ммоль), полученного выше, в смеси тетрагидрофуран/вода (3:1, 4 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (82 мг, 2,0 ммоль). После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3) 6-(хлордиформетил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)никотинамид

К раствору 6-(хлордиформетил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)никотиновой кислоты (333 мг, 1,0 ммоль), полученной выше, в

ацетонитриле (5 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (243 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (199 мг, 2,0 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (456 мг, 3,0 ммоль) и перемешивали при 50 °С. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 281 мг (68 %).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,51 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,71 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,26 (с, 3H), 3,88 (с, 3H)

Пример 40. Синтез 6-(хлордифторметил)-2-((метокси((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)никотинамида (Соединение № 2-79)

К раствору 6-(хлордифторметил)-2-((метокси((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)никотиновой кислоты (200 мг, 0,55 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (270 мг, 1,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (191 мг, 1,93 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,29 мл, 1,93 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором

хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 34 мг (14 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,39 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 4,25 (с, 3H), 4,07 (с, 3H), 3,31 (с, 3H)

Пример 41. Синтез 6-(хлордиформетил)-2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)никотинамида (Соединение № 2-80)

Стадия 1) этил-6-(хлордиформетил)-2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)никотинат

К раствору этил-4-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-3-оксобутаноата (241 мг, 1,0 ммоль) в толуоле (5 мл) при перемешивании добавляли (*Z*)-4-амино-1-хлор-1,1-дифторбут-3-ен-2-он (310 мг, 2,0 ммоль) и трифторуксусную кислоту (228 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С, и после завершения реакции реакционную смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 180 мг (50 %).

Стадия 2) 6-(хлордиформетил)-2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)никотиновая кислота

К раствору этил-6-(хлордиформетил)-2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)никотината (360 мг, 1,0 ммоль), полученного выше, в смеси

тетрагидрофуран/вода (3:1, 4 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (82 мг, 2,0 ммоль). После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3,1 н. водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3) 6-(хлордиформетил)-2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)никотинамид

К раствору 6-(хлордиформетил)-2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)никотиновой кислоты (332 мг, 1,0 ммоль), полученной выше, в ацетонитриле (3 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (243 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (199 мг, 2,0 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (456 мг, 3,0 ммоль) и перемешивали при 50 °С. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3,1 н. водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 232 мг (56 %).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,30 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,88 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,88 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,85 (с, 3H)

Пример 42. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(перфторэтил)никотинамида (Соединение № 2-81)

Стадия 1) этил-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(перфторэтил)никотинат

К раствору этил-4-((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)-3-оксобутаноата (484 мг, 2,0 ммоль) в толуоле при перемешивании добавляли (*Z*)-1-амино-4,4,5,5,5-пентафторпент-1-ен-3-он (567 мг, 3,0 ммоль) и трифторуксусную кислоту (342 мг, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С, и после завершения реакции реакционную смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 177 мг (45 %).

Стадия 2) 2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(перфторэтил)никотиновая кислота

К раствору этил-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(перфторэтил)никотината (395 мг, 1,0 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/вода (3:1, 4 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (82 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого

соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3) *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(перфторэтил)никотинамид

К раствору 2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(перфторэтил)никотиновой кислоты (367 мг, 1,0 ммоль), полученной выше, в ацетонитриле (4 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (243 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (199 мг, 2,0 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (456 мг, 3,0 ммоль) и перемешивали при 50 °С. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 237 мг (53 %).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,58 (уш. с, NH), 7,83 (д, *J* = 7,9, 1H), 5,19 (уш. с, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,29 (с, 3H), 3,83 (с, 3H)

Пример 43. Синтез 2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(перфторэтил)никотинамида (Соединение № 2-83)

Стадия 1) этил-2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(перфторэтил)никотинат

К раствору этил-4-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-3-оксобутаноата

(241 мг, 1,0 ммоль) в толуоле (5 мл) при перемешивании добавляли (*Z*)-1-амино-4,4,5,5,5-пентафторпент-1-ен-3-он (378 мг, 2,0 ммоль) и трифторуксусную кислоту (228 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С, и после завершения реакции реакционную смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 216 мг (55 %).

Стадия 2) 2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(перфторэтил)никотиновая кислота

К раствору этил-2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(перфторэтил)никотината (394 мг, 1,0 ммоль), полученного выше, в смеси тетрагидрофуран/вода (3:1, 4 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (82 мг, 2,0 ммоль). После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3) 2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(перфторэтил)никотинамид

К раствору 2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(перфторэтил)никотиновой кислоты (366 мг, 1,0 ммоль), полученной выше, в

ацетонитриле (4,0 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (243 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (199 мг, 2,0 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (456 мг, 3,0 ммоль) и перемешивали при 50 °С. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 303 мг (67 %).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,34 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,97 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,84 (с, 3H)

Пример 44. Синтез 6-(дифторметил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)никотинамида (Соединение № 2-84)

К раствору 6-(хлордифторметил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)никотинамида (414 мг, 1,0 ммоль) в метаноле (10 мл) при перемешивании добавляли палладий на угле (41 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов с использованием шарика с газообразным водородом. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 174 мг (46 %).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,54 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,76

(т, $J = 55,2$ Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,82 (т, $J = 22,5$ Гц, 2H), 4,31 (с, 3H), 3,91 (с, 3H)

Пример 45. 6-(дифторметил)-2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)никотинамида (Соединение № 2-85)

К раствору 6-(хлордифторметил)-2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)никотинамида (413 мг, 1,0 ммоль) в метаноле (10 мл) при перемешивании добавляли палладий на угле (41 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов с использованием шарика с газообразным водородом. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 288 мг (76 %).

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,28 (с, 1H), 8,27 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,85 (с, 3H)

Пример 46. Синтез 6-(дифторметил)-2-((метокси((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)никотинамида (Соединение № 2-86)

К раствору 6-(хлордифторметил)-2-((метокси((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)никотинамида (34 мг, 0,077 ммоль) в этаноле (1,5 мл) при перемешивании добавляли палладий на угле (4 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов с использованием шарика с газообразным водородом. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали

с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 10 мг (32 %).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11,74 (уш. с, NH), 8,41 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,73 (т, $J = 55,0$ Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,46 (с, 2H) 4,19 (с, 3H), 4,10 (с, 3H), 3,33 (с, 3H)

Пример 47. Синтез 2-(((2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-87)

Стадия 1) метил-2-(((2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору (2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метанола (374 мг, 2,93 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (140 мг, 3,51 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 35 °С в течение 1 часа, затем добавляли метил-2-(бромметил)-6-(трифторметил)никотинат (1,05 г, 3,51 ммоль) при 0 °С и перемешивали при 30 °С в течение 1 часа 30 минут. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 980 мг (50 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,31 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,66 (к, $J = 7,3$ Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 1,65 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H)

Стадия 2) 2-(((2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-

(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору метил-2-(((2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотината (780 мг, 2,84 ммоль), полученного выше, в тетрагидрофуране (6 мл) и воде (2 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (357 мг, 8,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 900 мг (95 %), которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,73 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,97 (с, 2H), 4,65 (к, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,63 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H)

Стадия 3) 2-(((2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-(((2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,3 ммоль), полученной выше, в безводном ацетонитриле (5 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (98 мг, 0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (59 мг, 0,6 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,13 мл, 0,9 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 18 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты

и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 99,7 мг (80 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11,20 (с, 1H), 8,38 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,52 (к, $J = 7,4$ Гц, 2H), 4,07 (с, 3H), 1,54 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H)

Пример 48. Синтез *N*-(1-этил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-88)

К раствору 2-(((2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,3 ммоль) в безводном ацетонитриле (5 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (98 мг, 0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-этил-1*H*-тетразол (68 мг, 0,6 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,13 мл, 0,9 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 18 часов 30 минут. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 101,5 мг (79 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11,15 (уш. с, NH), 8,38 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,90 (с, 2H), 4,53 (к, $J = 7,4$ Гц, 2H), 4,40 (к, $J = 7,3$ Гц, 2H),

1,63–1,50 (м, 6H).

Пример 49. Синтез 2-(((2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(1-пропил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-89)

К раствору 2-(((2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,3 ммоль) в безводном ацетонитриле (5 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (100 мг, 0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-пропил-1*H*-тетразол (76 мг, 0,6 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,13 мл, 0,9 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 17 часов 30 минут. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3–4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 112,8 мг (85 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,02 (уш. с, NH), 8,37 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,80 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,94 (с, 2H), 4,53 (к, *J* = 7,4 Гц, 2H), 4,33 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,00 (к, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,54 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H), 0,96 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H)

Пример 50. Синтез *N*-(1-аллил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-90)

К раствору 2-(((2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,3 ммоль) в безводном ацетонитриле (5

мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (100 мг, 0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-аллил-1*H*-тетразол (75 мг, 0,6 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,13 мл, 0,9 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 18 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до рН 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 115,9 мг (87,8 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,80 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,98 (ддд, *J* = 16,4, 10,3, 6,0 Гц, 1H), 5,38-5,23 (м, 2H), 5,08 (д, *J* = 6,1 Гц, 4H), 4,89 (с, 2H), 4,53 (к, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,54 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H)

Пример 51. Синтез 2-(((2-(метоксиметил)-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-91)

Стадия 1) метил-2-(((2-(метоксиметил)-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору (2-(метоксиметил)-2*H*-тетразол-5-ил)метанола (742 мг, 5,15 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (246,8 мг, 6,17 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 35 °С в течение 1 часа, затем добавляли метил-2-(бромметил)-6-(трифторметил)никотинат (1,8 г, 6,17 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 2 часов при 30 °С. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду и

экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 493,4 мг (26,5 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,32 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 4,96 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,48 (с, 3H)

Стадия 2) 2-(((2-(метоксиметил)-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору метил-2-(((2-(метоксиметил)-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотината (594,3 мг, 1,64 ммоль), полученного выше, в тетрагидрофуране (6 мл) и воде (2 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (207 мг, 4,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 516,8 мг (90,8 %), которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,37 (д, $J = 9,8$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 5,17 (с, 2H), 4,96 (с, 2H), 3,44 (с, 3H)

Стадия 3) 2-(((2-(метоксиметил)-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-(((2-(метоксиметил)-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,28 ммоль), полученной выше, в безводном ацетонитриле (5 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (94 мг, 0,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (57 мг, 0,58 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,12 мл, 0,84 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 15 часов 30 минут. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 84,3 мг (70 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,82 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,71 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,39 (с, 3H)

Пример 52. Синтез 2-(((2-(дифторметил)-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-92)

К раствору 2-(((2-(дифторметил)-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (50 мг, 0,141 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (39 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (24 мг, 0,24 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,05 мл, 0,32 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при

пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 н. водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 30 мг (51 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11,84 (уш. с, NH), 8,57 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,90 (т, $J = 56,4$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,10 (с, 3H)

Пример 53. Синтез 2-((метил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-93)

Стадия 1) метил-2-((метил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору метил-2-(бромметил)-6-(трифторметил)никотината (300 мг, 1,01 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) при перемешивании добавляли карбонат калия (420 мг, 3,04 ммоль) и *N*-((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)метанамин (193 мг, 1,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, и после завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 210 мг (60 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,13 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 4,34 (с, 3H), 4,14 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,24 (с, 3H)

Стадия 2) 2-((метил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору метил-2-((метил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-6-(трифторметил)никотината (210 мг, 0,61 ммоль), полученного выше, в смеси тетрагидрофуран/метанол (4 мл, 1/1) при перемешивании добавляли 2 н. гидроксид натрия (50 мг, 1,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и после завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3 1 н. водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 200 мг (100 %), которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,66 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,41 (с, 3H), 4,27 (с, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,51 (с, 3H)

Стадия 3) 2-((метил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-((метил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (220 мг, 0,66 ммоль), полученной выше, в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (214 мг, 1,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (34 мг, 0,34 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,30 мл, 1,98 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при

пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 100 мг (36 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,54 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,27 (с, 3H), 4,26 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 4,07 (с, 3H), 2,48 (с, 3H)

Пример 54. Синтез 2-((этил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-94)

Стадия 1) метил-2-((этил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору метил-2-(бромметил)-6-(трифторметил)никотината (370 мг, 1,23 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) при перемешивании добавляли карбонат калия (340 мг, 2,46 ммоль) и *N*-((2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)этанамин (260 мг, 1,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение 3 часов, и после завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 259 мг (59 %).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,08 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 4,35 (с, 3H), 4,19 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,49 (к, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,03 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H)

Стадия 2) 2-((этил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору метил-2-((этил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-6-(трифторметил)никотината (260 мг, 0,72 ммоль), полученного выше, в смеси тетрагидрофуран/метанол (4 мл, 1/1) при перемешивании добавляли 2 н. гидроксид натрия (86 мг, 2,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и после завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3 1 н. водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 220 мг (89 %), которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,44 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,99 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,35 (с, 3H), 2,85 (к, *J* = 6,7 Гц, 2H), 1,45 (т, *J* = 6,7 Гц, 3H)

Стадия 3) 2-((этил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-((этил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,28 ммоль), полученной выше, в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (90 мг, 0,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (55 мг, 0,56 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,13 мл, 0,87 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при

пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3 в водном растворе хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 40 мг (39 %).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,57 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,27 (с, 3H), 4,17 (с, 2H), 4,09 (с, 3H), 2,82 (к, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,22 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H)

Пример 55. Синтез 2-((метокси((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-97)

Стадия 1) метил-2-((метокси((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору метил-2-(бромметил)-6-(трифторметил)никотината (200 мг, 0,68 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) при перемешивании добавляли карбонат калия (200 мг, 1,40 ммоль) и *O*-метил-*N*-((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)гидроксиламин (150 мг, 1,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение 3 часов, и после завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 78 мг (37 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,34 (с, 3H), 4,22 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,14 (с, 3H)

Стадия 2) 2-((метокси((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору метил-2-((метокси((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-6-(трифторметил)никотината (80 мг, 0,22 ммоль), полученного выше, в смеси тетрагидрофуран/метанол (1 мл, 1/1) при перемешивании добавляли 2 н. водный раствор гидроксида натрия (0,33 мл, 0,66 ммоль). После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3 1 н. водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 76 мг (90 %), которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,45 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,78 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,39 (с, 3H), 4,38 (с, 2H), 3,31 (с, 3H)

Стадия 3) 2-((метокси((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-((метокси((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (60 мг, 0,17 ммоль), полученной выше, в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (55 мг, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (34 мг, 0,34 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,08 мл, 0,51 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при

пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3 в водном раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 20 мг (28 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,42 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 4,27 (с, 3H), 4,07 (с, 3H), 3,30 (с, 3H)

Пример 56. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-102)

Стадия 1) *S*-((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)этантоат

К раствору 5-(хлорметил)-2-метил-2*H*-тетразола (300 мг, 2,26 ммоль) в ацетоне (10 мл) при перемешивании добавляли тиоацетат калия (387 мг, 3,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 часа, и после завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 353 мг (91 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4,37 (с, 2H), 4,32 (с, 3H), 2,40 (с, 3H)

Стадия 2) (2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метантиол

К раствору *S*-((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)этантоата (350 мг, 2,03 ммоль) в метаноле (8 мл) при перемешивании добавляли 2 М карбонат калия (2 мл, 4,06 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и после завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 224 мг (85 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4,35 (с, 3H), 3,97 (с, 2H), 2,14 (с, 1H, SH)

Стадия 3) метил-2-((((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору (2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метантиола (220 мг, 1,69 ммоль), полученного выше, в *N,N*-диметилформамиде (6 мл) при перемешивании добавляли карбонат калия (700 мг, 5,07 ммоль) и метил-2-(бромметил)-6-(трифторметил)никотинат (602 мг, 2,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, и после завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 580 мг (95 %).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,44 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,33 (с, 3H), 4,02 (с, 2H), 3,98 (с, 3H)

Стадия 4) 2-((((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-

(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору метил-2-((((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотината (580 мг, 1,60 ммоль), полученного выше, в смеси тетрагидрофуран/метанол (6 мл, 1/1) при перемешивании добавляли 2 н. водный раствор гидроксида натрия (1,6 мл, 3,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и после завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3 1 н. водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 530 мг (95 %), которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,71 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,33 (с, 3H), 4,06 (с, 2H)

Стадия 5) *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-((((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (620 мг, 1,78 ммоль), полученной выше, в ацетонитриле (20 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (576 мг, 3,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (352 г, 3,56 моль) и 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,93 мл, 6,23 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 2 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3 1 н. водным раствором

хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 724 мг (95 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11,26 (уш. с, NH), 8,31 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,20 (с, 3H), 4,15 (с, 3H), 3,98 (с, 2H)

Пример 57. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)сульфинил)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-104)

К раствору *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (50 мг, 0,117 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/метанол/вода (4 мл, 2/1/1) при перемешивании добавляли оксон (52 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и после завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 36 мг (69 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11,40 (уш. с, NH), 8,35 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,25 (д, $J = 12,6$ Гц, 1H), 4,83 (д, $J = 14,0$ Гц, 1H), 4,52 (д, $J = 12,6$ Гц, 1H), 4,38 (д, $J = 14,0$ Гц, 1H), 4,29 (с, 3H), 4,03 (с, 3H)

Пример 58. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)сульфонил)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-105)

К раствору *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (50 мг, 0,117 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/метанол/вода (4 мл, 2/1/1) при перемешивании добавляли оксон (287 мг, 0,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 часов, и после завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 40 мг (74 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 12,11 (уш. с, NH), 8,58 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,22 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,17 (с, 2H), 4,37 (с, 3H), 3,91 (с, 3H)

Пример 59. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карботиоамида (Соединение № 2-106)

К раствору *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (398 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) при перемешивании добавляли реагент Лавессона (1,01 г, 2,5 ммоль) и триэтиламин (202 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С, и после завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 150 мг (37 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (д, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,87

(с, 2H), 4,22 (с, 3H), 3,96 (с, 3H)

Пример 60. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карботиоамида (Соединение № 2-107)

К раствору *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (151 мг, 0,36 ммоль) в толуоле (5 мл) при перемешивании добавляли реагент Лавессона (221 мг, 0,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 15 часов и после завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 155 мг (99 %).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 12,05 (уш. с, NH), 7,85-8,01 (м, 1H), 7,56 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 4,20 (с, 2H), 4,18 (с, 3H), 4,13 (с, 2H)

Пример 61. Синтез 6-(дифторметил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)никотинамида (Соединение № 2-108)

Стадия 1) этил-6-(дифторметил)-2-((((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)никотинат

К раствору этил-4-((((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)-3-оксобутаноата (242 мг, 1,0 ммоль) в толуоле (5 мл) при перемешивании добавляли (*Z*)-4-амино-1,1-дифторбут-3-ен-2-он (242 мг, 2,0 ммоль) и трифторуксусную кислоту (228 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С, и после завершения реакции реакцию

смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 109 мг (33 %).

Стадия 2) 6-(дифторметил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)никотиновая кислота

К раствору этил-6-(дифторметил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)никотината (343 мг, 1,0 ммоль), полученного выше, в смеси тетрагидрофуран/вода (3:1, 4 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (82 мг, 2,0 ммоль). После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3) 6-(дифторметил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)никотинамид

К раствору 6-(дифторметил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)никотиновой кислоты (315 мг, 1,0 ммоль), полученной выше, в ацетонитриле (3,0 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (243 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (199 мг, 2,0 ммоль) и 1,8-

диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (456 мг, 3,0 ммоль) и перемешивали при 50 °С. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 138 мг (35 %).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,46 (уш. с, NH), 7,68 (уш. с, 1H), 6,74 (т, *J* = 55,5 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,27 (с, 3H), 4,08 (с, 2H), 3,97 (с, 3H)

Пример 62. Синтез *N*-бензоил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-109)

К раствору *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (100 мг, 0,24 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (29 мг, 0,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, затем добавляли бензоилхлорид (0,03 мл, 0,48 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 88 мг (71 %).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,72 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,68 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,60 (дд, *J* = 7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,44 (дд, *J* = 7,8, 7,8 Гц, 1H), 4,31 (с, 3H), 4,28 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 4,02 (с, 2H)

Пример 63. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-*N*-(метилсульфонил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-110)

К раствору *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (230 мг, 0,56 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (67 мг, 1,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, затем добавляли метансульфонилхлорид (0,09 мл, 1,12 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 133 мг (48 %).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,80 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,55 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,30 (с, 3H), 4,26 (с, 2H), 4,19 (с, 3H), 4,04 (с, 2H), 3,70 (с, 3H)

Пример 64. Синтез 6-(дифторметил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-1-ил)-2-((((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)сульфинил)метил)никотинамида (Соединение № 2-111)

Стадия 1) (*E*)-4-этокси-1,1-дифторбут-3-ен-2-он

К раствору этилвинилового эфира (2,2 мл, 22,98 ммоль) в дихлорметане (6 мл) при перемешивании добавляли пиридин (2,04 мл, 25,28 ммоль). Раствор дифторуксусной кислоты (13,05 мл, 81,58 ммоль) в дихлорметане (7 мл) медленно добавляли к реакционной смеси при -10 °C или более низкой температуре. Температуру реакции медленно повышали от 5 °C до комнатной температуры, и смесь перемешивали в течение

3 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 3,33 г (96 %), которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,85 (д, $J = 12,5$ Гц, 1H), 5,88 (д, $J = 12,5$ Гц, 1H), 5,77 (т, $J = 55,0$ Гц, 1H), 4,07 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,40 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H)

Стадия 2) этил-6-(дифторметил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)никотинат

К раствору (*E*)-4-этокси-1,1-дифторбут-3-ен-2-она (2,14 г, 14,26 ммоль), полученного выше, в уксусной кислоте (4 мл) при перемешивании добавляли этил-4-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)-3-оксобутаноат (1,84 г, 7,28 ммоль) и ацетат аммония (2,24 г, 29,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 15 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 1,80 г (66 %).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,38 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,61 (т, $J = 55,2$ Гц, 1H), 4,45–4,36 (м, 4H), 4,30 (с, 3H), 3,98 (с, 2H), 1,41 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H)

Стадия 3) 6-(дифторметил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)никотиновая кислота

К раствору этил-6-(дифторметил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)никотината (1,80 г, 5,10 ммоль), полученного выше, в этаноле (12 мл) и тетрагидрофуране (4 мл) при перемешивании добавляли 2 н. водный раствор гидроксида натрия (5,11 мл, 10,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и после завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3 1 н. водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 1,46 г (85 %), которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,49 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,65 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,63 (т, *J* = 55,1 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,30 (с, 3H), 4,02 (с, 2H)

Стадия 4) 6-(дифторметил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)никотинамид

К раствору 6-(дифторметил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)никотиновой кислоты (2,13 г, 6,76 ммоль), полученной выше, в ацетонитриле (3 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (2,19 г, 13,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (2,01 г, 20,28 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (3,33 мл, 22,31 ммоль) и перемешивали при 45 °С в течение 4 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3 1 н. водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический

слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 1,11 г (41 %).

^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 8,69 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,79 (т, $J = 55,4$ Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,30 (с, 3H), 4,02 (с, 2H), 3,90 (с, 3H)

Стадия 5) 6-(дифторметил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-1-ил)-2-((((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)сульфинил)метил)никотинамид

К раствору 6-(дифторметил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)никотинамида (15 мг, 0,04 ммоль), полученного выше, в тетрагидрофуране (3 мл) при перемешивании добавляли оксон (9 мг, 0,03 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, и после завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 7 мг (44 %).

^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 8,46 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,97 (т, $J = 54,8$ Гц, 1H), 5,25 (д, $J = 12,8$ Гц, 1H), 4,89 (д, $J = 14,0$ Гц, 1H), 4,81 (д, $J = 12,8$ Гц, 1H), 4,63 (д, $J = 14,0$ Гц, 1H), 4,32 (с, 3H), 4,07 (с, 3H)

Пример 65. Синтез *N*-бензоил-6-(дифторметил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)никотинамида (Соединение № 2-112)

К раствору (дифторметил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((((2-метил-2*H*-

тетразол-5-ил)метил)тио)метил)никотинамида (41 мг, 0,10 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (3 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (12 мг, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, затем добавляли бензоилхлорид (0,02 мл, 0,21 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 88 мг (71 %).

^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,37 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,68 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J = 7,4, 7,4$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J = 8,1, 7,4$ Гц, 2H), 6,74 (т, $J = 55,0$ Гц, 1H), 4,29 (с, 3H), 4,23 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,04 (с, 2H)

Пример 66. Синтез 2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-113)

Стадия 1) этил-2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору этил-4-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-3-оксобутаноата (241 мг, 1,0 ммоль) в толуоле при перемешивании добавляли (*Z*)-4-амино-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-он (278 мг, 2,0 ммоль) и трифторуксусную кислоту (228 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С, и после завершения реакции реакционную смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 206 мг (60 %).

Стадия 2) 2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору этил-4-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-3-оксобутаноата (344 мг, 1,0 ммоль), полученного выше, в смеси тетрагидрофуран/вода (3:1, 4 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (82 мг, 2,0 ммоль). После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь разбавляли водой, подкисляли до pH 3-4 водной хлороводородной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3) 2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (316 мг, 1,0 ммоль), полученной выше, в ацетонитриле (3 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (243 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (199 мг, 2,0 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (456 мг, 3,0 ммоль) и перемешивали при 50 °С. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 258 мг (65 %).

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,53 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,77 (д, $J = 7,9$, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,81 (с, 3H)

Пример 67. Синтез 2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-пропил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-114)

К раствору 2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (300 мг, 0,95 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (308 мг, 1,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 1-пропил-1*H*-тетразол-5-иламин (241 мг, 1,90 ммоль) и 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,50 мл, 3,32 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3 1 н. водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 396 мг (98 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,20 (уш. с, NH), 8,38 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,52 (к, $J = 7,4$ Гц, 2H), 4,07 (с, 3H), 1,54 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H)

Пример 68. Синтез *N*-(1-аллил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-

ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-115)

К раствору 2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (300 мг, 0,95 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (308 мг, 1,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 1-аллил-1*H*-тетразол-5-иламин (238 мг, 1,90 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,50 мл, 3,32 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 463 мг.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,46 (уш. с, NH), 8,30 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,77 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 6,11-5,87 (м, 1H), 5,45 (д, *J* = 10,2 Гц, 1H), 5,37 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 5,12 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 5,05 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 3,81 (с, 3H)

Пример 69. Синтез 2-(((1,5-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-116)

Стадия 1) этил-2-(((1,5-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору этил-4-(((1,5-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-3-оксобутаноата (255 мг, 1,0 ммоль) в толуоле (5,0 мл) при перемешивании добавляли (*Z*)-4-амино-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-он (278 мг, 2,0 ммоль) и трифторуксусную кислоту (228 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С. После завершения

реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, и оставшуюся смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 214 мг (60 %).

Стадия 2) 2-(((1,5-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору этил-2-(((1,5-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотината (358 мг, 1,0 ммоль), полученного выше, в смеси тетрагидрофуран/вода (3:1, 4 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (82 мг, 2,0 ммоль). После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3) 2-(((1,5-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-(((1,5-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (330 мг, 1,0 ммоль) в ацетонитриле (4,0 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (243 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-2-метил-1*H*-тетразол (199 мг, 2,0 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

(456 мг, 3,0 ммоль) и перемешивали при 50 °С. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3 в водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 304 мг (74 %).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,32 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,94 (к, *J* = 6,0 Гц, 1H), 4,95 (д, *J* = 13,8 Гц, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 2,42 (с, 3H)

Пример 70. Синтез 2-(((1,5-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карботиоамид (Соединение № 2-117)

К раствору 2-(((1,5-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (411 мг, 1,0 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при перемешивании добавляли реагент Лавессона (1,01 г, 2,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 94 мг (22 %).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,53 (уш. д, *J* = 24,0 Гц, 1H), 7,79 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,13 (уш. с, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,36 (с, 3H)

Пример 71. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-

118)

Стадия 1) метил-2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору 2-(((5-иод-1-метил-1*H*-1,2,5-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотината (200 мг, 0,44 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) при перемешивании добавляли иодид меди (84 мг, 0,44 ммоль) и метилфторсульфонилдифторацетат (0,28 мл, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 5 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 88,4 мг (50,5 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,29 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,97 (с, 3H)

Стадия 2) 2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору метил-2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотината (365 мг, 0,79 ммоль), полученного выше, в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (1 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (101 мг, 2,4 ммоль). После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный

органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 288 мг (95 %), которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,32 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 3,95 (с, 3H)

Стадия 3) *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (288 мг, 0,75 ммоль), полученной выше, в безводном ацетонитриле (5 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (243 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (149 мг, 1,5 ммоль) и 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,34 мл, 2,25 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 23 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до рН 3 в водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 186,4 мг (53 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,41 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,93 (с, 3H)

Пример 72. Синтез *N*-(1-этил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-

1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-119)

К раствору 2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,26 ммоль) в безводном ацетонитриле (3 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (84 мг, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-этил-1*H*-тетразол (59 мг, 0,52 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,12 мл, 0,78 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 20 часов 30 минут. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до рН 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 108,1 мг (86 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,41 (к, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,60 (с, 3H)

Пример 73. Синтез 2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-пропил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-120)

К раствору 2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (132 мг, 0,34 ммоль) в безводном ацетонитриле (3 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (112 мг, 0,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-пропил-1*H*-тетразол (88 мг, 0,69 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,15 мл, 1,02 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 20 часов 30 минут. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 158,2 мг (94 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,79 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,34 (т, *J* = 6,7 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,04-1,96 (м, 2H), 0,98 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H)

Пример 74. Синтез *N*-(1-аллил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-121)

К раствору 2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,26 ммоль) в безводном ацетонитриле (3 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимдазол (84 мг, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-аллил-1*H*-тетразол (65 мг, 0,52 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,11 мл, 0,72 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 23 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический

слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 132 мг (100 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11,01 (уш. с, NH), 8,32 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,97 (ддд, $J = 16,4, 10,4, 5,9$ Гц, 1H), 5,39–5,24 (м, 2H), 5,08 (д, $J = 8,9$ Гц, 4H), 4,80 (с, 2H), 3,94 (с, 3H)

Пример 75. Синтез 2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-проп-2-ин-1-ил)-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-122)

К раствору 2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (116 мг, 0,30 ммоль) в безводном ацетонитриле (4 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (97 мг, 0,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 1-(проп-2-ин-1-ил)-1*H*-тетразол-5-амин и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,13 мл, 0,90 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 15 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3–4 н. водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 106 мг (72 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,03 (уш. с, NH), 8,40 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 4,91 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,46 (с, 1H)

Пример 76. Синтез 2-(((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-123)

Стадия 1) 3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбальдегид

К раствору 3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазола (10 г, 28,4 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) при перемешивании добавляли 2,5 М *n*-бутиллитий в гексане (12,48 мл, 31,2 ммоль) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали при -30 °С в течение 1 часа, после чего медленно добавляли *N,N*-диметилформаид (3,29 мл, 42,6 ммоль) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, и после завершения реакции добавляли 20 % водный раствор хлорида аммония для остановки реакции, после чего проводили процедуру обработки водным раствором тиосульфата натрия и этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 7,65 г (71,5 %), которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,96 (с, 1H), 7,74 (д, *J* = 7,0 Гц, 4H), 7,40 (дт, *J* = 14,4, 7,2 Гц, 6H), 4,81 (с, 2H), 4,15 (с, 3H), 1,08 (с, 9H)

Стадия 2) 3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол

К раствору 3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбальдегида (3,5 г, 9,22 ммоль), полученного выше, в дихлорметане (30 мл)

при перемешивании добавляли трифторид (диэтиламино)серы (8 мл, 23 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции к реакционной смеси медленно добавляли воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при 0 °С, после чего экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 2,73 г (73,7 %) целевого соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,72 (д, *J* = 6,9 Гц, 4H), 7,41 (дд, *J* = 17,9, 7,0 Гц, 6H), 6,80 (т, *J* = 52,6 Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 1,07 (д, *J* = 2,6 Гц, 9H)

Стадия 3) (5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанол

К раствору 3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазола (1 г, 2,49 ммоль), полученного выше, в тетрагидрофуране (10 мл) при перемешивании добавляли 1 М фторид тетра-*n*-бутиламмония в тетрагидрофуране (7,47 мл, 7,47 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 436,2 мг (71,4 %) целевого соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,86 (т, *J* = 52,4 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,31 (с, 1H), 4,02 (с, 3H)

Стадия 4) метил-2-(((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору (5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанола (232,6 мг,

1,43 ммоль), полученного выше, в безводном тетрагидрофуране (3 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (69 мг, 1,72 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 35 °С в течение 1 часа, затем добавляли метил-2-(бромметил)-6-(трифторметил)никотинат (513 мг, 1,72 ммоль) при 0 °С и перемешивали при 30 °С в течение 2 часов. После завершения реакции проводили обработку насыщенным водным раствором хлорида аммония и этилацетатом, полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 230 мг (42 %).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,31 (с, 1H), 7,69 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,80 (т, *J* = 52,5 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,96 (с, 3H)

Стадия 5) 2-(((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору метил-2-(((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотината (230 мг, 0,6 ммоль), полученного выше, в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (1 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (76 мг, 1,81 ммоль). После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 170 мг (77,6 %), которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,71 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,89

(т, $J = 52,2$ Гц, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,76 (с, 2H), 4,02 (с, 3H)

Стадия 6) 2-(((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-трифторметил)никотинамид

К раствору 2-(((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,27 ммоль), полученной выше, в безводном ацетонитриле (5 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (89 мг, 0,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (55 мг, 0,55 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,12 мл, 0,81 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 18 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3 в водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 78,9 мг (65,7 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J = 52,4$ Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,92 (с, 3H)

Пример 77. Синтез 2-(((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-метокси)-*N*-(1-пропил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-124)

К раствору 2-(((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,27 ммоль) в безводном ацетонитриле (5 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (87

мг, 0,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-пропил-1*H*-тетразол (68 мг, 0,54 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,12 мл, 0,81 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3 в водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 112,2 мг (87,6 %).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 11,01 (уш. с, NH), 8,35 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,80 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,70 (т, *J* = 52,4 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,32 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,05-1,98 (м, 2H), 0,98 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H)

Пример 78. Синтез *N*-(1-аллил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-125)

К раствору 2-(((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,27 ммоль) в безводном ацетонитриле (5 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (87 мг, 0,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-аллил-1*H*-тетразол (67 мг, 0,54 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,12 мл, 0,81 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 16 часов 30 минут. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3 в водным раствором

хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 119,4 мг (93 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,11 (уш. с, 1H), 8,32 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,72 (т, $J = 52,4$ Гц, 1H), 5,98 (ддт, $J = 17,1, 10,3, 6,0$ Гц, 1H), 5,39-5,24 (м, 2H), 5,10 (дт, $J = 6,1, 1,5$ Гц, 2H), 5,04 (с, 2H), 4,77 (с, 2H), 3,92 (с, 3H)

Пример 79. Синтез 2-(((5-(фторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-126)

Стадия 1) 3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метанол

К раствору 3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбальдегида (9,26 г, 24,2 ммоль) в метаноле (90 мл) при перемешивании добавляли борогидрид натрия (923 мг, 24,4 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа 20 минут. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 9,24 г (99 %) целевого соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,72 (дт, $J = 6,5, 1,7$ Гц, 4H), 7,44-7,34 (м, 6H), 4,69 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 1,06 (с, 9H)

Стадия 2) 3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-5-(третилокси)метил)-1*H*-1,2,4-триазол

К раствору 3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1*H*-1,2,4-

триазол-5-ил)метанола (4,64 г, 12 ммоль), полученного выше, в дихлорметане (50 мл) при перемешивании добавляли тритилхлорид (3,68 г, 1,32 ммоль), триэтиламин (2,94 мл, 21,2 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (586 мг, 4,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов 30 минут. После завершения реакции смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 2,68 г (35,8 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,83-7,78 (м, 4H), 7,56-7,51 (м, 6H), 7,47-7,27 (м, 15H), 4,79 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 1,12 (с, 9H)

Стадия 3) (1-метил-5-((третилокси)метил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанол

К раствору 3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-5-(третилокси)метил)-1*H*-1,2,4-триазола (2,68 г, 4,29 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (30 мл) при перемешивании добавляли 1 М фторид тетра-*n*-бутиламмония в тетрагидрофуране (12,88 мл, 12,88 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов 30 минут. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 1,65 г (100 %) целевого соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,52-7,23 (м, 15H), 4,70 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 3,72 (с, 3H)

Стадия 4) метил-2-(((1-метил-5-((третилокси)метил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-

ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору (1-метил-5-((третилокси)метил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанола (1,65 г, 4,29 ммоль), полученного выше, в безводном тетрагидрофуране (15 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (206 мг, 5,15 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 35 °С в течение 1 часа, затем добавляли метил-2-(бромметил)-6-(трифторметил)никотинат (1,53 г, 5,15 ммоль) при 0 °С и перемешивали при 30 °С в течение 20 минут. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 760 мг (29,4 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,25 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,66 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,49-7,45 (м, 6H), 7,32 (т, *J* = 7,4 Гц, 7H), 7,26 (т, *J* = 7,2 Гц, 4H), 5,09 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,71 (с, 3H)

Стадия 5) метил-2-(((5-(гидроксиметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору этил-2-(((1-метил-5-((третилокси)метил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотината (290 мг, 0,48 ммоль), полученного выше, в метаноле (3 мл) при перемешивании добавляли *n*-толуолсульфоновую кислоту (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. После завершения реакции смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 153,9 мг (89 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,88 (с, 3H)

Стадия 6) метил-2-(((5-(фторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору метил-2-(((5-(гидроксиметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотината (153,9 мг, 0,43 ммоль), полученного выше, в дихлорметане (5 мл) при перемешивании добавляли трифторид (диэтиламино)серы (0,14 мл, 1,06 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции к реакционной смеси медленно добавляли воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при 0 °С, после чего экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 36,1 мг (22 %) целевого соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (с, 1H), 7,68 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,56 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,68 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,94 (д, $J = 1,5$ Гц, 3H)

Стадия 7) 2-(((5-(фторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору метил-2-(((5-(фторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотината (92,8 мг, 0,26 ммоль), полученного

выше, в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (1 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (32 мг, 0,768 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 83,5 мг (92,7%), которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,28 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,59 (с, 1H), 5,43 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 3,94 (с, 3H)

Стадия 8) 2-(((5-(фторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-(((5-(фторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (83,5 мг, 0,24 ммоль), полученной выше, в безводном ацетонитриле (5 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (77,8 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (47,5 мг, 0,48 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,1 мл, 0,72 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 21 часа 30 минут. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением

целевого соединения в количестве 94,8 мг (92 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,31 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,34 (д, $J = 47,5$ Гц, 2H), 5,05 (с, 2H), 4,77 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,84 (с, 3H)

Пример 80. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-винил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-127)

Стадия 1) 3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол

К раствору (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанола (10 г, 88,45 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (70 мл) при перемешивании добавляли *трет*-бутил(хлор)дифенилсилан (25 мл, 97,3 ммоль) и имидазол (12 г, 177 ммоль) при 0 °С. После завершения реакции смесь разбавляли водой, экстрагировали диэтиловым эфиром, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 29,69 г (95,7 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,98 (с, 1H), 7,82-7,75 (м, 4H), 7,49-7,37 (м, 6H), 4,79 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,10 (с, 9H)

Стадия 2) 3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-иод-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол

К раствору 3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазола (18,6 г, 55,8 ммоль), полученного выше, в безводном тетрагидрофуране (60 мл) при перемешивании добавляли 2,5 М *n*-бутиллитий в гексане (26,8 мл, 66,9 ммоль) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали при -30 °С в течение 1 часа, после чего медленно добавляли раствор иода (42,5 г, 167,4 ммоль) в безводном тетрагидрофуране

(120 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов 30 минут. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 20 % водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водным раствором тиосульфата натрия. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 25 г (100 %), которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,72 (д, $J = 7,0$ Гц, 4H), 7,38 (к, $J = 7,7, 6,0$ Гц, 6H), 4,73 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 1,06 (с, 9H)

Стадия 3) (5-иод-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанол

К раствору 3-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-иод-1-метил-1*H*-1,2,4-триазола (25 г, 52,4 ммоль), полученного выше, в метаноле (250 мл) при перемешивании добавляли тетрабромметан (13,8 г, 42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 19 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, и оставшуюся смесь растирали с дихлорметаном и фильтровали с получением целевого соединения в количестве 8,65 г (69,2 %), которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 4,60 (с, 2H), 3,93 (д, $J = 1,0$ Гц, 3H)

Стадия 4) метил-2-(((5-иод-1-метил-1*H*-1,2,5-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору (5-иод-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанола (8,65 г, 36,2 ммоль), полученного выше, в безводном тетрагидрофуране (70 мл) при перемешивании

добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (1,74 г, 43,4 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 35 °С в течение 1 часа, затем добавляли метил-2-(бромметил)-6-(трифторметил)никотинат (12,9 г, 43,4 ммоль) при 0 °С и перемешивали при 30 °С в течение 15 часов. После завершения реакции смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 6,5 г (39 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,27 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,89 (с, 3H)

Стадия 5) метил-2-(((1-метил-5-винил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору метил-2-(((5-иод-1-метил-1*H*-1,2,5-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотината (725 мг, 1,59 ммоль), полученного выше, в этаноле (10 мл) при перемешивании добавляли винилтрифтороборат калия (1,064 г, 7,95 ммоль) и триэтиламин (1,1 мл, 7,95 ммоль), после чего добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (26 мг, 0,32 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 дней. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 566 мг (28 %) целевого соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,66-6,52 (м, 1H), 6,34 (д, $J = 17,2$ Гц, 1H), 5,67 (д, $J = 11,1$ Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,86 (с, 3H)

Стадия 6) 2-(((1-метил-5-винил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору этил-2-(((1-метил-5-винил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотината (406,2 мг, 1,14 ммоль), полученного выше, в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (1 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (72 мг, 1,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов 30 минут. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 370 мг (94,8 %), которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,20 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J = 12,4$ Гц, 2H), 5,87 (д, $J = 9,5$ Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 3,88 (с, 3H)

Стадия 7) *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-винил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору 2-(((1-метил-5-винил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (370 мг, 1,1 ммоль), полученной выше, в безводном ацетонитриле (5 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол

(351 мг, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (218 мг, 2,2 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,5 мл, 3,3 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 20 часов 30 минут. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 363,2 мг (75,2 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,44 (с, 1H), 8,24 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,73 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,43 (дд, *J* = 17,6, 10,9 Гц, 1H), 6,10 (д, *J* = 17,2 Гц, 1H), 5,65 (д, *J* = 10,8 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,72 (т, *J* = 1,6 Гц, 3H)

Пример 81. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-128)

Стадия 1) метил-2-(((1-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору метил-2-(((5-иод-1-метил-1*H*-1,2,5-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотината (200 мг, 0,44 ммоль) в этаноле (5 мл) при перемешивании добавляли (1-метилэтенил)трифтороборат калия (326 г, 2,2 ммоль) и триэтиламин (0,3 мл, 2,2 ммоль), после чего добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (71,9 мг, 0,088 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 65 часов. После завершения

реакции реакцию смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 37,4 мг (23 %) целевого соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 5,35 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 2,19 (с, 3H)

Стадия 2) 2-(((1-метил-5-винил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору этил-2-(((1-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотината (510,6 мг, 1,38 ммоль), полученного выше, в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (1 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (174 мг, 4,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3 в водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 350,3 мг (71,2 %), которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,22 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,57 (дд, $J = 17,1, 11,1$ Гц, 1H), 6,34 (д, $J = 17,4$ Гц, 1H), 5,76 (д, $J = 10,9$ Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 3,85 (с, 3H)

Стадия 3) *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-винил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-(((1-метил-5-винил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (350,3 мг, 0,98 ммоль), полученной выше, в безводном ацетонитриле (5 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (319 мг, 1,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (195 мг, 1,97 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,47 мл, 2,94 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 17 часов. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до рН 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 239,1 мг (56 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,25 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 5,24 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,01 (с, 3H)

Пример 82. Синтез 2-(((5-метокси-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-129)

К раствору 2-(((5-бром-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (476 мг, 1,0 ммоль) в метаноле (5 мл) при перемешивании добавляли метоксид натрия (25 % раствор в метаноле) (5,0 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли

насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 264 мг (62 %).

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,50 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,01 (с, 6H), 3,50 (с, 3H)

Пример 83. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-130)

К раствору 2-(((5-бром-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (47,6 мг, 0,1 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (3,0 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (120 мг, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 48 часов, и после завершения реакции смесь нейтрализовали водным раствором хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом и водой и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 7 мг (14 %) целевого соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,37 (уш. с, 1H), 7,95 (уш. с, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,85 (к, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,57 (с, 3H)

Пример 84. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(метилтио)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-131)

К раствору 2-(((5-бром-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-

метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (476 мг, 1,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде при перемешивании добавляли тиометоксид натрия (210 мг, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь нейтрализовали водным раствором хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом и водой и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 230 мг (52 %) целевого соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,48 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 2,57 (с, 3H)

Пример 85. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(метилсульфонил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-132)

К раствору *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(метилтио)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (443 мг, 1,0 ммоль) в тетрагидрофуране, метаноле и воде при перемешивании добавляли оксон (456 мг, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, и после завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 309 мг (65 %).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,41 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,08 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,95

(с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,49 (с, 3H)

Пример 86. Синтез 2-(((5-(диметиламино)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-133)

К раствору 2-(((5-бром-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (475 мг, 1,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) при перемешивании добавляли диметиламин (219 мг, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 48 часов, и после завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 43 мг (10 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,24 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,05 (с, 2 H), 4,64 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 2,75 (с, 6H)

Пример 87. Синтез 2-(((5-циано-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-134)

К раствору 2-(((5-бром-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (476 мг, 1,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) и воде (1 мл) при перемешивании добавляли цианид калия (650 мг, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 150 °С, и после завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали водным раствором хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 215 мг (51 %).

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,55 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,86 (с, 3H)

Пример 88. Синтез 2-(((5-хлор-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-135)

2-(((5-бром-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид (475 мг) растворяли в метаноле. После барботирования газообразного хлороводорода в течение 10 минут смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, добавляли диэтиловый эфир и растирали с получением целевого соединения (85 %).

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,29 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,76 (с, 3H)

Пример 89. Синтез 2-(((5-бром-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-136)

Стадия 1) этил-2-(((5-бром-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинат

К раствору этил-4-(((5-бром-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-3-оксобутаноата (320 мг, 1,0 ммоль) в толуоле (5 мл) при перемешивании добавляли (*Z*)-4-амино-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-он (278 мг, 2,0 ммоль) и трифторуксусную кислоту (228 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С. После завершения реакции

реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом и промывали водой. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 231 мг (49 %).

Стадия 2) 2-(((5-бром-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору этил-2-(((5-бром-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотината (472 мг, 1,0 ммоль), полученного выше, в смеси тетрагидрофуран/вода (3:1, 4 мл) при перемешивании добавляли гидрат гидроксида лития (82 мг, 2,0 ммоль). После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3) 2-(((5-бром-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-(((5-бром-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (444 мг, 1,0 ммоль), полученной выше, в ацетонитриле (5 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (243 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (199 мг, 2,0 ммоль) и 1,8-

диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (456 мг, 3,0 ммоль) и перемешивали при 50 °С. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 308 мг (65 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,9 (уш. с, NH), 8,36 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,75 (с, 3H)

Пример 90. Синтез 2-(((5-иод-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-137)

Стадия 1) метил-2-(((5-иод-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил-6-(трифторметил)никотинат

К раствору (5-иод-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанола (160 мг, 0,67 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60 % в масле) (80 мг, 2,01 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли метил-2-(бромметил)-6-(трифторметил)никотинат (260 мг, 0,87 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 140 мг (45 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,10

(с, 2H), 4,68 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,90 (с, 3H)

Стадия 2) 2-(((5-иод-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил-6-(трифторметил)никотиновая кислота

К раствору метил-2-(((5-иод-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил-6-(трифторметил)никотината (200 мг, 0,43 ммоль), полученного выше, в смеси тетрагидрофуран/метанол (1:2, 6 мл) при перемешивании добавляли 2 н. раствор гидроксида натрия (0,7 мл, 1,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до рН 3 1 н. водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в количестве 169 мг (87 %), которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,83 (уш. с, CO₂H), 8,42 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,52 (с, 3H), 3,82 (с, 3H)

Стадия 3) 2-(((5-иод-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамид

К раствору 2-(((5-иод-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (70 мг, 0,158 ммоль), полученной выше, в ацетонитриле (5 мл) при перемешивании добавляли карбонилдиимидазол (51 мг, 0,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 5-амино-1-метил-1*H*-тетразол (199 мг, 2,0 ммоль) и 1,8-

диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,1 мл, 0,55 ммоль) и перемешивали при 50 °С. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшуюся смесь подкисляли до pH 3-4 водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 59 мг (71 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,00 (уш. с, NH), 8,35 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,82 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,80 (с, 3H)

Пример 91. Синтез метил(1-(2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамидо)этил)карбоната (Соединение № 4-1)

К раствору 2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (397 мг, 1,0 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при перемешивании добавляли 1-хлорэтилметилкарбонат (276 мг, 2,0 ммоль), иодид тетрабутиламмония (161 мг, 0,5 ммоль) и карбонат калия (276 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С, и после завершения реакции смесь нейтрализовали водным раствором хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 214 мг (43 %).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,47 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,81 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,97 (к, *J* = 6,2 Гц, 1H), 5,18 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 5,06 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 4,58 (с,

2H), 3,90 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 1,92 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H)

Пример 92. Синтез метил(1-(*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карботиоамидо)этил)карбоната

(Соединение № 4-2)

К раствору *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карботиоамида (123 мг, 0,30 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) при перемешивании добавляли 1-хлорэтилметилкарбонат (165 мг, 1,19 ммоль), карбонат калия (124 мг, 0,90 ммоль) и бромид тетрабутиламмония (48 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 15 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 9 мг (6 %).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,29 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,93 (к, $J = 6,3$ Гц, 1H), 5,24 (д, $J = 12,4$ Гц, 1H), 5,18 (д, $J = 12,4$ Гц, 1H), 4,77 (с, 3H), 4,30 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 1,99 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H)

Пример 93. Синтез метил(1-(*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинамидо)этил)карбоната (Соединение № 4-3)

К раствору *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (154 мг, 0,37 ммоль) в *N,N*-

диметилформамиде (3 мл) при перемешивании добавляли 1-хлорэтилметилкарбонат (206 мг, 1,49 ммоль), карбонат калия (153 мг, 1,11 ммоль) и бромид тетрабутиламмония (60 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 15 часов. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 54 мг (28 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,56 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,02 (к, $J = 6,2$ Гц, 1H), 4,57 (д, $J = 13,2$ Гц, 1H), 4,52 (д, $J = 13,2$ Гц, 1H), 4,29 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 2,00 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H)

Пример 94. Синтез метил(1-(*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамидо)этил)карбоната (Соединение № 4-4)

К раствору *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (398 мг, 1,0 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при перемешивании добавляли 1-хлорэтилметилкарбонат (276 мг, 2,0 ммоль), иодид тетрабутиламмония (161 мг, 0,5 ммоль) и карбонат калия (276 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С, и после завершения реакции смесь нейтрализовали водным раствором хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 210 мг.

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,49 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,99

(к, $J = 3,7$ Гц, 1H), 5,31 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,22 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,33 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 2,00 (д, $J = 3,7$ Гц, 3H)

Пример 95. Синтез этил(1-(*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамидо)этил)карбоната (Соединение № 4-8)

К раствору *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (178 мг, 0,45 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) при перемешивании добавляли 1-хлорэтилэтилкарбонат (0,24 мл, 1,79 ммоль), карбонат калия (187 мг, 1,35 ммоль) и бромид тетрабутиламмония (73 мг, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 15 часов. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 110 мг (48 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,47 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,96 (к, $J = 6,2$ Гц, 1H), 5,29 (д, $J = 12,1$ Гц, 1H), 5,19 (д, $J = 12,1$ Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,30 (с, 3H), 4,14-4,24 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 1,98 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 1,27 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H)

Пример 96. Синтез этил(1-(*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карботиоамидо)этил)карбоната (Соединение № 4-9)

К раствору *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карботиоамида (53 мг, 0,12 ммоль) в

N,N-диметилформамиде (3 мл) при перемешивании добавляли 1-хлорэтилкарбонат (0,07 мл, 0,49 ммоль), карбонат калия (50 мг, 0,36 ммоль) и бромид тетрабутиламмония (19 мг, 0,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 15 часов. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 6 мг (9 %).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,56 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,63 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,01 (к, *J* = 6,3 Гц, 1H), 4,57 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,52 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,29 (с, 3H), 4,13-4,22 (м, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 1,99 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H), 1,28 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H)

Пример 97. Синтез этил(1-(4-метил-5-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотиноил)имино)-4,5-дигидро-1*H*-тетразол-1-ил)этил)карбоната (Соединение № 4-10)

К раствору *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (150 мг, 0,36 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) при перемешивании добавляли 1-хлорэтилэтилкарбонат (0,19 мл, 1,49 ммоль), карбонат калия (149 мг, 1,08 ммоль) и бромид тетрабутиламмония (58 мг, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 15 часов, и после завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 93 мг (49 %).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,56 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,01 (к, $J = 6,3$ Гц, 1H), 4,57 (д, $J = 13,2$ Гц, 1H), 4,52 (д, $J = 13,2$ Гц, 1H), 4,29 (с, 3H), 4,12-4,23 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 1,99 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 1,27 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H)

Пример 98. Синтез циклогексил(1-(*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамидо)этил)карбоната (Соединение № 4-11)

К раствору *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (100 мг, 0,25 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) при перемешивании добавляли 1-хлорэтилциклогексилкарбонат (0,18 мл, 1,00 ммоль), карбонат калия (104 мг, 0,75 ммоль) и бромид тетрабутиламмония (40 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 15 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 76 мг (54 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,47 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,94 (к, $J = 6,2$ Гц, 1H), 5,28 (д, $J = 12,4$ Гц, 1H), 5,20 (д, $J = 12,1$ Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,53-4,61 (м, 1H), 4,30 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 1,97 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 1,83-1,93 (м, 2H), 1,73-1,83 (м, 2H), 1,47-1,53 (м, 2H), 1,39-1,47 (м, 2H), 1,32-1,39 (м, 2H)

Пример 99. Синтез изопропил(1-(*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамидо)этил)карбоната

(Соединение № 4-12)

К раствору *N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (100 мг, 0,25 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) при перемешивании добавляли 1-хлорэтилизопропилкарбонат (0,15 мл, 1,00 ммоль), карбонат калия (104 мг, 0,75 ммоль) и бромид тетрабутиламмония (40 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 часов. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения в количестве 90 мг (68 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,49 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,70 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,97 (к, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,30 (д, *J* = 11,9 Гц, 1H), 5,22 (д, *J* = 11,9 Гц, 1H), 4,84-4,89 (м, 3H), 4,32 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 1,99 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,30 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H)

[Препаративная форма]

Никотинамид, представленный химической формулой 1, согласно настоящему изобретению можно эффективно применять в качестве гербицида. При применении в качестве гербицида носители, поверхностно-активные вещества, диспергаторы, адъюванты и т. д., обычно используемые при составлении сельскохозяйственных препаратов, смешивают с соединением химической формулы 1 путем смешивания, таким образом, его можно составлять и применять в различных формах, таких как смачивающийся порошок, эмульсия, порошок, суспензия и растворимый концентрат. Такие препаративные формы можно применять непосредственно или после разведения

в соответствующей среде.

Объем раствора для опрыскивания может составлять от нескольких сотен литров до нескольких тысяч литров на гектар (га).

Гербицидная композиция согласно настоящему изобретению содержит от 0,1 % до 99,9 % по массе по меньшей мере одного активного ингредиента, выбранного из группы, состоящей из никотинамидного соединения, представленного химической формулой 1, и его агрохимически приемлемой соли; и от 0,1 % до 99,9 % по массе одной или более добавок, выбранных из поверхностно-активных веществ, и твердых или жидких разбавителей.

Гербицидная композиция может содержать активный ингредиент в диапазоне от 0,1 % до 99,9 % по массе, и содержание активного ингредиента может различаться в зависимости от формы препарата. Кроме того, гербицидная композиция может содержать добавку в диапазоне от 0,1 % до 99,9 % по массе. Добавка может представлять собой поверхностно-активное вещество, твердый разбавитель или жидкий разбавитель, при этом поверхностно-активное вещество может содержаться в диапазоне от приблизительно 0,1 % до 20 % по массе, и твердый или жидкий разбавитель может содержаться в диапазоне от 0 % до 99,9 % по массе.

В Таблице 6 ниже приведены содержания активного ингредиента, поверхностно-активного вещества и разбавителя для каждого типа препаративной формы.

【Таблица 6】

Препаративная форма Тип	Содержание (Единица: масс. %)		
	Активный ингредиент	Поверхностно-активное вещество	Разбавитель
Смачивающийся порошок	10 ~ 90	1 ~ 10	0 ~ 80
Суспензия	3 ~ 50	0 ~ 15	40 ~ 95
Эмульгируемый/раствор	3 ~ 50	0 ~ 15	40 ~ 95

мый концентрат			
Гранулы	0,1 ~ 95	1 ~ 15	5 ~ 99,5

Поверхностно-активное вещество представляет собой материал, обладающий высокой поверхностной активностью, и может представлять собой амфифильный материал, имеющий как гидрофильные, так и липофильные фрагменты в молекуле. Эти поверхностно-активные вещества имеют превосходную детергентность, диспергируемость, эмульгирующую способность, солюбилизующую способность, смачивающую способность, стерилизующую способность, пенообразующую способность, проникающую способность и т. д., поэтому они включены в композицию и действуют для смачивания, расщепления, диспергирования или эмульгирования, способствуя эффективному действию гербицида. Поверхностно-активные вещества могут представлять собой анионное поверхностно-активное вещество, включающее натриевые или кальциевые соли сульфатов, такие как (C₈–C₁₂-алкил)бензолсульфонат, (C₃–C₆-алкил)нафталинсульфонат, ди(C₃–C₆-алкил)нафталинсульфонат, ди(C₈–C₁₂-алкил)сульфосукцинат, лигнинсульфонат, конденсат нафталинсульфосукцината и формалина, конденсат (C₈–C₁₂-алкил)нафталинсульфоната и формалина и полиоксиэтилен(C₈–C₁₂-алкил)фенилсульфонат; натриевые или кальциевые соли сульфатов, такие как (C₈–C₁₂-алкил)сульфат, полиоксиэтилен(C₈–C₁₂-алкил)сульфат и полиоксиэтилен(C₈–C₁₂-алкил)фенилсульфат; натриевая или кальциевая соль сукцината, такая как полиоксиалкиленсукцинат; и тому подобное. Кроме того, поверхностно-активное вещество может представлять собой неионогенное поверхностно-активное вещество, такое как полиоксиэтилен(C₈–C₁₂-алкил)эфир, полиоксиэтилен(C₈–C₁₂-алкил)фениловый эфир и полиоксиэтилен(C₈–C₁₂-алкил)фениловый полимер.

Вышеуказанные поверхностно-активные вещества можно применять индивидуально или в комбинации двух или более, и поверхностно-активные вещества, которые можно применять в настоящем изобретении, не ограничиваются соединениями, приведенными выше.

Содержание активного ингредиента может изменяться в соответствии с применением, и может быть необходимо использовать большее количество поверхностно-активного вещества по сравнению с активным ингредиентом. Поверхностно-активное вещество можно добавлять во время получения препаративной формы или смешивать с активным ингредиентом при помощи емкости.

Разбавители, содержащиеся в гербицидной композиции согласно настоящему изобретению, можно классифицировать на твердые разбавители и жидкие разбавители в соответствии с их свойствами. В качестве твердого разбавителя высокоабсорбирующий разбавитель особенно хорошо подходит для получения смачивающихся порошков. В качестве жидкого разбавителя или растворителя лучше использовать стабильный растворитель, не вызывающий разделения фаз даже при 0 °С. Жидкий разбавитель, который можно использовать, может включать воду, толуол, ксилол, петролейный эфир, растительное масло, ацетон, метилэтилкетон, циклогексанон, ангидрид кислоты, ацетонитрил, ацетофенон, амилацетат, 2-бутанон, бутиленкарбонат, хлорбензол, циклогексан, циклогексанол, алкилацетат, 1,2-дихлорпропан, диэтанолламин, *n*-диэтилбензол, диэтиленгликоль, абиетат диэтиленгликоля, бутиловый эфир диэтиленгликоля, этиловый эфир диэтиленгликоля, метиловый эфир диэтиленгликоля, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид, 1,4-диоксан, дипропиленгликоль, метиловый эфир дипропиленгликоля, дипропиленгликольдибензоат, дипрокситол, алкилпирролидон, этилацетат, 2-этилгексанол, этиленкарбонат, 1,1,1-трихлорэтан, 2-

гептанон, альфа-пинен, d-лимонен, этиллактат, этиленгликоль, бутиловый эфир этиленгликоля, метиловый эфир этиленгликоля, гамма-бутиролактон, глицерин, глицеринацетат, глицериндиацетат, глицеринтриацетат, гексадекан, гексиленгликоль, изоамилацетат, изоборнилацетат, изооктан, изофорон, изопропилбензол, изопропилмирилат, молочная кислота, лауриламид, мезитилоксид, метоксипропанол, метилизоамилкетон, метилизобутилкетон, метиллаурат, метилоктаноат, метилолеат, метиленхлорид, *m*-ксилол, *n*-гексан, *n*-октиламин, октадекановая кислота, октиламинацетат, олеиновая кислота, олеиламин, *o*-ксилол, фенол, полиэтиленгликоль (ПЭГ 400), пропионовая кислота, пропиллактат, пропиленкарбонат, пропиленгликоль, метиловый эфир пропиленгликоля, *n*-ксилол, толуол, триэтилфосфат, триэтиленгликоль, ксилолсульфоновая кислота, парафин, минеральное масло, трихлорэтилен, перхлорэтилен, этилацетат, амилацетат, бутилацетат, метиловый эфир пропиленгликоля, метиловый эфир диэтиленгликоля, метанол, этанол, изопропанол и высокомолекулярные спирты, такие как амиловый спирт, тетрагидрофуруриловый спирт, гексанол, октанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин, N-метил-2-пирролидон и тому подобное. Твердый разбавитель, который можно использовать, может включать тальк, диоксид титана, пирофиллитовую глину, диоксид кремния, аттапульгитовую глину, диатомит, известняк, карбонат кальция, бентонит, монтмориллонит кальция, шелуху семян хлопчатника, пшеничную муку, соевую муку, пемзу, древесную муку, скорлупу ореха, лигнин и тому подобное.

Кроме того, при составлении гербицидной композиции согласно настоящему изобретению можно добавить небольшое количество других добавок для предотвращения пенообразования, слеживания, коррозии и размножения бактерий.

Способ получения гербицидной композиции согласно настоящему изобретению

осуществляют обычным методом. В случае препаративной формы растворимого концентрата компоненты необходимо только смешать, и тонкодисперсную твердую композицию можно смешать и измельчить в молотковой или проточной мельнице. В случае суспензии ее получают путем смешивания в мельнице для мокрого измельчения, и гранулы можно получить путем распыления активного вещества на грануляционную основу.

Пример получения представительного состава с использованием соединения согласно настоящему изобретению приведен ниже:

Препаративная форма 1: Смачивающийся порошок

Следующие компоненты тщательно смешивали и примешивали жидкое поверхностно-активное вещество при распылении на твердые ингредиенты. Продукт измельчали в молотковой мельнице так, чтобы размер частиц составлял 100 мкм или менее.

Активное соединение 20 масс. %

Эфир додецилфенола и полиэтиленгликоля 2 масс. %

Лигнинсульфонат натрия 4 масс. %

Алюмосиликат натрия 6 масс. %

Монтмориллонит 68 масс. %

Препаративная форма 2: Смачивающийся порошок

Следующие компоненты смешивали и измельчали в молотковой мельнице до достижения размера частиц 25 мкм или менее, и затем упаковывали.

Активное соединение 80 масс. %

Алкилнафталинсульфонат натрия 2 масс. %

Лигнинсульфонат натрия 2 масс. %

Синтетический аморфный диоксид кремния 3 масс. %

Каолинит 13 масс. %

Препаративная форма 3: Эмульгируемый концентрат

Следующие ингредиенты смешивали и растворяли до однородного состояния с получением эмульгируемого концентрата.

Активное соединение 30 масс. %

Циклогексанон 20 масс. %

Алкиларилловый эфир полиоксиэтилена 11 масс. %

Алкилбензолсульфонат кальция 4 масс. %

Метилнафталин 35 масс. %

Препаративная форма 4: Гранулы

После смешивания до однородного состояния и измельчения следующих компонентов добавляли 20 частей по массе воды к 100 частям по массе смеси, смешивали, перерабатывали в гранулы 14–32 меш с помощью экструдера и сушили с получением гранул.

Активное соединение 5 масс. %

Натриевая соль эфира серной кислоты и лаурилового спирта 2 масс. %

Лигнинсульфонат натрия 5 масс. %

Карбоксиметилцеллюлоза 2 масс. %

Сульфат калия 16 масс. %

Гипс 70 масс. %

При фактическом использовании препаративную форму согласно настоящему изобретению разбавляли до соответствующей концентрации и применяли.

[Применение]

Никотинамидное соединение согласно настоящему изобретению превосходно борется с различными сорняками. В частности, никотинамидное соединение согласно настоящему изобретению показало превосходную эффективность в борьбе с нежелательными сорняками при проведении обработки листвы или почвы. Никотинамидное соединение согласно настоящему изобретению проявляет высокую безвредность в отношении пшеницы или кукурузы при обработке листвы или почвы и обладает превосходной эффективностью в борьбе с травянистыми сорняками, осоковыми сорняками или широколиственными сорняками. В частности, можно эффективно бороться с травянистыми сорняками, такими как сорго, ежовник, пырей ползучий, просо раздвоенноцветковое и росичка; с осоковыми сорняками, такими как сыть длинная; и с широколиственными сорняками, такими как паслен черный, дурнишник, копеечник индийский, канатник Теофраста и вьюнок. Следовательно, гербициды, содержащие никотинамидное соединение в качестве активного ингредиента, пригодны для земледелия в полях, расположенных на возвышенностях.

Гербицид согласно настоящему изобретению можно применять в качестве активного ингредиента в количестве от 10 г до 1 кг на гектар (га), предпочтительно примерно от 10 г до 400 г. Выбор дозировки определяется такими факторами, как количество произрастающих сорняков, стадия роста и препаративная форма.

Кроме того, соединение согласно настоящему изобретению можно применять

индивидуально, а также его можно эффективно применять в комбинации с одним или более гербицидных активных соединений, выбранных из группы, состоящей из ингибитора ацетил-КоА-карбоксилазы, ингибитора ацетолактатсинтазы, ингибитора сборки микротрубочек, гербицида типа миметиков ауксинов, ингибитора фотосинтетической фотосистемы II, ингибитора EPSP-синтазы, ингибитора глутаминсинтетазы, ингибитора PDS, ингибитора DOXP-синтазы, ингибитора PPO, ингибитора VLCFA, ингибитора DHP, ингибитора транспорта ауксинов, ингибитора типа диверторов электронов фотосистемы I, ингибитора сборки микротрубочек, разобщающего гербицида, ингибитора HPPD, ингибитора синтеза целлюлозы, ингибитора тиоэстеразы жирных кислот, ингибитора серинтреониновой протеинкиназы, ингибитора соланезилдифосфатсинтазы, ингибитора гомогентизатсоланезилтрансферазы, ингибитора ликопенциклазы и тому подобного.

Ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы может включать химический класс циклогександиона, например, клетодим, циклоксидим, профоксидим, сетоксидим, тепралоксидим, тралкоксидим и т. д.; химический класс арилоксифеноксипропионата, например, клодинафоп-пропаргил, цигалофоп-бутил, диклофоп-метил, феноксапроп-этил, феноксапроп-п-этил, фентиапроп, флуазифоп-бутил, флуазифоп-п-бутил, галоксифоп-метил, галоксифоп-этоксиэтил, галоксифоп-п-метил, метаифоп, квизалофоп-этил, квизалофоп-п-этил, квизалофоп-тефурил и т. д.; и пиноксаден, не относящийся к какому-либо химическому классу.

Ингибитор ацетолактатсинтазы может включать химический класс имидазолинона, например, имазаметабенз-метил, имазамокс, имазапик, имазапир, имазакин, имазетапир и т. д.; химический класс пиримидинилбензоата, например, биспирибак-натрий, пирибензоксим, пирифталид, пириминобак-метил, пиритиобак-

натрий и т. д.; химический класс сульфоилмочевины, например, амидосульфурон, азимсульфурон, бенсульфурон-метил, хлоримурон-этил, хлорсульфурон, цинсульфурон, циклосульфамурон, этаметсульфурон-метил, этоксисульфурон, флазасульфурон, флуцетосульфурон, флупирсульфурон-метил-натрий, форамсульфурон, галосульфурон-метил, имазосульфурон, иодосульфурон-метил-натрий, мезосульфурон-метил, метагосульфурон, метсульфурон-метил, никосульфурон, ортосульфамурон, примисульфурон-метил, пропирисульфурон, просульфурон, пиразосульфурон-этил, римсульфурон, сульфометурон-метил, сульфосульфурон, триасульфурон, трибенурон-метил, тифенсульфурон-метил, трифлорисульфурон-натрий, трифлусульфурон-метил, тритосульфурон и т. д.; химический класс сульфонилида, например, пиримисульфурон, триафамон и т. д.; триазолиноновые соединения, например, флукарбазон-натрий, пропоксикарбазон-натрий, тиенкарбазон-метил и т. д.; и химический класс триазолопиримидина, например, клорансулам-метил, диклосулам, флорасулам, флуметсулам, метосулам, пенокксулам, пироксулам и т. д.

Ингибитор сборки микротрубочек может включать химический класс динитроанилина, например, бенефин, бенфлуралин, бутралин, эталфлуралин, оризалин, продиамин, пендиметалин, трифлуралин и т. д.; химический класс фосфорамидата, например, бутаифос, ДМРА и т. д.; пиридиновые соединения, например, дитиопир, тиазопир и т. д.; и хлорталдиметил и пропизамид (пронамид), не относящиеся к конкретному химическому классу.

Гербицид типа миметиков ауксинов может включать химический класс бензоата, например, хлорамбен, дикамба и т. д.; химический класс феноксикарбоксилата, например, 2,4,5-Т, 2,4-D, 2,4-DB, кломепроп, дихлорпроп, МРА, МРВ, мекопроп и т. д.; химический класс пиридин-карбоксилата, например, аминопиралид, клопиралид,

флорпирауоксифен (хлорпирауоксифен-бензил), галауоксифен, пиклорам и т. д.; химический класс пиридилокси-карбоксилата, например, флуороксибир, триклопир и т. д.; химический класс хинолин-карбоксилата, например, квинклорак, квинмерак и т. д.; и аминоклопирахлор, беназолин-этил и т. д., не относящиеся к конкретному химическому классу.

Ингибитор фотосинтетической фотосистемы II может включать химический класс амидов, например, хлоранокрил (дикрил), пропанил и т. д.; химический класс фенолкарбамата, например, десмедифам, фенмедифам и т. д.; химический класс триазина, например, аметрин, атразин, цианазин, диметаметрин, прометон, перметрин, пропазин, симазин, тербутилазин, тербутрин и т. д.; химический класс триазинона, например, гексазинон, метамитрон, метрибузин и т. д.; химический класс урацила, например, бромацил, ленацил, тербацил и т. д.; химический класс мочевины, например, хлортолурун, диурон, флуометурон, изопротурон, линурон, метобромурон, метабензтиазурон, монурон, тебутиурон и т. д.; химический класс нитрилов, например, бромоксинил, иоксинил и т. д.; и амикарбазон, хлоридазон (пиразон), бентазон, пиридат и т. д., не относящиеся к конкретному химическому классу.

Ингибитор EPSP-синтазы может включать глифосат и т. д.

Ингибитор глутаминсинтазы может включать химический класс фосфиновой кислоты, например, вианафос (виалафос), глюфосинат-аммоний и т. д.

Ингибитор PDS может включать химический класс дифенилгетероцикла, например, флуридон, флутамон и т. д.; химический класс еп-фенилгетероцикла, например, флуорохлоридон, норфлуразон и т. д.; и химический класс фенолового эфира, например, бифлутамид, дифлуфеникан, пиколинафен и т. д.

Ингибитор DOXP-синтазы может включать химический класс

изоксазолидинона, например, бикслозон, кломазон и т. д.

Ингибитор РРО может включать химический класс дифенилового эфира, например, ацифторфен, бифенокс, фомезафен, лактофен, оксифторфен и т. д.; химический класс ен-фенил-имида, например, бутафенацил, цинидон-этил, флумиклорак-пентил, флумиоксазин, флутиацет-метил, пентоксазон, сафлуфенацил, тиафенацил, трифлудимоксазин и т. д.; химический класс ен-фенил-оксадиазолона, например, оксадиаргил, оксадиазон и т. д.; химический класс ен-фенил-триазолинона, например, азафенидин, карфентразон-этил, сульфентразон и т. д.; и пирафлуфен-этил, пираклонил и т. д., не относящиеся к конкретному химическому классу.

Ингибитор VLCFA может включать химический класс альфа-хлорацетамида, например, ацетохлор, алахлор, бутахлор, диметахлор, диметенамид, метазахлор, метолахлор, петоксамид, претилахлор, пропахлор, теникор, прописохлор и т. д.; химический класс альфа-тиоацетамида, например, анилофос, пиперофос и т. д.; химический класс альфа-оксиацетамида, например, мефенацет, флюфенацет и т. д.; химический класс азолил-карбоксамида, например, кафенстрол, фентразамид, ипфенкарбазон и т. д.; химический класс бензофурана, например, бенфурезат, этофумезат и т. д.; химический класс изоксазолина, например, феноксасульфен, пироксасульфен и т. д.; химический класс оксилана, например, инданофан, тридифан и т. д.; и химический класс тиокарбамата, например, циклоат, димепиперат, ЕРТС, спрокарб, молинат, орбенкарб, просульфоккарб, тиобенкарб (бентиокарб), три-алат, бернолат и т. д.

Ингибитор DHP может включать асулам и т. д.

Ингибитор транспорта ауксинов может включать химический класс арил-карбоксилата, например, дифлуфензопир, нафталам и т. д.

Ингибитор типа диверторов электронов фотосистемы I может включать химический класс пиридиния, например, дикват, паракват и т. д.

Ингибитор сборки микротрубочек может включать химический класс карбамата, такой как барбан, карбетамид, хлорпрофам и т. д.

Разобшающий гербицид может включать химический класс динитрофенола, например, диноцеп, DNOC и т. д.

Ингибитор HPPD может включать химический класс пиразола, например, бензофенап, пирасульфотол, пиразолинат, пиразоксифен, толпиралат, топрамезон и т. д.; химический класс трикетона, например, бензобициклон, бициклопирон, фенхинотрион, мезотрион, сулкотрион, темботрион, тефурилтрион и т. д.; и изоксафлутол, не относящийся к конкретному химическому классу.

Ингибитор синтеза целлюлозы может включать химический класс алкилазина, например, индазифлам, триазифлам и т. д.; химический класс нитрилов, например, хлортиамид, дихлобенил и т. д.; и флупоксам, изоксабен и т. д., не относящиеся к конкретному химическому классу.

Ингибитор тиоэстеразы жирных кислот может включать химический класс бензилового эфира, например, цинметилин, метиозолин и т. д.

Ингибитор серинтреониновой протеинкиназы может включать эндоталь и т. д.

Ингибитор соланезилдифосфатсинтазы может включать аклонифен и т. д.

Ингибитор гомогентизатсоланезилтрансферазы может включать циклопириморат и т. д.

Ингибитор ликопенциклазы может включать амитрол и т. д.

Примеры других гербицидов могут включать бензулид, бромбутид, кумилурон, дифензокват, пирибутикарб, DSMA, MSMA, димрон (димурон), этобензанид, флампроп-

М, фосфамин, оксазикломефон, пеларгоновую кислоту, дифенамид, мапроанилид, напропамид и т. д.

Соединения согласно настоящему изобретению обладают гербицидной активностью против сорняков. Сорняки представляют собой нежелательные растения, которые встречаются в сельскохозяйственных культурах, и относятся к растениям, требующим контроля. Число сорняков крайне велико, а метод их классификации очень разнообразен.

В качестве общего метода классификации сорняков по типу их классифицируют на травянистые сорняки, осоковые сорняки или широколиственные сорняки. Травянистые сорняки включают сорго, ежовник, пырей ползучий, просо раздвоенноцветковое, росичку, росичку гладкую, элевсину индийскую, щетинник зеленый, щетинник зеленый гигантский, щетинник гигантский, лептохлою азиатскую, полевиčku многостебельную, полевиčku индийскую, *Setaria viridis* (L) Beauv var major (Gaudin) Pospichal, пырей жесткий, мятлик луговой и т. д. К осоковым сорнякам относятся сыть веерообразная азиатская, камыш американский, сыть круглая, сыть поздняя, болотница игольчатая, болотница тонкая, речной камыш и т. д. Широколиственные сорняки включают монохорию влагищную, паслен черный, дурнишник, копеечник индийский, канатник Теофраста, вьюнок и т. д.

Также в зависимости от количества листьев у сорняков их классифицируют как однодольные или двудольные сорняки. Однодольные сорняки включают травянистые сорняки, такие как, росичка, пырей ползучий, ежовник рисовидный, просо раздвоенноцветковое, росичка гладкая, элевсина индийская, щетинник зеленый, щетинник зеленый гигантский, щетинник гигантский, лептохлоя азиатская, полевиčku многостебельная, полевиčku индийская, *Setaria viridis* (L) Beauv var major (Gaudin)

Pospichal, пырей жесткий, мятлик луговой и т. д. Двудольные сорняки включают сорняки семейства Compositae, такие как эклипта простертая, *Sigesbeckia pubescens*, стоножка малая, крестовник, полынь, *Bidens frondosa* (череда олиственная), одуванчик, мелколепестник однолетний, *Conyza Canadensis* (мелколепестник канадский), *Galinsoga ciliate* (галинзога четырехлучевая), гемистепта лировидная, *Youngia japonica* (скерда азиатская), полынь веничная, череда двоякоперистая, *Sigesbeckia glabrescens*, амброзия трехраздельная, *Ixeris dentate*, скерда осотolistная, латук индийский, астра вересковая, *Breea segeta*, одуванчик, амброзия, *Helianthus tuberosus* (топинамбур), *Erechtites hieracifolia* и т. д.; сорняки семейства Labiatae, например, *Elsholtzia ciliata* (Thunb.) Nylander, чистец, мосла полевая, пустырник и т. д.; сорняки семейства Euphorbiaceae, например, акалифа азиатская, молочай, *supina* и т. д.; сорняки семейства Scrophulariaceae, например, мазус азиатский, линдерния стелющаяся и т. д.; сорняки семейства Solanaceae, например, паслен, паслен американский и т. д.; сорняки семейства Amaranthaceae, например, щирица синеватая, амарант сумеречный и т. д.; сорняки семейства Oxalidaceae, например, кислица обыкновенная, кислица желтая и т. д.; сорняки семейства Geraniaceae, например, *Erodium moschatum* (L.) LHer. ex Ait, аистник и др.; сорняки семейства Malvaceae, например, гибискус тройчатый, канатник Теофраста и т. д.; сорняки семейства Cannabinaceae, например, хмель японский, конопля и т. д.; сорняки семейства Onagraceae, например, людвигия ползучая, ослинник двулетний и т. д.; сорняки семейства Portulacaceae, например, портулак и т. д.; сорняки семейства Equisetaceae, например, хвощ и т. д.; сорняки семейства Agaceae, например, пинеллия тройчатая и т. д.; сорняки семейства Umbelliferae, например, пупырник японский и т. д.; сорняки семейства Aizoaceae, например, мутовчатка пятилистная и т. д.; сорняки семейства Commelinaceae, например, коммелина и т. д.; сорняки семейства Crassulaceae,

например, очиток едкий и т. д.; сорняки семейства *Ranunculaceae*, например, чистотел большой и т. д.; сорняки семейства *Asclepiadaceae*, например, метаплексис японский и т. д.; сорняки семейства *Violaceae*, например, фиалка маньчжурская и т. д.; сорняки семейства *Caryophyllaceae*, например, мягковолосник водяной и т. д.; сорняки семейства *Urticaceae*, например, пиля монгольская и т. д.; сорняки семейства *Borraginaceae*, например, *Trigonotis peduncularis* и т. д.; сорняки семейства *Plantaginaceae*, например, подорожник азиатский и т. д.; сорняки семейства *Rosaceae*, например, *Potentilla supina* и т. д.; и сорняки семейства *Pontederiaceae*, например, монохория влагалищная и т. д.

[Экспериментальные примеры]

Ниже приведены примеры испытания эффективности борьбы с сорняками, проявляемой соединениями согласно настоящему изобретению.

Экспериментальный пример 1: Испытание гербицидной активности против полевых сорняков на возвышенностях (испытание с обработкой листвы)

Обработку листвы проводили следующим образом: После заполнения квадратного пластмассового горшка с площадью поверхности 350 см² садовой почвой высевали семена (10~15 зерен) или корневища (2 штуки) 5 видов травянистых сорняков, таких как сорго, ежовник, пырей ползучий, росичка, просо раздвоенноцветковое, и 5 видов широколиственных сорняков, таких как паслен черный, копеечник индийский, канатник Теофраста, дурнишник и вьюнок, которые хранили при низкой температуре (6 °C). После выращивания в течение определенного периода времени в тепличных условиях (средняя температура 30±5 °C, свет/темнота = 14/10 часов) растворы испытуемых соединений приготавливали путем разведения вспомогательным раствором

(содержащим 50 % ацетона, 0,1 % Tween-20) так, что конечное количество испытуемых соединений при обработке составляло 50 или 75 г д.и./га. Приготовленный раствор испытуемого соединения использовали для обработки листвы путем ручного распыления в количестве 14 мл на горшок в вытяжном шкафу. После обработки растения выдерживали в тех же тепличных условиях, что и выше, и через 14 дней (при необходимости через 21 день) внешние симптомы и эффективность исследовали по шкале от 0 (отсутствие гербицидного действия) до 100 (полное уничтожение). Результаты в Таблице 7 получали путем оценивания величины эффективности борьбы с сорняками относительно необработанного контрольного образца путем проведения визуальной оценки.

(X : Не оценивали вследствие экспериментальной ошибки)

【Таблица 7】

Испытание гербицидной активности при обработке листвы											
Соединение №	Количество при обработке (г д.и./га)	Сорняк									
		Сорго	Ежовник	Пырей ползучий	Росичка	Просо раздвоенноцветковое	Паслен черный	Копеечник индийский	Канатник Теофраста	Дурнишник	Вьюнок
1-1	50	70BC	98BC	0	100	95BC N	100	30BI	98BC	100	X
1-4	50	0	0	0	0	0	80BC	20	20	60BI	20
1-8	50	0	0	X	0	0	98BC	70BC	20	20	40BI
1-13	50	0	0	0	0	0	60BC	0	0	20	0
1-17	50	0	0	0	20	20	100	0	30BC	40BI	20
1-18	50	0	0	0	0	0	80BC	0	20	0	20
1-19	50	0	0	0	0	0	90BC	0	20	0	0
1-20	50	0	0	0	0	0	50BC	0	0	20	0
1-26	50	70BC	95BC N	0	98BC N	98BC N	100	70BC	50BC	70BC	60BC
1-27	50	80BC	100	30C	100	80BC N	X	100	100	100	100
1-43	50	60BC	95BC	30N	95BC	95BC	100	30BC	90BI	90BC	70B

			N		N	N					C
1-45	50	50BC	95BC N	40N	95BC N	95BC N	100	70BC	80BC	95BC	98B C
1-61	50	20	95BC N	0	95BC N	70BC N	100	100	100	98BC	70B C
1-85	50	0	0	0	0	40BC	X	40BI	20	90BI	40N
1-86	50	20	95BC N	0	95BC N	40BC N	100	70BC	100	98BC	70B N
1-91	50	50BC	98BC	0	98BC	90BC N	98BC	90BC	100	100	80B C
1-102	50	50BC N	80BC N	0	70BC N	70BC N	95BC N	80BC N	80BC	80BC	60B N
1-115	50	0	30BI	0	0	0	95BC	40BC	40BC	80BC	80BI
2-1	50	0	98BC N	0	95BC N	70BC N	100	60BN	30BC	60BCI	60B N
2-26	75	10	98BC N	0	95BN	70BN	100	90BC	98BC	98BC	95B C
2-27	75	40BC	80BC N	0	20	70BC	100	70BC	100	98BC	40B C
2-28	50	0	70BC N	0	30BN	0	90BC	40BI	40BC	80BC	40B CI
2-29	50	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0
2-30	50	20	95BC N	0	95BC N	60BC N	100	100	100	98BC	60B N
2-31	50	0	90BC	0	60BC N	40BC	100	40BI	70BI	70BC	0
2-32	50	0	0	0	0	0	40BN	0	0	0	0
2-34	75	20	70BN	0	60BN	40BN	95BC N	60BN	50BI	40BC	50BI N
2-35	75	70BC N	80BC N	0	70BC N	80BC N	100	80BC	90BC	90BC	70BI N
2-36	75	20	90BC N	0	60BC N	50BC N	95BC	60BN	50BI	70BC	70B CN
2-43	50	20	60BI	0	30BN	50BI	95BC N	20	40BC	20	30I
2-59	50	98BC	100	0	98BC	95BC	100	98BC	98BC	98BC	90B C
2-67	50	40BN	70BC N	0	70BC N	60BC N	95BC N	80BC N	80BC	95BC N	40N
2-68	50	80BC	100	0	98BC	98BC	100	98BC	100	100	100
2-69	50	40BN	70BC N	0	70BC N	60BC N	95BC N	80BC N	80BC	95BC N	40N
2-78	50	30N	70BC N	0	70BC N	70BC N	95BC N	80BC N	60BC	60BC N	40B N
2-79	50	20	80BC N	0	70BC N	50BC N	98BC	70BN	80BC	60BI	40N
2-80	50	20	80BC	0	40BC N	60BC N	98BC	70BC	98BC	40BC	40B N

2-81	50	40BC N	80BC N	0	70BC N	70BC N	95BC N	80BC N	90BC	95BC N	60B CN
2-83	50	20	90BC N	0	70BC N	70BC N	98BC	70BN	70BC	60BC	40BI
2-84	50	90BC N	95BC	0	95BC	90BC	100	70BC N	98BC	95BC	60B CN
2-85	50	5	99	X	60	84	100	97	100	97	99
2-86	50	30BC	95BC N	0	70BC N	50BC N	95BC	80BN	98BC	80BC	40B C
2-87	50	0	10	0	0	40BC N	98BC	20	70BC N	60BI	80BI N
2-88	50	0	0	0	20	40BC N	100	60BC	70BC N	70BI	70B CN
2-89	50	50BC N	95BC N	0	60BC N	90BC N	100	40BN	50BC	90BC N	70B N
2-90	50	20	98BC	0	70BC N	60BC N	100	80BC N	98BC	70BC	70B CN
2-91	50	50BN	80BC N	0	90BC N	70BC N	100	95BC N	98BC	98BC	70B C
2-92	50	0	0	0	20	40BC	100	70BI	80BC	70BI	70B N
2-93	50	20	20	0	40N	30BC	100	70BI	80BC	95BC N	50B N
2-94	50	0	0	0	0	0	100	60BI	60BI	60BI	30N
2-97	50	50BC	95BC N	0	95BC N	95BC N	100	95BN	95BC	95BC	80BI
2-102	50	70BC N	95BC N	0	100	80BC	100	98BC	80BC	100	100
2-104	50	80BC N	98BC N	30N	100	98BC N	100	100	100	100	100
2-105	50	20	0	0	30BC	50BC N	100	95BC N	90BC	98BC	80B C
2-106	50	70BC N	80BC N	0	70BC N	70BC N	95BC N	80BC N	95BC	95BC N	40N
2-107	50	70BC N	70BC N	0	95BC N	60BC N	100	98BC	70BC	98BC	98B C
2-108	50	70BC	60BC	0	60BC N	50BC N	100	80BC	30BC	98BC	90B C
2-109	50	80BC	100	0	100	95BC N	100	98BC	80BC	100	98B C
2-110	50	20	20	0	70BC N	70BC N	100	95BC	80BC	95BC	98B C
2-111	50	70BC	100	0	98BC N	95BC N	100	95BC	80BC	100	98B C
2-112	50	50BC	100	0	90BC	70BC	100	95BC	90BC	98BC	98B C
2-114	50	0	60BC	10	0	40BN	95BC	20	70BC	90BC	80B

			N				N		N		C
2-115	50	10	0	0	20	50BC N	100	0	50BC N	90BI	80B C
2-116	50	40BC	98BC	0	80BC N	80BC	100	40BI	90BC	98BC	90B CN
2-117	50	40BC	98BC	0	95BC N	40BC N	100	40BI	90BC	90BC	70B N
2-118	50	40BC N	95BC N	0	90BC N	95BC N	100	50BCI	90BC	90BCI	95B C
2-119	50	20	95BC N	30	95BC N	90BC N	98BC	60BN	50BC	90BC	80B C
2-120	50	10	80BC N	10	95BC N	90BC N	100	60BC	80BC	90BC	50N
2-121	50	10	20	0	30	50BC N	95BC N	30	40BN	70BI	40N
2-122	50	0	50BC N	30	20	40BC N	95BC N	70BN	50BN	80BI	70B N
2-123	50	70BC N	95BC N	40BC N	95BC N	95BC N	98BC	70BC N	70BC	90BIN	80B C
2-124	50	40BC N	90BC N	20	95BC N	90BC N	95BC N	60BIN	60BC N	80BCI	70BI N
2-125	50	30	60BC N	40BN	95BC N	90BC N	95BC	60BIN	40BC N	80BCI	95B C
2-126	50	60BC N	80BC N	0	90BC N	80BC N	100	50BN	80BC	90BC N	20
2-127	50	30BC	60BC N	0	60BN	40B	80BN	20	30BN	60BI	50N
2-128	50	20	60BC N	0	60BN	70BC	90BN	0	70BN	50BI	40N
2-129	50	40BC	90BC N	0	70BC N	50BC N	100	60BC	70BC	70BC	40N
2-130	50	30BC	95BC N	0	90BC N	70BC N	98BC	60BI	50BC	60BC	70B N
2-131	50	40BC	98BC	10	100	70BC N	100	70BC	100	80BC	.
2-132	50	30BI	98BC	0	98BC	50BC N	100	20	98BC	98BC	70B C
2-133	50	20	90BC N	0	98BC N	80BC	100	95BC	80BC	95BC	90B C
2-134	50	10	98BC	10	80BC N	50BC N	100	70BC	60BC	50BC	98B C
2-135	50	30BN	98BC	0	70BC N	50BC N	98BC	95BC	40BC	95BC	70B N
2-136	50	20	70BC	0	60BC N	50BC N	95BC	20	40BC	95BC	50N
2-137	50	60BC	95BC N	0	95BC N	50BC N	100	100	100	98BC	70B C
4-3	50	80BC N	98BC N	0	98BC N	80BC N	100	100	98BC	98BC	100

4-4	50	100	100	0	98BC N	98BC N	100	100	100	98BC	100
4-8	50	70BC N	98BC N	0	98BC N	80BC N	100	100	100	100	100
4-9	50	70BC N	100	0	98BC	90BC N	98BC	98BC	98BC	100	100
4-10	50	100	98BC	0	100	95BC N	100	98BC	100	100	100
4-11	50	60BC N	98BC	0	98BC	95BC N	100	98BC	100	98BC N	100
4-12	50	70BC N	100	0	95BC N	98BC	100	98BC	100	98BC	100

Сокращения:

В: Низкорослость, С: Десикация, I: Хлороз, N: Обесцвечивание.

Экспериментальный пример 2: Испытание гербицидной активности против полевых сорняков на возвышенностях (испытание с обработкой почвы)

Обработку почвы проводили следующим образом: После заполнения квадратного пластмассового горшка с площадью поверхности 350 см² песчаным суглинком, смешанным с 1 г смешанного удобрения для садовых культур (N:P:K=11:10:11) на горшок (350 см²), высевали семена (10~15 зерен) или корневища (2 штуки) 5 видов травянистых сорняков, таких как сорго, ежовник, пырей ползучий, росичка, просо раздвоенноцветковое, и 5 видов широколиственных сорняков, таких как паслен черный, копеечник индийский, канатник Теофраста, дурнишник и вьюнок, которые хранили при низкой температуре (6 °С). На следующий день после высевания растворы испытуемых соединений приготавливали путем разведения вспомогательным раствором (содержащим 50 % ацетона, 0,1 % Tween-20) так, что конечное количество испытуемых соединений при обработке составляло 50 или 75 г д.и./га. Приготовленный раствор испытуемого соединения использовали для обработки поверхности почвы путем

ручного распыления в количестве 14 мл на горшок в вытяжном шкафу. После обработки растения выдерживали в тех же тепличных условиях (средняя температура 30±5 °С, свет/темнота = 14/10 часов), и через 14 дней (при необходимости через 21 день) внешние симптомы и эффективность исследовали по шкале от 0 (отсутствие гербицидного действия) до 100 (полное уничтожение). Результаты в Таблице 8 получали путем оценивания величины эффективности борьбы с сорняками относительно необработанного контрольного образца путем проведения визуальной оценки.

(X : Не оценивали вследствие экспериментальной ошибки)

【Таблица 8】

Испытание гербицидной активности при обработке почвы											
Соединение №	Количество при обработке (г д.и./га)	Сорняк									
		Сорго	Ежовник	Пырей ползучий	Росичка	Просо раздельноцветковое	Паслен черный	Копеечник индийский	Канатник Теофраста	Дурнишник	Вьюнок
1-1	50	0	95BN	0	98BC	98BC	100	0	100	0	0
1-8	50	0	0	0	30BC	0	0	100	100	X	50BI
1-17	50	0	0	0	20	20	100	0	30BC	40BC	20
1-18	50	0	0	0	0	0	80BC	0	20	0	20
1-19	50	0	0	0	0	0	98BC	0	20	0	0
1-26	50	30BC	100	0	1000	60BC	100	70BC	100	0	0
1-27	50	100	100	20	100	100	100	100	100	X	80BC
1-43	50	0	0	0	20	0	0	0	90BC	0	0
1-45	50	0	98BC	0	100	98BC	100	0	100	0	0
1-61	50	0	20	0	40BI	95BC	98BC	100	90BC	0	0
1-91	50	0	0	0	0	0	98BC	98BC	100	0	X
1-102	50	0	20	0	20	70BN	X	20	40BC	0	0
2-1	50	0	0	0	0	0	90BC N	0	0	0	0
2-26	75	20	100	0	98BN	100	100	100	100	98BC	100
2-27	75	50IN	100	0	X	100	100	100	100	100	98BN
2-28	50	0	70BN	0	90BN	70BC	100	70BI	100	0	0
2-29	50	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0

2-30	50	50BC N	100	0	100	100	100	100	100	90BC	70BI
2-31	50	0	100	0	98BN	95BN	100	98BC	100	30I	0
2-34	75	0	60BC N	0	70BC	80BC N	95BC	70BC	60BC N	0	0
2-35	75	90BC	100	0	X	100	100	100	100	95BC	70BC
2-36	75	20	100	10	100	98BC N	100	100	100	90BC N	70BN
2-43	50	0	0	0	0	0	X	20	30BC	X	0
2-59	50	100	100	20	98BN	100	100	100	100	20	90BC
2-67	50	50N	100	0	100	90BN	X	100	100	100	70BN
2-68	50	40N	98BN	0	100	90BN	X	100	100	0	0
2-69	50	70BN	1000	0	98BN	98BN	X	100	100	0	70BN
2-78	50	50N	100	0	100	90BN	X	95BC	100	70B	40B
2-79	50	30BC	100	0	95BC	98BC	100	100	100	0	X
2-80	50	0	0	0	0	0	98BC	40BI	98BC	0	X
2-81	50	50N	100	0	100	98BN	X	100	100	100	70BN
2-83	50	0	0	0	70BC	60BC N	100	80BI	100	X	40B
2-84	50	20	70BN	0	80BC	20	100	98BC	100	0	40BN
2-85	50	0	0	X	0	20	93	55	20	25	35
2-86	50	0	98BC	0	0	20	100	100	100	0	X
2-192	50	0	0	0	0	0	95BC	100	100	X	0
2-197	50	0	40BC	0	95BN	98BC	100	95BC	100	0	0
2-102	50	20	98BC	0	100	100	100	X	100	X	X
2-104	50	0	0	0	0	0	98BC	0	100	0	0
2-105	50	0	0	0	0	0	60BC	90BI	100	98BC	30BI
2-106	50	70BC N	100	0	100	100	X	100	100	100	98BC N
2-107	50	20	0	0	0	0	70BN	0	100	X	40BI
2-108	50	0	0	0	0	0	30B	0	0	0	0
2-109	50	0	0	0	0	0	100	0	100	0	0
2-111	50	0	0	0	0	0	90BC	0	0	0	0
2-112	50	0	0	0	0	0	90BC	100	100	0	0
2-129	50	0	0	0	0	0	100	0	X	X	X
2-131	50	0	0	0	0	X	98BC N	100	98BC	0	X
2-135	50	0	0	0	0	0	60BN	0	0	0	X
4-3	50	0	0	0	98BC	0	100	0	50BI	X	0
4-4	50	0	0	0	0	X	100	X	100	0	0
4-8	50	70BC	100	0	100	0	100	100	100	0	0
4-9	50	0	0	0	0	0	100	100	100	X	X

4-10	50	40ВІ	100	0	100	40ВС	100	95ВІ	100	X	40ВІ
4-11	50	0	100	0	100	60ВС	100	40ВІ	100	X	0
4-12	50	20	100	0	100	90ВС	100	40ВІ	100	X	98ВС

Сокращения:

В: Низкорослость, С: Десикация, І: Хлороз, N: Обесцвечивание.

Экспериментальный пример 3: Испытание фитотоксичности для полевых культур на возвышенностях (испытание с обработкой листвы)

Обработку листвы проводили для выращенных культур и сорняков в квадратном пластмассовом горшке с площадью поверхности 50 см², заполненном садовой почвой. В качестве удобрения вносили 0,5 г смешанного удобрения для садовых культур (N:P:K = 17:21:17) на горшок путем смешивания в верхнем слое почвы. Пять видов культур, таких как рис, пшеница, кукуруза, соя и хлопчатник, высевали в каждый горшок, и после выращивания в течение определенного периода времени в тепличных условиях (средняя температура 30±5 °С, свет/темнота = 14/10 часов) растворы испытуемых соединений приготавливали путем разведения разбавителем (33 % ацетона, 0,1 % Tween-20) так, что конечное количество испытуемых соединений при обработке составляло 19 ~ 300 г д.и./га. Приготовленные растворы испытуемых соединений использовали для обработки с помощью распылительной камеры (SB6-016) в количестве 100 мл на 1 м² обрабатываемой площади. Обработанные растения выдерживали в тех же тепличных условиях, что и выше, и внешние симптомы и фитотоксичность исследовали через 7 и 14 дней после обработки (при необходимости через 21 день). При оценке фитотоксичности для культуры использовали шкалу от 0 (безвредно) до 9 (полное увядание). Результаты в Таблице 9 получали путем оценивания величины

фитотоксичности для культуры относительно необработанного контрольного образца.

(X : Не оценивали вследствие экспериментальной ошибки, NT : Эксперимент не проводили)

【Таблица 9】

Соединение №	Испытание фитотоксичности при обработке листы										
	Количество при обработке (г д.и./га)	Культура									
		Рис		Пшеница		Кукуруза		Соя		Хлопчатник	
1-1	50	4	8	1	1	2	2	7	0	3	0
	100	6	9	3	2	4	4	8	9	3	7
1-26	50	3	6	0	0	1	0	5	5	2	6
	100	4	7	1	2	2	2	5	5	4	9
1-40	50	0	0	0	0	0	0	6	5	2	3
	100	0	1	1	0	0	0	6	5	3	4
1-44	50	6	9	0	0	5	3	6	7	4	9
	100	6	9	0	0	5	3	6	7	5	9
1-45	50	6	9	0	0	1	0	6	7,5	5	9
	100	6	9	0	0	3	2	7	9	5	9
1-61	50	4	6	4	3	0	0	6	9	3	6
	100	5	6	0	6	0	0	0	9	0	7
1-86	50	3	6	3	3	0	0	5	7	3	6
	100	5	7	0	3	0	0	0	8	0	7
1-102	50	6	8	2	2	6	6	5	8	4	8
	100	7	9	3	3	6	8	6	9	5	9
2-1	50	4	3	0	0	2	1	5	6	6	8
	100	5	4	0	0	2	2	6	6	6	9
2-26	50	X	X	1	0	0	0	3	9	1	4
	100	X	X	1	0	0	0	4	9	2	4
2-30	50	3	5	2	1	0	0	0	0	0	0
	100	5	7	3	3	1	1	6	6	3	8
2-59	50	3	4	0	0	0	2	5	7	3	8
	100	3	6	0	0	3	4	5	7	3	9
2-68	50	6	5	0	0	4	4	5	5	4	9
	100	6	8	1	0	6	6	6	7	5	9
2-69	50	6	7	0	0	4	3	6	6	4	9
2-78	50	5	4	0	0	2	1	5	5	5	9
	100	6	5	0	0	3	1	6	6	6	9
2-81	50	5	3	0	0	2	1	5	6	4	9

	100	6	5	0	0	2	1	6	7	4	9
2-84	50	6	7	0	0	2	1	6	7	5	9
	100	6	9	0	0	3	4	6	8	5	9
2-85	50	7	7	0	0	0	0	4	6	7	7
	100	8	1	2	0	0	0	6	7	8	9
2-87	50	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
2-88	50	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
2-89	50	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
2-90	50	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
2-91	50	NT	NT	0	0	2	1	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	0	0	3	3	NT	NT	NT	NT
2-97	50	6	8	0	0	0	0	5	6	5	9
	100	6	9	0	0	2	1	7	9	6	9
2-102	50	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	4	4	0	1	0	0	0	0	0	0
2-105	50	NT	NT	3	4	0	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	4	4	0	0	NT	NT	NT	NT
2-106	50	6	7	0	0	5	4	5	8	5	9
	100	6	8	0	0	6	7	6	8	5	9
2-107	50	NT	NT	3	3	1	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	4	3	0	0	NT	NT	NT	NT
2-108	50	NT	NT	3	3	0	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	4	4	0	0	NT	NT	NT	NT
2-109	50	NT	NT	2	2	0	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	3	3	0	0	NT	NT	NT	NT
2-110	50	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
2-114	50	NT	NT	1	0	1	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	2	1	2	0	NT	NT	NT	NT
2-115	50	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
2-116	50	4	5	0	0	1	0	2	3	2	1
	100	4	5	0	0	2	2	3	5	3	2
2-117	50	3	6	0	0	1	1	3	5	3	2
	100	4	5	1	0	3	2	4	6	4	2
2-118	50	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
2-119	50	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT

	100	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
2-120	50	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
2-121	50	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
2-122	50	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
2-123	50	NT	NT	0	0	3	2	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	0	0	4	4	NT	NT	NT	NT
2-124	50	NT	NT	0	1	2	1	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	1	1	3	2	NT	NT	NT	NT
2-125	50	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	0	0	1	1	NT	NT	NT	NT
2-126	50	NT	NT	0	0	1	1	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	0	0	3	2	NT	NT	NT	NT
2-127	50	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
2-128	50	NT	NT	0	0	1	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	0	0	2	0	NT	NT	NT	NT
2-129	50	NT	NT	1	1	0	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	2	2	0	0	NT	NT	NT	NT
2-132	50	NT	NT	3	2	0	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	3	2	0	0	NT	NT	NT	NT
2-134	50	3	6	0	0	0	0	4	6	3	2
	100	3	7	0	0	0	0	4	8	3	8
2-135	50	3	6	0	0	0	0	4	6	3	7
	100	4	6	0	0	0	0	4	7	3	7
2-136	50	4	6	0	0	0	0	4	6	3	6
	100	5	7	0	0	2	3	4	6	3	8
2-137	50	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
4-1	50	2	6	0	0	0	0	4	6	3	8
	100	3	7	0	0	0	0	4	8	3	8
4-3	50	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	0	0	1	0	NT	NT	NT	NT
4-4	50	4	4	1	0	0	0	0	0	0	0
	100	4	4	2	2	0	0	0	0	0	0
4-8	50	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0
4-10	50	NT	NT	0	0	2	1	NT	NT	NT	NT
	100	NT	NT	0	0	3	1	NT	NT	NT	NT

Экспериментальный пример 4: Испытание фитотоксичности для полевых культур (испытание с обработкой почвы)

Обработку почвы проводили для посеянных культур и сорняков в квадратном пластмассовом горшке с площадью поверхности 50 см², заполненном стерилизованной садовой почвой (рН 6,1, органические вещества 1,0 %, глина 21 %, ил 17 %, песок 52 %). В качестве удобрения вносили 0,5 г смешанного удобрения для садовых культур (N:P:K = 17:21:17) на горшок путем смешивания с почвой. В каждом горшке высевали пять видов культур, таких как рис, пшеница, кукуруза, соя и хлопчатник. Через один день после высевания растворы испытуемых соединений приготавливали путем разведения разбавителем (33 % ацетона, 0,1 % Tween-20) так, что конечное количество испытуемых соединений при обработке составляло 19 ~ 300 г а.и./га. Приготовленные растворы испытуемых соединений использовали для обработки с помощью распылительной камеры (SB6-016) в количестве 100 мл на 1 м² обрабатываемой площади. Обработанные культуры выдерживали в тепличных условиях (средняя температура 30±5 °С, свет/темнота = 14/10 часов). Внешние симптомы и фитотоксичность исследовали визуально через 10 и 20 дней после обработки. При оценке фитотоксичности для культуры использовали шкалу от 0 (безвредно) до 9 (полное увядание). Результаты в Таблице 10 получали путем оценивания величины фитотоксичности относительно необработанного контрольного образца.

(X : Не оценивали вследствие экспериментальной ошибки)

【Таблица 10】

Соединение №	Испытание фитотоксичности при обработке почвы				
	Количество при обработке (г д.и./га)	Культура			
		Рис	Пшеница	Кукуруза	Соя

1-1	50	1	7	0	0	0	0	3	5	2	6
	100	3	9	0	1	0	0	3	7	2	7
1-26	50	1	8	0	0	0	0	0	X	1	0
	100	3	9	0	0	1	1	0	4	1	1
1-40	50	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
1-43	50	5	5	0	0	0	0	0	0	0	1
	100	7	9	3	3	1	0	0	0	1	2
1-45	50	9	9	0	0	0	0	0	0	1	4
	100	9	9	0	0	1	0	0	0	3	5
1-61	50	0	1	0	0	0	0	0	X	1	1
	100	1	6	0	0	0	0	3	6	2	2
1-86	50	0	1	0	0	0	0	0	4	0	0
	100	1	6	0	0	0	0	0	4	1	2
1-102	50	5	5	0	X	0	0	0	0	0	0
	100	5	6	0	0	0	0	0	0	1	2
2-1	50	3	3	0	0	0	0	X	X	1	2
	100	5	5	0	0	0	0	X	X	4	7
2-26	50	3	9	0	0	0	0	6	4	1	4
	100	6	9	0	0	0	0	7	7	1	4
2-30	50	4	9	0	1	0	0	7	7	2	9
	100	6	9	0	1	0	0	7	7	2	9
2-59	50	6	8	0	0	0	0	2	5	1	6
	100	8	8	0	0	0	0	3	6	3	9
2-68	50	6	7	0	0	0	0	0	0	1	5
	100	8	9	0	0	0	0	0	0	3	9
2-69	50	7	8	0	1	0	0	0	0	1	5
2-78	50	6	6	0	0	0	0	0	0	2	6,5
	100	9	9	0	0	1	0	0	0	3	9
2-81	50	6	7	0	0	0	0	0	0	0	4
	100	8	8	0	0	1	0	0	0	1	6
2-84	50	5	3	0	0	0	0	0	0	0	6
	100	6	7	0	X	1	0	0	0	3	7
2-85	50	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	100	1	0	0	0	0	0	3	0	2	0
2-97	50	7	9	0	0	0	0	0	0	1	7
	100	9	9	0	X	1	0	0	0	4	8
2-106	50	8	8	0	X	0	0	0	0	4	6,5
	100	9	9	0	1	0	0	0	0	5	8
2-108	50	0	0	0	0	0	0	X	0	0	1
	100	0	0	0	0	0	0	X	3	0	3
2-109	50	0	0	0	0	0	0	X	1	0	0

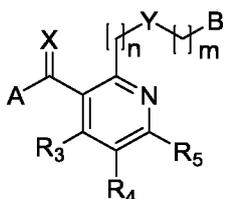
	100	0	0	0	0	1	0	X	0	0	1
2-110	50	0	0	0	0	0	0	X	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	X	0	0	0
2-116	50	0	3	0	2	1	4	X	X	1	3
	100	0	2	0	0	1	3	X	X	1	2
2-117	50	0	2	0	0	1	3	X	X	0	9
	100	0	3	0	0	2	2	X	X	0	9
2-129	50	5	6	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	5	7	0	0	0	0	X	X	1	5
2-134	50	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	100	5	4	0	0	0	0	0	0	0	2
2-135	50	6	8	0	0	0	0	0	0	1	3
	100	7	8	0	0	0	0	2	3	1	4
2-136	50	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	4	7	0	0	0	0	X	X	1	0
4-10	50	0	0	0	0	0	0	X	1	0	1
	100	0	0	0	0	0	0	X	3	0	2

【ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ】

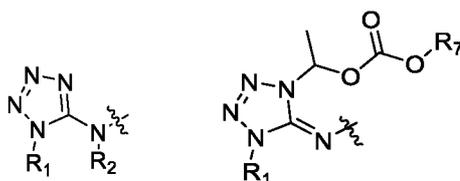
【Пункт 1】

Никотинамидное соединение химической формулы 1 или его агрохимически приемлемые соли:

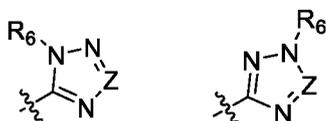
[Химическая формула 1]



при этом в химической формуле 1



А представляет собой (A-1) или (A-2) ;



В представляет собой (B-1) или (B-2) ;

Х представляет собой O или S;

Y представляет собой O, S, SO, SO₂, NH, N-(C₁-C₆)-алкил, N-(C₂-C₆)-алкенил, N-(C₂-C₆)-алкинил, N-O-(C₁-C₆)-алкил, N-S-(C₁-C₆)-алкил, N-S(O)-(C₁-C₆)-алкил, N-SO₂-(C₁-C₆)-алкил, N-O-(C₁-C₃)-алкил-арил или гидроксиламино;

Z представляет собой N или C-R₈;

R₁ представляет собой (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-галогеналкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-галогеналкенил, (C₂-C₆)-алкинил, (C₂-C₆)-галогеналкинил, (C₃-C₆)-циклоалкил или

(C₃-C₆)-галогенциклоалкил;

R₂ представляет собой водород, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-галогеналкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-галогеналкенил, (C₂-C₆)-алкинил, (C₂-C₆)-галогеналкинил, C(O)-(C₁-C₆)-алкил, C(O)арил, C(O)гетероарил или SO₂-(C₁-C₆)-алкил;

R₃ или R₄ каждый независимо представляет собой водород, галоген, (C₁-C₆)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил или (C₃-C₆)-циклоалкил;

R₅ представляет собой галоген, (C₁-C₃)-алкил или (C₁-C₃)-галогеналкил;

R₆ представляет собой (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-галогеналкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-галогеналкенил, (C₂-C₆)-алкинил, (C₂-C₆)-галогеналкинил, (C₃-C₆)-циклоалкил, (C₃-C₆)-галогенциклоалкил, (C₁-C₃)-алкил-O-(C₁-C₃)-алкил или (C₁-C₃)-алкил-S-(C₁-C₃)-алкил;

R₇ представляет собой (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-галогеналкил, (C₃-C₆)-циклоалкил или (C₃-C₆)-галогенциклоалкил;

R₈ представляет собой водород, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-галогеналкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₂-C₆)-галогеналкенил, (C₂-C₆)-алкинил, (C₂-C₆)-галогеналкинил, (C₃-C₆)-циклоалкил, (C₃-C₆)-галогенциклоалкил, (C₁-C₆)-алкокси, (C₁-C₆)-галогеналкокси, (C₁-C₆)-алкилтио, (C₁-C₆)-галогеналкилтио, S(O)-(C₁-C₆)-алкил, S(O)-(C₁-C₆)-галогеналкил, SO₂-(C₁-C₆)-алкил, SO₂-(C₁-C₆)-галогеналкил, NR₉R₁₀, циано или галоген;

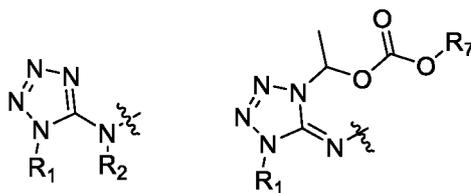
R₉ или R₁₀ каждый независимо представляет собой водород, (C₁-C₃)-алкил или (C₁-C₃)-галогеналкил; и

n и m каждый независимо представляет собой 0, 1 или 2.

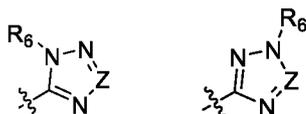
【Пункт 2】

Никотинамидное соединение или его агрохимически приемлемые соли по п. 1,

где



А представляет собой (A-1) или (A-2) ;



В представляет собой (B-1) или (B-2) ;

Х представляет собой О или S;

У представляет собой О, S, SO, SO₂, NH, N-(C₁-C₃)-алкил, N-(C₂-C₆)-алкинил, N-O-(C₁-C₃)-алкил, N-O-(C₁-C₃)-алкил-арил или гидроксиламино;

Z представляет собой N или C-R₈;

R₁ представляет собой (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-галогеналкил, (C₂-C₆)-алкенил или (C₂-C₆)-алкинил;

R₂ представляет собой водород, (C₁-C₃)-алкил, (C₁-C₃)-галогеналкил, C(O)-(C₁-C₆)-алкил, C(O)арил или SO₂-(C₁-C₃)-алкил;

R₃ или R₄ каждый независимо представляет собой водород, галоген, (C₁-C₆)-алкил или (C₂-C₆)-алкенил;

R₅ представляет собой галоген или (C₁-C₃)-галогеналкил;

R₆ представляет собой (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-галогеналкил или (C₁-C₃)-алкил-O-(C₁-C₃)-алкил;

R₇ представляет собой (C₁-C₆)-алкил или (C₃-C₆)-циклоалкил;

R₈ представляет собой водород, (C₁-C₃)-алкил, (C₁-C₆)-галогеналкил, (C₂-C₆)-алкенил, (C₁-C₃)-алкокси, (C₁-C₃)-галогеналкокси, (C₁-C₃)-алкилтио, SO₂-(C₁-C₃)-алкил,

NR_9R_{10} , циано или галоген;

R_9 или R_{10} каждый независимо представляет собой водород или (C_1-C_3) -алкил;

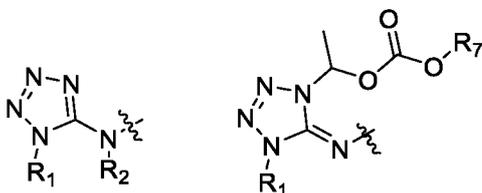
n представляет собой 0 или 1; и

m представляет собой 0, 1 или 2.

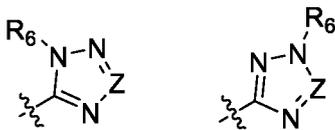
【Пункт 3】

Никотинамидное соединение или его агрохимически приемлемые соли по п. 1,

где



А представляет собой (A-1) или (A-2) ;



В представляет собой (B-1) или (B-2) ;

Х представляет собой О или S;

У представляет собой О, S, SO, SO₂, NH, метиламино, этиламино, пропаргиламино, бензилгидроксиамино, метоксиамино, этоксиамино или гидроксиламино;

Z представляет собой N или C-R₈;

R₁ представляет собой метил, этил, пропил, дифторметил, аллил или пропаргил;

R₂ представляет собой водород, метил, ацетил, бензоил или метансульфонил;

R₃ или R₄ каждый независимо представляет собой водород, хлор, бром, иод, метил, этил или винил;

R₅ представляет собой хлор, дифторметил, трифторметил, хлордифторметил или перфторэтил;

R₆ представляет собой метил, этил, дифторметил или метоксиметил;

R₇ представляет собой метил, этил, изопропил или циклогексил;

R₈ представляет собой водород, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, этенил, метилэтенил, метокси, трифторэтокси, метилтио, метансульфонил, диметиламино, циано, хлор, бром или иод;

n представляет собой 0 или 1;

m представляет собой 0, 1 или 2.

【Пункт 4】

Никотинамидное соединение или его агрохимически приемлемые соли по п. 1, где указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-1);

N-(1-(дифторметил)-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-4);

2-((1-(дифторметил)-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-*N*-метил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-8);

4-хлор-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-13);

4-метил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-15);

5-метил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-

6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-17);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-

(трифторметил)-5-винилникотинамида (Соединение № 1-18);

5-этил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-

(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-19);

6-хлор-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-

ил)метокси)никотинамида (Соединение № 1-20);

2-((1-(дифторметил)-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-

6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-26);

2-(метил((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-

ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-27);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)тио)-6-

(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-40);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-

(трифторметил)пиридин-3-карботиоамида (Соединение № 1-43);

2-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метокси)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-

(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-45);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-

(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-61);

2-(((1-(дифторметил)-1*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-

тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-85);

2-((метил((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-

ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-86);

2-((метокси((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-

1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-91);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-97);

2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-102);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)окси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 1-103);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-1);

2-(метил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-26);

2-(этил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-27);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)(проп-2-ин-1-ил)амино)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-28);

2-((бензилокси)((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-29);

2-(метокси((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-30);

2-(этокси((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-31);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-32);

2-(гидрокси)((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-

тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-33);

2-(метил(2-((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)этил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-34);

2-(метил((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-35);

2-(метил(2-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)этил)амино)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-36);

2-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-43);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-59);

N-ацетил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-67);

N-бензоил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-68);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(метилсульфонил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-69);

6-(хлордифторметил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)никотинамида (Соединение № 2-78);

6-(хлордифторметил)-2-((метокси((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)никотинамида (Соединение № 2-79);

6-(хлордифторметил)-2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)никотинамида (Соединение № 2-80);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(перфторэтил)никотинамида (Соединение № 2-81);

2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(перфторэтил)никотинамида (Соединение № 2-83);

6-(дифторметил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)никотинамида (Соединение № 2-84);

6-(дифторметил)-2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)никотинамида (Соединение № 2-85);

6-(дифторметил)-2-((метокси((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)никотинамида (Соединение № 2-86);

2-(((2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-87);

N-(1-этил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-88);

2-(((2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(1-пропил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-89);

N-(1-аллил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-90);

2-(((2-(метоксиметил)-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-91);

2-(((2-(дифторметил)-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-92);

2-((метил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-93);

2-((этил((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-94);

2-((метокси((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)амино)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-97);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-102);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)сульфинил)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-104);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)сульфонил)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-105);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карботиоамида (Соединение № 2-106);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карботиоамида (Соединение № 2-107);

6-(дифторметил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)никотинамида (Соединение № 2-108);

N-бензоил-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-109);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-*N*-(метилсульфонил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-110);

6-(дифторметил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-1-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)сульфинил)метил)никотинамида (Соединение № 2-111);

N-бензоил-6-(дифторметил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-((((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)никотинамида (Соединение № 2-112);

2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-113);

2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-пропил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-114);

N-(1-аллил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-115);

2-(((1,5-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-116);

2-(((1,5-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карботиоамида (Соединение № 2-117);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-118);

N-(1-этил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-119);

2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-пропил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-120);

N-(1-аллил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-121);

2-(((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-проп-2-ин-1-ил)-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-122);

2-(((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-

метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-123);

2-(((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-метокси)-*N*-(1-пропил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-124);

N-(1-аллил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-125);

2-(((5-(фторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-126);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-винил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-127);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-128);

2-(((5-метокси-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-129);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-130);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(метилтио)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-131);

N-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((1-метил-5-(метилсульфонил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-132);

2-(((5-(диметиламино)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-133);

2-(((5-циано-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-134);

2-(((5-хлор-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-

тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-135);

2-(((5-бром-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-136);

2-(((5-иод-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (Соединение № 2-137);

метил(1-(2-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)метил)-*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-6-(трифторметил)никотинамидо)этил)карбоната (Соединение № 4-1);

метил(1-(*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карботиоамидо)этил)карбоната (Соединение № 4-2);

метил(1-(*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотинамидо)этил)карбоната (Соединение № 4-3);

метил(1-(*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамидо)этил)карбоната (Соединение № 4-4);

этил(1-(*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамидо)этил)карбоната (Соединение № 4-8);

этил(1-(*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карботиоамидо)этил)карбоната (Соединение № 4-9);

этил(1-(4-метил-5-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метил)тио)метил)-6-(трифторметил)никотиноил)имино)-4,5-дигидро-1*H*-тетразол-1-ил)этил)карбоната

(Соединение № 4-10);

циклогексил(1-(*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамидо)этил)карбоната (Соединение № 4-11); и

изопропил(1-(*N*-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)-2-(((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)метокси)метил)-6-(трифторметил)никотинамидо)этил)карбоната (Соединение № 4-12).

【Пункт 5】

Гербицидная композиция, содержащая по меньшей мере один активный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из никотинамидного соединения по п. 1 и его агрохимически приемлемых солей; и агрохимически приемлемую добавку.

【Пункт 6】

Гербицидная композиция по п. 5, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит

от 0,1 % до 99,9 % по массе по меньшей мере одного активного ингредиента; и от 0,1 % до 99,9 % по массе добавки, и

указанная добавка представляет собой по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из поверхностно-активных веществ, твердых разбавителей и жидких разбавителей.

【Пункт 7】

Гербицидная композиция по п. 5, отличающаяся тем, что указанная композиция составлена в виде смачивающегося порошка, суспензии, эмульгируемого концентрата,

эмульсии, микроэмульсии, растворимого концентрата, диспергируемого концентрата, гранулы, порошка, концентрата суспензии, диспергируемой в воде гранулы, плавающей в воде гранулы или таблетки.

【Пункт 8】

Гербицидная композиция по п. 5, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит в качестве дополнительного активного агента по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов ацетил-КоА-карбоксилазы, ингибиторов ацетолактатсинтазы, ингибиторов сборки микротрубочек, гербицидов типа миметиков ауксинов, ингибиторов фотосинтетической фотосистемы II, ингибиторов EPSP-синтазы, ингибиторов глутаминсинтетазы, ингибиторов PDS, ингибиторов DOXP-синтазы, ингибиторов PPO, ингибиторов VLCFA, ингибиторов DHP, ингибиторов транспорта ауксинов, гербицидов конверсии электронов фотосистемы I, ингибиторов тканей микротрубочек, разобщающих гербицидов, ингибиторов HPPD, ингибиторов синтеза целлюлозы, ингибиторов тиоэстеразы жирных кислот, ингибиторов серинтреониновой протеинкиназы, ингибиторов соланезилдифосфатсинтазы, ингибиторов гомогентизатсоланезилтрансферазы, ингибиторов ликопенциклазы и других гербицидов.

【Пункт 9】

Способ борьбы с сорняками путем обработки гербицидной композицией по любому из пп. 5-8.

【Пункт 10】

Применение композиции для борьбы с сорняками и/или прополки, содержащей по меньшей мере один активный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из

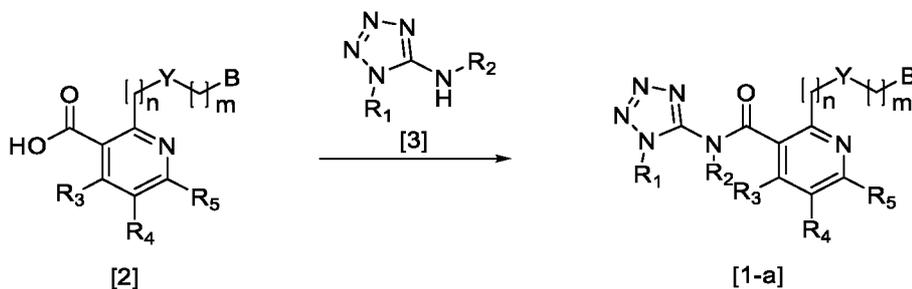
никотинамидного соединения по п. 1 и его агрохимически приемлемой соли; и агрохимически приемлемую добавку.

【Пункт 11】

Применение композиции для производства гербицидов, содержащей по меньшей мере один активный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из никотинамидного соединения по п. 1 и его агрохимически приемлемой соли; и агрохимически приемлемую добавку.

【Пункт 12】

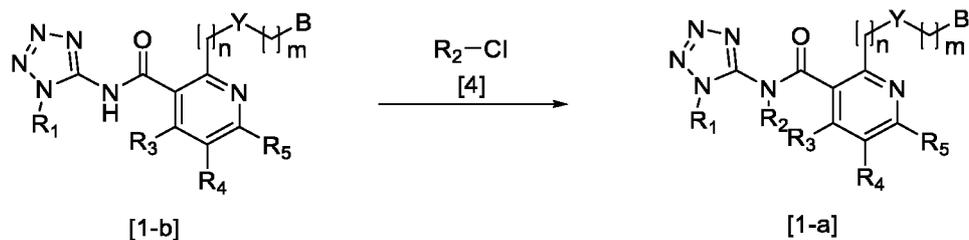
Способ получения никотинамидного соединения, представленного химической формулой 1-а ниже, включающий приведение во взаимодействие никотиновой кислоты, представленной химической формулой 2 ниже, с 5-амино-1*H*-тетразолом, представленным химической формулой 3 ниже.



(На данной схеме В, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, n и m определены в п. 1, соответственно.)

【Пункт 13】

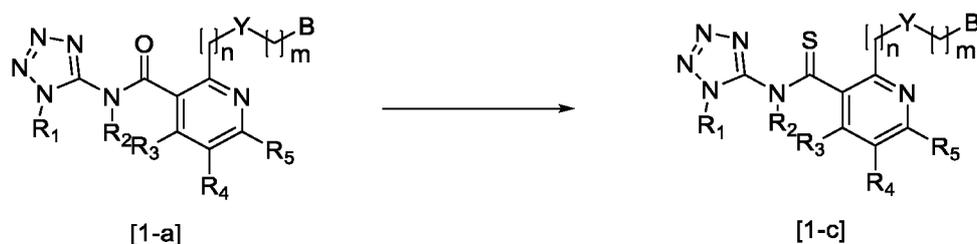
Способ получения никотинамидного соединения, представленного химической формулой 1-а ниже, включающий приведение во взаимодействие никотинамида, представленного химической формулой 1-b ниже, с соединением, представленным химической формулой 4 ниже.



(На данной схеме В, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, n и m определены в п. 1, соответственно.)

【Пункт 14】

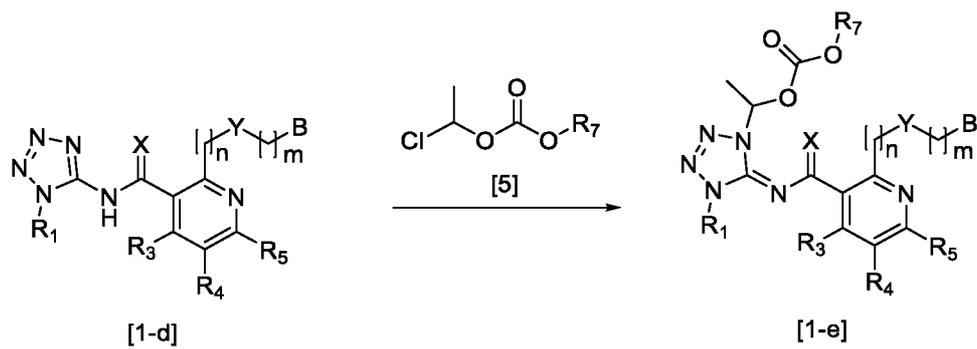
Способ получения никотинтиоамидного соединения, представленного химической формулой 1-с ниже, включающий тионирование никотинамида, представленного химической формулой 1-а ниже.



(На данной схеме В, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, n и m определены в п. 1, соответственно.)

【Пункт 15】

Способ получения никотинамидного соединения, представленного химической формулой 1-е ниже, включающий приведение во взаимодействие никотинамида, представленного химической формулой 1-d ниже, с соединением, представленным химической формулой 5 ниже.



(На данной схеме В, X, Y, R₁, R₃, R₄, R₅, R₇, n и m определены в п. 1, соответственно.)