

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390544 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.11

(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)
A01N 43/58 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.08.13

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КВАТЕРНИЗИРОВАННЫХ ПИРИДАЗИНОВЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ

(31) 20191203.7; 21151744.6

(32) 2020.08.14; 2021.01.15

(33) EP

(86) PCT/EP2021/072567

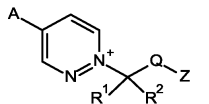
(87) WO 2022/034204 2022.02.17

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

(72) Изобретатель:
Смейкал Томаш, Дюмёнье Рафаэль,
Грибков Денис (CH)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) В настоящем изобретении предусматривается, среди прочего, способ получения соединения формулы (I)



где заместители определены в п.1. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены промежуточные соединения, используемые в указанном способе, и способы получения указанных промежуточных соединений.

202390544

A1

A1

202390544

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КВАТЕРНИЗИРОВАННЫХ ПИРИДАЗИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

5

Настоящее изобретение относится к новому способу синтеза гербицидных соединений на основе пиридазина. Такие соединения известны, например, из WO 2019/034757, и способы получения таких соединений или их промежуточных соединений также известны. Такие соединения, как правило, получают посредством алкилирования промежуточного соединения на основе пиридазина.

10

Алкилирование промежуточных соединений на основе пиридазина известно (см., например, WO 2019/034757), однако, такой способ имеет ряд недостатков. Во-первых, данный подход часто приводит к неселективному алкилированию по любому атому азота пиридазина и, во-вторых, для получения необходимого продукта требуется дополнительная сложная стадия очистки. Таким образом, такой подход не является идеальным для крупномасштабного производства, и, следовательно, новый, более эффективный способ синтеза необходим для того, чтобы избежать возникновения нежелательных побочных продуктов.

15

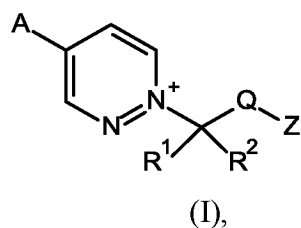
20

Неожиданно, на данный момент авторы настоящего изобретения обнаружили, что можно избежать потребности в таком неселективном алкилировании путем применения определенных промежуточных соединений на основе гидразона, которые можно превращать в необходимые гербицидные соединения на основе пиридазина. Такой способ является более конвергентным и характеризуется очень высокой атомной эффективностью, что может быть более экономически эффективным и приводить к образованию меньшего количества отходов производства.

25

30

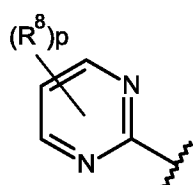
Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением предусмотрен способ получения соединения формулы (I) или его агрономически приемлемой соли или цвиттер-ионных форм:



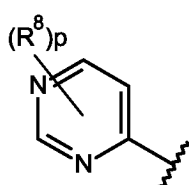
где

5

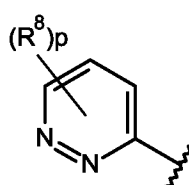
A представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул A-I – A-VII, приведенных ниже,



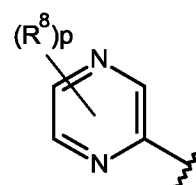
A-I



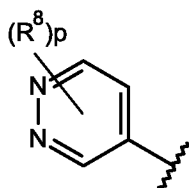
A-II



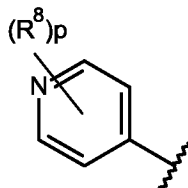
A-III



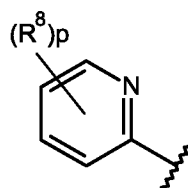
A-IV



A-V



A-VI



A-VII

10 где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I), p равняется 0, 1 или 2; и

R^1 представляет собой водород или метил;

15 R^2 представляет собой водород или метил;

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

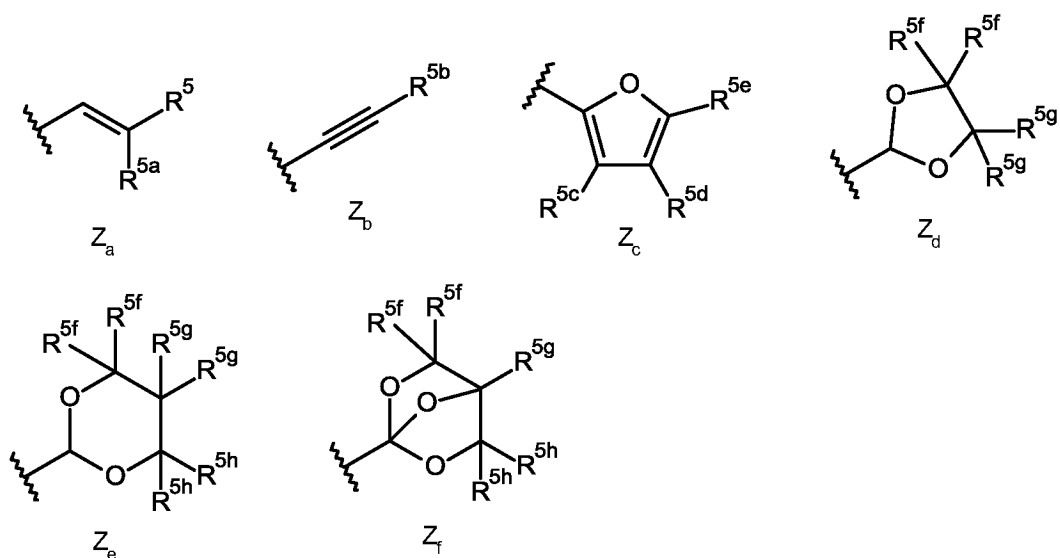
m равняется 0, 1 или 2;

20

каждый из R^{1a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, –OH и –NH₂;

Z выбран из группы, состоящей из $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^3$, $-\text{CH}(\text{OR}^4)(\text{OR}^{4a})$, $-\text{C}(\text{OR}^4)(\text{OR}^{4a})(\text{OR}^{4b})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{10}$; или

- 5 Z выбран из группы, состоящей из группы формул Z_a , Z_b , Z_c , Z_d , Z_e и Z_f , приведенных ниже,



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

10

R^3 представляет собой водород или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$;

каждый из R^4 , R^{4a} и R^{4b} независимо выбран из C_1 - C_6 алкила;

- 15 каждый из R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} и R^{5h} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила;

20

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{NH}_2$, метила и метокси;

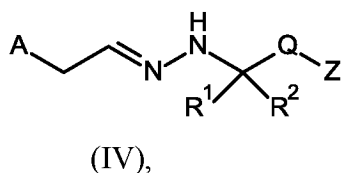
R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, фенила и бензила; и

R^{10a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, фенила и бензила;

при этом указанный способ предусматривает

5

осуществление реакции соединения формулы (IV):



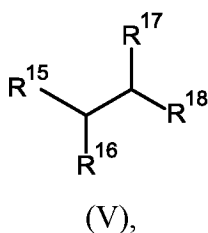
10

где A, Q, Z, R^1 и R^2 определены в данном документе;

с соединением формулы (V) или

его солью или N-оксидом;

15



где

каждый из R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{18} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -
 20 OR^{15a} , $-NR^{16a}R^{17a}$ и $-S(O)_2OR^{10}$; и/или

R^{15} и R^{16} вместе представляют собой $=O$ или $=NR^{16a}$, и/или R^{17} и R^{18} вместе
 представляют собой $=O$ или $=NR^{16a}$; или

R^{15} и R^{16} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-
 членный гетероцикл, который содержит 1 или 2 гетероатома, по отдельности
 25 выбранные из азота и кислорода; или

R^{15} и R^{17} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-
 членный гетероцикл, который содержит 1 или 2 гетероатома, по отдельности
 выбранные из азота и кислорода; и

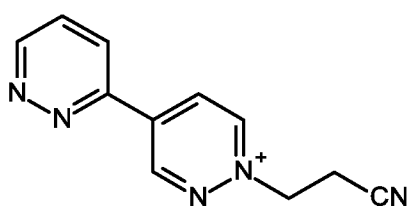
каждый R^{15a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R^{16a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила;
каждый R^{17a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила;

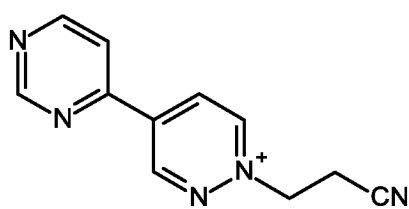
с получением соединения формулы (I).

5

В соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения предусмотрено соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения формулы (Ic) и соединения формулы (Id) или их агрономически приемлемой соли,

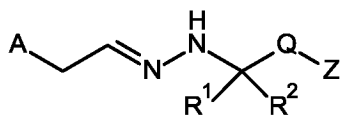


(Ic)



(Id)

В соответствии с третьим аспектом настоящего изобретения предусмотрено промежуточное соединение формулы (IV),



(IV),

где A, Q, Z, R^1 и R^2 определены в данном документе.

20

В соответствии с четвертым аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение соединения формулы (II) для получения соединения формулы (I),

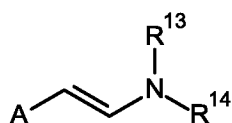


(II),

где A и Y определены в данном документе.

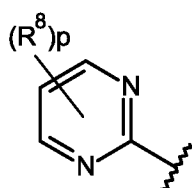
25

В соответствии с пятым аспектом настоящего изобретения дополнительно предусмотрено промежуточное соединение формулы (II-a):

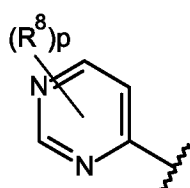


(II-a),

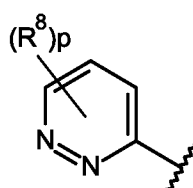
где А представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул A-I, A-II, A-III, A-IV, A-V и A-VII, приведенных ниже,



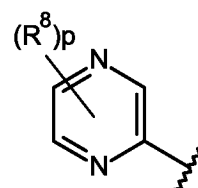
A-I



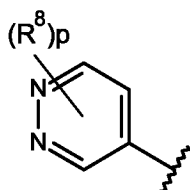
A-II



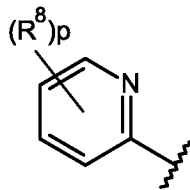
A-III



A-IV



A-V



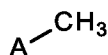
A-VII

где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I), р и R⁸ определены в данном документе;

R¹³ и R¹⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из C₂-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила и фенила; или

R¹³ и R¹⁴ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота, кислорода и серы.

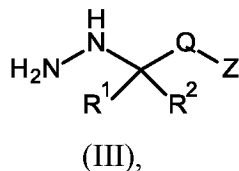
В соответствии с шестым аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение соединения формулы (VI) для получения соединения формулы (I),



(VI),

где A определен в данном документе.

В соответствии с седьмым аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение соединения формулы (III) для получения соединения формулы (I),



где R^1 , R^2 , Q и Z определены в данном документе.

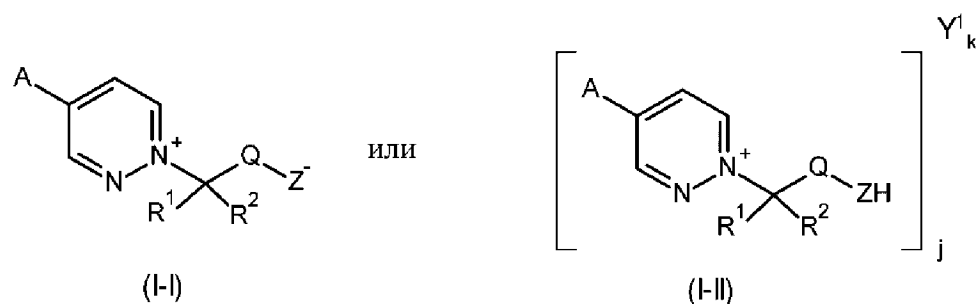
Применяемый в данном документе термин "C₁-C₆алкил" относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащей ненасыщенных связей, содержащей от одного до шести атомов углерода, и которая присоединена к остальной части молекулы с помощью одинарной связи. C₁-C₄алкил и C₁-C₂алкил следует истолковывать соответствующим образом. Примеры C₁-C₆алкила включают без ограничения метил, этил, *n*-пропил, 1-метилэтил (изопропил), *n*-бутил и 1-диметилэтил (*трет*-бутил).

При использовании в данном документе термин "C₁-C₆алкокси" означает радикал формулы -OR_a, где R_a представляет собой C₁-C₆алкильный радикал, который в целом определен выше. Примеры C₁-C₆алкокси включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, изопропокси и *трет*-бутокси.

Способ по настоящему изобретению можно осуществлять посредством отдельных стадий способа, в которых промежуточные соединения можно выделять на каждом этапе. В качестве альтернативы способ можно осуществлять в виде одностадийной процедуры, в которой полученное промежуточное соединение не выделяют. Таким образом, возможно осуществление способа по настоящему изобретению периодическим или непрерывным образом.

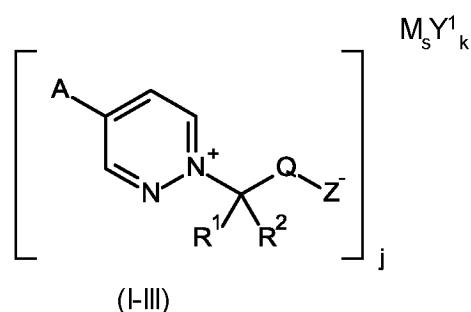
Соединения формулы (I) будут, как правило, представлены в форме агрономически приемлемой соли, цвиттер-иона или агрономически приемлемой соли цвиттер-иона. Настоящее изобретение охватывает способы получения всех таких агрономически приемлемых солей, цвиттер-ионов и их смесей во всех количественных пропорциях.

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



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

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



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

Подходящие агрономически приемлемые соли по настоящему изобретению, представленные анионом Y^1 , включают без ограничения хлорид, бромид, йодид, фторид, 2-нафталинсульфонат, ацетат, адипат, метоксид, этоксид, пропоксид, бутоксид, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, бутилсульфат, бутилсульфонат, бутират, камфорат, камсилат, капрат, капроат, каприлат, карбонат,

- цитрат, дифосфат, эдетат, эдисилат, энантат, этандисульфонат, этансульфонат, этилсульфат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкоронат, глутамат, глицерофосфат, гептадеканоат, гексадеканоат, гидросульфат, гидроксид, гидроксинафтоат, изетионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метандисульфонат, метилсульфат, мукат, мирилат, напсилат, нитрат, нонадеканоат, октадеканоат, оксалат, пеларгонат, пентадеканоат, пентафторпропионат, перхлорат, фосфат, пропионат, пропилсульфат, пропилсульфонат, сукцинат, сульфат, тартрат, тозилат, тридецилат, трифлат, трифторацетат, ундецилинат и валерат.
- 10 Подходящие катионы, представленные в виде М, включают без ограничения металлы, сопряженные с аминами кислоты и органические катионы. Примеры подходящих металлов включают алюминий, кальций, цезий, медь, литий, магний, марганец, калий, натрий, железо и цинк. Примеры подходящих аминов включают аллиламин, аммиак, амиламин, аргинин, бенетамин, бензатин, бутенил-2-амин, бутиламин, 15 бутилэтанолламин, циклогексиламин, дециламин, диамиламин, дибутиламин, диэтанолламин, диэтиламин, диэтилентриамин, дигептиламин, дигексиламин, диизоамиламин, диизопропиламин, диметиламин, диоктиламин, дипропанолламин, дипропаргиламин, дипропиламин, додециламин, этанолламин, этиламин, этилбутиламин, этилендиамин, этилгептиламин, этилоктиламин, этилпропанолламин, 20 гептадециламин, гептиламин, гексадециламин, гексенил-2-амин, гексиламин, гексилгептиламин, гексилоктиламин, гистидин, индолин, изоамиламин, изобутанолламин, изобутиламин, изопропанолламин, изопропиламин, лизин, меглюмин, метоксиэтиламин, метиламин, метилбутиламин, метилэтиламин, метилгексиламин, метилизопропиламин, метилнониламин, метилоктадециламин, метилпентадециламин, 25 морфолин, N,N-диэтилэтанолламин, N-метилпиперазин, нониламин, октадециламин, октиламин, олеиламин, пентадециламин, пентенил-2-амин, феноксиэтиламин, пиколин, пиперазин, пиперидин, пропанолламин, пропиламин, пропилендиамин, пиридин, пирролидин, втор-бутиламин, стеариламин, талловый амин, тетрадециламин, трибутиламин, тридециламин, триметиламин, тригептиламин, тригексиламин, 30 триизобутиламин, триизодециламин, триизопропиламин, триметиламин, трипентиламин, трипропиламин, трис(гидроксиэтил)аминометан и ундециламин. Примеры подходящих органических катионов включают бензилтрибутиламмоний, бензилтриметиламмоний, бензилтрифенилфосфоний, холин, тетрабутиламмоний, тетрабутилфосфоний, тетраэтиламмоний, тетраэтилфосфоний, тетраметиламмоний,

тетраметилфосфоний, тетрапропиламмоний, тетрапропилфосфоний,
 трибутилсульфоний, трибутилсульфоксоний, триэтилсульфоний,
 триэтилсульфоксоний, триметилсульфоний, триметилсульфоксоний,
 трипропилсульфоний и трипропилсульфоксоний.

5

10

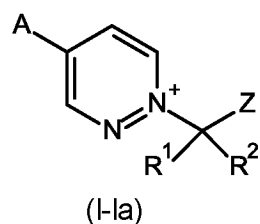
Предпочтительные соединения формулы (I), где Z предусматривает кислотный протон, могут быть представлены в виде либо (I-I), либо (I-II). В случае соединений формулы (I-II) акцент делают на солях, в которых Y^1 представляет собой хлорид, бромид, йодид, гидроксид, бикарбонат, ацетат, пентафторпропионат, трифлат, трифторацетат, метилсульфат, тозилат, бензоат и нитрат, где j и k равняются 1. Предпочтительно Y^1 представляет собой хлорид, бромид, йодид, гидроксид, бикарбонат, ацетат, трифторацетат, метилсульфат, тозилат и нитрат, где j и k равняются 1. Наиболее предпочтительно Y^1 представляет собой хлорид, где j и k равняются 1.

15

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

20

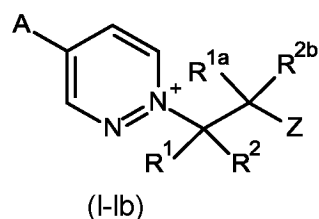
Соединения формулы (I), где m равняется 0, могут быть представлены соединением формулы (I-Ia), показанной ниже,



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

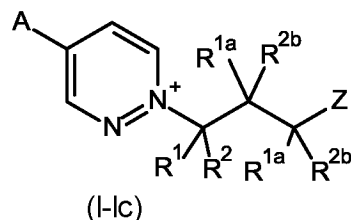
25

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



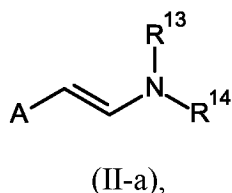
где R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2b} , A и Z определены для соединений формулы (I).

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



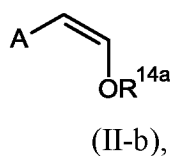
где R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2b} , A и Z определены для соединений формулы (I).

Соединения формулы (II), где Y представляет собой Y-I, могут быть представлены соединением формулы (II-a), показанной ниже,



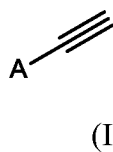
где A, R^{13} и R^{14} определены в данном документе.

Соединения формулы (II), где Y представляет собой Y-II, могут быть представлены соединением формулы (II-b), показанной ниже,



где A и R^{14a} определены в данном документе.

Соединения формулы (II), где Y представляет собой Y-III, могут быть представлены соединением формулы (II-c), показанной ниже,

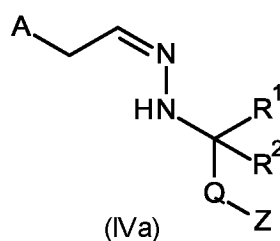
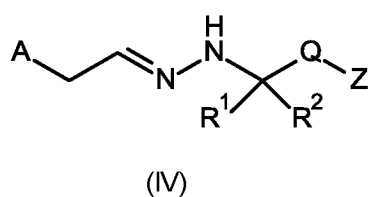


где A определен в данном документе.

Специалисту в данной области будет понятно, что в случае, где в соединении формулы (II-b) R^{14a} представляет собой водород, оно может быть одинаково представлено в непротонированной или солевой форме с одним или несколькими соответствующими противоионами. В случае соединения формул (II-Ib), (II-IIb) или (II-VIIb), где R^{14a} представляет собой водород, делают акцент на кальциевых, цезиевых, литиевых, магниевых, калиевых, натриевых и цинковых солях.

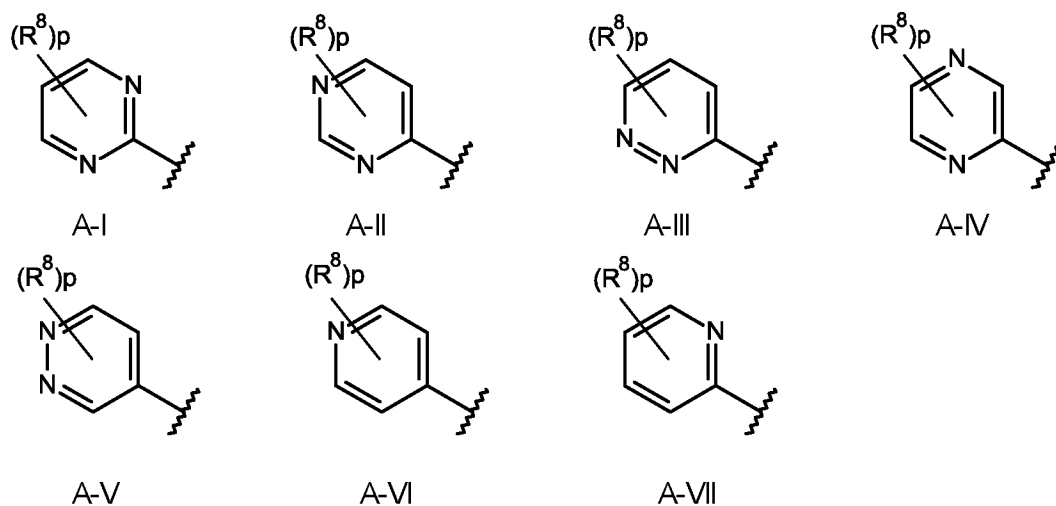
Специалисту в данной области будет понятно, что соединение формулы (IV) может существовать в виде E- и/или Z-изомеров. Настоящее изобретение охватывает все такие изомеры и их смеси во всех количественных пропорциях.

Например, соединение формулы (IV) может быть изображено в по меньшей мере 2 разных изомерных формах (соединение формул (IV) или (IVa)), показанных ниже. Более того, отдельные изомеры или промежуточные соединения, изображенные ниже, могут взаимно превращаться в твердом состоянии, в растворе или под воздействием света.



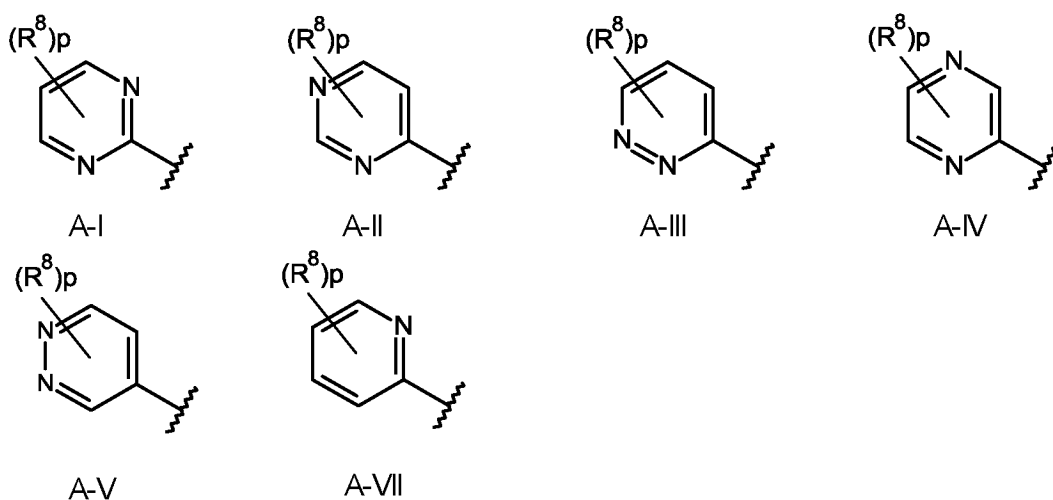
В следующем перечне представлены определения, включающие предпочтительные определения для заместителей m, p, A, Q, Y, Z, Z^2 , R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{10a} , R^{13} , R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , R^{15} , R^{15a} , R^{16} , R^{16a} , R^{17} , R^{17a} , R^{18} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} со ссылкой на способ в соответствии с настоящим изобретением. Применительно к любому из этих заместителей любое из определений, приведенных ниже, можно комбинировать с любым определением любого другого заместителя, приведенным ниже или в других частях данного документа.

A представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул A-I – A-VII, приведенных ниже,



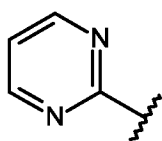
где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I), p равняется 0, 1 или 2 (предпочтительно p равняется 0 или 1, более предпочтительно p равняется 0).

Предпочтительно А представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул A-I, A-II, A-III, A-IV, A-V и A-VII, приведенных ниже,

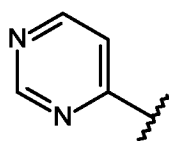


где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I), p равняется 0, 1 или 2 (предпочтительно p равняется 0 или 1, более предпочтительно p равняется 0).

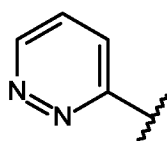
Более предпочтительно А представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул А-Ia, А-IIa, А-IIIa, А-IVa, А-Va и А-VIIa, приведенных ниже,



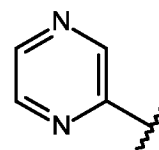
A-Ia



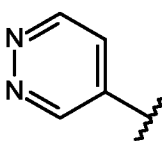
A-IIa



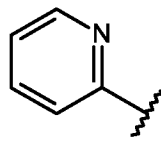
A-IIIa



A-IVa



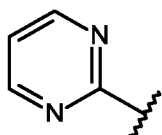
A-Va



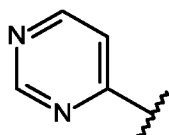
A-VIIa

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

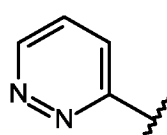
Еще более предпочтительно А выбран из группы, состоящей из формул А-Ia – А-IIIa, приведенных ниже,



A-Ia



A-IIa



A-IIIa

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

Наиболее предпочтительно А представляет собой группу А-Ia или А-IIIa.

15 R^1 представляет собой водород или метил, предпочтительно R^1 представляет собой водород.

20 R^2 представляет собой водород или метил, предпочтительно R^2 представляет собой водород.

В предпочтительном варианте осуществления R^1 и R^2 представляют собой водород.

Q представляет собой $(CR^{1a}R^{2b})_m$. Предпочтительно Q представляет собой CH_2 .

m равняется 0, 1 или 2, предпочтительно m равняется 1 или 2. Наиболее предпочтительно m равняется 1.

5

Каждый из R^{1a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, –ОН и –NH₂. Более предпочтительно каждый из R^{1a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и метила. Наиболее предпочтительно R^{1a} и R^{2b} представляют собой водород.

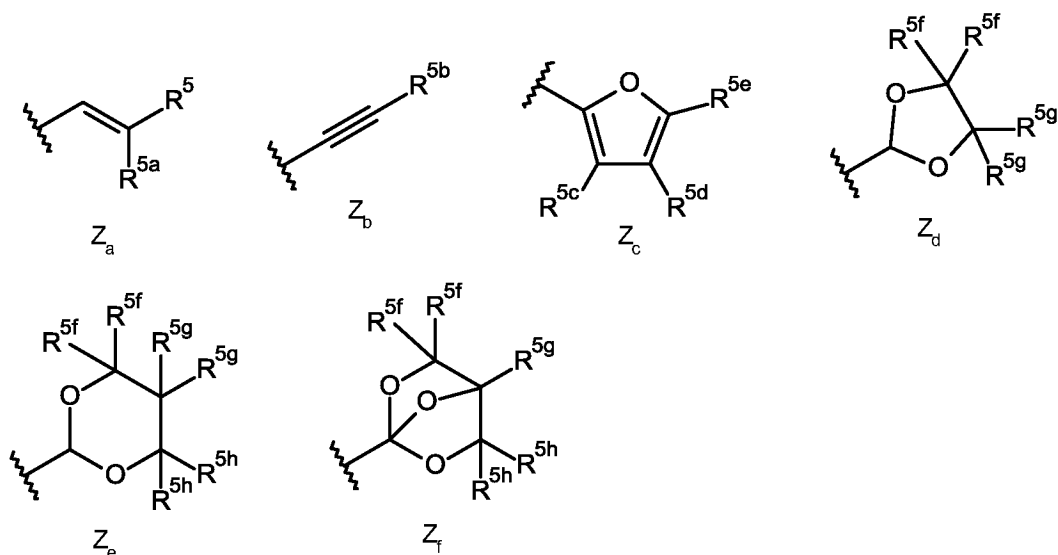
10

Z выбран из группы, состоящей из –CN, –CH₂OR³, –CH(OR⁴)(OR^{4a}), –C(OR⁴)(OR^{4a})(OR^{4b}), –C(O)OR¹⁰, –C(O)NR⁶R⁷ и –S(O)₂OR¹⁰. Предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из –CN, –CH₂OR³, –C(O)OR¹⁰, –C(O)NR⁶R⁷ и –S(O)₂OR¹⁰. Более предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из –CN, –CH₂OH, –C(O)OR¹⁰, –C(O)NH₂ и –S(O)₂OR¹⁰. Еще более предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из –CN, –CH₂OH, –C(O)OR¹⁰ и –S(O)₂OR¹⁰. Даже более предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из –CN, –C(O)OR¹⁰ и –S(O)₂OR¹⁰. Даже более предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из –CN, –C(O)OCH₂CH₃, –C(O)OC(CH₃)₃, –C(O)OH, –S(O)₂OCH₂C(CH₃)₃ и –S(O)₂OH. При этом еще более предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из –CN, –C(O)OCH₂CH₃, –C(O)OC(CH₃)₃ и –C(O)OH. Наиболее предпочтительно Z представляет собой –CN или –C(O)OC(CH₃)₃.

15

20

В альтернативном варианте осуществления Z выбран из группы, состоящей из группы формул Z_a, Z_b, Z_c, Z_d, Z_e и Z_f, приведенных ниже,



где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I). Предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из группы формул Z_a , Z_b , Z_d , Z_c и Z_f . Более предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из группы формул Z_a , Z_d и Z_e .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, и R^{10} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. Предпочтительно Z представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Z выбран из группы, состоящей из $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{10}$, или Z выбран из группы, состоящей из группы формул Z_a , Z_d и Z_e . Предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{10}$ и $-\text{CH}=\text{CH}_2$. Более предпочтительно Z представляет собой $-\text{CN}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$.

Специалист в данной области техники поймет, что Z^2 , приведенный ниже, представляет собой разновидность Z для конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения.

Z^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$. Предпочтительно Z^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

R^3 представляет собой водород или $-C(O)OR^{10a}$. Предпочтительно R^3 представляет собой водород.

Каждый из R^4 , R^{4a} и R^{4b} независимо выбран из C_1 - C_6 алкила. Предпочтительно каждый из R^4 , R^{4a} и R^{4b} представляет собой метил.

Каждый из R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} и R^{5h} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила. Более предпочтительно каждый из R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} и R^{5h} независимо представляет собой водород или метил. Наиболее предпочтительно каждый из R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} и R^{5h} представляет собой водород.

Каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила. Предпочтительно каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой водород или метил. Наиболее предпочтительно каждый из R^6 и R^7 представляет собой водород.

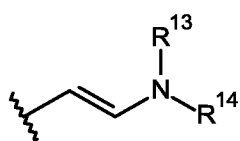
Каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-NH_2$, метила и метокси. Предпочтительно R^8 представляет собой галоген (предпочтительно хлор или бром) или метил. Более предпочтительно R^8 представляет собой галоген (предпочтительно хлор или бром).

R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, фенила и бензила. Предпочтительно R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила. Более предпочтительно R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, изопропила, 2,2-диметилпропила и *трет*-бутила.

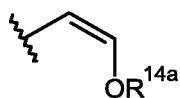
R^{10a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, фенила и бензила. Предпочтительно R^{10a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и фенила. Более предпочтительно R^{10a} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R^{10} представляет собой этил или *трет*-бутил. Предпочтительно R^{10} представляет собой *трет*-бутил.

Y выбран из группы, состоящей из группы формул Y-I, Y-II и Y-III, приведенных ниже,



Y-I



Y-II

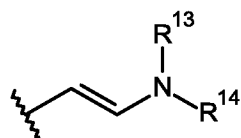


Y-III

где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (II).

5

Предпочтительно Y представляет собой группу Y-I, приведенную ниже,



Y-I

где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (II).

10

R¹³ и R¹⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила и фенила. Предпочтительно R¹³ и R¹⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁-C₆алкила. Более предпочтительно, R¹³ и R¹⁴ независимо
15
выбраны из группы, состоящей из водорода, метила и этила. Еще более предпочтительно R¹³ и R¹⁴ независимо представляют собой водород или метил. Наиболее предпочтительно R¹³ и R¹⁴ представляют собой метил.

В качестве альтернативы R¹³ и R¹⁴ вместе с атомом азота, к которому они
20
присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота, кислорода и серы. Предпочтительно R¹³ и R¹⁴ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один
25
дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота и кислорода. Более предпочтительно R¹³ и R¹⁴ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота и кислорода. Еще более

предпочтительно R^{13} и R^{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный атом кислорода. Наиболее предпочтительно R^{13} и R^{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолинильную, пиперидинильную или пирролидинильную группу.

R^{14a} выбран из группы, состоящей из водорода (или его соли), C_1 - C_6 алкила и $-C(O)R^{14b}$. Предпочтительно R^{14a} выбран из группы, состоящей из водорода (или его соли) и C_1 - C_6 алкила. Более предпочтительно R^{14a} выбран из группы, состоящей из водорода (или его соли), метила и этила. Наиболее предпочтительно R^{14a} представляет собой водород (или его соль).

R^{14b} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила. Предпочтительно R^{14b} представляет собой C_1 - C_6 алкил.

Каждый из R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{18} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OR^{15a}$, $-NR^{16a}R^{17a}$ и $-S(O)_2OR^{10}$. Предпочтительно каждый из R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{18} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OR^{15a}$ и $-NR^{16a}R^{17a}$. Более предпочтительно каждый из R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{18} независимо выбран из группы, состоящей из $-OR^{15a}$ и $-NR^{16a}R^{17a}$. Еще более предпочтительно каждый из R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{18} независимо выбран из $-OR^{15a}$.

В качестве альтернативы R^{15} и R^{16} вместе представляют собой $=O$ или $=NR^{16a}$, и/или R^{17} и R^{18} вместе представляют собой $=O$ или $=NR^{16a}$. Предпочтительно R^{15} и R^{16} вместе представляют собой $=O$, и/или R^{17} и R^{18} вместе представляют собой $=O$. Наиболее предпочтительно R^{15} и R^{16} вместе представляют собой $=O$, и R^{17} и R^{18} вместе представляют собой $=O$.

В качестве альтернативы R^{15} и R^{16} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, который содержит 1 или 2 гетероатома, по отдельности выбранные из азота и кислорода. Предпочтительно R^{15} и R^{16} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, который содержит 1 или 2 гетероатома, по отдельности выбранные из азота и кислорода. Более предпочтительно R^{15} и R^{16} вместе с атомом углерода, к

которому они присоединены, образуют 6-членный гетероциклический, который содержит 2 гетероатома, представляющие собой кислород.

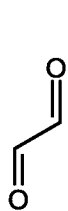
5 В качестве альтернативы R^{15} и R^{17} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклический, который содержит 1 или 2 гетероатома, по отдельности выбранные из азота и кислорода. Предпочтительно R^{15} и R^{17} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклический, который содержит 1 или 2 гетероатома, по отдельности выбранные из азота и кислорода. Более предпочтительно R^{15} и R^{17} вместе с атомом углерода, к
10 которому они присоединены, образуют 6-членный гетероциклический, который содержит 2 гетероатома, представляющие собой кислород.

Каждый R^{15a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила. Предпочтительно каждый R^{15a} независимо представляет собой водород или метил.

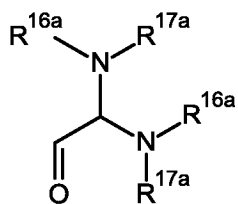
15 Каждый R^{16a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила. Предпочтительно каждый R^{16a} независимо представляет собой водород или метил.

Каждый R^{17a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила.
20 Предпочтительно каждый R^{17a} независимо представляет собой водород или метил.

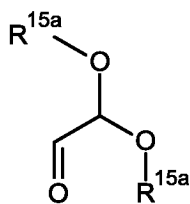
В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы (V) представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения формул (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg), (Vh), (Vj), (Vk) и (Vm),



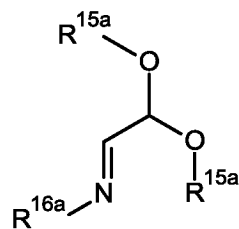
(Va)



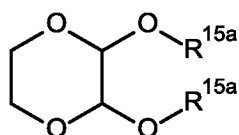
(Vb)



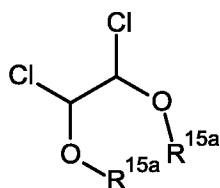
(Vc)



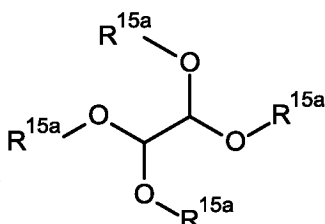
(Vd)



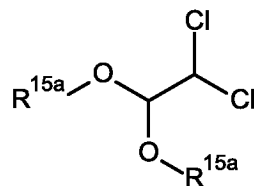
(Ve)



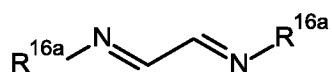
(Vf)



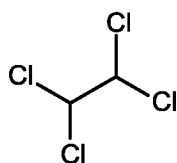
(Vg)



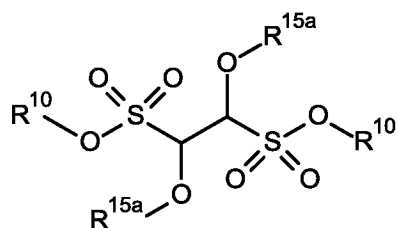
(Vh)



(Vj)



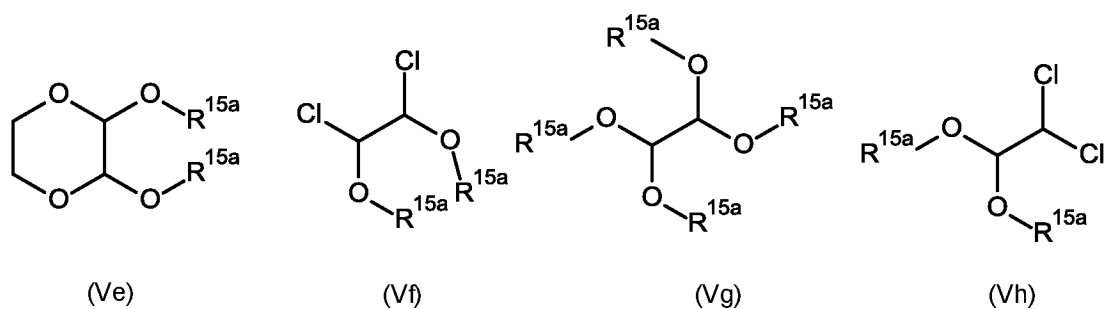
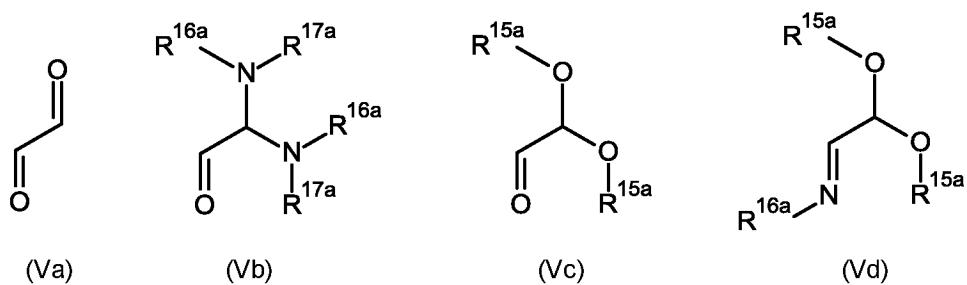
(Vk)



(Vm)

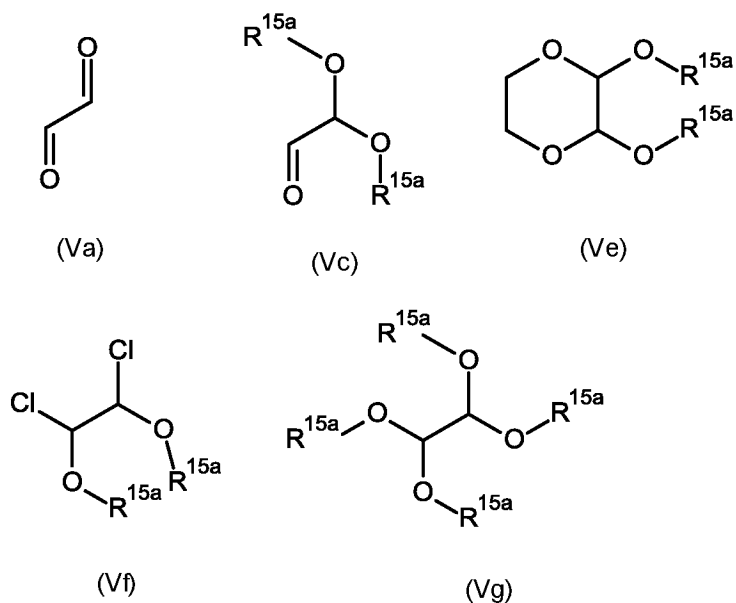
где каждый из R^{10} , R^{15a} , R^{16a} и R^{17a} определен в данном документе.

- 5 Предпочтительно соединение формулы (V) представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения формул (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg) и (Vh),



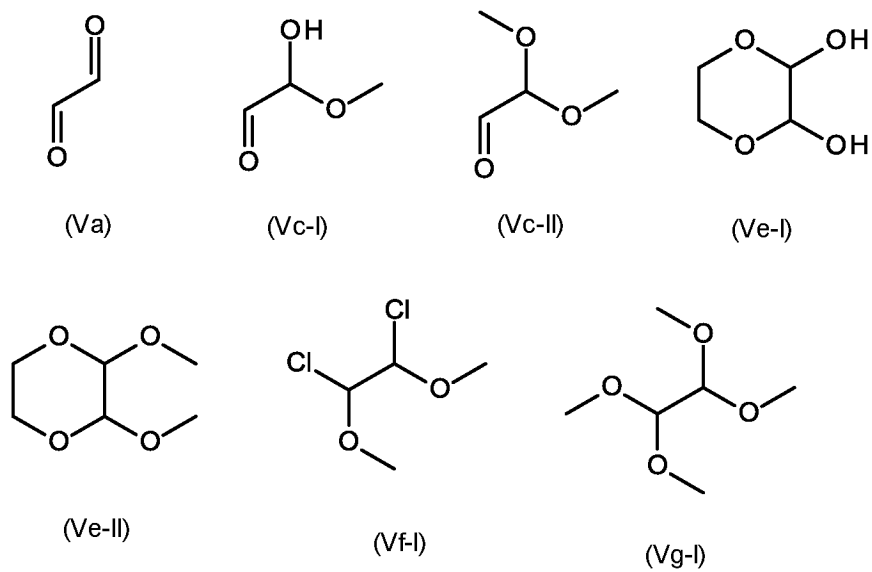
где каждый из R^{15a} , R^{16a} и R^{17a} определен в данном документе.

- 5 Более предпочтительно соединение формулы (V) представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения формул (Va), (Vc), (Ve), (Vf) и (Vg),



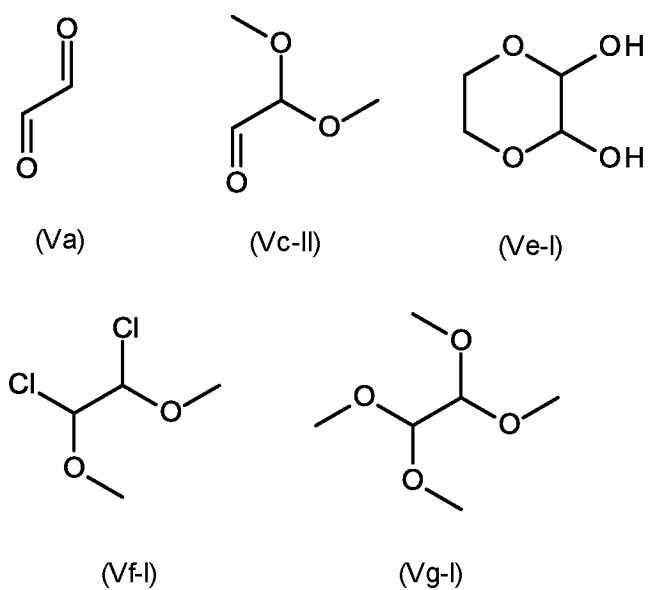
где каждый R^{15a} определен в данном документе.

- 10 Еще более предпочтительно соединение формулы (V) представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения формул (Va), (Vc-I), (Vc-II), (Ve-I), (Ve-II), (Vf-I) и (Vg-I),

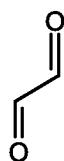


Еще более предпочтительно соединение формулы (V) представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения формул (Va), (Vc-II), (Ve-I), (Vf-I) и (Vg-I),

5

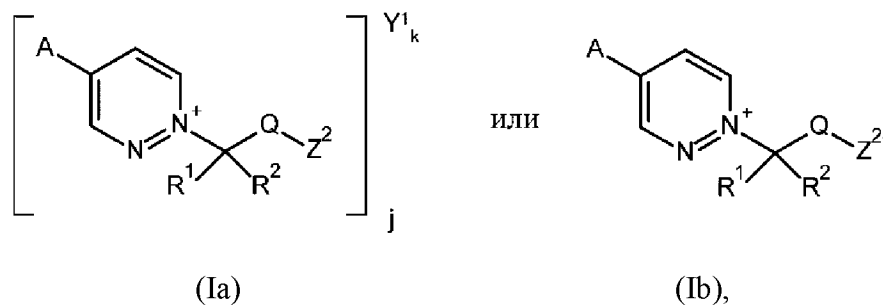


Наиболее предпочтительно соединение формулы (V) представляет собой соединение формулы (Va),



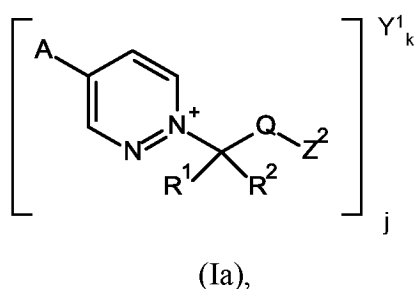
(Va)

Предпочтительно соединение формулы (I) дополнительно подвергают гидролизу, окислению и/или солевому обмену (т. е. превращают) с получением агрономически приемлемой соли формулы (Ia) или цвиттер-иона формулы (Ib):



где Y^1 представляет собой агрономически приемлемый анион, и j и k представляют собой целые числа, которые могут быть выбраны из 1, 2 или 3 (предпочтительно Y^1 представляет собой Cl^- , и j и k равняются 1), и A , R^1 , R^2 и Q определены в данном документе, и Z^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ (специалист в данной области техники поймет, что Z^{2-} представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-$).

Более предпочтительно соединение формулы (I) дополнительно подвергают гидролизу, окислению и/или солевому обмену (т. е. превращают) с получением соединения формулы (Ia):



где Y^1 представляет собой агрономически приемлемый анион, и j и k представляют собой целые числа, которые могут быть выбраны из 1, 2 или 3 (предпочтительно Y^1 представляет собой хлорид (Cl^-), и j и k равняются 1), и A , R^1 , R^2 и Q определены в данном документе, и Z^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

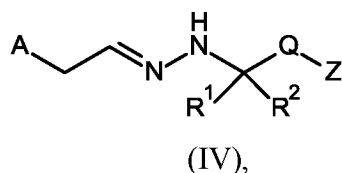
Если соединение формулы (I) изображено в данном документе в протонированной форме (R^{10} представляет собой водород), то специалисту в данной области будет понятно, что оно может быть одинаково представлено в непротонированной или солевой форме с одним или несколькими соответствующими противоионами.

5

Предпочтительно в соединении формулы (Ia) Y^1 представляет собой хлорид, бромид, йодид, гидроксид, бикарбонат, ацетат, трифторацетат, метилсульфат, тозилат, бензоат и нитрат, где j и k равняются 1. Более предпочтительно в соединении формулы (Ia) Y^1 представляет собой хлорид (Cl^-), и j и k равняются 1.

10

В настоящем изобретении дополнительно предусматривается промежуточное соединение формулы (IV):

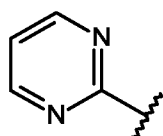


15

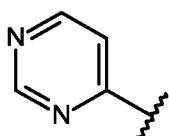
где A, Q, Z, R^1 и R^2 определены в данном документе.

Предпочтительно в промежуточном соединении формулы (IV),

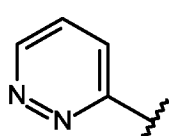
A представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул A-Ia, A-IIa и A-IIIa, приведенных ниже,



A-Ia



A-IIa



A-IIIa

где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (V) (предпочтительно A представляет собой группу A-Ia или A-IIIa);

R^1 и R^2 представляют собой водород;

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

m равняется 1;

R^{1a} и R^{2b} представляют собой водород;

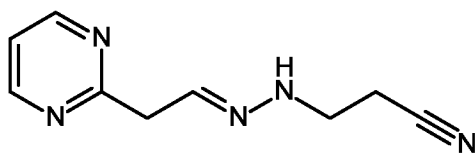
25

Z представляет собой $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{10}$ или $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (предпочтительно Z представляют собой $-\text{CN}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$); и

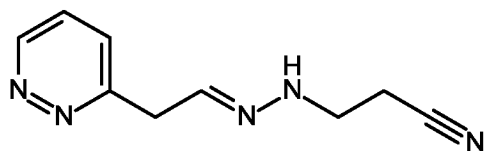
R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, фенила и бензила (предпочтительно R^{10} представляют собой водород или C_1 - C_6 алкил).

5

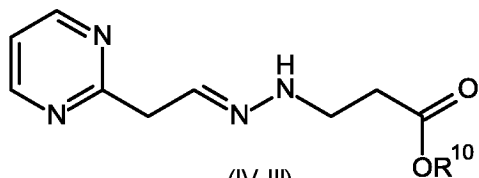
Более предпочтительно промежуточное соединение формулы (IV) выбрано из группы, состоящей из соединения формул (IV-I), (IV-II), (IV-III), (IV-IV), (IV-V), (IV-VI), (IV-VII), (IV-VIII), (IV-IX), (IV-X), (IV-XI), (IV-XII), (IV-XIII), (IV-XIV) и (IV-XV), приведенных ниже,



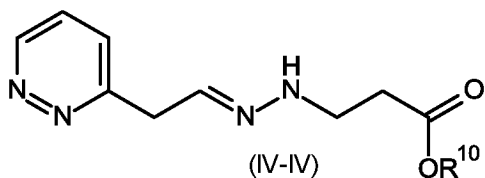
(IV-I)



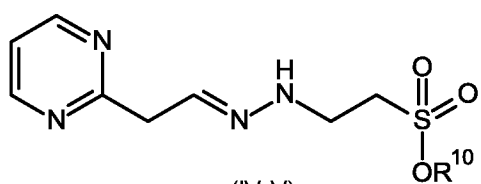
(IV-II)



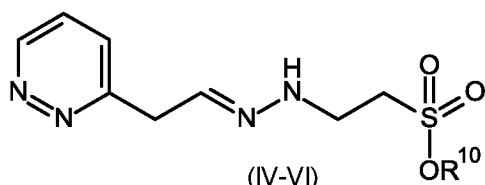
(IV-III)



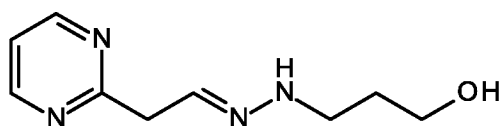
(IV-IV)



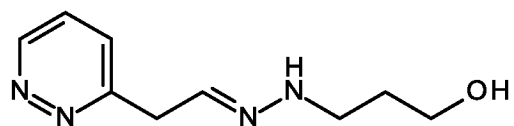
(IV-V)



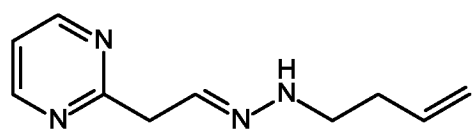
(IV-VI)



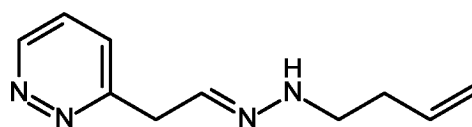
(IV-VII)



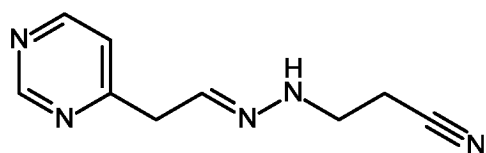
(IV-VIII)



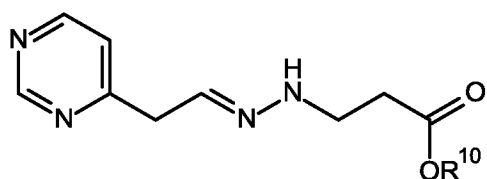
(IV-IX)



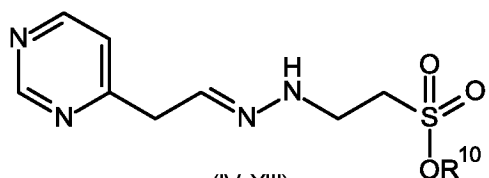
(IV-X)



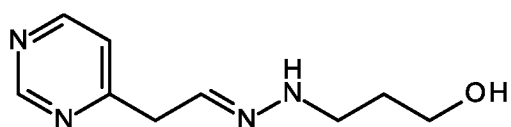
(IV-XI)



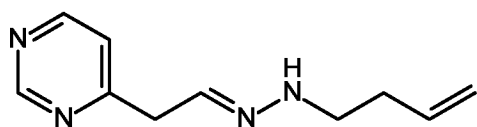
(IV-XII)



(IV-XIII)

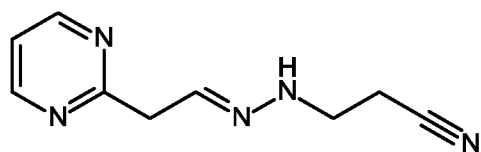


(IV-XIV)

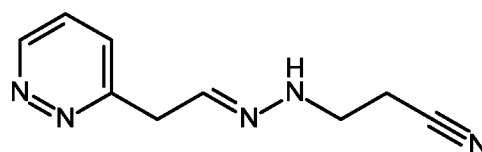


(IV-XV)

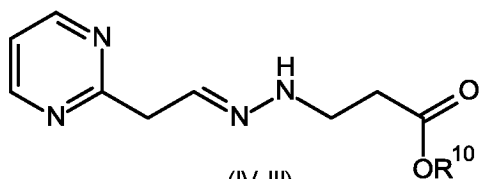
Еще более предпочтительно промежуточное соединение формулы (IV) выбрано из группы, состоящей из соединения формул (IV-I), (IV-II), (IV-III), (IV-IV), (IV-V), (IV-VI), (IV-VII), (IV-VIII), (IV-IX) и (IV-X), приведенных ниже,



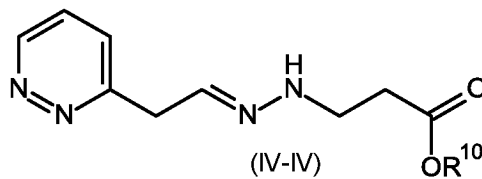
(IV-I)



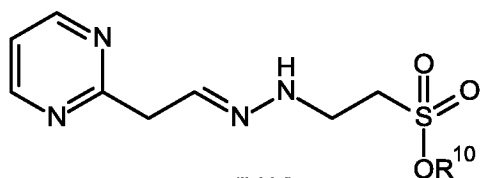
(IV-II)



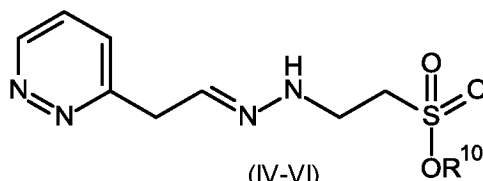
(IV-III)



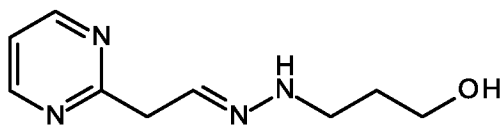
(IV-IV)



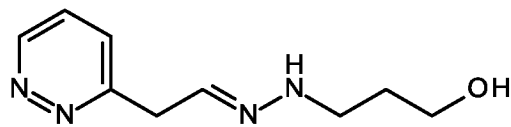
(IV-V)



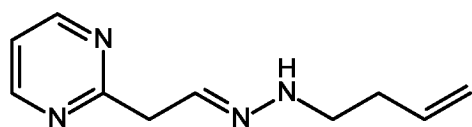
(IV-VI)



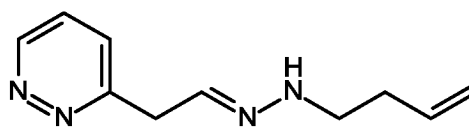
(IV-VII)



(IV-VIII)



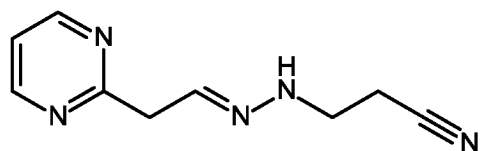
(IV-IX)



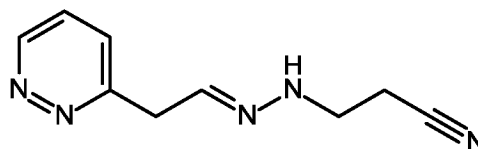
(IV-X)

5

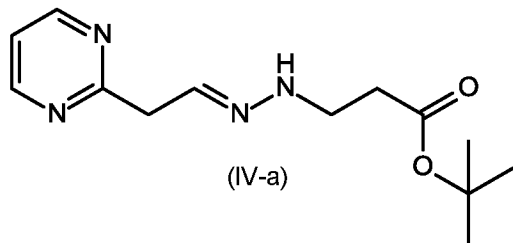
Еще более предпочтительно промежуточное соединение формулы (IV) выбрано из группы, состоящей из соединения формул (IV-I), (IV-II), (IV-a), (IV-b), (IV-c) и (IV-d), приведенных ниже,



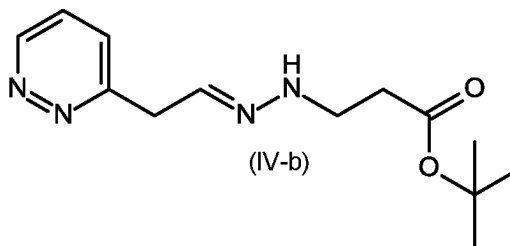
(IV-I)



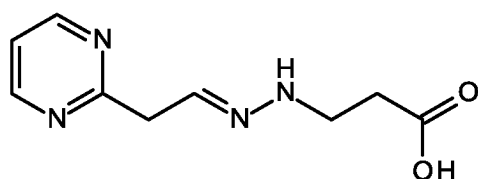
(IV-II)



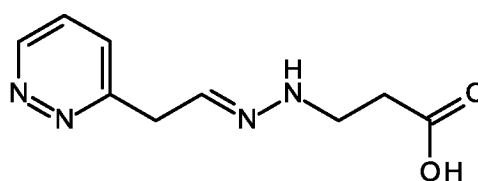
(IV-a)



(IV-b)



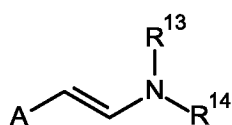
(IV-c)



(IV-d)

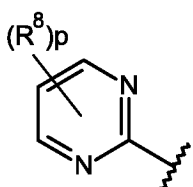
В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено промежуточное соединение формулы (II-a):

5

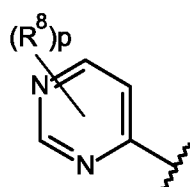


(II-a),

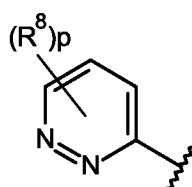
где А представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул A-I, A-II, A-III, A-IV, A-V и A-VII, приведенных ниже,



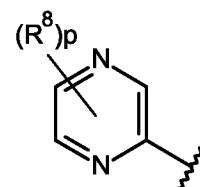
A-I



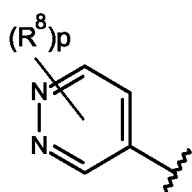
A-II



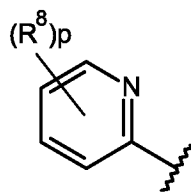
A-III



A-IV



A-V



A-VII

10

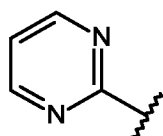
где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I), R^8 определены в данном документе; и

R^{13} и R^{14} независимо выбраны из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила и фенила; или

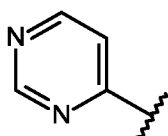
R^{13} и R^{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота, кислорода и серы.

Предпочтительно в промежуточном соединении формулы (II-a),

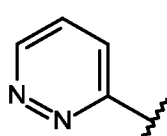
A представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул A-Ia, A-IIa и A-IIIa, приведенных ниже,



A-Ia



A-IIa



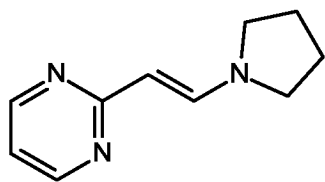
A-IIIa

где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (II-a) (предпочтительно A представляет собой группу A-Ia или A-IIIa); и

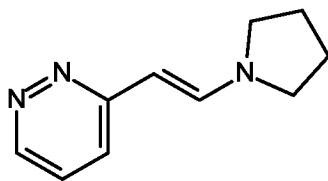
R^{13} и R^{14} независимо выбраны из C_2 - C_6 алкила; или

R^{13} и R^{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, представляющий собой кислород (предпочтительно R^{13} и R^{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолинильную, пиперидинильную или пирролидинильную группу).

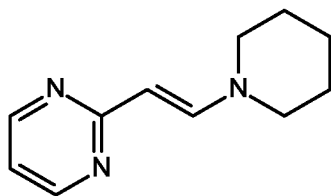
Более предпочтительно соединение формулы (II-a) выбрано из группы, состоящей из соединения формул (II-Ia), (II-IIa), (II-IIIa), (II-IVa), (II-Va), (II-VIa), (II-VIIa), (II-VIIIa) и (II-IXa), приведенных ниже,



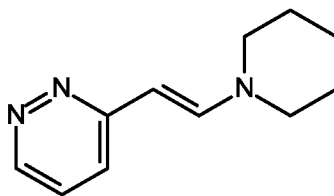
(II-Ia)



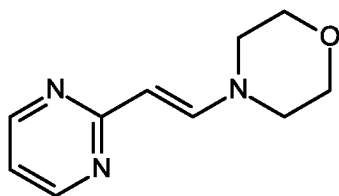
(II-IIa)



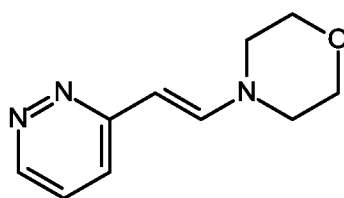
(II-IIIa)



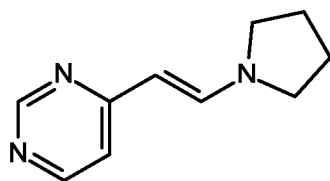
(II-IVa)



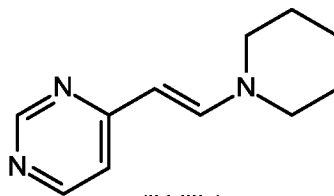
(II-Va)



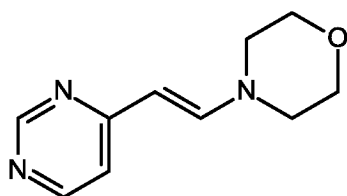
(II-VIa)



(II-VIIa)

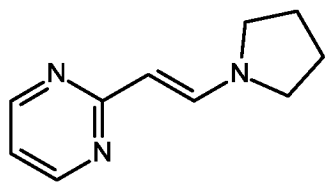


(II-VIIIa)

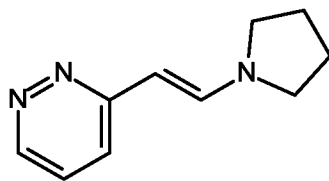


(II-IXa)

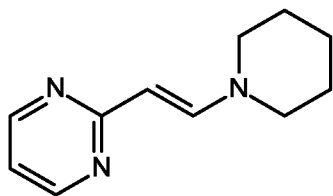
Еще более предпочтительно соединение формулы (II-a) выбрано из группы, состоящей из соединения формул (II-Ia), (II-IIa), (II-IIIa), (II-IVa), (II-Va) и (II-VIa), приведенных ниже,



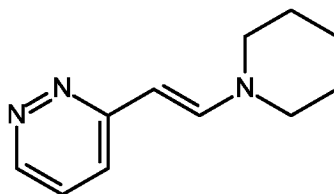
(II-Ia)



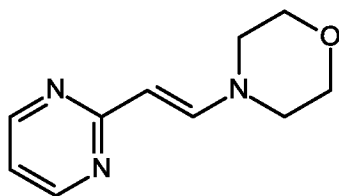
(II-IIa)



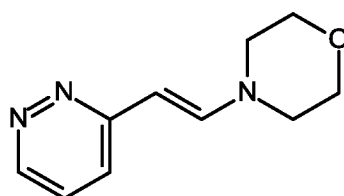
(II-IIIa)



(II-IVa)

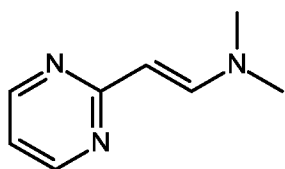


(II-Va)

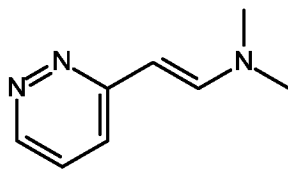


(II-VIa)

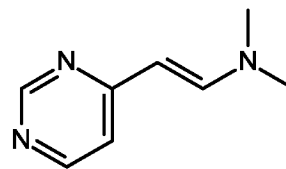
В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы (II-a) представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения формул (II-Iaa), (II-IIaa) и (II-IIIaa), приведенных ниже,



(II-Iaa)



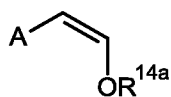
(II-IIaa)



(II-IIIaa)

5

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено применение соединения формулы (II-b) (или его соли) для получения соединения формулы (I),



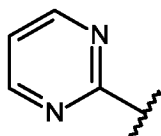
(II-b),

10

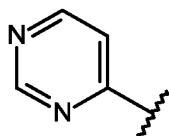
где A и R^{14a} определены в данном документе.

Предпочтительно предусмотрено применение соединения формулы (II-b) (или его соли) для получения соединения формулы (I), где

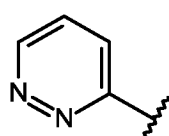
A выбран из группы, состоящей из формулы A-Ia – A-IIIa (предпочтительно A-Ia или A-IIIa), приведенных ниже,



A-Ia



A-IIa



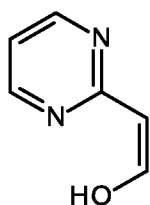
A-IIIa

где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения

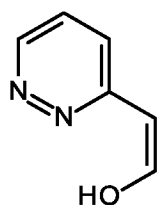
5 формулы (II-b); и

R^{14a} представляет собой водород.

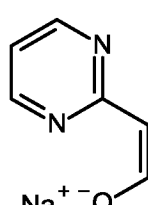
Более предпочтительно предусмотрено применение соединения формул (II-Ib), (II-IIb), (II-IIIb), (II-IVb), (II-Vb), (II-VIb), (II-VIIb), (II-VIIIb) или (II-IXb), приведенных ниже,



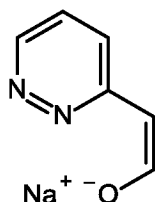
(II-Ib)



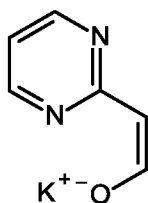
(II-IIb)



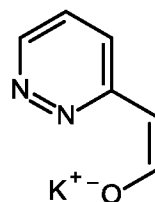
(II-IIIb)



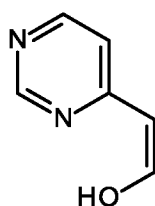
(II-IVb)



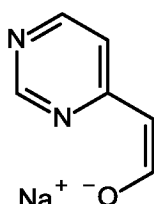
(II-Vb)



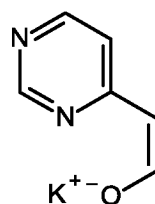
(II-VIb)



(II-VIIb)



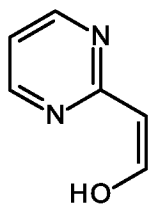
(II-VIIIb)



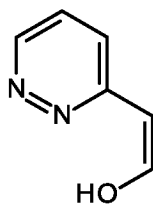
(II-IXb)

10 для получения соединения формулы (I).

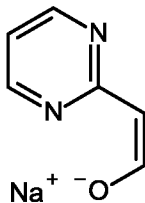
15 Еще более предпочтительно предусмотрено применение соединения формул (II-Ib), (II-IIb), (II-IIIb), (II-IVb), (II-Vb) или (II-VIb), приведенных ниже,



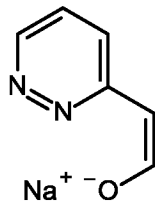
(II-Ib)



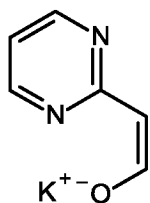
(II-IIb)



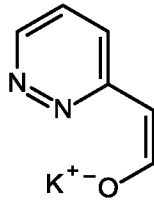
(II-IIIb)



(II-IVb)



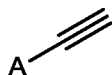
(II-Vb)



(II-VIb)

для получения соединения формулы (I).

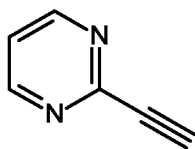
- 5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено применение соединения формулы (II-с) для получения соединения формулы (I),



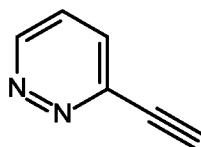
(II-с),

- 10 где А определен в данном документе.

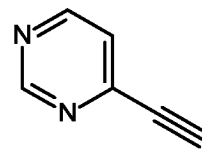
Предпочтительно предусмотрено применение соединения, выбранного из группы, состоящей из соединения формул (II-Is), (II-Is) и (II-Is), приведенных ниже,



(II-Ic)



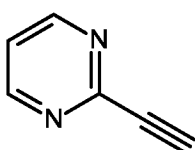
(II-IIc)



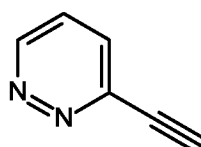
(II-IIIc)

для получения соединения формулы (I).

5 Более предпочтительно предусмотрено применение соединения формул (II-Ic) или (II-IIc), приведенных ниже,



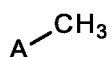
(II-Ic)



(II-IIc)

для получения соединения формулы (I).

10 В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается применение соединения формулы (VI) для получения соединения формулы (I),

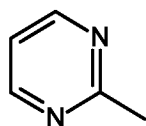


(VI),

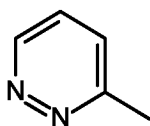
15

где А определен в данном документе.

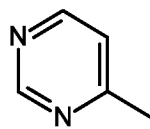
Предпочтительно предусмотрено применение соединения формул (VI-I), (VI-II) или соединения формулы (VI-III), приведенных ниже,



(VI-I)



(VI-II)

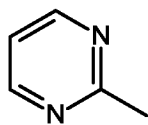


(VI-III)

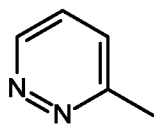
20

для получения соединения формулы (I).

Более предпочтительно предусмотрено применение соединения формулы (VI-I) или соединения формулы (VI-II), приведенных ниже,



(VI-I)



(VI-II)

5 для получения соединения формулы (I).

Соединения формулы (VI) либо являются известными в литературе, либо их можно получать с помощью известных из литературы способов.

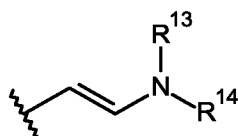
10 В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ согласно изложенному выше, где соединение формулы (IV) получают путем осуществления реакции соединения формулы (II):



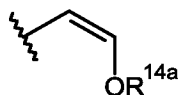
15 (II),

где A определен в данном документе;

Y выбран из группы, состоящей из группы формул Y-I, Y-II и Y-III, приведенных ниже,



Y-I



Y-II



Y-III

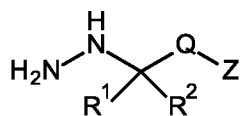
20 R^{13} и R^{14} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила и фенила; или

R^{13} и R^{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота, кислорода и серы; и

R^{14a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и $-C(O)R^{14b}$;

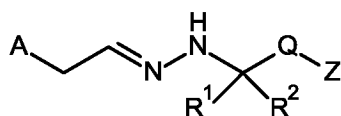
R^{14b} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила;

с соединением формулы (III):



5 (III),

где R^1 , R^2 , Q и Z определены в данном документе, с получением соединения формулы (IV):

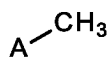


10 (IV),

где A, Q, Z, R^1 и R^2 определены в данном документе.

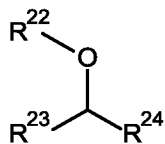
В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ согласно изложенному
15 выше, где соединение формулы (II-a) получают путем

осуществления реакции соединения формулы (VI):



(VI),

20 где A определен в данном документе, с соединением формулы (VII):



(VII),

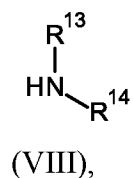
где R^{22} представляет собой C_1 - C_6 алкил (предпочтительно метил);

25 R^{23} и R^{24} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкокси и $-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ (предпочтительно метокси и $\text{N}(\text{Me})_2$);

R^{25} и R^{26} независимо выбраны из C_1 - C_6 алкила; или

R^{25} и R^{26} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота, кислорода и серы;

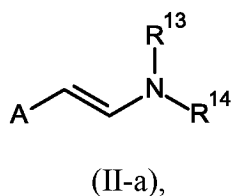
5 и соединением формулы (VIII):



где R^{13} и R^{14} определены в данном документе;

10

с получением соединения формулы (II-a):

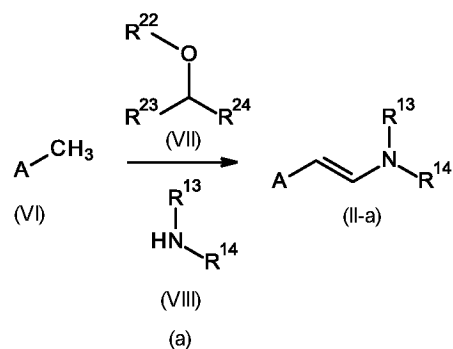


где A, R^{13} и R^{14} определены в данном документе.

15

На схеме 1, приведенной ниже, более подробно описаны реакции по настоящему изобретению. Определения заместителей определены в данном документе.

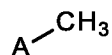
Схема 1.



20

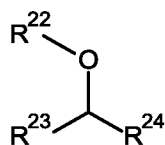
Стадия (a). Формилирование

Соединения формулы (II-a) могут быть получены путем осуществления реакции соединения формулы (VI):



(VI),

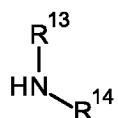
5 где A определен в данном документе, с соединением формулы (VII):



(VII),

где R^{22} , R^{23} и R^{24} определены в данном документе;

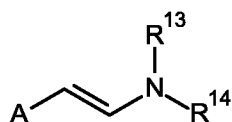
10 и соединением формулы (VIII):



(VIII),

где R^{13} и R^{14} определены в данном документе;

15 с получением соединения формулы (II-a),



(IV),

где A, R^{13} и R^{14} определены в данном документе.

20 Как правило, способ, описанный на стадии (а), осуществляют в присутствии каталитического количества кислоты или каталитической смеси кислот, таких как без ограничения трифторуксусная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, пивалевая кислота, пропионовая кислота, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), 2,6-ди-*трет*-бутилфенол, 2,4,6-три-*трет*-бутилфенол, метансульфоновая кислота,

25 хлористоводородная кислота или серная кислота. Предпочтительно стадию (а) способа осуществляют в присутствии кислоты с неалкилируемым анионом, таким как без

ограничения бутилированный гидрокситолуол (БНТ), 2,6-ди-*трет*-бутилфенол или 2,4,6-три-*трет*-бутилфенол.

Количество кислоты, как правило, составляет от 0,05 до 40 мол. % (в пересчете на соединение формулы (VI)), предпочтительно от 0,1 до 20 мол. %.

5

Способ, описанный на стадии (а), можно осуществлять при отсутствии растворителя, или в растворителе, или в смеси растворителей, таких как без ограничения тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, диэтиловый эфир, *трет*-бутилметилловый эфир, *трет*-амилметилловый эфир, циклопентилметилловый эфир, диметоксиметан, диэтоксиметан, дипропоксиметан, 1,3-диоксолан, этилацетат, диметилкарбонат, дихлорметан, дихлорэтан, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, *N*-метилпирролидон (NMP), ацетонитрил, пропионитрил, бутиронитрил, бензонитрил, толуол, 1,4-диоксан или сульфолан.

10

Данную стадию можно осуществлять при температуре от 0°C до 230°C, предпочтительно от 150°C до 230°C, более предпочтительно от 180°C до 220°C.

15

В другом варианте осуществления данную стадию можно осуществлять при температуре от 50°C до 110°C.

20

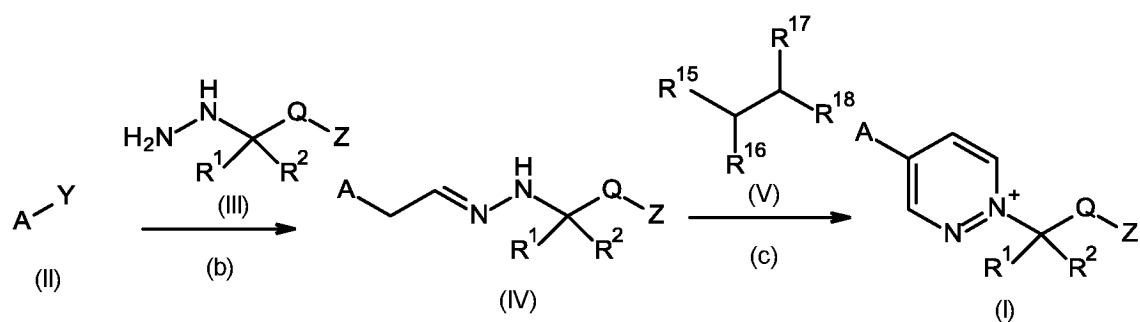
Специалисту в данной области техники будет понятно, что непрореагировавший исходный материал, соединение формулы (VI), (VII) или (VIII), можно извлекать и применять повторно.

Предпочтительно данную стадию проводят в закрытом сосуде (например, без ограничения в автоклаве).

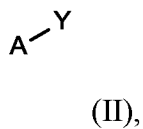
25

Предпочтительно данную стадию проводят с непрерывным удалением (например, без ограничения посредством фракционной перегонки под давлением) побочных продуктов (например, метанола и/или этанола). Более предпочтительно, где соединение формулы (VII) представляет собой триметилортоформиат или триэтилортоформиат, реакцию проводят с непрерывным удалением метанола или этанола.

30

Схема 2.Стадия (b). Образование гидразона

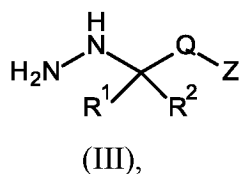
- 5 Соединения формулы (IV) могут быть получены путем осуществления реакции соединения формулы (II):



10

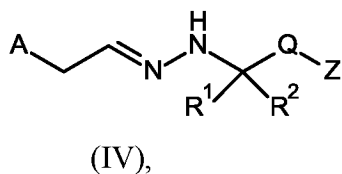
где A и Y определены в данном документе,

с соединением формулы (III):



15

где R^1 , R^2 , Q и Z определены в данном документе, с получением соединения формулы (IV):



20

где A, Q, Z, R^1 и R^2 определены в данном документе.

Как правило способ, описанный на стадии (b), можно осуществлять в чистой реакционной смеси, однако его также можно осуществлять в растворителе или смеси растворителей, таких как без ограничения вода, уксусная кислота, пропионовая кислота, метанол, этанол, пропанол, изопропанол, трет-бутанол, бутанол, 3-метил-1-бутанол, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, *трет*-бутилметилловый эфир, *трет*-амилметилловый эфир, циклопентилметилловый эфир, диметоксиметан, диэтоксиметан, дипропоксиметан, 1,3-диоксолан, диметилкарбонат, дихлорметан, дихлорэтан, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, *N*-метилпирролидон (NMP), ацетонитрил, пропионитрил, бутиронитрил, бензонитрил (или его производное, например 1,4-дицианобензол), 1,4-диоксан или сульфолан. Предпочтительно стадию (b) способа осуществляют в воде, ацетонитриле, пропионитриле или бутиронитриле (или их смесях).

Предпочтительно в случае, где Y представляет собой группу Y-I для соединения формулы (II), способ, описанный на стадии (b), осуществляют с непрерывным удалением (например, путем перегонки) высвобождаемого амина ($\text{HNR}^{13}\text{R}^{14}$).

Как правило, способ, описанный на стадии (b), можно осуществлять в присутствии кислотной добавки Брэнстеда или смеси кислотных добавок Брэнстеда, таких как без ограничения трифторуксусная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота. Предпочтительно стадию (b) способа осуществляют в присутствии трифторуксусной кислоты, хлористоводородной кислоты, серной кислоты или тетрафторборной кислоты.

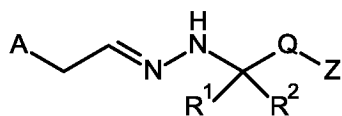
Количество кислотной добавки, как правило, составляет от 0,01 эквивалента до 10 эквивалентов, предпочтительно от 0,1 до 2 эквивалентов.

Как правило, способ, описанный на стадии (b), можно осуществлять непрерывным образом (например, с применением колонки для непрерывной перегонки).

Как правило, способ, описанный на стадии (b), можно осуществлять при температуре от 0°C до 120°C, предпочтительно от 10°C до 50°C.

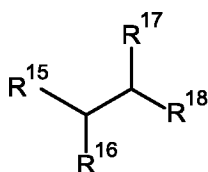
Стадия (c). Циклизация

Соединение формулы (I) может быть получено путем осуществления реакции соединения формулы (IV):



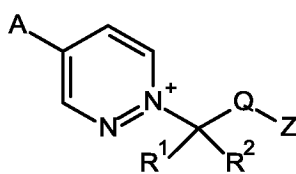
5 (IV),

где A, Q, Z, R¹ и R² определены в данном документе, с соединением формулы (V) или его солью или N-оксидом;



10 (V),

где каждый из R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ и R¹⁸ определен в данном документе, с получением соединения формулы (I),



(I),

15

где A, Q, Z, R¹ и R² определены в данном документе.

Как правило, стадию (с) способа осуществляют в присутствии подходящей добавки, обеспечивающей контроль pH реакционной среды (предпочтительно pH реакционной среды составляет от -0,5 до 6, более предпочтительно от 0 до 6, еще более предпочтительно от 0 до 2,5), такой как без ограничения ацетат морфолина, хлористоводородная кислота, трифторуксусная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, серная кислота, винная кислота, щавелевая кислота, гидросульфат калия, гидросульфат натрия, фосфат динатрия или фосфат мононатрия.

25 Предпочтительно стадию (с) способа осуществляют в присутствии ацетата морфолина, трифторуксусной кислоты, винной кислоты, щавелевой кислоты, гидросульфата калия, хлористоводородной кислоты или серной кислоты. Более

предпочтительно стадию (с) способа осуществляют в присутствии хлористоводородной кислоты, ацетата морфолина или винной кислоты.

5 Предпочтительно стадию (с) способа осуществляют в подходящей реакционной среде при pH от -0,5 до 6. Более предпочтительно стадию (с) способа осуществляют в подходящей реакционной среде при pH от 0 до 6. Еще более предпочтительно стадию (с) способа осуществляют в подходящей реакционной среде при pH от 0 до 2,5.

10 Способ, описанный на стадии (с), преимущественно можно осуществлять в присутствии катализатора, предпочтительно катализатора, представляющего собой кислоту Льюиса. Более предпочтительно стадию (с) способа осуществляют в присутствии циркониевой (Zr(IV)) или скандиевой (Sc(III)) соли, такой как без ограничения $ZrCl_4$, $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$, $ScCl_3$ или $Sc(SO_3CF_3)_3$. Еще более предпочтительно стадию (с) способа осуществляют в присутствии циркониевой (Zr(IV)) соли. Еще более
15 предпочтительно стадию (с) способа осуществляют в присутствии $ZrCl_4$ или $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ (предпочтительно $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$).

Количество катализатора, как правило, составляет от 0,05 до 40 мол. % (в пересчете на соединение формулы (IV)), предпочтительно от 0,1 до 20 мол. %.

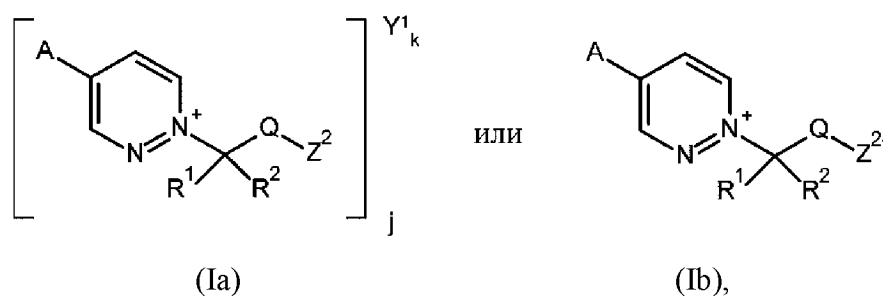
20 Как правило, способ, описанный на стадии (с), осуществляют в отсутствие дополнительного растворителя (специалисту в данной области будет понятно, что в случае, например, где соединение формулы (V) представляет собой глиоксаль (соединение формулы (Va), то оно может быть предоставлено например в виде 40 вес. % раствора в воде, которая может исполнять роль растворителя) или в
25 присутствии растворителя или смеси растворителей, таких как без ограничения вода, уксусная кислота, пропионовая кислота, метанол, этанол, пропанол, изопропанол, трет-бутанол, бутанол, 3-метил-1-бутанол, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, диэтиловый эфир, *трет*-бутилметиловый эфир, *трет*-амилметиловый эфир, циклопентилметиловый эфир, диметоксиметан, диэтоксиметан, дипропоксиметан, 1,3-
30 диоксолан, этилацетат, диметилкарбонат, дихлорметан, дихлорэтан, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, *N*-метилпирролидон (NMP), ацетонитрил, пропионитрил, бутиронитрил, бензонитрил (или его производное, например 1,4-дицианобензол), 1,4-диоксан или сульфолан. Предпочтительно способ, описанный на стадии (с), осуществляют в отсутствие дополнительного растворителя или в

присутствии растворителя или смеси растворителей, выбранных из группы, состоящей из воды, метанола, этанола, пропанола, изопропанола, трет-бутанола, бутанола, ацетонитрила, тетрагидрофурана и метилтетрагидрофурана.

- 5 В предпочтительном варианте осуществления данную стадию осуществляют в присутствии циркониевой ($Zr(IV)$) соли и спиртового растворителя. Более предпочтительно данную стадию осуществляют в присутствии $ZrCl_4$ или $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ и метанола и/или этанола.
- 10 Специалисту в данной области будет понятно, что на стадии (с) способа, например, где соединение формулы (V) представляет собой глиоксаль (соединение формулы (Va)), глиоксаль может быть эффективно извлечен из реакционных смесей посредством нескольких последовательных процедур экстракции (2-3) (или непрерывной экстракции) несмешиваемыми с водой спиртами (путем образования гемиацеталей).
- 15 Примеры спиртов, которые можно применять, включают без ограничения изоамиловый спирт, 4-метил-2-пентанол, гексанол, октанол, 2-фенилэтанол и 3-фенил-1-пропанол. Кроме того, также можно применять смеси спиртов с неспиртовыми растворителями. Восстановление глиоксаля из его гемиацеталей является известным.
- 20 Как правило, реакцию данной стадии можно осуществлять при температуре от $-20^{\circ}C$ до $120^{\circ}C$, предпочтительно от $-10^{\circ}C$ до $50^{\circ}C$.
- 25 Специалисту в данной области будет понятно, что стадии (b) и (с) способа можно осуществлять посредством отдельных стадий способа, где промежуточные соединения можно выделять на каждом этапе. В качестве альтернативы стадии (b) и (с) способа можно осуществлять посредством однореакторной процедуры, где получаемые промежуточные соединения не выделяют. Таким образом, возможно осуществление способа по настоящему изобретению периодическим или непрерывным образом.
- 30 Специалисту в данной области техники будет понятно, что температура способа в соответствии с настоящим изобретением может варьироваться на каждой из стадий (a), (b) и (с). Кроме того, данная переменность температуры также может отражать выбор применяемого растворителя.

Предпочтительно способ по настоящему изобретению осуществляют в инертной атмосфере, такой как атмосфера азота или аргона.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) дополнительно превращают (например, посредством гидролиза, окисления и/или солевого обмена, как показано на схеме 3, приведенной ниже) с получением агрономически приемлемой соли формулы (Ia) или цвиттер-иона формулы (Ib),

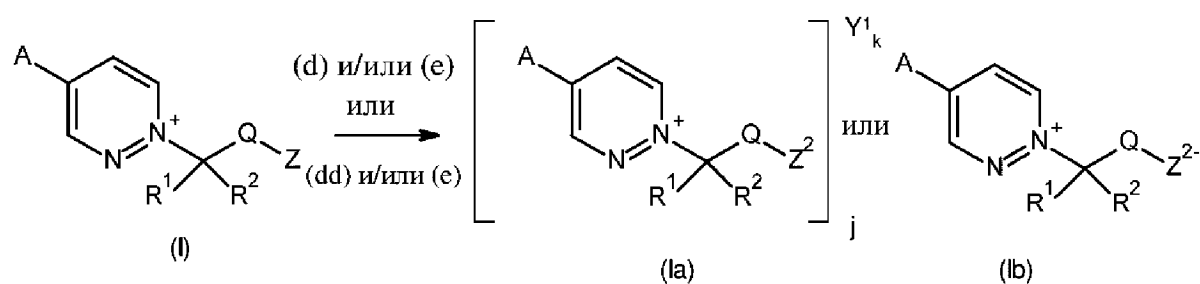


10

15

где Y^1 представляет собой агрономически приемлемый анион, и j и k представляют собой целые числа, которые могут быть выбраны из 1, 2 или 3 (предпочтительно Y^1 представляет собой хлорид (Cl^-), и j и k равняются 1), и A , R^1 , R^2 и Q определены в данном документе, и Z^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ (специалист в данной области поймет, что Z^{2-} представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-$).

Схема 3.



20

Стадия (d). Гидролиз

25

Если требуется, то можно проводить гидролиз с применением способов, известных специалисту в данной области. Гидролиз, как правило, проводят с применением подходящего реагента, в том числе без ограничения водного раствора серной кислоты,

концентрированной хлористоводородной кислоты или кислотной ионообменной смолы.

Как правило, гидролиз осуществляют с применением водного раствора хлористоводородной кислоты (например, без ограничения 32 вес. % водн. HCl) или смеси HCl и подходящего растворителя (такого как без ограничения уксусная кислота, изомасляная кислота или пропионовая кислота), необязательно в присутствии дополнительного подходящего растворителя (например, без ограничения воды) при подходящей температуре от 0°C до 120°C (предпочтительно от 20°C до 100°C).

Стадия (dd). Окисление

В качестве альтернативы, например, где Z представляет собой -CH₂OH, вместо гидролиза может потребоваться окисление с получением соответствующей карбоновой кислоты, где Z представляет собой -C(O)OH. Данное окисление можно проводить с применением способов, известных специалисту в данной области. Одним таким способом, например, является окисление первичных спиртов с получением соответствующих карбоновых кислот с помощью системы гипохлорит натрия (NaClO)/хлорит натрия (NaClO₂) в присутствии 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксида (TEMPO) и сопутствующих нитроксильных радикалов в качестве катализатора.

В данном способе окисления примеры солей гипогалоидных кислот, которые можно применять, предусматривают гипобромит натрия (NaBrO), гипохлорит натрия (NaClO) и гипохлорит калия (KClO). Примеры солей галоидных кислот, которые можно применять, предусматривают бромит натрия (NaBrO₂), хлорит натрия (NaClO₂) и хлорит магния (Mg(ClO₂)₂). Примеры нитроксильных радикалов, которые можно применять, предусматривают 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (TEMPO), 4-ацетидамо-TEMPO, 4-карбокси-TEMPO, 4-амино-TEMPO, 4-фосфонокси-TEMPO, 4-(2-бромацетидамо-TEMPO, 4-гидрокси-TEMPO, 4-окси-TEMPO, 3-карбоксил-2,2,5,5-тетраметилпирролидин-1-оксил, 3-карбамоил-2,2,5,5-тетраметилпирролидин-1-оксил и 3-карбамоил-2,2,5,5-тетраметил-3-пирорин-1-илоксил.

В реакции, как правило, требуется каталитическое количество гипохлорита натрия (например, 5-10 мол. %) для инициации реакции и по меньшей мере стехиометрическое

количество хлорита натрия. Система NaClO/TEMPO окисляет спирт до альдегида, и NaClO₂ окисляет альдегид до карбоновой кислоты *in situ* с сопутствующим образованием 1 эквивалента NaClO, который израсходуется во время окисления спирта до альдегида.

5

Можно применять другие известные способы окисления спиртов с получением альдегидов и альдегидов с получением карбоновых кислот. Например, можно проводить прямое окисление спирта с получением карбоновой кислоты с применением пероксида водорода в присутствии катализатора, представляющего собой соль вольфрамовой кислоты (например, Na₂WO₄), – см., например, Noyori R *et al*, *Chem Commun* (2003), 1977-1986.

10

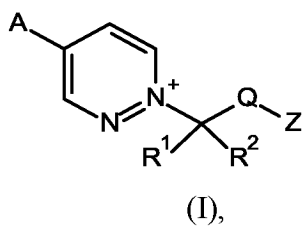
Стадия (е). Солевой обмен

15 Если требуется, то можно проводить солевой обмен соединения формулы (I) с получением соединения формулы (Ia) с применением способов, известных специалисту в данной области, и такой обмен относится к способу превращения одной солевой формы соединения в другую (анионный обмен), например превращения трифторацетатной (CF₃CO₂⁻) соли в хлоридную (Cl⁻) соль. Солевой обмен, как правило, 20 проводят с применением ионообменной смолы или с помощью реакции солевого метатезиса. Реакции солевого метатезиса зависят от вовлеченных ионов, например соединение формулы (I), где агрономически приемлемая соль содержит гидросульфатный анион (HSO₄⁻), может быть заменено с получением соединения формулы (Ia), где Y¹ представляет собой хлоридный анион (Cl⁻), путем обработки 25 водным раствором хлорида бария (BaCl₂) или хлорида кальция (CaCl₂). Предпочтительно солевой обмен соединения формулы (I) с получением соединения формулы (Ia) проводят с хлоридом бария.

25

30

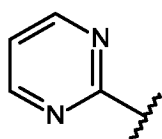
В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения формулы (I) или его агрономически приемлемой соли или цвиттер-ионных форм,



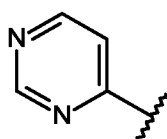
где

5

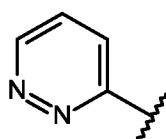
A представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул A-Ia – A-IIIa (предпочтительно A-Ia или A-IIIa), приведенных ниже,



A-Ia



A-IIa



A-IIIa

10 где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I); и

R^1 представляет собой водород;

15 R^2 представляет собой водород;

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

m равняется 1;

20

каждый из R^{1a} и R^{2b} представляет собой водород;

Z выбран из группы, состоящей из $-CN$, $-CH_2OH$, $-C(O)OR^{10}$, $-S(O)_2OR^{10}$ и $-CH=CH_2$ (предпочтительно $-CN$, $-C(O)OR^{10}$ и $-S(O)_2OR^{10}$, более предпочтительно $-CN$ и $-C(O)OR^{10}$); и

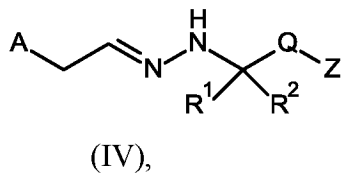
25

R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила (предпочтительно метила, этила или *трет*-бутила);

при этом указанный способ предусматривает

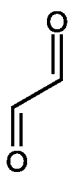
осуществление реакции соединения формулы (IV):

5

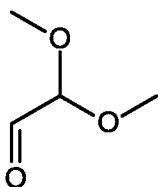


где A, Q, Z, R¹ и R² определены выше;

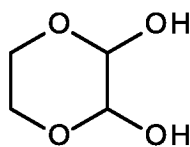
10 с соединением, выбранным из группы, состоящей из соединения формул (Va), (Vc-II), (Ve-I), (Vf-I) и (Vg-I) (предпочтительно соединением формулы (Va)),



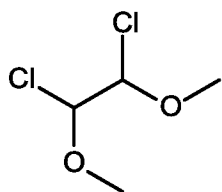
(Va)



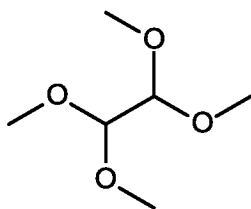
(Vc-II)



(Ve-I)



(Vf-I)

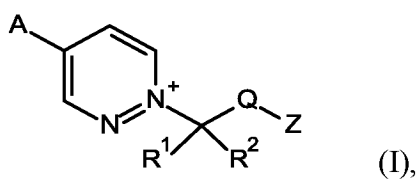


(Vg-I)

или его солью или N-оксидом с получением соединения формулы (I).

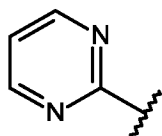
15

Предпочтительно предусмотрен способ получения соединения формулы (I) или его агрономически приемлемой соли или цвиттер-ионных форм,

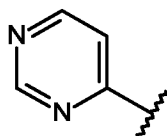


где

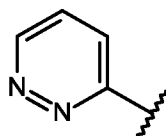
A представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул A-Ia – A-IIIa (предпочтительно A-Ia или A-IIIa), приведенных ниже,



A-Ia



A-IIa



A-IIIa

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

10 R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород;

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

15

m равняется 1;

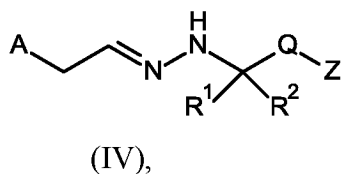
каждый из R^{1a} и R^{2b} представляет собой водород;

20 Z выбран из группы, состоящей из $-CN$, $-CH_2OH$, $-C(O)OR^{10}$, $-S(O)_2OR^{10}$ и $-CH=CH_2$ (предпочтительно $-CN$, $-C(O)OR^{10}$ и $-S(O)_2OR^{10}$, более предпочтительно $-CN$ и $-C(O)OR^{10}$); и

25 R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила (предпочтительно метила, этила или *трет*-бутила);

при этом указанный способ предусматривает

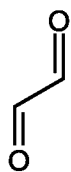
осуществление реакции соединения формулы (IV):



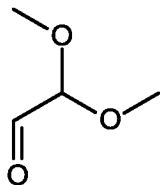
где A, Q, Z, R¹ и R² определены выше;

5

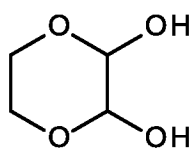
с соединением, выбранным из группы, состоящей из соединения формул (Va), (Vc-II), (Ve-I), (Vf-I) и (Vg-I) (предпочтительно соединением формулы (Va)),



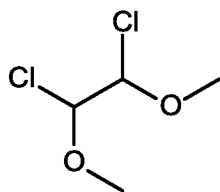
(Va)



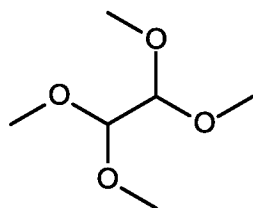
(Vc-II)



(Ve-I)



(Vf-I)



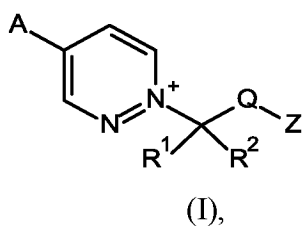
(Vg-I)

,

10 или его солью или N-оксидом в подходящей реакционной среде при pH от -0,5 до 6 (предпочтительно при pH от 0 до 2,5) с получением соединения формулы (I).

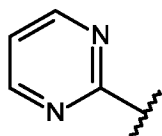
В другом предпочтительном варианте осуществления предусмотрен способ получения соединения формулы (I) или его агрономически приемлемой соли или цвиттер-ионных форм,

15

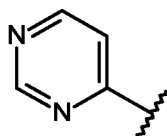


где

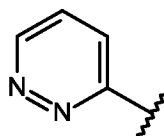
A представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул A-Ia – A-IIIa (предпочтительно A-Ia или A-IIIa), приведенных ниже,



A-Ia



A-IIa



A-IIIa

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

10 R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород;

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

15

m равняется 1;

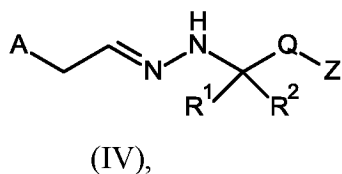
каждый из R^{1a} и R^{2b} представляет собой водород;

20 Z выбран из группы, состоящей из $-CN$, $-CH_2OH$, $-C(O)OR^{10}$, $-S(O)_2OR^{10}$ и $-CH=CH_2$ (предпочтительно $-CN$, $-C(O)OR^{10}$ и $-S(O)_2OR^{10}$, более предпочтительно $-CN$ и $-C(O)OR^{10}$); и

25 R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила (предпочтительно метила, этила или *трет*-бутила);

при этом указанный способ предусматривает

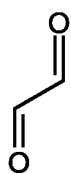
осуществление реакции соединения формулы (IV):



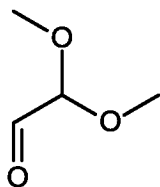
где A, Q, Z, R¹ и R² определены выше;

5

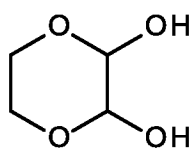
с соединением, выбранным из группы, состоящей из соединения формул (Va), (Vc-II), (Ve-I), (Vf-I) и (Vg-I) (предпочтительно соединением формулы (Va)),



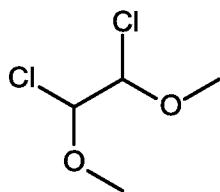
(Va)



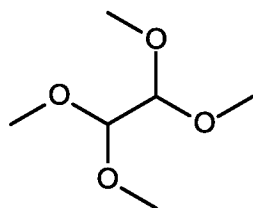
(Vc-II)



(Ve-I)



(Vf-I)



(Vg-I)

,

10 или его солью или N-оксидом
в подходящей реакционной среде при pH от -0,5 до 6 (предпочтительно при pH от 0 до 2,5, более предпочтительно при pH от 0 до 1,5) и в присутствии циркониевой или скандиевой соли (предпочтительно, в присутствии ZrCl₄ или ZrOCl₂·8H₂O) с получением соединения формулы (I).

15

Примеры

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют, но не ограничивают настоящее изобретение. Специалисты в данной области будут своевременно распознавать
20 соответствующие отличия от процедур как в отношении реагентов, так и условий реакций и методик реакций.

Применяют следующие сокращения: s = синглет; br s = широкий синглет; d = дублет; dd = двойной дублет; dt = двойной триплет; t = триплет, tt = тройной триплет, q = квартет, quin = квинтуплет, sept = септет; m = мультиплет; GC = газовая хроматография, RT = время удерживания, T_i = внутренняя температура, MH^+ = молекулярная масса молекулярного катиона, M = молярность, Q^1H ЯМР = количественный 1H ЯМР, к. т. = комнатная температура, UFLC = сверхбыстрая жидкостная хроматография.

1H ЯМР-спектры регистрировали при 400 МГц, если не указано иное, и химические сдвиги регистрировали в ppm.

Некоторые значения химического выхода были рассчитаны точно с применением количественного 1H ЯМР и 1,3,5-триметоксибензола или кофеина в качестве внутреннего стандарта. В случаях, где химический выход основан на количественном 1H ЯМР, природу любого соответствующего противоиона предполагают на основе применяемых условий реакции, однако специалисту в данной области будет понятно, что неочищенная реакционная смесь также может включать (без ограничения) другие противоионы, такие как хлорид, бромид, йодид, фторид, гидросульфат, мезилат, оксалат, тартрат и трифторацетат.

Способы LCMS

Стандартный

Спектры регистрировали на масс-спектрометре от Waters (одноквадрупольный масс-спектрометр SQD, SQDII), оснащенном источником электрораспыления

(полярность: положительные и отрицательные ионы, напряжение на капилляре: 3,00 кВ, диапазон напряжений на конусе: 30 В, напряжение на экстракторе: 2,00 В, температура источника: 150°C, температура десольватации: 350°C, расход газа в конусе: 50 л/ч., расход газа для десольватации: 650 л/ч., диапазон масс: от 100 до 900 Да), и Acquity UPLC от Waters: насос для двухкомпонентных смесей, нагреваемое отделение для колонки, детектор на диодной матрице и детектор ELSD. Колонка: Waters UPLC HSS T3, 1,8 мкм, 30 x 2,1 мм, температура: 60°C, диапазон значений длины волны DAD (нм): от 210 до 500, градиент растворителя: A = вода + 5% MeOH + 0,05% HCOOH, B = ацетонитрил + 0,05% HCOOH; градиент: от 10 до 100% B за 1,2 мин.; расход (мл/мин.): 0,85.

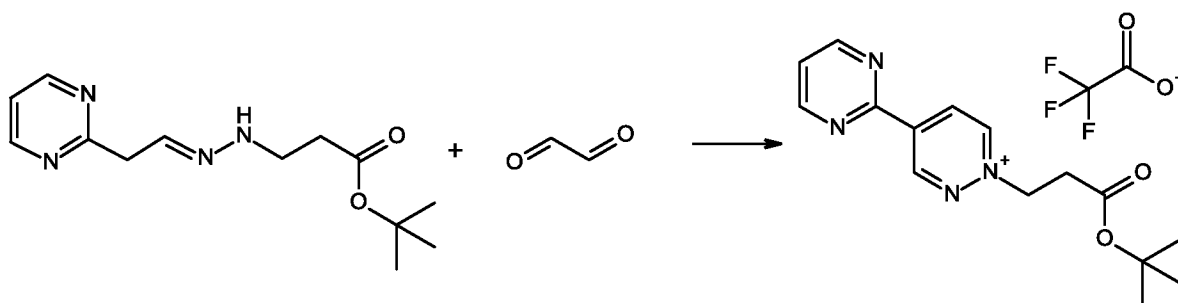
Стандартный продолжительный

Спектры регистрировали на масс-спектрометре от Waters (одноквадрупольный масс-спектрометр SQD, SQDII), оснащенном источником электрораспыления

- 5 (полярность: положительные и отрицательные ионы), напряжение на капилляре: 3,00 кВ, диапазон напряжений на конусе: 30 В, напряжение на экстракторе: 2,00 В, температура источника: 150°C, температура десольватации: 350°C, расход газа в конусе: 50 л/ч., расход газа для десольватации: 650 л/ч., диапазон масс: от 100 до 900 Да), и Acquity UPLC от Waters: насос для двухкомпонентных смесей, нагреваемое
- 10 отделение для колонки, детектор на диодной матрице и детектор ELSD. Колонка: Waters UPLC HSS T3, 1,8 мкм, 30 x 2,1 мм, температура: 60°C, диапазон значений длины волны DAD (нм): от 210 до 500, градиент растворителя: А = вода + 5% MeOH + 0,05% HCOOH, В = ацетонитрил + 0,05% HCOOH; градиент: от 10 до 100% В за 2,7 мин.; расход (мл/мин.): 0,85.

15

Пример 1. Получение трифторацетатной соли трет-бутил-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата из трет-бутил-3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаноата и глиоксаля



20 Процедура

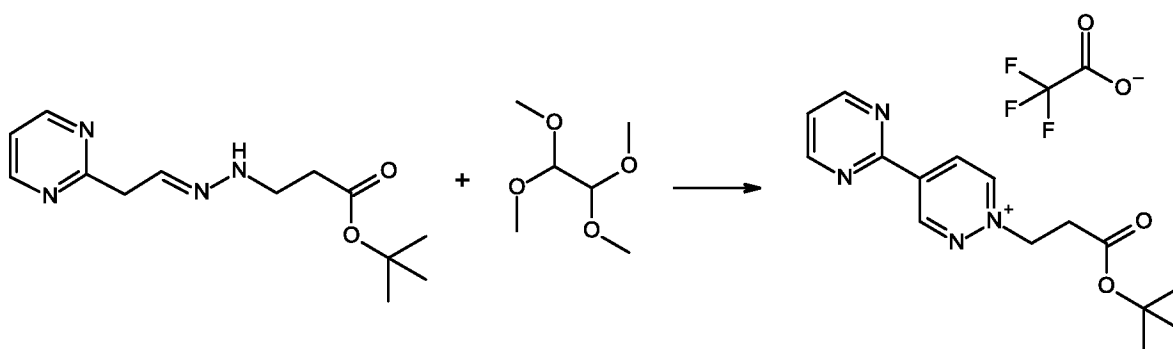
Ацетат морфолина получали in situ путем смешивания морфолина (1 экв.) и уксусной кислоты (1 экв.).

- В раствор ацетата морфолина (0,158 г, 1,07 ммоль, 0,85 экв.), глиоксаля (0,366 мл, 40% в H₂O) и трифторуксусной кислоты (0,287 г, 2,52 ммоль, 2 экв.) в диоксане (0,5 мл)
- 25 добавляли раствор трет-бутил-3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаноата (0,333 г, 1,26 ммоль) в диоксане (2,5 мл) посредством шприцевого насоса в течение 3 ч. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч.

Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Химический выход трифторацетатной соли трет-бутил-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата определяли с применением количественного ^1H ЯМР с применением 1,3,5-триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта, и он составлял 33%.

5 ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ ppm: 10,4(d, 1H), 10,04(d, 1H), 9,43(dd, 1H), 9,14(d, 2H), 7,72(t, 1H), 5,17(t, 2H), 3,24(t, 2H), 1,45(s, 9H)

10 Пример 2. Получение трифторацетатной соли трет-бутил-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата из трет-бутил-3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаноата и 1,1,2,2-тетраметоксиэтана



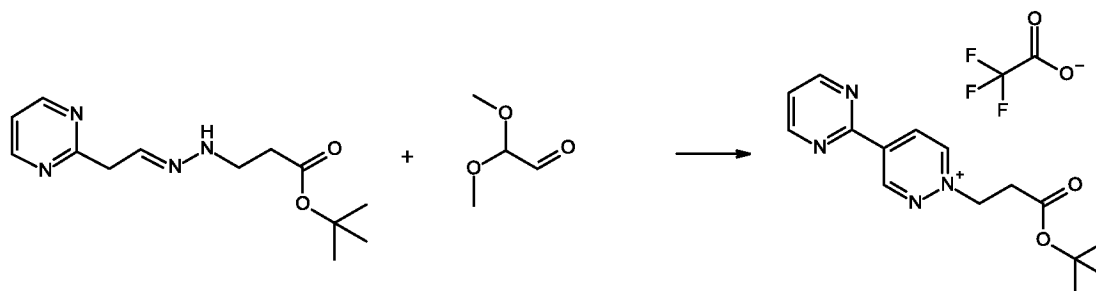
Процедура

15 Ацетат морфолина получали *in situ* путем смешивания морфолина (1 экв.) и уксусной кислоты (1 экв.).

В суспензию ацетата морфолина (0,158 г, 0,85 экв.) в диоксане (0,5 мл) добавляли параллельно раствор трет-бутил-3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаноата (0,333 г, 1,26 ммоль, 1 экв.) в диоксане (1 мл) и раствор 1,1,2,2-тетраметоксиэтана (0,398 г, 2,00 экв.) и трифторуксусной кислоты (0,287 г, 0,193 мл, 2,00 экв.) в диоксане (1 мл) с применением двух шприцевых насосов в течение 2 ч 15. Химический выход трифторацетатной соли трет-бутил-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата определяли с применением количественного ^1H ЯМР с применением 1,3,5-триметоксибензола (20 мг) в качестве внутреннего стандарта, и он составлял 31%.

25 ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ ppm: 10,4(d, 1H), 10,04(d, 1H), 9,43(dd, 1H), 9,14(d, 2H), 7,72(t, 1H), 5,17(t, 2H), 3,24(t, 2H), 1,45(s, 9H)

Пример 3. Получение трифторацетатной соли трет-бутил-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата из трет-бутил-3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаноата и 2,2-диметоксиацетальдегида



5 Процедура

Ацетат морфолина получали *in situ* путем смешивания морфолина (1 экв.) и уксусной кислоты (1 экв.).

трет-Бутил-3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаноат получали в соответствии с процедурой, описанной ниже в примере 11, из трет-бутил-3-гидразинопропаноата (0,134 г, 1,3 экв.) и (E)-N,N-диметил-2-пиримидин-2-илэтенамина (0,1 г, 0,67 ммоль, 1 экв.).

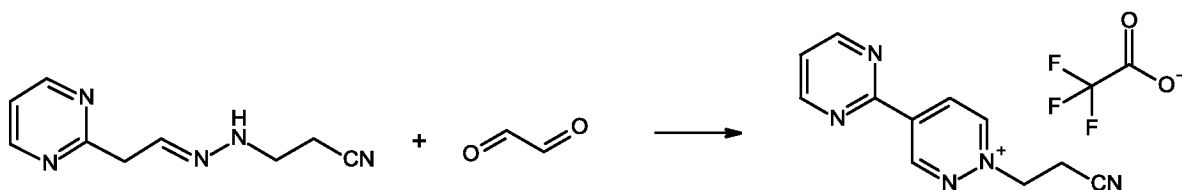
Полученный неочищенный трет-бутил-3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаноат (0,67 ммоль, 1 экв.) растворяли в диоксане (0,5 мл) и добавляли ацетат морфолина (0,093 г, 0,63 ммоль, 0,94 экв.). Полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин при к. т.

В отдельном флаконе 2,2-диметоксиацетальдегид (0,219 г, 0,19 мл, 60% вес./вес. в H₂O) смешивали с трифторуксусной кислотой (0,144 г, 0,096 мл, 2 экв.) и разбавляли 1,4-диоксаном (1,030 г, 1 мл). Полученную смесь глиоксаль-ацеталь/раствор TFA в диоксане затем добавляли к раствору трет-бутил-3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаноата в диоксане в течение 1 ч при к. т.

Реакционную смесь дополнительно перемешивали при к. т. в течение 2 ч и затем концентрировали. Добавляли 1,3,5-триметоксибензол (21,5 мг) в качестве внутреннего стандарта и смесь анализировали с помощью количественного ¹H ЯМР в CD₃OD, который указывал, что указанное в заголовке соединение образовывалось с выходом 4,3%.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm: 10,4(d, 1H), 10,04(d, 1H), 9,43(dd, 1H), 9,14(d, 2H), 7,72(t, 1H), 5,17(t, 2H), 3,24(t, 2H), 1,45(s, 9H)

Пример 4. Получение трифторацетатной соли 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаннитрила из 3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрила и глиоксаля



5

Процедура

Ацетат морфолина получали *in situ* путем смешивания морфолина (1 экв.) и уксусной кислоты (1 экв.).

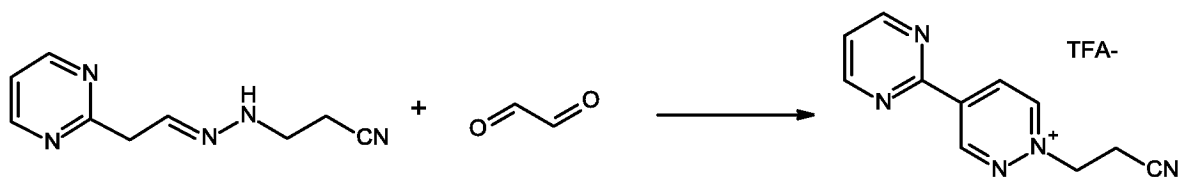
3-[(2-(2-Пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрил получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 15, с выходом 70%.

Во флакон загружали ацетат морфолина (0,277 г, 0,85 экв.), трифторуксусную кислоту (0,340 мл, 2 экв.) и глиоксаль (11,2 мл, 44 экв., 40% вес/вес в H₂O), который перемешивали с получением безцветного однородного раствора. Затем добавляли 3-[(2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрил (0,5 г, 2,2 ммоль, 1 экв.) в виде раствора в воде (5 мл). После перемешивание в течение 22 ч при комнатной температуре смесь концентрировали с получением желтой пены.

Химический выход трифторацетатной соли трет-бутил-3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаноата определяли с применением количественного ¹H ЯМР с применением кофеина в качестве внутреннего стандарта, и он составлял 70%.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ ppm: s(10,26, 1H), 9,93(d, 1H, 6,2Гц), 9,29(dd, 1H, J=6,2, J=2,6Гц), 9,03(d, 2H, 5,1Гц), 7,68(t, 1H, 4,95Гц), 5,23(t, 2H, J=6,4Гц), 3,42 (t, 2H, J=6,4 Гц).

Пример 5. Получение трифторацетатной соли 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаннитрила из 3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрила и глиоксаля



25

Процедура

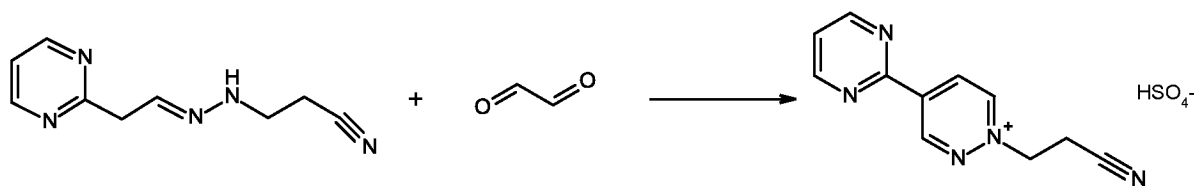
Ацетат морфолина получали *in situ* путем смешивания морфолина (1 экв.) и уксусной кислоты (1 экв.).

3-[(2-(2-Пиримидин-2-илэтилиден)гидразино)пропаннитрил получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 15, с выходом 70%.

Во флакон загружали трифторуксусную кислоту (0,63 мл, 1,70 ммоль, 2,00 экв., 2,67 М в H₂O), ацетат морфолина (106 мг, 0,72 ммоль, 0,85 экв.), глиоксаль (618 мг, 4,25 ммоль, 5,00 экв., 40% вес/вес в H₂O) и кофеин (0,85 мл, 0,085 ммоль, 0,10 экв., 0,099 М в H₂O). Затем добавляли 3-[(2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино)пропаннитрил (0,85 ммоль, 0,33 мл, 2,54 М в THF). Затем флакон герметично закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Через 24 ч отбирали 0,1 мл реакционной смеси, и разбавляли в D₂O (0,5 мл), и анализировали с помощью количественного ¹H ЯМР, который указывал, что указанное в заголовке соединение образовалось с химическим выходом 61%.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ ppm: 10,26(s, 1H), 9,93(d, 1H, 6,2Гц), 9,29(dd, 1H, J=6,2, J=2,6Гц), 9,03(d, 2H, 5,1Гц), 7,68(t, 1H, 4,95Гц), 5,23(t, 2H, J=6,4Гц), 3,42 (t, 2H, J=6,4 Гц).

Пример 6. Получение гидросульфатной соли 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаннитрила из 3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрила и глиоксаля

Процедура

Ацетат морфолина получали *in situ* путем смешивания морфолина (1 экв.) и уксусной кислоты (1 экв.).

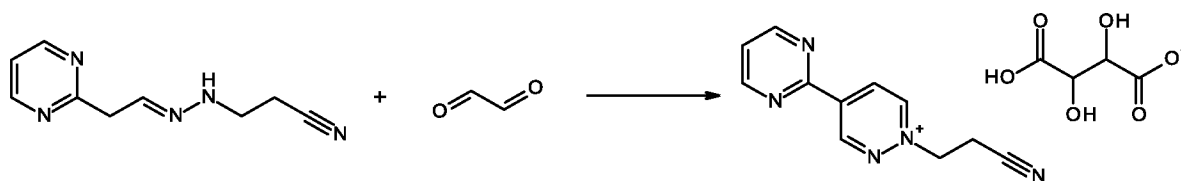
3-[(2-(2-Пиримидин-2-илэтилиден)гидразино)пропаннитрил получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 15, с выходом 70%.

Во флакон загружали KHSO₄ (0,48 мл, 1,27 ммоль, 1,5 экв., 2,67 М в H₂O), глиоксаль (618 мг, 4,25 ммоль, 5,00 экв., 40% вес/вес в H₂O) и кофеин (0,85 мл, 0,085 ммоль, 0,10 экв., 0,099 М в H₂O). Затем добавляли 3-[(2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино)пропаннитрил (0,85 ммоль, 0,33 мл, 2,54 М в THF). Затем

флакон герметично закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Через 24 ч отбирали 0,1 мл реакционной смеси, и разбавляли в D₂O (0,5 мл), и анализировали с помощью количественного ¹H ЯМР, который указывал, что указанное в заголовке соединение образовалось с химическим выходом 54%.

- 5 ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ ppm: s(10,26, 1H), 9,93(d, 1H, 6,2Гц), 9,29(dd, 1H, J=6,2, J=2,6Гц), 9,03(d, 2H, 5,1Гц), 7,68(t, 1H, 4,95Гц), 5,23(t, 2H, J=6,4Гц), 3,42 (t, 2H, J=6,4 Гц).

10 Пример 7. Получение тартратной соли 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаннитрила из 3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрила и глиоксаля



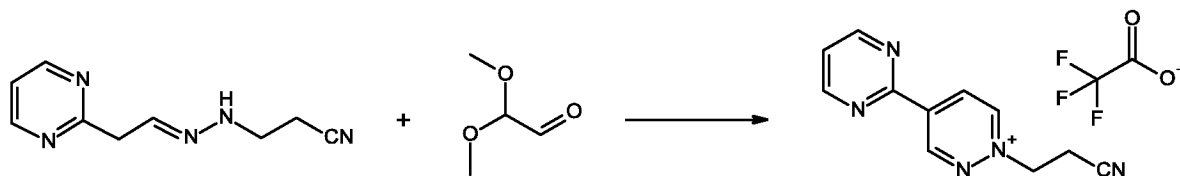
Процедура

- 15 3-[(2-(2-Пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрил получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 15, с выходом 70%.

- Во флакон загружали винную кислоту (382 мг, 2,55 ммоль, 3 экв.) и глиоксаль (618 мг, 4,25 ммоль, 5,00 экв., 40% вес/вес в H₂O) и кофеин (0,85 мл, 0,085 ммоль, 0,10 экв., 0,099 М в H₂O). Затем добавляли 3-[(2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрил (0,85 ммоль, 0,33 мл, 2,54 М в THF). Затем флакон герметично закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Через 24 ч отбирали 0,1 мл реакционной смеси, и разбавляли в D₂O (0,5 мл), и анализировали с помощью количественного ¹H ЯМР, который указывал, что указанное в заголовке соединение образовалось с химическим выходом 44%.

- 25 ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ ppm: s(10,26, 1H), 9,93(d, 1H, 6,2Гц), 9,29(dd, 1H, J=6,2, J=2,6Гц), 9,03(d, 2H, 5,1Гц), 7,68(t, 1H, 4,95Гц), 5,23(t, 2H, J=6,4Гц), 3,42 (t, 2H, J=6,4 Гц).

Пример 8. Получение трифторацетатной соли 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаннитрила из 3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрила и 2,2-диметоксиацетальдегида



5 Процедура

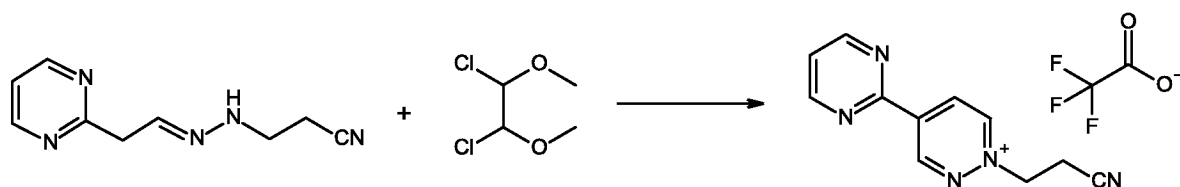
Ацетат морфолиния получали *in situ* путем смешивания морфолина (1 экв.) и уксусной кислоты (1 экв.).

3-[2-(2-Пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрил получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 15, с выходом 70%.

- 10 Во флакон загружали трифторуксусную кислоту (0,63 мл, 1,70 ммоль, 2,00 экв., 2,67 М в H₂O), ацетат морфолиния (106 мг, 0,72 ммоль, 0,85 экв.), 2,2-диметоксиацетальдегид (736 мг, 4,25 ммоль, 5,00 экв., 60% вес/вес в H₂O) и кофеин (0,85 мл, 0,085 ммоль, 0,10 экв., 0,099 М в H₂O). Затем добавляли 3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрил (0,85 ммоль, 0,33 мл, 2,54 М в THF). Затем
- 15 флакон герметично закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Через 24 ч отбирали 0,1 мл реакционной смеси, и разбавляли в D₂O (0,5 мл), и анализировали с помощью количественного ¹H ЯМР, который указывал, что указанное в заголовке соединение образовалось с химическим выходом 18%.

- 20 ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ ppm: (s, 10,26, 1H), 9,93(d, 1H, 6,2Гц), 9,29(dd, 1H, J=6,2, J=2,6Гц), 9,03(d, 2H, 5,1Гц), 7,68(t, 1H, 4,95Гц), 5,23(t, 2H, J=6,4Гц), 3,42 (t, 2H, J=6,4 Гц).

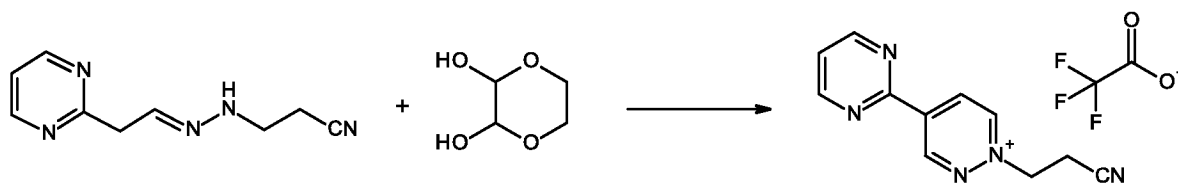
Пример 9. Получение трифторацетатной соли 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаннитрила из 3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрила и 1,2-дихлор-1,2-диметоксиэтана



Во флакон загружали 1,2-дихлор-1,2-диметоксиэтан (64 мг, 0,4 ммоль, 2 экв.), трифторуксусную кислоту (0,80 мл, 0,4 ммоль, 2,00 экв., 0,5 М в THF) и 1,3,5-

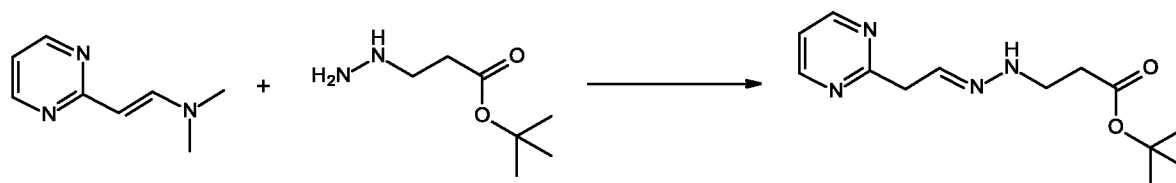
триметоксибензол (10 мг, 0,059 ммоль, 0,30 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли уксусную кислоту (0,34 мл, 0,17 ммоль, 0,85 экв., 0,5 М в THF), морфолин (0,34 мл, 0,17 ммоль, 0,85 экв., 0,5 М в THF) при к. т. и смесь перемешивали в течение 5 мин. В конце добавляли 3-[(2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрил в растворе THF (0,20 ммоль, 0,40 мл, 1,00 экв., 0,5 М в THF). Затем флакон герметично закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 ч отбирали 0,1 мл реакционной смеси, и разбавляли в DMSO-d₆ (0,5 мл), и анализировали с помощью количественного ¹H ЯМР. Анализ с помощью количественного ¹H ЯМР (с применением 1,3,5-триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта) указывал, что указанное в заголовке соединение образовалось с химическим выходом 23%.

Пример 10. Получение трифторацетатной соли 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаннитрила из 3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрила и 1,4-диоксан-2,3-диола



Во флакон загружали 1,4-диоксан-2,3-диол (48 мг, 0,4 ммоль, 2 экв.), трифторуксусную кислоту (0,80 мл, 0,4 ммоль, 2,00 экв., 0,5 М в THF) и 1,3,5-триметоксибензол (10 мг, 0,059 ммоль, 0,30 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли уксусную кислоту (0,34 мл, 0,17 ммоль, 0,85 экв., 0,5 М в THF), морфолин (0,34 мл, 0,17 ммоль, 0,85 экв., 0,5 М в THF) при к. т. и смесь перемешивали в течение 5 мин. В конце добавляли 3-[(2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрил в растворе THF (0,20 ммоль, 0,40 мл, 1,00 экв., 0,5 М в THF). Затем флакон герметично закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 ч отбирали 0,1 мл реакционной смеси, и разбавляли в DMSO-d₆ (0,5 мл), и анализировали с помощью количественного ¹H ЯМР. Анализ с помощью количественного ¹H ЯМР (с применением 1,3,5-триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта) указывал, что указанное в заголовке соединение образовалось с химическим выходом 42%.

Пример 11. Получение трет-бутил-3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаноата из трет-бутил-3-гидразинопраноата и (Е)-N,N-диметил-2-пиримидин-2-илэтенамина



5

Во флакон загружали N,N-диметиленамин (1,5 г, 9,4 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-3-гидразинопраноат (1,77 г, 10,4 ммоль, 1,10 экв.). Оранжевую суспензию нагревали при 100°C в течение 40 мин в условиях потока аргона для помощи в удалении диметиламина. Затем обеспечивали охлаждение полученной смеси до комнатной

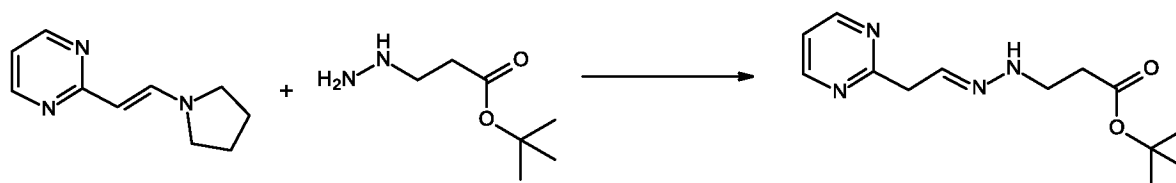
10

температуры. Анализ с помощью количественного ¹H ЯМР (с применением 1,3,5-триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта) неочищенной смеси указывал, что указанное в заголовке соединение образовалось с выходом 76% в виде смеси E/Z-изомеров гидразона.

15

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,70 (d, 2 H), 7,34 (t, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 6,89 (t, 1 H), 3,92 (d, 2 H), 3,39 (t, 2 H), 2,54 (t, 2 H), 1,46 (s, 9 H)

Пример 12. Получение трет-бутил-3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаноата из 2-[(2-пирролидин-1-илвинил)пиримидина



20

Во флакон загружали 2-[(2-пирролидин-1-илвинил)пиримидин (0,200 г, 1,2 ммоль, 1,1 экв.) и трет-бутил-3-гидразинопраноат (0,256 г, 1,44 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь в чистом виде нагревали до 100°C и выдерживали при 200 мбар в течение 1 ч, затем при 1 мбар (с удалением пирролидина) в течение 1 ч. Затем

25

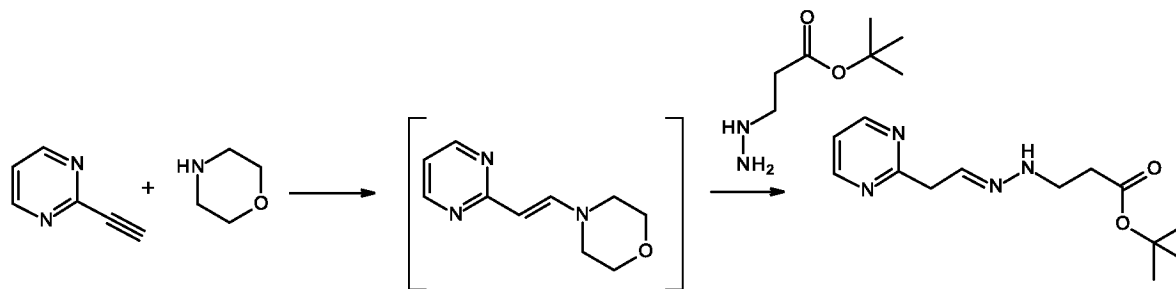
обеспечивали охлаждение полученной смеси до комнатной температуры. Анализ с помощью количественного ¹H ЯМР (с применением 1,3,5-триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта) неочищенной смеси указывал, что указанное в

заголовке соединение образовалось с химическим выходом 50% в виде смеси E/Z-изомеров гидразона.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,70 (d, 2 H), 7,34 (t, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 6,89 (t, 1 H), 3,92 (d, 2 H), 3,39 (t, 2 H), 2,54 (t, 2 H), 1,46 (s, 9 H)

5

Пример 13. Получение трет-бутил-3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаноата из 4-[2-пиримидин-2-илвинил]морфолина



Во флакон загружали 2-этинилпиримидин (490 мг, 4,60 ммоль, 1,00 экв.) и THF (1,5 мл). Затем добавляли морфолин (615 мг, 7,00 ммоль, 1,50 экв.) посредством шприца. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 30 мин. Анализ с помощью ЯМР указывал на приibl. 90% превращение исходного 2-алкинилпиримидина. Ее применяли как таковую на последующей стадии.

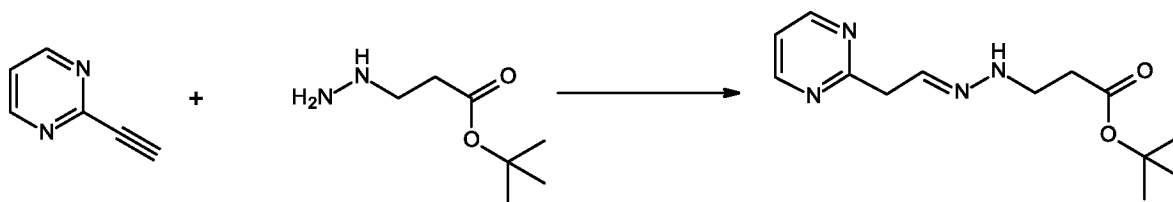
4-[2-Пиримидин-2-илвинил]морфолин: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,40 (d, 2 H), 7,65 (d, 2 H), 6,75 (t, 1 H), 5,5 (d, 1 H), 3,75 (m, 4 H), 3,25 (m, 2 H)

В приведенный выше раствор 4-[2-пиримидин-2-илвинил]морфолина в THF (4,60 ммоль) по каплям добавляли раствор трет-бутил-3-гидразинопропаноата (0,930 г, 5,85 ммоль, 1,26 экв.) в THF (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 60 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта,

трет-бутил-3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаноата (1,48 г), в виде масла янтарного цвета. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением желтого масла (0,517 г, чистота 87%, как определено с помощью колич. ^1H ЯМР с применением диметилсульфона в качестве внутреннего стандарта, выход: 51%).

трет-Бутил-3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаноат: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,70 (d, 2 H), 7,34 (t, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 6,89 (t, 1 H), 3,92 (d, 2 H), 3,39 (t, 2 H), 2,54 (t, 2 H), 1,46 (s, 9 H)

Пример 14. Получение трет-бутил-3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаноата из 2-этинилпиримидина и трет-бутил-3-гидразинопропаноата

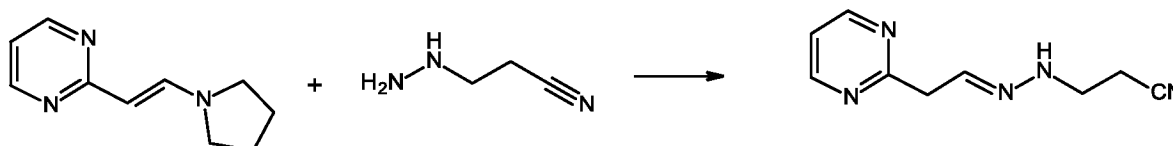


5

Процедура

Во флакон загружали 2-этинилпиримидин (1000 мг, 9,42 ммоль, 1,00 экв.) и THF (1,0 мл/г), а затем полученный раствор нагревали до 50°C в атмосфере азота. Добавляли раствор трет-бутил-3-гидразинопропаноата (1960 мг, 1,10 экв.) в THF (1,0 мл/г). Затем реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли in vacuo с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (2400 мг, чистота: 63%, как определено с помощью колич. ¹H ЯМР с применением мезитилена в качестве внутреннего стандарта, выход: 61%).

15 Пример 15. Получение 3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрила из 2-[(2-пирролидин-1-илвинил)пиримидина



Процедура

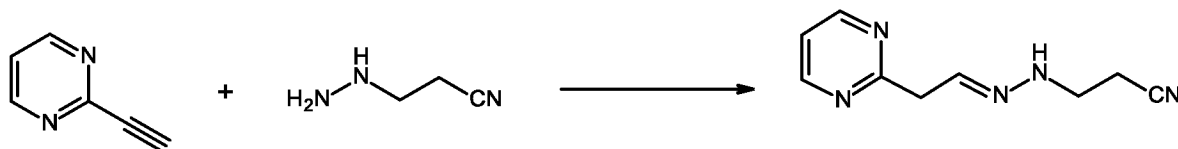
20 В колбу загружали 2-[(2-пирролидин-1-илвинил)пиримидин (20 г, 114 ммоль, 1,00 экв.) и THF (280 мл). В приведенный выше раствор одной частью добавляли 3-гидразинопропаннитрил (20,4 г, 228 ммоль, 2,00 экв.) при 20°C с перемешиванием. По каплям добавляли трифторуксусную кислоту (8,90 мл, 114 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре (поддержание температуры на уровне 24-26°C). Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением (система Isco Combiflash на колонке NP)

(циклогексан/EtOAc+EtOH 3:1) указанного в заголовке соединения (19,5 г, 88%, как определено с помощью колич. ЯМР, выход: 76%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm: 8,72-8,69(m, 2H), 7,41(t, 0,6H, $J=5,7$), 7,22-7,18(m, 1H), 6,93(m, 0,4H), 3,92-3,89(m, 2H), 3,54-3,41(m, 2H), 2,68-2,65(m, 2H)

5

Пример 16. Получение 3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрила, получение CN-гидразона из 2-этинилпиримидина



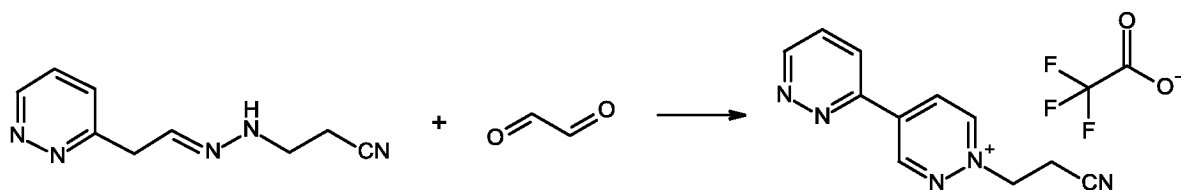
10

Во флакон загружали 2-этинилпиримидин (1000 мг, 9,42 ммоль, 1,00 экв.) и THF (1,0 мл/г), а затем полученный раствор нагревали до 50°C в атмосфере азота. По каплям добавляли раствор 3-гидразинопропаннитрила (900 мг, 1,1 экв.) в THF (1,0 мл/г) при 50°C в течение 15 мин, затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Затем растворитель удаляли in vacuo с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (1650 мг, чистота: 68%, как определено с помощью колич. ^1H ЯМР с применением мезитилена в качестве внутреннего стандарта, выход: 61%. Смесь E/Z-изомеров гидразона 50/50).

15

Пример 17. Получение трифторацетатной соли 3-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаннитрила из 3-[2-(2-пиридазин-3-илэтилиден)гидразино]пропаннитрила и глиоксаля

20



3-[2-(2-Пиридазин-3-илэтилиден)гидразино]пропаннитрил получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 21.

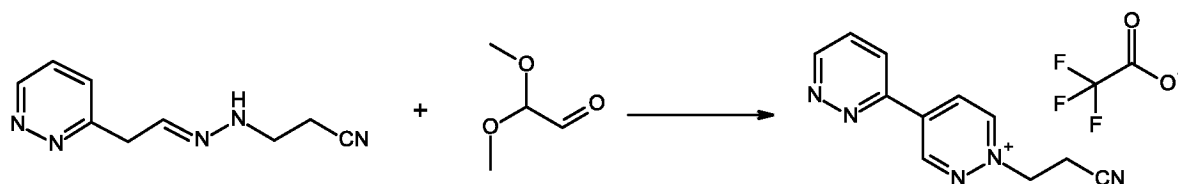
25

Во флакон загружали трифторуксусную кислоту (0,63 мл, 1,70 ммоль, 2,00 экв., 2,67 М в H₂O), ацетат морфолина (106 мг, 0,72 ммоль, 0,85 экв.), глиоксаль (618 мг, 4,25 ммоль, 5,00 экв., 40% вес/вес в H₂O) и кофеин (0,85 мл, 0,085 ммоль, 0,10 экв., 0,099 М в H₂O). Затем добавляли 3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрил (187 мг, 0,85 ммоль, чистота: 86%). Затем флакон

герметично закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Через 24 ч отбирали 0,1 мл реакционной смеси, и разбавляли в D₂O (0,5 мл), и анализировали с помощью количественного ¹H ЯМР, который указывал, что указанное в заголовке соединение образовалось с химическим выходом 60%.

- 5 ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ ppm: 10,18(s, 1H), 9,88(d, 1H, J=6,2Гц), 9,32(d, 1H, 5,1Гц), 9,16(dd, 1H, J=6,4, J=2,4Гц), 8,52(d, 1H, J=8,8Гц), 8,01-7,98,(m, 1H), 5,19(t, 2H, J=6,2Гц), 3,37(t, 2H, 6,2Гц)

10 Пример 18. Получение трифторацетатной соли 3-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаннитрила из 3-[2-(2-пиридазин-3-илэтилиден)гидразино]пропаннитрила и 2,2-диметоксиацетальдегида

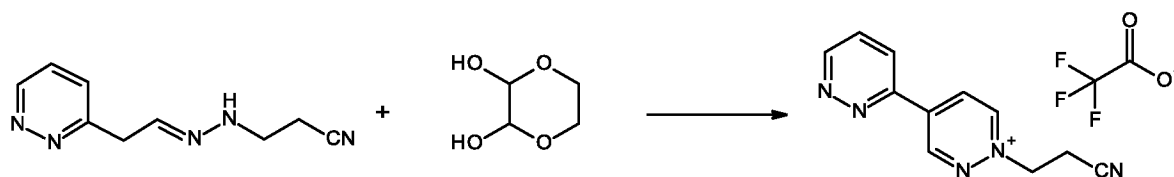


3-[2-(2-Пиридазин-3-илэтилиден)гидразино]пропаннитрил получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 21.

- 15 Во флакон загружали трифторуксусную кислоту (0,63 мл, 1,70 ммоль, 2,00 экв., 2,67 М в H₂O), ацетат морфолия (106 мг, 0,72 ммоль, 0,85 экв.), 2,2-диметоксиацетальдегид (736 мг, 4,25 ммоль, 5,00 экв., 40% вес/вес в H₂O) и кофеин (0,85 мл, 0,085 ммоль, 0,10 экв., 0,099 М в H₂O). Затем добавляли 3-[2-(2-пиридазин-3-илэтилиден)гидразино]пропаннитрил (187 мг, 0,85 ммоль, чистота: 86%). Затем флакон герметично закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч.
- 20 Через 24 ч отбирали 0,1 мл реакционной смеси, и разбавляли в D₂O (0,5 мл), и анализировали с помощью количественного ¹H ЯМР, который указывал, что указанное в заголовке соединение образовалось с химическим выходом 12%.

- 25 ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ ppm: 10,18(s, 1H), 9,88(d, 1H, J=6,2Гц), 9,32(d, 1H, 5,1Гц), 9,16(dd, 1H, J=6,4, J=2,4Гц), 8,52(d, 1H, J=8,8Гц), 8,01-7,98,(m, 1H), 5,19(t, 2H, J=6,2Гц), 3,37(t, 2H, 6,2Гц)

Пример 19. Получение трифторацетатной соли 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаннитрила из 3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрила и 1,4-диоксан-2,3-диола

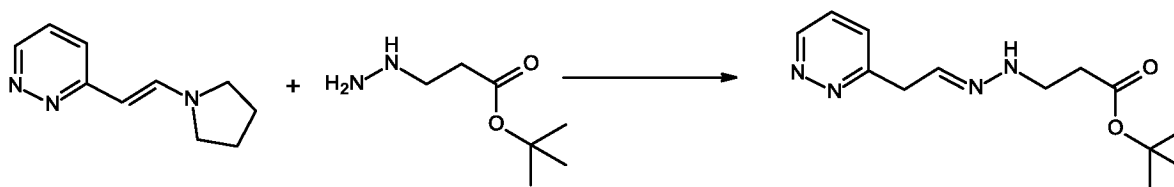


3-[2-(2-Пиридазин-3-илэтилиден)гидразино]пропаннитрил получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 21.

Во флакон загружали трифторуксусную кислоту (0,63 мл, 1,70 ммоль, 2,00 экв., 2,67 М в H₂O), ацетат морфолия (106 мг, 0,72 ммоль, 0,85 экв.), 1,4-диоксан-2,3-диол (510 мг, 4,25 ммоль, 5,00 экв., 40% вес/вес в H₂O) и кофеин (0,85 мл, 0,085 ммоль, 0,10 экв., 0,099 М в H₂O). Затем добавляли 3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрил (187 мг, 0,85 ммоль, чистота: 86%). Затем флакон герметично закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Через 24 ч отбирали 0,1 мл реакционной смеси, и разбавляли в D₂O (0,5 мл), и анализировали с помощью количественного ¹H ЯМР, который указывал, что указанное в заголовке соединение образовалось с химическим выходом 56%.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ ppm: 10,18(s, 1H), 9,88(d, 2H, J=6,2Гц), 9,32(d, 1H, 5,1Гц), 9,16(dd, 1H, J=6,4, J=2,4Гц), 8,52(d, 1H, J=8,8Гц), 8,01-7,98,(m, 1H), 5,19(t, 2H, J=6,2Гц), 3,37(t, 6,2Гц)

Пример 20. Получение трет-бутил-3-[2-(2-пиридазин-3-илэтилиден)гидразино]пропаноата из 3-[2-пирролидин-1-илвинил]пиридазина



Во флакон загружали 3-[2-пирролидин-1-илвинил]пиридазин (5,0 г, 2,7 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-3-гидразинопраноат (6,09 г, 35,7 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь в чистом виде нагревали до 100°C и выдерживали под потоком аргона в течение 2 ч. Далее реакционную смесь помещали в высокий вакуум (1 мбар) с удалением пирролидина. Необходимое соединение получали в виде смеси E/Z-соединений с

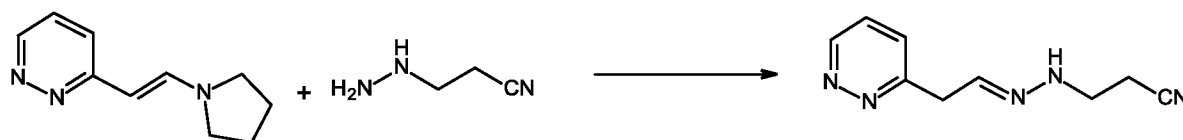
выходом, составлявшим 79% (чистота = 68%, количественный ¹H ЯМР, триметоксибензол в качестве стандарта)

Обработка: без обработки. В то же время его применяли как таковое.

5

Данные ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ ppm: 9,11-9,07(m, 1H), 7,70-7,68(m, 2H), 7,28(t, J=5,3Гц, 0,75H), 6,72(t, J=5,2Гц, 0,25H), 3,88-3,85(m, 2H), 3,42(t, J=6,8Гц, 0,5H), 3,29(t, J=6,6Гц, 1,5H), 2,53-2,45(m, 2H), 1,46(m, 9H)

10 Пример 21. Получение 3-[2-(2-пиридазин-3-илэтилиден)гидразино]пропаннитрила из 3-[2-пирролидин-1-илвинил]пиридазина



Процедура 1

15 3-Гидразинопропаннитрил (5,28 г, 1,15 экв., 62 ммоль) растворяли в воде (10 мл). Затем по каплям добавляли H₂SO₄ (2,88 г, 0,53 экв., 28,73 ммоль) для контроля сильно экзотермической реакции. Затем добавляли изобутиронитрил (50 мл, 10 экв., 550 ммоль), затем 3-[2-пирролидин-1-илвинил]пиридазин (10,0 г, 54 ммоль, 1,00 экв., чистота: 95%). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Контроль

20 реакции (¹H ЯМР) указывал ~92% превращение.

Затем реакционную смесь выливали в делительную воронку и фазы разделяли. Органическую фазу выпаривали in vacuo (сначала при 90 мбар, затем при 25 мбар в течение 45 минут). Указанный в заголовке продукт получали в виде багрово-коричневого масла. (8,2 г, чистота: 86%, как определено с помощью колич. ¹H ЯМР с

25 применением триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта, выход: 68%)

Данные ЯМР (смесь изомеров): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 9,14-9,09 (m, 1H), 7,65-7,56(m, 2H), 7,25(t, J=5,5Гц, 0,81H), 6,82(t, J=5,7Гц, 0,1H), 3,92(d, J=5,5Гц, 1,5H), 3,81-3,79(m, 2H), 3,25-3,29(m, 0,5H), 3,22-3,18 (m, 1,5 H), 2,70 (t, J=6,6 Гц, 0,5H), 2,63(t, J=6,6 Гц, 1,5H)

30

Процедура 2

3-[2-Пирролидин-1-илвинил]пиридазин (10,0 г, 54 ммоль, 1,00 экв. чистота: 95%) растворяли в THF (140 мл) и одной частью добавляли 3-гидразинопропаннитрил (10,23 г, 2,00 экв., 114 ммоль) при комнатной температуре. В данный раствор по каплям добавляли посредством капельной воронки трифторуксусную кислоту (4,44 мл, 54 ммоль, 1,00 экв.) с поддержанием внутренней температуры ниже 26°C. Затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого масла в виде смеси E/Z (75:25, не определенные) (27,0 г, чистота: 36%, как определено с помощью колич. ¹H ЯМР с применением триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта, выход: 93%)

Данные ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 9,12-9,10(m, 1H), 7,50-7,41(m, 2H), 7,35(t, J=5,5Гц, 0,75H), 6,83(t, J=5,7Гц, 0,25H), 3,92(d, J=5,5Гц, 1,5H), 3,85(d, J=5,9Гц, 0,25H), 3,53-3,40(m, 2H), 2,67-2,63(m, 2H)

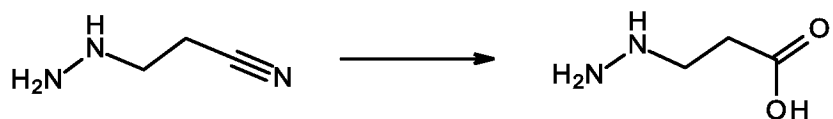
Процедура 3

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, оснащенную 15-см колонкой Vigreux, термометром и якорем магнитной мешалки, загружали 3-[2-пирролидин-1-илвинил]пиридазин (50,0 г, 0,283 моль), 3-гидразинопропаннитрил (26,8 г, 0,309 моль) и 3-метил-1-бутанол (102 г). Летучие вещества (смесь пирролидина и 3-метил-1-бутанола) медленно отгоняли при 40-45°C (внутренняя температура) под вакуумом (10-14 мбар) на протяжении 5 ч. К оставшемуся остатку добавляли дополнительное количество 3-метил-1-бутанола (20 г) и перегонку продолжали в течение 1 ч в тех же условиях. Превращение отслеживали с помощью ЯМР. Оставшийся остаток высушивали в полном вакууме при 60°C (температура кожуха).

Указанное в заголовке соединение (конечный остаток) получали с выходом 94% в виде коричневого масла (58,8 г, смесь E/Z-изомеров, чистота: 86,2%, как определено с помощью количественного ¹H ЯМР в DMSO-d₆ с применением диэтилового эфира диэтиленгликоля в качестве стандарта).

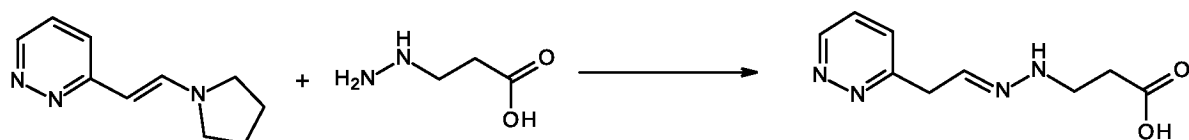
Данные ЯМР (смесь изомеров): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 9,13-9,09 (m, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,25 (t, J=5,5Гц, 0,75H), 6,83 (m, 1H), 6,62 (td, J=5,1Гц, J=1,3Гц, 0,25H), 3,81-3,78 (m, 2H), 3,35-3,30 (m, 0,5H), 3,23-3,18 (m, 1,5 H), 2,69 (t, J=6,6 Гц, 0,5H), 2,63 (t, J=6,6 Гц, 1,5H)

Пример 22. Получение 3-гидразинопропановой кислоты (водный раствор ее натриевой соли)



- В 20-мл флакон загружали 3-гидразинопропаннитрил (2,00 г, 22,8 ммоль) и 30% водный раствор гидроксида натрия (3,65 г, 27,4 ммоль, 1,2 экв.). Смесь медленно нагревали до 70°C. Когда прекращалось выделение газа, смесь нагревали до 110°C и перемешивали при данной температуре в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры pH реакционной смеси регулировали до 10,0 с помощью 20% серной кислоты (2,19 г, 0,20 экв.). Полученный раствор концентрировали с помощью ротационного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения в виде мутного бледно-желтого вязкого масла с выходом 77%. (Чистота = 47%, что касается свободной кислоты, количественный ¹H ЯМР в D₂O с диэтиловым эфиром диэтиленгликоля в качестве стандарта; присутствовало некоторое содержание сульфата натрия и остаточного количества воды).
- Данные ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ ppm: 2,98 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,40 (t, J=7,2 Гц, 2H). Протоны H₂N-NH- не видимы из-за обмена H/D.

Пример 23. Получение 3-[2-(2-пиридазин-3-илэтилиден)гидразино]пропановой кислоты (натриевая соль)

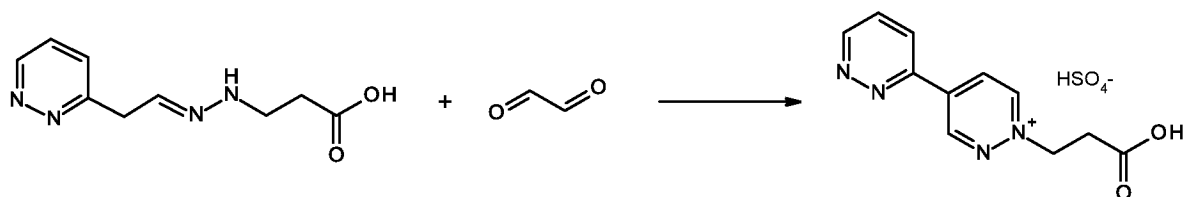


- В небольшую круглодонную колбу загружали 3-[2-пирролидин-1-илвинил]пиридазин (0,241 г, 1,36 ммоль), 3-гидразинопропановую кислоту (натриевую соль) из предыдущего примера (0,346 г, 1,56 ммоль, 1,15 экв.) и воду (2 мл). Полученный раствор медленно концентрированный с помощью ротационного выпаривания (30°C, 30 мбар). К остатку добавляли воду (2 мл) и полученный раствор снова концентрировали. Данную процедуру повторяли еще 3 раза. Необходимое соединение (конечный остаток) получали в виде смеси E/Z-изомеров с выходом 88% (чистота = 40,3%, что касается свободной кислоты, количественный ¹H ЯМР в D₂O с диэтиловым эфиром диэтиленгликоля в качестве стандарта).

Данные ЯМР: ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ ppm: 9,13-9,09 (m, 1H), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,48 и 6,96 (m, 1H вместе), 3,94 и 3,92 (d, $J=5,5$ Гц, <2H из-за быстрого обмена H/D в данном положении), 3,40 и 3,27 (t, $J=7,0$ Гц, 2H вместе), 2,47 и 2,42 (t, $J=7,0$ Гц, 2H вместе). Протон NH не видим из-за обмена H/D.

5

Пример 24. Получение 3-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты
Гидросульфатная соль



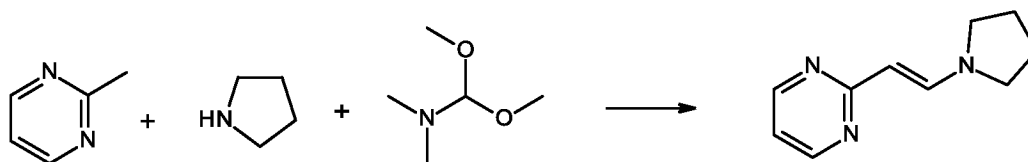
В круглодонную колбу, содержащую 3-[2-(2-пиридазин-3-илэтилиден)гидразино]пропановую кислоту (0,607 г, 1,18 ммоль, чистота 40,3%, натриевая соль), одной частью добавляли смесь KHSO_4 (0,404 г, 2,97 ммоль, 2,5 экв.) и глиоксаля (738 мг, 5,09 ммоль, 4,3 экв., 40% вес/вес в H_2O). Смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь отбирали и анализировали с помощью количественного ^1H ЯМР (в D_2O с диэтиловым эфиром диэтиленгликоля в качестве стандарта), который указывал, что указанное в заголовке соединение образовалось с химическим выходом 17%.

15

Данные ЯМР: ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ ppm: 10,23 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 10,00 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 9,45 (dd, $J=5,1$ Гц, 1,5 Гц, 1H), 9,23 (dd, $J=6,3$ Гц, 2,6 Гц, 1H), 8,63 (dd, $J=8,7$ Гц, 1,5 Гц, 1H), 8,12 (dd, $J=8,7$ Гц, 5,1 Гц, 1H), 5,24 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,34 (t, $J=6,2$ Гц, 2H).

20

Пример 25. Получение 2-[(2-пирролидин-1-илвинил)пиримидина]



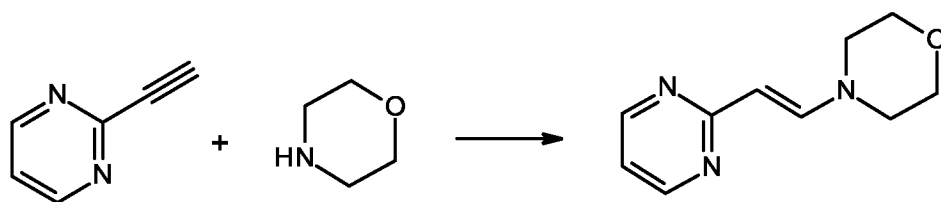
25

Нагревали смесь 2-метилпиримидина (10 г, 0,1063 моль), пирролидина (15,2 г, 0,2125 моль) и димилацеталя N,N-диметилформамида (26,1 г, 0,2125 моль) при 87°C (внутренняя температура) в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме с получением желтоватого твердого вещества. Добавляли 300 мл трет-бутилметилового эфира к данному твердому веществу, и его растворяли при нагревании с обратным холодильником. Затем раствор

охлаждали до 0°C, перемешивали в течение 20 минут, твердое вещество фильтровали, один раз промывали холодным трет-бутилметиловым эфиром, собирали и высушивали в глубоком вакууме. Получали 12,3 г 2-[(E)-2-пирролидин-1-илвинил]пиримидина, белое твердое вещество, чистота 97% вес/вес, как измерено с помощью количественного ЯМР. Фильтрат концентрировали в вакууме и добавляли 200 мл трет-бутилметилового эфира. Затем после достижения полного растворения при нагревании с обратным холодильником раствор охлаждали до 0°C, перемешивали в течение 20 минут, твердое вещество фильтровали, один раз промывали холодным трет-бутилметиловым эфиром, собирали и высушивали в глубоком вакууме. Получали 4,7 г 2-[2-пирролидин-1-илвинил]пиримидина, белое твердое вещество, чистота 94% вес/вес, как измерено с помощью количественного ЯМР. Две партии объединяли с получением 17 г указанного в заголовке соединения, чистота 96% вес/вес (выход 84,1%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,85 - 2,05 (m, 4 H) 3,28 - 3,44 (m, 4 H) 5,25 (d, 1 H) 6,67 (t, 1 H) 7,99 (d, 1 H) 8,38 (d, 2 H).

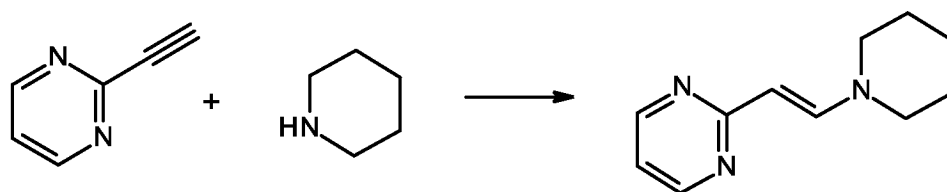
Пример 26. Получение 4-[2-пиримидин-2-илвинил]морфолина



Нагревали смесь 2-этинилпиримидина (0,25 г, 2,33 ммоль) и морфолина (0,43 г, 4,89 ммоль) при 100°C в течение 20 минут. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенное указанное в заголовке соединение получали в виде оранжевого масла, которое затвердевало при отстаивании (0,553 г), с чистотой 75% вес/вес, как измерено с помощью количественного ЯМР. Большая часть примеси представляла собой остаточный морфолин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,23 - 3,33 (m, 4 H) 3,74 - 3,79 (m, 4 H) 5,49 (d, J=13,57 Гц, 1 H) 6,78 (t, J=4,95 Гц, 1 H) 7,66 (d, J=13,20 Гц, 1 H) 8,44 (d, J=4,77 Гц, 2 H)

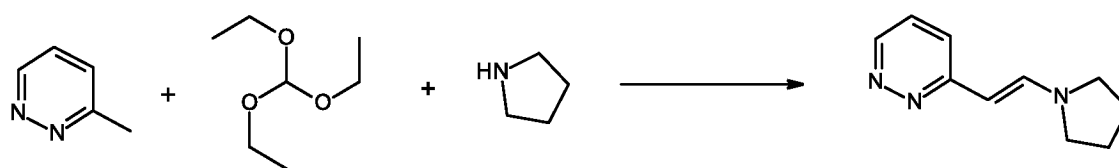
Пример 27. Получение 2-[2-(1-пиперидил)винил]пиримидина



Нагревали смесь 2-этинилпиримидина (0,25 г, 2,33 ммоль) и пиперидина (4,89 ммоль) при 100°C в течение 20 минут. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Получали неочищенное указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (400 МГц, THF-d₈) δ ppm 8,37 (d, J=4,77 Гц, 2 H), 7,76 (d, J=13,57 Гц, 1 H), 6,70 (t, J=4,77 Гц, 1 H), 5,43 (d, J=13,20 Гц, 1 H), 3,19 - 3,30 (m, 4 H), 1,56 - 1,67 (m, 6 H)

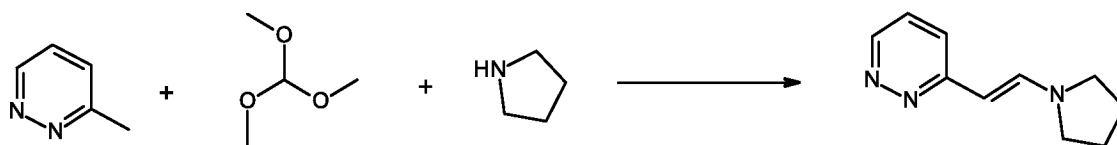
Пример 28. Получение 3-[2-пирролидин-1-илвинил]пиридазина из 3-метилпиридазина, триэтилортоформиата и пирролидина в присутствии 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола в качестве катализатора



Во флакон для микроволновой обработки объемом 10 мл загружали 3-метилпиридазин (0,55 г, 5,7 ммоль), пирролидин (0,51 г, 7,2 ммоль), триэтилортоформиат (1,14 г, 7,6 ммоль) и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол (22 мг, 0,10 ммоль, 2 мол. %). Смесь нагревали при перемешивании в микроволновом реакторе при 190°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь взвешивали, отбирали ее образец и анализировали с помощью количественного ¹H ЯМР (в DMSO-d₆ с 1,3,5-триметоксибензолом в качестве стандарта), который указывал на образование указанного в заголовке соединения с химическим выходом 55% или химическим выходом 95% в пересчете на превращенный исходный материал (превращение 58%).

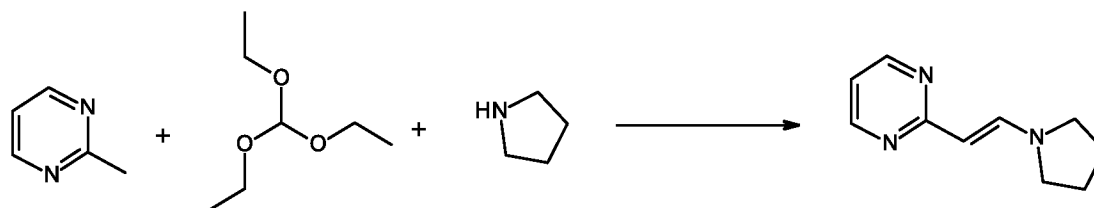
Данные ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 8,60 (dd, J=4,6 Гц, 1,7 Гц, 1H), 7,80 (d, J=13,5 Гц, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 5,10 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,28 (m, 4H), 1,88 (m, 4H).

Пример 29. Получение 3-[2-пирролидин-1-илвинил]пиридазина из 3-метилпиридазина, триметил-ортоформиата и пирролидина в присутствии 2,6-ди-*трем*-бутил-4-метилфенола в качестве катализатора



- Во флакон для микроволновой обработки объемом 10 мл загружали 3-метилпиридазин (0,97 г, 10 ммоль), пирролидин (0,85 г, 12 ммоль), триметил-ортоформат (1,61 г, 15 ммоль) и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол (45 мг, 0,20 ммоль, 2 мол. %). Смесь нагревали при перемешивании в микроволновом реакторе при 200°C в течение 9 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь взвешивали, отбирали ее образец и анализировали с помощью количественного ¹H ЯМР (в DMSO-d₆ с 1,3,5-триметоксибензолом в качестве стандарта), который указывал на образование указанного в заголовке соединения с химическим выходом 33% или количественным химическим выходом в пересчете на превращенный исходный материал (превращение 33%).
- Данные ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 8,60 (dd, J=4,6Гц, 1,7Гц, 1H), 7,80 (d, J=13,5Гц, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 5,10 (d, J=13,5Гц, 1H), 3,28 (m, 4H), 1,88 (m, 4H).

Пример 30. Получение 2-[2-пирролидин-1-илвинил]пиримидина из 2-метилпиримидина, триэтил-ортоформиата и пирролидина в присутствии 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола в качестве катализатора

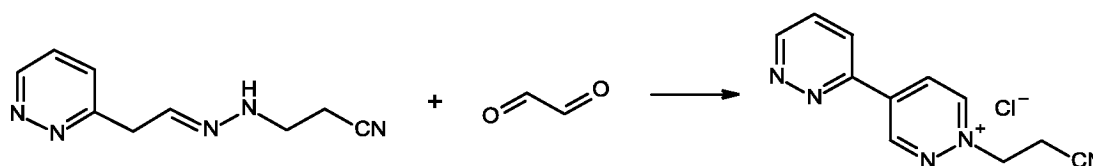


- Во флакон для микроволновой обработки объемом 10 мл загружали 2-метилпиримидин (0,94 г, 10 ммоль), пирролидин (0,85 г, 12 ммоль), триэтил-ортоформиат (2,25 г, 15 ммоль) и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол (45 мг, 0,20 ммоль, 2 моль %). Смесь нагревали при перемешивании в микроволновом реакторе при 220°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь взвешивали, отбирали ее образец и анализировали с помощью количественного ¹H ЯМР (в DMSO-d₆ с 1,3,5-триметоксибензолом в качестве стандарта), который указывал на образование

указанного в заголовке соединения с химическим выходом 39% или количественным химическим выходом в пересчете на превращенный исходный материал (превращение 39%).

Данные ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 8,34 (d, J=4,8Гц, 2H), 7,91 (d, J=13,1Гц, 1H), 6,75 (t, J=4,8Гц, 1H), 5,04 (d, J=13,1Гц, 1H), 3,28 (m, 4H), 1,88 (m, 4H).

Пример 31. Получение хлоридной соли 3-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаннитрила из 3-[2-(2-пиридазин-3-илэтилиден)гидразино]пропаннитрила и глиоксаля в присутствии ZrOCl₂*8H₂O



Смешивали глиоксаль (38,4 г, 0,265 моль, 2,0 экв., 40% вес/вес в H₂O) и хлористоводородную кислоту (18,1 г, 0,159, 1,2 экв. 32% вес/вес в H₂O) (раствор 1).

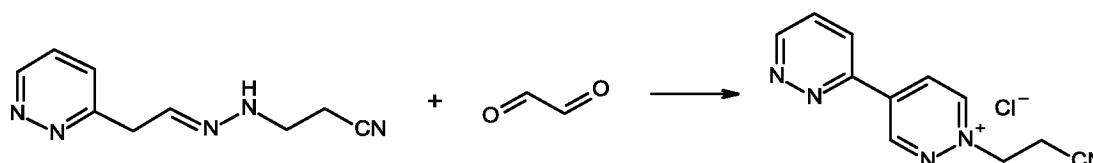
Смешивали 3-[2-(2-пиридазин-3-илэтилиден)гидразино]пропаннитрил (29,0 г, 0,132 моль, 86,2%) и метанол (17,0 г, 4,0 экв.) (раствор 2).

Раствор 1 (11,3 г, 20% от общего количества) и октагидрат оксихлорида циркония(IV) (4,35 г, 13 ммоль, 10 мол. %) загружали в колбу и полученный раствор охлаждали до 0°C. Добавляли метанол (4,24 г, 1 экв.) и смесь перемешивали при 0-5°C в течение 10 мин.

Раствор 1 и раствор 2 параллельно вносили дозами в течение 1 ч с сохранением температуры на уровне 0-5°C. После окончания добавления реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C, затем в течение 2 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (33 мл) и метанол отгоняли в вакууме (100 → 25 мбар) при 45°C (внешняя температура). Добавляли 3-метил-1-бутанол (67 мл) и смесь перемешивали при 45°C в течение 1 ч. Фазы разделяли и водную фазу снова перемешивали со свежим 3-метил-1-бутанолом (67 мл) при 45°C в течение 1 ч. Фазы разделяли и водную фазу концентрировали до сухого состояния с помощью ротационного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения в виде черно-коричневого аморфного (стекловидного) твердого вещества с выходом 79% (42,9 г, чистота = 60%, количественный ¹H ЯМР в D₂O с 1-метил-2-пиридоном в качестве стандарта).

Данные ЯМР: ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ ppm: 10,26 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 10,03 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 9,38 (dd, $J=5,1$ Гц, 1,5 Гц, 1H), 9,27 (dd, $J=6,3$ Гц, 2,6 Гц, 1H), 8,60 (dd, $J=8,7$ Гц, 1,5 Гц, 1H), 8,07 (dd, $J=8,7$ Гц, 5,1 Гц, 1H), 5,32 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,49 (t, $J=6,2$ Гц, 2H).

- 5 Пример 32. Получение хлоридной соли 3-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаннитрила из 3-[2-(2-пиридазин-3-илэтилиден)гидразино]пропаннитрила и глиоксаля в присутствии $\text{Sc}(\text{OTf})_3$

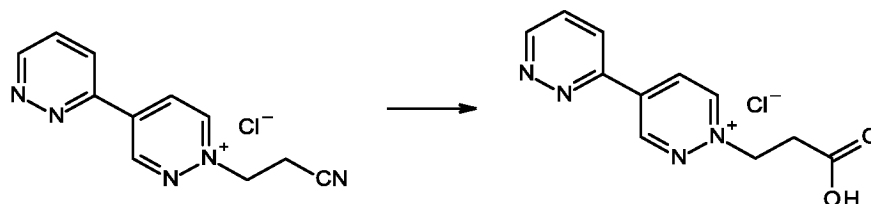


- 10 В 10-мл флакон загружали глиоксаль (1,26 г, 8,72 ммоль, 2,0 экв., 40% вес/вес в H_2O), хлористоводородную кислоту (139 мг, 1,22 ммоль, 1,2 экв. 32% вес/вес в H_2O) и трифторметансульфонат скандия(III) (254 мг, 0,52 ммоль, 0,5 экв.). Одной частью добавляли 3-[2-(2-пиридазин-3-илэтилиден)гидразино]пропаннитрил (247 мг, 1,04 ммоль, 80%) и полученную смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч. Реакционную смесь отбирали и анализировали с помощью количественного ^1H ЯМР (в 15 D_2O с диэтиловым эфиром диэтиленгликоля в качестве стандарта), который указывал, что указанное в заголовке соединение образовалось с химическим выходом 70%.

Данные ЯМР: ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ ppm: 10,26 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 9,98 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 9,41 (dd, $J=5,1$ Гц, 1,5 Гц, 1H), 9,25 (dd, $J=6,3$ Гц, 2,6 Гц, 1H), 8,60 (dd, $J=8,7$ Гц, 1,5 Гц, 1H), 8,07 (dd, $J=8,7$ Гц, 5,1 Гц, 1H), 5,28 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,47 (t, $J=6,2$ Гц, 2H).

20

- Пример 33. Получение хлоридной соли 3-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты из хлоридной соли 3-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаннитрила

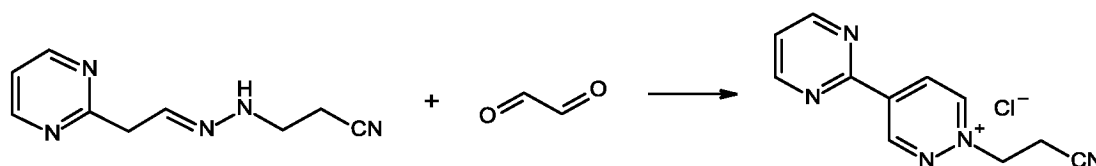


- 25 Хлоридную соль 3-(4-пиридазин-3-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаннитрила (17,9 г, 40,4 ммоль, 55,8%) перемешивали с хлористоводородной кислотой (46,0 г, 0,404 моль, 10 экв., 32% вес/вес в H_2O) при 80°C в течение 2,5 ч. Добавляли воду (31 г) и удаляли

летучие вещества (азеотропная смесь HCl/вода) с помощью ротационного выпаривания при 55°C. Для удаления избыточного HCl, а также воды, добавляли пропионовую кислоту (15,5 г) к остатку и полученную смесь выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта в виде черного аморфного (стекловидного) твердого вещества с выходом 96% (24,9 г, чистота = 41,4%, количественный ¹H ЯМР в D₂O с 1-метил-2-пиридоном в качестве стандарта).

Данные ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ ppm: 10,13 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,95 (d, J=6,3 Гц, 1H), 9,34 (dd, J=5,1 Гц, 1,5 Гц, 1H), 9,15 (dd, J=6,3 Гц, 2,6 Гц, 1H), 8,57 (dd, J=8,7 Гц, 1,5 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=8,7 Гц, 5,1 Гц, 1H), 5,18 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,29 (t, J=6,1 Гц, 2H).

Пример 34. Получение хлоридной соли 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаннитрила из 3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрила и глиоксаля в присутствии ZrOCl₂·8H₂O



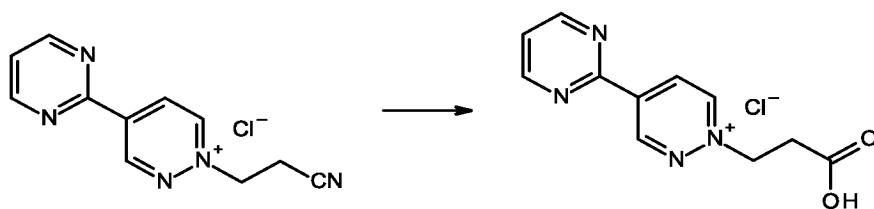
В 10-мл флакон загружали глиоксаль (0,579 г, 3,99 ммоль, 2,0 экв., 40% вес/вес в H₂O), хлористоводородную кислоту (0,274 г, 2,40 ммоль, 1,2 экв. 32% вес/вес в H₂O), октагидрат оксихлорида циркония(IV) (66 мг, 0,20 ммоль, 10 мол. %) и метанол (1,6 мл). Одной частью добавляли 3-[2-(2-пиримидин-2-илэтилиден)гидразино]пропаннитрил (0,50 г, 1,98 ммоль, 69,5%) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 0-5°C, затем в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь отбирали и анализировали с помощью количественного ¹H ЯМР (в D₂O с диэтиловым эфиром диэтиленгликоля в качестве стандарта), который указывал, что указанное в заголовке соединение образовалось с химическим выходом 85%.

Добавляли 3-метил-1-бутанол (2 мл) и смесь перемешивали при 45°C в течение 30 мин.

В это время наблюдали осаждение указанного в заголовке соединения. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали. Коричневое твердое вещество (0,50 г) анализировали с помощью количественного ¹H ЯМР (в D₂O с диэтиловым эфиром диэтиленгликоля в качестве стандарта), который указывал наличие следующей композиции: 46% хлоридной соли 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаннитрила, 25% 3-метил-1-бутанола и воды.

Данные ЯМР: ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ ppm: 10,36 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 10,01 (d, $J=6,2$ Гц, 1H), 9,37 (dd, $J=6,2$ Гц, 2,1 Гц, 1H), 9,12 (d, $J=5,0$ Гц, 2H), 7,77 (t, $J=5,0$ Гц, 1H), 5,31 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,50 (t, $J=6,3$ Гц, 2H).

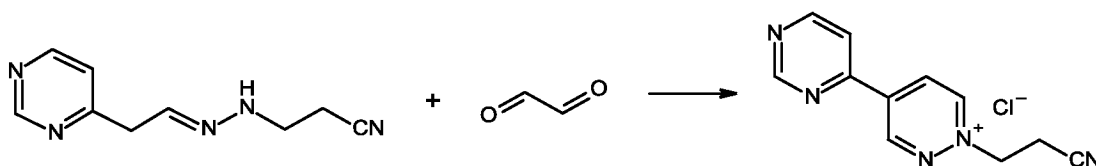
- 5 Пример 35. Получение хлоридной соли 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты из хлоридной соли 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаннитрила



- 10 Хлоридную соль 3-(4-пиримидин-2-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаннитрила (1,66 г, 4,19 ммоль, 62,5%) перемешивали с хлористоводородной кислотой (4,67 г, 25,6 ммоль, 6 экв., 20% вес/вес в H_2O) при 110°C в течение 9 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали до сухого состояния с помощью ротационного выпаривания с получением неочищенного продукта в виде коричнево-черного твердого вещества с выходом 70% (1,78 г, чистота = 43,7%, количественный
- 15 ^1H ЯМР в D_2O с диэтиловым эфиром диэтиленгликоля в качестве стандарта).

Данные ЯМР: ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ ppm: 10,14 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,84 (d, $J=6,2$ Гц, 1H), 9,17 (dd, $J=6,2$ Гц, 2,1 Гц, 1H), 8,98 (d, $J=5,0$ Гц, 2H), 7,63 (t, $J=5,0$ Гц, 1H), 5,10 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,23 (t, $J=6,1$ Гц, 2H).

- 20 Пример 36. Получение хлоридной соли 3-(4-пиримидин-4-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаннитрила из 3-[2-(2-пиримидин-4-илэтилиден)гидразино]пропаннитрила



- Октагидрат оксихлорида циркония(IV) (0,317 г, 0,966 ммоль, 10 мол. %) добавляли в колбу, затем вносили глиоксаль (2,8 г, 19,3 ммоль, 2,0 экв., 40% вес/вес в H_2O) и
- 25 хлористоводородную кислоту (1,36 г, 13 ммоль, 1,35 экв. 35% вес/вес в H_2O) (раствор 1).

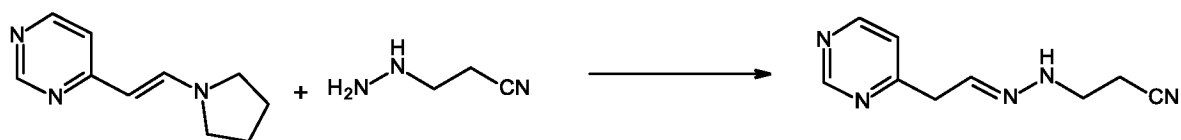
Смешивали 3-[2-(2-пиримидин-4-илэтилиден)гидразино]пропаннитрил (3,0 г, 9,66 ммоль, 60,9%) и метанол (4,7 г, 15,5 экв.) (раствор 2).

Раствор 1 охлаждали до 0°C. Метанол (1,56 г, 5 экв.) дозами вносили в раствор 1 в течение 30 мин, а затем смесь перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин.

- 5 Раствор 2 дозами вносили в раствор 1 в течение периода, составлявшего 2 ч, с сохранением температуры на уровне 0-5°C. После окончания добавления реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Добавляли ацетонитрил (45 мл) и наблюдали суспензию. Смесь фильтровали и твердое вещество дважды промывали ацетонитрилом (2 x 50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с
10 получением коричневого твердого вещества. Твердое вещество растворяли путем добавления воды (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 x 100 мл). Водную фазу концентрировали до сухого состояния с помощью ротационного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения в виде черно-коричневого твердого вещества с выходом 69% (2,61 г, чистота = 63,1%, количественный ¹H ЯМР в DMSO-d₆ с двумя каплями D₂O с малеиновой кислотой в качестве стандарта).

Данные ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 10,29 (d, J=2,06 Гц, 1 H), 10,14 (d, J=6,19 Гц, 1 H), 9,51 (s, 1 H), 9,37 (dd, J=6,19, 2,38 Гц, 1 H), 9,19 (br d, J=5,08 Гц, 1 H), 8,54 (d, J=4,44 Гц, 1 H), 5,21 (t, J=6,34 Гц, 2 H), 3,41 (t, J=6,34 Гц, 2 H).

20 Пример 37. Получение 3-[2-(2-пиримидин-4-илэтилиден)гидразино]пропаннитрила из 4-[2-пирролидин-1-илвинил]пиримидина

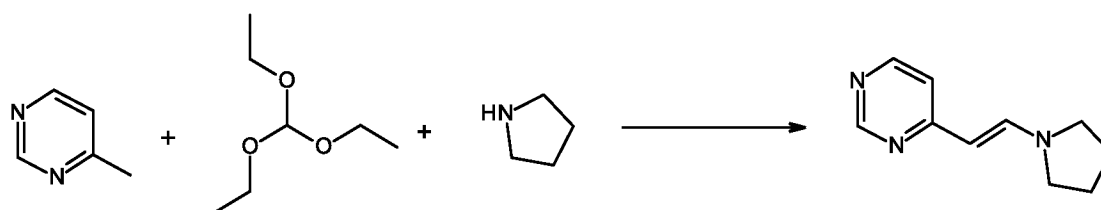


- 4-[2-Пирролидин-1-илвинил]пиримидин (5,0 г, 27,1 ммоль, 1,00 экв., чистота: 95%) добавляли в раствор 3-гидразинопропаннитрила (3,65 г, 42,8 ммоль, 1,58 экв.) в этаноле
25 (50 мл), охлажденный при 0-5°C. Далее трифторуксусную кислоту (3,12 г, 27,1 ммоль, 1,0 экв., 2,11 мл) по каплям добавляли в приведенную выше реакционную смесь с поддержанием температуры ниже 10°C. Через два часа смесь концентрировали *in vacuo* и очищали на нейтральном оксиде алюминия (0-4% MeOH в метил-трет-бутиловом эфире) с получением желтой камеди в виде смеси E/Z (неопределенной) с выходом 47%
30 (4,0 г, чистота = 60,9%, количественный ¹H ЯМР в DMSO-d₆ с 1,3,5-триметоксибензолом в качестве стандарта).

Данные ЯМР(смесь Е/З-изомеров): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 9,16 - 9,06 (m, 0,75 H), 8,74 - 8,68 (m, 1 H), 7,51 - 7,40 (m, 1 H), 7,20 (t, $J=5,55$ Гц, 0,75 H), 6,89 (t, $J=4,84$ Гц, 1 H), 6,80 (br s, 0,25 H), 6,60 (td, $J=5,04$, 1,35 Гц, 0,25 H), 3,67 - 3,59 (m, 2 H), 3,35 - 3,25 (m, 0,5 H), 3,25 - 3,15 (m, 1,5 H), 2,74 - 2,61 (m, 2 H).

5

Пример 38. Получение 4-[2-пирролидин-1-илвинил]пиримидина из 4-метилпиримидина



10

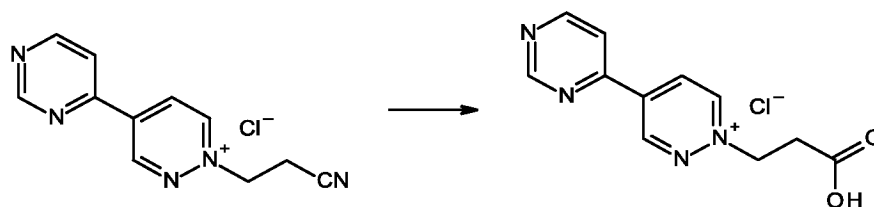
В 100-мл автоклав загружали 4-метилпиримидин (5 г, 52 ммоль), пирролидин (1,9 г, 26 ммоль, 0,5 экв.), триэтилортоформиат (6,3 г, 42 ммоль, 0,8 экв.) и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол (230 мг, 1 ммоль, 2 мол. %). Смесь нагревали при 155°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали на силикагеле (20-35% этилацетата в циклогексане) с получением светло-желтого твердого вещества с выходом 44% (3,0 г, чистота = 68% на основе количественного ^1H ЯМР в DMSO- d_6 с 1,3,5-триметоксибензолом в качестве стандарта).

15

Данные ЯМР: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,58 (s, 1 H), 8,16 (d, $J=5,62$ Гц, 1 H), 8,00 (d, $J=12,96$ Гц, 1 H), 6,94 - 6,82 (m, 1 H), 4,95 (d, $J=12,96$ Гц, 1 H), 3,47 - 3,16 (m, 4 H), 1,87 (m, 4 H).

20

Пример 39. Получение хлоридной соли 3-(4-пиримидин-4-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропановой кислоты из хлоридной соли 3-(4-пиримидин-4-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаннитрила



25

Хлоридную соль 3-(4-пиримидин-4-илпиридазин-1-ий-1-ил)пропаннитрила (1,58 г, 4,03 ммоль, 63,1%) перемешивали с хлороводородной кислотой (6,29 г, 60,4 ммоль, 15 экв., 35% вес/вес в H_2O) при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с получением неочищенного продукта с выходом 88% (6,79 г,

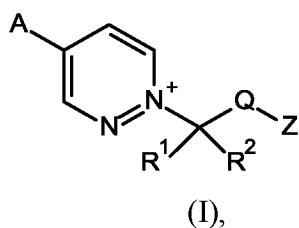
чистота = 14,1%, количественный ^1H ЯМР в D_2O с малеиновой кислотой в качестве стандарта).

Данные ЯМР: ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ ppm: 9,92 (d, $J=2,06$ Гц, 1 H), 9,75 (d, $J=6,19$ Гц, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 8,99 (dd, $J=6,27$, 2,46 Гц, 1 H), 8,96 (d, $J=5,55$ Гц, 1 H), 8,30 (dd, $J=5,71$, 1,27 Гц, 1 H), 4,95 (t, $J=6,03$ Гц, 2 H), 3,03 - 3,11 (m, 2 H).

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (I) или его агрономически приемлемой соли или цвиттер-ионных форм,

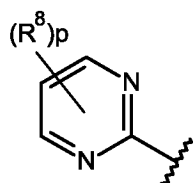
5



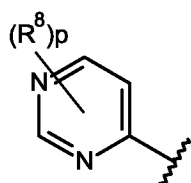
где

10

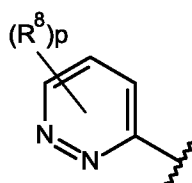
A представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул A-I – A-VII, приведенных ниже,



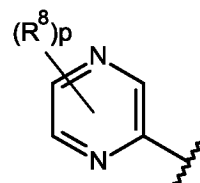
A-I



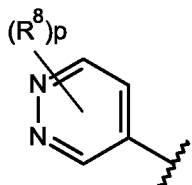
A-II



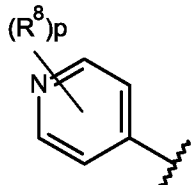
A-III



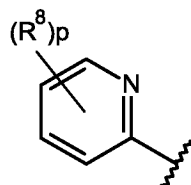
A-IV



A-V



A-VI



A-VII

- 15 где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I), p равняется 0, 1 или 2; и

R^1 представляет собой водород или метил;

- 20 R^2 представляет собой водород или метил;

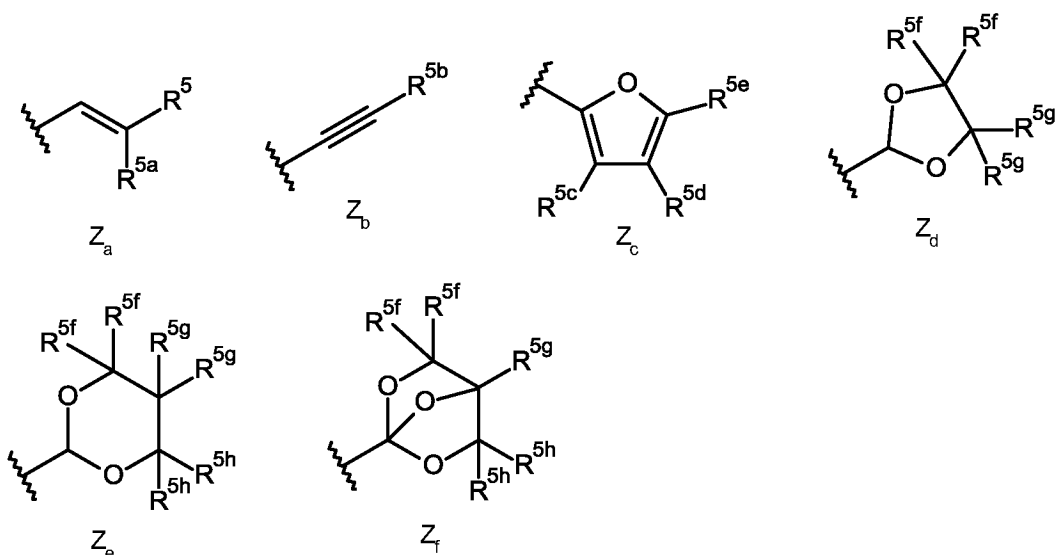
Q представляет собой $(CR^{1a}R^{2b})_m$;

m равняется 0, 1 или 2;

каждый из R^{1a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, $-\text{OH}$ и $-\text{NH}_2$;

Z выбран из группы, состоящей из $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^3$, $-\text{CH}(\text{OR}^4)(\text{OR}^{4a})$, $-\text{C}(\text{OR}^4)(\text{OR}^{4a})(\text{OR}^{4b})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{10}$; или

Z выбран из группы, состоящей из группы формул Z_a , Z_b , Z_c , Z_d , Z_e и Z_f , приведенных ниже,



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

R^3 представляет собой водород или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$;

каждый из R^4 , R^{4a} и R^{4b} независимо выбран из C_1 - C_6 алкила;

каждый из R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} и R^{5h} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила;

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

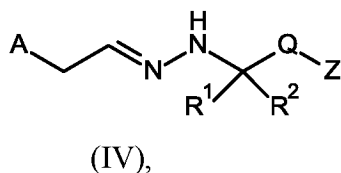
5 R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, фенила и бензила; и

R^{10a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, фенила и бензила;

при этом указанный способ предусматривает

10

осуществление реакции соединения формулы (IV):



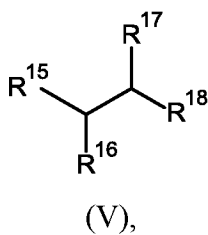
15

где A, Q, Z, R^1 и R^2 определены выше;

с соединением формулы (V) или

его солью или N-оксидом;

20



где

каждый из R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{18} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OR^{15a}$, $-NR^{16a}R^{17a}$ и $-S(O)_2OR^{10}$; и/или

25

R^{15} и R^{16} вместе представляют собой $=O$ или $=NR^{16a}$, и/или R^{17} и R^{18} вместе представляют собой $=O$ или $=NR^{16a}$; или

R^{15} и R^{16} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, который содержит 1 или 2 гетероатома, по отдельности выбранные из азота и кислорода; или

R^{15} и R^{17} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, который содержит 1 или 2 гетероатома, по отдельности выбранные из азота и кислорода; и

каждый R^{15a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R^{16a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R^{17a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила;

с получением соединения формулы (I).

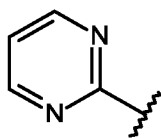
2. Способ по п. 1, где R^1 и R^2 представляют собой водород.

3. Способ по любому из п. 1 или п. 2, где R^{1a} и R^{2b} представляют собой водород.

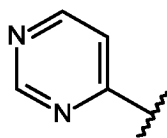
4. Способ по любому из пп. 1-3, где m равняется 1.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где p равняется 0.

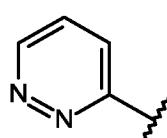
6. Способ по любому из пп. 1-5, где A выбран из группы, состоящей из формул A-Ia – A-IIIa, приведенных ниже,



A-Ia



A-IIa



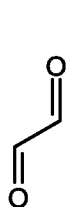
A-IIIa

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

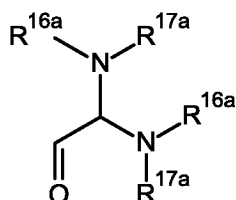
7. Способ по любому из пп. 1-6, где Z выбран из группы, состоящей из $-CN$, $-CH_2OH$, $-C(O)OR^{10}$, $-S(O)_2OR^{10}$ и $-CH=CH_2$.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где Z представляет собой $-\text{CN}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$.

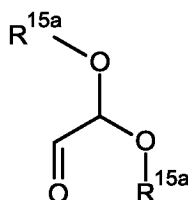
9. Способ по любому из пп. 1-8, где соединение формулы (V) представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения формул (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg), (Vh), (Vj), (Vk) и (Vm),



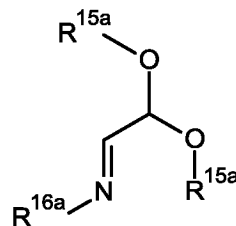
(Va)



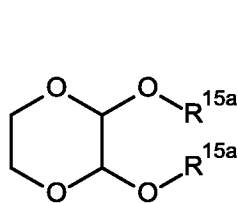
(Vb)



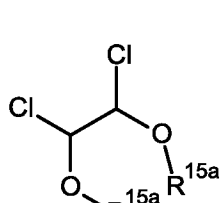
(Vc)



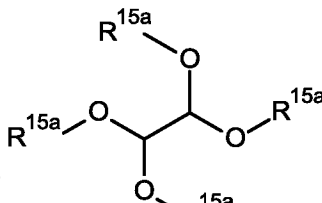
(Vd)



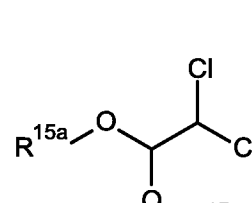
(Ve)



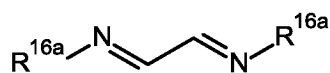
(Vf)



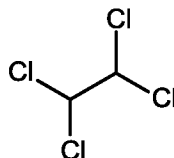
(Vg)



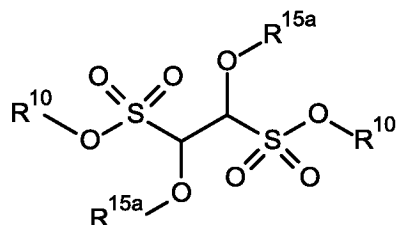
(Vh)



(Vj)



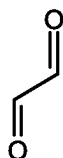
(Vk)



(Vm)

где каждый из R^{10} , R^{15a} , R^{16a} и R^{17a} определен в п. 1.

10. Способ по любому из пп. 1-8, где соединение формулы (V) представляет собой соединение формулы (Va),



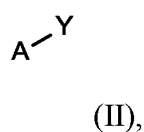
(Va)

11. Способ по любому из пп. 1-10, где способ осуществляют в подходящей реакционной среде при pH от -0,5 до 6.

5 12. Способ по любому из пп. 1-11, где способ осуществляют в присутствии циркониевой или скандиевой соли.

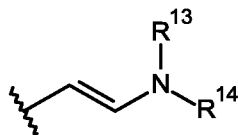
13. Способ по любому из пп. 1-12, где соединение формулы (IV) получают путем осуществления реакции соединения формулы (II):

10

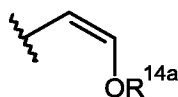


где A определен в п. 1, п. 5 или п. 6;

15 Y выбран из группы, состоящей из группы формул Y-I, Y-II и Y-III, приведенных ниже,



Y-I



Y-II



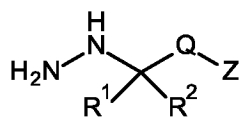
Y-III

R^{13} и R^{14} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила и фенила; или

20 R^{13} и R^{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота, кислорода и серы; и R^{14a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и $-C(O)R^{14b}$;

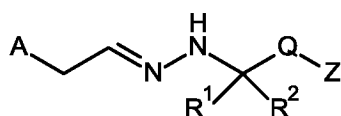
25 R^{14b} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила;

с соединением формулы (III):



(III),

- 5 где R^1 , R^2 , Q и Z определены в п. 1, п. 2, п. 3, п. 4, п. 7 или п. 8, с получением соединения формулы (IV):

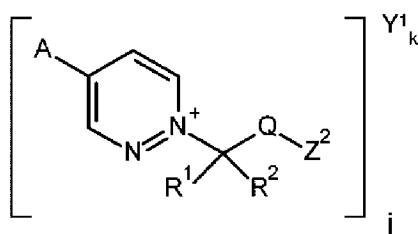


(IV),

10

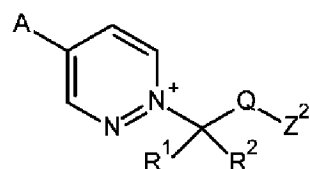
где A, Q, Z, R^1 и R^2 определены в любом из пунктов пп. 1-8.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где соединение формулы (I) дополнительно подвергают гидролизу, окислению и/или солевому обмену с получением агрономически приемлемой соли формулы (Ia) или цвиттер-иона формулы (Ib),
- 15



(Ia)

или



(Ib)

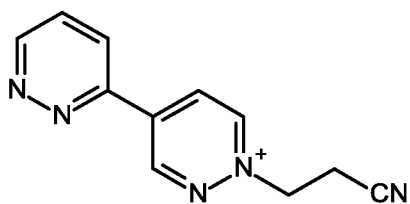
где Y^1 представляет собой агрономически приемлемый анион, и j и k представляют собой целые числа, которые могут быть выбраны из 1, 2 или 3, и A, R^1 , R^2 и Q определены в любом из пп. 1-6, и Z^2 представляет собой $-C(O)OH$ или $-S(O)_2OH$.

20

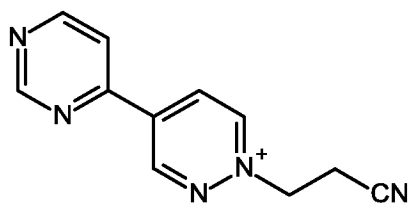
15. Способ по п. 14, где Y^1 представляет собой хлорид или бромид, и j и k равняются 1.

25

16. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения формулы (Ic) и соединения формулы (Id) или их агрономически приемлемой соли,

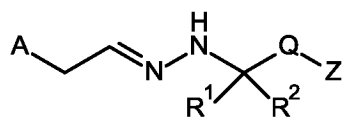


(Ic)



(Id)

17. Соединение формулы (IV),



(IV),

где A, Q, Z, R¹ и R² определены в любом из пунктов пп. 1-8.

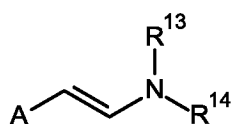
18. Применение соединения формулы (II) для получения соединения формулы (I),



(II),

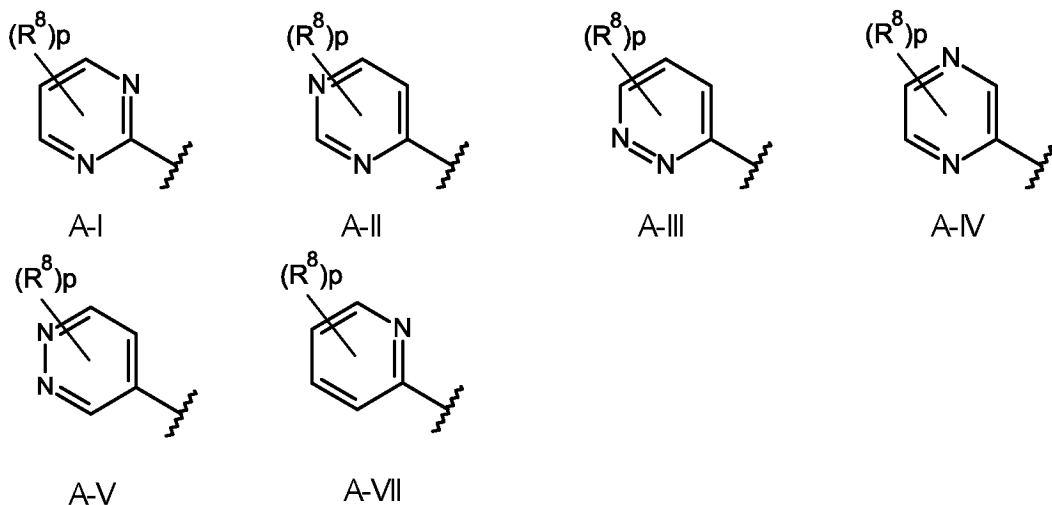
где A и Y определены в п. 1, п. 5, п. 6 или п. 13 выше.

19. Соединение формулы (II-a):

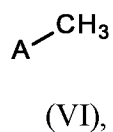


(II-a),

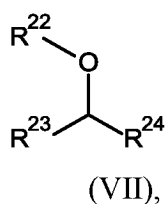
где А представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из формул А-I, А-II, А-III, А-IV, А-V и А-VII, приведенных ниже,



- 5 где ломаная линия обозначает точку присоединения к остальной части соединения формулы (I), р и R⁸ определены в любом из п. 1, п. 5 или п. 6; R¹³ и R¹⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из C₂-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила и фенила; или R¹³ и R¹⁴ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-
10 членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота, кислорода и серы.
20. Применение соединения формулы (II) по п. 18 или соединения формулы (II-a) по п. 19, где R¹³ и R¹⁴ вместе с атомом азота, к которому они присоединены,
15 образуют морфолинильную, пиперидинильную или пирролидинильную группу.
21. Способ по любому из пп. 13-15, где соединение формулы (II), где Y представляет собой Y-I, получают путем
20 осуществления реакции соединения формулы (VI):

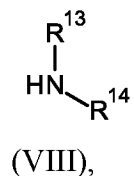


где A определен в любом из п. 1, п. 5 или п. 6, с соединением формулы (VII):



- 5 где R^{22} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;
 R^{23} и R^{24} независимо выбраны из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси и $-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$;
 R^{25} и R^{26} независимо выбраны из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила; или
 R^{25} и R^{26} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-
 10 членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один
 дополнительный гетероатом, отдельно выбранный из азота, кислорода и серы;

и соединением формулы (VIII):



15 где R^{13} и R^{14} определены в п. 13, п. 19 или п. 20;

с получением соединения формулы (II):

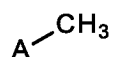


(II),

20 где A, R^{13} и R^{14} определены в п. 1, п. 5, п. 6, п. 13, п. 19 или п. 20, и Y определен
 выше.

22. Способ по п. 21, где соединение формулы (VII) представляет собой
 25 триметилортоформиат или триэтилортоформиат.

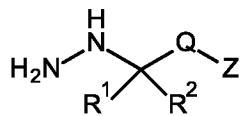
23. Применение соединения формулы (VI) для получения соединения формулы (I),



(VI),

где A определен в п. 1, п. 5 или п. 6.

24. Применение соединения формулы (III) для получения соединения формулы (I),



(III),

где R^1 , R^2 , Q и Z определены в

любом из п. 1, п. 2, п. 3, п. 4, п. 7 или п. 8.