

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390117 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.03.17

(51) Int. Cl. C07D 251/38 (2006.01)  
A01N 43/66 (2006.01)  
A01P 13/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.06.22

(54) ТРИАЗИНБЕНЗОАТНОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202010582153.7; 202010582185.7

(32) 2020.06.23

(33) CN

(86) PCT/CN2021/101396

(87) WO 2021/259224 2021.12.30

(71) Заявитель:

ШЭНЬЯН САЙНОКЕМ  
АГРОКЕМИКАЛЗ Р ЭНД Д КО.,  
ЛТД.; ЦЗЯНСУ ЯННУН КЕМИКАЛ  
КО., ЛТД. (CN)

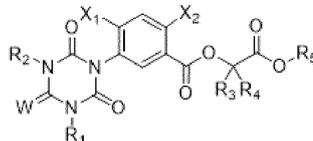
(72) Изобретатель:

Чэнь Линь, Ян Хойбинь, Ма  
Хунцзюань, Ван Ган, Цуй Дунлянь, Ли  
Бинь (CN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение описывает триазинбензоатное соединение, имеющее структуру формулы (I), или его стереоизомер.



Определение каждого заместителя в формуле (I) описано в описании. Соединение формулы (I) настоящего изобретения обладает отличной гербицидной активностью и его можно применять для борьбы с сорняками.

A1

202390117

202390117

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577010EA/55

### ТРИАЗИНБЕНЗОАТНОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

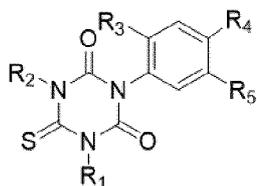
Область техники

Настоящее изобретение относится к области гербицидов, и в частности относится к триазинбензоатному соединению и его применению.

Уровень техники

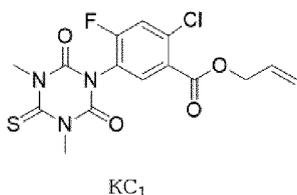
В связи с сукцессией и изменением популяций сорняков, и также появлением и быстрым развитием устойчивости к химическим пестицидам, люди постоянно уделяли особое внимание вопросу экологической защиты окружающей среды, и уделяли больше внимания знаниям о загрязнении химическими пестицидами и влиянии пестицидов на нецелевые организмы и проблеме конечного результата в пестицидной экологической среде. С постепенным уменьшением площади пахотных земель в мире, непрерывным ростом населения и ростом потребностей в продуктах питания люди вынуждены стремительно развивать технологии сельскохозяйственного производства, улучшать и совершенствовать систему земледелия, постоянно изобретать новые гербицидные соединения и композиции с улучшенными свойствами.

В CN1341105A описывается, что соединение, имеющее следующую формулу, обладает гербицидной активностью:

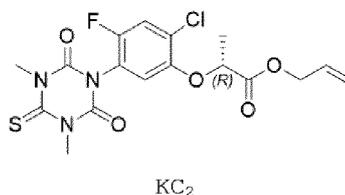


где R<sub>5</sub> может представлять собой карбоксилатный заместитель COOR<sub>20</sub>. R<sub>20</sub> можно выбрать из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, и может быть дополнительно замещен (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)карбонилем, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкенокси)карбонилем, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкинилокси)карбонилем или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)карбонилем.

В CN1341105A описывается, что соединение KC<sub>1</sub> (соединение 30 в таблице 3 описания патента) может эффективно бороться с *Amaranthus retroflexus*, *Chenopodium album* L., *Commelina benghalensis* Linn. и *Setaria faberi* способом послевсходового применения в дозах 7,81 и 3,91 г/га, а также описывается получение соединения KC<sub>2</sub> (R часть, соединение 12 в таблице 3 описания патента) с фотоактивностью, но не сообщается о гербицидной активности.



KC<sub>1</sub>



KC<sub>2</sub>

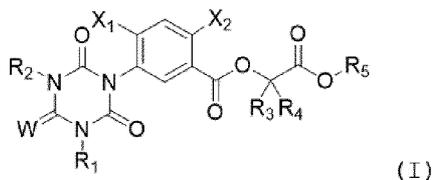
В предшествующем уровне техники, триазинбензоатное соединение, заявленное в настоящем изобретении, и его гербецидная активность не описаны.

Сущность настоящего изобретения

Цель настоящего изобретения заключается в обеспечении триазинбензоатного соединения с новой структурой и хорошей гербецидной активностью, и гербецидной композиции, содержащей данное соединение в качестве активного ингредиента для удовлетворения потребности в быстром развитии производства.

Настоящее изобретение имеет следующее техническое решение:

Настоящее изобретение обеспечивает новое триазинбензоатное соединение, имеющее структуру, представленную формулой (I):



где:

W выбран из O или S;

X<sub>1</sub> выбран из H или F;

X<sub>2</sub> выбран из галогена, CN, CONH<sub>2</sub> или CSNH<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> выбран из метила или этила;

R<sub>2</sub> выбран из метила или этила;

R<sub>3</sub> выбран из H или метила;

R<sub>4</sub> выбран из H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила;

R<sub>5</sub> выбран из CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>C≡CCH<sub>2</sub>-, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтио C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфинил C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфонил C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub> amino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> галогенциклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> галогенциклоалкил C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> галогеналкенила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтио C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфинил C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфонил C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub> amino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> галогенциклоалкил C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> галогеналкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтио C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфинил C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфонил C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub> amino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> галогенциклоалкил C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, фенила, фенил C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, 5-7-членного алициклического гетероцикла, содержащего 1-4 гетероатома, 5-7-членного ароматического гетероцикла, содержащего 1-4 гетероатома, 5-7-членного алициклического гетероциклического C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, содержащего 1-4 гетероатома, или 5-7 членного

ароматического гетероциклического  $C_1-C_6$  алкила, содержащего 1-4 гетероатома; водороды в указанном выше фениле, алициклическом гетероцикле и ароматическом гетероцикле можно заместить одним или более заместителями; и заместители выбраны из нитро, галогена,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  галогеналкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  галогеналкокси,  $C_3-C_6$  циклоалкила,  $C_3-C_6$  циклоалкокси,  $C_2-C_6$  алкенила,  $C_2-C_6$  алкинила, фенила или фенила, который замещен одним или более галогенами;

или оптический изомер соединения формулы I, где  $R_3$  представляет собой H, и  $R_4$  не является H.

Более предпочтительное соединение в настоящем изобретении представляет собой соединение формул I, где:

W выбран из O или S;

$X_1$  выбран из H или F;

$X_2$  выбран из Cl, Br или CN;

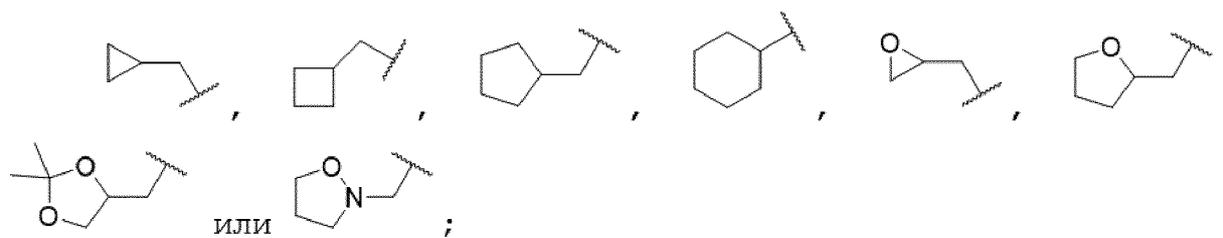
$R_1$  представляет собой метил;

$R_2$  представляет собой метил;

$R_3$  выбран из H или метила;

$R_4$  выбран из H, метила, этила или изопропила;

$R_5$  выбран из  $CH_3CH_2-$ ,  $CH_3CH_2CH_2-$ ,  $(CH_3)_2CH-$ ,  $CH_3CH_2CH_2CH_2-$ ,  $(CH_3)_2CHCH_2-$ ,  $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ ,  $(CH_3)_3C-$ ,  $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $(CH_3)_2CHCH_2CH_2-$ ,  $(CH_3)_3CCH_2-$ ,  $CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2-$ ,  $CH_3CH_2CH_2CH(CH_3)-$ ,  $CH_3CH_2C(CH_3)_2-$ ,  $ClCH_2CH_2-$ ,  $ClCH_2CH_2CH_2-$ ,  $CH_3ClCHCH_2-$ ,  $CH_2Cl(CH_3)CH-$ ,  $ClCH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $CH_3ClCHCH_2CH_2-$ ,  $CH_3CH_2ClCHCH_2-$ ,  $CH_3CH_2CH_2ClCH-$ ,  $ClCH_2CH_2CH(CH_3)-$ ,  $ClCH_2(CH_3)_2C-$ ,  $ClCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $CH_3CH=CHCH_2-$ ,  $ClCH=CHCH_2-$ ,  $Cl_2C=CHCH_2-$ ,  $ClCH=CClCH_2-$ ,  $CH_3C\equiv CCH_2-$ ,  $ClC\equiv CCH_2-$  или следующих заместителей:



или оптический изомер соединения формулы I, где  $R_3$  представляет собой H, и  $R_4$  не является H.

Более предпочтительное соединение в настоящем изобретении представляет собой соединение формулы I, где:

W выбран из S;

$X_1$  выбран из F;

$X_2$  выбран из Cl;

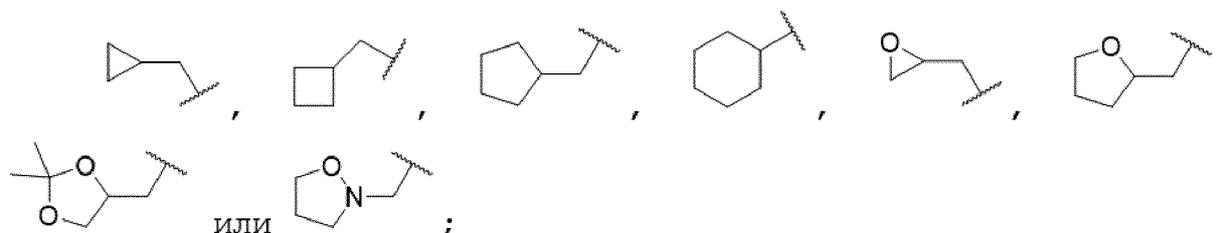
$R_1$  представляет собой метил;

$R_2$  представляет собой метил;

$R_3$  выбран из H или метила;

$R_4$  выбран из H или метила;

$R_5$  выбран из  $\text{CH}_3\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}_3\text{ClCHCH}_2-$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}(\text{CH}_3)\text{CH}-$ ,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}_3\text{ClCHCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{ClCHCH}_2-$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ClCH}-$ ,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{ClCH}_2(\text{CH}_3)_2\text{C}-$ ,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ,  $\text{ClCH}=\text{CHCH}_2-$ ,  $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$ ,  $\text{ClCH}=\text{CClCH}_2-$ ,  $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ ,  $\text{ClC}\equiv\text{CCH}_2-$  или следующих заместителей:



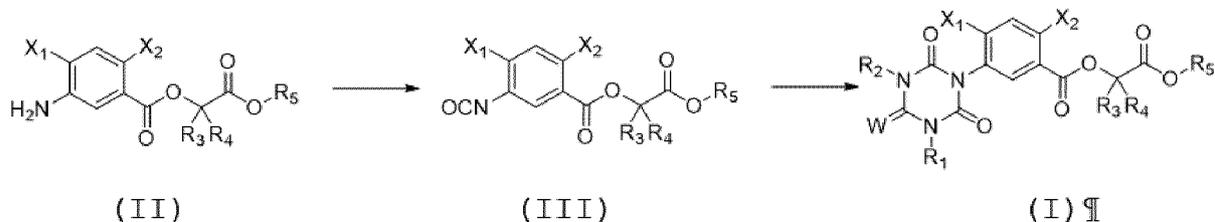
или оптический изомер соединения формулы I имеет S конфигурацию, или доля S конфигурации является большей чем 60%, когда  $R_3$  выбран из H, и  $R_4$  выбран из метила.

В определениях соединений формулы I, приведенной выше, термины, применяемые в описании, определяются следующим образом:

Галоген относится к фтору, хлору, бромю и йоду. Алкил относится к линейным или разветвленным группам, таким как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил и н-гексил. Галогеналкил относится к группе, алкил, которой замещен одним или более атомами галогена, такой как хлорэтил и трифторметил. Циклоалкил относится к группам в форме циклической цепи, таким как циклопропил, метилциклопропил, циклопропилциклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Алкенил относится к линейному или разветвленному алкенилу, такому как 1-пропенил, 2-пропенил, бутенил, пентенил и гексенил. Когда заместителем соединения является алкенил, заместитель также включает изомеры конфигурации типа Z или типа E, образованные при соединении разных атомов по обеим сторонам двойной углерод-углеродной связи. Алкинил относится к алкинилу с линейной или разветвленной цепью, такому как 1-пропинил, 2-пропинил, бутинил, пентинил и гексинил. Алкокси относится к группе, содержащей атом кислорода, присоединенный к концу алкила, такой как метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси и трет-бутокси. Алкилсульфинил относится к группе, содержащей атом серы, присоединенный к концу алкила, такой как метилтио, этилтио, н-пропилтио, изопропилтио и трет-бутилтио. Алкилсульфинил относится к группе, содержащей сульфенил, присоединенный к концу алкила, такой как метилсульфинил, этилсульфинил, изопропилсульфинил и трет-бутилсульфинил. Алкилсульфонил относится к группе, содержащей сульфони́л, присоединенный к концу алкила, такой как метансульфонил, этилсульфонил, изопропилсульфонил и трет-бутилсульфонил. 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, относится к 5-7-членному гетероциклическому соединению, содержащему 1-4 гетероатома, без ароматических

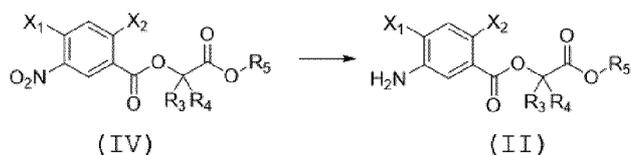
характеристик, такому как этиленоксид, тетрагидрофуран, имидазолинон и капролактан. 5-7-членный ароматический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, относится к 5-7-членному гетероциклическому соединению, содержащему 1-4 гетероатома, обладающему ароматическими характеристиками, такому как фуран, тиофен и пиридин.

Соединение формулы (I) в настоящем изобретении можно получить следующим способом. Если не указано иначе в формуле реакции, определения других групп являются такими же, как выше:



Промежуточный аминобензоат (II) реагирует с карбонилилирующим реагентом, образуя изоцианат (III), и изоцианат (III) реагирует с 1,3-дизамещенной мочевиной или 1,3-дизамещенной тиомочевиной в органическом растворителе при температуре  $-10^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения органического растворителя в течение 0,5-48 часов, давая соединение (I) формулы. Органический растворитель можно выбрать из хлороформа, дихлорметана, тетраоксида углерода, гексана, бензола, толуола, этилацетата, DMF, THF или диоксана. Добавление основных веществ, таких как триэтиламин, пиридин, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия или бикарбонат натрия, является полезным для реакции.

Карбонилирующий реагент выбран из трифосгена, карбонилдиимидазола (DCI), фосгена, дифосгена и хлороформиата.



Промежуточный нитробензоат (IV) реагирует с подходящим восстанавливающим агентом при температуре от  $-10^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения растворителя в течение 0,5-48 часов, давая промежуточный аминобензоат (II). Растворитель можно выбрать из спиртов, таких как метанол, этанол и изопропанол, эфиров, таких как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и диоксан, и сложных эфиров, таких как этилацетат и метилацетат.

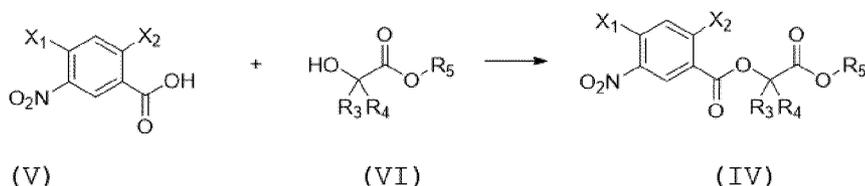
Восстанавливающий агент выбирают из водорода, переходного металла в каталитическом количестве или соединений переходного металла в каталитическом количестве; где переходный металл может быть специально выбран из соединений группы VIII, предпочтительно Ni, Pd и Pt (непосредственно применяемых или нанесенных на носитель, такой как активированный уголь, оксид алюминия и диоксид кремния); и водород может быть обеспечен баллонами для хранения водорода или генерироваться на месте активным металлом (таким как восстановленный порошок железа, восстановленный порошок цинка и хлорид двухвалентного олова) в кислых условиях (таких как соляная

кислота и серная кислота) и участвует в реакции восстановления.

Подходящий восстанавливающий агент также включает гидрид металла, гидрид полуметалла и их производные, такие как алюмогидрид лития, гидрид диизобутилалюминия, боргидрид натрия и боран.

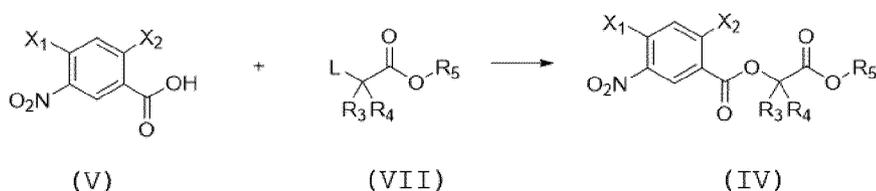
Промежуточное соединение IV можно получить следующими тремя путями:

Путь I:



Промежуточную нитронитробензойную кислоту (V, доступная на рынке) и замещенный гидроксикарбоксилат (VI, доступный на рынке) растворяют в подходящем растворителе для реакции при температуре от  $-10^\circ\text{C}$  до температуры кипения растворителя в течение 0,5-48 часов, получая промежуточный нитробензоат (IV) при действии водоотнимающего агента. Растворитель можно выбрать из хлороформа, дихлорметана, тетрахлорида углерода, гексана, бензола, толуола, этилацетата, DMF, THF или диоксана. Водоотнимающий агент можно выбрать из дициклогексилкарбодиимида (DCC), диизопропилкарбодиимида (DIC) и гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC•HCl). Добавление основных веществ, таких как триэтиламин, пиридин и 4-диметиламинопиридин (DMAP), является полезным для реакции.

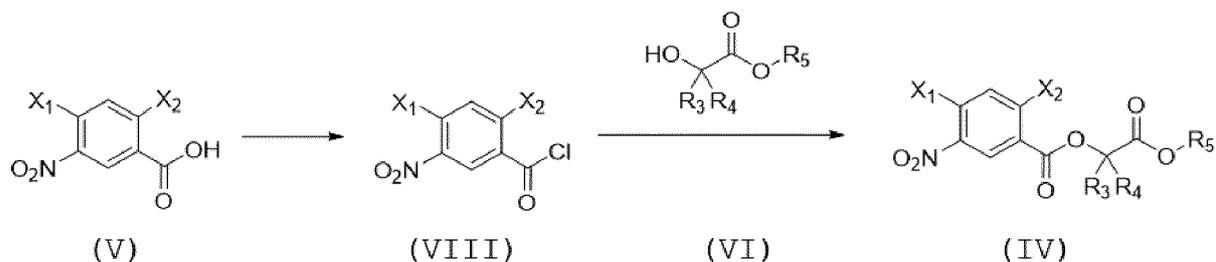
Путь II:



Промежуточный нитробензоат (IV) можно также получить реакцией между промежуточной нитронитробензойной кислотой (V) и соответствующим замещенным карбоксилатом (VII, доступным на рынке) с легкоходящей группой в подходящем растворителе в течение 0,5-48 часов при температуре от  $-10^\circ\text{C}$  до температуры кипения растворителя. Растворитель можно выбрать из хлороформа, дихлорметана, тетрахлорида углерода, гексана, бензола, толуола, этилацетата, DMF, THF или диоксана. Добавление основных веществ, таких как триэтиламин, пиридин, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия или бикарбонат натрия, является полезным для реакции.

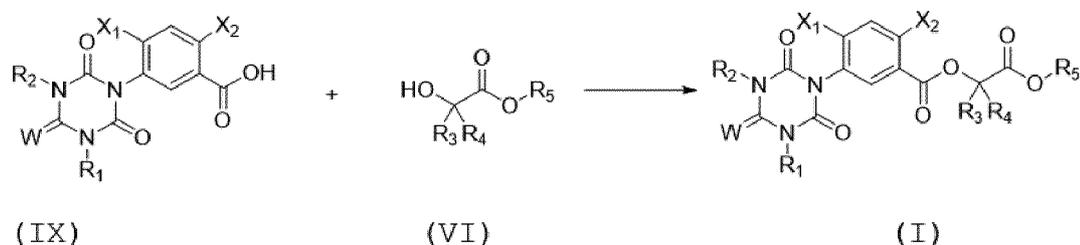
В замещенном карбоксилате (VII), L представляет собой уходящую группу, такую как хлор, бром, йод, метилсульфонат и п-толуолсульфонат.

Путь III:



Промежуточный эфир нитронитробензойной кислоты (IV) можно также получить реакцией между промежуточной нитронитробензойной кислотой (V) и оксалилхлоридом, тионилхлоридом, трихлоридом фосфора или пентахлоридом фосфора в подходящем растворителе при температуре от  $-10^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения растворителя в течение 0,5-48 часов, получая хлорангидрид кислоты (VIII), и реакцией алкоголиза между хлорангидридом кислоты (VIII) и замещенным гидроксикарбоксилатом (VI). Подходящий растворитель для получения хлорангидрида кислоты выбран из дихлорметана, хлороформа, тетрахлорида углерода, гексана, бензола, толуола, этилацетата, ацетонитрила, THF, диоксана или диметилсульфоксида. Подходящий растворитель для реакции алкоголиза выбран из хлороформа, дихлорметана, тетрахлорида углерода, гексана, бензола, толуола, этилацетата, DMF, THF или диоксана. Добавление подходящего основного вещества является полезным для реакции, и подходящее основание выбрано из органических оснований, таких как DMF, триэтиламин, *N, N*-диметиланилин или пиридин.

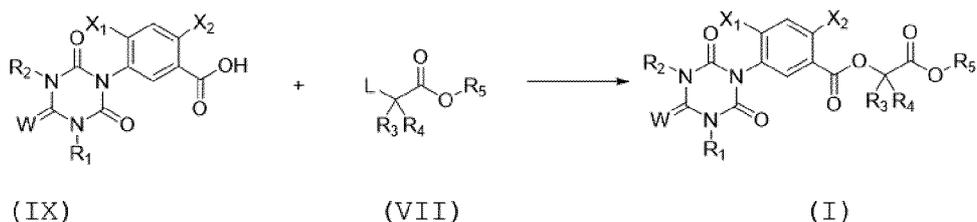
Соединение формулы (I) в настоящем изобретении можно получить следующим способом. Если не указано иначе в формуле реакции, определения других групп являются такими же, как выше:



Промежуточную триазиннитробензойную кислоту (IX) и замещенный гидроксикарбоксилат (VI, доступный на рынке) растворяют в подходящем растворителе, и они реагируют при температуре от  $-10^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения растворителя в течение 0,5-48 часов, давая соединение (I) формулы при действии водоотнимающего агента. Растворитель можно выбрать из хлороформа, дихлорметана, тетрахлорида углерода, гексана, бензола, толуола, этилацетата, DMF, THF или диоксана. Водоотнимающий агент можно выбрать из дициcloгексилкарбодиимида (DCC), диизопропилкарбодиимида (DIC) и гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC•HCl). Добавление основных веществ, таких как триэтиламин, пиридин и 4-диметиламинопиридин (DMAP), является полезным для реакции.

Соединение формулы (I) в настоящем изобретении можно получить следующим способом. Если не указано иначе в формуле реакции, определения других групп являются

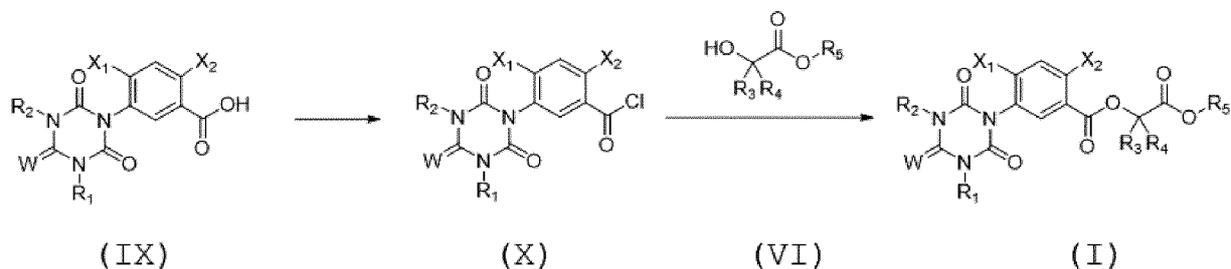
такими же, как выше:



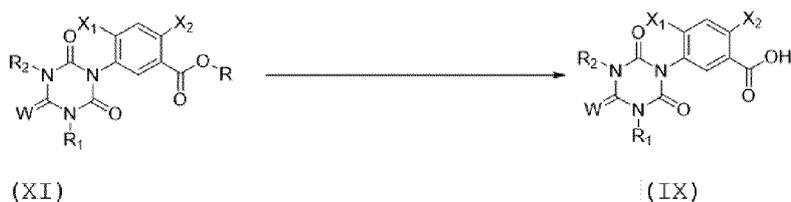
Промежуточная триазиннитробензойная кислота (IX) и соответствующий замещенный карбоксилат (VII, доступный на рынке) с легкоуходящей группой реагируют в подходящем растворителе при температуре от  $-10^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения растворителя в течение 0,5-48 часов, давая соединение (I) формулы. Растворитель можно выбрать из хлороформа, дихлорметана, тетраоксида углерода, гексана, бензола, толуола, этилацетата, DMF, THF или диоксана. Добавление основных веществ, таких как триэтиламин, пиридин, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия или бикарбонат натрия, является полезным для реакции.

В замещенном карбоксилате (VII), L представляет собой уходящую группу, такую как хлор, бром, йод, метилсульфонат и *p*-толуолсульфонат.

Соединение формулы (I) в настоящем изобретении можно получить следующим способом. Если не указано иначе в формуле реакции, определения других групп являются такими же, как выше:



Промежуточная триазиннитробензойная кислота (IX) реагирует с оксалилхлоридом, тионилхлоридом, трихлоридом фосфора или пентахлоридом фосфора в подходящем растворителе при температуре от  $-10^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения растворителя в течение 0,5-48 часов, давая хлорангидрид кислоты (X), и затем хлорангидрид кислоты (X) применяют в реакции акоголиза с замещенным гидроксикарбоксилатом (VI), получая соединение (I) формулы. Подходящий растворитель для получения хлорангирида кислоты выбирают из дихлорметана, хлороформа, тетраоксида углерода, гексана, бензола, толуола, этилацетата, ацетонитрила, THF, диоксана или диметилсульфоксида. Подходящий растворитель для реакции алкоголиза выбирают из хлороформа, дихлорметана, тетраоксида углерода, гексана, бензола, толуола, этилацетата, DMF, THF или диоксана. Добавление подходящего основного вещества является полезным для реакции, и подходящее основание выбирают из органических оснований, таких как DMF, триэтиламин, *N,N*-диметиланилин или пиридин.



Промежуточную триазиннитробензойную кислоту (IX) можно получить растворением промежуточного триазинбензоата (XI, R представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил или бензил) в подходящем растворителе при температуре от  $-10^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения растворителя в течение 0,5-48 часов под действием водного раствора кислоты (такой как серная кислота, хлористоводородная кислота и фосфорная кислота), водного раствора щелочи (такой как гидроксид натрия и гидроксид калия) или кислоты Льюиса (такой как брйбромид бора, трихлорид бора, трифторид бора и трихлорид алюминия), кремнийорганических реагентов (таких как триметилйодсилан и триметилхлорсилан). Растворитель можно выбрать из ацетонитрила, хлороформа, дихлорметана, тетрахлорида углерода, гексана, бензола, толуола, этилацетата, DMF, THF или диоксана.

В органических молекулах из-за различия хиральных структур степени связывания всей молекулы с мишенью будут сильно различаться. Соответствующая пространственная структура биоактивных молекул играет важную роль в проявлении эффективности лекарственных средств. Пригодность пространственной структуры биоактивных молекул непредсказуема и может быть установлена путем большого творческого труда.

В соединение настоящего изобретения, дополнительно вводят карбоксилатную группу. После введения группы вся молекула будет сильно отличаться по электроотрицательности и пространственной структуре, так что транспортирующая способность всей молекулы в организмах, таких как растения, будет совсем другой. Надлежащая транспортирующая способность биоактивных молекул играет важную роль в проявлении эффективности лекарственных средств. Пригодность транспортных характеристик биоактивных молекул непредсказуема и может быть установлена путем большого творческого труда.

По сравнению с известными бензоатными соединениями соединение, содержащее две карбоксилатные структуры в настоящем изобретении, обладает неожиданно высокой гербицидной активностью, может эффективно бороться с двудольными сорняками при применении их после появления всходов в более низкой дозе, и особенно оказывает неожиданно удовлетворительное действие на широколиственные сорняки.

По сравнению с карбоксилатным соединением в R конфигурации, фотоактивное карбоксилатное соединение, которое в основном находится в S конфигурации в настоящем изобретении, обладает неожиданно высокой гербицидной активностью и может эффективно бороться с сорняками в определенной дозе.

Следовательно, техническое решение настоящего изобретения дополнительно включает применение соединения формулы (I) для борьбы с сорняками.

Настоящее изобретение дополнительно включает гербицидную композицию,

содержащую соединение формулы (I) в качестве активного ингредиента. Массовая доля активного ингредиента в гербицидной композиции составляет 5-90%. Гербицидная композиция дополнительно содержит приемлемый для сельского хозяйства носитель.

Гербицидную композицию настоящего изобретения можно применять в виде различных составов. Соединение настоящего изобретения обычно растворяют или диспергируют в носителе и готовят в составе для облегчения диспергирования при применении в качестве гербицида. Например, химические составы можно получить в виде смачивающегося порошка или распыляемого масла. Следовательно, в композицию добавляют по меньшей мере один жидкий или твердый носитель, и обычно необходимо добавлять подходящее поверхностно-активное вещество.

Другое реализующее решение представляет собой способ борьбы с сорняками. Способ включает нанесение эффективной дозы гербицидной композиции настоящего изобретения на сорняк или место роста сорняка или поверхность его питательной среды. Более подходящая эффективная доза, которую часто выбирают, составляет от 1 грамма до 500 граммов на гектар, и предпочтительно эффективная доза составляет от 2 граммов до 250 граммов на гектар. Для некоторых применений в гербицидную композицию настоящего изобретения можно добавлять один или несколько других гербицидов, тем самым создавая дополнительные преимущества и эффекты.

Соединение настоящего изобретения можно применять отдельно или в комбинации с другими известными пестицидами, бактерицидами, регуляторами роста растений или удобрениями.

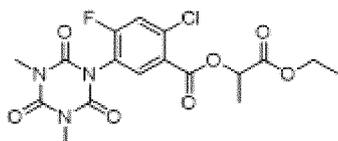
Должно быть понятно, что различные изменения и модификации могут быть выполнены в пределах объема, определяемого формулой изобретения настоящего изобретения.

#### Подробное описание

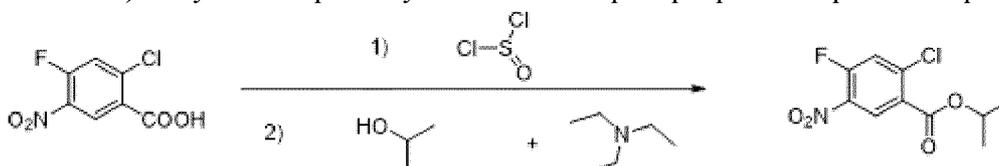
Следующие варианты осуществления получения и результаты биометрических тестов можно применять для дополнительной иллюстрации настоящего изобретения, но они не предназначены для ограничения настоящего изобретения.

#### Варианты осуществления получения

Вариант осуществления 1: получение соединения 1 (1-этоксикарбонил)этиловый эфир 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты



Стадия а) получение промежуточного 2-хлор-4-фтор-5-изопропилнитробензоата



2-хлор-4-фтор-5-нитронитробензойную кислоту (13,20 г, 60 ммоль), толуол (60 мл) и тионилхлорид (7,5 мл, 103 ммоль) добавляли в 250 мл реакционную колбу, и кипятили с обратным холодильником для реакции в течение 3 ч. Реакционная система изменялась с суспензии на прозрачный раствор. Растворитель и избыток тионилхлорида упаривали при пониженном давлении, и остаток разбавляли 20 мл дихлорметана для последующего применения.

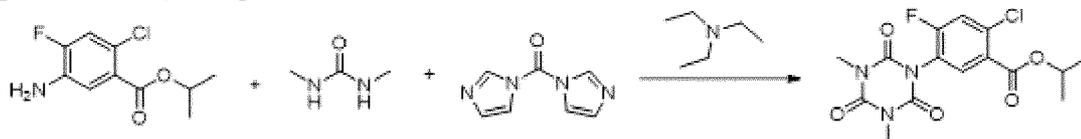
Дихлорметан (60 мл), изопропанол (4,00 г, 67 ммоль) и триэтиламин (9,0 мл, 65 ммоль) последовательно добавляли в другую 250 мл реакционную колбу, и полученный выше дихлорметановый раствор хлорангидрида кислоты добавляли в колбу при комнатной температуре; и после добавления по каплям, смесь непрерывно перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор выливали в 100 мл воды и экстрагировали 50 мл дихлорметана; и объединенный органический слой промывали 50 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая 14,40 г желтой жидкости с сырым выходом 92%. Полученный 2-хлор-4-фтор-5-изопропилнитробензоат непосредственно применяют для синтеза в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия b) получение промежуточного 5-амино-2-хлор-4-изопропилфторбензоата



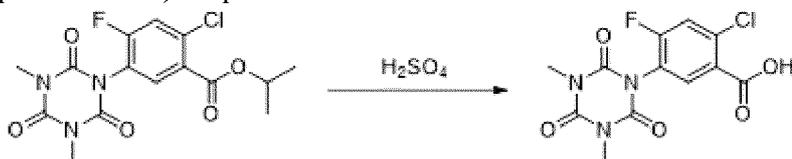
2-хлор-4-фтор-5-изопропилнитробензоат (14,40 г, 55 ммоль) образовывал раствор со смесью растворителей, образованной 30 мл этанола и 60 мл тетрагидрофурана, в 250 мл реакционной колбе; добавляли порошок восстановленного железа (11,00 г, 197 ммоль); концентрированную хлористоводородную кислоту (40 мл, приблизительно 480 ммоль) добавляли по каплям к смеси в бане с ледяной водой; и после добавления по каплям, смесь нагревали до комнатной температуры для реакции в течение 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении; 100 мл воды добавляли к остатку; объединенный органический слой экстрагировали (50 мл×3) этилацетатом, промывали 50 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая 13,00 г коричневой жидкости; и коричневую жидкость охлаждали, получая темно-коричневый твердый остаток с сырым выходом 102%. Полученный 5-амино-2-хлор-4-изопропилфторбензоат непосредственно применяют для синтеза в следующей стадии без дополнительной очистки. Для очистки проводили перекристаллизацию из этанола, получая желтый твердый остаток.

Стадия c) получение промежуточного 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазин-1-ил)изопропилбензоата



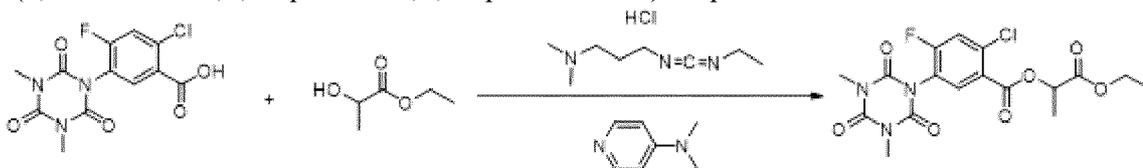
50 мл этилацетата добавляли в 250 мл реакционную колбу; затем добавляли последовательно 5-амино-2-хлор-4-изопропилфторбензоат (13,00 г, 56 ммоль), триэтиламин (9,0 мл, 65 ммоль) и карбонилдиимдазол (DCI, 22,50 г, 140 ммоль), получая раствор; и раствор нагревали до 50°C для реакции в течение 30 мин. Добавляли к раствору 1,3-диметилмочевину (5,90 г, 67 ммоль), и температуру повышали до температуры кипения для реакции в течение 2 часов. После завершения реакции, добавляли к нему 100 мл этилацетата, промывали насыщенным соляным раствором (50 мл×2), сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали при пониженном давлении, получая коричневую вязкую жидкость. Проводили разделение колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, EtOAc: P.E.= 1:9, затем 1:4), получая 15,35 г желтой жидкости с выходом 73%.

Стадия d) получение промежуточной 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты



2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазин-1-ил)изопропилбензоат (4,46 г, 12 ммоль) и концентрированную серную кислоту (12,0 мл, 220 ммоль) добавляли в 100 мл реакционную колбу, получая раствор; и раствор нагревали до 80°C для реакции в течение 4 ч. После завершения реакции, реакционный раствор выливали в 60 мл смеси воды со льдом, и выпавший серый осадок получали фильтрованием, промывали дважды 30 мл воды, и сушили на воздухе, получая 3,90 г промежуточной 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты с выходом 98%.

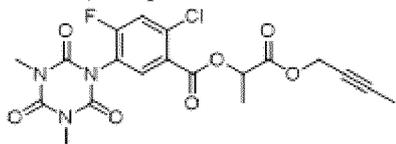
Стадия e) получение соединения 1 (1-этоксикарбонил)этиловый эфир 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты



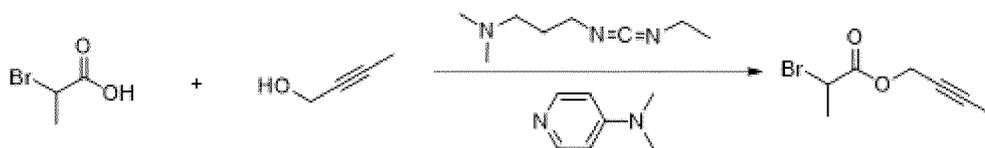
2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойную кислоту (0,50 г, 1,5 ммоль), этиллактат (0,20 г, 1,7 ммоль) и 4-(*N,N*-диметиламино)пиридин (DMAP, 0,05 г, 0,4 ммоль) смешивали и растворяли в 50 мл дихлорметана в 100 мл реакционной колбе, получая серо-белую суспензию. Добавляли порциями гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC•HCl, 0,60 г, 3,1 ммоль) в реакционную колбу при комнатной температуре, и реакционная система изменялась с суспензии на прозрачный раствор. После добавления веществ, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в 50 мл воды, и экстрагировали дихлорметаном (15 мл×2); объединенный органический слой промывали 15 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния, и

концентрировали при пониженном давлении, получая коричневую вязкую жидкость. Проводили разделение колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc: P.E.= 1:4), получая 0,27 г соединения 1, (1-этоксикарбонил)этилового эфира 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты, т.е., желтой жидкости с выходом 41%.

Вариант осуществления 2: получение соединения 33 (1-(2-бутинил-1-олового)эфира 2-бромпропаноата)этилового эфира 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты



Стадия а) получение промежуточного (2-бутин-1-олового) эфира 2-бромпропаноата HCl



В 250 мл реакционной колбе 2-бромпропионовую кислоту (3,82 г, 25,0 ммоль), 2-бутин-1-ол (1,80 г, 25,7 ммоль) и 4-(*N,N*-диметиламино)пиридин (DMAP, 0,60 г, 5,0 ммоль) смешивали в 50 мл дихлорметана, получая раствор. Гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC·HCl, 9,60 г, 50,0 ммоль) добавляли порциями в реакционную колбу при комнатной температуре. После добавления веществ, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в 50 мл воды, и экстрагировали дихлорметаном (25 мл×2); объединенный органический слой промывали 25 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали при пониженном давлении, получая 3,85 г желтоватой жидкости с выходом 75%. Жидкость непосредственно применяют для реакции в следующей стадии без дополнительной очистки.

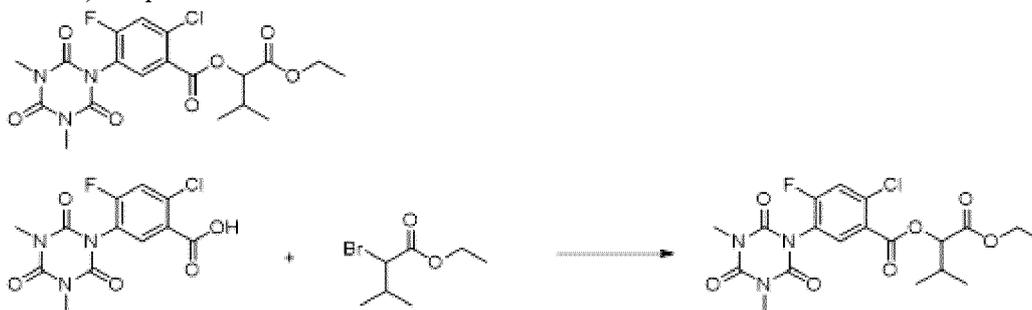
Стадия b) получение соединения 33 (1-(2-бутинил-1-олового)эфира 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты



2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойную кислоту (0,50 г, 1,5 ммоль) и карбонат калия (0,22 г, 1,6 ммоль) смешивали и растворяли в 7,5 мл *N,N*-диметилформамида (DMF) в 100 мл реакционной колбе, получая серо-белую суспензию; и (2-бутин-1-оловый) эфир 2-бромпропаноата (0,33 г, 1,6 ммоль) добавляли в суспензию при комнатной температуре. После добавления веществ, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в 30 мл воды, и

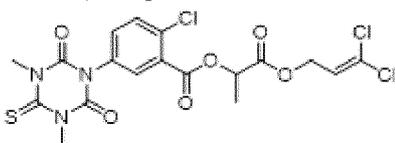
экстрагировали этилацетатом (15 мл×3); объединенный органический слой промывали 15 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали при пониженном давлении, получая желтую вязкую жидкость. Проводили разделение колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc: P.E.= 1:4), получая 0,45 г соединения 33, (1-(2-бутилоксикарбонил)этилового эфира 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты, т.е., желтую жидкость с выходом 66%.

Вариант осуществления 3: получение соединения 42 (2-метил-1-этоксикарбонил)пропиловый эфир 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты

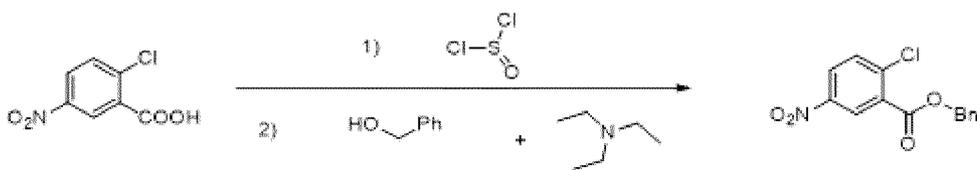


2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойную кислоту (0,66 г, 2,0 ммоль) и карбонат калия (0,29 г, 2,1 ммоль) смешивали и растворяли в 10 мл *N,N*-диметилформамида (DMF) в 100 мл реакционной колбе, получая серо-белую суспензию; и этиловый эфир 2-бром-3-метилмасляной кислоты (0,42 г, 2,0 ммоль, доступная на рынке) добавляли к суспензии при комнатной температуре. После добавления веществ, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в 50 мл воды, и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3); объединенный органический слой промывали 25 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали при пониженном давлении, получая желтую вязкую жидкость. Проводили разделение колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc: P.E.=1:4), получая 0,37 г соединения 42, (2-метил-1-этоксикарбонил)пропилового эфира 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,4,6-триоксо-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты, т.е., оранжевую жидкость с выходом 40%.

Вариант осуществления 4: получение соединения 154 (1-(3,3-дихлораллил)этилового эфира 2-хлор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты



Стадия а) получение промежуточного бензил 2-хлор-5-нитробензоата



2-хлор-5-нитронитробензойную кислоту (20,16 г, 100 ммоль), толуол (100 мл) и тионилхлорид (12,5 мл, 170 ммоль) добавляли в 250 мл реакционную колбу и кипятили с обратным холодильником для реакции в течение 3 ч. Реакционная система изменялась с суспензии на прозрачный раствор. Растворитель и избыток дихлорсульфоксида упаривали при пониженном давлении, и остаток разбавляли 50 мл дихлорметана для последующего применения.

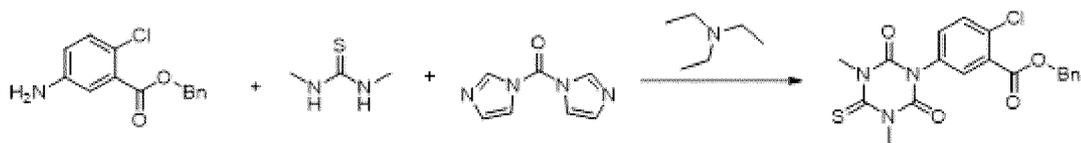
Дихлорметан (100 мл), бензиловый спирт (12,50 г, 116 ммоль) и триэтиламин (15,0 мл, 108 ммоль) последовательно добавляли в другую 250 мл реакционную колбу, и полученный выше дихлорметановый раствор ацилхлорида добавляли в колбу при комнатной температуре; и после добавления по каплям, смесь непрерывно перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор выливали в 100 мл воды и экстрагировали 50 мл дихлорметана; и объединенный органический слой промывали 50 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая 30,00 г желтой жидкости с сырым выходом 103%. Полученный бензил 2-хлор-5-нитробензоат непосредственно применяют для синтеза в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия b) получение промежуточного бензил 5-амино-2-хлорбензоата



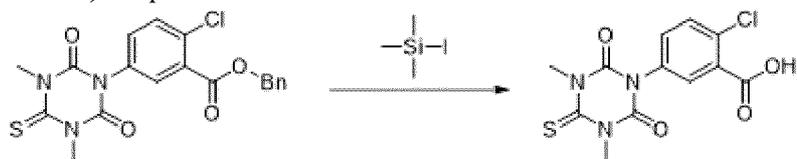
Бензил 2-хлор-5-нитробензоат (30,00 г, 100 ммоль), полученный на стадии выше, образовывал раствор со смесью растворителей, образованной 50 мл этанола и 50 мл тетрагидрофурана в 250 мл реакционной колбе; добавляли порошок восстановленного железа (19,50 г, 350 ммоль); концентрированную хлористоводородную кислоту (66 мл, приблизительно 800 ммоль) добавляли по каплям к смеси в бане с ледяной водой; и после добавления по каплям, смесь нагревали до комнатной температуры для реакции в течение 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении; 100 мл воды добавляли к остатку; объединенный органический слой экстрагировали (50 мл×3) этилацетата, промывали 50 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая 25,80 г желтой жидкости; и желтую жидкость охлаждали, получая темно-желтый твердый остаток с сырым выходом 99%. бензил 5-амино-2-хлорбензоат непосредственно применяют для синтеза в следующей стадии без дополнительной очистки. Для очистки, проводили перекристаллизацию из этанола, получая желтоватый твердый остаток.

Стадия c) получение промежуточного бензил 2-хлор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)бензоата



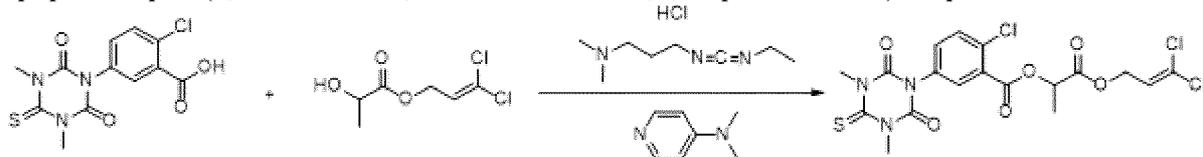
100 мл этилацетата добавляли в 250 мл реакционную колбу; затем последовательно добавляли бензил 5-амино-2-хлорбензоат (25,80 г, 99 ммоль), триэтиламин (15,0 мл, 108 ммоль) и карбонилдиимдазол (DCI, 40,00 г, 247 ммоль), получая раствор; и раствор нагревали до 50°C для реакции в течение 30 мин. 1,3-диметилтиомочевину (11,00 г, 106 ммоль) добавляли в раствор, и температуру повышали до температуры кипения для реакции в течение 2 ч. После завершения реакции, добавляли к нему 100 мл этилацетата, промывали насыщенным соляным раствором (50 мл×2), сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали при пониженном давлении, получая коричневую вязкую жидкость. Проводили аазделение колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, EtOAc: Р.Е.= 1:9, затем 1:4), получая 27,50 г желтой жидкости с выходом 66%. Полученный бензил 2-хлор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)бензоат непосредственно применяют для синтеза в следующей стадии без дополнительной очистки. Для очистки, проводили перекристаллизацию из смеси этилацетат/этанол, получая белый твердый остаток.

Стадия d) получение промежуточной 2-хлор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты



Бензил 2-хлор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)бензоат (18,68 г, 44,7 ммоль) растворяли в 50 мл ацетонитрила в 250 мл реакционной колбе, и триметилсилилийодид (25,00 г, 125,0 ммоль) добавляли при комнатной температуре в реакционную колбу; и реакцию выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, реакционный раствор выливали в 60 мл насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и промывали метил трет-бутиловым эфиром (50 мл×3); водный слой доводили до pH=2-3 концентрированной хлористоводородной кислотой, и затем твердое вещество осаждали, фильтровали и сушили на воздухе, получая 13,60 г промежуточной 2-хлор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты, т.е., желтоватого твердого остатка, с выходом 93%.

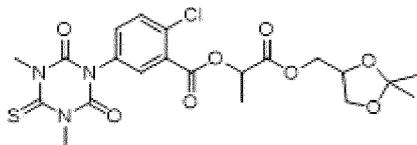
Стадия e) получение соединения 154 (1-(3,3-дихлораллил)этиловый эфир 2-хлор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты



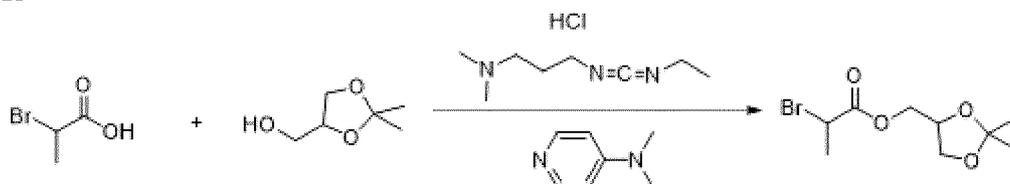
2-хлор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойную кислоту (0,50 г, 1,5 ммоль), (3,3-дихлораллил)лактат (0,35 г, 1,7 ммоль) и 4-(N, N-диметиламино)пиридин

(DMAP, 0,05 г, 0,4 ммоль) смешивали и растворяли в 15 мл дихлорметана в 100 мл реакционной колбе, получая суспензию. Добавляли порциями гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC•HCl, 0,60 г, 3,1 ммоль) в реакционную колбу при комнатной температуре, и реакционная система изменялась с суспензии на прозрачный раствор. После добавления веществ, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в 50 мл воды, и экстрагировали дихлорметаном (15 мл×2); объединенный органический слой промывали 15 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали при пониженном давлении, получая желтую вязкую жидкость. Проводили разделение колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, EtOAc: P.E.= 1:6), получая 0,49 г соединения 154, (1-(3,3-дихлораллилкарбонил)этилового эфира 2-хлор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты, т.е., желтоватую жидкость с выходом 63%.

Вариант осуществления 5: получение соединения 166 (1-(солкеталькарбонил)этилового эфира 2-хлор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты



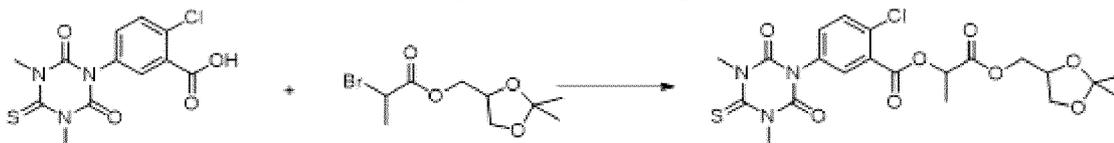
Стадия а) получение промежуточного (солкетального) эфира 2-бромпропионовой кислоты



В 250 мл реакционной колбе 2-бромпропионовую кислоту (7,65 г, 50,0 ммоль), солкеталь (7,00 г, 53,0 ммоль), и 4-(*N,N*-диметиламино)пиридин (DMAP, 1,22 г, 10,0 ммоль) смешивали в 50 мл дихлорметана, получая раствор. Добавляли порциями гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC•HCl, 14,40 г, 75,0 ммоль) в реакционную колбу при комнатной температуре. После добавления веществ, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в 50 мл воды, и экстрагировали дихлорметаном (50 мл×2); объединенный органический слой промывали 25 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали при пониженном давлении, получая 10,10 г желтоватой жидкости с выходом 76%. Жидкость непосредственно применяют для реакции в следующей стадии без дополнительной очистки.

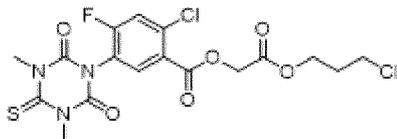
Стадия b) получение соединения 166 (1-(солкеталькарбонил)этилового эфира 2-хлор-

## 5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты

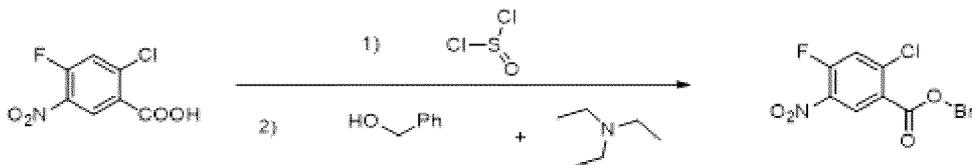


2-хлор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойную кислоту (0,33 г, 1,0 ммоль) и карбонат калия (0,18 г, 1,3 ммоль) смешивали и растворяли в 5 мл *N,N*-диметилформамида (DMF) в 100 мл реакционной колбе, получая суспензию; и (солкетальный) эфир 2-бромпропионовой кислоты (0,30 г, 1,1 ммоль) добавляли к суспензии при комнатной температуре. После добавления веществ, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в 20 мл воды, и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3); объединенный органический слой промывали 10 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали при пониженном давлении, получая желтую вязкую жидкость. Проводили разделение колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc: P.E. = 1:4), получая 0,40 г соединения 166, (1-(солкеталькарбонил)этилового эфира 2-хлор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты, т.е., вещество в виде бесцветной пены с выходом 77%.

Вариант осуществления б: получение соединения 222 (3-хлорпропоксикарбонил)метилловый эфир 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты



Стадия а) получение промежуточного бензил 2-хлор-4-фтор-5-нитробензоата

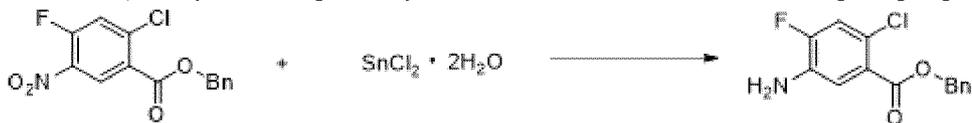


2-хлор-5-нитронитробензойную кислоту (8,80 г, 40 ммоль), толуол (40 мл) и тионилхлорид (5,0 мл, 68 ммоль) добавляли в 250 мл реакционную колбу, и кипятили с обратным холодильником для реакции в течение 3 ч. Реакционная система изменялась с суспензии на прозрачный раствор. Растворитель и избыток тионилхлорида упаривали при пониженном давлении, и остаток разбавляли 20 мл дихлорметана для последующего применения.

Дихлорметан (40 мл), бензиловый спирт (5,00 г, 46 ммоль) и триэтиламин (6,0 мл, 43 ммоль) последовательно добавляли в другую 250 мл реакционную колбу, и полученный выше дихлорметановый раствор ацилхлорида добавляли в колбу при комнатной температуре; и после добавления по каплям, смесь непрерывно перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор выливали в 100 мл воды и

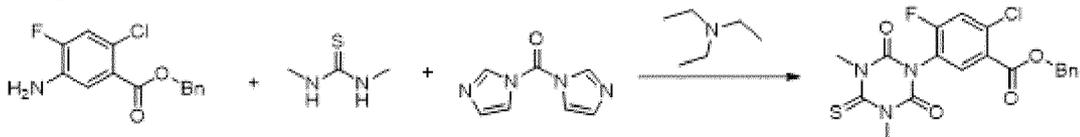
экстрагировали 50 мл дихлорметана; и объединенный органический слой промывали 50 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая 13,00 г желтой жидкости с сырым выходом 105%. Полученный бензил 2-хлор-4-фтор-5-нитробензоат непосредственно применяют для синтеза в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия b) получение промежуточного бензил 5-амино-2-хлор-4-фторбензоата



В 250 мл реакционной колбе бензил 2-хлор-4-фтор-5-нитробензоат (7,75 г, 25 ммоль), полученный на стадии выше, и 25 мл этилацетата образовывали раствор, и добавляли дигидрат хлорида олова (II) (22,00 г, 98 ммоль), нагревали и кипятили с обратным холодильником для реакции в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в 100 мл смеси воды и льда, и pH системы доводили до 9-10 разбавленным раствором NaOH. Полученный осадок фильтровали и промывали этилацетатом несколько раз. Объединенный органический слой промывали 25 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая 6,10 г желтой жидкости; и желтую жидкость охлаждали, получая коричневый твердый остаток с сырым выходом 87%. Полученный бензил 5-амино-2-хлор-4-фторбензоат непосредственно применяют для синтеза в следующей стадии без дополнительной очистки. Для очистки, проводили перекристаллизацию из этанола, получая желтый твердый остаток.

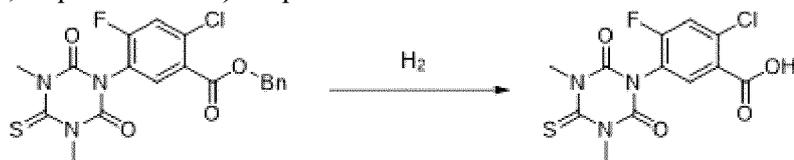
Стадия c) получение промежуточного 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)бензилбензоата



40 мл этилацетата добавляли в 250 мл реакционную колбу; затем добавляли последовательно бензил 5-амино-2-хлор-4-фторбензоат (5,60 г, 20,0 ммоль), триэтиламин (3,5 мл, 25,0 ммоль) и карбонилдиимдазол (DCI, 8,50 г, 52,4 ммоль), получая раствор; и раствор нагревали до 50°C для реакции в течение 30 мин. 1,3-диметилтиомочевину (2,60 г, 25,0 ммоль) добавляли в раствор, и температуру повышали до температуры кипения для реакции в течение 2 ч. После завершения реакции, добавляли к ней 40 мл этилацетата, промывали насыщенным соляным раствором (25 мл×2), сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали при пониженном давлении, получая коричневую вязкую жидкость. Проводили разделение колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, EtOAc: P.E.= 1:9, затем 1:4), получая 7,40 г желтой жидкости с выходом 85%. Полученный 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)бензилбензоат непосредственно применяют для синтеза в следующей стадии без дополнительной очистки. Для очистки, проводили перекристаллизацию из смеси этилацетат/этанол, получая белый твердый

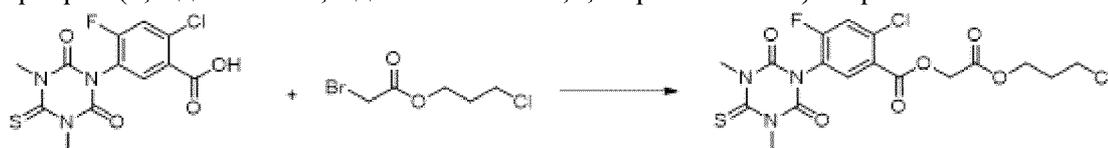
остаток.

Стадия d) получение промежуточной 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты



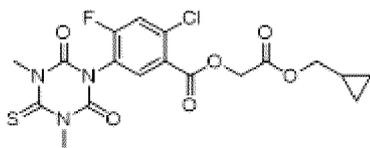
2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)бензилбензоат (4,36 г, 10,0 ммоль) растворяли в 50 мл метанола в 100 мл реакционной колбе; 10% палладий на угле в качестве катализатора (0,20 г, 0,2 ммоль) добавляли в реакционную колбу при комнатной температуре; и поток водорода пропускали через реакционную колбу при 50°C для реакции в течение 4 ч. После завершения реакции, нерастворимые вещества удаляли фильтрованием; реакционный раствор выливали в 60 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, и промывали метил трет-бутиловым эфиром (50 мл×3); водный слой доводили до pH=2-3 концентрированной хлористоводородной кислотой, и затем твердый остаток осаждали, фильтровали и сушили на воздухе, получая 2,88 г промежуточной 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты, т.е., желтоватого твердого остатка, с выходом 83%.

Стадия e) получение соединения 222 (3-хлорпропоксикарбонил)метилловый эфир 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты

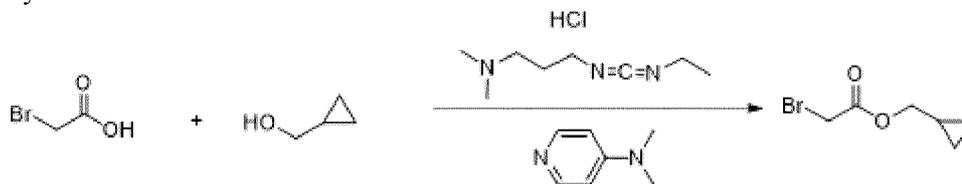


2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойную кислоту (0,42 г, 1,2 ммоль) и карбонат калия (0,20 г, 1,4 ммоль) смешивали и растворяли в 5 мл *N,N*-диметилформамида (DMF) в 100 мл реакционной колбе, получая суспензию; и (3-хлорпропанольный) эфир 2-бромуксусной кислоты (0,28 г, 1,3 ммоль) добавляли к суспензии при комнатной температуре. После добавления веществ, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в 20 мл воды, и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3); объединенный органический слой промывали 10 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали при пониженном давлении, получая желтую вязкую жидкость. Проводили разделение колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, EtOAc: P.E.= 1:4), получая 0,55 г соединения 222, (3-хлорпропоксикарбонил)метилового эфира 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты, т.е., вещества в виде бесцветной пены с выходом 94%.

Вариант осуществления 7: получение соединения 241 (циклопропилметоксикарбонил)метилловый эфир 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты

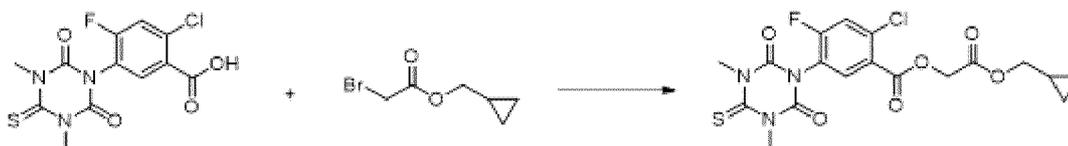


Стадия а) получение промежуточного (циклопропанметанольного) эфира 2-бромуксусной кислоты



В 250 мл реакционной колбе 2-бромуксусную кислоту (4,16 г, 30,0 ммоль), циклопропилметанол (2,38 г, 33,0 ммоль) и 4-(*N,N*-диметиламино)пиридин (DMAP, 0,75 г, 6,0 ммоль) смешивали в 30 мл дихлорметана, получая раствор. Добавляли порциями гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC•HCl, 8,60 г, 45,0 ммоль) в реакционную колбу при комнатной температуре. После добавления веществ, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в 50 мл воды, и экстрагировали дихлорметаном (30 мл×2); объединенный органический слой промывали 25 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали при пониженном давлении, получая 3,60 г бесцветной жидкости с выходом 62%. Жидкость непосредственно применяют для реакции в следующей стадии без дополнительной очистки.

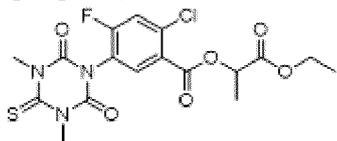
Стадия b) получение соединения 241 (циклопропилметоксикарбонил)метилового эфира 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты



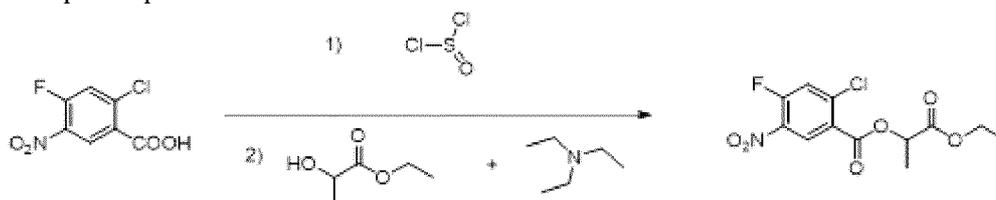
2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойную кислоту (0,42 г, 1,2 ммоль) и карбонат калия (0,20 г, 1,4 ммоль) смешивали и растворяли в 5 мл *N,N*-диметилформамида (DMF) в 100 мл реакционной колбе, получая суспензию; и (циклопропанметанольный) эфир 2-бромуксусной кислоты (0,25 г, 1,3 ммоль) добавляли к суспензии при комнатной температуре. После добавления веществ, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в 20 мл воды, и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3); объединенный органический слой промывали 10 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали при пониженном давлении, получая желтую вязкую жидкость. Проводили разделение колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc: P.E.= 1:4), получая 0,52 г соединения 241, (циклопропилметоксикарбонил)метилового эфира 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты, т.е., вещества в виде

бесцветной пены с выходом 93%.

Вариант осуществления 8: соединение 248 (1-этоксикарбонил)этиловый эфир 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил) нитробензойной кислоты



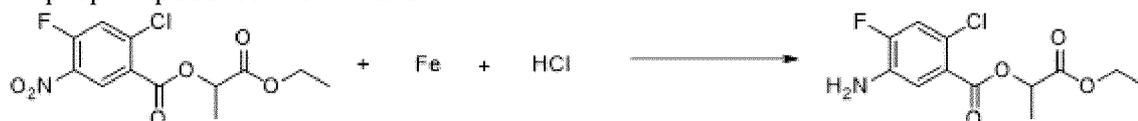
Стадия а) получение промежуточного (1-этоксикарбонил)этилового эфира 2-хлор-4-фтор-5-нитронитробензойной кислоты



2-хлор-4-фтор-5-нитронитробензойную кислоту (4,40 г, 20,0 ммоль), толуол (20 мл) и тионилхлорид (3,0 мл, 41,1 ммоль) добавляли в 250 мл реакционную колбу и кипятили с обратным холодильником для реакции в течение 3 ч. Реакционная система изменялась с суспензии на прозрачный раствор. Растворитель и избыток дихлорсульфоксида упаривали при пониженном давлении, и остаток разбавляли 10 мл дихлорметана для последующего применения.

Дихлорметан (20 мл), этиллактат (2,65 г, 22,4 ммоль) и триэтиламин (3,0 мл, 21,5 ммоль) последовательно добавляли в другую 250 мл реакционную колбу, и полученный выше дихлорметановый раствор ацилхлорида добавляли в колбу при комнатной температуре; и после добавления по каплям, смесь непрерывно перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор выливали в 50 мл воды и экстрагировали 50 мл дихлорметана; и объединенный органический слой промывали 30 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая 6,16 г желтой жидкости с сырым выходом 96%. Полученный (1-этоксикарбонил)этиловый эфир 2-хлор-4-фтор-5-нитробензоатбензоата непосредственно применяют для синтеза в следующей стадии без дополнительной очистки.

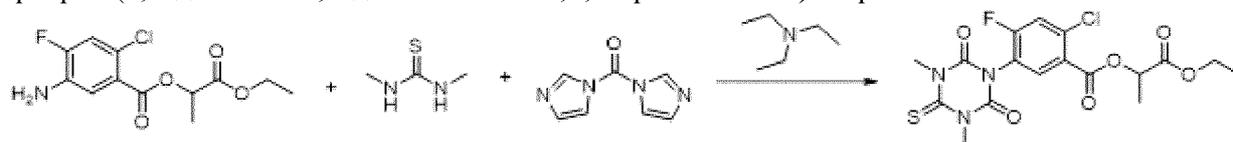
Стадия b) получение промежуточного (1-этоксикарбонил)этилового эфира 5-амино-2-хлор-4-фторнитробензойной кислоты



(1-Этокси-1-оксо-2-пропанольный) эфир 2-хлор-4-фтор-5-нитронитробензойной кислоты (6,16 г, 19,3 ммоль) образовывал раствор со смесью растворителей, образованной 20 мл этанола и 20 мл тетрагидрофурана, в 250 мл реакционной колбе; добавляли порошок восстановленного железа (4,00 г, 71,6 ммоль); концентрированную хлористоводородную

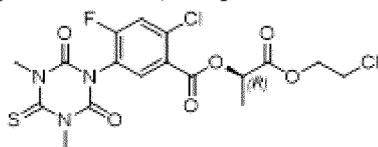
кислоту (15 мл, приблизительно 180 ммоль) добавляли по каплям к смеси в бане с ледяной водой; и после добавления по каплям, смесь нагревали до комнатной температуры для реакции в течение 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении; 50 мл воды добавляли к остатку; объединенный органический слой экстрагировали (30 мл×3) этилацетатом, промывали 50 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая 4,00 г желтой жидкости с сырым выходом 72%. Полученный (1-этоксикарбонил)этиловый эфир 5-амино-2-хлор-4-фторнитробензойной кислоты непосредственно применяют для синтеза в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия с) получение соединения 248 (1-этоксикарбонил)этиловый эфир 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты

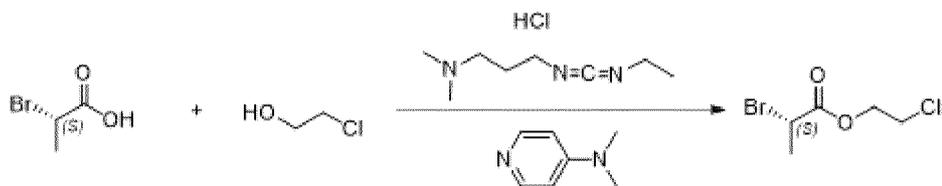


30 мл этилацетата добавляли в 250 мл реакционную колбу; затем добавляли последовательно (1-этоксикарбонил)этиловый эфир 5-амино-2-хлор-4-фторнитробензойной кислоты (4,00 г, 13,8 ммоль), триэтиламин (2,5 мл, 18,0 ммоль) и карбонилдиимидазол (DCI, 5,60 г, 34,5 ммоль), получая раствор; и раствор нагревали до 50°C для реакции в течение 30 мин. 1,3-диметилтиомочевину (1,75 г, 16,8 ммоль) добавляли в раствор, и температуру повышали до температуры кипения для реакции в течение 2 ч. После завершения реакции, добавляли к нему 60 мл этилацетата, промывали насыщенным соляным раствором (30 мл×2), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая коричневую вязкую жидкость. Проводили разделение колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, EtOAc: Р.Е.= 1:9, затем 1:4), получая 4,20 г соединения 248, (1-этоксикарбонил)этилового эфира 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты, т.е., желтую жидкость с выходом 68%. Чистота была выше 95,3%. (ВЭЖХ: 17,574 мин (50,8%); 19,589 мин (44,5%); хроматографические условия: DAICEL Chemical Industries, Ltd. хиральная колонка ChiralPak AD-H типа, изопропанол: н-гексан=10:90, скорость потока 1,0 мл/с, и длина волны детекции 254 нм)

Вариант осуществления 9: получение соединения 266 (1-(2-хлорэтоксикарбонил)этиловый эфир (R)-2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты

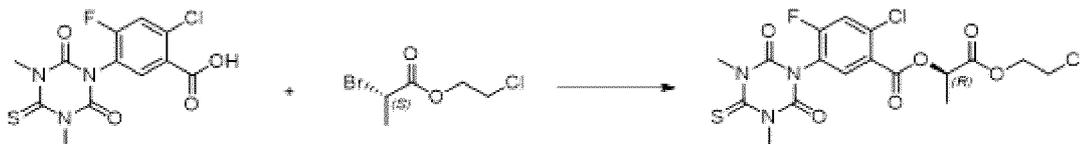


Стадия а) получение промежуточного (2-хлорэтанольного) эфира (S)-2-бромпропионовой кислоты



В 250 мл реакционной колбе (*S*)-2-бромпропионовую кислоту (7,65 г, 50,0 ммоль), 2-хлорэтанол (4,10 г, 50,9 ммоль) и 4-(*N,N*-диметиламино)пиридин (DMAP, 1,22 г, 10,0 ммоль) смешивали в 50 мл дихлорметана, получая раствор. Добавляли порциями гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC·HCl, 19,20 г, 100,0 ммоль) в реакционную колбу при комнатной температуре. После добавления веществ, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в 50 мл воды, и экстрагировали дихлорметаном (50 мл×2); объединенный органический слой промывали 50 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали при пониженном давлении, получая 8,50 г желтой жидкости с выходом 79%. Жидкость непосредственно применяют для реакции в следующей стадии без дополнительной очистки.

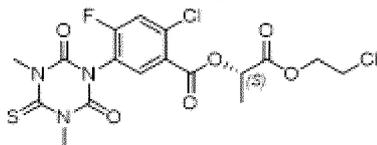
Стадия b) получение соединения 266 (1-(2-хлорэтоксикарбонил)этиловый эфир (*R*)-2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты



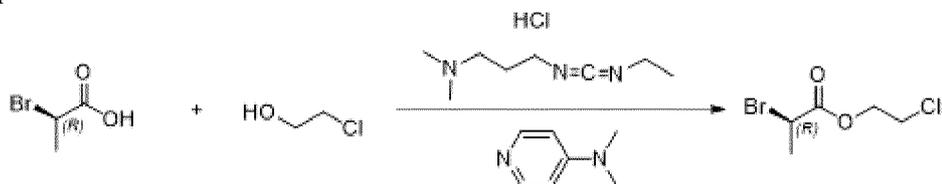
2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойную кислоту (0,24 г, 0,7 ммоль) и карбонат калия (0,10 г, 0,7 ммоль) смешивали и растворяли в 5 мл *N,N*-диметилформамида (DMF) в 100 мл реакционной колбе, получая суспензию; и (2-хлорэтанольный) эфир (*S*)-2-бромпропионовой кислоты (0,15 г, 0,7 ммоль) добавляли к суспензии при комнатной температуре. После добавления веществ, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в 20 мл воды, и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3); объединенный органический слой промывали 10 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая желтую вязкую жидкость. Проводили разделение колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc: P.E.= 1:4), получая 0,12 г соединения 266, (1-(2-хлорэтоксикарбонил)этилового эфира (*R*)-2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты, т.е., вещества в виде бесцветной пены с выходом 36%. Чистота составляет 96,7%. (ВЭЖХ: 18,167 мин; хроматографические условия: DAICEL Chemical Industries, Ltd. Хиральная колонка ChiralPak AD-H типа, изопропанол: н-гексан=10:90, скорость потока 1,0 мл/с, и длина волны детекции 254 нм).

Вариант осуществления 10: получение соединения 267 (1-(2-хлорэтоксикарбонил)этиловый эфир (*S*)-2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-

## 1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты

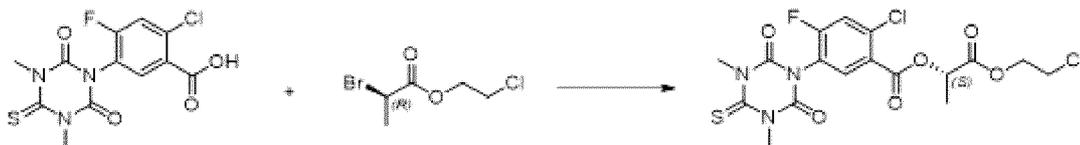


Стадия а) получение промежуточного (2-хлорэтанольного) эфира (*R*)-2-бромпропионовой кислоты



В 250 мл реакционной колбе (*R*)-2-бромпропионовую кислоту (7,65 г, 50,0 ммоль), 2-хлорэтанол (4,10 г, 50,9 ммоль) и 4-(*N,N*-диметиламино)пиридин (DMAP, 1,22 г, 10,0 ммоль) смешивали в 50 мл дихлорметана, получая раствор. Добавляли порциями гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC·HCl, 19,20 г, 100,0 ммоль) в реакционную колбу при комнатной температуре. После добавления веществ, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в 50 мл воды, и экстрагировали дихлорметаном (50 мл×2); объединенный органический слой промывали 50 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали при пониженном давлении, получая 8,50 г желтой жидкости с выходом 79%. Жидкость непосредственно применяют для реакции в следующей стадии без дополнительной очистки.

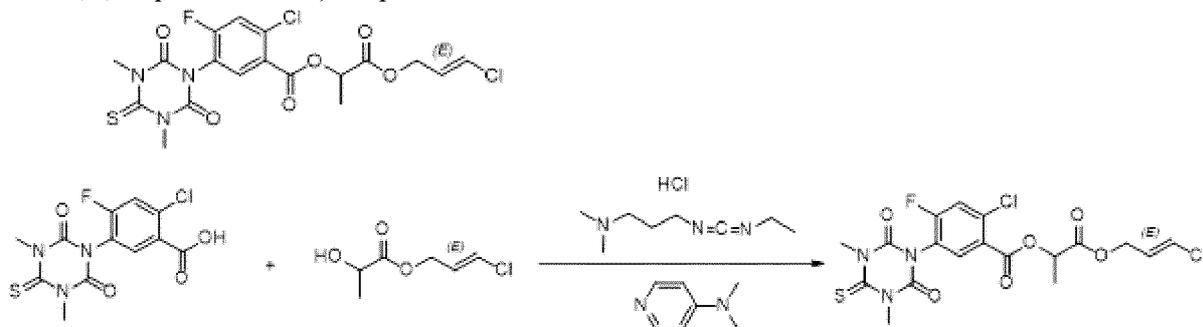
Стадия b) получение соединения 267 (1-(2-хлорэтоксикарбонил)этиловый эфир (*S*)-2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты



2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойную кислоту (0,24 г, 0,7 ммоль) и карбонат калия (0,10 г, 0,7 ммоль) смешивали и растворяли в 5 мл *N,N*-диметилформамида (DMF) в 100 мл реакционной колбе, получая суспензию; и (2-хлорэтанольный) эфир (*R*)-2-бромпропионовой кислоты (0,15 г, 0,7 ммоль) добавляли к суспензии при комнатной температуре. После добавления веществ, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в 20 мл воды, и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3); объединенный органический слой промывали 10 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали при пониженном давлении, получая желтую вязкую жидкость. Проводили разделение колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, EtOAc: P.E.= 1:4), получая 0,12 г соединения 267, (1-(2-хлорэтоксикарбонил)этилового эфира (*S*)-2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-

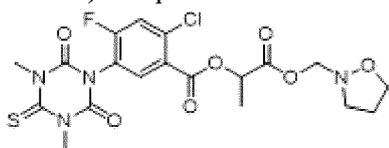
ил)нитробензойной кислоты, т.е., вещества в виде бесцветной пены с выходом 36%. Чистота составляет 95,8%. (ВЭЖХ: 20,650 мин; хроматографические условия: DAICEL Chemical Industries, Ltd. Хиральная колонка ChiralPak AD-H типа, изопропанол: н-гексан=10: 90, скорость потока 1,0 мл/с, и длина волны детекции 254 нм).

Вариант осуществления 11: получение соединения 281 (1-(3-хлораллилкарбонил)этиловый эфир (*E*)-2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты

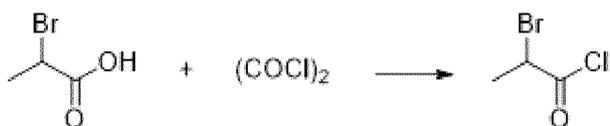


2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойную кислоту (0,42 г, 1,2 ммоль), (3-хлораллилспиртовой) эфир молочной кислоты (0,25 г, 1,5 ммоль, доступная на рынке) и 4-(*N,N*-диметиламино)пиридин (DMAP, 0,03 г, 0,2 ммоль) смешивали и растворяли в 15 мл дихлорметана в 100 мл реакционной колбе, получая суспензию. Добавляли порциями гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC•HCl, 0,35 г, 1,8 ммоль) в реакционную колбу при комнатной температуре, и реакционная система изменялась с суспензии на прозрачный раствор. После добавления веществ, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в 50 мл воды, и экстрагировали дихлорметаном (15 мл×2); объединенный органический слой промывали 15 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали при пониженном давлении, получая желтую вязкую жидкость. Проводили разделение колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, EtOAc: Р.Е.= 1:6), получая 0,15 г соединения 281, (1-(3-хлораллилкарбонил)этилового эфира (*E*)-2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты, т.е., бесцветной жидкости с выходом 25%.

Вариант осуществления 12: получение соединения 298 (1-(изоксазолин-2-илметоксикарбонил)этиловый эфир 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил) нитробензойной кислоты

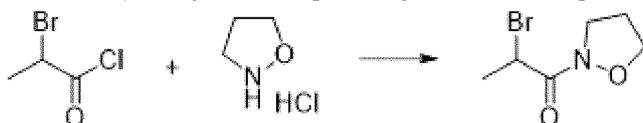


Стадия а) получение промежуточного 2-бромпропионилхлорида



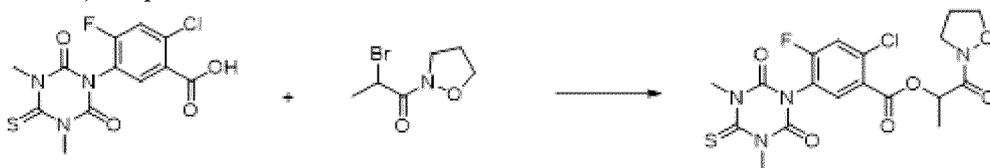
В 100 мл реакционной колбе 2-бромпропионовую кислоту (0,50 г, 3,27 ммоль) растворяли в 20 мл дихлорметана; добавляли оксалилхлорид (1,66 г, 13,07 ммоль); и 2 капли *N, N*-диметилформамида добавляли по каплям при комнатной температуре. После добавления веществ, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель и избыток оксалилхлорида отгоняли, и растворяли в 10 мл дихлорметана для последующего применения.

Стадия b) получение промежуточного 2-бром-1-(изоксазолидин-2-ил)пропан-1-она



В 100 мл реакционной колбе гидрохлорид 4-гидроизоксазола (0,36 г, 3,27 ммоль) растворяли в 20 мл дихлорметана; добавляли 2-бромпропионилхлорид, полученный на стадии выше; и добавляли триэтиламин (0,66 г, 6,54 ммоль). После добавления веществ, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель отгоняли, и непосредственно применяли для реакции в следующей стадии без дополнительной очистки.

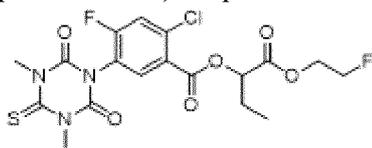
Стадия c) получение соединения 298 (1-(изоксазолин-2-илметоксикарбонил))этиловый эфир 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты



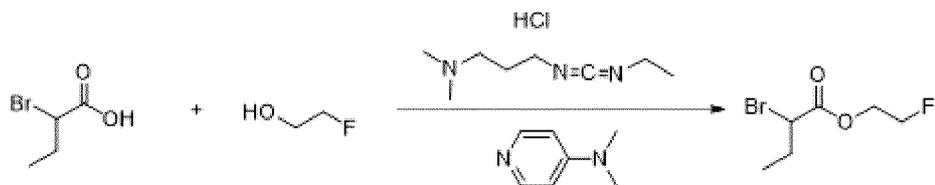
2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойную кислоту (1,00 г, 2,89 ммоль) и карбонат калия (0,72 г, 3,47 ммоль) смешивали и растворяли в 5 мл *N, N*-диметилформамида (DMF) в 100 мл реакционной колбе, получая суспензию; и 2-бром-1-(изоксазолидин-2-ил)пропан-1-он, полученный на стадии выше, добавляли к суспензии при комнатной температуре. После завершения добавления, температуру повышали до 80°C, и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Реакция завершалась через 2 ч. Реакционный раствор выливали в 20 мл воды, и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3); объединенный органический слой промывали 10 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая желтую вязкую жидкость. Проводили разделение колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, EtOAc: P.E.= 1:4), получая 120 мг целевого соединения 298, (1-(изоксазолин-2-илметоксикарбонил))этилового эфира 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты, т.е., желтоватой маслянистой жидкости с выходом 9%.

Вариант осуществления 13: получение соединения 300 (1-(2-

фторэтоксикарбонил))пропиловый эфир 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты

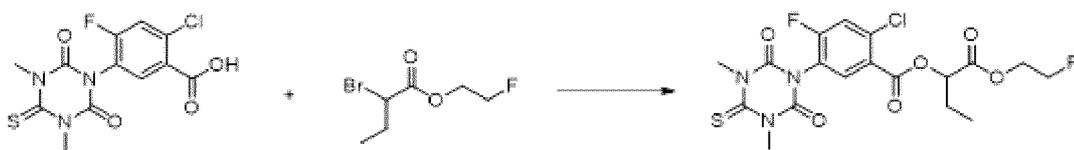


Стадия а) получение промежуточного (2-фторэтанольного) эфира 2-броммасляной кислоты



В 250 мл реакционной колбе 2-броммасляную кислоту (4,18 г, 25,0 ммоль), 2-фторэтанол (1,63 г, 25,5 ммоль) и 4-(*N,N*-диметиламино)пиридин (DMAP, 0,61 г, 5,0 ммоль) смешивали в 25 мл дихлорметана, получая раствор. Добавляли порциями гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC•HCl, 9,60 г, 50,0 ммоль) в реакционную колбу при комнатной температуре. После добавления веществ, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в 50 мл воды, и экстрагировали дихлорметаном (50 мл×2); объединенный органический слой промывали 50 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая 3,60 г желтой жидкости с выходом 68%. Жидкость непосредственно применяют для реакции в следующей стадии без дополнительной очистки.

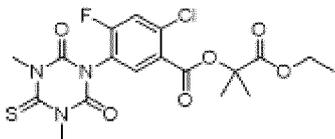
Стадия b) получение соединения 300 (1-(2-фторэтоксикарбонил))пропиловый эфир 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты



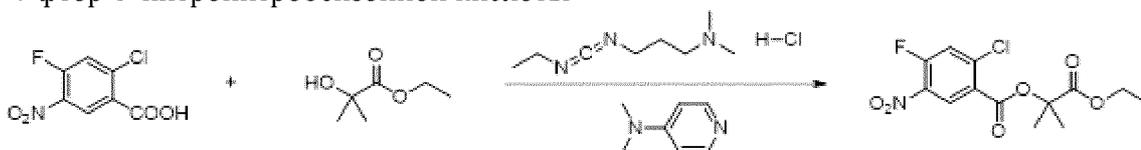
2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойную кислоту (0,52 г, 1,5 ммоль) и карбонат калия (0,22 г, 1,6 ммоль) смешивали и растворяли в 5 мл *N,N*-диметилформамида (DMF) в 100 мл реакционной колбе, получая суспензию; и (2-фторэтанольный) эфир 2-броммасляной кислоты (0,32 г, 1,5 ммоль) добавляли к суспензии при комнатной температуре. После добавления веществ, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в 20 мл воды, и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3); объединенный органический слой промывали 10 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая желтую вязкую жидкость. Проводили разделение колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, EtOAc: P.E. = 1:4), получая 0,50 г соединения 300, (1-(2-фторэтоксикарбонил))пропилового

эфира 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты, т.е., вещества в виде бесцветной пены с выходом 70%.

Вариант осуществления 14: соединение 306 (1-метил-1-этоксикарбонил)этиловый эфир 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты

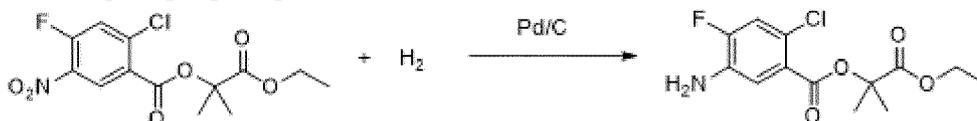


Стадия а) получение промежуточного (1-метил-1-этоксикарбонил)этилового эфира 2-хлор-4-фтор-5-нитронитробензойной кислоты



2-хлор-4-фтор-5-нитронитробензойную кислоту (5,49 г, 25,0 ммоль), этил  $\alpha$ -гидроксиизобутират (4,00 г, 30,0 ммоль), 4-(*N,N*-диметиламино)пиридин (DMAP, 0,30 г, 2,5 ммоль) и дихлорметан (50 мл) добавляли в 250 мл реакционную колбу; добавляли порциями гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC•HCl, 9,60 г, 50,0 ммоль) в реакционную колбу при перемешивании при комнатной температуре; и реакционная система изменялась с суспензии на прозрачный раствор. После добавления веществ, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в 50 мл воды и экстрагировали 50 мл дихлорметана; и объединенный органический слой промывали 30 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая 2,70 г желтой жидкости с сырым выходом 33%. Полученный промежуточный (1-метил-1-этоксикарбонил)этиловый эфир 2-хлор-4-фтор-5-нитронитробензойной кислоты непосредственно применяют для синтеза в следующей стадии без дополнительной очистки.

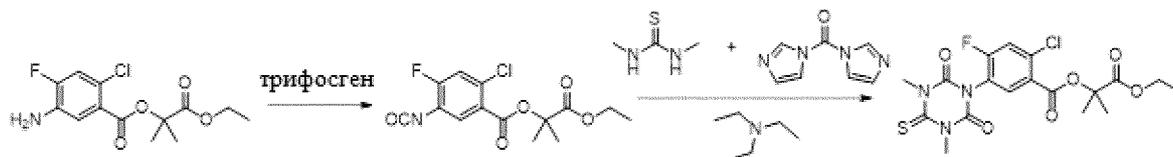
Стадия б) получение промежуточного (1-метил-1-этоксикарбонил)этилового эфира 5-амино-2-хлор-4-фторнитробензойной кислоты



В 100 мл реакционной колбе (1-метил-1-этоксикарбонил)этиловый эфир 2-хлор-4-фтор-5-нитронитробензойной кислоты (2,70 г, 8,10 ммоль) смешивали с 20 мл метанола, получая раствор; добавляли 10% палладий на угле в качестве катализатора (0,25 г); и поток водорода пропускали в течение 2 ч через реакцию при комнатной температуре. После того, как ТСХ показала завершение реакции, катализатор удаляют фильтрованием. Растворитель упаривали из фильтрата при пониженном давлении, получая 1,80 г желтой жидкости с сырым выходом 73%. Полученный (1-метил-1-этоксикарбонил)этиловый эфир 5-амино-2-хлор-4-фторнитробензойной кислоты непосредственно применяют для синтеза в

следующей стадии без дополнительной очистки.

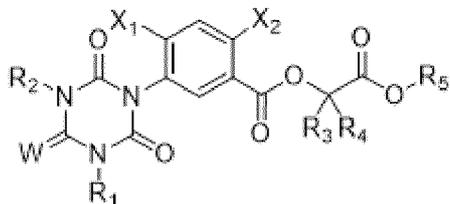
Стадия с) получение соединения 306 (1-метил-1-этоксикарбонил)этиловый эфир 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты



15 мл толуола добавляли в 100 мл реакционную колбу; последовательно добавляли (1-метил-1-этоксикарбонил)этиловый эфир 5-амино-2-хлор-4-фторнитробензойной кислоты (1,80 г, 6,0 ммоль) и трифосген (0,90 г, 3,0 ммоль); раствор нагревали до кипения, и реакцию кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, толуольный раствор изоцианата получали для последующего применения.

15 мл толуола, 1,3-диметилтиомочевину (1,75 г, 16,8 ммоль) и триэтиламин (1,0 мл, 7,2 ммоль) последовательно добавляли в другую 100 мл реакционную колбу; полученный выше толуольный раствор изоцианата добавляли по каплям в реакционную колбу при комнатной температуре; после добавления по каплям, добавляли карбонилдиимидазол (DCI, 1,45 г, 9,0 ммоль), и нагревали до кипения; и реакцию кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После завершения реакции, добавляли к ней 30 мл толуола, промывали насыщенным соляным раствором (15 мл×2), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая коричневую вязкую жидкость. Проводили разделение колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc: P.E.= 1:9, затем 1:4), получая 1,80 г соединения 306, (1-метил-1-этоксикарбонил)этилового эфира 2-хлор-4-фтор-5-(3,5-диметил-2,6-диоксо-4-тио-1,3,5-триазин-1-ил)нитробензойной кислоты, т.е., белого твердого остатка (Тпл 98-100°C) с выходом 66%.

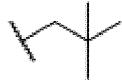
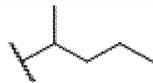
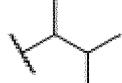
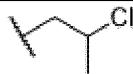
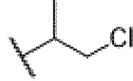
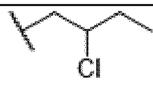
Исходные вещества заменяют в соответствии с описанным выше способом для получения других соединений, представленных формулой I. Структуры и физические свойства части соединений формулы I можно найти в таблице 1.

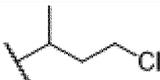
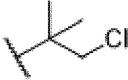
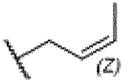
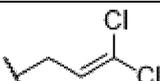
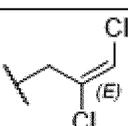
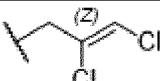
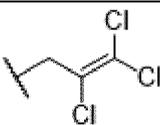
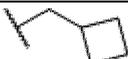
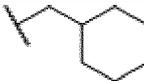


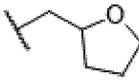
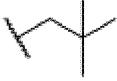
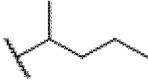
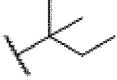
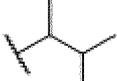
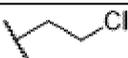
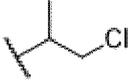
(I)

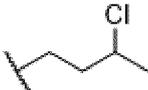
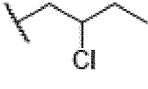
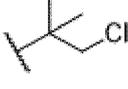
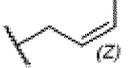
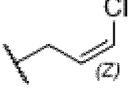
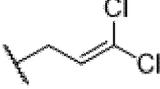
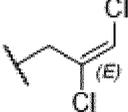
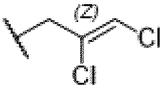
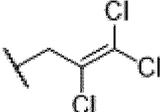
Таблица 1

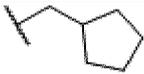
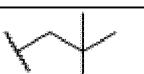
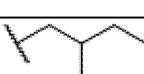
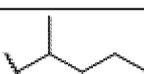
соединение	W	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Конфигурацию	Температура плавления/°C
1.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me	Et		Желтое

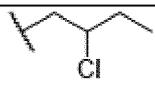
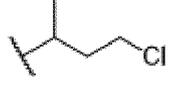
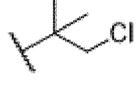
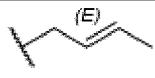
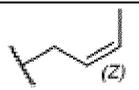
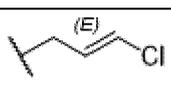
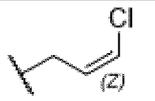
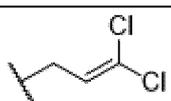
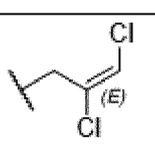
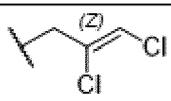
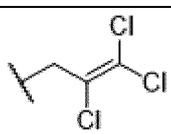
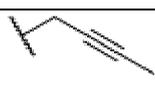
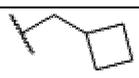
										масло
2.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me	<i>n-Pr</i>		
3.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me	<i>изо-Pr</i>		
4.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me	<i>n-Bu</i>		
5.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me	<i>изо-Bu</i>		
6.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me	<i>втор-Bu</i>		
7.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me	<i>трет-Bu</i>		
8.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
9.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
10.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
11.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
12.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
13.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
14.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
15.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			желтое масло
16.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			желтое масло
17.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
18.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
19.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			желтое масло
20.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
21.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			

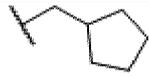
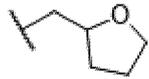
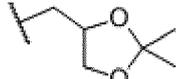
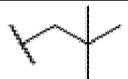
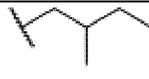
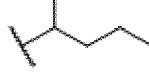
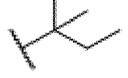
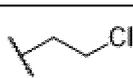
22.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
23.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
24.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
25.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
26.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
27.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
28.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
29.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
30.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
31.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
32.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
33.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			желтое масло
34.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
35.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			желтое масло
36.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
37.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			желтое масло
38.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			

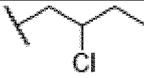
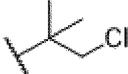
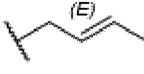
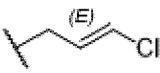
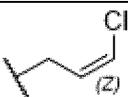
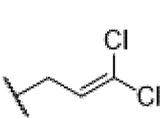
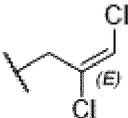
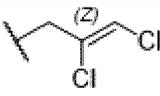
39.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
40.	O	F	Cl	Me	Me	H	Me			
41.	O	F	Cl	Me	Me	H	Et	Et		желтое масло
42.	O	F	Cl	Me	Me	H	<i>изо-Pr</i>	Et		оранжев ое масло
43.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me	Et		
44.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me	<i>n-Pr</i>		
45.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me	<i>изо-Pr</i>		
46.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me	<i>n-Bu</i>		
47.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me	<i>изо-Bu</i>		
48.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me	<i>втор-Bu</i>		
49.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me	<i>трет-Bu</i>		
50.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
51.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
52.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
53.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
54.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
55.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
56.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
57.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
58.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
59.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
60.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			

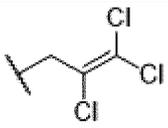
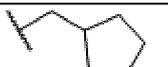
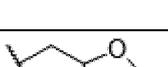
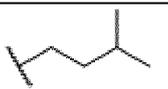
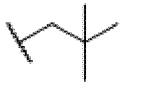
61.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
62.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
63.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
64.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
65.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
66.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
67.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
68.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
69.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
70.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
71.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
72.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
73.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
74.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
75.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
76.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
77.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
78.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			

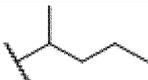
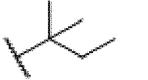
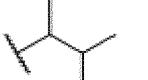
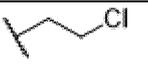
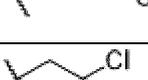
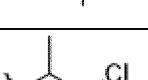
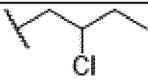
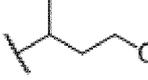
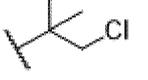
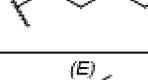
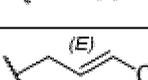
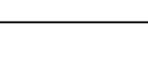
79.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
80.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
81.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
82.	O	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
83.	S	H	Cl	Me	Me	H	H	Et		
84.	S	H	Cl	Me	Me	H	H	<i>n</i> -Pr		
85.	S	H	Cl	Me	Me	H	H	<i>изо</i> -Pr		
86.	S	H	Cl	Me	Me	H	H	<i>n</i> -Bu		
87.	S	H	Cl	Me	Me	H	H	<i>изо</i> -Bu		
88.	S	H	Cl	Me	Me	H	H	<i>втор</i> -Bu		
89.	S	H	Cl	Me	Me	H	H	<i>трет</i> -Bu		
90.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
91.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
92.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
93.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
94.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
95.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
96.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
97.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			Белый воск
98.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
99.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
100.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			

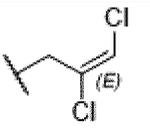
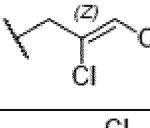
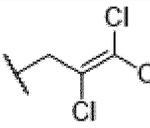
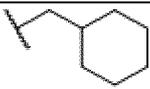
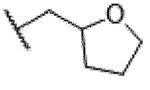
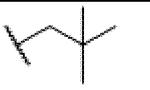
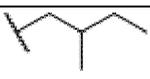
101.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
102.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
103.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
104.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
105.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
106.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
107.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
108.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
109.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
110.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
111.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
112.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
113.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
114.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
115.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
116.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
117.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			Бесцветная пена
118.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			

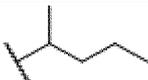
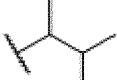
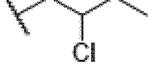
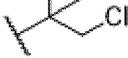
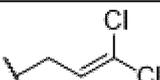
119.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
120.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
121.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			Бесцветная пена
122.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			
123.	S	H	Cl	Me	Me	H	H			желтое масло
124.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me	Et		
125.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me	<i>n</i> -Pr		
126.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me	<i>изо</i> -Pr		
127.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me	<i>n</i> -Bu		
128.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me	<i>изо</i> -Bu		
129.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me	<i>втор</i> -Bu		
130.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me	<i>трет</i> -Bu		
131.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
132.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
133.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
134.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
135.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
136.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
137.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
138.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me		рац.	Бесцветная пена
139.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me		<i>R</i>	Бесцветная масло

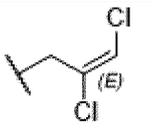
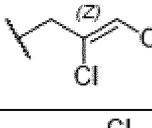
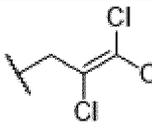
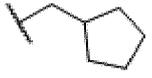
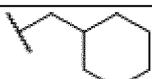
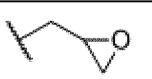
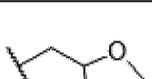
140.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me		S	Бледно-желтая пена
141.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
142.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
143.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
144.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
145.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
146.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
147.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
148.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
149.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
150.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
151.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
152.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			желтое масло
153.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
154.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			Бледно-желтое масло
155.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
156.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			

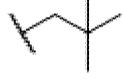
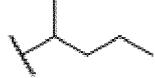
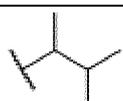
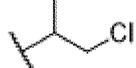
157.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
158.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
159.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
160.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			желтая пена
161.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
162.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
163.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
164.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			Бесцвет ная пена
165.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			
166.	S	H	Cl	Me	Me	H	Me			Бесцвет ная пена
167.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me	Et		
168.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me	<i>n-Pr</i>		
169.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me	<i>изо-Pr</i>		
170.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me	<i>n-Bu</i>		
171.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me	<i>изо-Bu</i>		
172.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me	<i>втор-Bu</i>		
173.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me	<i>трет-Bu</i>		
174.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
175.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
176.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
177.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			

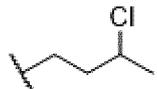
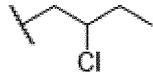
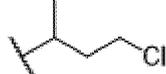
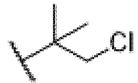
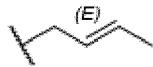
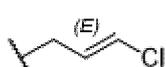
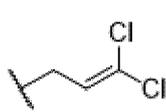
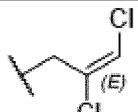
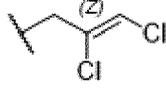
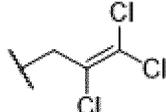
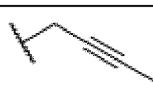
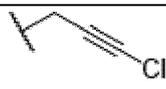
178.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
179.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
180.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
181.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
182.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
183.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
184.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
185.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
186.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
187.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
188.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
189.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
190.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
191.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
192.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
193.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
194.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
195.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			

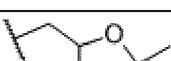
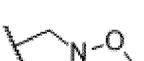
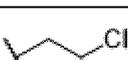
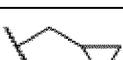
196.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
197.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
198.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
199.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
200.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
201.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
202.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
203.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
204.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
205.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
206.	S	H	Cl	Me	Me	Me	Me			
207.	S	F	Cl	Me	Me	H	H	Et		
208.	S	F	Cl	Me	Me	H	H	<i>n</i> -Pr		
209.	S	F	Cl	Me	Me	H	H	<i>изо</i> -Pr		
210.	S	F	Cl	Me	Me	H	H	<i>n</i> -Bu		
211.	S	F	Cl	Me	Me	H	H	<i>изо</i> -Bu		
212.	S	F	Cl	Me	Me	H	H	<i>втор</i> -Bu		
213.	S	F	Cl	Me	Me	H	H	<i>трет</i> -Bu		
214.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
215.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
216.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
217.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			

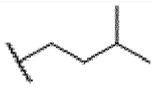
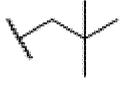
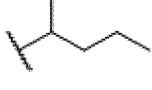
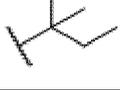
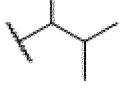
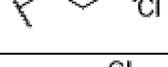
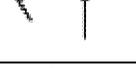
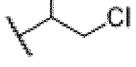
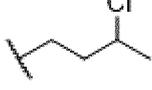
218.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
219.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
220.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
221.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			желтое масло
222.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			Бесцвет ная пена
223.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
224.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
225.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			желтое масло
226.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
227.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
228.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
229.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
230.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
231.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
232.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
233.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
234.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
235.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			

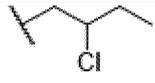
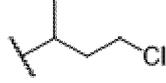
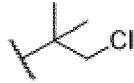
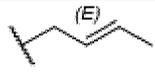
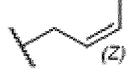
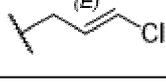
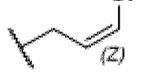
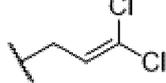
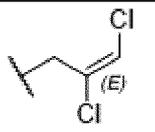
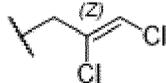
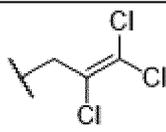
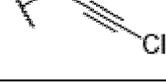
236.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
237.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
238.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
239.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
240.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
241.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			Бесцветная пена
242.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
243.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
244.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			
245.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			Бесцветная пена
246.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			Бесцветное масло
247.	S	F	Cl	Me	Me	H	H			Бесцветная пена
248.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me	Et	рац.	желтое масло
249.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me	Et	R	Бесцветная пена
250.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me	Et	S	желтая пена
251.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me	<i>n</i> -Pr		
252.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me	<i>изо</i> -Pr		
253.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me	<i>n</i> -Bu		

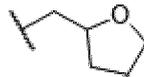
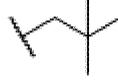
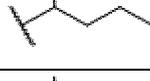
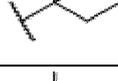
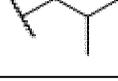
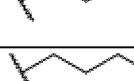
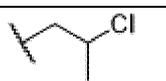
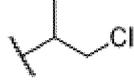
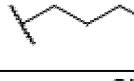
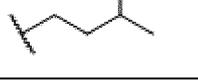
254.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me	<i>изо-Bu</i>		
255.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me	<i>втор-Bu</i>		
256.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me	<i>трет-Bu</i>		
257.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			
258.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			
259.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			
260.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			
261.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			
262.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			
263.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			
264.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			Бесцветная масло
265.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me		рац.	Бесцветная пена
266.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me		<i>R</i>	Бесцветная пена
267.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me		<i>S</i>	Бесцветная пена
268.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me		рац.	Бесцветная пена
269.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me		<i>R</i>	Бесцветная пена
270.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me		<i>S</i>	Бесцветная пена
271.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			
272.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			

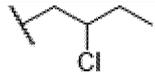
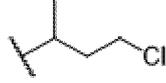
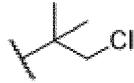
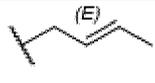
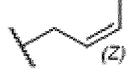
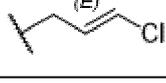
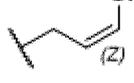
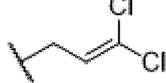
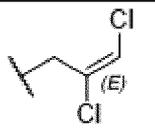
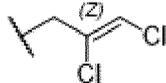
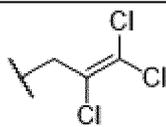
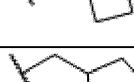
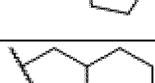
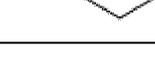
273.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			желтое масло
274.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			
275.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			
276.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			
277.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			
278.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			
279.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			
280.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			
281.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			Бесцвет ная масло
282.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			
283.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			бледно- желтое масло
284.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			
285.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			
286.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			
287.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			желтое масло
288.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			

289.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me	Bn		желтое масло
290.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			Бесцвет ная пена
291.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			желтое масло
292.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			
293.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			желтое масло
294.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			
295.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			Бесцвет ная пена
296.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			Бесцвет ная масло
297.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			Бесцвет ная пена
298.	S	F	Cl	Me	Me	H	Me			бледно- желтое масло
299.	S	F	Cl	Me	Me	H	Et	Et		желтое масло
300.	S	F	Cl	Me	Me	H	Et			Бесцвет ная пена
301.	S	F	Cl	Me	Me	H	Et			желтая пена
302.	S	F	Cl	Me	Me	H	Et			желтая пена
303.	S	F	Cl	Me	Me	H	Et			желтое масло
304.	S	F	Cl	Me	Me	H	Et			желтое масло
305.	S	F	Cl	Me	Me	H	<i>изо</i>	Et		желтое

							<i>-Pr</i>			масло
306.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me	Et		белый твёрдый остаток 98~100
307.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me	<i>n-Pr</i>		
308.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me	<i>изо-Pr</i>		
309.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me	<i>n-Bu</i>		
310.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me	<i>изо-Bu</i>		
311.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me	<i>втор-Bu</i>		
312.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me	<i>трет-Bu</i>		
313.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
314.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
315.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
316.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
317.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
318.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
319.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
320.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
321.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
322.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
323.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
324.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
325.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			

326.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
327.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
328.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
329.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
330.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
331.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
332.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
333.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
334.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
335.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
336.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
337.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
338.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
339.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
340.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
341.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
342.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
343.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			

344.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
345.	S	F	Cl	Me	Me	Me	Me			
346.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me	Et		
347.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me	<i>n</i> -Pr		
348.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me	<i>iso</i> -Pr		
349.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me	<i>n</i> -Bu		
350.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me	<i>iso</i> -Bu		
351.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me	<i>втор</i> -Bu		
352.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me	<i>трет</i> -Bu		
353.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
354.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
355.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
356.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
357.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
358.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
359.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
360.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
361.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
362.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
363.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
364.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
365.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			

366.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
367.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
368.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
369.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
370.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
371.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
372.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
373.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
374.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
375.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
376.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
377.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
378.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
379.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
380.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
381.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
382.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
383.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			

384.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			
385.	S	F	Cl	Et	Et	H	Me			

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц) δ (ppm) данные части соединений представлены ниже:

Соединение 1 8,00 (д, 1H,  $J=7,2$  Гц), 7,39 (д, 1H,  $J=8,4$  Гц), 5,32 (кв, 1H,  $J=7,2$  Гц), 4,23 (кв, 2H,  $J=7,2$  Гц), 3,42 (с, 6H), 1,60 (д, 3H,  $J=7,2$  Гц), 1,29 (т, 3H,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 15 8,02 (д, 1H,  $J=7,8$  Гц), 7,40 (д, 1H,  $J=9,0$  Гц), 5,37 (кв, 1H,  $J=7,2$  Гц), 4,40-4,46 (м, 2H), 3,70 (т, 2H,  $J=6,0$  Гц), 3,42 (2 с, 6H), 1,65 (д, 3H,  $J=6,6$  Гц).

Соединение 16 8,00 (д, 1H,  $J=7,2$  Гц), 7,41 (д, 1H,  $J=9,0$  Гц), 5,33 (кв, 1H,  $J=7,2$  Гц), 4,35 (т, 2H,  $J=6,0$  Гц), 3,60 (т, 2H,  $J=6,6$  Гц), 3,43 (2 с, 6H), 2,09-2,17 (м, 2H), 1,62 (д, 3H,  $J=6,6$  Гц).

Соединение 19 8,01 (д, 1H,  $J=7,2$  Гц), 7,40 (д, 1H,  $J=9,0$  Гц), 5,32 (кв, 1H,  $J=6,6$  Гц), 4,22 (т, 2H,  $J=6,0$  Гц), 3,56 (т, 2H,  $J=6,0$  Гц), 3,42 (2 с, 6H), 1,83-1,85 (м, 4H), 1,62 (д, 3H,  $J=6,0$  Гц).

Соединение 33 8,01 (д, 1H,  $J=7,8$  Гц), 7,40 (д, 1H,  $J=9,6$  Гц), 5,36 (кв, 1H,  $J=7,2$  Гц), 4,74 (дкв, 2H,  $J=15,0$  Гц,  $J=2,4$  Гц), 3,43 (2 с, 6H), 1,86 (т, 3H,  $J=2,4$  Гц), 1,63 (д, 3H,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 35 8,02 (д, 1H,  $J=7,2$  Гц), 7,40 (д, 1H,  $J=9,6$  Гц), 5,34 (кв, 1H,  $J=6,6$  Гц), 4,01 (м, 2H), 3,43 (2 с, 6H), 1,62 (д, 3H,  $J=6,6$  Гц), 1,11-1,18 (м, 1H), 0,55-0,59 (м, 2H), 0,27-0,30 (м, 2H).

Соединение 37 8,01 (д, 1H,  $J=7,2$  Гц), 7,40 (д, 1H,  $J=9,0$  Гц), 5,33 (кв, 1H,  $J=6,6$  Гц), 4,03-4,10 (м, 2H), 3,42 (2 с, 6H), 2,18-2,26 (м, 1H), 1,71-1,77 (м, 2H), 1,61 (д, 3H,  $J=6,6$  Гц), 1,50-1,61 (м, 4H), 1,20-1,25 (м, 2H).

Соединение 41 7,99 (д, 1H,  $J=8,4$  Гц), 7,40 (д, 1H,  $J=9,0$  Гц), 5,19 (дд, 1H,  $J=4,8$  Гц,  $J=7,2$  Гц), 4,20-4,28 (м, 2H), 3,43 (2 с, 6H), 1,96-2,07 (м, 2H), 1,29 (т, 3H,  $J=7,2$  Гц), 1,06 (т, 3H,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 42 7,97 (д, 1H,  $J=7,8$  Гц), 7,40 (д, 1H,  $J=9,0$  Гц), 5,09 (д, 1H,  $J=4,2$  Гц), 4,20-4,28 (м, 2H), 3,43 (2 с, 6H), 2,34-2,39 (м, 1H), 1,29 (т, 3H,  $J=7,2$  Гц), 1,08 (д, 3H,  $J=6,6$  Гц), 1,06 (д, 3H,  $J=6,6$  Гц).

Соединение 97 7,95 (д, 1H,  $J=3,0$  Гц), 7,63 (д, 1H,  $J=8,4$  Гц), 7,39 (дд, 1H,  $J=2,4$  Гц,  $J=8,4$  Гц), 4,91 (с, 2H), 4,45 (т, 2H,  $J=6,0$  Гц), 3,78 (с, 6H), 3,71 (т, 2H,  $J=6,0$  Гц).

Соединение 117 7,94 (д, 1H,  $J=2,4$  Гц), 7,62 (д, 1H,  $J=8,4$  Гц), 7,38 (дд, 1H,  $J=3,0$  Гц,  $J=8,4$  Гц), 4,87 (с, 2H), 4,03 (д, 2H,  $J=7,2$  Гц), 3,78 (с, 6H), 1,15 (м, 1H), 0,58 (м, 2H), 0,30 (м, 2H).

Соединение 121 7,94 (д, 1H,  $J=3,0$  Гц), 7,62 (д, 1H,  $J=7,8$  Гц), 7,39 (дд, 1H,  $J=3,0$  Гц,  $J=7,8$  Гц), 4,91 (с, 2H), 4,53 (дд, 1H,  $J=2,4$  Гц,  $J=12,6$  Гц), 4,05 (дд,  $J=6,6$  Гц,  $J=12,0$  Гц), 3,78 (с, 6H), 3,23 (ддд, 1H,  $J=3,0$  Гц,  $J=4,2$  Гц,  $J=9,6$  Гц), 2,86 (т, 1H,  $J=4,2$  Гц), 2,66 (дд, 1H,  $J=2,4$  Гц,  $J=4,8$  Гц).

Соединение 123 7,96 (д, 1H,  $J=3,0$  Гц), 7,62 (д, 1H,  $J=7,8$  Гц), 7,39 (дд, 1H,  $J=2,4$  Гц,

$J=8,4$  Гц), 4,89 (2д, 2Н,  $J=15,6$  Гц), 4,31-4,36 (м, 2Н), 4,17-4,20 (м, 1Н), 4,06-4,08 (м, 1Н), 3,78 (с, 6Н), 3,76-3,78 (м, 1Н), 1,42 (с, 3Н), 1,35 (с, 3Н).

Соединение 138 7,91 (д, 1Н,  $J=2,4$  Гц), 7,61 (д, 1Н,  $J=7,8$  Гц), 7,37 (дд, 1Н,  $J=3,0$  Гц,  $J=8,4$  Гц), 5,38 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,38-4,47 (м, 2Н), 3,78 (с, 6Н), 3,71 (т, 2Н,  $J=6,0$  Гц), 1,65 (д, 3Н,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 139 7,91 (д, 1Н,  $J=2,4$  Гц), 7,61 (д, 1Н,  $J=7,8$  Гц), 7,37 (дд, 1Н,  $J=3,0$  Гц,  $J=8,4$  Гц), 5,38 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,38-4,47 (м, 2Н), 3,78 (с, 6Н), 3,70 (т, 2Н,  $J=6,0$  Гц), 1,65 (д, 3Н,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 140 7,91 (д, 1Н,  $J=2,4$  Гц), 7,61 (д, 1Н,  $J=7,8$  Гц), 7,37 (дд, 1Н,  $J=3,0$  Гц,  $J=8,4$  Гц), 5,38 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,38-4,47 (м, 2Н), 3,78 (с, 6Н), 3,70 (т, 2Н,  $J=6,0$  Гц), 1,65 (д, 3Н,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 152 7,88 (д, 1Н,  $J=3,0$  Гц), 7,62 (д, 1Н,  $J=8,4$  Гц), 7,37 (дд, 1Н,  $J=3,0$  Гц,  $J=8,4$  Гц), 6,37 (ддт, 1Н,  $J=6,6$  Гц,  $J=14,4$  Гц,  $J=1,2$  Гц), 6,05 (дкв, 1Н,  $J=13,8$  Гц,  $J=6,6$  Гц), 5,34 (кв, 1Н,  $J=6,6$  Гц), 4,65 (ддд, 2Н,  $J=13,2$  Гц,  $J=6,6$  Гц, 1,2 Гц), 3,79 (с, 6Н), 1,62 (д, 3Н,  $J=6,6$  Гц)..

Соединение 154 7,88 (д, 1Н,  $J=2,4$  Гц), 7,62 (д, 1Н,  $J=8,4$  Гц), 7,37 (дд, 1Н,  $J=3,0$  Гц,  $J=8,4$  Гц), 6,07 (т, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 5,35 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,77 (д, 2Н,  $J=7,2$  Гц), 3,78 (с, 6Н), 1,63 (д, 3Н,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 160 7,90 (д, 1Н,  $J=2,4$  Гц), 7,61 (д, 1Н,  $J=8,4$  Гц), 7,36 (дд, 1Н,  $J=2,4$  Гц,  $J=8,4$  Гц), 5,36 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,01 (ддд, 2Н,  $J=7,8$  Гц,  $J=11,4$  Гц,  $J=19,2$  Гц), 3,78 (с, 6Н), 1,63 (д, 3Н,  $J=7,8$  Гц), 1,11-1,18 (м, 1Н), 0,55-0,59 (м, 2Н), 0,27-0,30 (м, 2Н).

Соединение 164 7,91 (дд, 1Н,  $J=1,2$  Гц,  $J=2,4$  Гц), 7,61 (д, 1Н,  $J=8,4$  Гц), 7,36 (дд, 1Н,  $J=2,4$  Гц,  $J=7,8$  Гц), 5,36 (дкв, 1Н,  $J=1,2$  Гц,  $J=7,2$  Гц), 4,50 (ддд,  $J=3,0$  Гц,  $J=4,8$  Гц,  $J=12,0$  Гц), 4,04 (ддд, 1Н,  $J=5,4$  Гц,  $J=12,0$  Гц,  $J=27,0$  Гц), 3,78 (с, 6Н), 3,74-3,78 (м, 1Н), 3,19-3,25 (м, 1Н), 2,84 (дт,  $J=7,2$  Гц,  $J=4,2$  Гц), 2,65 (ддд,  $J=3,0$  Гц,  $J=4,8$  Гц,  $J=22,2$  Гц), 1,65 (д, 3Н,  $J=6,6$  Гц).

Соединение 166 7,92 (дд, 1Н,  $J=3,0$  Гц,  $J=22,8$  Гц), 7,61 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 7,37 (дд, 1Н,  $J=2,4$  Гц,  $J=8,4$  Гц), 5,35-5,41 (м, 1Н), 4,31-4,35 (м, 1Н), 4,19-4,27 (м, 1Н), 4,14-4,35 (м, 1Н), 4,02-4,07 (м, 1Н), 3,78 (с, 6Н), 3,75-3,79 (м, 1Н), 1,64 (д, 3Н,  $J=7,2$  Гц), 1,41 (д, 3Н,  $J=6,0$  Гц), 1,33 (д, 3Н,  $J=10,2$  Гц).

Соединение 221 8,07 (д, 1Н,  $J=7,8$  Гц), 7,43 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 4,90 (с, 2Н), 4,46 (т, 2Н,  $J=6,0$  Гц), 3,78 (с, 6Н), 3,71 (т, 2Н,  $J=6,0$  Гц).

Соединение 222 8,05 (д, 1Н,  $J=7,8$  Гц), 7,43 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 4,85 (с, 2Н), 4,37 (т, 2Н,  $J=6,0$  Гц), 3,78 (с, 6Н), 3,61 (т, 2Н,  $J=6,0$  Гц), 2,14 (пент, 2Н,  $J=6,0$  Гц).

Соединение 225 8,05 (д, 1Н,  $J=7,8$  Гц), 7,43 (д, 1Н,  $J=8,4$  Гц), 4,85 (с, 2Н), 4,23-4,26 (м, 2Н), 3,78 (с, 6Н), 3,55-3,59 (м, 2Н), 1,82-1,87 (м, 4Н).

Соединение 241 8,06 (д, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 7,42 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 4,86 (с, 2Н), 4,03 (д, 2Н,  $J=6,6$  Гц), 3,78 (с, 6Н), 1,16-1,18 (м, 1Н), 0,58-0,61 (м, 2Н), 0,29-0,31 (м, 2Н).

Соединение 245 8,07 (д, 1Н,  $J=7,8$  Гц), 7,43 (д, 1Н,  $J=9,6$  Гц), 4,90 (с, 2Н), 4,55 (дд, 1Н,  $J=2,4$  Гц,  $J=12,0$  Гц), 4,04 (дд, 1Н,  $J=6,0$  Гц,  $J=12,0$  Гц), 3,78 (с, 6Н), 3,23-3,25 (м, 1Н),

2,86-2,88 (м, 1Н), 2,66-2,68 (м, 1Н).

Соединение 246 8,07 (д, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 7,42 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 4,89 (с, 2Н), 4,25-4,30 (м, 1Н), 4,10-4,16 (м, 2Н), 3,85-3,90 (м, 1Н), 3,78 (с, 6Н), 3,77-3,81 (м, 1Н), 1,99-2,04 (м, 1Н), 1,86-1,95 (м, 2Н), 1,57-1,64 (м, 1Н).

Соединение 247 8,09 (д, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 7,42 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 4,89 (2д, 2Н,  $J=16,2$  Гц), 4,32-4,37 (м, 2Н), 4,16-4,20 (м, 1Н), 3,78 (с, 6Н), 3,76-3,78 (м, 1Н), 1,42 (с, 3Н), 1,35 (с, 3Н).

Соединение 248 8,01 (д, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 7,41 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 5,32 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,24 (кв, 2Н,  $J=7,2$  Гц), 3,78 (с, 6Н), 1,61 (д, 3Н,  $J=7,2$  Гц), 1,26 (т, 3Н,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 249 8,02 (д, 1Н,  $J=8,4$  Гц), 7,41 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 5,32 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,30 (кв, 2Н,  $J=7,2$  Гц), 3,78 (с, 6Н), 1,61 (д, 3Н,  $J=6,6$  Гц), 1,29 (т, 3Н,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 250 8,02 (д, 1Н,  $J=7,8$  Гц), 7,41 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 5,32 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,23 (кв, 2Н,  $J=7,2$  Гц), 3,78 (с, 6Н), 1,61 (д, 3Н,  $J=6,6$  Гц), 1,29 (т, 3Н,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 264 8,02 (д, 1Н,  $J=7,8$  Гц), 7,42 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 5,38 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,63-4,69 (м, 1Н), 4,55-4,61 (м, 1Н), 4,36-4,49 (м, 2Н), 3,78 (2 с, 6Н), 1,65 (д, 3Н,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 265 8,04 (д, 1Н,  $J=7,8$  Гц), 7,42 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 5,37 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,39-4,48 (м, 2Н), 3,78 (2 с, 6Н), 3,71 (т, 2Н,  $J=6,0$  Гц), 1,65 (д, 3Н,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 266 8,03 (д, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 7,42 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 5,37 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,39-4,48 (м, 2Н), 3,78 (2 с, 6Н), 3,70 (т, 2Н,  $J=6,0$  Гц), 1,65 (д, 3Н,  $J=7,8$  Гц).

Соединение 267 8,03 (д, 1Н,  $J=7,8$  Гц), 7,42 (д, 1Н,  $J=9,6$  Гц), 5,37 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,40-4,47 (м, 2Н), 3,78 (2 с, 6Н), 3,70 (т, 2Н,  $J=5,4$  Гц), 1,65 (д, 3Н,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 268 8,02 (д, 1Н,  $J=7,8$  Гц), 7,42 (д, 1Н,  $J=8,4$  Гц), 5,33 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,35 (т, 2Н,  $J=6,0$  Гц), 3,78 (2 с, 6Н), 3,60 (т, 2Н,  $J=6,0$  Гц), 2,09-2,17 (м, 2Н), 1,62 (д, 3Н,  $J=6,6$  Гц).

Соединение 269 8,01 (д, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 7,42 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 5,33 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,35 (т, 2Н,  $J=6,0$  Гц), 3,78 (2 с, 6Н), 3,60 (т, 2Н,  $J=6,0$  Гц), 2,09-2,17 (м, 2Н), 1,62 (д, 3Н,  $J=6,6$  Гц).

Соединение 270 8,01 (д, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 7,42 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 5,33 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,35 (т, 2Н,  $J=6,0$  Гц), 3,78 (2 с, 6Н), 3,60 (т, 2Н,  $J=6,0$  Гц), 2,09-2,17 (м, 2Н), 1,62 (д, 3Н,  $J=6,6$  Гц).

Соединение 273 8,02 (д, 1Н,  $J=7,8$  Гц), 7,42 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 5,32 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,22 (т, 2Н,  $J=6,0$  Гц), 3,78 (2 с, 6Н), 3,56 (т, 2Н,  $J=6,0$  Гц), 1,83-1,85 (м, 4Н), 1,62 (д, 3Н,  $J=6,0$  Гц).

Соединение 281 8,01 (д, 1Н,  $J=7,8$  Гц), 7,42 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 6,36 (дт, 1Н,  $J=13,2$  Гц,  $J=1,2$  Гц), 6,05 (кв, 1Н,  $J=6,6$  Гц), 5,33 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,65 (дт, 2Н,  $J=13,2$  Гц,  $J=1,2$  Гц), 3,79 (с, 6Н), 1,62 (д, 3Н,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 283 8,01 (д, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 7,42 (д, 1Н,  $J=8,4$  Гц), 6,06 (т, 1Н,  $J=6,6$  Гц), 5,34 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,77 (дд, 2Н,  $J=6,6$  Гц,  $J=1,2$  Гц), 3,78 (с, 6Н), 1,62 (д, 3Н,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 287 8,03 (д, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 7,41 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 5,37 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,74 (дкв, 2Н,  $J=15,0$  Гц,  $J=2,4$  Гц), 3,78 (2 с, 6Н), 1,86 (т, 3Н,  $J=2,4$  Гц), 1,63 (д, 3Н,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 289 7,97 (д, 1Н,  $J=8,4$  Гц), 7,40 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 7,31-7,37 (м, 5Н), 5,39 (кв, 2Н,  $J=7,2$  Гц), 5,21 (2д, 2Н,  $J=12,6$  Гц), 3,78 (с, 6Н), 1,62 (д, 3Н,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 290 8,02 (д, 1Н,  $J=7,8$  Гц), 7,38-7,41 (м, 3Н), 7,31-7,34 (м, 2Н), 7,26-7,28 (м, 1Н), 6,67 (д, 1Н,  $J=15,6$  Гц), 6,27 (дт, 1Н,  $J=15,6$  Гц,  $J=6,6$  Гц), 5,37 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,83 (дкв, 2Н,  $J=1,2$  Гц,  $J=12,0$  Гц,  $J=6,6$  Гц), 3,77 (с, 3Н), 3,76 (с, 3Н), 1,64 (д, 3Н,  $J=6,6$  Гц).

Соединение 291 8,03 (д, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 7,41 (д, 1Н,  $J=10,2$  Гц), 5,34 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,01 (м, 2Н), 3,78 (2 с, 6Н), 1,63 (д, 3Н,  $J=7,2$  Гц), 1,11-1,18 (м, 1Н), 0,56-0,58 (м, 2Н), 0,28-0,30 (м, 2Н).

Соединение 293 8,02 (д, 1Н,  $J=7,8$  Гц), 7,41 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 5,34 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,03-4,10 (м, 2Н), 3,78 (2 с, 6Н), 2,18-2,26 (м, 1Н), 1,71-1,76 (м, 2Н), 1,62 (д, 3Н,  $J=7,2$  Гц), 1,50-1,61 (м, 4Н), 1,20-1,25 (м, 2Н).

Соединение 295 8,03 (д, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 7,41 (д, 1Н,  $J=9,6$  Гц), 5,38 (кв, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 4,51 (ддд, 1Н,  $J=3,6$  Гц,  $J=6,0$  Гц,  $J=12,6$  Гц), 4,03 (ддд, 1Н,  $J=6,0$  Гц,  $J=12,6$  Гц,  $J=29,4$  Гц), 3,78 (2 с, 6Н), 3,19-3,25 (м, 1Н), 2,85 (дт, 1Н,  $J=7,8$  Гц,  $J=4,2$  Гц), 2,66 (ддд, 1Н,  $J=3,0$  Гц,  $J=4,8$  Гц,  $J=22,2$  Гц), 1,64 (дд, 3Н,  $J=1,2$  Гц,  $J=7,2$  Гц), 1,11-1,18 (м, 1Н), 0,56-0,58 (м, 2Н), 0,28-0,30 (м, 2Н).

Соединение 296 8,04 (д, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 7,41 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 5,37 (дкв, 1Н,  $J=9,6$  Гц,  $J=7,2$  Гц), 4,24 (кв, 1Н,  $J=6,6$  Гц), 4,10-4,16 (м, 3Н), 3,83-3,87 (м, 1Н), 3,78 (2 с, 6Н), 3,75-3,79 (м, 1Н), 1,96-2,03 (м, 1Н), 1,86-1,94 (м, 2Н), 1,63 (дд, 3Н,  $J=2,4$  Гц,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 297 8,05 (д, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 7,41 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 5,37 (дкв, 1Н,  $J=6,6$  Гц,  $J=13,8$  Гц), 4,31-4,36 (м, 1Н), 4,18-4,28 (м, 1Н), 4,10-4,36 (м, 1Н), 4,02-4,07 (м, 1Н), 3,78 (с, 6Н), 3,74-3,79 (м, 1Н), 1,63 (д, 3Н,  $J=6,6$  Гц), 1,41 (д, 3Н,  $J=6,0$  Гц), 1,33 (д, 3Н,  $J=12,6$  Гц).

Соединение 298 8,05 (д,  $J=7,8$  Гц, 1Н), 7,36 (д,  $J=9,1$  Гц, 1Н), 5,66 (кв,  $J=6,9$  Гц, 1Н), 4,13-4,07 (м, 2Н), 4,02 (кв,  $J=7,7$  Гц, 1Н), 3,98-3,92 (м, 1Н), 3,76 (с, 3Н), 3,75 (с, 3Н), 1,58 (д,  $J=6,9$  Гц, 3Н), 1,25-1,22 (м, 2Н).

Соединение 299 8,00 (д, 1Н,  $J=7,8$  Гц), 7,41 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 5,20 (дд, 1Н,  $J=4,8$  Гц,  $J=7,2$  Гц), 4,21-4,27 (м, 2Н), 3,78 (2 с, 6Н), 1,96-2,03 (м, 2Н), 1,29 (т, 3Н,  $J=7,2$  Гц), 1,07 (т, 3Н,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 300 8,00 (д, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 7,42 (д, 1Н,  $J=9,6$  Гц), 5,25 (дд, 1Н,  $J=4,8$  Гц,  $J=7,8$  Гц), 4,63-4,68 (м, 1Н), 4,55-4,61 (м, 1Н), 4,35-4,50 (м, 2Н), 3,78 (2 с, 6Н), 2,00-2,08 (м, 2Н), 1,08 (т, 3Н,  $J=7,8$  Гц).

Соединение 301 8,01 (д, 1Н,  $J=7,8$  Гц), 7,42 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 5,25 (дд, 1Н,  $J=4,8$  Гц,  $J=7,8$  Гц), 4,44-4,48 (м, 1Н), 4,38-4,42 (м, 1Н), 3,78 (2 с, 6Н), 3,70 (т, 2Н,  $J=5,4$  Гц), 1,99-2,08 (м, 2Н), 1,09 (т, 3Н,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 302 8,00 (д, 1Н,  $J=7,8$  Гц), 7,42 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 5,20 (дд, 1Н,  $J=4,8$  Гц,  $J=7,2$  Гц), 4,35 (т, 2Н,  $J=6,0$  Гц), 3,78 (2 с, 6Н), 3,60 (т, 2Н,  $J=6,0$  Гц), 2,08-2,17 (м, 2Н), 1,97-2,03 (м, 2Н), 1,07 (т, 3Н,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 303 8,00 (д, 1Н,  $J=8,4$  Гц), 7,42 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 5,19 (дд, 1Н,  $J=4,8$  Гц,  $J=6,6$  Гц), 4,22 (т, 2Н,  $J=6,0$  Гц), 3,78 (2 с, 6Н), 3,56 (т, 2Н,  $J=6,0$  Гц), 1,97-2,04 (м, 2Н), 1,82-

1,85 (м, 4Н), 1,07 (т, 3Н,  $J=7,2$  Гц).

Соединение 304 8,01 (д, 1Н,  $J=8,4$  Гц), 7,41 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 5,22 (дд, 1Н,  $J=6,0$  Гц,  $J=7,2$  Гц), 4,22 (дкв, 2Н,  $J=7,8$  Гц,  $J=10,8$  Гц), 3,78 (2 с, 6Н), 1,97-2,07 (м, 2Н), 1,11-1,17 (м, 1Н), 1,08 (т, 3Н,  $J=7,2$  Гц), 0,55-0,59 (м, 2Н), 0,26-0,31 (м, 2Н).

Соединение 305 7,99 (д, 1Н,  $J=7,2$  Гц), 7,42 (д, 1Н,  $J=9,6$  Гц), 5,09 (д, 1Н,  $J=4,2$  Гц), 4,20-4,28 (м, 2Н), 3,78 (2 с, 6Н), 2,34-2,39 (м, 1Н), 1,29 (т, 3Н,  $J=7,2$  Гц), 1,08 (д, 3Н,  $J=6,6$  Гц), 1,06 (д, 3Н,  $J=6,6$  Гц).

Соединение 306 7,91 (д, 1Н,  $J=7,8$  Гц), 7,39 (д, 1Н,  $J=9,0$  Гц), 4,22 (кв, 2Н,  $J=7,2$  Гц), 3,78 (с, 6Н), 1,68 (с, 6Н), 1,06 (т, 3Н,  $J=7,2$  Гц).

Варианты осуществления биометрического теста

Вариант осуществления 15: определение гербицидной активности

Семена широколистных сорняков (цинния и канатник Теофраста) или злаковых сорняков (щетинник зеленый и ежовник обыкновенный) соответственно высевали в бумажный стаканчик диаметром 7 см и содержащий питательную почву; после посева семена засыпали 1 см почвы; почву утрамбовывали и поливали, а затем семена выращивали в теплице общепринятым способом; и стебли и листья опрыскивали после стадии 2-3 листьев сорняков.

После растворения исходного медицинского ацетоне в тесте необходимо применять 1 % Tween 80 для выдерживания в проточной воде для получения тестируемого раствора с требуемой концентрацией. В соответствии с расчетной дозой испытания опрыскивание проводили на гусеничном опрыскивателе (разработанном и произведенным British Engineer Research Ltd.) (давление опрыскивания 1,95 кг/см<sup>2</sup>, объем опрыскивания 500 л/гм<sup>2</sup>, и скорость по трассе 1,48 км/ч). Испытание повторяли трижды. Исследуемый материал обрабатывали и затем помещали в операционный зал. Лекарственную жидкость сушили естественным образом в тени, а затем помещали в теплицу и обрабатывали общепринятым способом. Реакцию сорняков на лекарственное средство наблюдали и записывали. После обработки контрольное воздействие тестируемого лекарственного средства на сорняки регулярно проверяли визуально, выражая в виде 0-100%. «0» означает отсутствие эффекта по борьбе, и «100%» означает полное уничтожение.

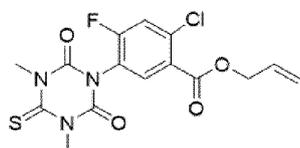
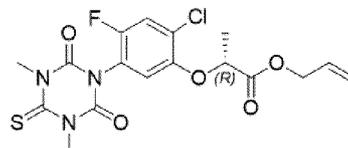
Результаты теста показывают, что соединения формулы I в общем обладают хорошими эффектами по борьбе с различными сорняками. Часть испытуемых соединений, такие как соединения 221, 222, 225, 241, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 273, 281, 283, 287, 289, 290, 291, 293, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304 и 305, обладают хорошими эффектами по борьбе с циннией при наносимой дозе 150 г активного ингредиента/гм<sup>2</sup>, и эффекты по борьбе составляют 100%.

Результаты теста показывают, что соединения формулы I в общем обладают хорошими эффектами по борьбе с различными сорняками. Часть испытуемых соединений, такие как соединения 138, 160, 221, 222, 225, 241, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 273, 281, 283, 287, 289, 290, 291, 293, 295, 296, 297, 298, 300, 301, 302, 303, 304, 305 и 306, обладают хорошими эффектами по борьбе с канатником Теофраста при

наносимой дозе 150 г активного ингредиента/гм<sup>2</sup>, и эффекты по борьбе составляют 100%.

Результаты теста показывают, что соединения формулы I в общем обладают хорошими эффектами по борьбе с различными сорняками. Часть испытуемых соединений, такие как соединения 117, 221, 222, 225, 241, 245, 246, 247, 248, 250, 264, 268, 273, 281, 283, 287, 291, 295, 296, 297 и 298, обладают хорошими эффектами по борьбе с щетинником зеленым при наносимой дозе 150 г активного ингредиента/гм<sup>2</sup>, и эффекты по борьбе составляют не менее 80%.

Результаты теста показывают, что соединения формулы I в общем обладают хорошими эффектами по борьбе с различными сорняками. Часть испытуемых соединений, такие как соединения 221, 222, 225, 241, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 273, 281, 283, 287, 291, 293, 295, 296, 297, 298, 301 и 306, обладают хорошими эффектами по борьбе с ежовником обыкновенным при наносимой дозе 150 г активного ингредиента/гм<sup>2</sup>, и эффекты по борьбе составляют не меньше 90%.

KC<sub>1</sub>KC<sub>2</sub>

Согласно приведенным выше способам испытаний, часть соединений формулы I и следующее соединение KC<sub>1</sub>, конкретно описанное в патенте CN1341105A (соединение № 30 в таблице 3 описания патента), отбирают для проведения параллельных испытаний на гербицидную активность при наносимой дозе 37,5 г активности ингредиента/гм<sup>2</sup> и 9,375 г активности ингредиента/гм<sup>2</sup>. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2: Гербицидная активность части соединений формулы (I) (после появления, эффект по борьбе %)

Соединение	доза г активного ингредиента/гм <sup>2</sup>	цинния	Канатник Теофраста	Щетинни к зеленый	Ежовник обыкновенный
248 (рац.)	37,5	90	100	95	100
	9,375	60	90	70	95
249 (R)	37,5	70	100	80	55
	9,375	50	65	35	30
250 (S)	37,5	98	100	100	90
	9,375	70	98	100	50
KC <sub>1</sub>	37,5	60	100	25	25
	9,375	50	55	10	0

Согласно вышеуказанным способам испытаний, часть соединений формулы I и следующие соединений KC<sub>1</sub> (соединение № 30 в таблице 3 описания патента) и KC<sub>2</sub> (R часть, соединение № 12 в таблице 3 описания патента), конкретно описанные в патенте

CN1341105A, выбраны для проведения параллельных испытаний на гербицидную активность относительно циннии, канатника Теофраста, щетинника зеленого и ежовника обыкновенного. Результаты представлены в таблицах 3-6.

Таблица 3: Параллельное сравнение гербицидной активности части соединений формулы (I) относительно циннии (после появления, эффект по борьбе %)

Соединение	221	222	225	241	245	246	247	248	250	264	266	267	268	269
Доза г 9,37	100	100	100	100	100	95	100	100	95	100	100	100	100	95
активн ого														
ингредиента/г м <sup>2</sup>	2,34	85	100	95	100	95	95	100	95	80	90	85	85	85
Соединение	270	281	283	287	291	293	295	296	297	298	302	303	304	КС <sub>1</sub>
Доза г 9,37	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50
активн ого														
ингредиента/г м <sup>2</sup>	2,34	90	90	100	80	85	90	90	90	95	90	90	85	80

примечание: "/" указывает на отсутствие испытания.

Таблица 4: Параллельное сравнение гербицидной активности части соединений формулы (I) относительно канатника Теофраста (после появления, эффект по борьбе %)

Соединение	221	225	241	248	250	265	267	270	273	291	293	297	298	299	КС <sub>1</sub>
Доза г 9,375	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	55
активног о				90											/
ингредиента/г м <sup>2</sup>	2,34	85	85	98	85	90	90	85	90	85	85	85	85	85	

Примечание: «/» указывает на отсутствие испытания.

Таблица 5: Параллельное сравнение гербицидной активности части соединений формулы (I) относительно щетинника зеленого (после появления, эффект по борьбе %)

Соединение	221	222	225	241	245	246	247	248	250	281	283	287	КС <sub>1</sub>	КС <sub>2</sub>
Доза г 37,5	90	90	90	100	90	90	90	85	90	90	85	70	25	50
актив. о														
ингредиента/г м <sup>2</sup>	9,37	80	60	80	80	70	80	60	60	70	60	50	50	10
	5													20

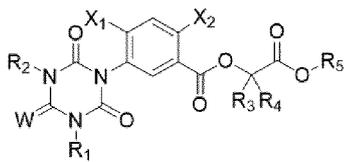
Таблица 6: Параллельное сравнение гербицидной активности части соединений

формулы (I) относительно ежевника обыкновенного (после появления, эффект по борьбе %)

Соединение	221	225	241	245	246	248	250	291	КС <sub>1</sub>	КС <sub>2</sub>
Доза г 37,5	100	100	98	98	98	100	100	100	25	90
активного ингредиен 9,375 та/гм <sup>2</sup>	98	95	95	95	95	90	90	90	0	75

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Триазинбензоатное соединение, представленное формулой I:



I

где:

W выбран из O или S;

X<sub>1</sub> выбран из H или F;

X<sub>2</sub> выбран из галогена, CN, CONH<sub>2</sub> или CSNH<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> выбран из метила или этила;

R<sub>2</sub> выбран из метила или этила;

R<sub>3</sub> выбран из H или метила;

R<sub>4</sub> выбран из H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила;

R<sub>5</sub> выбран из CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>C≡CCH<sub>2</sub>-, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтио C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфинил C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфонил C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub> амино C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> галогенциклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> галогенциклоалкил C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> галогеналкенила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтио C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфинил C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфонил C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub> амино C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> галогенциклоалкил C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> галогеналкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтио C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфинил C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфонил C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub> амино C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> галогенциклоалкил C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, фенила, фенил C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, 5-7-членного алициклического гетероцикла, содержащего 1-4 гетероатома, 5-7-членного ароматического гетероцикла, содержащего 1-4 гетероатома, 5-7-членного алициклического гетероциклического C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, содержащего 1-4 гетероатома, или 5-7 членного ароматического гетероциклического C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, содержащего 1-4 гетероатома; водороды на указанном выше фениле, алициклическом гетероцикле и ароматическом гетероцикле можно заместить одним или более заместителями; и заместители выбраны из нитро, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинила, фенила или фенила, который может быть замещен одним или более галогенами;

или оптический изомер соединения формулы I, где R<sub>3</sub> представляет собой H, а R<sub>4</sub> не является H.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что в формуле I:

W выбран из O или S;

X<sub>1</sub> выбран из H или F;

X<sub>2</sub> выбран из Cl, Br или CN;

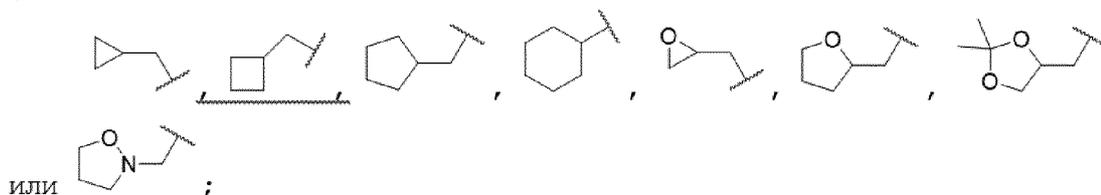
R<sub>1</sub> представляет собой метил;

R<sub>2</sub> представляет собой метил;

R<sub>3</sub> выбран из H или метила;

R<sub>4</sub> выбран из H, метила, этила или изопропила;

R<sub>5</sub> выбран из CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>ClCHCH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>Cl(CH<sub>3</sub>)CH-, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>ClCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>ClCHCH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ClCH-, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, ClCH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, ClCH=CHCH<sub>2</sub>-, Cl<sub>2</sub>C=CHCH<sub>2</sub>-, ClCH=CClCH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>C≡CCH<sub>2</sub>-, ClC≡CCH<sub>2</sub>- или следующих заместителей:



или оптический изомер соединения формулы I, где R<sub>3</sub> представляет собой H, и R<sub>4</sub> не является H.

3. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что в формуле I:

W представляет собой S;

X<sub>1</sub> представляет собой F;

X<sub>2</sub> представляет собой Cl;

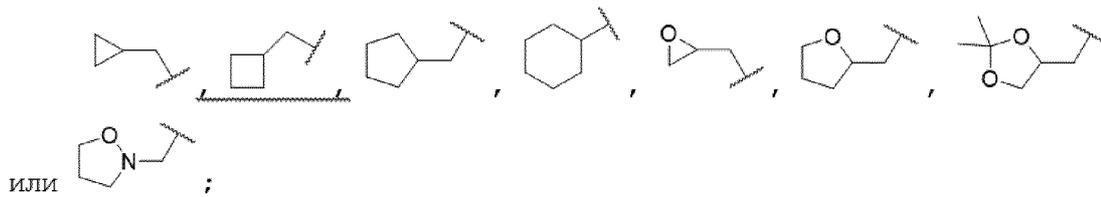
R<sub>1</sub> представляет собой метил;

R<sub>2</sub> выбран из метила;

R<sub>3</sub> выбран из H или метила;

R<sub>4</sub> выбран из H или метила;

R<sub>5</sub> выбран из CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>ClCHCH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>Cl(CH<sub>3</sub>)CH-, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>ClCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>ClCHCH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ClCH-, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, ClCH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, ClCH=CHCH<sub>2</sub>-, Cl<sub>2</sub>C=CHCH<sub>2</sub>-, ClCH=CClCH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>C≡CCH<sub>2</sub>-, ClC≡CCH<sub>2</sub>- или следующих заместителей:



или оптический изомер соединения формулы I, имеет S конфигурацию, или содержание S конфигурации является большим чем 60%, когда R<sub>3</sub> представляет собой H, и R<sub>4</sub> представляет собой метил.

4. Применение соединения формулы I по п. 1 для борьбы с сорняками.

5. Гербицидная композиция, отличающаяся тем, что гербицидная композиция содержит активный ингредиент и приемлемый носитель; где активный ингредиент представляет собой соединение формулы I по п. 1; массовая доля активного ингредиента в композиции составляет 1-99%.

6. Способ борьбы с сорняками, отличающийся тем, что способ включает нанесение гербицидно эффективной дозы гербицидной композиции по п. 5 на сорняк или питательную среду а или участок роста сорняка.