

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292011 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.10.25

(51) Int. Cl. C07D 519/00 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A01N 43/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.01.27

(54) ПИРИДО[2,3-е]ОКСАЗИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ
СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

(31) 2001181.3

(72) Изобретатель:

(32) 2020.01.28

Джексон Виктория Элизабет, Джордан
Линда, Бургин Райан Нил (BE)

(33) GB

(86) PCT/EP2021/051814

(74) Представитель:

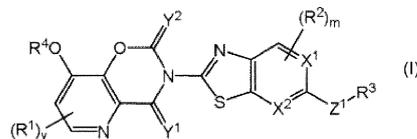
(87) WO 2021/151919 2021.08.05

Кузнецова С.А. (RU)

(71) Заявитель:

ГЛОБАХЕМ НВ (BE)

(57) Изобретение относится к производным пиколиновой кислоты, которые являются пригодными в лечении грибковых заболеваний, в частности грибковых заболеваний сельскохозяйственных растений.



202292011

A1

A1

202292011

P102007375EB

ПИРИДО[2,3-Е]ОКСАЗИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Настоящее изобретение относится к производным пиколиновой кислоты, которые являются пригодными в лечении грибкового заболевания.

Учитывая повсеместное увеличение потребности в пище, существует потребность на международном уровне в новых средствах обработки для снижения потерь урожая продовольственных культур, причиняемых заболеваниями, насекомыми и сорняками. В мире более 40% урожая становится утерянным перед сбором и 10% после сбора. Фактически потери возросли с середины 1990-х годов.

Новой угрозой, которая вносит свой вклад в данную ситуацию, является появление организмов, обладающих устойчивостью к химическим препаратам, например, устойчивых к глифосату сорняков в США и устойчивых к стробилурину штаммов видов грибка, относящихся к септориям.

Последние исследования также свидетельствуют о том, что географическое распространение многих вредителей и заболеваний сельскохозяйственных культур расширяется, вероятно, в результате глобального потепления.

Целью определенных вариантов осуществления настоящего изобретения является обеспечение пестицидов (например, фунгицидов), которые характеризуются либо неизбирательной активностью, т. е. активностью широкого спектра, либо которые являются избирательно активными в отношении конкретных целевых организмов.

Целью определенных вариантов осуществления настоящего изобретения является обеспечение соединений, которые после применения являются менее устойчивыми в окружающей среде, чем соединения, известные из уровня техники. В качестве альтернативы или дополнения, соединения по настоящему изобретению могут быть в меньшей степени подвержены биоаккумуляции после попадания в пищевую цепь, чем соединения, известные из уровня техники.

Другой целью некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения является обеспечение соединений, которые являются менее вредными для людей, чем соединения, известные из уровня техники. В качестве альтернативы или дополнения, соединения по настоящему изобретению могут быть менее вредными, чем соединения, известные из уровня техники, в отношении одной или более групп из следующих: амфибий, рыб, млекопитающих (в том числе одомашненных животных, таких как собаки, кошки, коровы, овцы, свиньи, козы и т. д.), рептилий, птиц и полезных беспозвоночных (например, пчел и прочих насекомых или червей), полезных нематод, полезных грибов и азотфиксирующих бактерий.

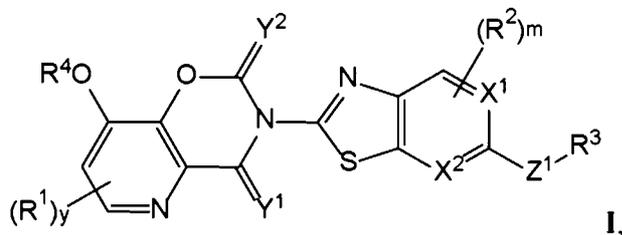
Соединения по настоящему изобретению могут быть столь же активными как соединения, известные из уровня техники, или более активными, чем таковые. Они могут характеризоваться активностью в отношении организмов, у которых выработалась устойчивость к соединениям, известным из уровня техники. Однако настоящее изобретение может также относиться к соединениям, которые характеризуются более низким или сходным уровнем активности по сравнению с таковым у соединений, известных из уровня техники. Такие соединения со сниженной активностью продолжают оставаться эффективными в качестве фунгицидов, но могут обладать другими преимуществами по сравнению с существующими соединениями, такими как, например, сниженное негативное воздействие на окружающую среду.

Соединения по настоящему изобретению могут быть более селективными, чем соединения, известные из уровня техники, т. е. они могут характеризоваться лучшей, сходной или даже немного более низкой активностью, чем соединения, известные из уровня техники, в отношении целевых видов, однако характеризоваться в значительной степени более низкой активностью в отношении нецелевых видов (например, сельскохозяйственных культур, подлежащих защите).

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения предусматривают соединения, которые обеспечивают достижение одной или более из вышеперечисленных целей. Соединения могут быть активными сами по себе или могут метаболизироваться или вступать в реакцию в водной среде с получением активного соединения.

Сущность изобретения

В первом аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы I или его агрономически приемлемые соль или N-оксид,



где каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из атома углерода и атома азота;

Y^1 независимо выбран из O и S;

$=Y^2$ независимо выбран из =O и =S;

Z^1 отсутствует или независимо выбран из C(O)O, OC(O), O, S, S(O), S(O)₂, C(O)NR⁵, NR⁵C(O), S(O)₂NR⁵, NR⁵S(O)₂, S(O)NR⁵, NR⁵S(O), CR⁶R⁷, C(O), C(S), C=NOR⁸, C₁-C₃алкилена и NR⁵;

каждое из R¹ и R¹² независимо в каждом случае выбрано из C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₃-C₆циклоалкила, галогена, нитро, OR⁹, SR¹⁰, OS(O)₂R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, C(O)OR¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)(NR¹⁰)R¹⁰, S(O)R¹⁰, циано, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила и NR¹⁰R¹¹;

R² независимо в каждом случае выбран из C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₃-C₆циклоалкила, галогена, нитро, OR⁹, SR¹⁰, OS(O)₂R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, C(O)OR¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)(NR¹⁰)R¹⁰, S(O)R¹⁰, циано, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, NR¹⁰R¹¹ и фенила, необязательно замещенного с помощью 1–5 групп R¹²;

R³ независимо в каждом случае выбран из C₃-C₈алкила и C₀-C₃алкилен-R^{3a}, где R^{3a} независимо в каждом случае выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклоалкила и C₃-C₈циклоалкила; указанная гетероциклоалкильная или циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической; указанная гетероарильная или фенильная группа является необязательно замещенной с помощью 1–5 групп R¹², или указанная гетероциклоалкильная или циклоалкильная группа является необязательно замещенной

с помощью 1–4 групп R^{13} ; указанная гетероциклоалкильная или циклоалкильная группа является необязательно сочлененной с фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, указанная гетероарильная или фенильная группа необязательно замещена с помощью 1–4 групп R^{12} ;

R^4 независимо в каждом случае выбран из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_1 - C_6 галогеналкила;

каждое из R^5 и R^{10} независимо в каждом случае выбрано из H, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила и бензила;

или где две группы R^{10} присоединены к одному и тому же атому азота, при этом указанные группы R^{10} вместе с указанным атомом азота образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^6 независимо в каждом случае выбран из H, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила;

R^7 независимо в каждом случае выбран из H, галогена и OR^8 ;

каждый R^8 независимо в каждом случае выбран из H, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_3 алкилен- R^{8a} ; где R^{8a} независимо в каждом случае выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила;

R^9 независимо в каждом случае выбран из H, C_1 - C_6 алкила, C_0 - C_3 алкилен- C_3 - C_6 циклоалкила, $C(O)$ - C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила;

R^{11} независимо в каждом случае выбран из H, C_1 - C_6 алкила, $C(O)$ - C_1 - C_6 алкила и $S(O)_2$ - C_1 - C_6 алкила;

или где группа R^{10} и группа R^{11} присоединены к одному и тому же атому азота, при этом указанные группы R^{10} и R^{11} вместе с указанным атомом азота образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^{13} независимо в каждом случае выбрана из =O, =S, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, нитро, OR^9 , SR^{10} , $OS(O)_2R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)(NR^{10})R^{10}$, $S(O)R^{10}$, циано, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила и $NR^{10}R^{11}$;

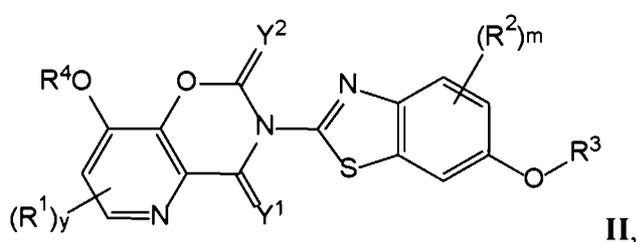
у независимо представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

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

где любые вышеуказанные алкил, алкилен, алкенил, циклоалкил, гетероциклоалкил (в том числе случай, в котором две группы R^{10} или группа R^{10} и группа R^{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо), алкинил, C(O)алкил, S(O)₂алкил и бензил являются необязательно замещенными, если это возможно с химической точки зрения, 1–4 заместителями, каждый из которых является независимо выбранным в каждом случае из группы, состоящей из =O; =NR^a, =NOR^a, C₁-C₄алкила, галогена, нитро, циано, C₁-C₄галогеналкила, C₂-C₄алкенила, C₂-C₄алкинила, NR^aR^b, S(O)₂R^a, S(O)R^a, S(O)(NR^a)R^a, S(O)₂NR^aR^a, CO₂R^a, C(O)R^a, CONR^aR^a, OR^a и SR^a;

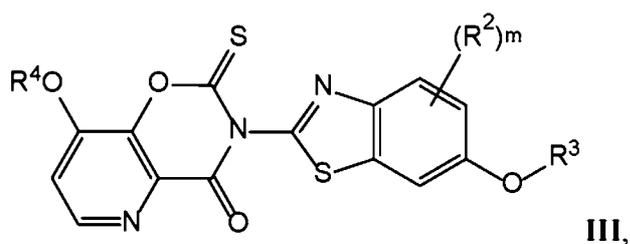
где R^a независимо выбран из H и C₁-C₄алкила; и R^b независимо представляет собой H, C₁-C₄алкил, C(O)-C₁-C₄алкил, S(O)₂-C₁-C₄алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы II,



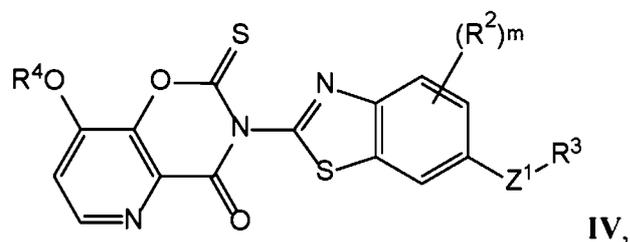
где Y¹, Y², R¹, R², R³, R⁴, m и y описаны выше для формулы I.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы III,



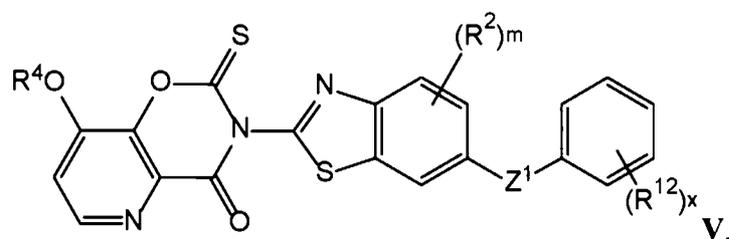
где R², R³, R⁴ и m описаны выше для формулы I.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы IV,



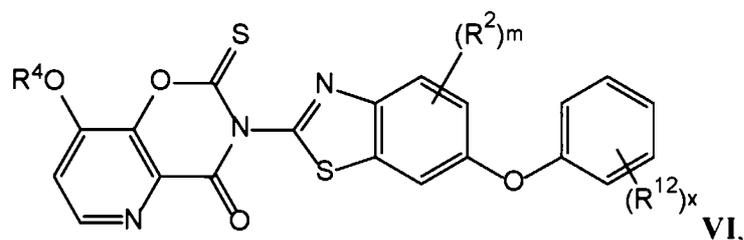
где Z^1 , R^2 , R^3 , R^4 и m описаны выше для формулы I.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы V,



где Z^1 , R^2 , R^4 , R^{12} и m описаны выше для формулы I; и x представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы VI,



где R^2 , R^4 , R^{12} и m описаны выше для формулы I; и x представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

Следующие варианты осуществления распространяются на соединения в соответствии с любой из формул (I)–(VI). Такие варианты осуществления являются независимыми и взаимозаменяемыми. Любой вариант осуществления может быть объединен с любым

другим вариантом осуществления, где это допустимо с химической точки зрения. Другими словами, любые признаки, описанные в следующих вариантах осуществления, могут быть объединены (где это допустимо с химической точки зрения) с признаками, описанными в одном или более других вариантах осуществления. В частности, в случае, когда в данном описании соединение представлено в качестве примера или иллюстрации, любые два или более перечисленных ниже вариантов осуществления, выраженные на любом уровне обобщения, которые при этом охватывают такое соединение, могут быть объединены для обеспечения дополнительного варианта осуществления, который составляет часть данного описания.

R^1 в каждом случае может быть независимо выбран из C_1 - C_4 алкила, галогена и OR^9 .

R^4 может быть независимо выбран из C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_1 - C_6 галогеналкила. R^4 может быть независимо выбран из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила. R^4 может представлять собой метил или этил. R^4 может представлять собой метил.

u может равняться 0.

Y^1 может представлять собой S. Y^1 может представлять собой O.

$=Y^2$ может представлять собой S. $=Y^2$ может представлять собой O.

Каждый из X^1 и X^2 может представлять собой атом углерода. По меньшей мере один из X^1 и X^2 может представлять собой атом азота. Один из X^1 и X^2 может представлять собой атом азота. X^2 может представлять собой атом азота. X^2 может представлять собой атом азота, и X^1 может представлять собой атом углерода. X^1 может представлять собой атом углерода, и X^2 независимо выбран из атома углерода и атома азота.

m может равняться 0. m может равняться 1.

Каждое из R^1 , R^2 и R^{12} в каждом случае может быть независимо выбрано из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, нитро, OR^9 , SR^{10} , $OS(O)_2R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)(NR^{10})R^{10}$, $S(O)R^{10}$, циано, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила и $NR^{10}R^{11}$. R^2 в каждом случае может быть независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_6 циклоалкила,

галогена, нитро, OR^9 , SR^{10} , $OS(O)_2R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)(NR^{10})R^{10}$, $S(O)R^{10}$, циано, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила и $NR^{10}R^{11}$.

R^2 в каждом случае может быть независимо выбран из циано, нитро, C_1 - C_4 алкила, галогена, $O-R^9$ и фенила, необязательно замещенного с помощью 1–5 групп R^{12} . R^2 в каждом случае может быть независимо выбран из циано, нитро, C_1 - C_4 алкила, галогена и $O-R^9$.

R^2 в каждом случае независимо может представлять собой фенил, необязательно замещенный с помощью 1–5 групп R^{12} .

R^2 может представлять собой фенил, замещенный одной R^{12} . R^2 может представлять собой фенил, замещенный с помощью R^{12} , где R^{12} представляет собой галоген.

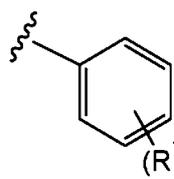
R^2 может представлять собой незамещенный фенил.

Z^1 может отсутствовать или может быть независимо выбран из $C(O)O$, $OC(O)$, O , S , $S(O)$, $S(O)_2$, C_1 - C_3 алкилена и $N(C_1$ - C_4 алкил). Z^1 может отсутствовать или может быть независимо выбран из $C(O)O$, $OC(O)$, O , S , C_1 - C_3 алкилена и $N(C_1$ - C_4 алкил). Z^1 может быть независимо выбран из C_1 - C_3 алкилена, S , $N(C_1$ - C_4 алкил) и O . Z^1 может быть независимо выбран из C_1 алкилена, S , $N(C_1$ - C_4 алкил) и O . Z^1 может быть независимо выбран из S , $N(C_1$ - C_4 алкил) и O . Z^1 может быть независимо выбран из C_1 алкилена, S и O . Z^1 может отсутствовать или может быть независимо выбран из C_1 - C_3 алкилена и O . Z^1 может отсутствовать или он может представлять собой O . Z^1 может представлять собой O . Z^1 может представлять собой группу, выбранную из S и O . Z^1 может отсутствовать. Z^1 может представлять собой $C(O)O$. Z^1 может представлять собой S . Z^1 может представлять собой C_1 - C_3 алкилен. Z^1 может представлять собой C_1 алкилен. Z^1 может представлять собой $N(C_1$ - C_4 алкил), например N - Me . В качестве иллюстративного варианта, C_1 алкиленовые группы, которыми может являться Z_1 , включают CH_2 , $CH(OH)$, $C(NHOR^a)$ и $C(O)$.

R^3 может представлять собой CH_2R^{3a} . В качестве альтернативы, R^3 может представлять собой R^{3a} .

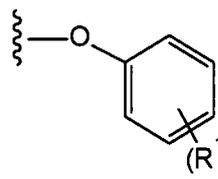
R^{3a} может представлять собой необязательно замещенный фенил, например незамещенный фенил. R^3 может представлять собой необязательно замещенный фенил, например незамещенный фенил.

R^3 может характеризоваться структурой:



, где x представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

Z^1-R^3 может характеризоваться структурой:



, где x представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

x может равняться по меньшей мере 1. x может равняться 0. x может равняться 1. x может равняться 2 или 3.

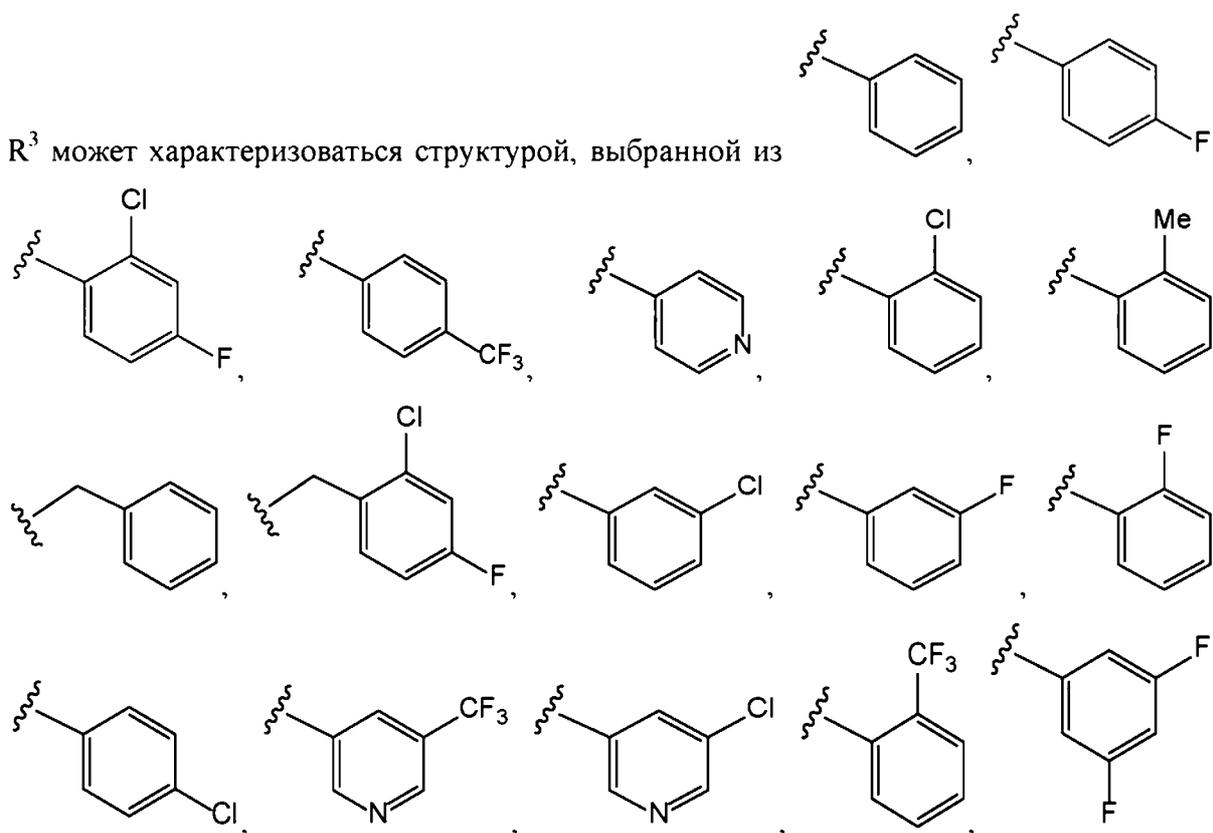
R^{12} в каждом случае может быть независимо выбрана из циано, нитро, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галогеналкила, галогена и $S-R^{10}$, $O-R^9$. R^{12} в каждом случае может быть независимо выбрана из циано, нитро, C_1 - C_4 алкила, галогена и $S-R^{10}$, $O-R^9$. R^{12} в каждом случае может быть независимо выбрана из C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галогеналкила и галогена. R^{12} в одном случае может находиться в пара-положении относительно Z^1 . R^{12} может представлять собой галоген, например хлор. R^{12} в одном случае может находиться в орто-положении относительно Z^1 . R^{12} в одном случае может находиться в мета-положении относительно Z^1 .

R^9 в каждом случае может быть независимо выбран из H, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, $C(O)$ - C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила. R^9 в каждом случае может быть независимо выбран из C_1 - C_6 алкила и C_0 - C_3 алкилен- C_3 - C_6 циклоалкила. R^3 может представлять собой необязательно замещенный гетероарил, например необязательно замещенный 6-членный гетероарил. R^3 может представлять собой необязательно замещенный пиридин. R^3 может быть независимо выбран из необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного пиридина.

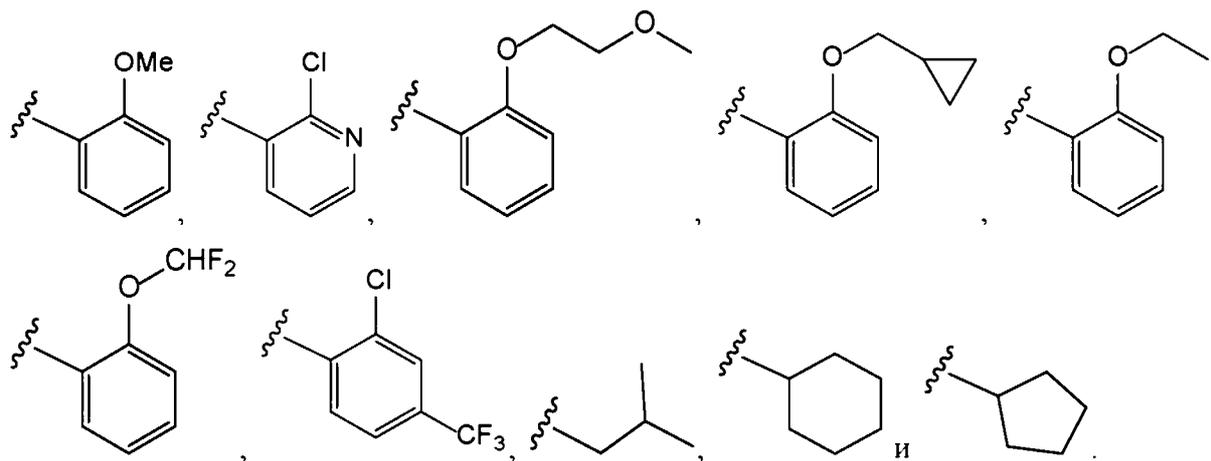
R^3 может быть необязательно замещен 5-, 6-, 7- или 8-членным гетероциклоалкилом. R^3 может быть необязательно замещен 6-членным гетероциклоалкилом, например, пиперидином или пиперазином.

R^3 может быть выбран из C_3 - C_8 алкила и C_0 - C_3 алкилен- R^{3a} , где R^{3a} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил. R^3 может представлять собой C_3 - C_8 алкил. R^3 может представлять собой C_3 - C_6 алкил. R^3 может представлять собой C_5 - C_8 алкил. R^3 может представлять собой C_4 алкил. R^3 может быть выбран из бутила, изобутила, вторбутила и третбутила. R^3 может быть выбран из изобутила и вторбутила. R^3 может представлять собой изобутил. R^3 может представлять собой C_0 - C_3 алкилен- R^{3a} , где R^{3a} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил. R^3 может представлять собой C_1 - C_3 алкилен- R^{3a} , где R^{3a} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил. R^3 может представлять собой CH_2 - R^{3a} , где R^{3a} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил. R^3 может представлять собой C_3 - C_8 циклоалкил. Указанные группы R^3 могут быть незамещенными. Указанные группы R_3 могут быть замещены с помощью 1–4 групп, выбранных из F и C_1 - C_2 алкила.

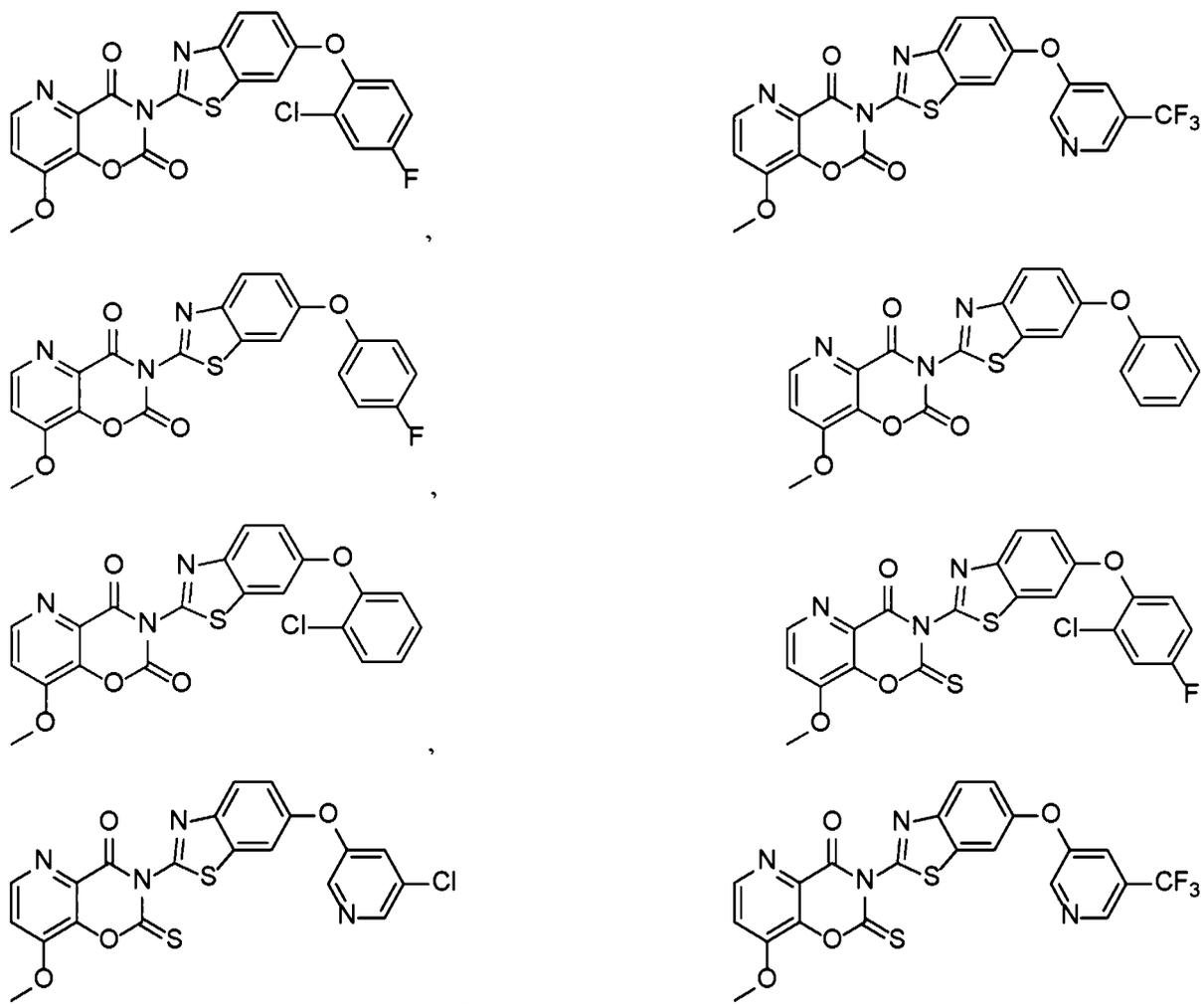
R^3 может характеризоваться структурой, выбранной из

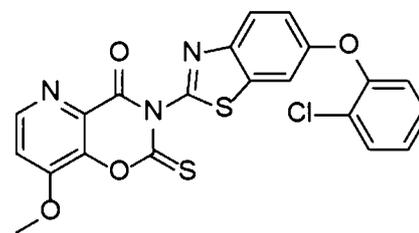
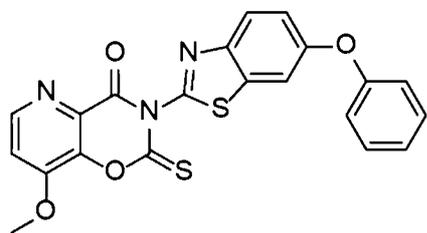
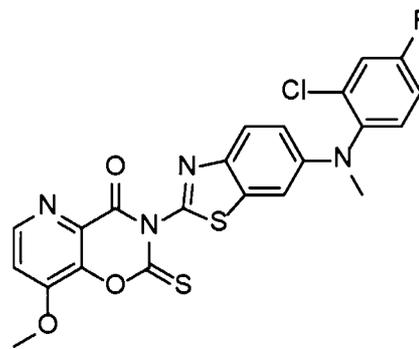
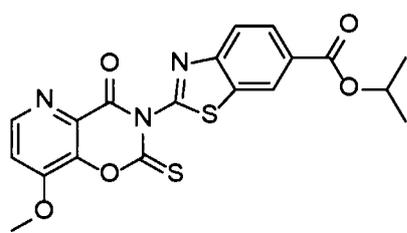
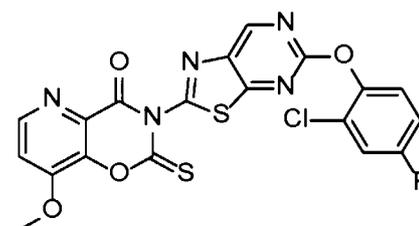
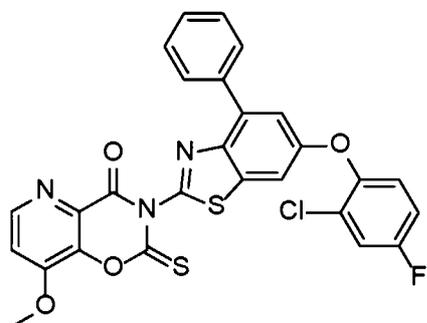
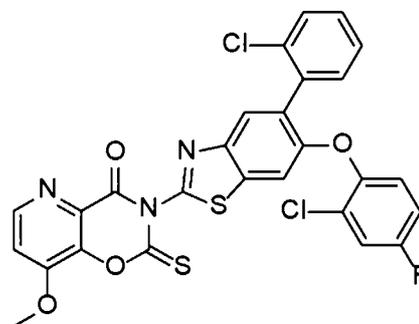
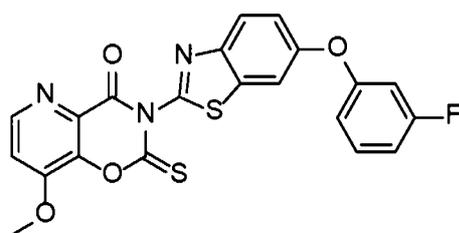
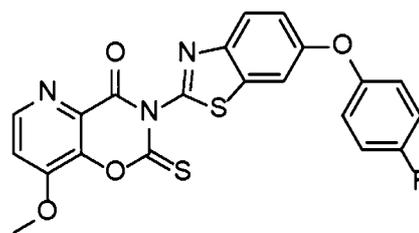
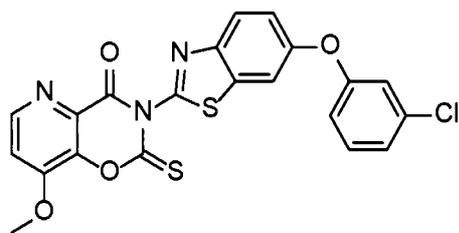


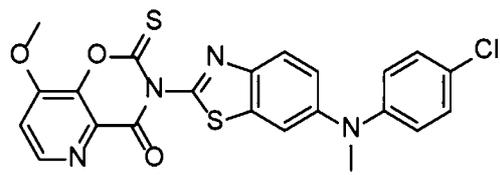
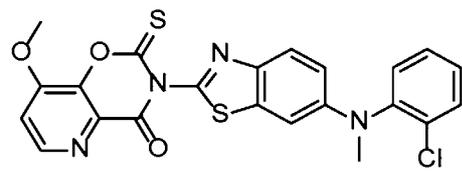
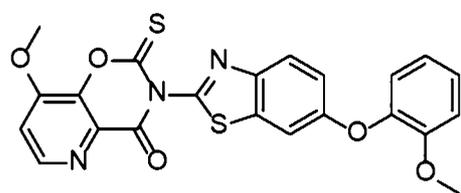
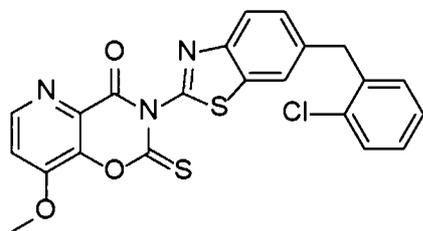
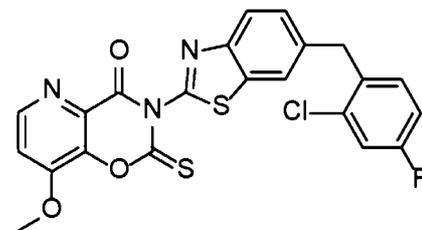
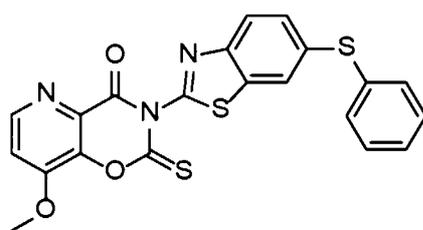
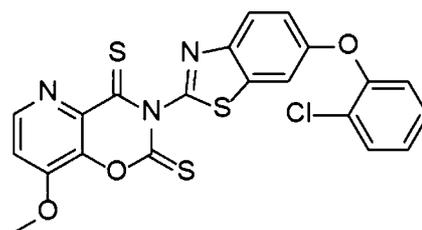
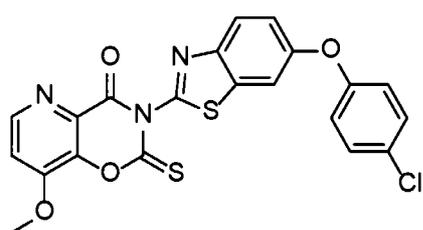
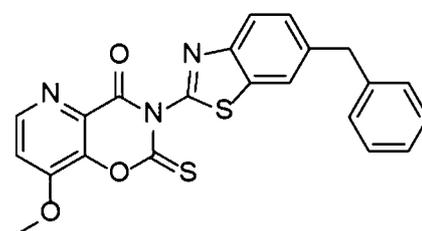
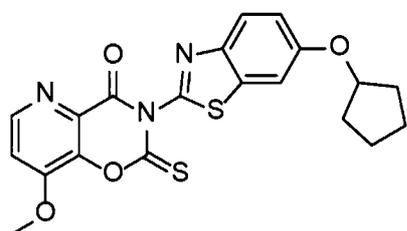
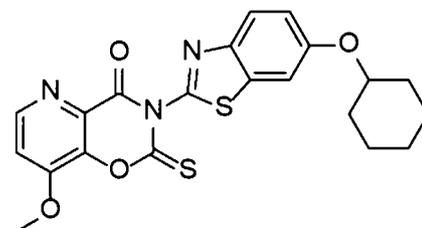
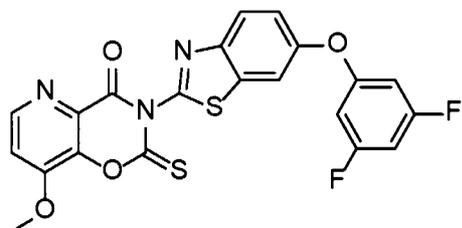
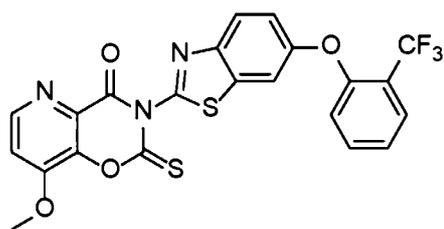
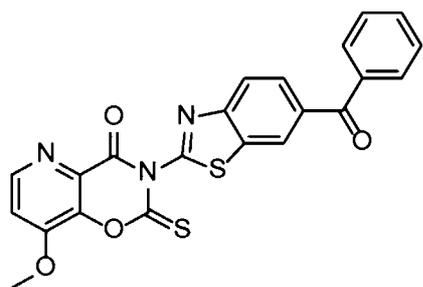
11

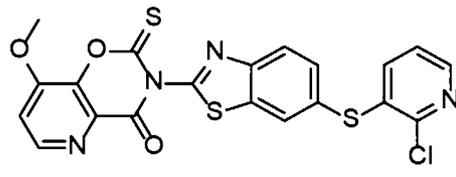
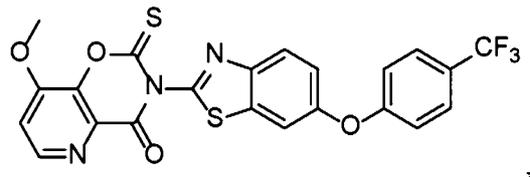
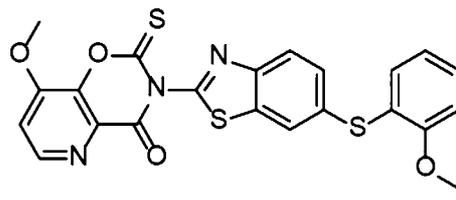
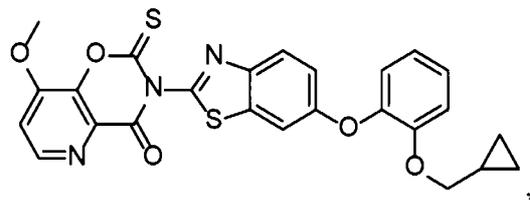
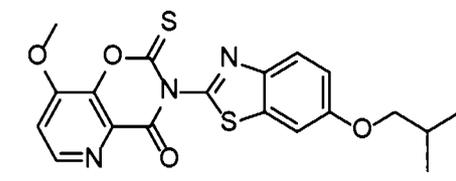
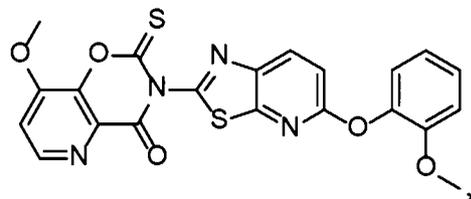
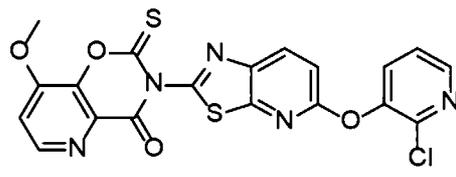
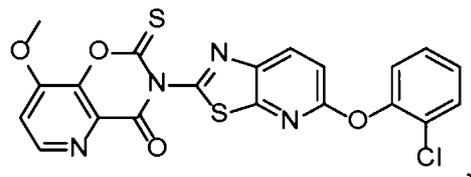
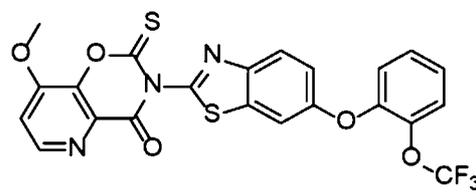
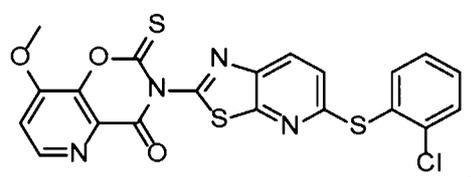
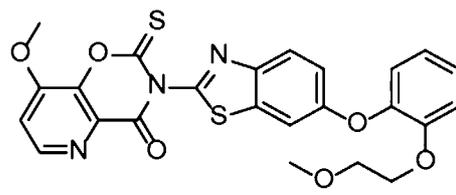
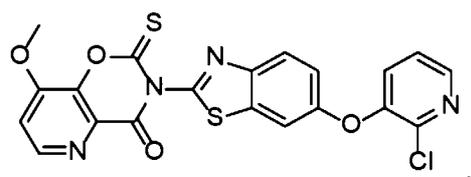
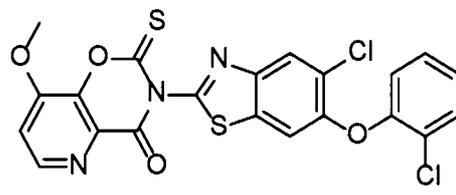
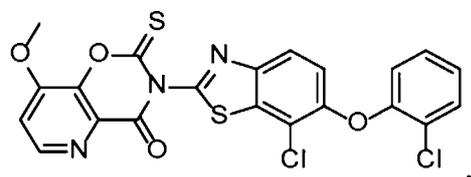
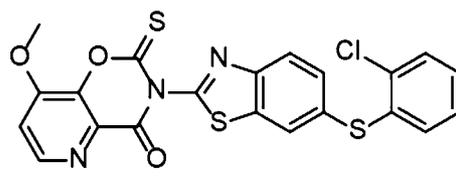
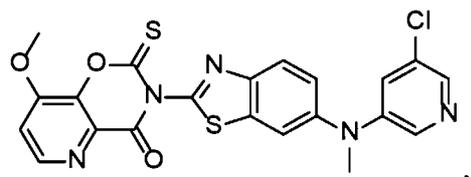


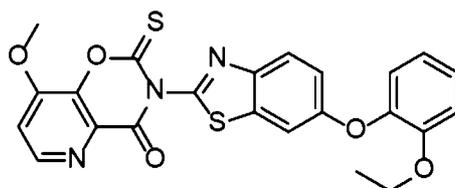
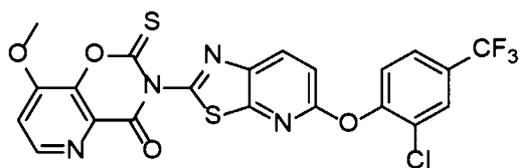
Соединение формулы (I) может быть выбрано из



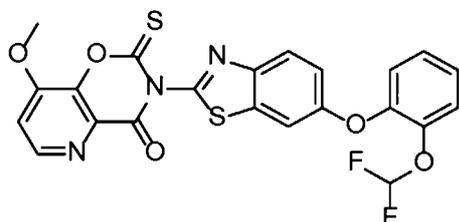






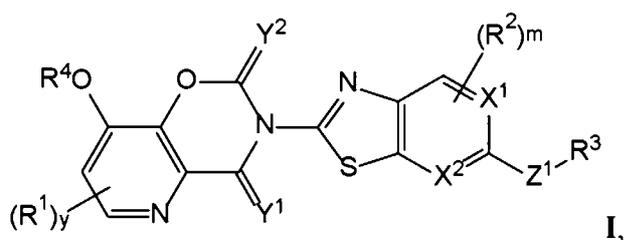


и



Настоящее изобретение дополнительно определено следующими пронумерованными пунктами.

1. Соединение формулы I или его агрономически приемлемые соль или N-оксид,



I,

где каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из атома углерода и атома азота;

Y^1 независимо выбран из O и S;

$=Y^2$ независимо выбран из =O и =S;

Z^1 отсутствует или независимо выбран из C(O)O, OC(O), O, S, S(O), S(O)₂, C(O)NR⁵, NR⁵C(O), S(O)₂NR⁵, NR⁵S(O)₂, S(O)NR⁵, NR⁵S(O), CR⁶R⁷, C(O), C(S), C=NOR⁸, C₁-C₃алкилена и NR⁵;

каждое из R^1 , R^2 и R^{12} независимо в каждом случае выбрано из C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₃-C₆циклоалкила, галогена, нитро, OR⁹, SR¹⁰, OS(O)₂R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, C(O)OR¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)(NR¹⁰)R¹⁰, S(O)R¹⁰, циано, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила и NR¹⁰R¹¹;

R^3 независимо в каждом случае выбран из C₃-C₈алкила и C₀-C₃алкилен-R^{3a}, где R^{3a} независимо в каждом случае выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, 5-, 6-, 7-

или 8-членного гетероциклоалкила и C₃-C₈циклоалкила; указанная гетероциклоалкильная или циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической; указанная гетероарильная или фенильная группа является необязательно замещенной с помощью 1–5 групп R¹², или указанная гетероциклоалкильная или циклоалкильная группа является необязательно замещенной с помощью 1–4 групп R¹³; указанная гетероциклоалкильная или циклоалкильная группа является необязательно сочлененной с фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, указанная гетероарильная или фенильная группа необязательно замещена с помощью 1–4 групп R¹²;

R⁴ независимо в каждом случае выбран из C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила и C₁-C₆галогеналкила;

каждое из R⁵ и R¹⁰ независимо в каждом случае выбрано из H, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкила и бензила;

или где две группы R¹⁰ присоединены к одному и тому же атому азота, при этом указанные группы R¹⁰ вместе с указанным атомом азота образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R⁶ независимо в каждом случае выбран из H, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила;

R⁷ независимо в каждом случае выбран из H, галогена и OR⁸;

каждый R⁸ независимо в каждом случае выбран из H, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкила и C₁-C₃алкилен-R^{8a}; где R^{8a} независимо в каждом случае выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила;

R⁹ независимо в каждом случае выбран из H, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, C(O)-C₁-C₆алкила и C₁-C₆галогеналкила;

R¹¹ независимо в каждом случае выбран из H, C₁-C₆алкила, C(O)-C₁-C₆алкила и S(O)₂-C₁-C₆алкила;

или где группа R^{10} и группа R^{11} присоединены к одному и тому же атому азота, при этом указанные группы R^{10} и R^{11} вместе с указанным атомом азота образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^{13} независимо в каждом случае выбрана из $=O$, $=S$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, нитро, OR^9 , SR^{10} , $OS(O)_2R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)(NR^{10})R^{10}$, $S(O)R^{10}$, циано, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила и $NR^{10}R^{11}$;

u независимо представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2; m независимо представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3; и

где любые вышеуказанные алкил, алкилен, алкенил, циклоалкил, гетероциклоалкил (в том числе случай, в котором две группы R^{10} или группа R^{10} и группа R^{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо), алкинил, $C(O)$ алкил, $S(O)_2$ алкил и бензил являются необязательно замещенными, если это возможно с химической точки зрения, 1–4 заместителями, каждый из которых является независимо выбранным в каждом случае из группы, состоящей из $=O$, $=NR^a$, $=NOR^a$, C_1 - C_4 алкила, галогена, нитро, циано, C_1 - C_4 галогеналкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, NR^aR^b , $S(O)_2R^a$, $S(O)R^a$, $S(O)(NR^a)R^a$, $S(O)_2NR^aR^a$, CO_2R^a , $C(O)R^a$, $CONR^aR^a$, OR^a и SR^a ;

где R^a независимо выбран из H и C_1 - C_4 алкила; и R^b независимо представляет собой H , C_1 - C_4 алкил, $C(O)$ - C_1 - C_4 алкил, $S(O)_2$ - C_1 - C_4 алкил.

2. Соединение по пункту 1, где R^4 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила.
3. Соединение по пункту 1 или пункту 2, где u равняется 0.
4. Соединение по любому из пунктов 1–3, где Y^1 представляет собой O .
5. Соединение по любому из пунктов 1–4, где $=Y^2$ представляет собой $=S$.
6. Соединение по любому из пунктов 1–5, где X^1 представляет собой атом углерода.
7. Соединение по пункту 6, где X^2 представляет собой атом углерода.
8. Соединение по пункту 6, где X^2 представляет собой атом азота.

9. Соединение по любому из пунктов 1–8, где Z^1 в каждом случае независимо выбран из O, S, C₁алкилена и NR⁵, где R⁵ представляет собой C₁–C₃алкил.

10. Соединение по пункту 9, где Z^1 представляет собой O.

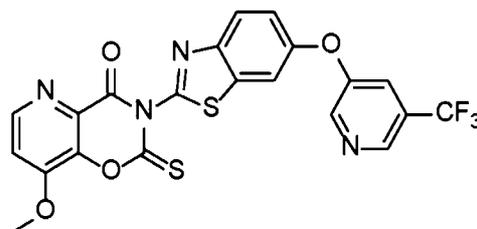
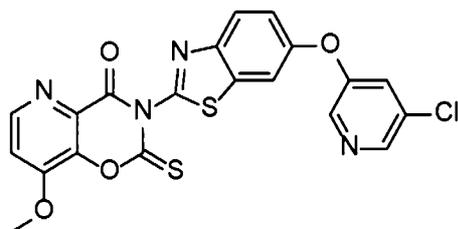
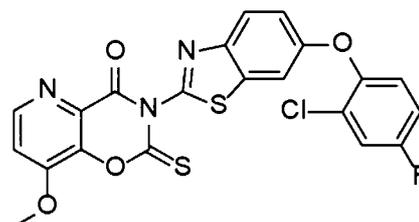
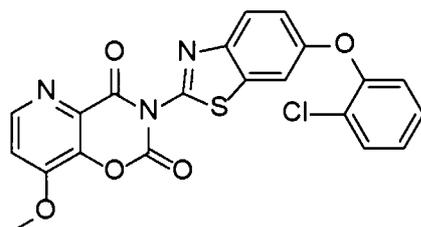
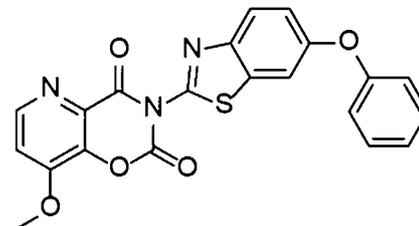
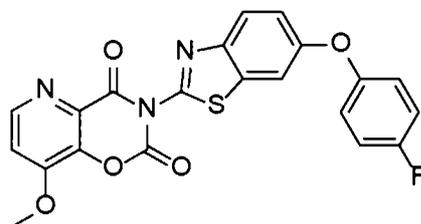
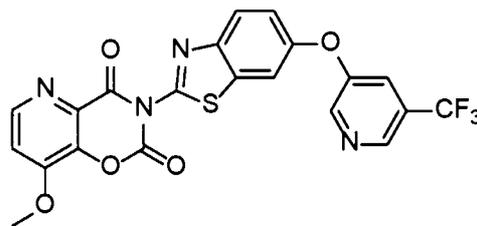
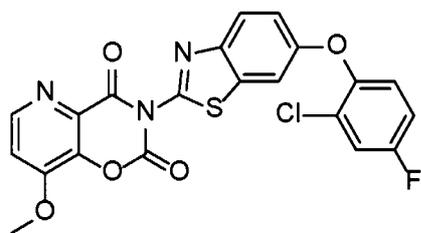
11. Соединение по любому из пунктов 1–10, где R³ представляет собой R^{3a}.

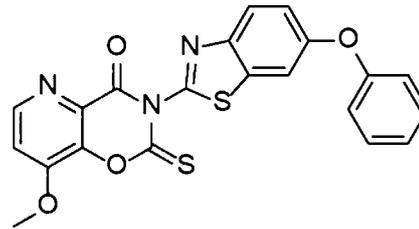
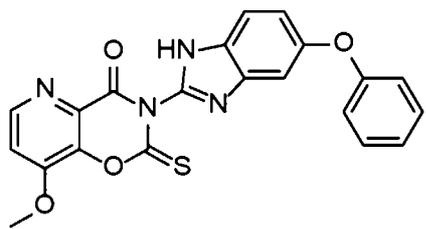
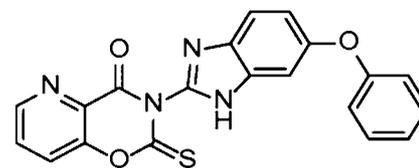
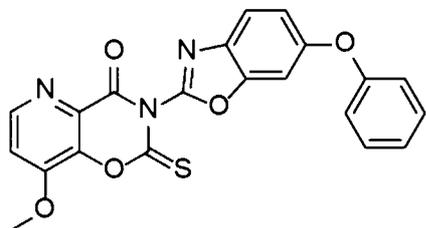
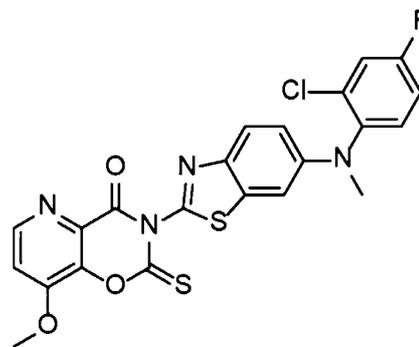
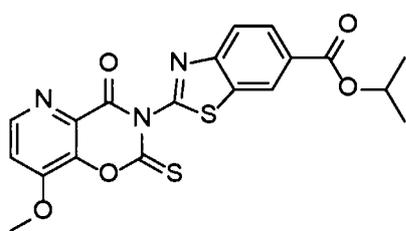
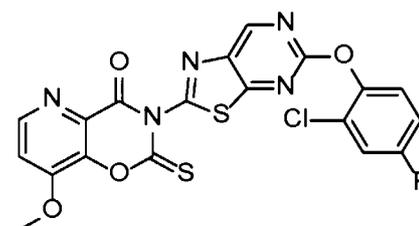
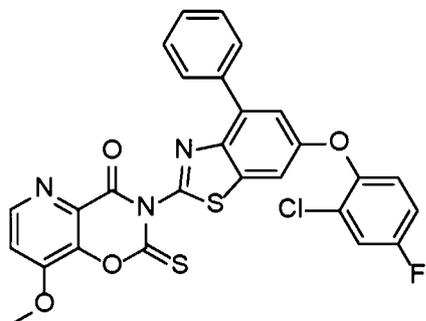
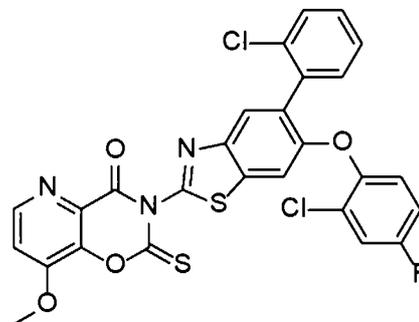
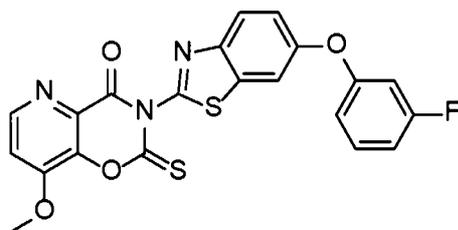
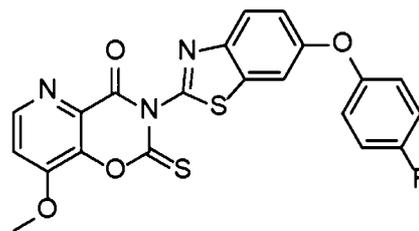
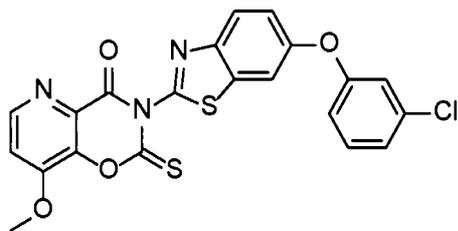
12. Соединение по любому из пунктов 1–11, где R^{3a} представляет собой необязательно замещенный фенил.

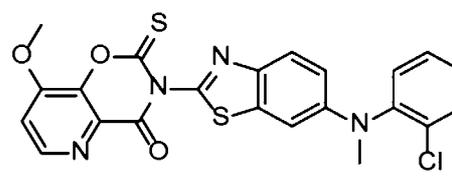
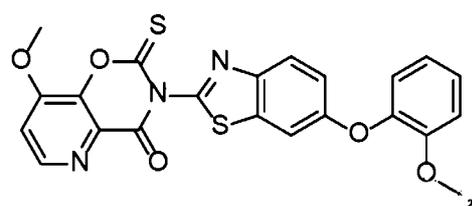
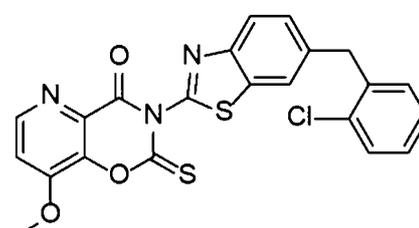
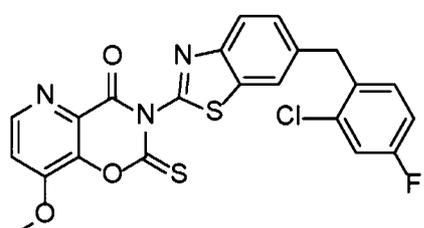
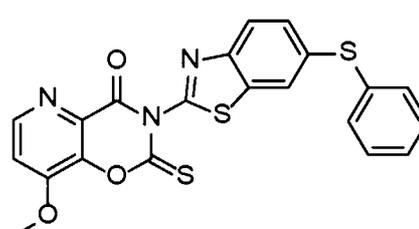
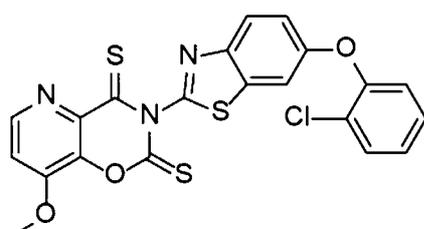
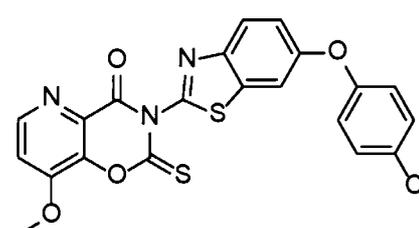
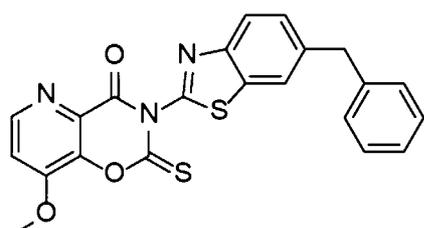
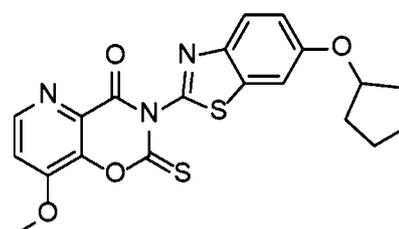
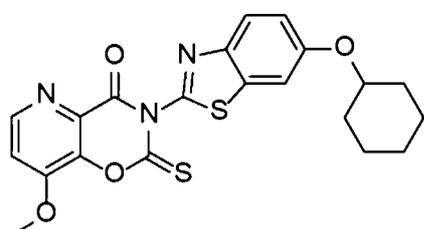
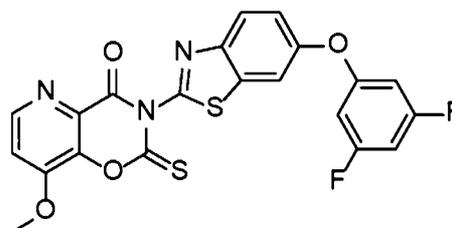
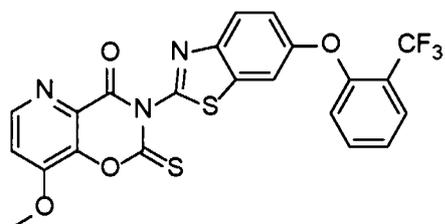
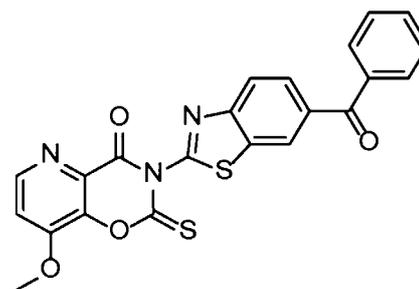
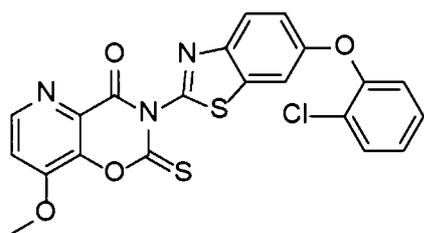
13. Соединение по любому из пунктов 1–10, где R³ представляет собой C₃–C₈алкил.

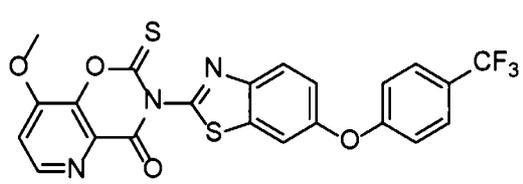
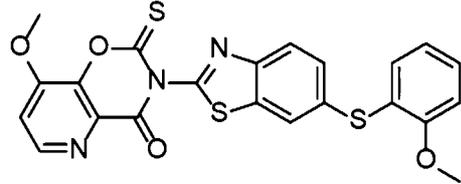
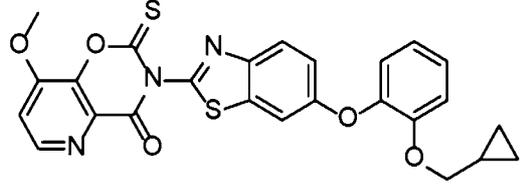
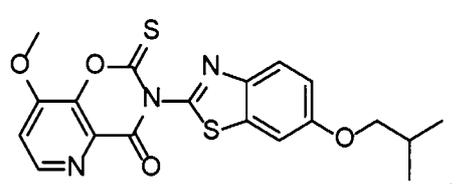
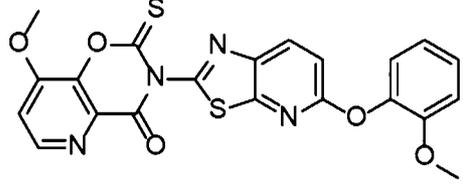
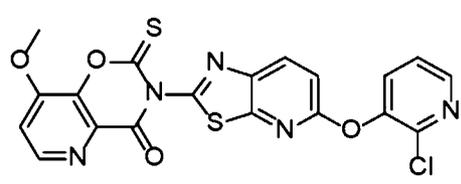
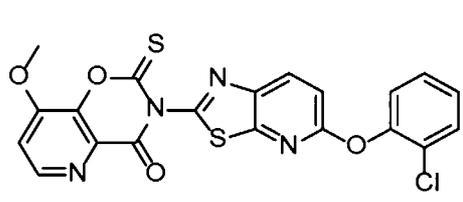
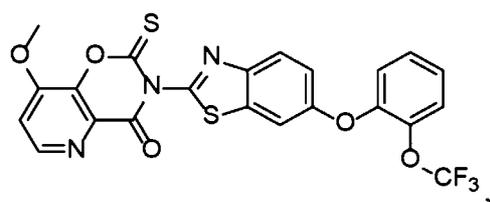
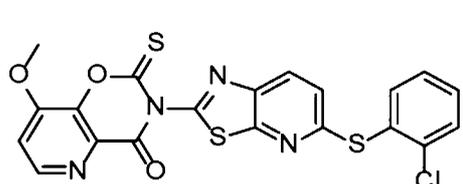
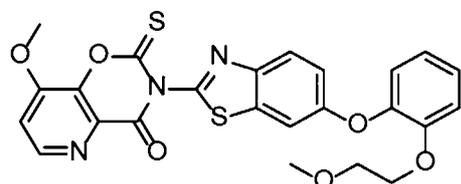
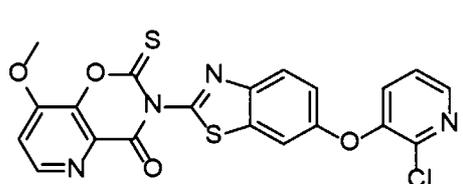
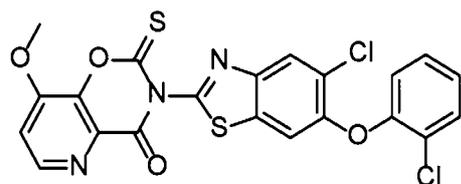
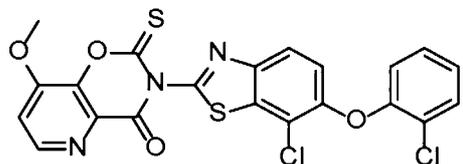
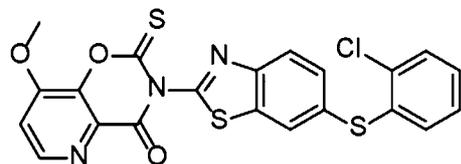
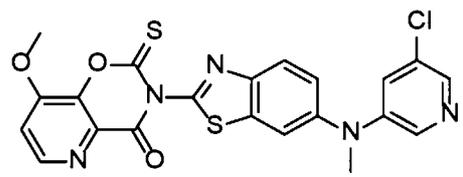
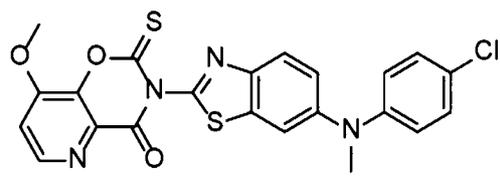
14. Соединение по любому из пунктов 1–13, где m равняется 0.

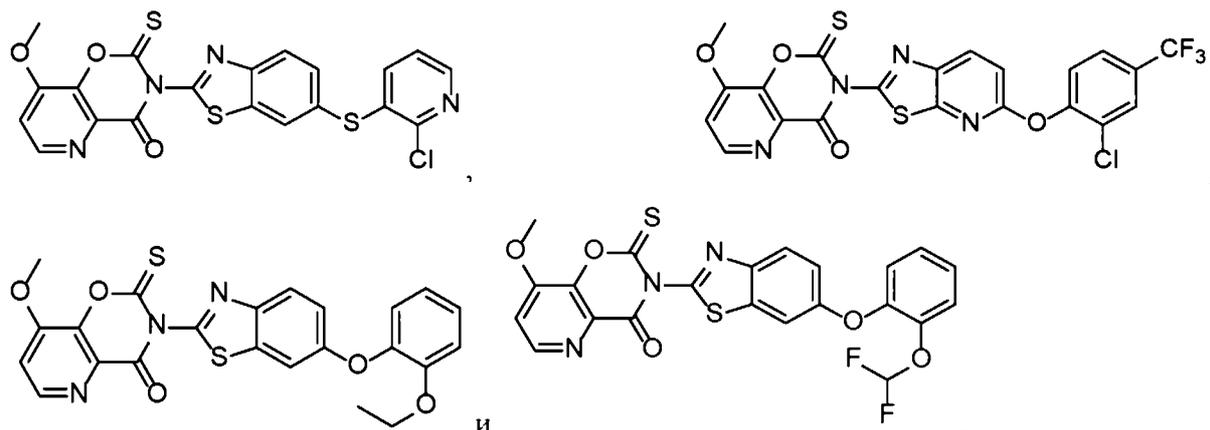
15. Соединение по пункту 1, где соединение формулы (I) выбрано из











16. Способ контроля грибковых заболеваний, при этом способ предусматривает применение агрономически эффективного и по сути нефитотоксичного количества соединения по любому из пунктов 1–15 в отношении семян растений, самих растений или в отношении участка, на котором, как предполагается, эти растения будут произрастать.

17. Применение соединения по любому из пунктов 1–15 для контроля грибковых заболеваний растений.

18. Фунгицидная композиция, содержащая эффективное и нефитотоксичное количество активного соединения по любому из пунктов 1–15.

Подробное описание изобретения

Термин C_m-C_n означает группу с числом атомов углерода от m до n .

Термин «алкил» означает линейную или разветвленную насыщенную одновалентную углеводородную цепь. Например, C_1-C_6 алкил может означать метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил и *n*-гексил. Алкильные группы могут быть незамещенными или замещенными одним или более заместителями. Конкретные заместители для каждой алкильной группы независимо могут представлять собой фтор, OR^a или NHR^a .

Термин «алкилен» означает линейную насыщенную двухвалентную углеводородную цепь. Алкиленовые группы могут быть незамещенными или замещенными одним или более заместителями. Конкретные заместители для каждой алкиленовой группы независимо могут представлять собой C_1-C_4 алкил, фтор, OR^a или NHR^a .

Термин «галогеналкил» означает углеводородную группу, замещенную по меньшей мере одним атомом галогена, независимо выбранным в каждом случае из фтора, хлора, брома и йода. Атом галогена может находиться в любом положении при углеводородной цепи. Например, термин C₁-C₆галогеналкил может означать хлорметил, фторметил, трифторметил, хлорэтил, например, 1-хлорэтил и 2-хлорэтил, трихлорэтил, например, 1,2,2-трихлорэтил, 2,2,2-трихлорэтил, фторэтил, например, 1-фторэтил и 2-фторэтил, трифторэтил, например, 1,2,2-трифторэтил и 2,2,2-трифторэтил, хлорпропил, трихлорпропил, фторпропил, трифторпропил. Галогеналкильная группа может представлять собой фторалкильную группу, т.е. углеводородную цепь, замещенную по меньшей мере одним атомом фтора. Таким образом, галогеналкильная группа может содержать любое количество заместителей, представляющих собой атомы галогена. Группа может содержать одиночный заместитель, представляющий собой атом галогена, она может содержать два или три заместителя, представляющих собой атомы галогена, или она может быть насыщена заместителями, представляющими собой атомы галогена.

Термин «алкенил» означает разветвленную или линейную углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь. Двойная(двойные) связь(связи) может(могут) присутствовать в виде *E*- или *Z*-изомера. Двойная связь может находиться в любом возможном положении в углеводородной цепи; например, «C₂-C₆алкенил» может означать этенил, пропенил, бутенил, бутаденил, пентенил, пентаденил, гексенил и гексаденил. Алкенильные группы могут быть незамещенными или замещенными одним или более заместителями. Конкретными заместителями для любого насыщенного атома углерода в каждой алкенильной группе независимо могут быть фтор, OR^a или NHR^a.

Термин «алкинил» означает разветвленную или линейную углеводородную цепь, содержащую по меньшей мере одну тройную связь. Тройная связь может находиться в любом возможном положении в углеводородной цепи. Например, «C₂-C₆алкинил» может означать этинил, пропилил, бутинил, пентинил и гексинил. Алкинильные группы могут быть незамещенными или замещенными одним или более заместителями. Конкретными заместителями для любого насыщенного атома углерода в каждой алкинильной группе независимо могут быть фтор, OR^a или NHR^a.

Термин «циклоалкил» означает насыщенную углеводородную кольцевую систему, содержащую, например, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Например, термин «C₃-C₆-циклоалкил» может означать циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил. Циклоалкильные группы могут быть незамещенными или замещенными одним или более заместителями. Конкретные заместители для каждой циклоалкильной группы независимо могут представлять собой фтор, OR^a или NHR^a.

Термин «гетероциклоалкил» может означать моноциклическую или бициклическую насыщенную или частично насыщенную группу, характеризующуюся указанным числом атомов в кольцевой системе и содержащую 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, в кольцевой системе (другими словами, 1 или 2 атома, образующие кольцевую систему, являются выбранными из O, S и N). Под частично насыщенным понимается то, что кольцо может содержать одну или две двойные связи. Это относится, в частности, к моноциклическим кольцам с числом членов от 5 до 6. Двойная связь обычно будет находиться между двумя атомами углерода, но может находиться между атомом углерода и атомом азота. Примеры гетероциклоалкильных групп включают пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, дигидрофуран, тетрагидропиран, дигидропиран, диоксан, азепин. Гетероциклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или более заместителями. Конкретные заместители для любого насыщенного атома углерода в каждой гетероциклоалкильной группе могут независимо представлять собой фтор, OR^a или NHR^a.

Арильные группы могут представлять собой любую ароматическую карбоциклическую кольцевую систему (т. е. кольцевую систему, содержащую $2(2n + 1)$ π-электронов). Арильные группы могут содержать от 6 до 12 атомов углерода в кольцевой системе. Арильные группы, как правило, будут представлять собой фенильные группы. Арильные группы могут представлять собой нафтильные группы или бифенильные группы.

В любом из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления гетероарильные группы могут представлять собой любую ароматическую (т. е. кольцевую систему, содержащую $2(2n + 1)$ π-электронов) 5-10-членную кольцевую систему, содержащую от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N (другими словами, от 1 до 4 атомов, образующих кольцевую систему, являются выбранными из O, S и N). Таким

образом, любые гетероарильные группы могут быть независимо выбраны из 5-членных гетероарильных групп, в которых гетероароматическое кольцо замещено 1–4 гетероатомами, независимо выбранными из O, S и N; и 6-членных гетероарильных групп, в которых гетероароматическое кольцо замещено 1–3 (например, 1–2) атомами азота; 9-членных бициклических гетероарильных групп, в которых гетероароматическая система замещена 1–4 гетероатомами, независимо выбранными из O, S и N; 10-членных бициклических гетероарильных групп, в которых гетероароматическая система замещена 1–4 атомами азота. В частности, гетероарильные группы могут быть независимо выбраны из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, имидазола, оксазола, изоксазола, триазола, оксадиазола, тиадиазола, тетразола, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиразина, триазина, индола, изоиндола, бензофурана, изобензофурана, бензотиофена, индазола, бензимидазола, бензоксазола, бензотиазола, бензизоксазола, пурина, хинолина, изохинолина, циннолина, хиназолина, хиноксалина, птеридина, фталазина, нафтиридина.

В случае любой группы, которая является арильной или гетероарильной группой, такая арильная или гетероарильная группа может являться незамещенной или необязательно замещенной, где это возможно с химической точки зрения, 1–5 заместителями, каждый из которых независимо в каждом случае выбран из галогена, нитро, циано, NR^aR^a , $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{CONR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^a$, OR^a , SR^a , $\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^a$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, CO_2R^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, CONR^aR^a , $\text{CR}^b\text{R}^b\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{CR}^b\text{R}^b\text{OR}^a$, C_1 - C_4 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила и C_1 - C_4 галогеналкила; где R^a и R^b описаны выше для формулы I.

Соединения по настоящему изобретению, содержащие один или более асимметричных атомов углерода, могут существовать в виде двух или более стереоизомеров. Если соединение по настоящему изобретению содержит двойную связь, такую как группу $\text{C}=\text{C}$ или $\text{C}=\text{N}$, возможно существование геометрических *цис-транс*- (или *Z/E*-) изомеров. Если структурные изомеры являются взаимопревращающимися по причине низкого энергетического барьера, может возникать таутомерная изомерия («таутомерия»). Данное явление может принимать форму таутомерии протона у соединений по настоящему изобретению, содержащих, например, имино-, кето- или оксимную группу, или так называемой таутомерии валентности в соединениях,

которые содержат ароматический фрагмент. Из этого следует, что одно соединение может демонстрировать наличие более чем одного типа изомерии.

В объем настоящего изобретения включены все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомерные формы соединений по настоящему изобретению, в том числе соединения, которые демонстрируют наличие более чем одного типа изомерии, и смеси одного или более из них.

Соединения по настоящему изобретению можно получать, хранить и/или применять в форме агрономически приемлемой соли. Подходящие соли включают без ограничения соли приемлемых неорганических кислот, таких как хлористоводородная, серная, фосфорная, азотная, угольная, борная, сульфаминовая и бромистоводородная кислоты, или соли агрономически приемлемых органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, масляная, винная, малеиновая, гидроксималеиновая, фумаровая, яблочная, лимонная, молочная, муциновая, глюконовая, бензойная, янтарная, щавелевая, фенилуксусная, метансульфоновая, толуолсульфоновая, бензолсульфоновая, салициловая, сульфаниловая, аспарагиновая, глутаминовая, этилендиаминтетрауксусная, стеариновая, пальмитиновая, олеиновая, лауриновая, пантотеновая, дубильная, аскорбиновая и валериановая кислоты. Подходящие соли также включают соли неорганических и органических оснований, например, с такими противоионами, как Na, Ca, K, Li, Mg, аммоний, триметилсульфоний. Соединения также можно получать, хранить и/или применять в форме N-оксида. Также включены соли присоединения кислоты или основные соли, где противоион является оптически активным, например, представляет собой d-лактат или l-лизин, или рацемическую смесь, например, dl-гартрат или dl-аргинин.

Цис/транс-изомеры можно разделять с помощью традиционных методик, общеизвестных специалистам в данной области техники, например, хроматографии и фракционной кристаллизации.

Традиционные методики для получения/выделения отдельных энантиомеров включают, в случае необходимости, хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с применением, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC). Таким образом, хиральные соединения по настоящему

изобретению (и их хиральные предшественники) можно получать в энантиомерно обогащенной форме с применением хроматографии, как правило HPLC, на асимметрической смоле с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, обычно гептана или гексана, содержащей от 0 до 50% по объему изопропанола, обычно от 2% до 20%, и в случае конкретных примеров, 0-5% по объему алкиламина, например, 0,1% диэтиламина. Концентрирование элюата обеспечивает получение обогащенной смеси.

В качестве альтернативы, рацемат (или рацемический предшественник) можно вводить в реакцию с подходящим оптически активным соединением, например спиртом, или если соединение по настоящему изобретению содержит кислотный или основной фрагмент, то с таким основанием или кислотой, как 1-фенилэтиламин или винная кислота. Полученную в результате диастереомерную смесь можно разделять с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации и один или оба диастереомера преобразовывать в соответствующий(соответствующие) чистый(чистые) энантиомер(энантиомеры) с помощью средств, общеизвестных специалисту в данной области техники.

Если какой-либо рацемат кристаллизуется, возможно образование кристаллов двух разных типов. Первый тип представляет собой рацемическое соединение (истинный рацемат), которое упомянуто выше, при этом образуется одна гомогенная форма кристаллов, содержащая оба энантиомера в эквимолярных количествах. Вторым типом представляет собой рацемическую смесь или конгломерат, в которых две формы кристалла образуются в эквимолярных количествах, при этом каждая состоит из единственного энантиомера.

Несмотря на то, что обе кристаллические формы, присутствующие в рацемической смеси, характеризуются идентичными физическими свойствами, они могут характеризоваться отличающимися физическими свойствами по сравнению с истинным рацематом. Рацемические смеси можно разделять с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники – см., например, «Stereochemistry of Organic Compounds» за авторством E. L. Eliel и S. H. Wilen (Wiley, 1994).

Активность соединений по настоящему изобретению можно оценить с помощью ряда *in silico*, *in vitro* и *in vivo* методик анализа. Было продемонстрировано, что анализ

различных соединений *in silico* обладал прогностической силой в отношении окончательного результата *in vitro* и даже активности *in vivo*.

Настоящее изобретение также включает все приемлемые с экологической точки зрения изотопно-меченые соединения формул I–VI и их пути синтеза, где один или более атомов заменены атомами, характеризующимися тем же атомным числом, но атомным весом или массовым числом, отличными от атомного веса или массового числа, обычно встречающихся в природе.

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

Изотопно-меченые соединения обычно можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или с помощью способов, аналогичных описанным, с применением подходящего изотопно-меченого реагента вместо использовавшегося ранее немеченого реагента.

Во всем тексте описания и формуле изобретения в данном описании слова «содержат» и «включают» и вариации этих слов, например, «содержащий» и «содержит», означают «включающий без ограничения», и не предусматриваются как исключающие (и не являются таковыми) другие фрагменты, добавки, компоненты, целые числа или стадии.

Во всем тексте описания и формуле изобретения в данном описании форма единственного числа охватывает форму множественного числа, если в контексте не требуется обратное. В частности, если используется единственное число, описание следует рассматривать как предусматривающее множественное число в той же мере, что и единственное число, если в контексте не требуется обратное.

Признаки, целые числа, характеристики, соединения, химические фрагменты или группы, описанные в сочетании с конкретным аспектом, вариантом осуществления или примером из настоящего изобретения, следует понимать как применимые к любому другому аспекту, варианту осуществления или примеру, описанному в данном документе, за исключением случаев, когда они являются несовместимыми.

В соответствующих случаях соединения по настоящему изобретению можно применять, при определенных значениях концентрации или нормах внесения, в качестве фунгицидов.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения, предусмотрен способ контроля грибковых заболеваний, при этом способ предусматривает применение агрономически эффективного и по сути нефитотоксичного (для культурного растения) количества соединения по настоящему изобретению в отношении семян растений, самих растений или в отношении участка, на котором, как предполагается, эти растения будут произрастать.

Пестицид можно применять в виде протравливания семян, внекорневого внесения, применения в отношении стеблей, применения путем пропитывания или капельного орошения (внесение удобрений с поливной водой) в отношении семян, растения или плодов растения, или в отношении почвы или инертного субстрата (например, неорганических субстратов, таких как песок, минеральная вата, стекловата; вспученных минералов, таких как перлит, вермикулит, цеолит или керамзит), пемзы, пирокластических горных пород или материалов, синтетических органических субстратов (например, полиуретана), органических субстратов (например, торфа, компостов, продуктов из отходов древесного происхождения, таких как кокосовое волокно, древесное волокно или щепа, древесная кора) или жидкого субстрата (например, гидропонных систем с плавающей платформой, технологии питательной пленки, аэропоники).

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится также к фунгицидной композиции, содержащей эффективное и нефитотоксичное количество активного соединения по настоящему изобретению. Композиция может дополнительно содержать один или более дополнительных фунгицидов.

Термин «эффективное и нефитотоксичное количество» означает количество пестицида в соответствии с настоящим изобретением, которое является достаточным для контроля или уничтожения любого из целевых вредителей, которые присутствуют или могут появиться на сельскохозяйственных культурах, и которое не оказывают какого-либо значимого негативного воздействия на сельскохозяйственные культуры или даже характеризуется благоприятным воздействием на жизнеспособность и урожайность

растения при отсутствии целевого организма. При этом количество будет варьироваться в зависимости от вредителя, подлежащего контролю, типа сельскохозяйственной культуры, климатических условий и соединений, включенных в состав пестицидной композиции. Данное количество можно определить путем систематических полевых испытаний, что не выходит за пределы возможностей специалиста в данной области техники.

В зависимости от их конкретных физических и/или химических свойств, активные соединения по настоящему изобретению можно составлять в виде растворов, эмульсий, суспензий, порошков, пенных материалов, пастообразных материалов, гранул, аэрозолей, микроинкапсуляций в полимерных веществах и в материалах для нанесения покрытий на семена, а также в виде составов для холодного и теплого получения мелкодисперсного аэрозоля для ULV.

Активные соединения можно применять без примесей или в форме состава, например, готовых к применению растворов, эмульсий, суспензий на водной или на масляной основе, порошков, смачиваемых порошков, пастообразных материалов, растворимых порошков, пылевидных препаратов, растворимых гранул, гранул для разбросного внесения, концентратов суспензий, природных веществ, пропитанных активным соединением, синтетических веществ, пропитанных активным соединением, удобрений, а также микроинкапсуляций в полимерных веществах. Применение можно проводить, например, путем орошения, опрыскивания, пульверизации, разбросного внесения, опыливания, покрытия пеной, распределения и т. д. Также можно применять активные соединения посредством ультрамалообъемного способа внесения или впрыскивать препарат на основе активного соединения или активное соединение само по себе в почву. Также можно обрабатывать семена растений.

Составы, содержащие соединения по настоящему изобретению, производят известным способом, например, путем смешивания соединений с разбавителями (например, жидкими растворителями и/или твердофазными носителями), необязательно с применением поверхностно-активных веществ (например, эмульгаторов, и/или диспергирующих средств, и/или пенообразователей). Составы получают либо на фабриках/промышленных предприятиях, либо, в качестве альтернативы, перед применением или во время него.

Вспомогательные средства представляют собой вещества, которые являются подходящими для того, чтобы придавать композиции как таковой и/или получаемым из нее препаратам (например, жидкостям для опрыскивания, протравливания семян) специфические свойства, такие как определенные технические свойства и/или также конкретные биологические свойства. Типичными подходящими вспомогательными средствами являются разбавители, растворители и носители.

Подходящими разбавителями являются, например, вода, полярные и неполярные органические химические жидкости, например, относящиеся к классам ароматических и неароматических углеводородов (такие как парафины, алкилбензолы, алкилнафталины, хлорбензолы), спирты и полиолы (которые, при необходимости, также могут быть замещенными, превращенными в простой эфир и/или этерифицированными), кетоны (такие как ацетон, циклогексанон), сложные эфиры (в том числе жиры и масла) и простые (поли)эфиры, незамещенные и замещенные амины, амиды, лактамы (такие как N-алкилпирролидоны) и лактоны, сульфоны и сульфоксиды (такие как диметилсульфоксид).

В случае если применяемым разбавителем является вода, также возможно применение, например, органических растворителей в качестве вспомогательных растворителей. Фактически подходящими жидкими растворителями являются: ароматические соединения, такие как ксилол, толуол или алкилнафталины; хлорированные ароматические соединения и хлорированные алифатические углеводороды, такие как хлорбензолы, хлорэтилены или метилхлорид; алифатические углеводороды, такие как циклогексан или парафины, например, нефтяные дистилляты; спирты, такие как бутанол или гликоль, а также их простые эфиры и сложные эфиры; кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон, метилизобутилкетон или циклогексанон; высокополярные растворители, такие как диметилформамид и диметилсульфоксид.

Подходящими твердофазными носителями являются, например, соли аммония и измельченные природные минералы, такие как каолины, глины, тальк, мел, кварц, аттапульгит, монтмориллонит или диатомовая земля, и измельченные синтетические минералы, такие как тонкоизмельченный оксид кремния, оксид алюминия и силикаты; подходящими твердофазными носителями для гранул являются, например, размолотые и разделенные на фракции естественные горные породы, такие как кальцит, мрамор, пемза, сепиолит и доломит, а также синтетические гранулы из неорганических и

органических тонкоизмельченных материалов, и гранулы из органических материалов, таких как бумага, опилки, скорлупа кокосового ореха, сердцевинки кукурузных початков и стебли табака; подходящими эмульгаторами и/или пенообразователями являются, например, неионогенные и анионные эмульгаторы, такие как сложные эфиры полиоксиэтилена и жирных кислот, простые эфиры полиоксиэтилена и жирных спиртов, например, простые эфиры алкиларилполигликолей, алкилсульфонаты, алкилсульфаты, арилсульфонаты, а также гидролизаты белков; подходящие диспергирующие средства представляют собой неионогенные и/или ионогенные вещества, например, относящиеся к классам простых эфиров спирт-РОЕ и/или -РОР, сложных эфиров кислоты и/или РОР-РОЕ, простых эфиров алкиларила и/или РОР-РОЕ, аддуктов жир- и/или РОР-РОЕ, производных РОЕ- и/или РОР-полиол, аддуктов РОЕ- и/или РОР-сорбитан или -сахар, алкил- или арилсульфатов, алкил- или арилсульфонатов и алкил- или арилфосфатов, или соответствующих аддуктов РО-простой эфир. Далее, подходящие олиго- или полимеры, например, такие, которые получают из виниловых мономеров, из акриловой кислоты, из ЕО и/или РО, взятых отдельно или в комбинации, например, с (многоатомными) спиртами или (поли)аминами. Также можно применять лигнин и его производные с сульфоновой кислотой, немодифицированные и модифицированные формы целлюлозы, ароматические и/или алифатические сульфоновые кислоты и их аддукты с формальдегидом.

В составах можно применять вещества, придающие клейкость, такие как карбоксиметилцеллюлоза и природные и синтетические полимеры в виде порошков, гранул или решеток, такие как аравийская камедь, поливиниловый спирт и поливинилацетат, а также природные фосфолипиды, таких как кефалины и лецитины, и синтетические фосфолипиды.

Дополнительные добавки могут представлять собой минеральные и растительные масла. Также можно добавлять красители, такие как неорганические пигменты, например, оксид железа, оксид титана и берлинскую лазурь, и органические красящие вещества, такие как ализариновые красящие вещества, красящие вещества на основе азосоединений и красящие вещества на основе металлофталоцианинов, и микроэлементы, такие как соли железа, марганца, бора, меди, кобальта, молибдена и

цинка. Другими возможными добавками являются ароматизирующие вещества, минеральные или растительные, необязательно модифицированные масла и воски.

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

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

Активные соединения по настоящему изобретению также можно применять в виде смеси с другими известными фунгицидами, например, для улучшения спектра активности или для снижения или замедления развития устойчивости. Также является возможной смесь с другими известными активными соединениями, такими как нематоциды, гербициды, инсектициды, акарициды или бактерициды, или с удобрениями и регуляторами роста, антидотами или сигнальными химическими веществами.

Иллюстративные нормы внесения активных соединений в соответствии с настоящим изобретением составляют при обработке листьев: от 0,1 до 10000 г/га, предпочтительно от 10 до 1000 г/га, особенно предпочтительно от 50 до 300 г/га (если внесение проводят путем орошения или капельного орошения, возможно даже снизить норму внесения, особенно если применяют инертные субстраты, такие как минеральная вата или перлит); при обработке семян: от 2 до 200 г на 100 кг семян, предпочтительно от 2,5 до 150 г на 100 кг семян, и особенно предпочтительно от 2,5 до 25 г на 100 кг семян, наиболее предпочтительно от 2,5 до 12,5 г на 100 кг семян; при обработке почвы: от 0,1 до 10000 г/га, предпочтительно от 1 до 5000 г/га.

Композиции в соответствии с настоящим изобретением являются подходящими для защиты любого сорта растения, которое используется в земледелии, в теплицах, в лесах или в садоводстве, и, в частности, злаковых культур (например, пшеницы, ячменя, ржи, проса и овса), маиса, хлопчатника, сои, риса, картофеля, подсолнечника, бобов, кофе, свеклы (например, свеклы сахарной и свеклы кормовой), арахиса, овощей (например, видов томата, видов огурца, лука и салата-латук), газонной травы, фруктовых и ореховых деревьев (например, видов яблони, видов груши, видов персика, видов нектарина, видов абрикоса, лещины, ореха пекан, макадамии, фисташкового дерева),

ягодной культуры (например, клубники, ежевики, черной смородины, красной смородины), виноградной лозы, видов банана, дерева какао и декоративных растений.

Активные соединения по настоящему изобретению в сочетании с надлежащей переносимостью растениями, и приемлемой токсичностью в отношении теплокровных животных, и надлежащей переносимостью окружающей средой, являются подходящими для защиты растений и органов растений, для повышения урожайности, для улучшения качества собранного материала и для контроля вредителей, в частности, грибковых заболеваний, которые встречаются в сельском хозяйстве, в садоводстве, в животноводстве, в лесах, в садах и на объектах для проведения досуга, в защите находящихся на хранении продуктов и материалов, и в секторе гигиены. Они могут предпочтительно использоваться в качестве средств защиты сельскохозяйственных культур.

Применение в качестве фунгицидов

Соединения по настоящему изобретению характеризуются активностью в качестве фунгицидов.

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

заболевания, относящиеся к настоящей мучнистой росе, такие как: заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Blumeria*, например, *Blumeria graminis*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Podosphaera*, например, *Podosphaera leucotheca*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Sphaerotheca*, например, *Sphaerotheca fuliginea*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Uncinula*, например, *Uncinula necator*; ржавчинные заболевания, такие как: заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Gymnosporangium*, например, *Gymnosporangium sabinae*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Hemileia*, например, *Hemileia vastatrix*;

заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Phakopsora*, например, *Phakopsora pachyrhizi* или *Phakopsora meibomia*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Puccinia*, например, *Puccinia recondita*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Uromyces*, например, *Uromyces appendiculatus*; заболевания, вызываемые

возбудителями из класса Oomycetes, такие как: заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Albugo*, например, *Albugo candida*;

заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Bremia*, например, *Bremia lactucae*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Peronospora*, например, *Peronospora pisi* или *P. brassicae*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Phytophthora*, например, *Phytophthora infestans*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Plasmopara*, например, *Plasmopara viticola*;

заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Pseudoperonospora*, например, *Pseudoperonospora humuli* или *Pseudoperonospora cubensis*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Pythium*, например, *Pythium ultimum*;

заболевания пятнистости листьев, окаймленной пятнистости листьев и «ожога» листьев, такие как: заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Alternaria*, например, *Alternaria solani*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Cercospora*, например, *Cercospora beticola*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Cladosporium*, например, *Cladosporium cucumerinum*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Cochliobolus*, например, *Cochliobolus sativus*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Colletotrichum*, например, *Colletotrichum lindemuthanium*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Cycloconium*, например, *Cycloconium oleaginum*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Diaporthe*, например, *Diaporthe citri*; (*Drechslera*, син.: *Helminthosporium*) или *Cochliobolus miyabeanus*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Elsinoe*, например, *Elsinoe fawcettii*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Gloeosporium*, например, *Gloeosporium laeticolor*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Glomerella*, например, *Glomerella cingulata*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Guignardia*, например, *Guignardia bidwelli*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Leptosphaeria*, например, *Leptosphaeria maculans*; *Leptosphaeria nodorum*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Magnaporthe*, например, *Magnaporthe grisea*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Mycosphaerella*, например, *Mycosphaerella graminicola*; *Mycosphaerella arachidicola*; *Mycosphaerella fibensis*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Phaeosphaeria*, например, *Phaeosphaera nodorum*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Pyrenophora*, например, *Pyrenophora*

teres; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Ramularia*, например, *Ramularia collo-cygni*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Rhynchosporium*, например, *Rhynchosporium secalis*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Septoria*, например, *Septoria apii* или *Septoria lycopersici*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Typhula*, например, *Typhula incarnata*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Venturia*, например, *Venturia inaequalis*;

заболевания корней и побегов, такие как: заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Corticium*, например, *Corticium graminearum*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Fusarium*, например, *Fusarium oxysporum*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Gaeumannomyces*, например, *Gaeumannomyces graminis*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Rhizoctonia*, например, *Rhizoctonia solani*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Sarocladium*, например, *Sarocladium oryzae*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Sclerotium*, например, *Sclerotium oryzae*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Tapesia*, например, *Tapesia aciformis*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Thielaviopsis*, например, *Thielaviopsis basicola*;

заболевания, поражающие колос и метелку, в том числе початок кукурузы, такие как: заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Alternaria*, например, *Alternaria* spp.; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Aspergillus*, например, *Aspergillus flavus*;

заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Cladosporium*, например, *Cladosporium* spp.; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Claviceps*, например, *Claviceps purpurea*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Fusarium*, например, *Fusarium culmorum*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Gibberella*, например, *Gibberella zeae*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Monographella*, например, *Monographella nivalis*;

головневые заболевания, такие как: заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Sphacelotheca*, например, *Sphacelotheca reiliana*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Tilletia*, например, *Tilletia caries*;

заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Urocystis*, например, *Urocystis occulta*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Ustilago*, например, *Ustilago nuda*;

заболевания, вызывающие плодовую гниль, и плесневые заболевания, такие как: заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Aspergillus*, например, *Aspergillus flavus*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Botrytis*, например, *Botrytis cinerea*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Penicillium*, например, *Penicillium expansum*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Rhizopus*, например, *Rhizopus stolonifer*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Sclerotinia*, например, *Sclerotinia sclerotiorum*;

заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Verticilium*, например, *Verticilium alboatrum*;

гниль, передающаяся через семена, гниль, передающаяся через почву, плесневые заболевания, увядание, гниль и заболевания «черная ножка», такие как: заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Alternaria*, например, *Alternaria brassicicola*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Aphanomyces*, например, *Aphanomyces euteiches*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Ascochyta*, например, *Ascochyta lentis*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Aspergillus*, например, *Aspergillus flavus*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Cladosporium*, например, *Cladosporium herbarum*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Cochliobolus*, например, *Cochliobolus sativus* (конидиальная стадия: *Drechslera*, *Bipolaris* син.: *Helminthosporium*); заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Colletotrichum*, например, *Colletotrichum coccodes*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Fusarium*, например, *Fusarium culmorum*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Gibberella*, например, *Gibberella zeae*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Macrophomina*, например, *Macrophomina phaseolina*;

заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Monographella*, например, *Monographella nivalis*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Penicillium*, например, *Penicillium expansum*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Phoma*, например, *Phoma lingam*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Phomopsis*, например, *Phomopsis sojae*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Phytophthora*, например, *Phytophthora cactorum*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Pyrenophora*, например, *Pyrenophora graminea*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Pyricularia*, например, *Pyricularia oryzae*;

заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Pythium*, например, *Pythium ultimum*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Rhizoctonia*, например, *Rhizoctonia solani*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Rhizopus*, например, *Rhizopus oryzae*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Sclerotium*, например, *Sclerotium rolfsii*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Septoria*, например, *Septoria nodorum*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Typhula*, например, *Typhula incarnata*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Verticillium*, например, *Verticillium dahliae*;

заболевания, связанные с образованием раковых наростов, наростов типа ведьминых метел и отмиранием верхушек, такие как: заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Nectria*, например, *Nectria galligena*;

заболевания, характеризующиеся завяданием, гниением или прекращением роста, такие как:

заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Monilinia*, например, *Monilinia laxa*;

заболевания, вызывающие пузырчатость листьев или курчавость листьев, такие как: заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Exobasidium*, например, *Exobasidium vexans*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Taphrina*, например, *Taphrina deformans*; некротические заболевания древесных растений, такие как:

эска винограда, вызываемая, например, *Phaeoniella clamydospora*, *Phaeoniella clamydospora*, *Phaeoacremonium aleophilum* и *Fomitiporia mediterranea*;

эutipоз, вызываемый, например, *Eutypa lata*; голландская болезнь язвов, вызываемая, например, *Ceratocystis ulmi*; заболевания, вызываемые грибами-трутовиками из рода *Ganoderma*, например, *Ganoderma boninense*;

заболевания, поражающие цветы и семена, такие как: заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Botrytis*, например, *Botrytis cinerea*;

заболевания, поражающие клубни, такие как: заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Rhizoctonia*, например, *Rhizoctonia solani*, заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Helminthosporium*, например, *Helminthosporium solani*;

заболевания, поражающие клубни, такие как:

заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Rhizoctonia*, например, *Rhizoctonia solani*; заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Helminthosporium*, например, *Helminthosporium solani*;

заболевания, представляющие собой килу, например, заболевания, вызываемые возбудителями из рода *Plasmodiophora*, например, *Plasmodiophora brassicae*.

Соединения по настоящему изобретению могут быть активными в отношении широкого спектра грибковых заболеваний растений. В качестве альтернативы, они могут быть специфически активными в отношении некоторых конкретных грибковых заболеваний.

Конкретные грибковые заболевания, в отношении которых соединения по настоящему изобретению могут быть пригодными, включают: септориозную пятнистость листьев пшеницы (*Septoria tritici*), бурую ржавчину пшеницы (*Puccinia triticina*), желтую ржавчину пшеницы (*Puccinia striiformis*), паршу яблок (*Venturia inaequalis*), мучнистую росу винограда (*Uncinula necator*), ринхоспориозную пятнистость листьев ячменя (*Rhynchosporium secalis*), поражение риса (*Magnaporthe grisea*), ржавчину сои (*Phakopsora pachyrhizi*), септориоз колосковой чешуи пшеницы (*Leptosphaeria nodorum*), мучнистую росу пшеницы (*Blumeria graminis* f. sp. *tritici*), мучнистую росу ячменя (*Blumeria graminis* f. sp. *hordei*), мучнистую росу тыквенных (*Erysiphe dehor acaeum*), антракноз тыквенных (*Glomerella lagenarium*), церкоспорозную пятнистость листьев свеклы (*Cercospora beticola*), бурую пятнистость пасленовых у томата (*Alternaria solani*) и темно-бурую пятнистость у ячменя (*Cochliobolus sativus*).

В дополнение к их фунгицидной активности, соединения по настоящему изобретению также могут обладать активностью в отношении других микроорганизмов, например, бактерий.

Фунгицидные соединения по настоящему изобретению также могут применяться в лечении грибковых заболеваний людей и животных (например, млекопитающих). Подобным образом, бактерицидные соединения по настоящему изобретению могут применяться в лечении бактериальных заболеваний людей и животных. Таким образом, настоящее изобретение включает способ лечения грибкового или бактериального

заболевания, при этом способ предусматривает введение терапевтического количества противогрибкового средства по настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в этом (например, субъекту, который является человеком). Соединение можно составлять для местного применения на зараженном участке тела или его можно составлять для перорального или парентерального введения.

Синтез

Специалисту в данной области техники будет понятно, что в изготовлении соединений по настоящему изобретению можно применять адаптацию способов, известных в уровне техники.

Так, например, специалисту в данной области техники будут непосредственно знакомы стандартные руководства, такие как «Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations», RC Larock, Wiley-VCH (1999 или более поздние издания); «March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure», MB Smith, J. March, Wiley (5-е издание или более поздние издания); «Advanced Organic Chemistry, Part B, Reactions and Synthesis», FA Carey, RJ Sundberg, Kluwer Academic/Plenum Publications (2001 или более поздние издания); «Organic Synthesis - The Disconnection Approach», S Warren (Wiley) (1982 или более поздние издания); «Designing Organic Syntheses», S Warren (Wiley) (1983 или более поздние издания); «Heterocyclic Chemistry», J. Joule (Wiley, издание 2010 г. или более поздние издания); («Guidebook To Organic Synthesis», RK Mackie и DM Smith (Longman) (1982 или более поздние издания) и т. д., и ссылки в них в качестве справочных материалов.

Специалисту в данной области техники известны различные стратегии синтеза органических и, в частности, гетероциклических молекул, и эти стратегии представляет собой общедоступные сведения в известном уровне техники, изложенные в таких руководствах, как Warren «Organic Synthesis: The Disconnection Approach»; Mackie и Smith «Guidebook to Organic Chemistry»; и Clayden, Greeves, Warren и Wothers «Organic Chemistry».

Специалист в данной области техники проявит его/ее рассудительность и навыки в отношении определения наиболее эффективной последовательности реакций для синтеза данного целевого соединения и при необходимости будет прибегать к использованию защитных групп. Это будет зависеть, среди прочего, от таких факторов,

как природа других функциональных групп, присутствующих в конкретном субстрате. Безусловно, тип рассматриваемой химической структуры будет влиять на выбор реагента, который применяется в указанных стадиях синтеза, наличие потребности и тип защитных групп, которые будут использовать, и последовательность действий для завершения стадий введения/удаления защитных групп. Эти и прочие параметры реакции специалисту в данной области техники станут очевидны при ознакомлении со стандартными руководствами и приведенными в данном документе примерами.

Чувствительные функциональные группы, возможно, нуждаются во введении и удалении защитных групп в ходе синтеза соединения по настоящему изобретению. Это может быть достигнуто с помощью традиционных способов, например, как описано в «Protective Groups in Organic Synthesis», TW Greene и PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc. (1999), и приведенных в них ссылок.

Во всем тексте данного описания указанные сокращения имеют следующие значения:

TFAA – трифторуксусный ангидрид

NaHMDS – натрий бис(триметилсилил)амид

водн. – водный

DCM – дихлорметан

ч – час

HPLC – высокоэффективная жидкостная хроматография

PE – простой петролейный эфир

к. т. – комнатная температура

TFA – трифторуксусная кислота

DMSO – диметилсульфоксид

конц. – концентрированный

DMF – *N,N*-диметилформамид

колич. – количественный

мин – минута

насыщ. – насыщенный

THF – тетрагидрофуран

Некоторые соединения по настоящему изобретению можно получать в соответствии с изложенными ниже общими схемами синтеза, или аналогичным образом. Некоторые соединения по настоящему изобретению можно получать в соответствии с изложенными ниже **примерами 1–50** или аналогичным образом.

Общие схемы синтеза

Соединения формулы **I** можно получать в соответствии со схемами **A – D**. Спирт **A** может вступать в реакцию с трифосгеном (например, в присутствии пиридина и DCM при к. т.) с получением соединений формулы **B** (подгруппа соединений формулы **I**).

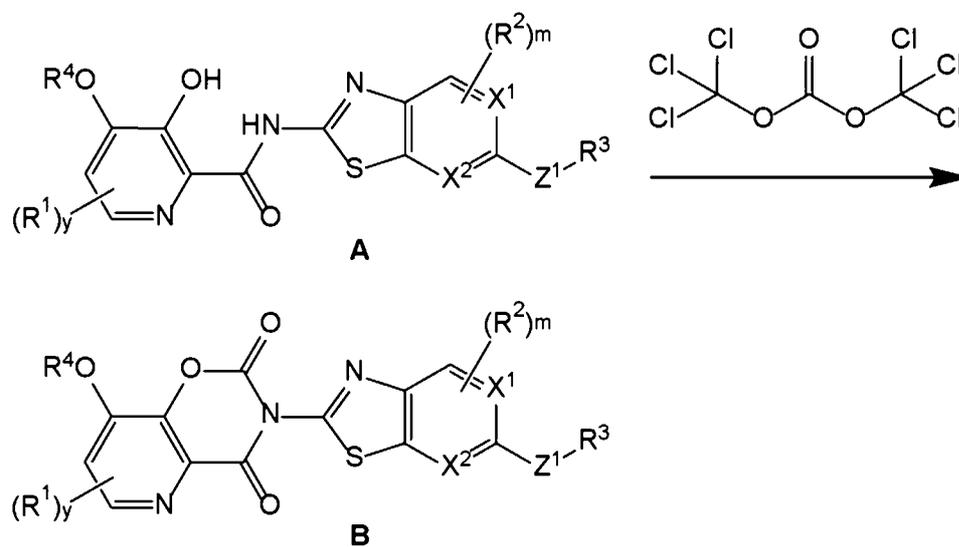


Схема А

Спирт **A** может вступать в реакцию с тиофосгеном (например, в присутствии пиридина и DCM при к. т.) с получением соединений формулы **C** (подгруппа соединений формулы **I**).

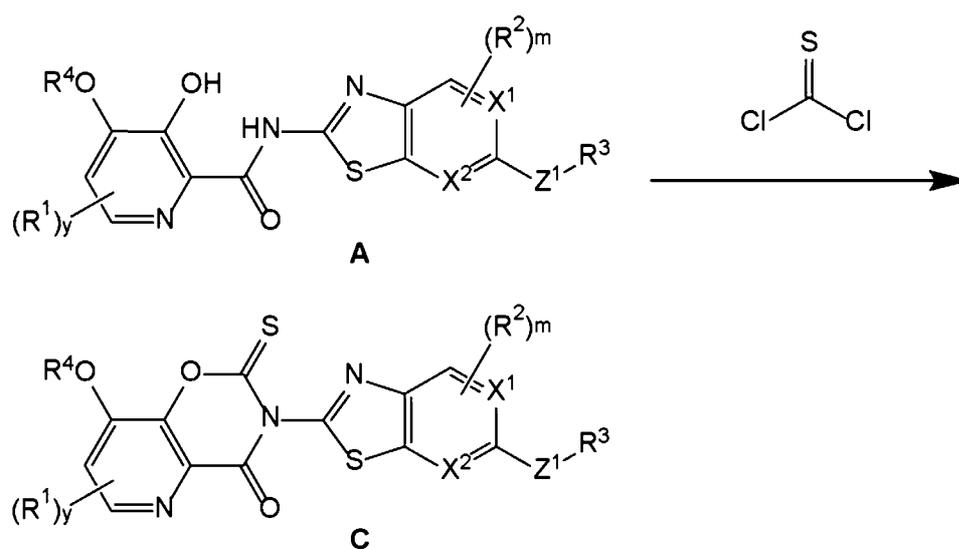
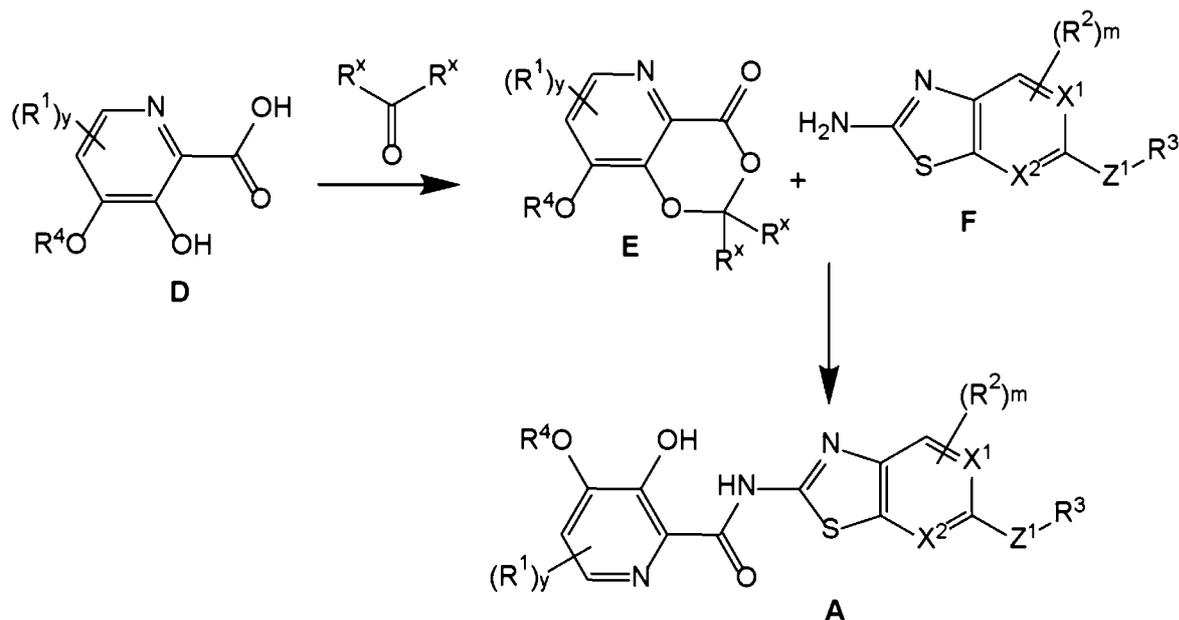


Схема В

Соединения формулы **A** можно получать в соответствии со способами, описанными в документе WO2019/141980, и в соответствии со схемой **C**. Карбоновая кислота **D** может вступать в реакцию с кетоном, например, ацетоном или бензофеноном (например, в присутствии TFA и TFAA) с получением кетала **E**. Реакция с анионом амина **F** (например, анионом, образованным там, где **F** был депротонирован с помощью NaHMDS) в подходящих условиях (например, THF при температуре от -40°C до 0°C) может обеспечить получение соединения **A**.



где R^x выбран из Me и Ph.

Схема С

Может быть предусмотрено несколько путей получения амина **F**. Некоторый из них показаны на схемах **D–H**. Аминобромид **G** может быть преобразован в тиомочевину **H** (например, с применением бензоилхлорида, NH_4SCN , Br_2 в ацетоне с обратным холодильником, а затем 10% водного раствора NaOH с обратным холодильником), которая может быть преобразована в амин **F**, например, с применением CuI , Cs_2CO_3 , 1,10-фенантролина в диоксане с обратным холодильником.

44

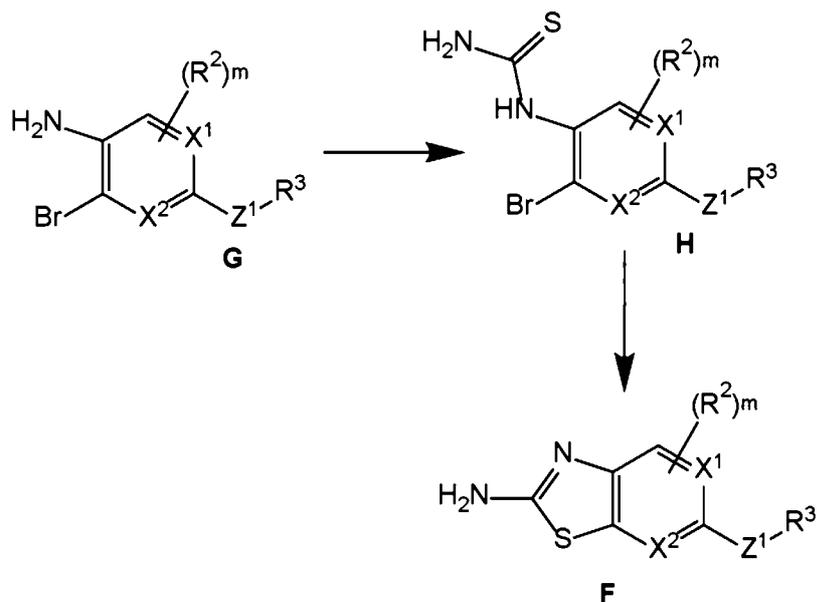


Схема D

Тиомочевина **J** может быть преобразована в амин **F**, например, с применением либо Br₂ в CHCl₃ при 0°C с обратным холодильником, либо Br₂, AcOH и LiBr.

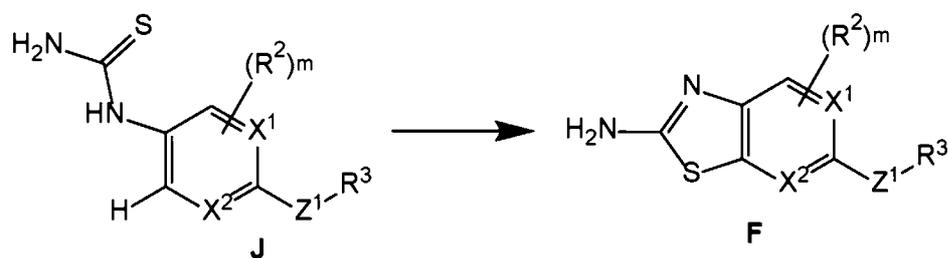


Схема E

Тиоцианат **K** может быть преобразован в амин **F**, например, с применением либо H₂, Pd/C в уксусной кислоте при комнатной температуре, либо Fe/AcOH при комнатной температуре.

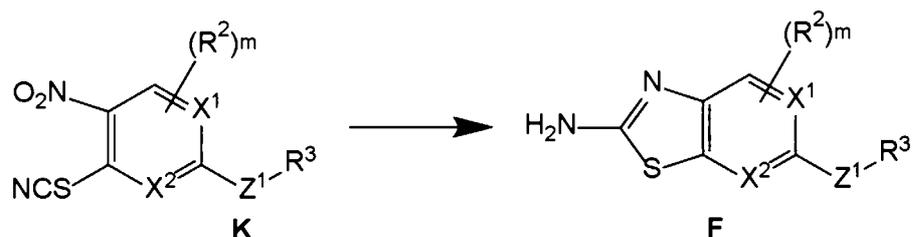


Схема F

Бицикл **L** может быть подвержен аминированию с образованием амина **F**, например, с применением $t\text{Bu}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}$, THF при комнатной температуре, а затем цианида меди и BnONH_2 при комнатной температуре.

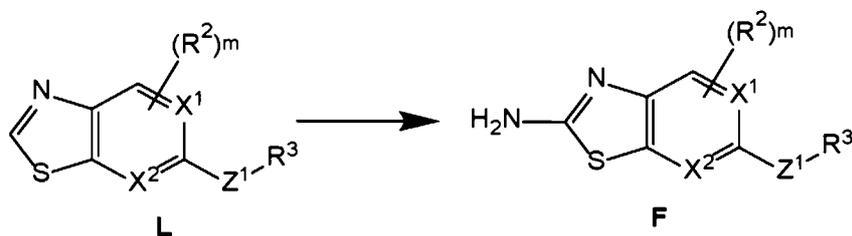


Схема G

Аминотиол **M** может вступать в реакцию с соединением **N** с образованием амина **F**, например, в THF с обратным холодильником.

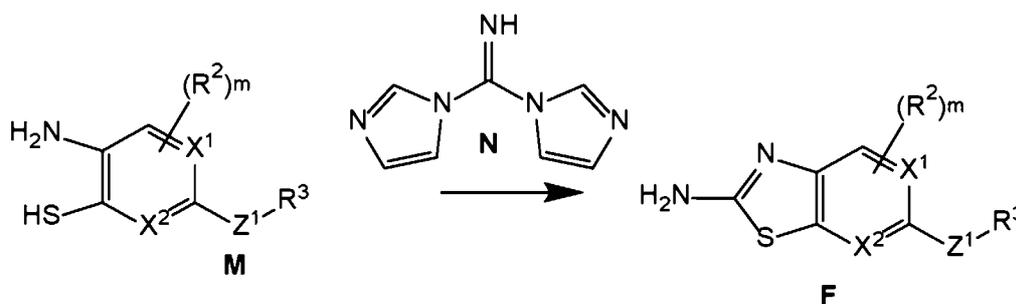


Схема H

Подгруппа амина **F**, амины формулы **R** (в которой x представляет собой целое число от 0 до 5) могут быть образованы в соответствии со схемой **I**. Реакция нитрофтористого соединения **O** с фенолом **P** в присутствии основания (например, K_2CO_3 или NaN в DMF) может обеспечить получение простого эфира **Q**. Восстановление (например, с помощью Pd/C и H_2 в этаноле при комнатной температуре или Fe , NH_4Cl в THF/метаноле при 60°C) с последующим проведением реакции с KSCN или NaSCN (например, в присутствии Br_2 в AcOH или метаноле при температуре от 0°C до комнатной температуры) может обеспечить получение аминов **R** (подгруппа аминов **F**).

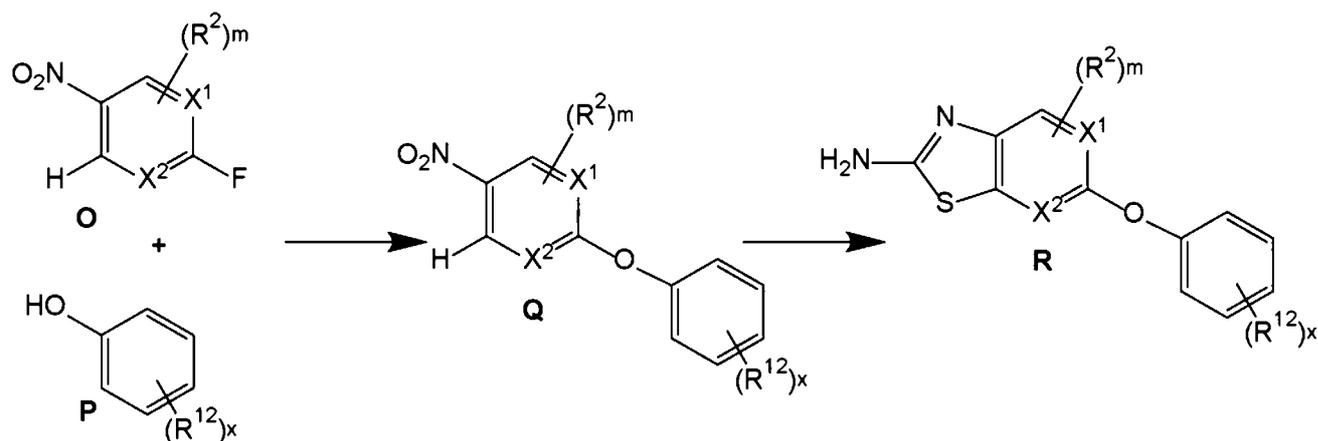


Схема I

ПРИМЕРЫ

Общие способы

Флэш-хроматографию проводили с применением Biotage Isolera 4, с картриджами Biotage® SNAP KP-Sil, заполненными частицами диоксида кремния размером 50 мкм с площадью поверхности 500 м²/г, или альтернативными картриджами (например, Puriflash, изготовленными Interchim), где указано, или с применением силикателя (частицы размером 40-63 мкм). Визуализацию проводили с помощью УФ-света (254 нм) и путем окрашивания перманганатом калия, фосфорномолибденовой кислотой (РМА) или растворами нингидрина.

Все ¹H ЯМР-спектры получали на Bruker AVIII 400 с квадратурным ядерным датчиком 5 мм или Bruker AVI 500 с квадратурным ядерным датчиком 5 мм. Химические сдвиги выражены в частях на миллион (δ) и представлены относительно растворителя. Константы взаимодействия J выражены в герцах (Гц).

MS проводили на масс-спектрометре Waters Alliance ZQ с применением колонки для LC YMC-Triart C18, 50 × 2 мм, 5 микрон (растворитель: градиент от 5 до 90% ацетонитрила в воде (с 1% по объему 28% (по весу) водного раствора аммиака)) в соответствии со способом А, или (растворитель: градиент от 5 до 90% ацетонитрила в воде (с 1% муравьиной кислоты)) в соответствии со способом В. Расход: 0,8 мл/мин. Значения длины волны составляли 254 и 210 нм.

Способ А (5 минут, основной рН)

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

Подвижная фаза А H₂O

 В CH₃CN

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

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

Способ В (5 минут, кислотный рН)

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

Подвижная фаза А H₂O

 В CH₃CN

 С 50% H₂O / 50% CH₃CN + 1,0% муравьиной кислоты

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

В качестве альтернативы, MS проводили на системе UPLC-QDA UV-MS Waters Acquity с применением способа С (высокий рН) или способа D (низкий рН).

Способ С (3,5 минуты, основной рН)

Подвижные фазы: вода (А)/ацетонитрил (В), обе с 0,1% (об./об.) аммиака

Время	% А	% В	Расход (мл/мин)
Исходное значение	98	2	1,0
0,2	98	2	1,0
2,5	2	98	1,0
3,0	2	98	1,0
3,1	98	2	1,0
3,5	98	2	1,0

Колонка: ВЕН С18, 2,1 × 50 мм, 1,7 мкм при 50°C

Способ D (3,5 минуты, кислотный рН)

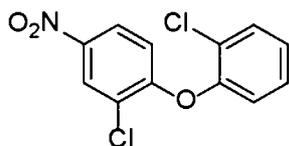
Подвижные фазы: вода (А)/ацетонитрил (В), обе с 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты

Время	% А	% В	Расход (мл/мин)
Исходное значение	98	2	1,0
0,2	98	2	1,0
2,5	2	98	1,0
3,0	2	98	1,0
3,1	98	2	1,0
3,5	98	2	1,0

Колонка: СSH С18, 2,1 × 50 мм, 1,7 мкм при 50°C

Все реагенты были получены от коммерческих поставщиков и применялись в том виде, в котором они были получены, если не указано иное.

Все соединения названы с использованием ChemBioDraw Ultra 14.0.

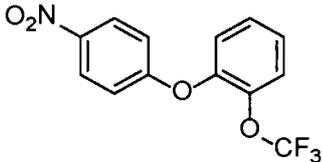
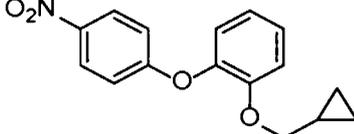
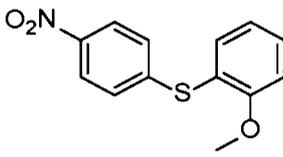
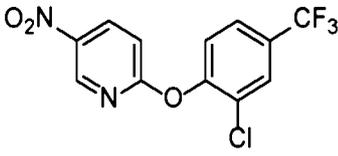
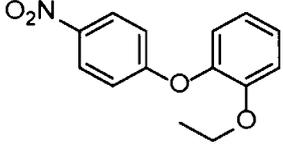
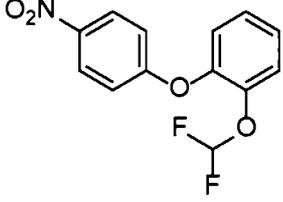
Промежуточное соединение А: 2-хлор-1-(2-хлорфенокси)-4-нитробензол

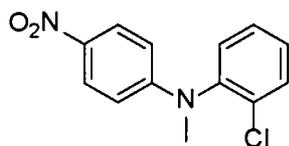
3-Хлор-4-фторнитробензол (4,0 г, 23 ммоль) и 2-хлорфенол (2,36 мл, 22,8 ммоль) растворяли в DMF (10 мл). Добавляли карбонат калия (3,15 г, 22,8 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 48 ч. Обеспечивали охлаждение суспензии до к. т., и добавляли воду. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенные экстракты высушивали (MgSO₄) и выпаривали под вакуумом с получением *указанного в заголовке соединения* в виде желтого твердого вещества (6,47 г, колич.). ¹H ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-*d*⁶) 8,48 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,17 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,55–7,46 (m, 1H), 7,40 (ddd, *J* = 8,3, 6,7, 1,6 Гц, 2H), 6,89 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H).

Промежуточные соединения В–I

Следующие промежуточные соединения получали с применением общего способа, описанного в отношении *промежуточного соединения А*, из коммерческих материалов.

№ промежуточного соединения	Соединение	¹ H ЯМР/LCMS
В	1-(2-метоксиэтокси)-2-(4-нитрофенокси)бензол 	¹ H ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 8,21 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 2H), 7,32–7,25 (m, 1H), 7,25–7,19 (m, 1H), 7,09–7,01 (m, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 2H), 6,79–6,67 (m, 1H), 4,10–4,03 (m, 2H), 3,47–3,36 (m, 2H), 3,32 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,16 мин (290,1, МН ⁺).
С	2-((2-хлорфенил)тио)-5-нитропиридин 	¹ H ЯМР δ _H (500 МГц, CDCl ₃) 9,24 (dd, <i>J</i> = 2,7, 0,6 Гц, 1H), 8,26 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,55–7,47 (m, 1H), 7,46–7,37 (m, 1H), 6,99 (dd, <i>J</i> = 8,9, 0,6 Гц, 1H); LCMS (способ А): 3,51 мин (267,0, МН ⁺).
Д	1-(4-нитрофенокси)-2-	¹ H ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶)

	<p><i>(трифторметокси)бензол</i></p> 	8,27 (d, $J = 9,3$ Гц, 2H), 7,62 (dt, $J = 8,1, 1,3$ Гц, 1H), 7,53 (td, $J = 7,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,48–7,39 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 9,3$ Гц, 2H).
E	<p><i>1-(циклопропилметокси)-2-(4-нитрофенокси)бензол</i></p> 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d_6) 8,21 (d, $J = 9,3$ Гц, 2H), 7,30–7,24 (m, 1H), 7,21 (ddd, $J = 8,2, 4,0, 1,6$ Гц, 2H), 7,04 (dd, $J = 6,9, 1,0$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J = 9,3$ Гц, 2H), 3,81 (m, 2H), 1,03–0,89 (m, 1H), 0,40–0,31 (m, 2H), 0,13–0,03 (m, 2H); LCMS (способ В): 3,64 мин, без ионизации.
F	<p><i>(2-метоксифенил)(4-нитрофенил)сульфан</i></p> 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d_6) 8,11 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,61–7,43 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,14–7,04 (m, 1H), 3,78 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,46 мин, без ионизации.
G	<p><i>2-(2-хлор-4-(трифторметил)фенокси)-5-нитропиридин</i></p> 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d_6) 9,04 (dd, $J = 2,8, 0,5$ Гц, 1H), 8,71 (dd, $J = 9,1, 2,8$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,92–7,81 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,50 (dd, $J = 9,1, 0,5$ Гц, 1H).
H	<p><i>1-этокси-2-(4-нитрофенокси)бензол</i></p> 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d_6) 8,21 (d, $J = 9,2$ Гц, 2H), 7,29 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,04 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J = 9,2$ Гц, 2H), 4,01 (q, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1,10 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H); LCMS (способ В): 4,10 мин (260,1, МН $^+$).
I	<p><i>1-(дифторметокси)-2-(4-нитрофенокси)бензол</i></p> 	LCMS (способ В): 3,85 мин (282,0, МН $^+$).

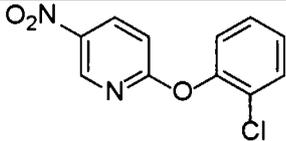
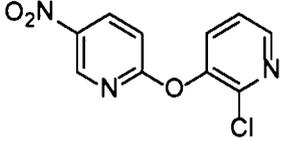
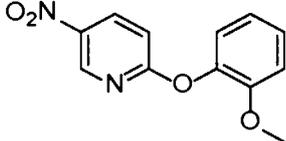
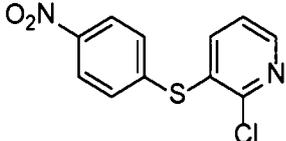
Промежуточное соединение J: 2-хлор-N-метил-N-(4-нитрофенил)анилин

Гидрид натрия (60% в минеральном масле) (198 мг, 4,96 ммоль) суспендировали в DMF (5 мл) в атмосфере азота и охлаждали до 0°C. Добавляли 2-хлор-N-метиламин (0,436 мл г, 3,54 ммоль), а затем 4-фторнитробензол (0,50 г, 3,54 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 18 ч. После добавления реакционной смеси к воде (~25 мл) суспензию перемешивали в течение 15 мин и фильтровали. Твердое вещество промывали водой и высушивали под вакуумом с получением *указанного в заголовке соединения* в виде оранжевого твердого вещества (1,13 г, колич.). ¹H ЯМР δ_H (500 МГц, CDCl₃) 8,11 (d, J = 9,5 Гц, 2H), 7,58 (dd, J = 7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,45–7,30 (m, 3H), 6,52 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 3,38 (s, 3H); LCMS (способ А): 3,65 мин (263,1, МН⁺).

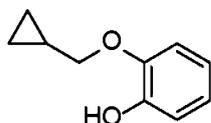
Промежуточные соединения К–Р

Следующие промежуточные соединения получали с применением общего способа, описанного в отношении *промежуточного соединения J*, из коммерческих материалов.

№ промежуточного соединения	Соединение	¹ H ЯМР/LCMS
К	4-хлор-N-метил-N-(4-нитрофенил)анилин 	LCMS (способ А): 3,75 мин (263,1, МН ⁺).
L	5-хлор-N-(4-нитрофенил)пиридин-3-амин 	LCMS (способ А): 2,95 мин (250,0, МН ⁺).
M	2-(2-хлорфенокси)-5-нитропиридин	¹ H ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ⁶) 9,03 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,67 (dd, J = 9,1, 2,9 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,52–7,34

		(m, 4H); LCMS (способ А): 3,12 мин (250,9, МН ⁺).
N	2-хлор-3-((5-нитропиридин-2-ил)окси)пиридин 	¹ H ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 9,04 (dd, <i>J</i> = 2,8, 0,4 Гц, 1H), 8,71 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,9 Гц, 1H), 8,41 (dd, <i>J</i> = 4,7, 1,6 Гц, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, <i>J</i> = 9,1, 0,4 Гц, 1H); LCMS (способ А): 2,79 мин (251,9, МН ⁺).
O	2-(2-метоксифенокси)-5-нитропиридин 	¹ H ЯМР δ _H (500 МГц, CDCl ₃) 9,04 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 8,48 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,8 Гц, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 8,2, 0,9 Гц, 1H), 7,22–7,16 (m, 1H), 7,11–7,01 (m, 3H), 3,78 (s, 3H); LCMS (способ В): 2,90 мин (247,0, МН ⁺).
P	2-хлор-3-((4-нитрофенил)тио)пиридин 	¹ H ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 8,35 (dd, <i>J</i> = 4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,31–8,23 (m, 2H), 8,02 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,87–7,70 (m, 2H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,7 Гц, 1H); LCMS (способ А): 3,96 мин (267,0, МН ⁺).

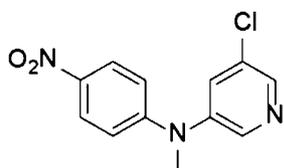
Промежуточное соединение Q: 2-(циклопропилметокси)фенол



Раствор 1,2-дигидроксибензола (5,0 г, 45,4 ммоль) в DMF (20 мл) обрабатывали карбонатом калия (7,53 г, 54,5 ммоль) и (бромметил)циклопропаном (4,40 мл, 45,4 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение ночи. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. и затем ее гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические вещества промывали солевым раствором, высушивали (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением масла. Остаток очищали посредством хроматографии (SiO₂, 0–5% EtOAc в PE) с получением *указанного в заголовке соединения* в виде бледно-желтого масла (2,2 г, 30%). ¹H ЯМР δ_H (500 МГц,

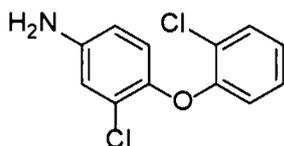
CDCl_3) δ 6,96–6,92 (m, 1H), 6,92–6,80 (m, 3H), 5,78 (s, 1H), 3,87 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,36–1,22 (m, 1H), 0,70–0,60 (m, 2H), 0,35 (q, $J = 5,2$ Гц, 2H); LCMS (способ B): 2,54 мин, без ионизации.

Промежуточное соединение R: 5-хлор-N-метил-N-(4-нитрофенил)пиридин-3-амин



Ледяной раствор *промежуточного соединения L* (754 мг, 3,02 ммоль) в THF (10 мл) обрабатывали с помощью гидрида натрия (60% в минеральном масле) (145 мг, 3,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли йодметан (0,282 мл, 4,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, затем гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические вещества промывали солевым раствором, высушивали (MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением *указанного в заголовке соединения* в виде красного твердого вещества (773 мг, 97%). LCMS (способ A): 3,10 мин (264,1, МН⁺).

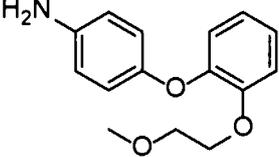
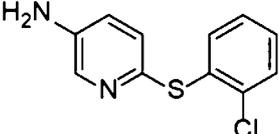
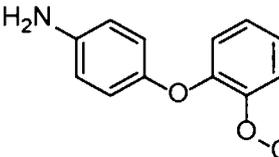
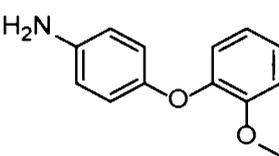
Промежуточное соединение S: 3-хлор-4-(2-хлорфенокси)анилин

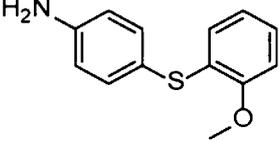
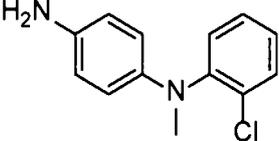
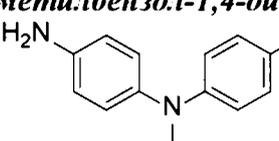
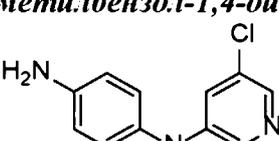
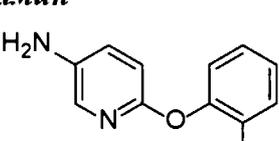
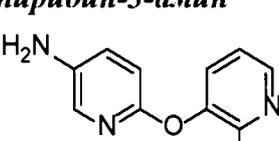


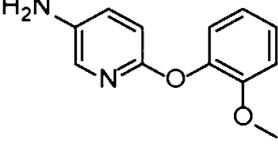
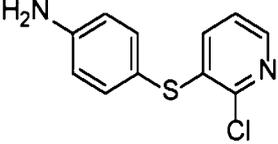
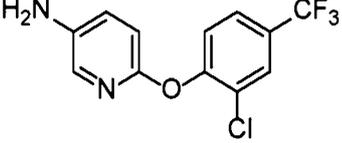
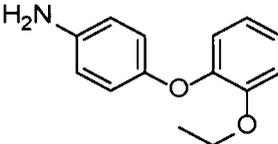
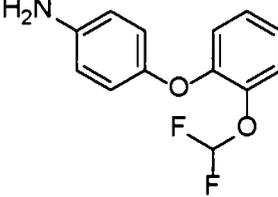
Промежуточное соединение A (6,47 г, 23,5 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл). Насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл) добавляли к реакционной смеси вместе с железом (6,65 г, 117 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. После охлаждения до к. т. смесь фильтровали через dicalite®, промывая с помощью EtOAc, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между водой и DCM. Органические экстракты высушивали (MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением *указанного в заголовке соединения* в виде коричневого твердого вещества (5,37 г, 90%). ^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 7,51 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,26–7,20 (m, 1H), 7,04 (td, $J = 7,9, 1,4$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 6,61 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Гц, 1H), 6,57 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Гц, 1H), 5,38 (s, 2H); LCMS (способ A): 3,35 мин (254,0, МН⁺).

Промежуточные соединения T–AH

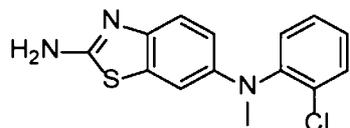
Следующие промежуточные соединения получали с применением общего способа, описанного в отношении промежуточного соединения S, из подходящих промежуточных соединений.

№ промежуточного соединения	Соединение	¹ H ЯМР/LCMS
T	4-(2-(2-метоксиэтокси)фенокси)анилин 	¹ H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 7,08 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,02–6,96 (m, 1H), 6,88–6,83 (m, 1H), 6,75–6,71 (m, 1H), 6,68 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,55 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,14–4,06 (m, 2H), 3,65–3,57 (m, 2H), 3,27 (s, 3H); LCMS (способ B): 1,89 мин (260,1, МН ⁺).
U	6-((2-хлорфенил)тио)пиридин-3-амин 	¹ H ЯМР δ_{H} (500 МГц, CDCl ₃) 8,14 (d, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1H), 7,44–7,39 (m, 1H), 7,26–7,13 (m, 4H), 6,99 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,9 Гц, 1H), 4,00 (br s, 2H); LCMS (способ A): 2,73 мин (237,0, МН ⁺).
V	4-(2-(трифторметокси)фенокси)анилин 	¹ H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 7,49–7,38 (m, 1H), 7,30 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,18–7,05 (m, 1H), 6,84 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 6,81–6,73 (m, 2H), 6,68–6,55 (m, 2H), 5,05 (s, 2H).
W	4-(2-(циклопропилметокси)фенокси)анилин 	¹ H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 7,03 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,00–6,93 (m, 1H), 6,83 (td, <i>J</i> = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,74 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,54 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 4,87 (br s, 2H), 3,82 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 3,16 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 1,14 (m, 1H), 0,59–0,41 (m, 2H), 0,24 (m, 2H); LCMS (способ B): 2,33 мин (256,1, МН ⁺).

X	<p><i>4-((2-метоксифенил)тио)анилин</i></p> 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d^6) δ 7,13 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,08–7,02 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 8,1, 1,1 Гц, 1H), 6,77 (td, J = 7,6, 1,2 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,50 (dd, J = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), NH ₂ не наблюдали; LCMS (способ В): 2,80 мин (232,1, МН ⁺).
Y	<p><i>N1-(2-хлорфенил)-N1-метилбензол-1,4-диамин</i></p> 	LCMS (способ А): 3,07 мин (233,1 МН ⁺).
Z	<p><i>N1-(4-хлорфенил)-N1-метилбензол-1,4-диамин</i></p> 	LCMS (способ А): 3,38 мин (233,1, МН ⁺).
AA	<p><i>N1-(5-хлорпиридин-3-ил)-N1-метилбензол-1,4-диамин</i></p> 	LCMS (способ А): 2,67 мин (234,1, МН ⁺).
AB	<p><i>6-(2-хлорфенокси)пиридин-3-амин</i></p> 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d^6) 7,52 (dd, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 2,9, 0,5 Гц, 1H), 7,32 (ddd, J = 8,4, 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,21–7,13 (m, 1H), 7,08 (ddd, J = 9,6, 8,4, 2,2 Гц, 2H), 6,82 (dd, J = 8,6, 0,5 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H); LCMS (способ А): 2,54 мин (221,0, МН ⁺).
AC	<p><i>6-((2-хлорпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин</i></p> 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d^6) 8,21 (dd, J = 4,6, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (dd, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,53–7,37 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,14 (s, 2H); LCMS (способ А): 1,95 мин (222,0, МН ⁺).

AD	6-(2-метоксифенокси)пиридин-3-амин 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, CDCl_3) 7,74 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,20–7,13 (m, 2H), 7,10 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Гц, 1H), 7,01 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Гц, 1H), 7,00–6,95 (m, 1H), 6,79 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,81 (br s, 2H); LCMS (способ А): 2,12 мин (217,0, МН $^+$).
AE	4-((2-хлорпиридин-3-ил)тио)анилин 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, $\text{DMSO-}d^6$) 8,23 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,82 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,21–7,09 (m, 3H), 6,67–6,56 (m, 2H), 5,51 (s, 2H); LCMS (способ А): 3,01 мин (237,0, МН $^+$).
AF	6-(2-хлор-4-(трифторметил)фенокси)пиридин-3-амин 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, $\text{DMSO-}d^6$) 7,97 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,68 (ddd, $J = 2,8, 1,8, 0,6$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,6, 2,9$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,24 (s, 2H); LCMS (способ А): 3,28 мин (289,0, МН $^+$).
AG	4-(2-этоксифенокси)анилин 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, $\text{DMSO-}d^6$) 7,05 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Гц, 1H), 7,02–6,96 (m, 1H), 6,83 (td, $J = 7,6, 1,6$ Гц, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,54 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,02 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,26 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H); LCMS (способ В): 2,56 мин (231,0, МН $^+$).
AH	4-(2-(дифторметокси)фенокси)анилин 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, $\text{DMSO-}d^6$) 7,26 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,16 (td, $J = 7,4, 6,7, 1,6$ Гц, 2H), 7,05 (td, $J = 7,8, 1,5$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,77 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Гц, 2H), 6,59 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,99 (br s, 2H); LCMS (способ В): 2,90 мин (252,0, МН $^+$).

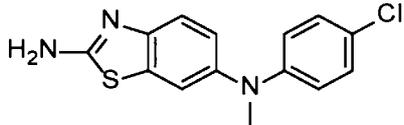
Промежуточное соединение AI: N6-(2-хлорфенил)-N6-метилбензо[d]тиазол-2,6-диамин

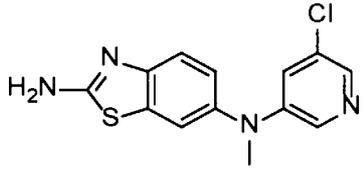
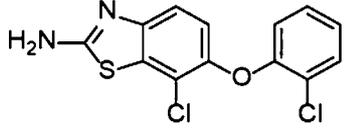
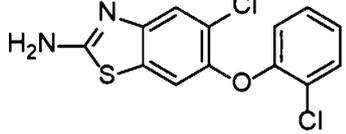
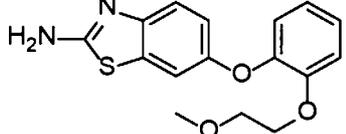
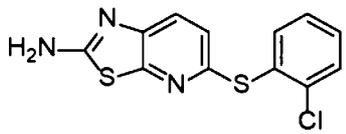
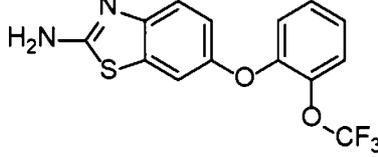


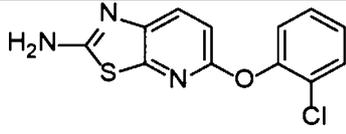
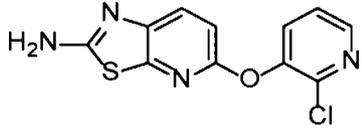
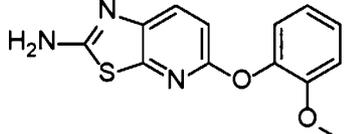
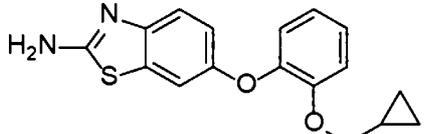
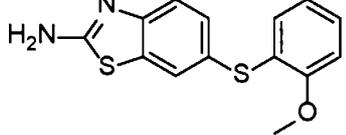
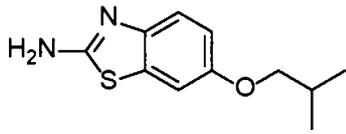
Тиоцианат натрия (575 мг, 7,09 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям бром (0,219 мл, 4,25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли *промежуточное соединение Y* (825 мг, 3,55 ммоль) в MeOH (10 мл), обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивали ее в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разделяли между DCM и нас. водн. раствором NaHCO₃. Водн. слой дополнительно экстрагировали с помощью DCM, и объединенные органические вещества высушивали (MgSO₄) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством хроматографии (SiO₂, 0–50% EtOAc в PE) с получением *указанного в заголовке соединения* в виде серого пенистого материала (719 мг, 70%). ¹H ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-*d*⁶) 7,55 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,43–7,38 (m, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,30–7,24 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,7 Гц, 3H), 6,98 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 6,45 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 3,19 (s, 3H); LCMS (способ A): 3,05 мин (290,0 МН⁺).

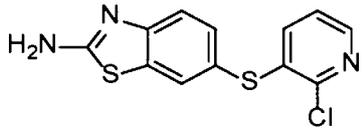
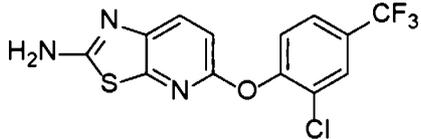
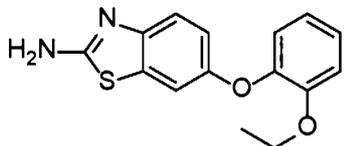
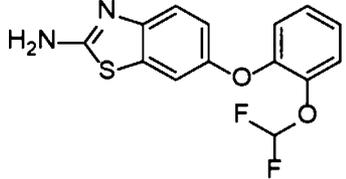
Промежуточные соединения AJ–AY

Следующие промежуточные соединения получали с применением общего способа, описанного в отношении *промежуточного соединения AI*, из подходящего промежуточного соединения или коммерческого материала.

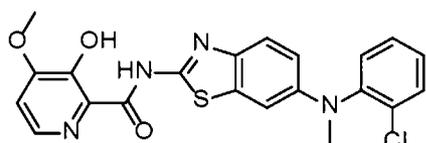
№ промежуточного соединения	Соединение	¹ H ЯМР/LCMS
AJ	<i>N6-(4-хлорфенил)-N6-метилбензо[d]тиазол-2,6-диамин</i> 	¹ H ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 7,51 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 7,45 (br s, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,21–7,16 (m, 2H), 7,01 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 6,75–6,69 (m, 2H), 3,22 (s, 3H); LCMS (способ A): 3,25 мин (290,0 МН ⁺).
AK	<i>N6-(5-хлорпиридин-3-ил)-N6-</i>	¹ H ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-

	<p><i>метилбензо[d]тиазол-2,6-диамин</i></p> 	d^6) 7,94 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,53 (br s, 2H), 7,38 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,08–7,04 (m, 1H), 3,27 (s, 3H); LCMS (способ А): 2,60 мин (291,0, МН ⁺).
AL	<p><i>7-хлор-6-(2-хлорфенокси)бензо[d]тиазол-2-амин</i></p>  <p><i>5-хлор-6-(2-хлорфенокси)бензо[d]тиазол-2-амин</i></p> 	<p>Смесь региоизомеров</p> <p>LCMS (способ А): 3,26 мин (311,0, 313,0 МН⁺ (изотопы Cl)).</p>
AM	<p><i>6-(2-(2-метоксиэтокси)фенокси)бензо[d]тиазол-2-амин</i></p> 	<p>¹H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-d^6) 7,32 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,15–7,06 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 3,6$ Гц, 2H), 6,80 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Гц, 1H), 4,15–4,03 (m, 2H), 3,60–3,47 (m, 2H), 3,19 (s, 3H). NH₂ не наблюдали; LCMS (способ А): 2,25 мин (317,0, МН⁺).</p>
AN	<p><i>5-((2-хлорфенил)тио)тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин</i></p> 	<p>¹H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-d^6) 7,92 (br s, 2H), 7,62–7,57 (m, 2H), 7,40–7,29 (m, 3H), 7,15 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H); LCMS (способ В): 2,68 мин (294,0, МН⁺).</p>
AO	<p><i>6-(2-(трифторметокси)фенокси)бензо[d]тиазол-2-амин</i></p> 	<p>¹H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-d^6) 8,64 (s, 2H), 7,59–7,47 (m, 2H), 7,48–7,35 (m, 2H), 7,27 (td, $J = 7,8, 1,5$ Гц, 1H), 7,07 (td, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 2H); LCMS (способ А): 3,35 мин (327,0, МН⁺).</p>
AP	<p><i>5-(2-хлорфенокси)тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин</i></p> 	<p>¹H ЯМР δ_{H} (500 МГц, CDCl₃) 7,72 (dt, $J = 8,6, 1,0$ Гц, 1H), 7,51–7,41 (m, 1H), 7,35–7,24</p>

		(m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,76 (s, 2H); LCMS (способ А): 2,74 мин (278,0, МН ⁺).
AQ	5-((2-хлорпиридин-3-ил)окси)тиазоло[5,4-<i>b</i>]пиридин-2-амин 	¹ H ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 8,31 (dd, <i>J</i> = 4,7, 1,6 Гц, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H); LCMS (способ А): 2,21 мин (279,0, МН ⁺).
AR	5-(2-метоксифенокси)тиазоло[5,4-<i>b</i>]пиридин-2-амин 	¹ H ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 7,67 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,52 (br s, 2H), 7,21 (ddd, <i>J</i> = 8,2, 7,3, 1,6 Гц, 1H), 7,18–7,08 (m, 2H), 7,01–6,94 (m, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H); LCMS (способ А): 2,43 мин (274,0, МН ⁺).
AS	6-(2-(циклопропилметокси)фенокси)бензо[<i>d</i>]тиазол-2-амин 	¹ H ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ 7,32 (s, 1H), 7,22–7,26 (m, 2H), 7,11–7,05 (m, 2H), 6,92–6,89 (m, 1H), 6,80 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 3,82 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 0,90–0,74 (m, 1H), 0,49–0,37 (m, 2H), 0,22–0,09 (m, 2H), NH ₂ не наблюдали; LCMS (способ В): 2,76 мин (313,1, МН ⁺).
AT	6-((2-метоксифенил)тио)бензо[<i>d</i>]тиазол-2-амин 	¹ H ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ 8,57 (s, 2H), 7,84 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,22 (ddd, <i>J</i> = 8,2, 7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,05 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,0 Гц, 1H), 6,90–6,84 (m, 1H), 6,85–6,73 (m, 1H), 3,83 (s, 3H).
AU	6-изобутоксibenzo[<i>d</i>]тиазол-2-амин 	¹ H ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 7,27 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 7,23–7,18 (m, 3H), 6,80 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 3,71 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 2,05–1,94 (m, 1H), 0,97 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 6H); LCMS (способ В): 2,34 мин (223,0, МН ⁺).
AV	6-((2-хлорпиридин-3-ил)тио)	¹ H ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO-

	бензо[d]тиазол-2-амин 	d^f) 8,23 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Гц, 1H), 8,02–7,81 (m, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,50–7,29 (m, 2H), 7,18 (dd, $J = 7,9, 4,7$ Гц, 1H); LCMS (способ А): 2,93 мин (294,0, МН+).
AW	5-(2-хлор-4-(трифторметил)фенокси)тиазоло[5,4-<i>b</i>]пиридин-2-амин 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d^6) 8,05 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,82–7,74 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H); LCMS (способ В): 3,62 мин (346,0, МН+).
AX	6-(2-этоксифенокси)бензо[d]тиазол-2-амин 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d^6) 7,13 (dd, $J = 4,9, 1,3$ Гц, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Гц, 1H), 7,02–6,96 (m, 1H), 6,87–6,82 (m, 1H), 6,75 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Гц, 1H), 6,68–6,65 (m, 1H), 6,57–6,54 (m, 1H), 4,87 (br s, 2H), 4,03 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H).
AY	6-(2-(дифторметокси)фенокси)бензо[d]тиазол-2-амин 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d^6) 7,43 (br s, 1H), 7,39 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,22 (td, $J = 7,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,15 (td, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 1H), 6,95 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Гц, 1H), NH_2 не наблюдали; LCMS (способ В): 3,07 мин (307,1, МН+).

Промежуточное соединение AZ: N-(6-((2-хлорфенил)(метил)амино)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-гидрокси-4-метоксипиколинамид

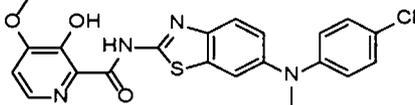
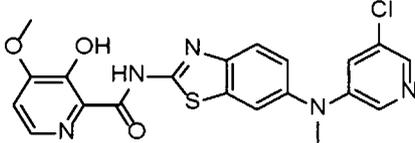


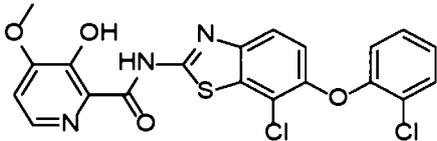
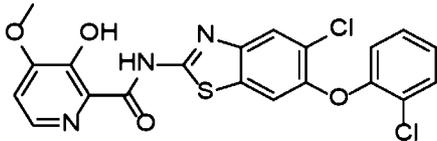
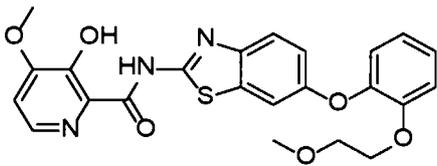
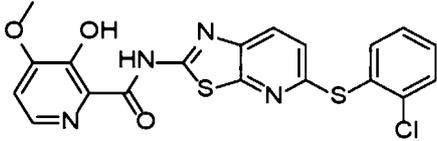
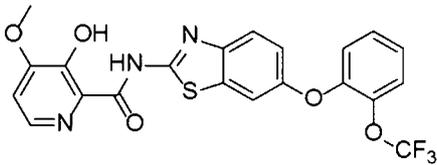
Смесь промежуточного соединения AI (250 мг, 0,863 ммоль) и 8-метокси-2,2-диметил-4Н-[1,3]диоксино[5,4-*b*]пиридин-4-она 2,2,2-трифторацетата (418 мг, 1,29 ммоль) растворяли в DMF (3 мл). Добавляли раствор NaHMDS (2 М в THF) (2,16 мл,

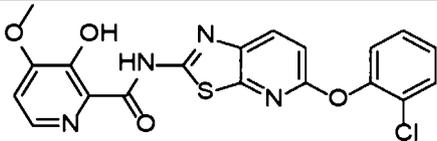
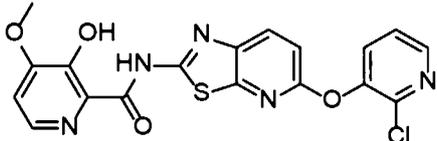
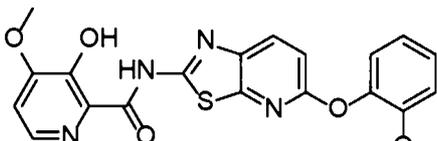
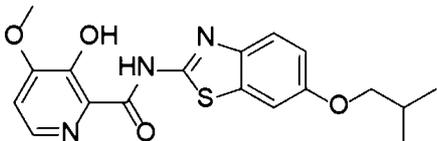
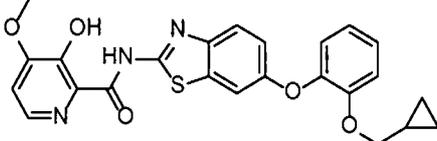
4,31 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 7 дней. Реакционную смесь гасили водой и перемешивали в течение 30 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой, суспендировали в EtOH и высушивали под вакуумом с получением *указанного в заголовке соединения* в виде коричневого твердого вещества (224 мг, 59%). ^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d^6) 7,63 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,49–7,36 (m, 3H), 7,35–7,28 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 6,54 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,25 (s, 3H). NH/OH не наблюдали; LCMS (способ А): 1,88 мин (441,0, МН $^+$).

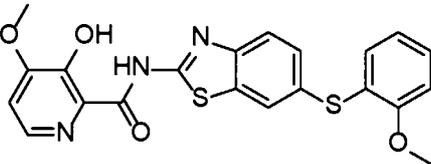
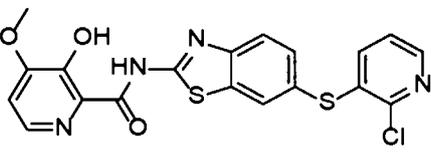
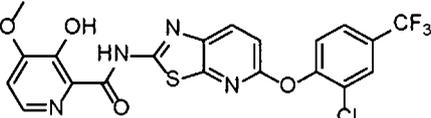
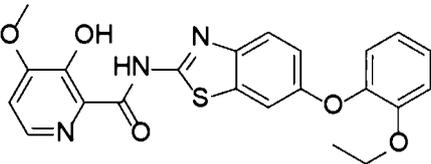
Промежуточные соединения ВА–ВР

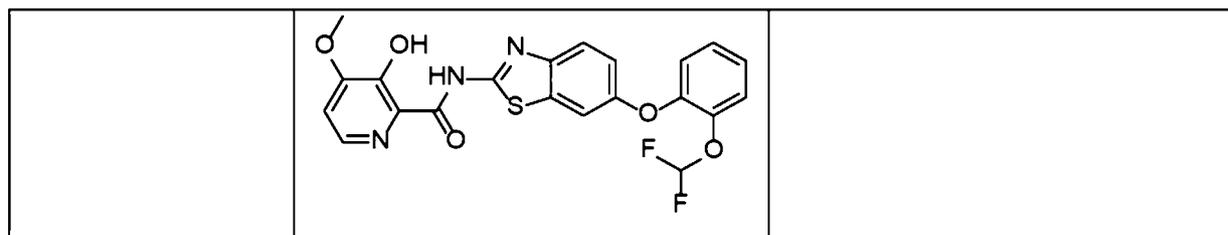
Следующие промежуточные соединения получали с применением общего способа, описанного в отношении *промежуточного соединения AZ*, из подходящего промежуточного соединения.

№ промежуточного соединения	Соединение	^1H ЯМР/LCMS
ВА	<i>N</i> -(6-((4-хлорфенил)(метил)амино)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-гидрокси-4-метоксипиколинамид 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d^6) 7,67 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,22–7,16 (m, 2H), 7,10 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Гц, 1H), 6,81–6,74 (m, 3H), 5,74 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). Ни одного из пиков NH/OH не наблюдали; LCMS (способ А): 1,98 мин (441,0, МН $^+$).
ВВ	<i>N</i> -(6-((5-хлорпиридин-3-ил)(метил)амино)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-гидрокси-4-метоксипиколинамид 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d^6) 7,97 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,13–7,08 (m, 1H), 6,80 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,77 (s, 3H). Ни одного из пиков OH/NH не наблюдали. Один пик CH $_3$ перекрывался пиком воды; LCMS (способ А): 1,65 мин (442,0, МН $^+$).
ВС	<i>N</i> -(7-хлор-6-(2-хлорфенокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-гидрокси-4-метоксипиколинамид	Смесь региоизомеров ^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-

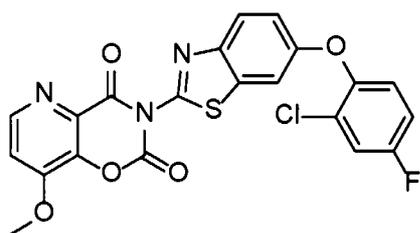
	<p><i>2-и.1)-3-гидрокси-4-метоксипиколинамид</i></p>  <p><i>N-(5-хлор-6-(2-хлорфенокси)бензо[d]тиазол-2-и.1)-3-гидрокси-4-метоксипиколинамид</i></p> 	d^6) 7,86–7,74 (m, 1,5H), 7,70 (s, 0,5H), 7,59 (dd, $J = 8,1, 5,6$ Гц, 2H), 7,29 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,18–7,08 (m, 2H), 6,88 (dd, $J = 18,9, 5,0$ Гц, 1H), 6,81 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,81 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H); LCMS (способ В): 3,00 мин (462,0, МН ⁺).
BD	<p><i>3-гидрокси-4-метокси-N-(6-(2-(2-метоксиэтокси)фенокси)бензо[d]тиазол-2-и.1)пиколинамид</i></p> 	¹ H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d^6) 7,66 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 7,56 (dd, $J = 9,1, 1,3$ Гц, 1H), 7,39–7,35 (m, 1H), 7,19–7,10 (m, 2H), 6,99–6,91 (m, 3H), 6,76 (dd, $J = 6,0, 1,3$ Гц, 1H), 4,14–4,09 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,57–3,51 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), NH/OH не наблюдали; LCMS (способ В): 2,43 мин (468,1, МН ⁺).
BE	<p><i>N-(5-((2-хлорфенил)тио)тиазоло[5,4-b]пиридин-2-и.1)-3-гидрокси-4-метоксипиколинамид</i></p> 	¹ H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d^6) 7,85 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 7,65–7,55 (m, 2H), 7,44–7,29 (m, 4H), 7,15 (dd, $J = 8,3, 4,6$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H); LCMS (способ А): 1,21 мин (444,9, МН ⁺).
BF	<p><i>3-гидрокси-4-метокси-N-(6-(2-(трифторметокси)фенокси)бензо[d]тиазол-2-и.1)пиколинамид</i></p> 	¹ H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d^6) 7,71 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,40–7,32 (m, 1H), 7,24–7,18 (m, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Гц, 2H), 6,80 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), NH/OH не наблюдали; LCMS (способ А): 2,93 мин (478,0, МН ⁺).
BG	<p><i>N-(5-(2-хлорфенокси)тиазоло[5,4-b]пиридин-2-и.1)-3-гидрокси-4-метоксипиколинамид</i></p> 	¹ H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d^6) 7,94 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,55 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,36–7,32 (m,

		<p>1H), 7,29–7,15 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), NH/OH не наблюдали; LCMS (способ А): 1,86 мин (429,0, МН⁺).</p>
ВН	<p><i>N</i>-(5-((2-хлорпиридин-3-ил)окси)тиазоло[5,4-<i>b</i>]пиридин-2-ил)-3-гидрокси-4-метоксипиколинамид</p> 	<p>¹H ЯМР δ_Н (500 МГц, DMSO-<i>d</i>⁶) 8,33 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,86 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,0, 4,7$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), NH/OH не наблюдали; LCMS (способ А): 1,58 мин (430,0, МН⁺).</p>
ВІ	<p>3-гидрокси-4-метокси-<i>N</i>-(5-(2-метоксифенокси)тиазоло[5,4-<i>b</i>]пиридин-2-ил)пиколинамид</p> 	<p>¹H ЯМР δ_Н (500 МГц, DMSO-<i>d</i>⁶) 7,92 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,25–7,19 (m, 1H), 7,19–7,13 (m, 2H), 7,02–6,96 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), NH/OH не наблюдали; LCMS (способ А): 1,70 мин (425,0, МН⁺).</p>
ВЈ	<p>3-гидрокси-<i>N</i>-(6-изобутоксифензо[<i>d</i>]тиазол-2-ил)-4-метоксипиколинамид</p> 	<p>¹H ЯМР δ_Н (500 МГц, DMSO-<i>d</i>⁶) 7,63 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,78 (d, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,09–1,97 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H), NH/OH не наблюдали; LCMS (способ В): 2,72 мин (374,0, МН⁺).</p>
ВК	<p><i>N</i>-(6-(2-(циклопропилметокси)фенокси)бензо[<i>d</i>]тиазол-2-ил)-3-гидрокси-4-метоксипиколинамид</p> 	<p>¹H ЯМР δ_Н (500 МГц, DMSO-<i>d</i>⁶) 7,66 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,14–7,09 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,96–6,90 (m, 2H), 6,75 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 3,84 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,14–1,03 (m, 1H), 0,46–0,38 (m, 2H), 0,21–0,13 (m, 2H), NH/OH не наблюдали; LCMS (способ В): 2,88 мин (464,1, МН⁺).</p>

<p>BL</p>	<p><i>3-гидрокси-4-метокси-N-(6-((2-метоксифенил)тио)бензо[d]тиазол-2-ил)пиколинамид</i></p> 	<p>^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-d^6) 7,87 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Гц, 1H), 7,16–7,04 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,82–6,72 (m, 2H), 6,66 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), NH/OH не наблюдали; LCMS (способ А): 1,77 мин (440,0, МН$^+$).</p>
<p>BM</p>	<p><i>N-(6-((2-хлорпиридин-3-ил)тио)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-гидрокси-4-метоксипиколинамид</i></p> 	<p>^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-d^6) 8,24 (ddd, $J = 8,0, 4,7, 1,5$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,92–7,83 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,71–7,65 (m, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,35 (dt, $J = 8,3, 5,0$ Гц, 1H), 7,21–7,15 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 3,80 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,18 мин (445,0, МН$^+$).</p>
<p>BN</p>	<p><i>N-(5-(2-хлор-4-(трифторметил)фенокситиазоло[5,4-<i>b</i>]пиридин-2-ил)-3-гидрокси-4-метоксипиколинамид</i></p> 	<p>^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-d^6) 8,04–7,93 (m, 2H), 7,76–7,68 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), NH/OH не наблюдали; LCMS (способ А): 1,87 мин (497,0, МН$^+$).</p>
<p>BO</p>	<p><i>N-(6-(2-этоксифенокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-гидрокси-4-метоксипиколинамид</i></p> 	<p>^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-d^6) 7,68 (m, 1H), 7,61–7,52 (m, 1H), 7,40–7,33 (m, 1H), 7,17–7,09 (m, 2H), 6,96 (m, 3H), 6,79 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,20 (m, 3H), NH/OH не наблюдали; LCMS (способ В): 3,16 мин (438,1, МН$^+$).</p>
<p>BP</p>	<p><i>N-(6-(2-(дифторметокси)фенокситиазоло[5,4-<i>b</i>]пиридин-2-ил)-3-гидрокси-4-метоксипиколинамид</i></p> 	<p>^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-d^6) 7,69 (m, 1H), 7,65–7,59 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27–7,13 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), NH/OH не наблюдали; LCMS (способ В): 3,07 мин (460,1, МН$^+$).</p>



Пример 1. 3-(6-(2-Хлор-4-фторфенокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2H-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-2,4(3H)-дион

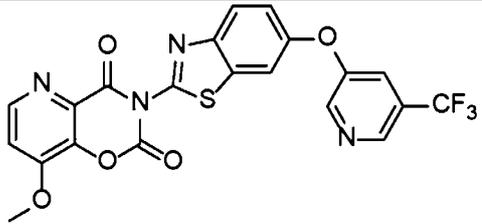
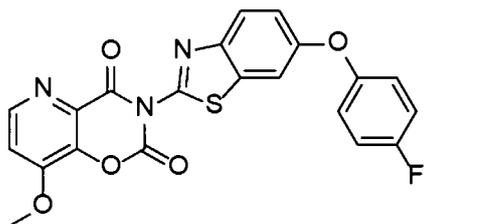
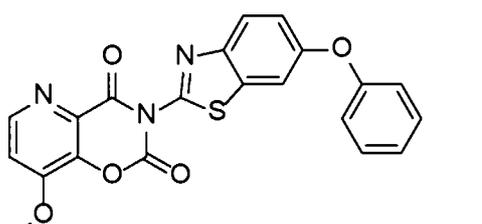
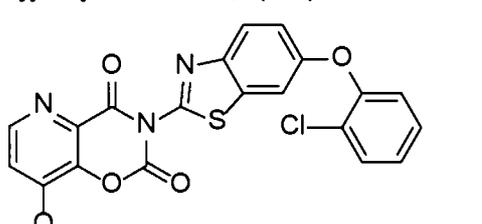


К раствору *N*-(6-(2-хлор-4-фторфенокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-3-гидрокси-4-метоксипиколинамида (40 мг, 0,09 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли трифосген (53,2 мг, 0,179 ммоль). Добавляли пиридин (0,109 мл, 1,35 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, 0–100% EtOAc в PE), и *указанное в заголовке соединение* выделяли в виде желтого смолистого вещества (10 мг, 25%). ¹H ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-*d*⁶) 8,58 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,75–7,69 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 5,5 Гц, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,33–7,29 (m, 2H), 4,06 (s, 3H); LCMS (способ B): 3,72 мин (472,1, МН⁺).

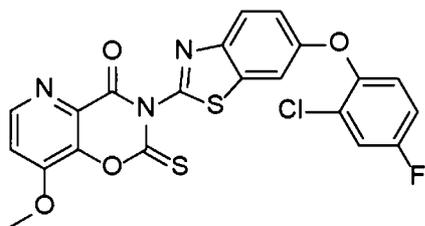
Примеры 2–5

Следующие примеры получали с применением общего способа, описанного в отношении *примера 1*, из подходящего *промежуточного соединения* (получение описано выше или в документе WO/2019/141980).

№ примера	Соединение	¹ H ЯМР/LCMS
2	8-Метокси-3-(6-((5-трифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензо[d]тиазол-2-ил)-2H-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-2,4(3H)-дион	¹ H ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 8,84 (br s, 1H), 8,80 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 8,06–8,01 (m, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 5,5 Гц, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 4,07 (s,

		3H); LCMS (способ В): 3,36 мин (489,1, МН ⁺).
3	3-(6-(4-Фторфенокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2H-пиридо[2,3-e][1,3]оксазин-2,4(3H)-дион 	¹ H ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 8,58 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 5,5 Гц, 1H), 7,34–7,27 (m, 3H), 7,22–7,18 (m, 2H), 4,06 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,53 мин (438,1, МН ⁺).
4	8-Метокси-3-(6-феноксибензо[d]тиазол-2-ил)-2H-пиридо[2,3-e][1,3]оксазин-2,4(3H)-дион 	¹ H ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 8,58 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 7,44 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 2H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,20 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 4,06 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,48 мин (420,1, МН ⁺).
5	3-(6-(2-Хлорфенокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2H-пиридо[2,3-e][1,3]оксазин-2,4(3H)-дион 	¹ H ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 8,66–8,61 (m, 1H), 8,00–7,96 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,23–7,14 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 3,94 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,76 мин (454, МН ⁺).

Пример 6. 3-(6-(2-Хлор-4-фторфенокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4H-пиридо[2,3-e][1,3]оксазин-4-он

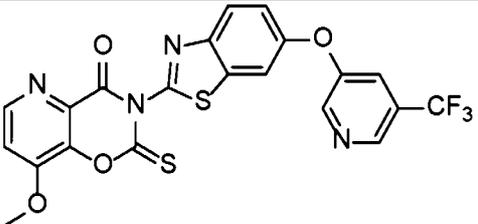
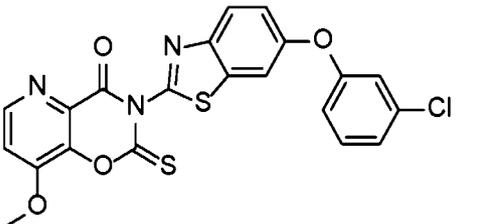
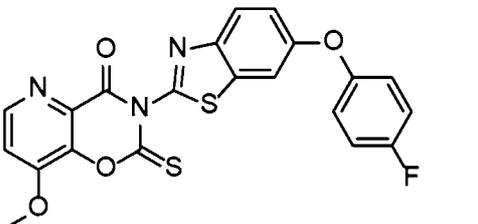
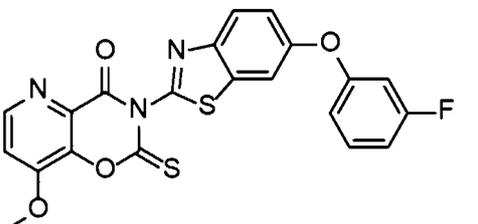


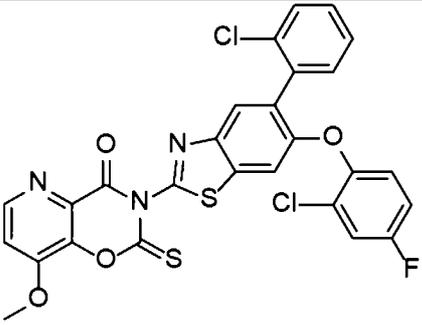
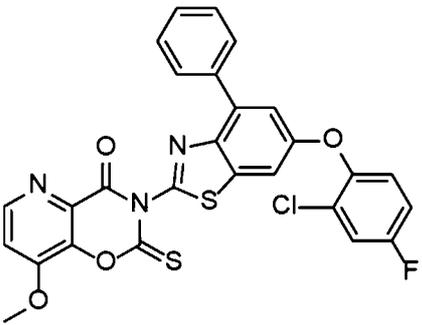
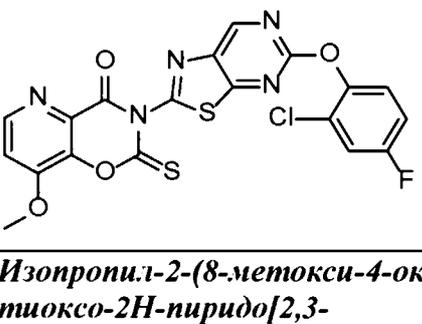
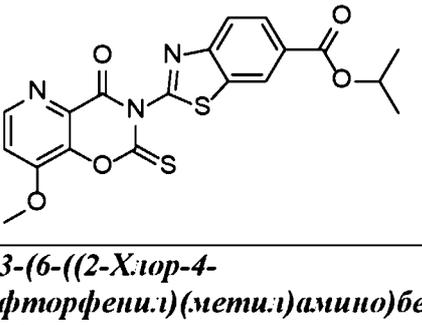
К раствору *N*-(6-(2-хлор-4-фторфенокси)бензо[*d*]тиазол-2-ил)-3-гидрокси-4-метоксипиринамида (40 мг, 0,09 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли тиофосген (20,6 мг, 0,179 ммоль). Добавляли пиридин (0,109 мл, 1,35 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, 0–100% EtOAc в PE), и указанное в заголовке соединения выделяли в виде бледно-оранжевого твердого вещества (22 мг, 50%). ¹H ЯМР δ_{II} (500 МГц, DMSO-*d*⁶) 8,61 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,74–7,69 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 5,5 Гц, 1H), 7,40 (dd, *J* = 9,1, 5,3 Гц, 1H), 7,37–7,31 (m, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H); LCMS (способ B): 4,05 мин (488,1, МН⁺).

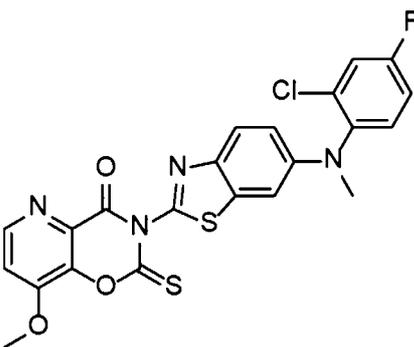
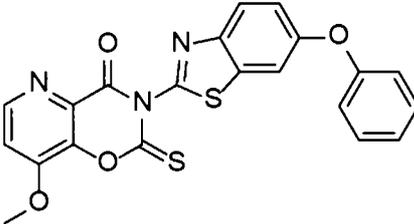
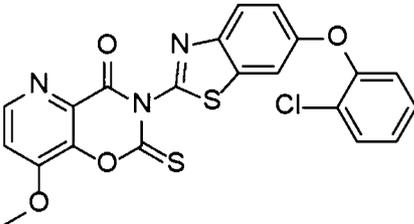
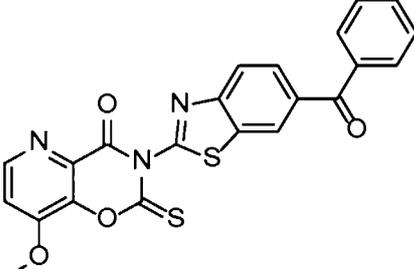
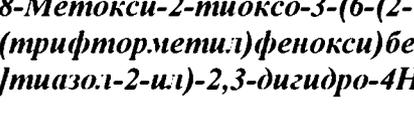
Примеры 7–50

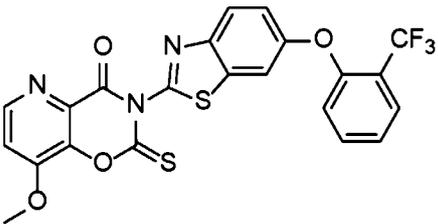
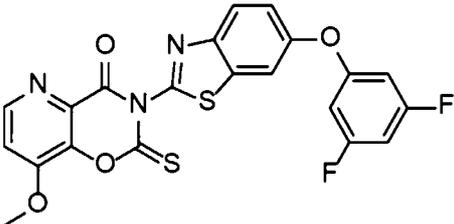
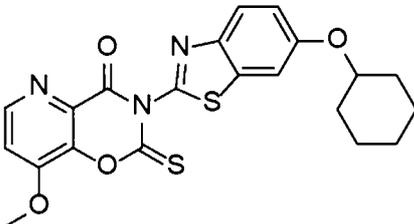
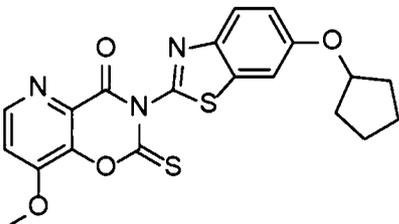
Следующие примеры получали с применением общего способа, описанного в отношении примера 6, из подходящего промежуточного соединения (получение описано выше или в документе WO/2019/141980).

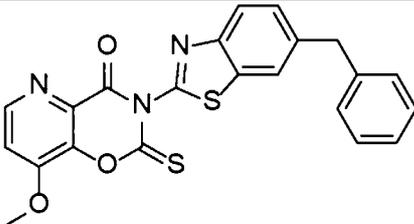
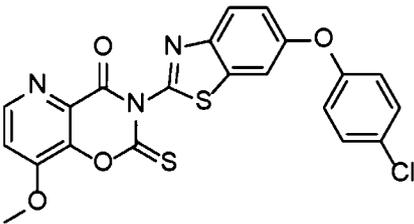
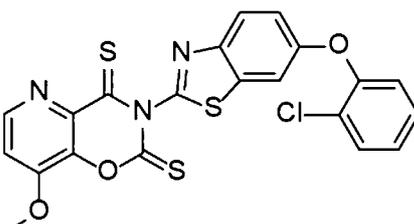
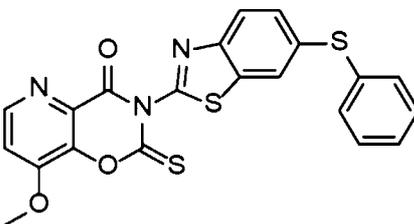
№ примера	Соединение	¹ H ЯМР/LCMS
7	3-(6-((5-Хлорпиридин-3-ил)окси)бензо[<i>d</i>]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4H-пиридо[2,3- <i>e</i>][1,3]оксазин-4-он	¹ H ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 8,61 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 8,50 (dd, <i>J</i> = 5,9, 2,1 Гц, 2H), 8,14 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,86–7,83 (m, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 5,5 Гц, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H); LCMS (способ D): 2,04 мин (471,0, МН ⁺).
8	8-Метокси-2-тиоксо-3-(6-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензо[<i>d</i>]тиазол-2-ил)-2,3-дигидро-4H-пиридо[2,3- <i>e</i>][1,3]оксазин-4-он	¹ H ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 8,84 (br s, 1H), 8,82 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 8,08–8,03 (m, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 5,5 Гц, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H);

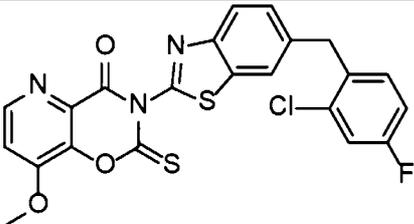
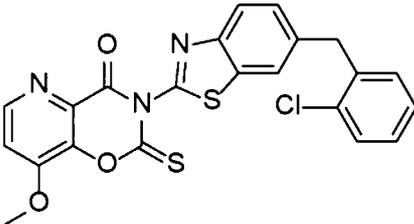
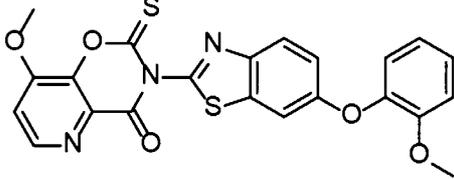
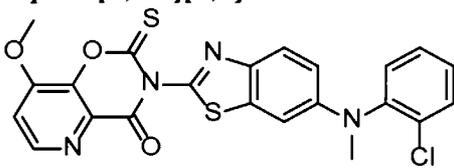
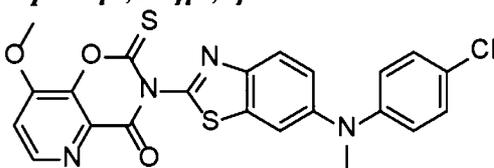
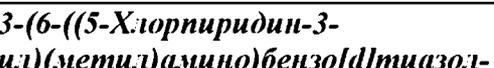
		LCMS (способ D): 2,08 мин (505,0, МН ⁺).
9	3-(6-(3-Хлорфенокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ Н ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO-d ⁶) 8,61 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,48–7,44 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25–7,22 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 8,3, 1,7 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H); LCMS (способ B): 3,45 мин (470,0, МН ⁺).
10	3-(6-(4-Фторфенокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ Н ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO-d ⁶) 8,61 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,37–7,25 (m, 3H), 7,25–7,14 (m, 2H), 4,09 (s, 3H); LCMS (способ B): 3,23 мин (454,0, МН ⁺).
11	3-(6-(3-Фторфенокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ Н ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO-d ⁶) 8,61 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,50–7,44 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,07–7,03 (m, 2H), 6,99–6,93 (m, 1H), 4,09 (s, 3H); LCMS (способ B): 3,25 мин (454,0, МН ⁺).
12	3-(6-(2-Хлор-4-фторфенокси)-5-(2-хлорфенил)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он	¹ Н ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO-d ⁶) 8,61 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63–7,54 (m, 3H), 7,47–7,42 (m, 2H), 7,34–7,30 (m, 1H), 7,30–7,24 (m, 2H), 4,09 (s, 3H); LCMS (способ B):

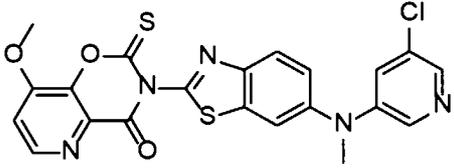
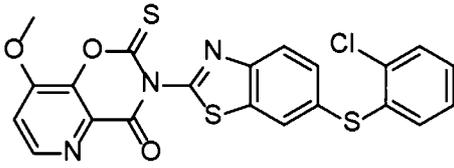
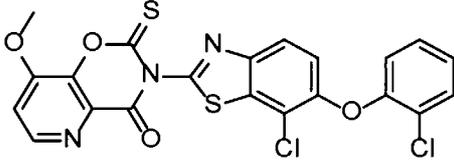
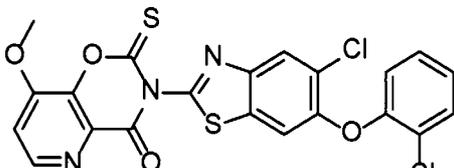
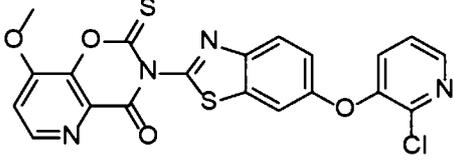
		3,86 мин (598,0, МН ⁺).
13	<i>3-(6-(2-Хлор-4-фторфенокси)-4-фенилбензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он</i> 	¹ Н ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 8,59 (d, <i>J</i> = 5,3 Гц, 1H), 7,80–7,75 (m, 2H), 7,75–7,69 (m, 2H), 7,62–7,58 (m, 1H), 7,52–7,27 (m, 6H), 4,07 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,96 мин (564,0, МН ⁺).
14	<i>3-(5-(2-Хлор-4-фторфенокси)тиазоло[5,4-<i>d</i>]пиримидин-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он</i> 	¹ Н ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 9,47 (s, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 7,71 (dd, <i>J</i> = 8,4, 3,0 Гц, 1H), 7,67–7,58 (m, 2H), 7,42–7,36 (m, 1H), 4,09 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,11 мин (489,9, МН ⁺).
15	<i>Изопропил-2-(8-метокси-4-оксо-2-тиоксо-2Н-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-3(4Н)-ил)бензо[d]тиазол-6-карбоксилат</i> 	¹ Н ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 8,91 (dd, <i>J</i> = 1,7, 0,5 Гц, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 8,6, 0,4 Гц, 1H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 5,5 Гц, 1H), 5,26–5,17 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 1,38 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 6H); LCMS (способ В): 3,08 мин (430,0, МН ⁺).
16	<i>3-(6-((2-Хлор-4-фторфенил)(метил)амино)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-</i>	¹ Н ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 8,60 (d, <i>J</i> = 5,3 Гц, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,8 Гц, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц,

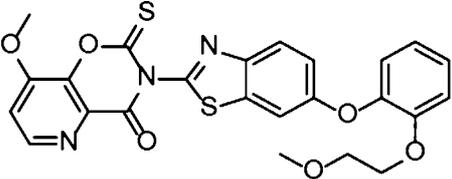
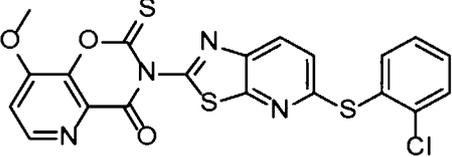
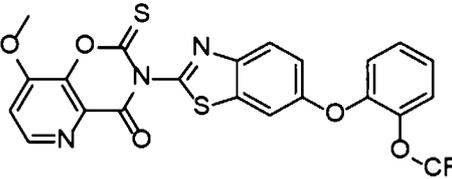
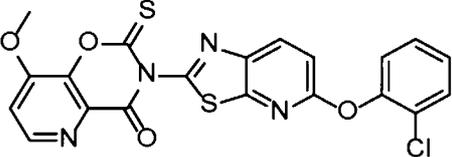
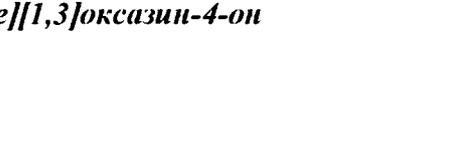
	<p><i>пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он</i></p> 	<p>¹H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 8,7, 5,8 Гц, 1H), 7,41–7,35 (m, 1H), 7,35–7,29 (m, 1H), 6,71 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,2 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,29 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,40 мин (501,0, МН').</p>
17	<p><i>8-Метокси-3-(6-феноксibenзо[d]тиазол-2-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидро-4H-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он</i></p> 	<p>¹H ЯМР δ_{II} (500 МГц, DMSO-<i>d</i>⁶) 8,60 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 5,5 Гц, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 8,6, 7,4 Гц, 2H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,20 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,4 Гц, 2H), 4,07 (s, 3H); LCMS (способ D): 2,14 мин (436,1, МН').</p>
18	<p><i>3-(6-(2-Хлорфенокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4H-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он</i></p> 	<p>¹H ЯМР δ_{II} (500 МГц, DMSO-<i>d</i>⁶) 8,60 (dd, <i>J</i> = 5,4, 2,2 Гц, 1H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 8,9, 1,8 Гц, 1H), 7,74 (t, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 5,4, 1,9 Гц, 1H), 7,43 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 7,29 (q, <i>J</i> = 8,2 Гц, 3H), 4,08 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,32 мин (469,9/472,0, МН').</p>
19	<p><i>3-(6-Бензоилбензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4H-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он</i></p> 	<p>¹H ЯМР δ_{II} (500 МГц, DMSO-<i>d</i>⁶) 8,75 (s, 1H), 8,67 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,84 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,1 Гц, 2H), 7,75–7,70 (m, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,01 мин (448,0, МН').</p>
20	<p><i>8-Метокси-2-тиоксо-3-(6-(2-(трифторметил)фенокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-2,3-дигидро-4H-</i></p> 	<p>¹H ЯМР δ_{II} (500 МГц, DMSO-<i>d</i>⁶) 8,60 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,70</p>

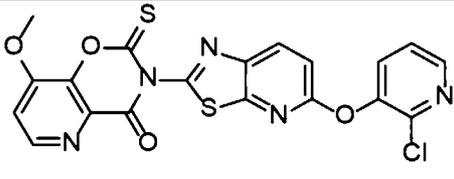
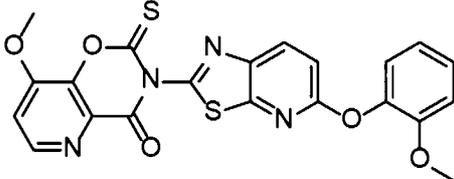
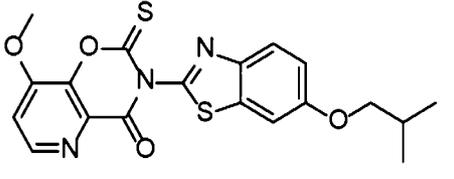
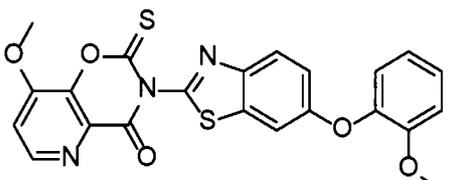
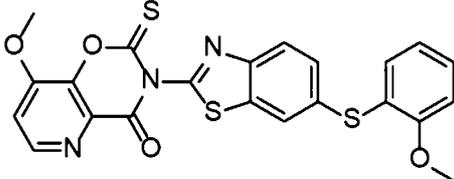
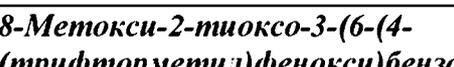
	<p><i>пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он</i></p> 	<p>(d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,36–7,32 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,08 (s, 3H); LCMS (способ D): 2,17 мин (503,9, МН⁺).</p>
21	<p><i>3-(6-(3,5-Дифторфенокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он</i></p> 	<p>¹H ЯМР δ_{II} (500 МГц, DMSO-<i>d</i>⁶) 8,61 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 8,14 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,08 (tt, $J = 9,4, 2,3$ Гц, 1H), 6,92 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Гц, 1H), 4,09 (s, 3H); LCMS (способ D): 2,16 мин (472,0, МН⁺).</p>
22	<p><i>3-(6-(Циклогексилокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он</i></p> 	<p>¹H ЯМР δ_{II} (500 МГц, DMSO-<i>d</i>⁶) 8,59 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Гц, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,59–1,22 (m, 8H); LCMS (способ D): 2,24 мин (442,1, МН⁺).</p>
23	<p><i>3-(6-(Циклопентилокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он</i></p> 	<p>¹H ЯМР δ_{II} (500 МГц, DMSO-<i>d</i>⁶) 8,61 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,59 (s, 2H), 4,94 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,84–1,69 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 0,88–0,74 (m, 2H); LCMS (способ D): 2,14 мин (436,1, МН⁺).</p>
24	<p><i>3-(6-Бензилбензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он</i></p>	<p>¹H ЯМР δ_{II} (500 МГц, DMSO-<i>d</i>⁶) 8,59 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,32–7,28 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 4,13 (s, 2H),</p>

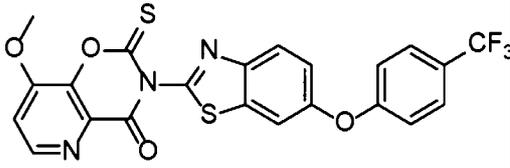
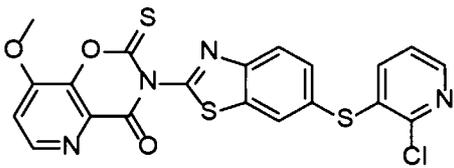
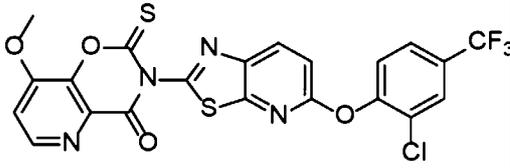
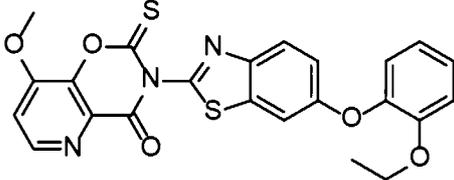
		4,07 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,23 мин (434,0, МН ⁺).
25	3-(6-(4-Хлорфенокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	LCMS (способ В): 3,46 мин 469,9/472,0.
26	3-(6-(2-Хлорфенокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2Н-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-2,4(3Н)-дитион 	¹ Н ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO-d ⁶) 8,57 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,43 (td, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,32–7,24 (m, 3H), 4,07 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,46 мин (485,9/487,9, МН ⁺).
27	8-Метокси-3-(6-(фенилтио)бензо[d]тиазол-2-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ Н ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO-d ⁶) 8,60 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,23 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 4,5 Гц, 4H), 7,36 (dd, J = 9,4, 4,1 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,44 мин (453,1, МН ⁺).
28	3-(6-(2-Хлор-4-фторбензил)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он	¹ Н ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO-d ⁶) 8,61 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,52–7,44 (m, 3H), 7,28–7,21 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,08 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,56 мин (485,9, МН ⁺).

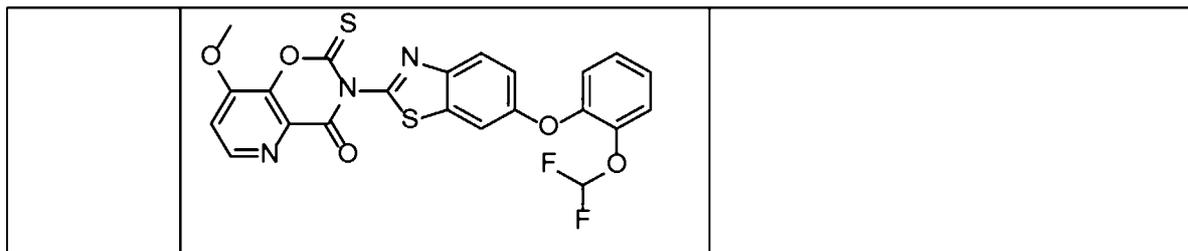
		
29	3-(6-(2-Хлорбензил)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d^6) 8,61 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 8,04–7,99 (m, 2H), 7,62 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,51–7,41 (m, 3H), 7,38–7,28 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,08 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,44 мин (468,0, МН $^+$).
30	8-Метокси-3-(6-(2-метоксифенокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d^6) 8,59 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,29–7,20 (m, 2H), 7,20–7,12 (m, 2H), 7,06–6,98 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,76 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,09 мин (466,0, МН $^+$).
31	3-(6-((2-Хлорфенил)(метил)амино)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d^6) 8,60 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,69–7,64 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,52–7,46 (m, 2H), 7,44–7,37 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,69 (dd, $J = 9,1, 2,5$ Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,32 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,21 мин (483,1, МН $^+$).
32	3-(6-((4-Хлорфенил)(метил)амино)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d^6) 8,61 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,40–7,33 (m, 2H), 7,24 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Гц, 1H), 7,16–7,10 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,37 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,38 мин (483,0, МН $^+$).
33	3-(6-((5-Хлорпиридин-3-ил)(метил)амино)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO- d^6) 8,62 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 8,24 (d, J

	<p>2-<i>и.л</i>)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4<i>Н</i>-пиридо[2,3-<i>е</i>][1,3]оксазин-4-он</p> 	<p>= 2,5 Гц, 1H), 8,12 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,09–8,03 (m, 2H), 7,62 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,52–7,48 (m, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,42 (s, 3H); LCMS (способ В): 2,71 мин (484,1, МН⁺).</p>
34	<p>3-(6-((2-Хлорфенил)тио)бензо[<i>d</i>]тиазол-2-<i>и.л</i>)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4<i>Н</i>-пиридо[2,3-<i>е</i>][1,3]оксазин-4-он</p> 	<p>¹Н ЯМР δ_{II} (500 МГц, DMSO-<i>d</i>⁶) 8,62 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 8,35 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,38–7,31 (m, 2H), 7,20–7,13 (m, 1H), 4,09 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,45 мин (486,0, МН⁺).</p>
35	<p>3-(7-Хлор-6-(2-хлорфенокси)бензо[<i>d</i>]тиазол-2-<i>и.л</i>)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4<i>Н</i>-пиридо[2,3-<i>е</i>][1,3]оксазин-4-он</p>  <p>3-(5-Хлор-6-(2-хлорфенокси)бензо[<i>d</i>]тиазол-2-<i>и.л</i>)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4<i>Н</i>-пиридо[2,3-<i>е</i>][1,3]оксазин-4-он</p> 	<p>Неразделимая смесь региоизомеров.</p> <p>¹Н ЯМР δ_{II} (500 МГц, DMSO-<i>d</i>⁶) 8,62 (dd, $J = 8,1, 5,4$ Гц, 1H), 8,41 (s, 0,6H), 8,12 (d, $J = 8,9$ Гц, 0,4H), 7,85 (s, 0,6H), 7,70–7,66 (m, 1H), 7,63 (dd, $J = 9,2, 5,5$ Гц, 1H), 7,42 (ddd, $J = 12,8, 9,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,34–7,28 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 8,9$ Гц, 0,4H), 7,22 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Гц, 0,6H), 7,17 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Гц, 0,4H), 4,09 (d, $J = 5,4$ Гц, 3H); LCMS (способ В): 3,67 мин и 3,76 мин (504,0, МН⁺).</p>
36	<p>3-(6-((2-Хлорпиридин-3-<i>и.л</i>)окси)бензо[<i>d</i>]тиазол-2-<i>и.л</i>)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4<i>Н</i>-пиридо[2,3-<i>е</i>][1,3]оксазин-4-он</p> 	<p>¹Н ЯМР δ_{II} (500 МГц, DMSO-<i>d</i>⁶) 8,61 (dd, $J = 5,4, 2,3$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,1, 4,6$ Гц, 1H), 7,43–7,34 (m, 1H), 4,09 (s, 3H); LCMS (способ В): 2,84 мин (471,0, МН⁺).</p>

37	<p>8-Метокси-3-(6-(2-(2-метоксиэтокси)фенокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидро-4H-пиридо[2,3-e][1,3]оксазин-4-он</p> 	<p>^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-d^6) 8,61 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,63–7,59 (m, 2H), 7,26–7,22 (m, 2H), 7,22–7,16 (m, 2H), 7,06–7,02 (m, 1H), 4,13–4,10 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,50–3,47 (m, 2H), 3,11 (s, 3H).</p>
38	<p>3-(5-((2-Хлорфенил)тио)тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4H-пиридо[2,3-e][1,3]оксазин-4-он</p> 	<p>^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-d^6) 8,61 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 8,41 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,83 (dd, $J = 7,7$, 1,6 Гц, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,0$, 1,3 Гц, 1H), 7,60 (ddd, $J = 9,7$, 8,1, 3,6 Гц, 2H), 7,51 (td, $J = 7,6$, 1,4 Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 4,09 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,99 мин (486,9, МН$^+$).</p>
39	<p>8-Метокси-2-тиоксо-3-(6-(2-(трифторметокси)фенокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-2,3-дигидро-4H-пиридо[2,3-e][1,3]оксазин-4-он</p> 	<p>^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-d^6) 8,60 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,60–7,56 (m, 1H), 7,46 (ddd, $J = 8,1$, 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,38–7,27 (m, 3H), 4,08 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,99 мин (520,0, МН$^+$).</p>
40	<p>3-(5-(2-Хлорфенокси)тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4H-пиридо[2,3-e][1,3]оксазин-4-он</p> 	<p>^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-d^6) 8,62 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 8,60 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 3,9$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,39–7,34 (m, 1H), 4,08 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,23 мин (471,0, МН$^+$).</p>
41	<p>3-(5-((2-Хлорпиридин-3-ил)окси)тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4H-пиридо[2,3-e][1,3]оксазин-4-он</p> 	<p>^1H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-d^6) 8,67 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 8,41 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,38 (dd, $J = 4,5$, 1,3 Гц, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,0$, 1,6 Гц, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,0$, 4,7 Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,12 (s, 3H); LCMS (способ В): 2,79 мин (472,0, МН$^+$).</p>

		
42	<p>8-Метокси-3-(5-(2-метоксифенокси)тиазоло[5,4-<i>b</i>]пиридин-2-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-<i>e</i>][1,3]оксазин-4-он</p> 	¹ H ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 8,60 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,33–7,27 (m, 2H), 7,26–7,18 (m, 2H), 7,09–6,99 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,73 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,00 мин (467,0, МН ⁺).
43	<p>3-(6-Изобутоксibenзо[<i>d</i>]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-<i>e</i>][1,3]оксазин-4-он</p> 	¹ H ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 8,60 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 5,5 Гц, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,86 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 2,15–2,03 (m, 1H), 1,02 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 6H); LCMS (способ В): 3,29 мин (416,0, МН ⁺).
44	<p>3-(6-(2-(Циклопропилметокси)фенокси)бензо[<i>d</i>]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-<i>e</i>][1,3]оксазин-4-он</p> 	¹ H ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 8,60 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,64–7,57 (m, 2H), 7,25–7,14 (m, 4H), 7,06–6,97 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,85 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 1,05–1,00 (m, 1H), 0,44–0,34 (m, 2H), 0,19–0,07 (m, 2H); LCMS (способ В): 4,05 мин (506,1, МН ⁺).
45	<p>8-Метокси-3-(6-((2-метоксифенил)тио)бензо[<i>d</i>]тиазол-2-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидро-4Н-пиридо[2,3-<i>e</i>][1,3]оксазин-4-он</p> 	¹ H ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 8,61 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 8,13 (dd, <i>J</i> = 1,9, 0,5 Гц, 1H), 8,05 (dd, <i>J</i> = 8,6, 0,4 Гц, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,38 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,20–7,11 (m, 2H), 6,98 (td, <i>J</i> = 7,5, 1,2 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,84 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,90 мин (482,0, МН ⁺).
46	<p>8-Метокси-2-тиоксо-3-(6-(4-(трифтормети)фенокси)бензо[<i>d</i></p> 	¹ H ЯМР δ _{II} (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ⁶) 8,61 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 8,15 (d, <i>J</i>

	<p><i>[тиазол-2-ил)-2,3-дигидро-4H-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он</i></p> 	<p>= 8,8 Гц, 1H), 8,01 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,62 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,09 (s, 3H); LCMS (способ В): 4,17 мин (504,0, МН⁺).</p>
47	<p><i>3-(6-((2-Хлорпиридин-3-ил)тио)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4H-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он</i></p> 	<p>¹H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-d^6) 8,62 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 8,49 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 8,30 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,5, 1,8$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,0, 4,7$ Гц, 1H), 4,10 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,95 мин (486,9, МН⁺).</p>
48	<p><i>3-(5-(2-Хлор-4-(трифторметил)фенокси)тиазоло[5,4-<i>b</i>]пиридин-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4H-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он</i></p> 	<p>¹H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-d^6) 8,66 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,08 (s, 3H); LCMS (способ В): 4,23 мин (539,0, МН⁺).</p>
49	<p><i>3-(6-(2-Этоксифенокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4H-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он</i></p> 	<p>¹H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-d^6) 8,61 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,64–7,59 (m, 2H), 7,26–7,15 (m, 4H), 7,02 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,08–4,03 (m, 2H), 1,18 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H); LCMS (способ В): 3,87 мин (480,0, МН⁺).</p>
50	<p><i>3-(6-(2-(Дифторметокси)фенокси)бензо[d]тиазол-2-ил)-8-метокси-2-тиоксо-2,3-дигидро-4H-пиридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он</i></p>	<p>¹H ЯМР δ_{H} (500 МГц, DMSO-d^6) 8,61 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,45–7,40 (m, 1H), 7,36–7,24 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 4,09 (s, 3H); LCMS (способ В): 3,74 мин (502,1, МН⁺).</p>



Пример 51. Испытание фунгицидной активности соединений по настоящему изобретению

Соединения подвергали скринингу в 96-луночных планшетах по 10 соединений на планшет. Каждое соединение подвергали скринингу с применением агара с поправками на 20, 2, 0,2 и 0,02 ppm тестируемого материала. Применяли пролин с концентрацией 50 и 10 ppm и 0,2% DMSO соответственно в качестве положительного и отрицательного контролей. Каждую тестируемую концентрацию и стандарт тестировали дважды на планшете.

Соединения подвергали скринингу в отношении следующих трех видов грибковых патогенов – *Botrytis cinerea*, *Alternaria alternata* и *Zyloseptoria tritici*. Применяемый в тесте агар варьировался в зависимости от патогена: среду N применяли для *B. cinerea* и *A. alternata*, а 1% картофельный агар с декстрозой – для *Z. tritici*. Для каждого патогена в соответствующий агар добавляли достаточное количество спор с получением 1000 спор *A. alternata*/мл агара, 5000 спор *B. cinerea*/мл агара и 10000 спор *Z. tritici*/мл агара.

Для каждой дозы, т. е. 200, 20, 2 и 0,2 ppm, получали 10-кратный исходный раствор в 2% DMSO, и 10 мкл этого раствора добавляли в соответствующие лунки на планшете. Для контролей добавляли эквивалентное количество 2% DMSO и исходного раствора пролина в концентрации 500 и 100 ppm. В каждую лунку добавляли 90 мкл соответствующей агаровой суспензии спор с получением конечных концентраций в лунках, указанных в первом абзаце.

Планшеты инкубировали при комнатной температуре (18°C) и оценивали спустя следующие промежутки времени:

- a) 3-4 дня в случае *A. alternata* и *B. cinerea*
- b) 7 дней в случае *Z. tritici*

Степень роста грибка в каждой лунке сравнивали с контролем DMSO и оценивали в соответствии со следующими условными обозначениями:

A – $EC_{50} < 2$ ppm

B – $2 \leq EC_{50} < 20$

C – $EC_{50} \geq 20$

D – Активность не обнаружена при самой высокой тестируемой дозе

NT – Не тестировали

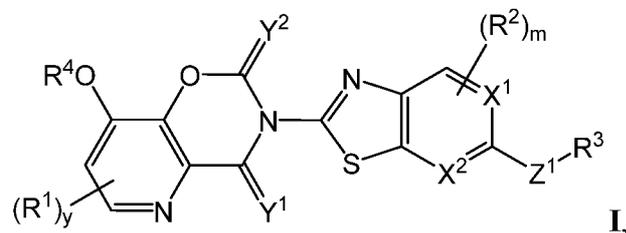
Рейтинг в таблице является следующим.

Пример	<i>Botrytis</i>	<i>Alternaria</i>	<i>Zymoseptoria</i>
1	B	B	A
2	B	B	A
3	B	B	A
4	B	B	A
5	B	B	A
6	B	B	A
7	B	B	A
8	B	B	A
9	B	B	A
10	B	A	A
11	B	B	B
12	NT	NT	A
13	NT	NT	A
14	NT	NT	A
15	NT	NT	A
16	NT	NT	A
17	B	B	A
18	NT	NT	A
19	NT	NT	B
20	B	B	A
21	B	B	A

22	B	C	B
23	B	C	A
24	NT	NT	B
25	NT	NT	A
26	NT	NT	A
27	C	B	A
28	B	B	A
29	C	C	A
30	NT	NT	A
31	NT	NT	A
32	NT	NT	A
33	NT	NT	B
34	NT	NT	A
35	NT	NT	A
36	C	C	A
37	NT	NT	B
38	C	C	A
39	C	C	A
40	C	C	A
41	C	C	C
42	C	C	B
43	NT	NT	A
44	NT	NT	B
45	NT	NT	B
46	NT	NT	A
47	C	C	A
48	C	C	A
49	C	C	A
50	C	C	A

Формула изобретения

1. Соединение формулы I или его агрономически приемлемые соль или N-оксид,



где каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из атома углерода и атома азота;

Y^1 независимо выбран из O и S;

$=Y^2$ независимо выбран из =O и =S;

Z^1 отсутствует или независимо выбран из C(O)O, OC(O), O, S, S(O), S(O)₂, C(O)NR⁵, NR⁵C(O), S(O)₂NR⁵, NR⁵S(O)₂, S(O)NR⁵, NR⁵S(O), CR⁶R⁷, C(O), C(S), C=NOR⁸, C₁-C₃алкилена и NR⁵;

каждое из R¹ и R¹² независимо в каждом случае выбрано из C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₃-C₆циклоалкила, галогена, нитро, OR⁹, SR¹⁰, OS(O)₂R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, C(O)OR¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)(NR¹⁰)R¹⁰, S(O)R¹⁰, циано, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила и NR¹⁰R¹¹;

R² независимо в каждом случае выбран из C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₃-C₆циклоалкила, галогена, нитро, OR⁹, SR¹⁰, OS(O)₂R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, C(O)OR¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)(NR¹⁰)R¹⁰, S(O)R¹⁰, циано, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, NR¹⁰R¹¹ и фенила, необязательно замещенного с помощью 1–5 групп R¹²;

R³ независимо в каждом случае выбран из C₃-C₈алкила и C₀-C₃алкилен-R^{3a}, где R^{3a} независимо в каждом случае выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклоалкила и C₃-C₈циклоалкила; указанная гетероциклоалкильная или циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической; указанная гетероарильная или фенильная группа является необязательно замещенной с помощью 1–5 групп R¹², или указанная гетероциклоалкильная или циклоалкильная группа является необязательно замещенной с помощью 1–4 групп R¹³; указанная гетероциклоалкильная или циклоалкильная группа

является необязательно конденсированной с фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, указанная гетероарильная или фенильная группа необязательно замещена с помощью 1–4 групп R^{12} ;

R^4 независимо в каждом случае выбран из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и C_1 - C_6 галогеналкила;

каждое из R^5 и R^{10} независимо в каждом случае выбрано из H, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила и бензила;

или где две группы R^{10} присоединены к одному и тому же атому азота, при этом указанные группы R^{10} вместе с указанным атомом азота образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^6 независимо в каждом случае выбран из H, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила;

R^7 независимо в каждом случае выбран из H, галогена и OR^8 ;

каждый R^8 независимо в каждом случае выбран из H, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_3 алкилен- R^{8a} , где R^{8a} независимо в каждом случае выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила;

R^9 независимо в каждом случае выбран из H, C_1 - C_6 алкила, C_0 - C_3 алкилен- C_3 - C_6 циклоалкила, $C(O)$ - C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила;

R^{11} независимо в каждом случае выбрана из H, C_1 - C_6 алкила, $C(O)$ - C_1 - C_6 алкила и $S(O)_2$ - C_1 - C_6 алкила;

или где группа R^{10} и группа R^{11} присоединены к одному и тому же атому азота, при этом указанные группы R^{10} и R^{11} вместе с указанным атомом азота образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R^{13} независимо в каждом случае выбрана из =O, =S, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, нитро, OR^9 , SR^{10} , $OS(O)_2R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)(NR^{10})R^{10}$, $S(O)R^{10}$, циано, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила и $NR^{10}R^{11}$;

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

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

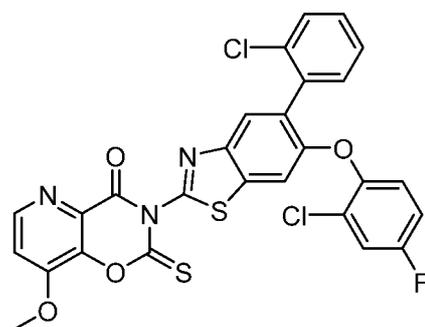
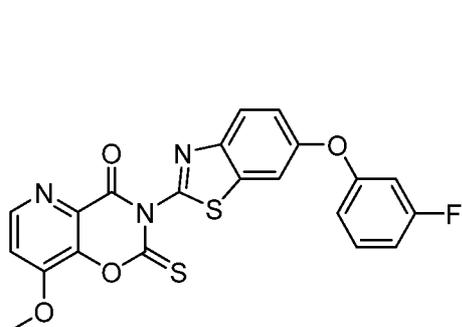
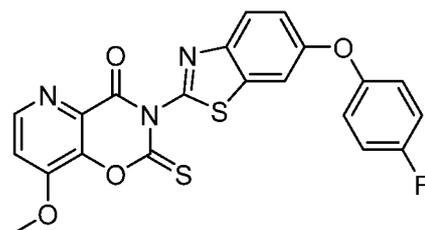
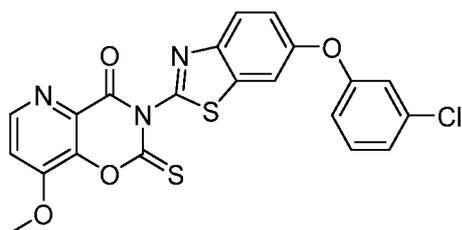
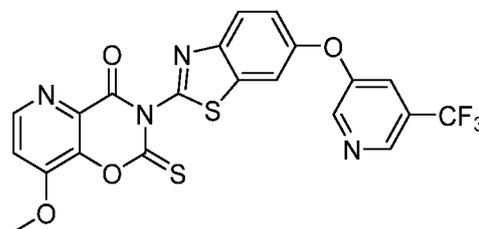
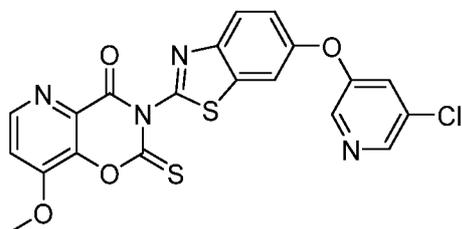
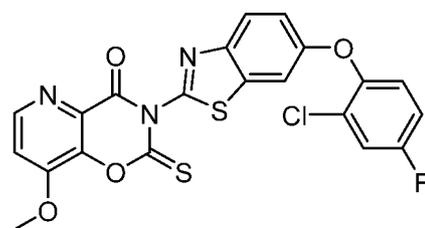
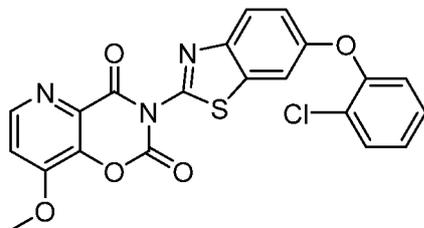
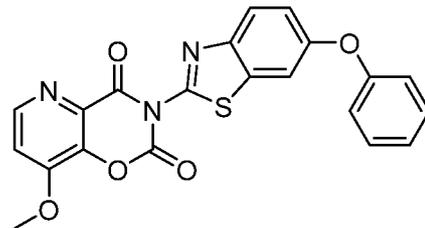
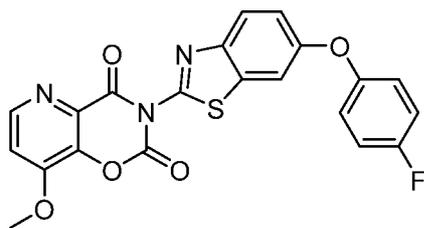
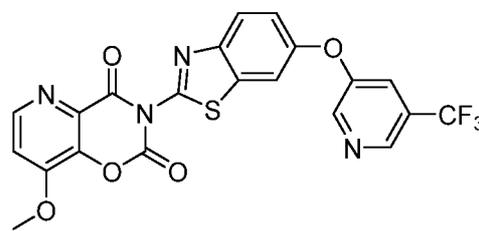
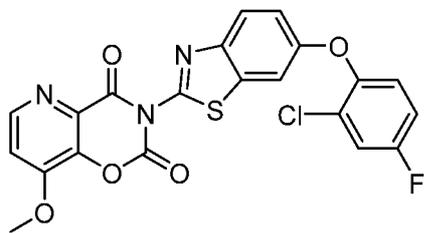
где любые вышеуказанные алкил, алкилен, алкенил, циклоалкил, гетероциклоалкил (в том числе случай, в котором две группы R^{10} или группа R^{10} и группа R^{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо), алкинил, C(O)алкил, S(O)₂алкил и бензил являются необязательно замещенными, если это возможно с химической точки зрения, 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран в каждом случае из группы, состоящей из =O, =NR^a, =NOR^a, C₁-C₄алкила, галогена, нитро, циано, C₁-C₄галогеналкила, C₂-C₄алкенила, C₂-C₄алкинила, NR^aR^b, S(O)₂R^a, S(O)R^a, S(O)(NR^a)R^a, S(O)₂NR^aR^a, CO₂R^a, C(O)R^a, CONR^aR^a, OR^a и SR^a,

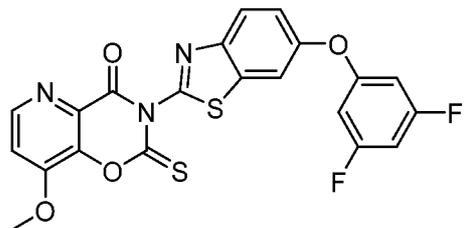
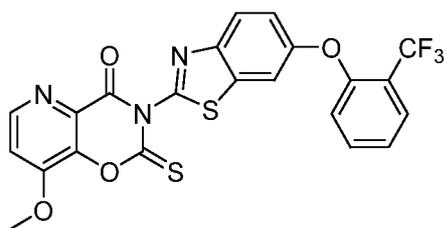
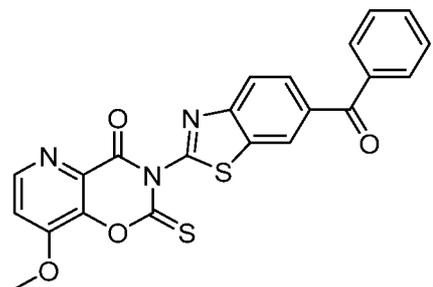
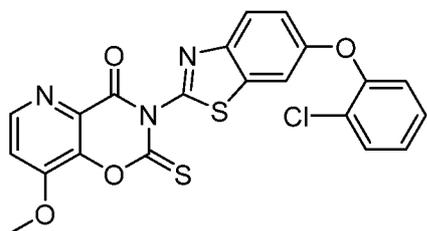
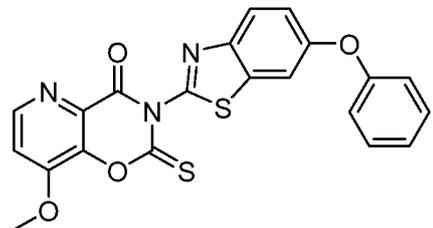
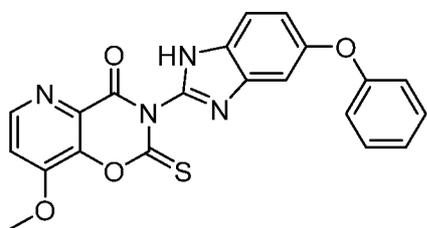
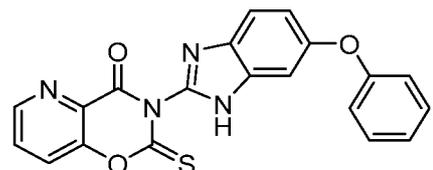
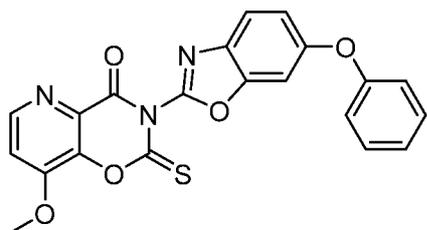
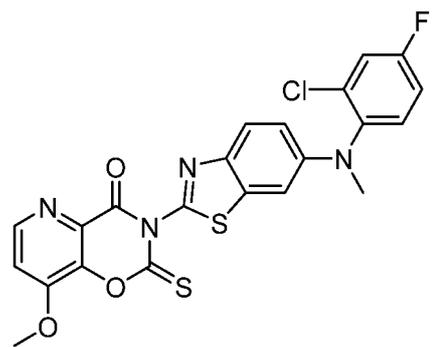
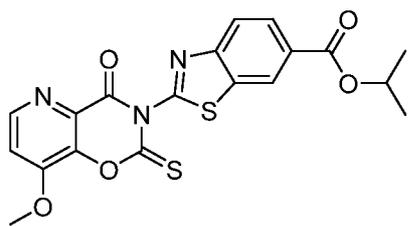
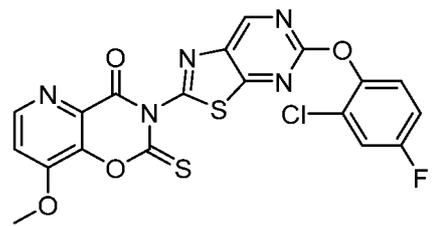
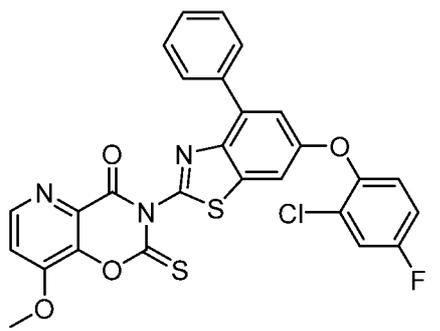
где R^a независимо выбран из H и C₁-C₄алкила; и R^b независимо представляет собой H, C₁-C₄алкил, C(O)-C₁-C₄алкил, S(O)₂-C₁-C₄алкил.

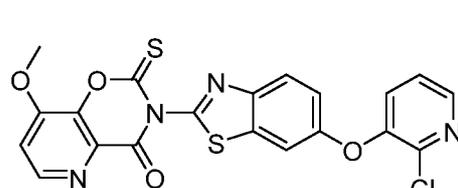
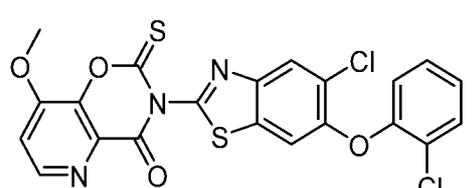
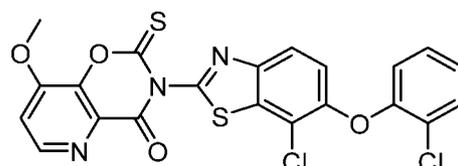
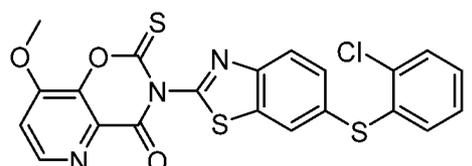
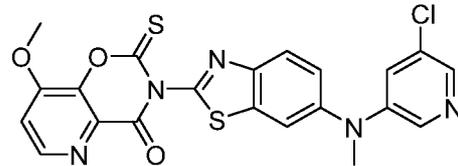
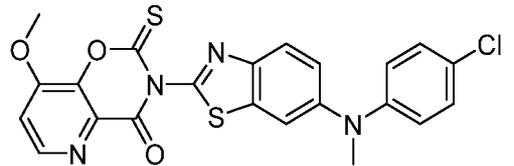
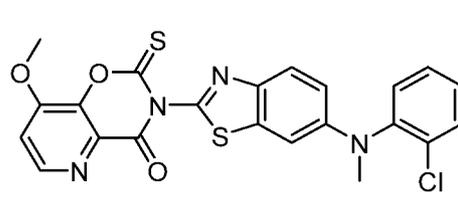
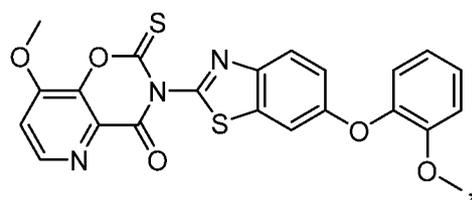
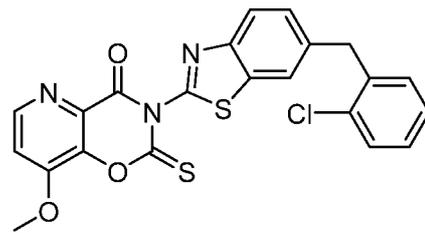
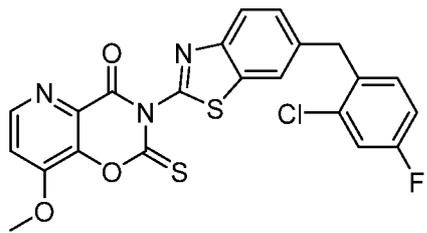
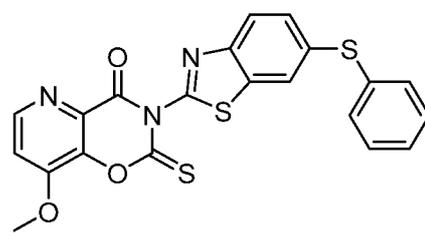
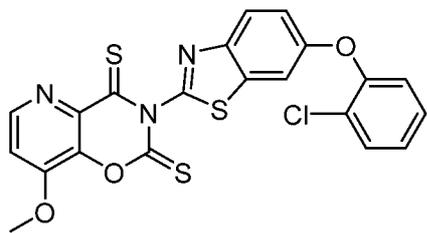
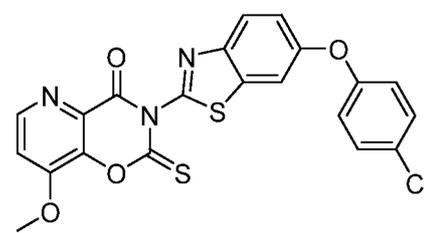
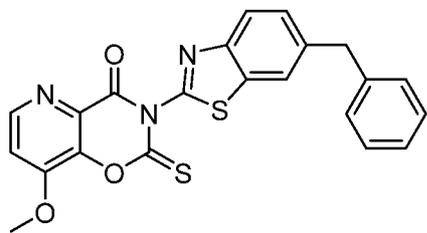
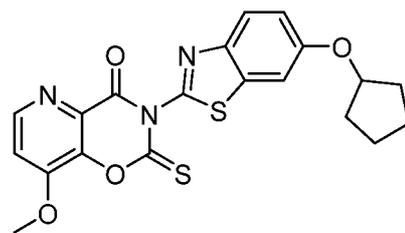
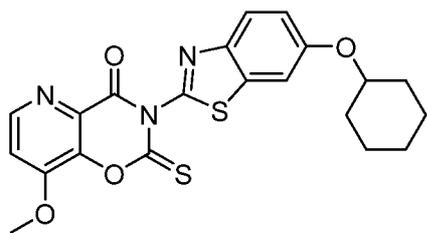
2. Соединение по п. 1, где R⁴ независимо выбран из C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила.
3. Соединение по п. 1 или п. 2, где u равняется 0.
4. Соединение по любому из пп. 1–3, где Y¹ представляет собой O.
5. Соединение по любому из пп. 1–4, где =Y² представляет собой =S.
6. Соединение по любому из пп. 1–5, где X¹ представляет собой атом углерода.
7. Соединение по п. 6, где X² представляет собой атом углерода.
8. Соединение по п. 6, где X² представляет собой атом азота.
9. Соединение по любому из пп. 1–8, где Z¹ независимо в каждом случае выбран из O, S, C₁алкилена и NR⁵, где R⁵ представляет собой C₁-C₃алкил.
10. Соединение по п. 9, где Z¹ представляет собой O.
11. Соединение по любому из пп. 1–10, где R³ представляет собой R^{3a}.
12. Соединение по любому из пп. 1–11, где R^{3a} представляет собой необязательно замещенный фенил.
13. Соединение по любому из пп. 1–10, где R³ представляет собой C₃-C₈алкил.

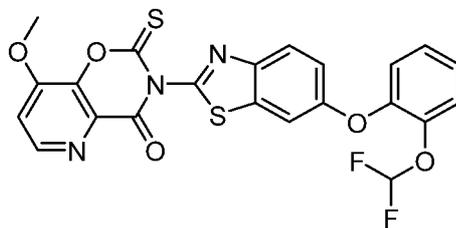
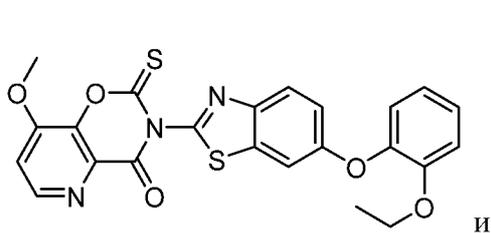
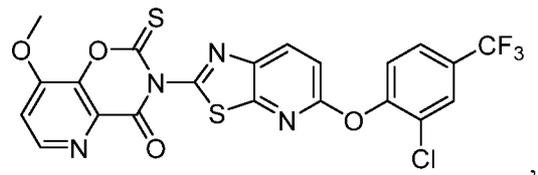
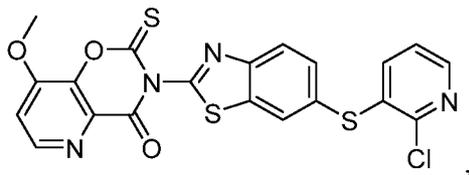
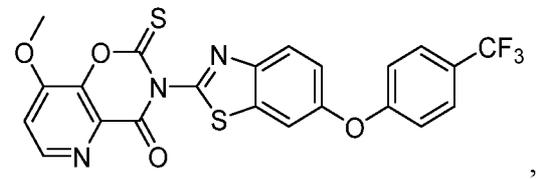
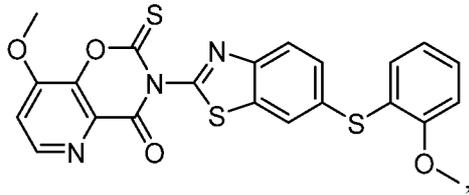
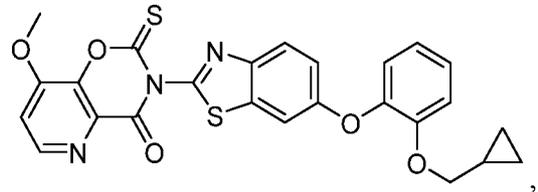
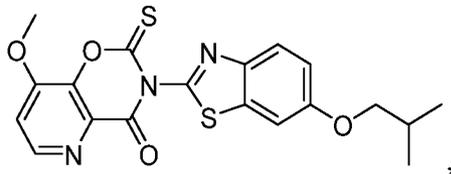
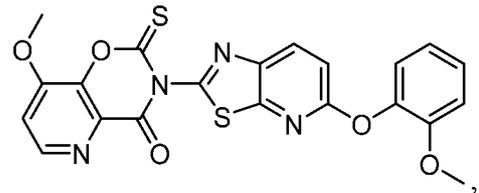
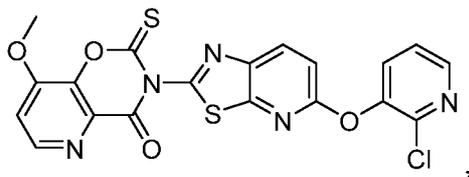
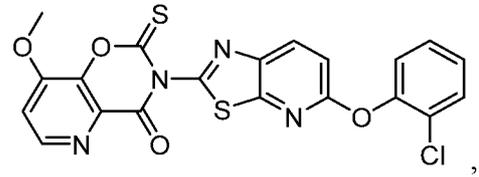
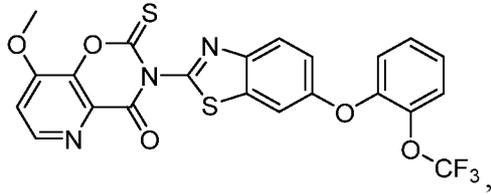
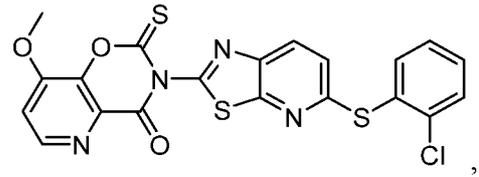
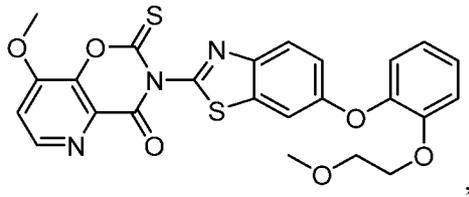
14. Соединение по любому из пп. 1–13, где m равняется 0.

15. Соединение по п. 1, где соединение формулы (I) выбрано из









16. Способ контроля грибковых заболеваний, при этом способ предусматривает применение агрономически эффективного и по сути нефитотоксичного количества соединения по любому из пп. 1–15 в отношении семян растений, самих растений или в отношении участка, на котором, как предполагается, эти растения будут произрастать.

17. Применение соединения по любому из пп. 1–15 для контроля грибковых заболеваний растений.

18. Фунгицидная композиция, содержащая эффективное и нефитотоксичное количество активного соединения по любому из пп. 1–15.