



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129436** (13) **C2**

(51) МПК (2025.01)

C07D 519/00**C07D 498/04** (2006.01)**A01N 43/00****A01P 3/00**

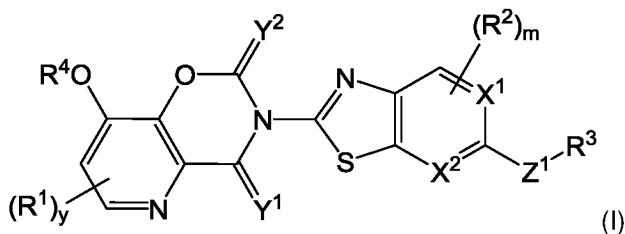
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2022 02707	(72) Винахідник(и): Джексон Вікторія Елізабет (BE), Джордан Лінда (BE), Бургін Райан Ніл (BE)
(22) Дата подання заявки: 27.01.2021	(73) Володілець (володільці): ГЛОБАХЕМ НВ, Brustem Industriepark, Lichtenberglaan 2019, 3800 Sint-Truiden, Belgium (BE)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 24.04.2025	(74) Представник: Шляховецький Ілля Олександрович, реєстр. №190
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2001181.3	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2019/141980 A1, 25.07.2019 WO 2021/013910 A1, 28.01.2021
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 28.01.2020	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: GB	
(41) Публікація відомостей про заявку: 21.09.2022, Бюл.№ 38	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 23.04.2025, Бюл.№ 17	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2021/051814, 27.01.2021	

(54) ПОХІДНІ ПІРИДО[2,3-Е]ОКСАЗИНУ ЯК АГРОХІМІЧНІ ПРЕПАРАТИ**(57) Реферат:**

Винахід стосується похідних піколінової кислоти, які є застосовними у лікуванні грибних захворювань, зокрема грибних захворювань сільськогосподарських культурних рослин.

**UA 129436 C2**

Даний винахід стосується похідних піколінової кислоти, які є застосовними в лікуванні грибного захворювання.

З огляду на повсюдне збільшення потреби у їжі існує потреба на міжнародному рівні у нових методах обробки для зниження втрат урожаю продовольчих культур, спричинених захворюваннями, комахами і бур'янами. У світі більше 40 % урожаїв сільськогосподарських культур втрачається перед збиранням і 10 % після збирання. Фактично втрати зросли з середини 1990-х років.

Новою загрозою, яка вносить свій внесок у цю ситуацію, є поява організмів, що мають стійкість до хімічних препаратів, наприклад, стійких до гліфосату бур'янів у США і стійких до стробілуринів штамів видів грибів з роду *Septoria*.

Останні дослідження також свідчать про те, що географічне розповсюдження багатьох шкідників і захворювань сільськогосподарських культур поширюється, імовірно, у результаті глобального потепління.

Метою певних варіантів здійснення даного винаходу є забезпечення пестицидів (наприклад, фунгіцидів), які або характеризуються невибірковою активністю, тобто активністю широкого спектра дії, або які є специфічно активними стосовно вибраних організмів-мішеней.

Метою певних варіантів здійснення даного винаходу є забезпечення сполук, які після застосування є менш стійкими у навколишньому середовищі, ніж сполуки, відомі з рівня техніки. Як альтернатива або доповнення, сполуки за даним винаходом можуть меншою мірою піддаватися біоаккумуляції після потрапляння у харчовий ланцюг, ніж сполуки, відомі з рівня техніки.

Іншою метою певних варіантів здійснення даного винаходу є забезпечення сполук, які є менш шкідливими для людей, ніж сполуки, відомі з рівня техніки. Як альтернатива або доповнення, сполуки за даним винаходом можуть бути менш шкідливими, ніж сполуки, відомі з рівня техніки, щодо однієї або більше з наступних груп: амфібій, риб, ссавців (включаючи одомашнених тварин, таких як собаки, коти, корови, вівці, свині, кози тощо), рептилій, птахів і корисних безхребетних (наприклад, бджіл та інших комах або черв'яків), корисних нематод, корисних грибів і азотфіксуючих бактерій.

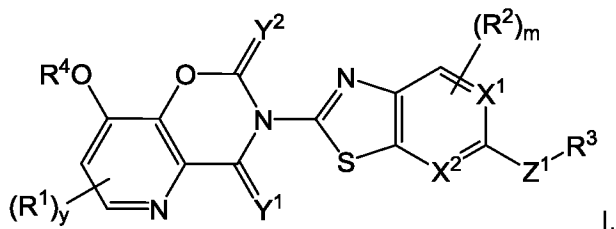
Сполуки за даним винаходом можуть бути такими ж активними, як сполуки, відомі з рівня техніки, або більш активними за них. Вони можуть характеризуватися активністю щодо організмів, у яких виробилась стійкість до сполук, відомих з рівня техніки. Однак даний винахід може також стосуватися сполук, які характеризуються нижчим або подібним рівнем активності порівняно з таким у сполук, відомих з рівня техніки. Такі сполуки з нижчою активністю усе ще є ефективними як фунгіциди, але можуть мати інші переваги порівняно з наявними сполуками, наприклад, такі як знижений негативний вплив на навколишнє середовище.

Сполуки за даним винаходом можуть бути більш вибілковими, ніж сполуки, відомі з рівня техніки, тобто вони можуть характеризуватися кращою, подібною або навіть трохи нижчою активністю, ніж сполуки, відомі з рівня техніки, щодо видів-мішеней, однак характеризуються значно нижчою активністю щодо видів, які не є мішенями (наприклад, сільськогосподарських культур, захист яких здійснюється).

Певні варіанти здійснення даного винаходу передбачають сполуки, які забезпечують досягнення однієї або більше з перелічених вище цілей. Сполуки можуть бути активними самі по собі або можуть метаболізуватися або вступати в реакцію у водному середовищі з одержанням активної сполуки.

Суть винаходу

У першому аспекті даного винаходу передбачена сполука формули I або її агрономічно прийнятні сіль або N-оксид:



I,

при цьому кожний із X^1 та X^2 незалежно вибраний із атома вуглецю і атома азоту;

Y^1 незалежно вибраний із O і S;

$=Y^2$ незалежно вибраний із =O і =S;

Z^1 незалежно є відсутнім або вибраний із C(O)O, OC(O), O, S, S(O), S(O)₂, C(O)NR⁵, NR⁵C(O), S(O)₂NR⁵, NR⁵S(O)₂, S(O)NR⁵, NR⁵S(O), CR⁶R⁷, C(O), C(S), C=NOR⁸, C₁-C₃алкілену і NR⁵;

кожний із R^1 і R^{12} незалежно у кожному випадку вибраний із C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, галогену, нітро, OR^9 , SR^{10} , $OS(O)_2R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)(NR^{10})R^{10}$, $S(O)R^{10}$, ціано, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу та $NR^{10}R^{11}$;

5 R^2 незалежно у кожному випадку вибраний із C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, галогену, нітро, OR^9 , SR^{10} , $OS(O)_2R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)(NR^{10})R^{10}$, $S(O)R^{10}$, ціано, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу, $NR^{10}R^{11}$ і фенілу, необов'язково заміщеного 1–5 групами R^{12} ;

10 R^3 незалежно у кожному випадку вибраний із C_3 - C_8 алкілу та C_0 - C_3 алкілен- R^{3a} ; де R^{3a} незалежно у кожному випадку вибраний із фенілу, 5- або 6-членного гетероарилу, 5-, 6-, 7- або 8-членного гетероциклоалкілу та C_3 - C_8 циклоалкілу; при цьому вказана гетероциклоалкільна або циклоалкільна група є моноциклічною або біциклічною; при цьому вказана гетероарильна або фенільна група є необов'язково заміщеною 1–5 групами R^{12} , або вказана гетероциклоалкільна або циклоалкільна група є необов'язково заміщеною 1–4 групами R^{13} ; при цьому вказана гетероциклоалкільна або циклоалкільна група є необов'язково конденсованою з фенілом або 5- або 6-членним гетероарилом, при цьому вказана гетероарильна або фенільна група є

15 необов'язково заміщеною 1–4 групами R^{12} ;

R^4 незалежно у кожному випадку вибраний із C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу та C_1 - C_6 галогеналкілу;

20 кожний із R^5 і R^{10} незалежно у кожному випадку вибраний із H, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкілу та бензилу;

або де дві групи R^{10} приєднані до того самого атома азоту, при цьому вказані групи R^{10} разом зі вказаним атомом азоту утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклоалкільне кільце;

R^6 незалежно у кожному випадку вибраний із H, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкілу, фенілу та 5- або 6-членного гетероарилу;

25 R^7 незалежно у кожному випадку вибраний із H, галогену та OR^8 ;

кожний R^8 незалежно у кожному випадку вибраний із H, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкілу та C_1 - C_3 алкілен- R^{8a} ; де R^{8a} незалежно у кожному випадку вибраний із фенілу та 5- або 6-членного гетероарилу;

30 R^9 незалежно у кожному випадку вибраний із H, C_1 - C_6 алкілу, C_0 - C_3 алкілен- C_3 - C_6 циклоалкілу, $C(O)$ - C_1 - C_6 алкілу та C_1 - C_6 галогеналкілу;

R^{11} незалежно у кожному випадку вибраний із H, C_1 - C_6 алкілу, $C(O)$ - C_1 - C_6 алкілу та $S(O)_2$ - C_1 - C_6 алкілу;

або де група R^{10} і група R^{11} приєднані до того самого атома азоту, при цьому вказані групи R^{10} і R^{11} разом зі вказаним атомом азоту утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклоалкільне кільце;

35 R^{13} незалежно у кожному випадку вибраний із $=O$, $=S$, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, галогену, нітро, OR^9 , SR^{10} , $OS(O)_2R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)(NR^{10})R^{10}$, $S(O)R^{10}$, ціано, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу та $NR^{10}R^{11}$;

у незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2;

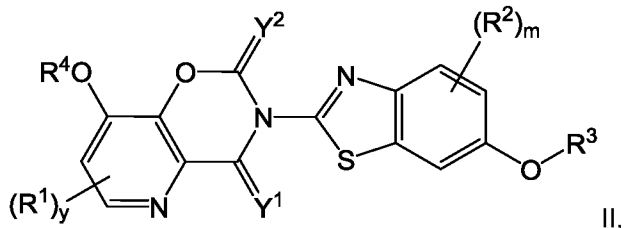
40 m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; і

де будь-які вказані вище алкіл, алкілен, алкеніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл (у тому числі де дві групи R^{10} або група R^{10} і група R^{11} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкільне кільце), алкініл, $C(O)$ алкіл, $S(O)_2$ алкіл і бензил є необов'язково заміщеними, якщо це можливо з погляду хімії, 1–4 замісниками, кожний з яких незалежно

45 вибраний у кожному випадку з групи, що складається з $=O$; $=NR^a$, $=NOR^a$, C_1 - C_4 алкілу, галогену, нітро, ціано, C_1 - C_4 галогеналкілу, C_2 - C_4 алкенілу, C_2 - C_4 алкінілу, NR^aR^b , $S(O)_2R^a$, $S(O)R^a$, $S(O)(NR^a)R^a$, $S(O)_2NR^aR^a$, CO_2R^a , $C(O)R^a$, $CONR^aR^a$, OR^a і SR^a ;

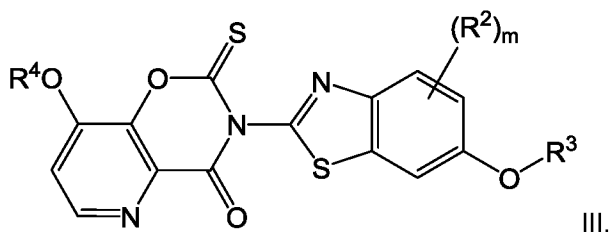
де R^a незалежно вибраний із H і C_1 - C_4 алкілу; і R^b незалежно являє собою H, C_1 - C_4 алкіл, $C(O)$ - C_1 - C_4 алкіл, $S(O)_2$ - C_1 - C_4 алкіл.

50 У певних варіантах здійснення сполука формули I являє собою сполуку формули II:



де Y^1 , Y^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m і y у описані вище для формули I.

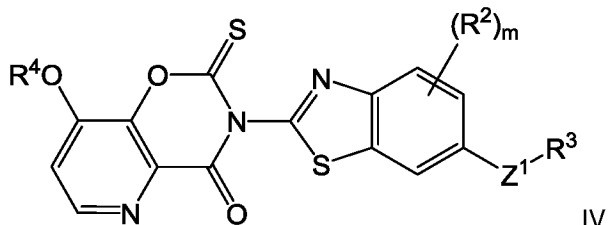
У певних варіантах здійснення сполука формули I являє собою сполуку формули III:



III,

де R^2 , R^3 , R^4 і m описані вище для формули I.

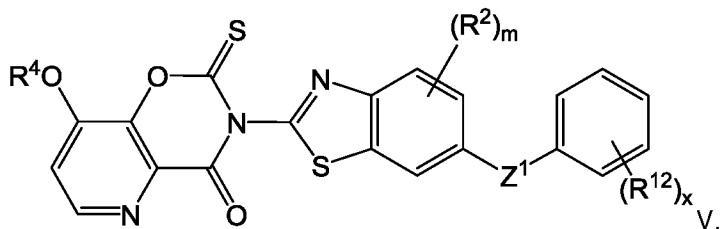
У певних варіантах здійснення сполука формули I являє собою сполуку формули IV:



IV,

5 де Z^1 , R^2 , R^3 , R^4 і m описані вище для формули I.

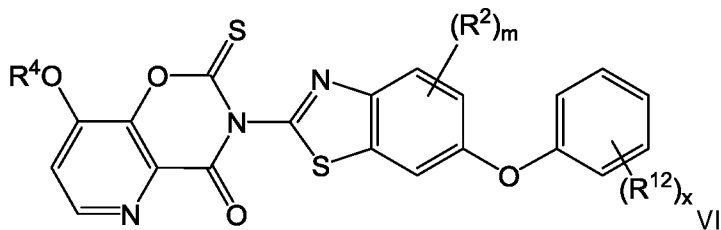
У певних варіантах здійснення сполука формули I являє собою сполуку формули V:



V,

де Z^1 , R^2 , R^4 , R^{12} і m описані вище для формули I; і X являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3, 4 і 5.

10 У певних варіантах здійснення сполука формули I являє собою сполуку формули VI:



VI,

де R^2 , R^4 , R^{12} і m описані вище для формули I; і X являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3, 4 і 5.

Наступні варіанти здійснення поширюються на сполуки будь-якої з формул (I)–(VI). Ці варіанти здійснення є незалежними і взаємозамінними. Будь-який варіант здійснення може бути об'єднаний з будь-яким іншим варіантом здійснення, де це допустимо з погляду хімії. Іншими словами, будь-які ознаки, описані у наступних варіантах здійснення, можуть бути (де це допустимо з погляду хімії) об'єднані з ознаками, описаними в одному або більше варіантах здійснення. Зокрема, у випадку, коли у даному описі сполука представлена як приклад або ілюстрація, будь-які два або більше перелічені нижче варіанти здійснення, виражені на будь-якому рівні узагальнення, які охоплюють таку сполуку, можуть бути об'єднані для забезпечення додаткового варіанта здійснення, який складає частину даного опису.

 R^1 може бути незалежно у кожному випадку вибраний із C_1 – C_4 алкілу, галогену та OR^9 . R^4 може бути незалежно вибраний із C_1 – C_4 алкілу, C_3 – C_6 циклоалкілу та C_1 – C_6 галогеналкілу.25 R^4 може бути незалежно вибраний із C_1 – C_6 алкілу та C_3 – C_6 циклоалкілу. R^4 може являти собою метил або етил. R^4 може являти собою метил.

у може дорівнювати 0.

 Y^1 може являти собою S. Y^1 може являти собою O. $=Y^2$ може являти собою S. $=Y^2$ може являти собою O.30 Кожний із X^1 та X^2 може являти собою атом вуглецю. Щонайменше один із X^1 та X^2 може являти собою атом азоту. Один із X^1 та X^2 може являти собою атом азоту. X^2 може являти собою атом азоту. X^2 може являти собою атом азоту, і X^1 може являти собою атом вуглецю. X^1 може являти собою атом вуглецю, і X^2 незалежно вибраний із атома вуглецю і атома азоту. m може дорівнювати 0. m може дорівнювати 1.

Кожний із R^1 , R^2 і R^{12} може бути незалежно у кожному випадку вибраний із C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, галогену, нітро, OR^9 , SR^{10} , $OS(O)_2R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)(NR^{10})R^{10}$, $S(O)R^{10}$, ціано, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу та $NR^{10}R^{11}$. R^2 може бути незалежно у кожному випадку вибраний із C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, галогену, нітро, OR^9 , SR^{10} , $OS(O)_2R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{10}$, $C(O)R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)(NR^{10})R^{10}$, $S(O)R^{10}$, ціано, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу та $NR^{10}R^{11}$.

R^2 може бути незалежно у кожному випадку вибраний із ціано, нітро, C_1 - C_4 алкілу, галогену, $O-R^9$ та фенілу, необов'язково заміщеного 1–5 групами R^{12} . R^2 може бути незалежно у кожному випадку вибраний із ціано, нітро, C_1 - C_4 алкілу, галогену та $O-R^9$.

R^2 незалежно у кожному випадку може являти собою феніл, необов'язково заміщений 1–5 групами R^{12} .

R^2 може являти собою феніл, заміщений одним R^{12} . R^2 може являти собою феніл, заміщений R^{12} , де R^{12} являє собою галоген.

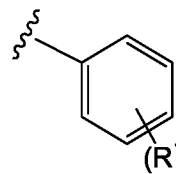
R^2 може являти собою феніл, заміщений одним R^{12} . R^2 може являти собою феніл, заміщений R^{12} , де R^{12} являє собою галоген.

Z^1 може бути відсутній або незалежно вибраний із $C(O)O$, $OC(O)$, O , S , $S(O)$, $S(O)_2$, C_1 - C_3 алкілену та $N(C_1$ - C_4 алкіл). Z^1 може бути відсутній або незалежно вибраний із $C(O)O$, $OC(O)$, O , S , C_1 - C_3 алкілену та $N(C_1$ - C_4 алкіл). Z^1 може бути незалежно вибраний із C_1 - C_3 алкілену, S , $N(C_1$ - C_4 алкіл) та O . Z^1 може бути незалежно вибраний із S , $N(C_1$ - C_4 алкіл) та O . Z^1 може бути незалежно вибраний із C_1 алкілену, S та O . Z^1 може бути відсутній або незалежно вибраний із C_1 - C_3 алкілену та O . Z^1 може бути відсутній або він може являти собою O . Z^1 може являти собою O . Z^1 може являти собою групу, вибрану з S та O . Z^1 може бути відсутній. Z^1 може являти собою $C(O)O$. Z^1 може являти собою S . Z^1 може являти собою C_1 - C_3 алкілен. Z^1 може являти собою C_1 алкілен. Z^1 може являти собою $N(C_1$ - C_4 алкіл), наприклад, N -Me. Як ілюстративний варіант, C_1 алкіленові групи, якими може бути Z^1 , включають CH_2 , $CH(OH)$, $C(NHOR^a)$ і $C(O)$.

R^3 може являти собою CH_2R^{3a} . Як альтернатива, R^3 може являти собою R^{3a} .

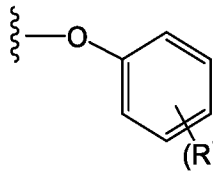
R^{3a} може являти собою необов'язково заміщений феніл, наприклад, незаміщений феніл. R^3 може являти собою необов'язково заміщений феніл, наприклад, незаміщений феніл.

R^3 може мати структуру:



$(R^{12})_x$, де x являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3, 4 і 5.

Z^1 - R^3 може мати структуру:



$(R^{12})_x$, де x являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3, 4 і 5.

x може дорівнювати щонайменше 1. x може дорівнювати 0. x може дорівнювати 1. x може дорівнювати 2 або 3.

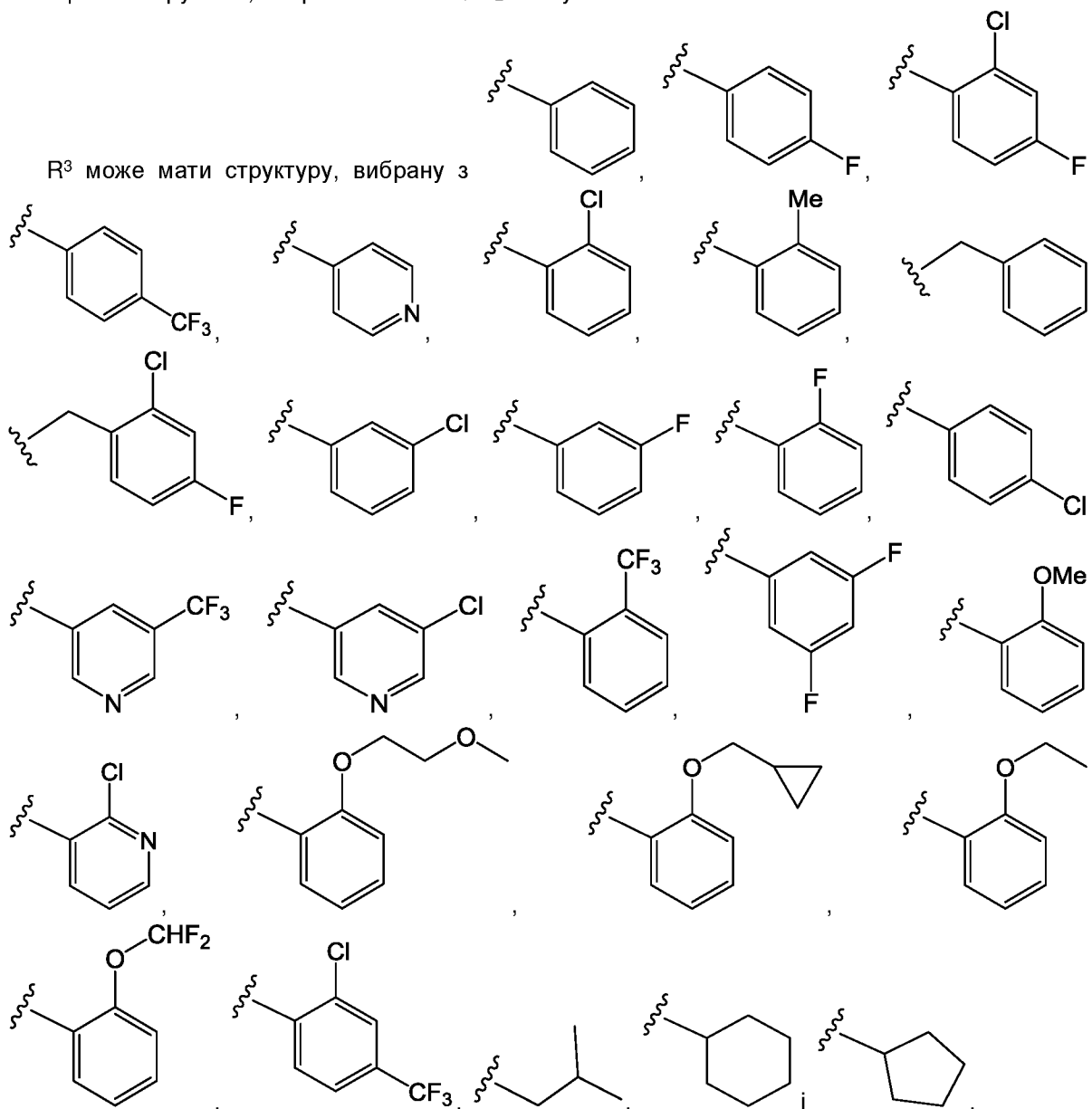
R^{12} може бути незалежно у кожному випадку вибраний із ціано, нітро, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу, галогену та $S-R^{10}$, $O-R^9$. R^{12} може бути незалежно у кожному випадку вибраний із ціано, нітро, C_1 - C_4 алкілу, галогену та $S-R^{10}$, $O-R^9$. R^{12} може бути незалежно у кожному випадку вибраний із C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу і галогену. R^{12} в одному випадку може розташовуватися в пара-положенні стосовно Z^1 . R^{12} може являти собою галоген, наприклад, хлор. R^{12} в одному випадку може розташовуватися в орто-положенні стосовно Z^1 . R^{12} в одному випадку може розташовуватися в мета-положенні стосовно Z^1 .

R^9 може бути незалежно у кожному випадку вибраний із H , C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, $C(O)$ - C_1 - C_6 алкілу та C_1 - C_6 галогеналкілу. R^9 може бути незалежно у кожному випадку вибраний із C_1 - C_6 алкілу та C_0 - C_3 алкілен- C_3 - C_6 циклоалкілу. R^3 може являти собою необов'язково заміщений гетероарил, наприклад, необов'язково заміщений 6-членний гетероарил. R^3 може являти собою необов'язково заміщений піридин. R^3 може бути незалежно вибраний із необов'язково заміщеного фенілу та необов'язково заміщеного піридину.

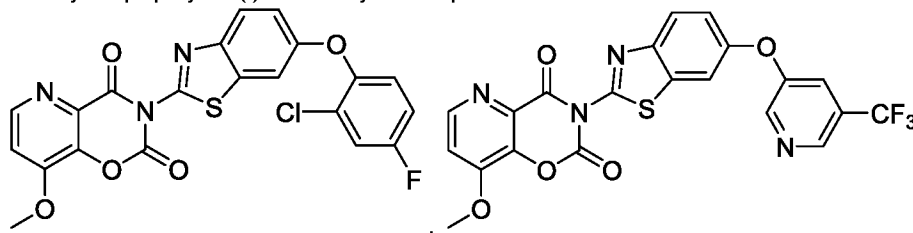
R^3 може являти собою необов'язково заміщений 5-, 6-, 7- або 8-членний гетероциклоалкіл. R^3 може являти собою необов'язково заміщений 6-членний гетероциклоалкіл, наприклад, піперидин або піперазин.

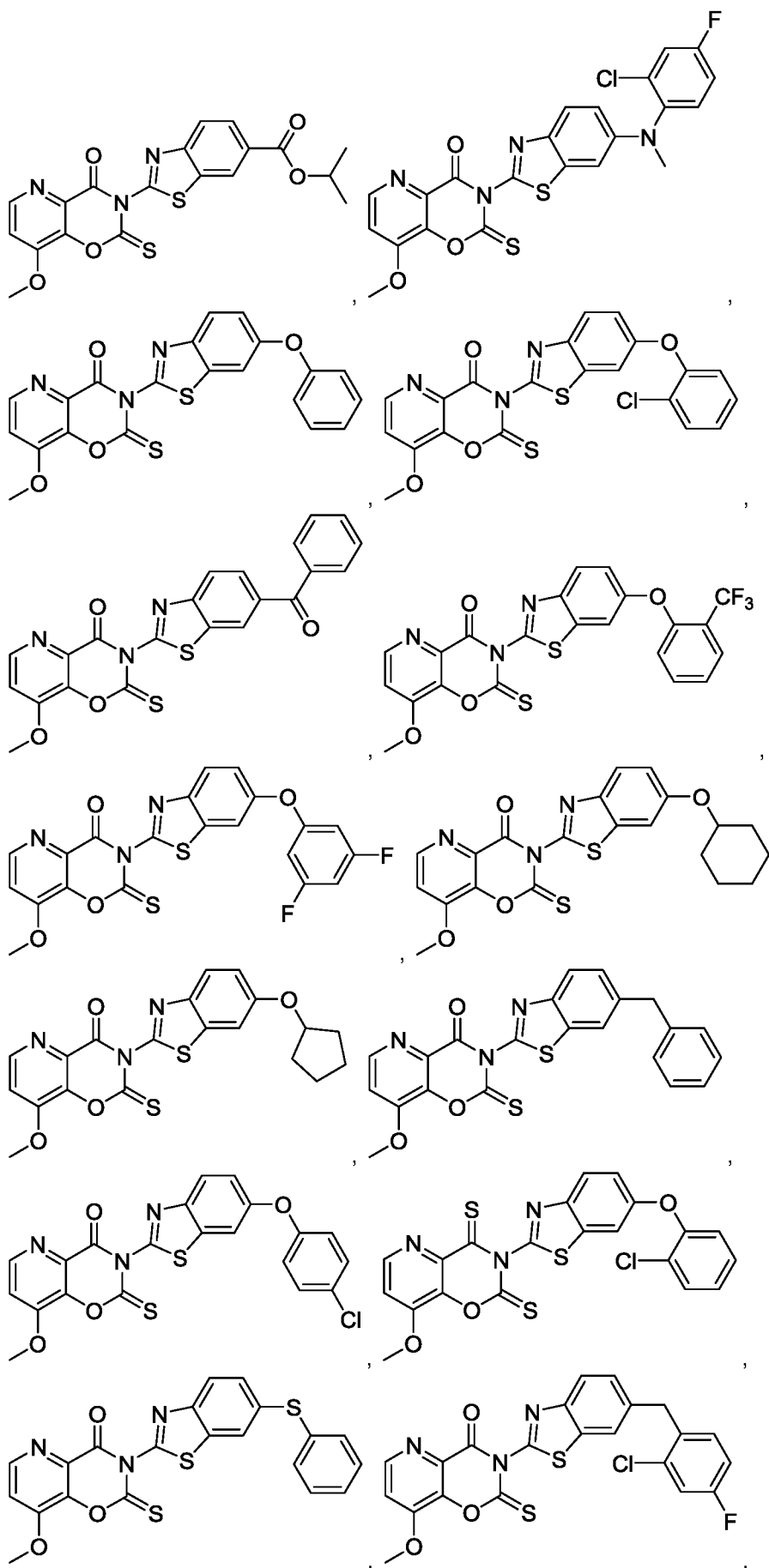
- 5 R^3 може бути вибраний із C_3 - C_8 алкілу та C_0 - C_3 алкілен- R^{3a} , де R^{3a} являє собою C_3 - C_8 циклоалкіл. R^3 може являти собою C_3 - C_8 алкіл. R^3 може являти собою C_3 - C_6 алкіл. R^3 може являти собою C_5 - C_8 алкіл. R^3 може являти собою C_4 алкіл. R^3 може бути вибраний із бутилу, ізобутилу, втор-бутилу й трет-бутилу. R^3 може бути вибраний з ізобутилу та втор-бутилу. R^3 може являти собою ізобутил. R^3 може являти собою C_0 - C_3 алкілен- R^{3a} , де R^{3a} являє собою C_3 - C_8 циклоалкіл. R^3 може являти собою C_1 - C_3 алкілен- R^{3a} , де R^{3a} являє собою C_3 - C_8 циклоалкіл. R^3 може являти собою CH_2-R^{3a} , де R^{3a} являє собою C_3 - C_8 циклоалкіл. R^3 може являти собою C_3 - C_8 циклоалкіл. Указані групи R^3 можуть бути незаміщеними. Указані групи R_3 можуть бути заміщені 1–4 групами, вибраними з F і C_1 - C_2 алкілу.

10 R^3 може мати структуру, вибрану з

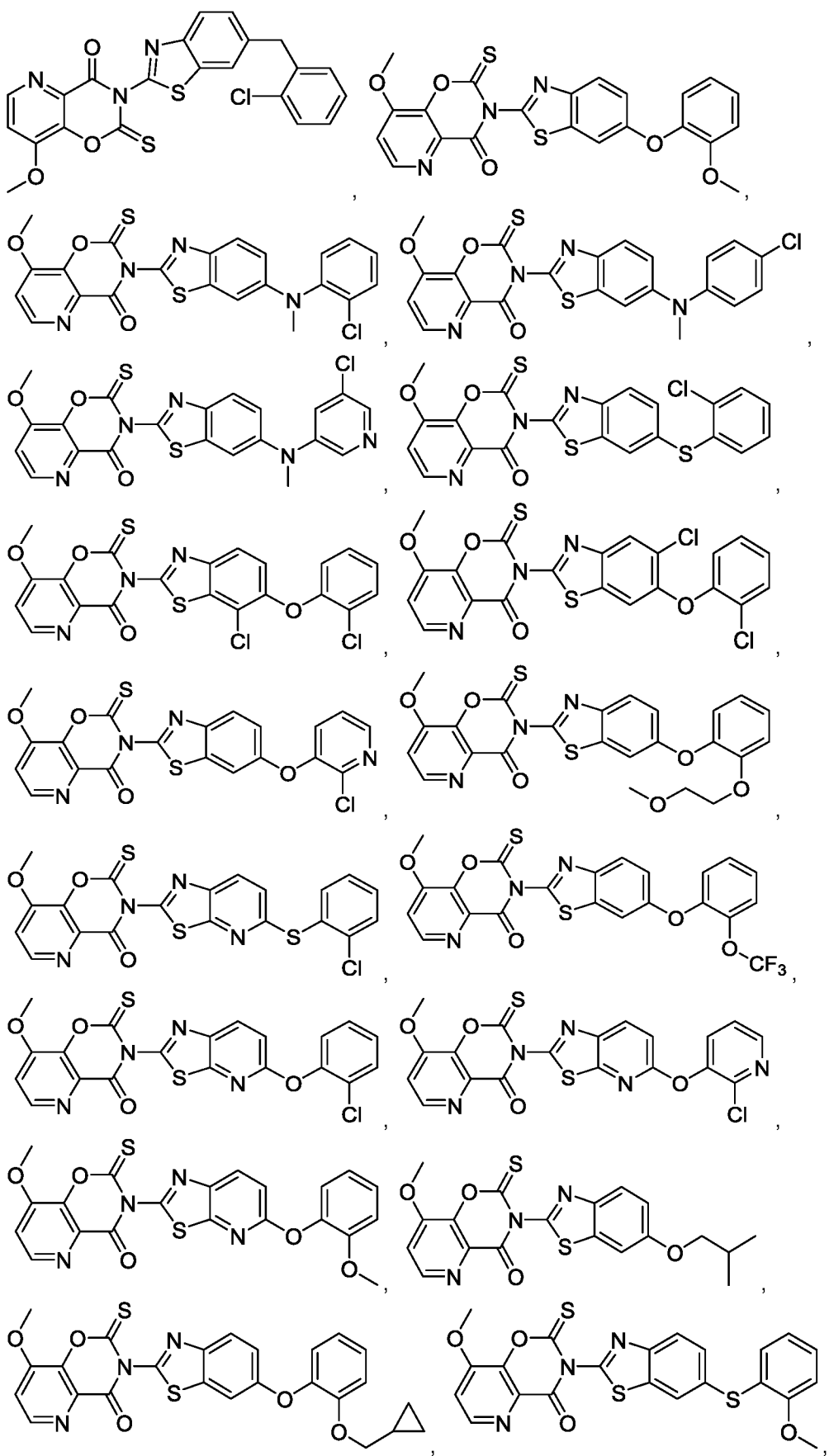


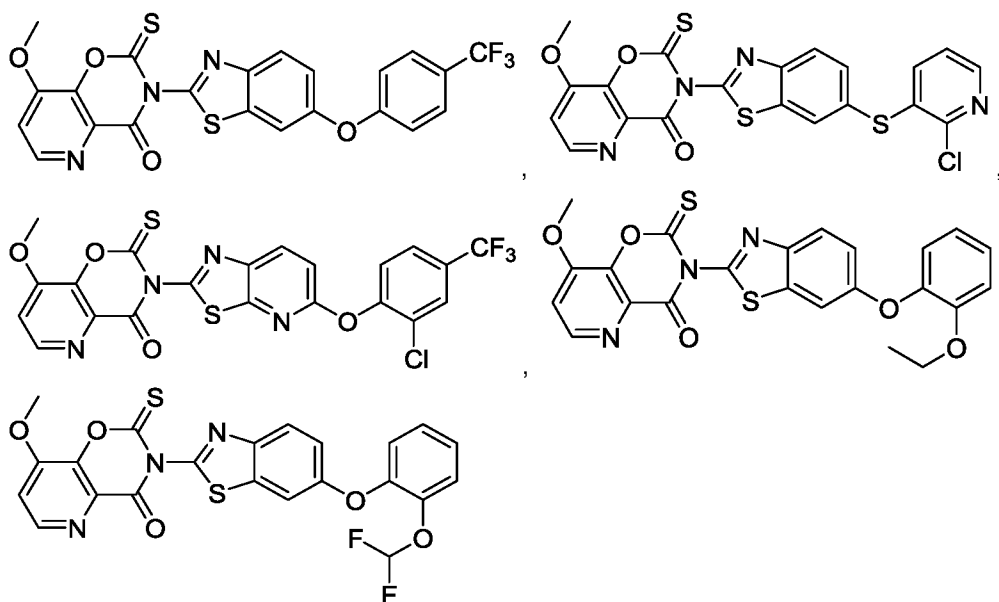
15 Сполука формули (I) може бути вибрана з:





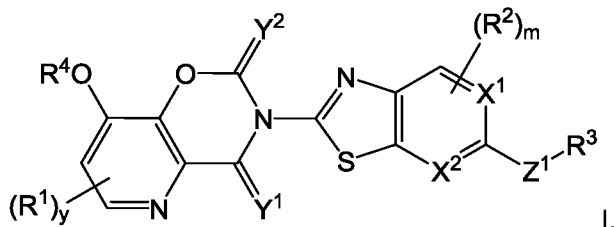
5





Даний винахід додатково визначений наступними пронумерованими пунктами.

- 5 1. Сполука формули I або її агрономічно прийнятні сіль або N-оксид:



при цьому кожний із X^1 та X^2 незалежно вибраний із атома вуглецю і атома азоту;

Y^1 незалежно вибраний із O і S;

$=Y^2$ незалежно вибраний із =O і =S;

- 10 Z^1 незалежно є відсутнім або вибраний із C(O)O, OC(O), O, S, S(O), S(O)₂, C(O)NR⁵, NR⁵C(O), S(O)₂NR⁵, NR⁵S(O)₂, S(O)NR⁵, NR⁵S(O), CR⁶R⁷, C(O), C(S), C=NOR⁸, C₁-C₃алкілену і NR⁵;

- 15 кожний із R¹, R² і R¹² незалежно у кожному випадку вибраний із C₁-C₆алкілу, C₁-C₆галогеналкілу, C₃-C₆циклоалкілу, галогену, нітро, OR⁹, SR¹⁰, OS(O)₂R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, C(O)OR¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)(NR¹⁰)R¹⁰, S(O)R¹⁰, ціано, C₂-C₆алкенілу, C₂-C₆алкінілу та NR¹⁰R¹¹;

- 20 R³ незалежно у кожному випадку вибраний із C₃-C₈алкілу та C₀-C₃алкілен-R^{3a}; де R^{3a} незалежно у кожному випадку вибраний із фенілу, 5- або 6-членного гетероарилу, 5-, 6-, 7- або 8-членного гетероциклоалкілу та C₃-C₈циклоалкілу; при цьому вказана гетероциклоалкільна або циклоалкільна група є моноциклічною або біциклічною; при цьому вказана гетероарильна або фенільна група є необов'язково заміщеною 1–5 групами R¹², або вказана гетероциклоалкільна або циклоалкільна група є необов'язково заміщеною 1–4 групами R¹³; при цьому вказана гетероциклоалкільна або циклоалкільна група є необов'язково конденсованою з фенілом або 5- або 6-членним гетероарилом, при цьому вказана гетероарильна або фенільна група є необов'язково заміщеною 1–4 групами R¹²;

- 25 R⁴ незалежно у кожному випадку вибраний із C₁-C₆алкілу, C₃-C₆циклоалкілу та C₁-C₆галогеналкілу;

кожний із R⁵ і R¹⁰ незалежно у кожному випадку вибраний із H, C₃-C₆циклоалкілу, C₁-C₆алкілу та бензилу;

- 30 або де дві групи R¹⁰ приєднані до того самого атома азоту, при цьому вказані групи R¹⁰ разом зі вказаним атомом азоту утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклоалкільне кільце;

R⁶ незалежно у кожному випадку вибраний із H, C₃-C₆циклоалкілу, C₁-C₆алкілу, фенілу та 5- або 6-членного гетероарилу;

R⁷ незалежно у кожному випадку вибраний із H, галогену та OR⁸;

- 35 кожний R⁸ незалежно у кожному випадку вибраний із H, C₃-C₆циклоалкілу, C₁-C₆алкілу та C₁-C₃алкілен-R^{8a}; де R^{8a} незалежно у кожному випадку вибраний із фенілу та 5- або 6-членного гетероарилу;

R^9 незалежно у кожному випадку вибраний із H, C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, $C(O)$ - C_1 - C_6 алкілу та C_1 - C_6 галогеналкілу;

R^{11} незалежно у кожному випадку вибраний із H, C_1 - C_6 алкілу, $C(O)$ - C_1 - C_6 алкілу та $S(O)_2$ - C_1 - C_6 алкілу;

5 або де група R^{10} і група R^{11} приєднані до того самого атома азоту, при цьому вказані групи R^{10} і R^{11} разом зі вказаним атомом азоту утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклоалкільне кільце;

10 R^{13} незалежно у кожному випадку вибраний із $=O$, $=S$, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, галогену, нітро, OR^9 , SR^{10} , $OS(O)_2R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)(NR^{10})R^{10}$, $S(O)R^{10}$, ціано, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу та $NR^{10}R^{11}$;

у незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2; m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; i

15 де будь-які вказані вище алкіл, алкілен, алкеніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл (у тому числі де дві групи R^{10} або група R^{11} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкільне кільце), алкініл, $C(O)$ алкіл, $S(O)_2$ алкіл і бензил є необов'язково заміщеними, якщо це можливо з погляду хімії, 1–4 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний у кожному випадку з групи, що складається з $=O$; $=NR^a$, $=NOR^a$, C_1 - C_4 алкілу, галогену, нітро, ціано, C_1 - C_4 галогеналкілу, C_2 - C_4 алкенілу, C_2 - C_4 алкінілу, NR^aR^b , $S(O)_2R^a$, $S(O)R^a$, $S(O)(NR^a)R^a$, $S(O)_2NR^aR^a$, CO_2R^a , $C(O)R^a$, $CONR^aR^a$, OR^a і SR^a ;

20 де R^a незалежно вибраний із H і C_1 - C_4 алкілу; i R^b незалежно являє собою H, C_1 - C_4 алкіл, $C(O)$ - C_1 - C_4 алкіл, $S(O)_2$ - C_1 - C_4 алкіл.

2. Сполука за пунктом 1, де R^4 незалежно вибраний із C_1 - C_6 алкілу та C_3 - C_6 циклоалкілу.

3. Сполука за пунктом 1 або пунктом 2, де u дорівнює 0.

4. Сполука за будь-яким із пунктів 1–3, де Y^1 являє собою O.

25 5. Сполука за будь-яким із пунктів 1–4, де $=Y^2$ являє собою $=S$.

6. Сполука за будь-яким із пунктів 1–5, де X^1 являє собою атом вуглецю.

7. Сполука за пунктом 6, де X^2 являє собою атом вуглецю.

8. Сполука за пунктом 6, де X^2 являє собою атом азоту.

30 9. Сполука за будь-яким із пунктів 1–8, де Z^1 незалежно у кожному випадку вибраний із O, S, C_1 алкілену та NR^5 , де R^5 являє собою C_1 - C_3 алкіл.

10. Сполука за пунктом 9, де Z^1 являє собою O.

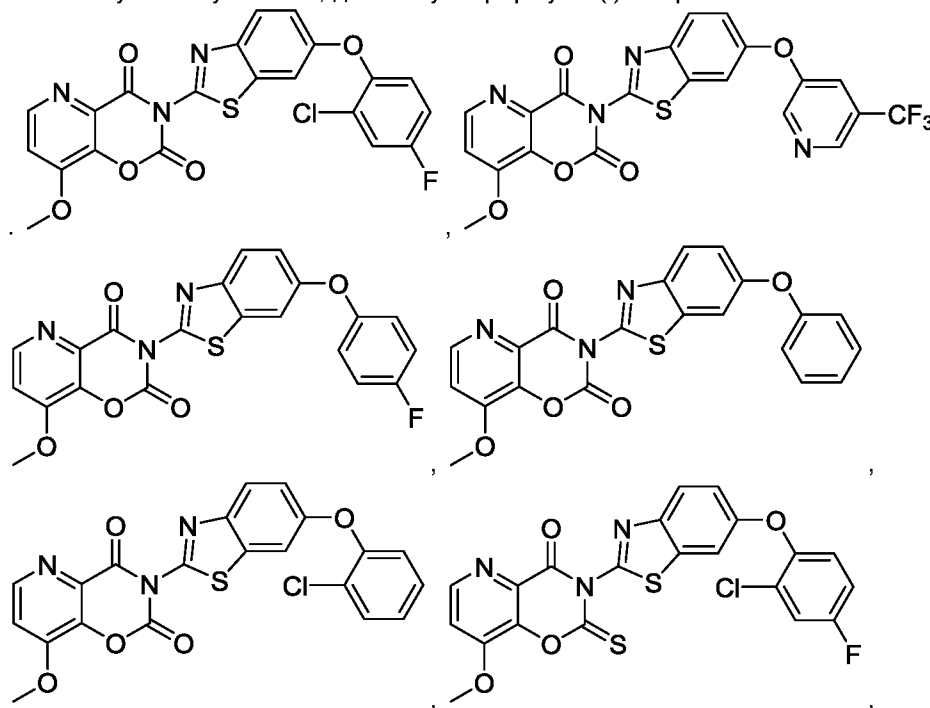
11. Сполука за будь-яким із пунктів 1–10, де R^3 являє собою R^{3a} .

12. Сполука за будь-яким із пунктів 1–11, де R^{3a} являє собою необов'язково заміщений феніл.

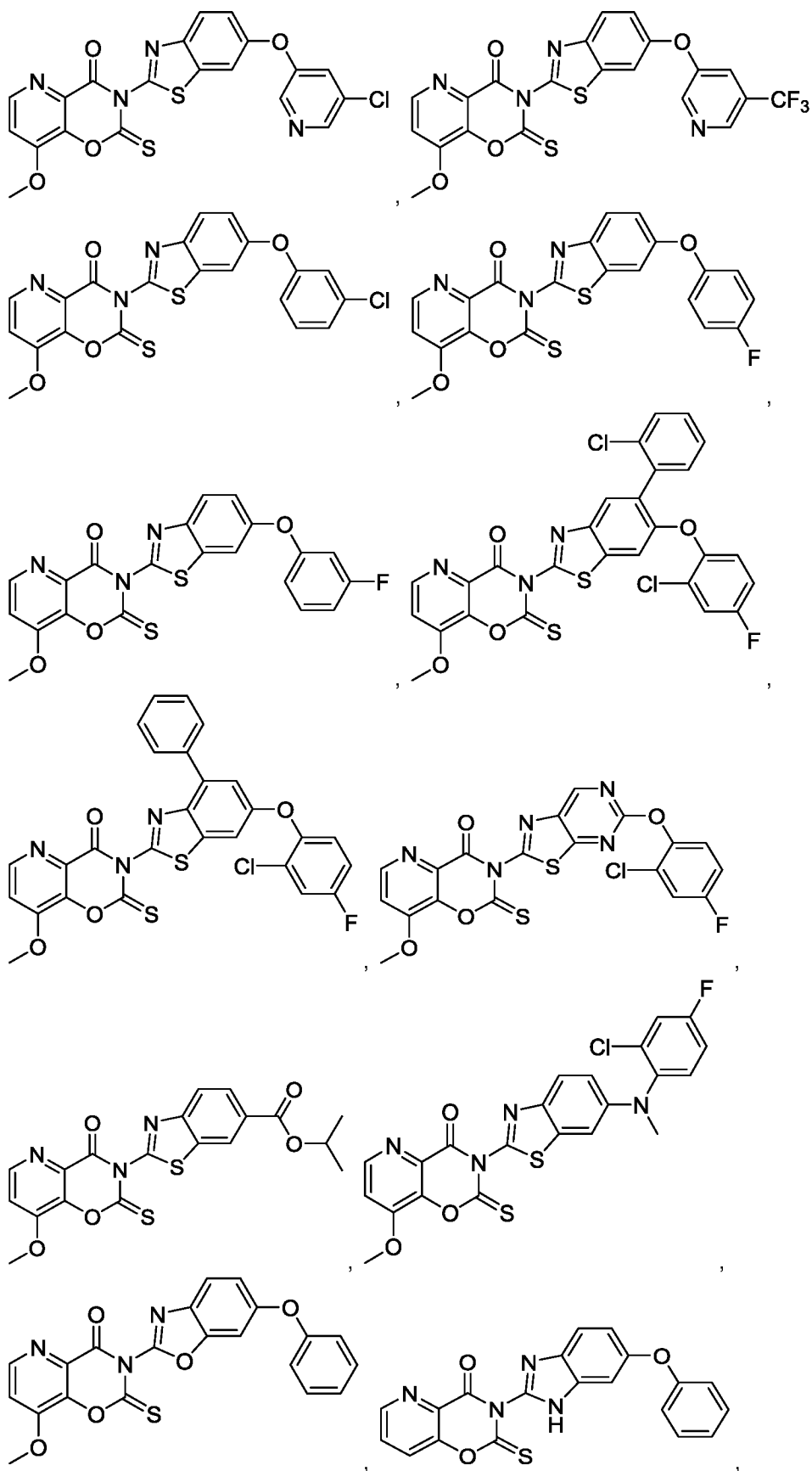
35 13. Сполука за будь-яким із пунктів 1–10, де R^3 являє собою C_3 - C_8 алкіл.

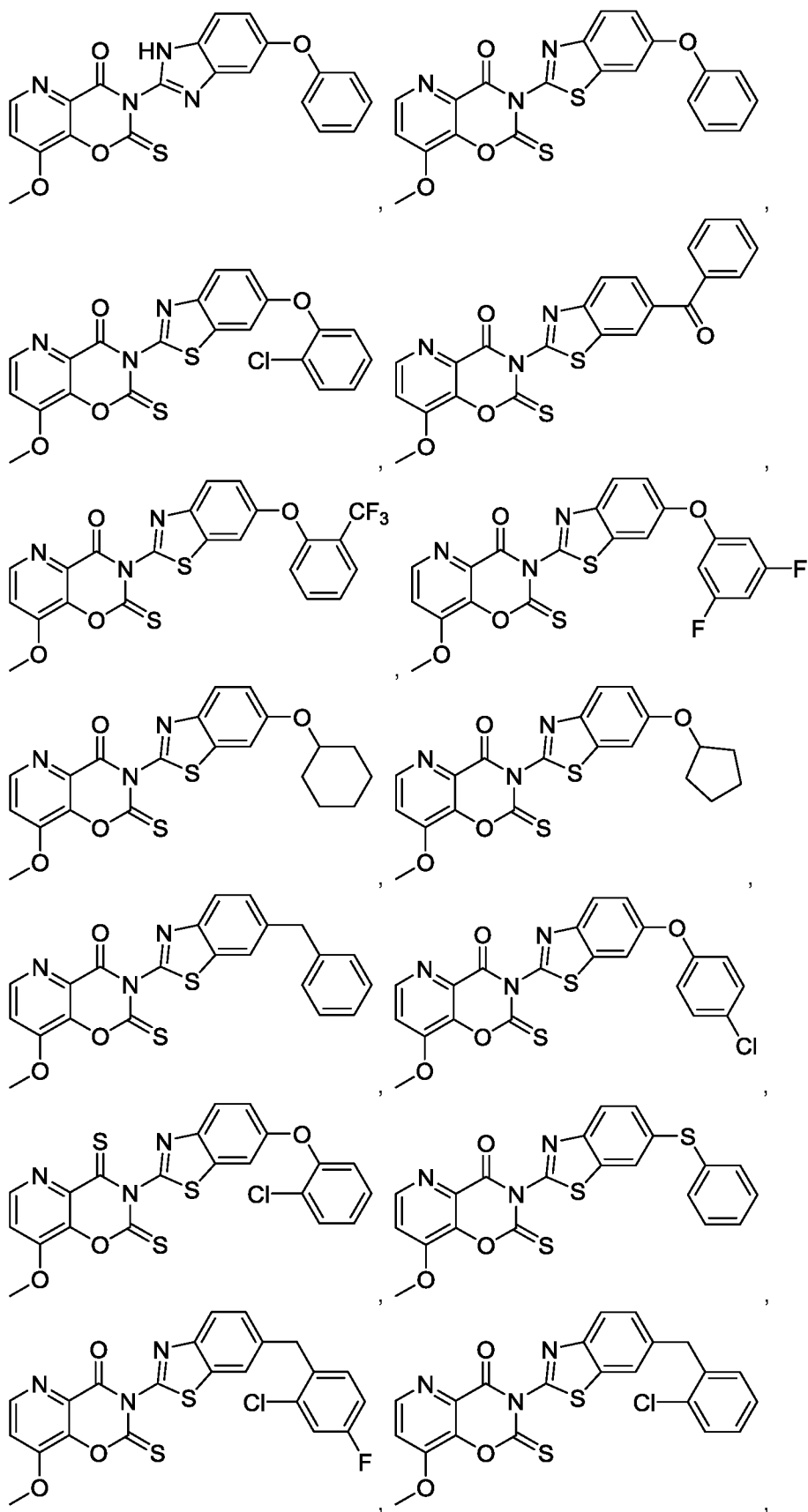
14. Сполука за будь-яким із пунктів 1–13, де m дорівнює 0.

15. Сполука за пунктом 1, де сполука формули (I) вибрана з:

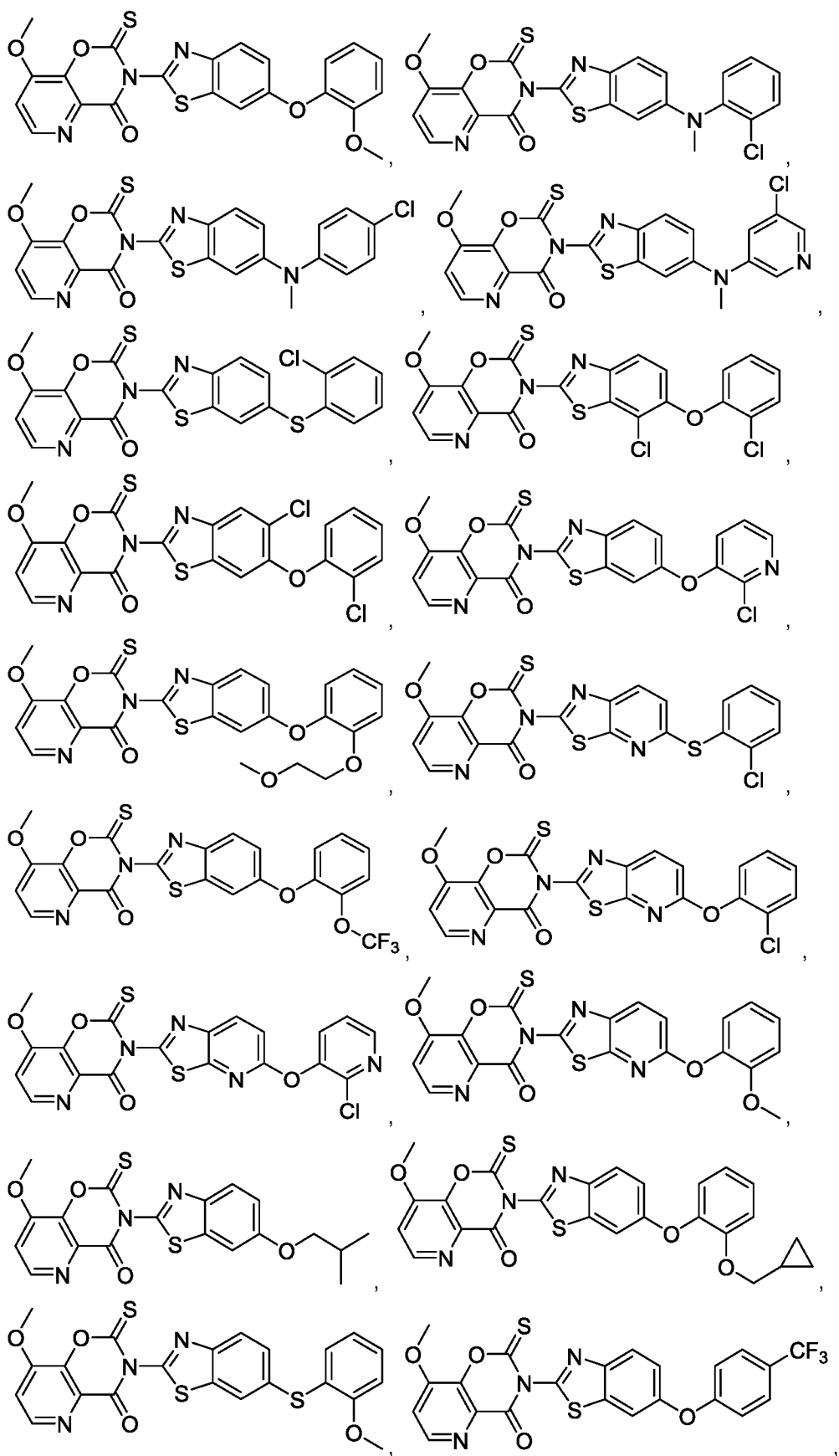


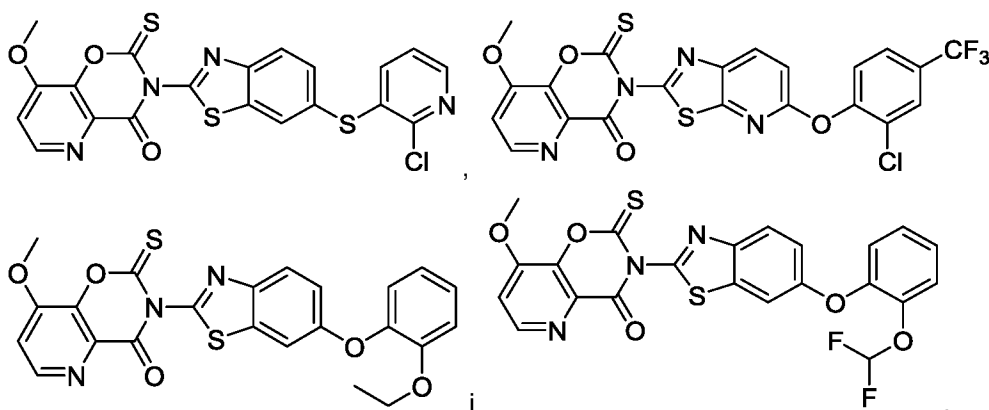
40





5





16. Спосіб контролю грибних захворювань, при цьому спосіб включає застосування агрономічно ефективної та по суті нефітотоксичної кількості сполуки за будь-яким із пунктів 1–15 щодо насіння рослин, щодо самих рослин або щодо ділянки, на якій, як передбачається, ці рослини будуть зростати.

17. Застосування сполуки за будь-яким із пунктів 1–15 для контролю грибних захворювань рослин.

18. Фунгіцидна композиція, яка містить ефективну та нефітотоксичну кількість активної сполуки за будь-яким із пунктів 1–15.

Докладний опис

Термін "C_m-C_n" стосується групи з числом атомів вуглецю від m до n.

Термін "алкіл" стосується лінійного або розгалуженого насиченого одновалентного вуглеводневого ланцюга. Наприклад, C₁-C₆алкіл може стосуватися метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, н-пентилу і н-гексилу. Алкільні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними за допомогою одного або більше замісників. Конкретні замісники для кожної алкільної групи незалежно можуть являти собою фтор, OR^a або NHR^a.

Термін "алкілен" стосується лінійного насиченого двовалентного вуглеводневого ланцюга. Алкіленові групи можуть бути незаміщеними або заміщеними за допомогою одного або більше замісників. Конкретні замісники для кожної алкіленової групи незалежно можуть являти собою C₁-C₄алкіл, фтор, OR^a або NHR^a.

Термін "галогеналкіл" стосується вуглеводневої групи, заміщеної щонайменше одним атомом галогену, незалежно вибраним у кожному випадку із фтору, хлору, бром та йоду. Атом галогену може бути присутнім у будь-якому положенні на вуглеводневому ланцюзі. Наприклад, C₁-C₆галогеналкіл може стосуватися хлорметилу, фторметилу, трифторметилу, хлоретилу, наприклад, 1-хлоретилу і 2-хлоретилу, трихлоретилу, наприклад, 1,2,2-трихлоретилу, 2,2,2-трихлоретилу, фторетилу, наприклад, 1-фторетилу і 2-фторетилу, трифторетилу, наприклад, 1,2,2-трифторетилу і 2,2,2-трифторетилу, хлорпропілу, трихлорпропілу, фторпропілу, трифторпропілу. Галогеналкільна група може являти собою фторалкільну групу, тобто вуглеводневий ланцюг, заміщений щонайменше одним атомом фтору. Отже, галогеналкільна група може мати будь-яку кількість замісників, що являють собою галогени. Група може містити одиночний замісник, що являє собою галоген, вона може мати два або три замісники, що являють собою галогени, або вона може бути насичена замісниками, що являють собою галогени.

Термін "алкеніл" стосується розгалуженої або лінійної вуглеводневої групи, що містить щонайменше один подвійний зв'язок. Подвійний(подвійні) зв'язок(зв'язки) можуть бути присутніми у вигляді E- або Z-ізомеру. Подвійний зв'язок може розташовуватися у будь-якому можливому положенні у вуглеводневому ланцюзі; наприклад, "C₂-C₆алкеніл" може стосуватися етенілу, пропенілу, бутенілу, бутадієнілу, пентенілу, пентадієнілу, гексенілу і гексадієнілу. Алкенільні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними за допомогою одного або більше замісників. Конкретні замісники для будь-якого насиченого атома вуглецю у кожній алкенільній групі незалежно можуть являти собою фтор, OR^a або NHR^a.

Термін "алкініл" стосується розгалуженого або лінійного вуглеводневого ланцюга, що містить щонайменше один потрійний зв'язок. Потрійний зв'язок може розташовуватися у будь-якому можливому положенні вуглеводневого ланцюга. Наприклад, "C₂-C₆-алкініл" може стосуватися етинілу, пропінілу, бутинілу, пентинілу і гексинілу. Алкінільні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними за допомогою одного або більше замісників. Конкретні замісники для будь-якого насиченого атома вуглецю у кожній алкінільній групі незалежно можуть являти собою фтор, OR^a або NHR^a.

Термін "циклоалкіл" стосується насиченої вуглеводневої кільцевої системи, що містить, наприклад, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Наприклад, "C₃-C₆циклоалкіл" може стосуватися циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу. Циклоалкільні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними за допомогою одного або більше замісників. Конкретні замісники

5 для кожної циклоалкільної групи незалежно можуть являти собою фтор, OR^a або NHR^a.

Термін "гетероциклоалкіл" може стосуватися моноциклічної або біциклічної насиченої або частково насиченої групи, що має вказане число атомів у кільцевій системі і містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з O, S і N, у кільцевій системі (іншими словами, 1 або 2 атоми, що утворюють кільцеву систему, вибрані з O, S і N). Під частково насиченим мається на увазі

10 те, що кільце може містити один або два подвійних зв'язки. Це стосується, зокрема, моноциклічних кілець із числом членів від 5 до 6. Подвійний зв'язок зазвичай буде розташовуватися між двома атомами вуглецю, але може розташовуватися між атомом вуглецю та атомом азоту. Приклади гетероциклоалкільних груп включають піперидин, піперазин, морфолін, тіоморфолін, піролідін, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, дигідрофуран,

15 тетрагідропіран, дигідропіран, діоксан, азепін. Гетероциклоалкільна група може бути незаміщеною або заміщеною за допомогою одного або більше замісників. Конкретні замісники для будь-якого насиченого атома вуглецю в кожній гетероциклоалкільній групі можуть незалежно являти собою фтор, OR^a або NHR^a.

Арильні групи можуть являти собою будь-яку ароматичну карбоциклічну кільцеву систему (тобто кільцеву систему, що містить 2(2n + 1) π-електронів). Арильні групи можуть містити від 6 до 12 атомів вуглецю в кільцевій системі. Арильні групи, як правило, будуть являти собою фенільні групи. Арильні групи можуть являти собою нафтильні групи або біфенільні групи.

У будь-якому з вищезгаданих аспектів і варіантів здійснення гетероарильні групи можуть являти собою будь-яку ароматичну (тобто кільцеву систему, що містить 2(2n + 1) π-електронів)

25 5-10-членну кільцеву систему, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних із O, S і N (іншими словами, від 1 до 4 атомів, що утворюють кільцеву систему, вибрані з O, S і N). Отже, будь-які гетероарильні групи можуть бути незалежно вибраними з 5-членних гетероарильних груп, в яких гетероароматичне кільце заміщене 1-4 гетероатомами, незалежно вибраними з O, S і N; і 6-членних гетероарильних груп, в яких гетероароматичне кільце заміщене 1-3

30 (наприклад, 1-2) атомами азоту; 9-членних біциклічних гетероарильних груп, в яких гетероароматична система заміщена 1-4 гетероатомами, незалежно вибраними з O, S і N; 10-членних біциклічних гетероарильних груп, в яких гетероароматична система заміщена 1-4 атомами азоту. Зокрема, гетероарильні групи можуть бути незалежно вибрані з піролу, фурану, тіофену, піразолу, імідазолу, оксазолу, ізоксазолу, триазолу, оксадіазолу, тіадіазолу, тетразолу, піридину, піридазину, піримідину, піразину, триазину, індолу, ізоіндолу, бензофурану, ізобензофурану, бензотіофену, індазолу, бензімідазолу, бензоксазолу, бензотіазолу, бензізоксазолу, пурину, хіноліну, ізохіноліну, циноліну, хіназоліну, хіноксаліну, птеридину, фталазину, нафтирдину.

У випадку будь-якої групи, яка є арильною або гетероарильною групою, така арильна або

40 гетероарильна група може бути незаміщеною або необов'язково заміщеною, якщо це можливо з погляду хімії, 1–5 замісниками, кожний з яких незалежно у кожному випадку вибраний із галогену, нітро, ціано, NR^aR^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aC(O)R^a, NR^aCONR^aR^a, NR^aCO₂R^a, OR^a, SR^a, S(O)R^a, S(O)₂OR^a, S(O)₂R^a, S(O)₂NR^aR^a, CO₂R^a, C(O)R^a, CONR^aR^a, CR^bR^bNR^aR^a, CR^bR^bOR^a, C₁-C₄алкілу, C₂-C₄алкенілу, C₂-C₄алкінілу та C₁-C₄галогеналкілу; де R^a і R^b описані вище для формули I.

45

Сполуки за даним винаходом, що містять один або декілька асиметричних атомів вуглецю, можуть існувати у вигляді двох або більше стереоізомерів. Якщо сполука за даним винаходом містить подвійний зв'язок, такий як у групі C=C або C=N, є можливість існування геометричних цис/транс- (або Z/E-) ізомерів. Якщо структурні ізомери є такими, що взаємоперетворюються

50 завдяки низькому енергетичному бар'єру, може мати місце таутомерна ізомерія ("таутомерія"). Це явище може набувати форми протонної таутомерії у сполуках за даним винаходом, що містять, наприклад, іміно-, кето- або оксимну групу, або так званої валентної таутомерії у сполуках, які містять ароматичний фрагмент. Звідси випливає, що одна сполука може демонструвати більше ніж один тип ізомерії.

В обсяг даного винаходу включені всі стереоізомери, геометричні ізомери і таутомерні форми сполук за даним винаходом, у тому числі сполук, які демонструють наявність більше ніж одного типу ізомерії, і суміші однієї або більше з них.

Сполуки за даним винаходом можна одержувати, зберігати та/або застосовувати у формі агрономічно прийнятної солі. Придатні солі включають без обмеження солі прийнятних неорганічних кислот, таких як хлористоводнева, сірчана, фосфорна, азотна, вугільна, борна,

60

сульфамінова і бромистоводнева кислоти, або солі агрономічно прийнятних органічних кислот, таких як оцтова, пропіонова, масляна, винна, малеїнова, гідроксималеїнова, фумарова, яблучна, лимонна, молочна, муцинова, глюконова, бензойна, бурштинова, щавлева, фенілоцтова, метансульфонова, толуолсульфонова, бензолсульфонова, саліцилова, сульфанілова, аспарагінова, глутамінова, едетова, стеаринова, пальмітинова, олеїнова, лауринова, пантотенова, танінова, аскорбінова і валеріанова кислоти. Придатні солі також включають солі неорганічних і органічних основ, наприклад, з такими протиіонами, як Na, Ca, K, Li, Mg, амоній, триметилсульфоній. Сполуки також можна одержувати, зберігати та/або застосовувати у формі N-оксиду. Також включені солі приєднання кислоти або основні солі, де протиіон є оптично активним; наприклад, d-лактат або l-лізин, або рацемічні суміші, наприклад, dl-тарtrat або dl-аргінін.

Цис/транс-ізомери можна розділяти за допомогою традиційних методик, широко відомих спеціалістам у даній галузі, наприклад, хроматографії та фракційної кристалізації.

Традиційні методики для одержання/виділення окремих енантіомерів включають, у випадку необхідності, хіральний синтез з придатного оптично чистого попередника або розділення рацемату (або рацемату солі або похідної) із застосуванням, наприклад, хіральної рідинної хроматографії високого тиску (HPLC). Отже, хіральні сполуки за даним винаходом (та їхні хіральні попередники) можуть бути одержані в енантіомерно збагаченій формі за допомогою хроматографії, як правило, HPLC, на асиметричній смолі з рухомою фазою, яка складається з вуглеводню, як правило, гептану або гексану, що містить від 0 до 50 % за об'ємом ізопропанолу, як правило, від 2 % до 20 %, і для конкретних прикладів 0-5 % за об'ємом алкіламіну, наприклад, 0,1 % діетиламіну. Концентрування елюату дає можливість одержати збагачену суміш.

Як альтернатива, рацемат (або рацемічний попередник) може бути введений у реакцію з придатною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або у випадку, якщо сполука за даним винаходом містить кислотний або основний фрагмент, то з основою або кислотою, такою як 1-фенілетиламін або винна кислота. Одержана в результаті діастереомерна суміш може бути розділена за допомогою хроматографії та/або фракційної кристалізації, і один або обидва діастереомери можуть бути перетворені на відповідний(відповідні) чистий(чисті) енантіомер(енантіомери) за допомогою засобів, добре відомих фахівцю у даній галузі.

У випадку кристалізації будь-якого рацемату можлива поява кристалів двох різних типів. Перший тип являє собою рацемічну сполуку (справжній рацемат), згадувану вище, де утворюється одна гомогенна форма кристала, яка містить обидва енантіомери в еквімолярних кількостях. Другий тип являє собою рацемічну суміш або конгломерат, де дві форми кристала утворюються в еквімолярних кількостях, при цьому кожна з них містить один енантіомер.

Незважаючи на те, що обидві кристалічні форми, присутні у рацемічній суміші, мають ідентичні фізичні властивості, вони можуть мати фізичні властивості, які відрізняються порівняно зі справжнім рацематом. Рацемічні суміші можна розділяти за допомогою традиційних методик, відомих фахівцям у даній галузі – див., наприклад, "Stereochemistry of Organic Compounds", E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994).

Активність сполук за даним винаходом можна оцінити за допомогою цілої низки аналізів *in silico*, *in vitro* та *in vivo*. Було продемонстровано, що аналіз різних сполук *in silico* дозволяє передбачити кінцеву активність *in vitro* і навіть *in vivo*.

Даний винахід також включає всі прийнятні з погляду довкілля ізотопно мічені сполуки формул I–VI та шляхи їх синтезу, де один або більше атомів замінені атомами, які мають той самий атомний номер, але мають атомну масу або масове число, відмінні від атомної маси або масового числа, що зазвичай зустрічаються в природі.

Приклади ізотопів, придатних для включення в сполуки за даним винаходом, включають ізотопи водню, такі як ^2H і ^3H , вуглецю, такі як ^{11}C , ^{13}C і ^{14}C , хлору, такий як ^{36}Cl , фтору, такий як ^{18}F , йоду, такі як ^{123}I і ^{125}I , азоту, такі як ^{13}N і ^{15}N , кисню, такі як ^{15}O , ^{17}O і ^{18}O , фосфору, такий як ^{32}P , і сірки, такий як ^{35}S .

У цілому ізотопно мічені сполуки можуть бути одержані за допомогою традиційних методик, відомих фахівцям у даній галузі, або за допомогою способів, аналогічних тим, що описані, з використанням придатного ізотопно міченого реагенту замість неміченого реагенту, що використовувався раніше.

У всьому тексті даного опису і формулі винаходу у даному описі винаходу слова "містять" і "включають" і варіанти цих слів, наприклад, "який містить" і "містить", означають "який включає без обмеження" і не передбачають виключення інших фрагментів, добавок, компонентів, цілих чисел або стадій (і не виключають їх).

У всьому тексті даного опису і формулі винаходу у даному описі винаходу форма однини охоплює форму множини, крім випадків, коли контекст вимагає іншого. Зокрема, у випадках, коли використовується форма однини, опис винаходу слід розглядати як такий, що передбачає множини, а також однину, крім випадків, коли контекст вимагає іншого.

Ознаки, цілі числа, характеристики, сполуки, хімічні фрагменти або групи, описані у поєднанні з конкретним аспектом, варіантом здійснення або прикладом даного винаходу, слід розуміти як такі, що застосовуються до будь-якого іншого аспекту, варіанта здійснення або прикладу, описаного в даному документі, за винятком випадків, коли це з ними несумісно.

У відповідних випадках сполуки за даним винаходом можуть застосовуватися як фунгіциди за певних концентрацій або норм застосування.

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу передбачений спосіб контролю грибних захворювань, при цьому спосіб включає застосування агрономічно ефективною і по суті нефітотоксичною (для культурної рослини) кількості сполуки за даним винаходом щодо насіння рослин, щодо самих рослин або щодо ділянки, на якій, як передбачається, ці рослини будуть зростати.

Пестицид можна застосовувати як засіб для обробки насіння, позакореневого застосування, застосування щодо стебел, застосування шляхом просочування або краплинного зрошення (внесення добрив з поливною водою) щодо насіння, рослини або плодів рослини, або щодо ґрунту, або щодо інертного субстрату (наприклад, неорганічних субстратів, таких як пісок, мінеральна вата, скловата; сплучених мінералів, таких як перліт, вермикуліт, цеоліт або сплучена глина), пемзи, пірокластичних порід або матеріалів, синтетичних органічних субстратів (наприклад, поліуретану), органічних субстратів (наприклад, торфу, компостів, продуктів з деревних відходів, таких як кокосове волокно, деревне волокно або тріска, деревна кора), або щодо рідкого субстрату (наприклад, у плавних гідропонних системах, техніці живильної плівки, аеропоніці).

У додатковому аспекті даний винахід також стосується фунгіцидної композиції, яка містить ефективну і нефітотоксичну кількість активної сполуки за даним винаходом. Ця композиція може додатково містити один або більше додаткових фунгіцидів.

Термін "ефективна і нефітотоксична кількість" означає кількість пестициду відповідно до даного винаходу, яка є достатньою для контролю або знищення будь-якого зі шкідників-мішеней, які є присутніми або можуть з'явитися на сільськогосподарських культурах, і яка не має будь-якого значного негативного ефекту щодо сільськогосподарських культур або, навпаки, характеризується сприятливим ефектом щодо потужності і урожайності рослини за відсутності організму-мішені. Кількість буде варіюватися залежно від шкідника, що підлягає контролю, типу сільськогосподарської культури, кліматичних умов і сполук, включених у пестицидну композицію. Ця кількість може бути визначена в результаті систематичних польових випробувань, які перебувають у межах компетенції фахівця в даній галузі.

Залежно від їхніх конкретних фізичних та/або хімічних властивостей активні сполуки за даним винаходом можуть бути складені у вигляді розчинів, емульсій, суспензій, порошків, пінистих матеріалів, пастоподібних матеріалів, гранул, аерозолів, мікроінкапсульованих матеріалів у полімерних речовинах і в матеріалах для нанесення покриттів на насіння, а також у вигляді складів для утворення ULV холодного і теплого туману.

Активні сполуки можуть застосовуватися без домішок або у формі складу, наприклад, готових до застосування розчинів, емульсій, суспензій на водній або на масляній основі, порошків, змочуваних порошків, пастоподібних матеріалів, розчинних порошків, пилоподібних препаратів, розчинних гранул, гранул для розкидного внесення, суспоемульсійних концентратів, природних речовин, просочених активною сполукою, синтетичних речовин, просочених активною сполукою, добрив, а також мікроінкапсульованих матеріалів у полімерних речовинах. Застосування можна проводити, наприклад, шляхом зволоження, обприскування, пульверизації, розкидного внесення, обпилювання, покриття піною, розподілу тощо. Також можливо застосовувати активні сполуки за допомогою ультрамалооб'ємного способу або вприскувати препарат на основі активної сполуки або саму активну сполуку у ґрунт. Також можливо обробляти насіння рослин.

Склади, що містять сполуки за даним винаходом, одержують відомим способом, наприклад, шляхом змішування сполук з розріджувачами (наприклад, рідкими розчинниками та/або твердими носіями), необов'язково із застосуванням поверхнево-активних речовин (наприклад, емульгаторів, та/або диспергувальних засобів, та/або піноутворювачів). Склади одержують на фабриках/промислових підприємствах або, як альтернатива, перед застосуванням або під час нього.

Допоміжні засоби являють собою речовини, придатні для того, щоб надавати самій композиції та/або одержуванім з неї препаратам (наприклад, рідинам для обприскування, засобам для протруювання насіння) конкретні властивості, такі як певні технічні властивості та/або також конкретні біологічні властивості. Типові придатні допоміжні засоби являють собою

5 розріджувачі, розчинники і носії.

Придатні розріджувачі являють собою, наприклад, воду, полярні і неполярні органічні хімічні рідини, наприклад, ті, що належать до класів ароматичних і неароматичних вуглеводнів (такі як парафіни, алкілбензоли, алкілнафталіни, хлорбензоли), спирти і поліоли (які за необхідності також можуть бути заміщеними, етерифікованими та/або естерифікованими), кетони (такі як

10 ацетон, циклогексанон), естери (включаючи жири і масла) і (полі)етери, незаміщені і заміщені аміни, аміді, лактами (такі як N-алкілпіролідони) і лактони, сульфони і сульфоксиди (такі як диметилсульфоксид).

У випадку, якщо використовуваний розріджувач являє собою воду, то також можливе застосування, наприклад, органічних розчинників як допоміжних розчинників. Фактично придатні

15 рідкі розчинники являють собою ароматичні сполуки, такі як ксилол, толуол або алкілнафталіни; хлоровані ароматичні сполуки і хлоровані аліфатичні вуглеводні, такі як хлорбензоли, хлоретилени або метиленхлорид; аліфатичні вуглеводні, такі як циклогексан або парафіни, наприклад, нафтові фракції; спирти, такі як бутанол або гліколь, а також їхні етери та естери; кетони, такі як ацетон, метилетилкетон, метилізобутилкетон або циклогексанон; високополярні

20 розчинники, такі як диметилформамід і диметилсульфоксид.

Придатні тверді носії являють собою, наприклад, солі амонію і подрібнені природні мінерали, такі як каоліни, глини, тальк, крейда, кварц, атапульгіт, монтморилоніт або діатомова земля, і подрібнені синтетичні мінерали, такі як тонкоподрібнений окис кремнію, окис алюмінію і силікати; придатні тверді носії для гранул являють собою, наприклад, розмелені і фракціоновані

25 природні гірські породи, такі як кальцит, мармур, пемза, сепіоліт і доломіт, а також синтетичні гранули з неорганічного і органічного борошна, і гранули з органічних матеріалів, таких як папір, тирса, шкаралупа кокосового горіха, качани кукурудзяних початків і стебла тютюну; придатні емульгатори та/або піноутворювачі являють собою, наприклад, неіоногенні і аніонні емульгатори, такі як естери поліоксиетилену і жирних кислот, етери поліоксиетилену і жирних

30 спиртів, наприклад, алкіларилові етери полігліколів, алкілсульфонати, алкілсульфати, арилсульфонати, а також гідролізати білків; придатні диспергатори являють собою неіоногенні та/або іоногенні речовини, наприклад, ті, що належать до класів ROE- та/або POP-етерів спиртів, естерів кислот та/або POP-ROE, алкіларилових етерів та/або етерів POP-ROE, адуктів жирних кислот та/або POP-ROE, похідних ROE- та/або POP-поліолів, аддуктів ROE- та/або POP-

35 сорбітану або -цукру, алкіл- або арилсульфатів, алкіл- або арилсульфонатів і алкіл- або арилфосфатів або відповідних аддуктів РО-етерів. Крім того, це стосується придатних оліго- або полімерів, наприклад, тих, які одержують з вінілових мономерів, з акрилової кислоти, з ЕО та/або РО окремо або у комбінації, наприклад, зі спиртами (багатоатомними спиртами) або амінами (поліамінами). Також можливо застосовувати лігнін і його сульфокислотні похідні, немодифіковані та модифіковані целюлози, ароматичні та/або аліфатичні сульфонові кислоти та їх аддукти з формальдегідом.

Речовини, що надають клейкість, такі як карбоксиметилцелюлоза і природні і синтетичні полімери у вигляді порошків, гранул або ґраткових структур, такі як гуміарабік, полівініловий спирт і полівінілацетат, а також природні фосфоліпіди, такі як кефаліни і лецитини, і синтетичні

45 фосфоліпіди, можуть використовуватися у складах.

Додаткові добавки можуть являти собою мінеральні і рослинні олії. Також можливо додавати барвники, такі як неорганічні пігменти, наприклад, оксид заліза, оксид титану і берлінська лазур, і органічні барвні речовини, такі як алізаринові барвні речовини, барвні речовини на основі азосполук і металофталоціанінові барвні речовини, і поживні

50 мікроелементи, такі як солі заліза, марганцю, бору, міді, кобальту, молібдену і цинку. Інші можливі добавки являють собою запашники, мінеральні або рослинні, необов'язково модифіковані олії і воски.

Склади можуть також містити стабілізатори, наприклад, низькотемпературні стабілізатори, консерванти, антиоксиданти, світлостабілізатори або інші засоби, які поліпшують хімічну та/або

55 фізичну стабільність.

Склади загалом містять 0,01-98 % за вагою активної сполуки, переважно 0,1-95 % і особливо переважно 0,5-90 %.

Активні сполуки за даним винаходом також можуть застосовуватися у вигляді суміші з іншими відомими фунгіцидами, наприклад, для поліпшення спектра активності або для

60 зниження або уповільнення розвитку стійкості. Також можливою є суміш з іншими відомими

активними сполуками, такими як нематодициди, гербіциди, інсектициди, акарициди або бактерициди, або з добривами і регуляторами росту, антидотами або сигнальними хімічними речовинами.

Ілюстративні норми застосування активних сполук згідно з даним винаходом становлять: під час обробки листків: від 0,1 до 10000 г/га, переважно від 10 до 1000 г/га, особливо переважно від 50 до 300 г/га (якщо внесення проводять шляхом зволоження або краплинного зрошення, можливо навіть знизити норму застосування, особливо якщо застосовують інертні субстрати, такі як мінеральна вата або перліт); під час обробки насіння: від 2 до 200 г на 100 кг насіння, переважно від 2,5 до 150 г на 100 кг насіння і особливо переважно від 2,5 до 25 г на 100 кг насіння, дуже особливо переважно від 2,5 до 12,5 г на 100 кг насіння; під час обробки ґрунту: від 0,1 до 10000 г/га, переважно від 1 до 5000 г/га.

Композиції згідно з даним винаходом придатні для захисту будь-якого сорту рослин, який використовується у сільському господарстві, у тепличному господарстві, у лісівництві або у садівництві, і, зокрема, зернових культур (наприклад, пшениці, ячменю, жита, проса і різновидів вівса), маїсу, бавовнику, соєвих бобів, рису, різновидів картоплі, різновидів сояшника, бобів, кавового дерева, буряка (наприклад, буряка цукрового і буряка кормового), різновидів арахісу, овочів (наприклад, різновидів томата, різновидів огірка, різновидів цибулі і латуку), газонних трав, фруктових і горіхових дерев (наприклад, різновидів яблуні, різновидів груші, різновидів персика, різновидів нектарина, різновидів абрикоси, ліщини, гікорі-пекана, макадамії, фісташки), ягідних культур (наприклад, різновидів полуниці, різновидів малини, різновидів чорної смородини, різновидів червоної смородини), різновидів виноградної лози, різновидів банана, какао і декоративних рослин.

Активні сполуки за даним винаходом у комбінації з добрим перенесенням рослинами і прийнятною токсичністю щодо теплокровних тварин, будучи такими, що добре переносяться навколишнім середовищем, придатні для захисту рослин і органів рослин, для підвищення показників урожайності, для поліпшення якості зібраного матеріалу і для контролю шкідників, зокрема грибних захворювань, з якими стикаються у сільському господарстві, у садівництві, у тваринництві, у лісах, у садах і на об'єктах дозвілля і відпочинку, у захисті продуктів і матеріалів, що зберігаються, і у секторі гігієни. Вони можуть переважно використовуватися як засоби захисту сільськогосподарських культур.

Застосування як фунгіцидів

Сполуки за даним винаходом мають активність як фунгіциди.

Нижче перелічені ілюстративні приклади сільськогосподарських шкідників, яких можна контролювати за допомогою фунгіцидних сполук.

Захворювання типу борошнистої роси, такі як: захворювання, спричинені збудниками з роду *Blumeria*, наприклад, *Blumeria graminis*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Podosphaera*, наприклад, *Podosphaera leucotricha*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Sphaerotheca*, наприклад, *Sphaerotheca fuliginea*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Uncinula*, наприклад, *Uncinula necator*; іржаві захворювання, такі як: захворювання, спричинені збудниками з роду *Gymnosporangium*, наприклад, *Gymnosporangium sabinae*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Hemileia*, наприклад, *Hemileia vastatrix*;

захворювання, спричинені збудниками з роду *Phakopsora*, наприклад, *Phakopsora pachyrhizi* або *Phakopsora meibomia*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Puccinia*, наприклад, *Puccinia recondita*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Uromyces*, наприклад, *Uromyces appendiculatus*; захворювання, спричинені оомицетами, такі як: захворювання, спричинені збудниками з роду *Albugo*, наприклад, *Albugo candida*;

захворювання, спричинені збудниками з роду *Bremia*, наприклад, *Bremia lactucae*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Peronospora*, наприклад, *Peronospora pisi* або *P. brassicae*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Phytophthora*, наприклад, *Phytophthora infestans*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Plasmopara*, наприклад, *Plasmopara viticola*;

захворювання, спричинені збудниками з роду *Pseudoperonospora*, наприклад, *Pseudoperonospora humuli* або *Pseudoperonospora cubensis*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Pythium*, наприклад, *Pythium ultimum*;

захворювання типу плямистості листя, облямованої плямистості листя і опіку листя, такі як: захворювання, спричинені збудниками з роду *Alternaria*, наприклад, *Alternaria solani*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Cercospora*, наприклад, *Cercospora beticola*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Cladosporium*, наприклад, *Cladosporium cuscumetinum*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Cochliobolus*, наприклад, *Cochliobolus sativus*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Colletotrichum*, наприклад,

- Colletotrichum lindemuthianum*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Cycloconium*, наприклад, *Cycloconium oleaginum*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Diaporthe*, наприклад, *Diaporthe citri*; *Drechslera*, син.: *Helminthosporium*, або *Cochliobolus miyabeanus*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Elsinoe*, наприклад, *Elsinoe fawcettii*;
- 5 захворювання, спричинені збудниками з роду *Gloeosporium*, наприклад, *Gloeosporium laeticolor*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Glomerella*, наприклад, *Glomerella cingulata*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Guignardia*, наприклад, *Guignardia bidwelli*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Leptosphaeria*, наприклад, *Leptosphaeria maculans*; *Leptosphaeria nodorum*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Magnaporthe*, наприклад,
- 10 *Magnaporthe grisea*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Mycosphaerella*, наприклад, *Mycosphaerella graminicola*; *Mycosphaerella arachidiola*; *Mycosphaerella fibensis*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Phaeosphaeria*, наприклад, *Phaeosphaera nodorum*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Pyrenophora*, наприклад, *Pyrenophora teres*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Ramularia*, наприклад, *Ramularia collo-cygni*;
- 15 захворювання, спричинені збудниками з роду *Rhynchosporium*, наприклад, *Rhynchosporium secalis*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Septoria*, наприклад, *Septoria apii* або *Septoria lycopersici*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Typhula*, наприклад, *Typhula incarnata*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Venturia*, наприклад, *Venturia inaequalis*;
- захворювання коренів і пагонів, такі як: захворювання, спричинені збудниками з роду
- 20 *Corticium*, наприклад, *Corticium graminearum*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Fusarium*, наприклад, *Fusarium oxysporum*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Gaeumannomyces*, наприклад, *Gaeumannomyces graminis*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Rhizoctonia*, наприклад, *Rhizoctonia solani*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Sarocladium*, наприклад, *Sarocladium oryzae*; захворювання, спричинені
- 25 збудниками з роду *Sclerotium*, наприклад, *Sclerotium oryzae*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Tapesia*, наприклад, *Tapesia acuformis*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Thielaviopsis*, наприклад, *Thielaviopsis basicola*;
- захворювання колосків і волотей, у тому числі початків кукурудзи, такі як: захворювання, спричинені збудниками з роду *Alternaria*, наприклад, *Alternaria* spp.; захворювання, спричинені
- 30 збудниками з роду *Aspergillus*, наприклад, *Aspergillus flavus*;
- захворювання, спричинені збудниками з роду *Cladosporium*, наприклад, *Cladosporium* spp.; захворювання, спричинені збудниками з роду *Claviceps*, наприклад, *Claviceps purpurea*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Fusarium*, наприклад, *Fusarium culmorum*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Gibberella*, наприклад, *Gibberella zeae*;
- 35 захворювання, спричинені збудниками з роду *Monographella*, наприклад, *Monographella nivalis*;
- сажкові та головневі захворювання, такі як: захворювання, спричинені збудниками з роду *Sphacelotheca*, наприклад, *Sphacelotheca reiliana*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Tilletia*, наприклад, *Tilletia caries*;
- захворювання, спричинені збудниками з роду *Urocystis*, наприклад, *Urocystis occulta*;
- 40 захворювання, спричинені збудниками з роду *Ustilago*, наприклад, *Ustilago nuda*;
- захворювання типу плодової гнилі і плісняви, такі як: захворювання, спричинені збудниками з роду *Aspergillus*, наприклад, *Aspergillus flavus*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Botrytis*, наприклад, *Botrytis cinerea*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Penicillium*, наприклад, *Penicillium expansum*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Rhizopus*, наприклад, *Rhizopus stolonifer*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Sclerotinia*, наприклад, *Sclerotinia sclerotiorum*;
- 45 захворювання, спричинені збудниками з роду *Verticillium*, наприклад, *Verticillium albo-atrum*;
- захворювання типу тління, плісняви, в'янення, гнилі і "чорної ніжки", що передаються через насіння та ґрунт, такі як: захворювання, спричинені збудниками з роду *Alternaria*, наприклад,
- 50 *Alternaria brassicicola*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Aphanomyces*, наприклад, *Aphanomyces euteiches*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Ascochyta*, наприклад, *Ascochyta lentis*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Aspergillus*, наприклад, *Aspergillus flavus*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Cladosporium*, наприклад, *Cladosporium herbarum*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Cochliobolus*, наприклад, *Cochliobolus sativus* (конідійна форма: *Drechslera*, *Bipolaris*, синонім: *Helminthosporium*); захворювання, спричинені збудниками з роду *Colletotrichum*, наприклад, *Colletotrichum coccodes*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Fusarium*, наприклад, *Fusarium culmorum*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Gibberella*, наприклад, *Gibberella zeae*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Macrophomina*, наприклад, *Macrophomina phaseolina*;
- 55

- захворювання, спричинені збудниками з роду *Monographella*, наприклад, *Monographella nivialis*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Penicillium*, наприклад, *Penicillium expansum*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Phoma*, наприклад, *Phoma lingam*;
- 5 захворювання, спричинені збудниками з роду *Phomopsis*, наприклад, *Phomopsis sojae*;
- захворювання, спричинені збудниками з роду *Phytophthora*, наприклад, *Phytophthora cactorum*;
- захворювання, спричинені збудниками з роду *Pyrenophora*, наприклад, *Pyrenophora graminea*;
- захворювання, спричинені збудниками з роду *Pyricularia*, наприклад, *Pyricularia oryzae*;
- захворювання, спричинені збудниками з роду *Pythium*, наприклад, *Pythium ultimum*;
- 10 захворювання, спричинені збудниками з роду *Rhizoctonia*, наприклад, *Rhizoctonia solani*;
- захворювання, спричинені збудниками з роду *Rhizopus*, наприклад, *Rhizopus oryzae*;
- захворювання, спричинені збудниками з роду *Sclerotium*, наприклад, *Sclerotium rolfsii*;
- захворювання, спричинені збудниками з роду *Septoria*, наприклад, *Septoria nodorum*;
- захворювання, спричинені збудниками з роду *Typhula*, наприклад, *Typhula incarnata*;
- захворювання, спричинені збудниками з роду *Verticillium*, наприклад, *Verticillium dahliae*;
- 15 захворювання типу ракових наростів, відмінних мітел і відмирання верхівок, такі як: захворювання, спричинені збудниками з роду *Nectria*, наприклад, *Nectria galligena*;
- захворювання типу опіку, такі як:
- захворювання, спричинені збудниками з роду *Monilinia*, наприклад, *Monilinia laxa*;
- 20 захворювання типу пухирчастості листя або кучерявості листя, такі як: захворювання, спричинені збудниками з роду *Exobasidium*, наприклад, *Exobasidium vexans*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Taphrina*, наприклад, *Taphrina deformans*; некротичні захворювання дерев'янистих рослин, такі як:
- еска винограду, яку спричиняє, наприклад, *Phaeomoniella chlamydospora*, *Phaeoacremonium aleophilum* і *Fomitiporia mediterranea*;
- 25 еutipоз, який спричиняє, наприклад, *Eutypa lata*; голландська хвороба в'язів, яку спричиняє, наприклад, *Ceratocystis ulmi*; захворювання, спричинені збудниками з роду *Ganoderma*, наприклад, *Ganoderma boninense*;
- захворювання квіток і насіння, такі як: захворювання, спричинені збудниками з роду *Botrytis*, наприклад, *Botrytis cinerea*;
- 30 захворювання бульб, такі як: захворювання, спричинені збудниками з роду *Rhizoctonia*, наприклад, *Rhizoctonia solani*, захворювання, спричинені збудниками з роду *Helminthosporium*, наприклад, *Helminthosporium solani*.
- Захворювання бульб, такі як:
- захворювання, що спричинені збудниками з роду *Rhizoctonia*, наприклад, *Rhizoctonia solani*;
- 35 захворювання, що спричинені збудниками з роду *Helminthosporium*, наприклад, *Helminthosporium solani*;
- захворювання типу кили, такі як:
- захворювання, спричинені збудниками з роду *Plasmodiophora*, наприклад, *Plasmodiophora brassicae*.
- 40 Сполуки за даним винаходом можуть бути активними щодо широкого спектра грибних захворювань рослин. Як альтернатива, вони можуть бути специфічно активними щодо певних конкретних грибних захворювань.
- Конкретні грибні захворювання, щодо яких сполуки за даним винаходом можуть бути застосовними, включають: септоріозну плямистість листя пшениці (*Septoria tritici*), бурю іржу пшениці (*Puccinia triticina*), жовту іржу пшениці (*Puccinia striiformis*), паршу яблунь (*Venturia inaequalis*), борошністу росу винограду (*Uncinula necator*), ринхоспоріозну плямистість листя ячменю (*Rhynchosporium secalis*), сажку рису (*Magnaporthe grisea*), іржу сої (*Phakopsora pachyrhizi*), лептосферіоз колоскової луски пшениці (*Leptosphaeria nodorum*), борошністу росу пшениці (*Blumeria graminis* f. sp. *tritici*), борошністу росу ячменю (*Blumeria graminis* f. sp. *hordei*), борошністу росу гарбузових (*Erysiphe dehoracearum*), антракноз гарбузових (*Glomerella lagenarium*), церкоспороозну плямистість листя буряка (*Cercospora beticola*), бурю плямистість пасльонових у томата (*Alternaria solani*) і темно-бурю плямистість ячменю (*Cochliobolus sativus*).
- На додаток до їхньої фунгіцидної активності сполуки за даним винаходом також можуть мати активність щодо інших мікроорганізмів, наприклад, бактерій.
- 55 Фунгіцидні сполуки за даним винаходом також можуть застосовуватися у лікуванні грибних захворювань людей і тварин (наприклад, свавців). Аналогічним чином, бактерицидні сполуки за даним винаходом можуть застосовуватися у лікуванні бактеріальних захворювань людей і тварин. Отже, даний винахід включає спосіб лікування грибного або бактеріального захворювання, при цьому спосіб включає введення терапевтичної кількості протигрибкового засобу за даним винаходом суб'єкту, який потребує цього (наприклад, суб'єкту-людині). Сполука
- 60

може бути складена для місцевого застосування на зараженій ділянці тіла, або вона може бути складена для перорального або парентерального введення.

Синтез

Фахівцю у даній галузі буде зрозуміло, що у виготовленні сполук за даним винаходом можна було б застосувати адаптацію способів, відомих із рівня техніки.

Наприклад, фахівцю у даній галузі будуть добре знайомі стандартні посібники, такі як "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations", RC Larock, Wiley-VCH (1999 р. або пізніші видання); "March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure", MB Smith, J. March, Wiley, (5-е видання або пізніші видання); "Advanced Organic Chemistry, Part B, Reactions and Synthesis", FA Carey, RJ Sundberg, Kluwer Academic/Plenum Publications (2001 р. або пізніші видання); "Organic Synthesis - The Disconnection Approach", S Warren, (Wiley) (1982 р. або пізніші видання); "Designing Organic Syntheses", S Warren, (Wiley) (1983 р. або пізніші видання); "Heterocyclic Chemistry", J. Joule, (Wiley, видання 2010 р. або пізніші видання); "Guidebook To Organic Synthesis", RK Mackie і DM Smith, (Longman) (1982 г. або пізніші видання) тощо, і посилання в них як керівні вказівки.

Фахівцю у даній галузі знайомі різні стратегії для синтезування органічних і, зокрема, гетероциклічних молекул, і вони представляють загальнодоступні відомості, викладені в таких посібниках, як Warren "Organic Synthesis: The Disconnection Approach"; Mackie and Smith "Guidebook to Organic Chemistry" та Clayden, Greeves, Warren and Wothers "Organic Chemistry".

Фахівець у даній галузі техніки виявить його/її розсудливість і навички стосовно визначення найбільш ефективної послідовності реакцій для синтезу даної цільової сполуки і за необхідності буде звертатися до використання захисних груп. Це буде залежати, серед іншого, від таких факторів, як природа інших функціональних груп, присутніх у конкретному субстраті. Ясно, що тип хімічних процесів, що розглядається, буде впливати на вибір реагенту, використовуваного у вказаних стадіях синтезу, наявність потреби у використовуваних захисних групах і їх тип, а також послідовність дій для здійснення стадій введення/видалення захисних груп. Ці та інші параметри реакції стануть очевидні фахівцю у даній галузі за посиланням на стандартні посібники і наведені у даному документі приклади.

Чутливі функціональні групи можуть потребувати введення і видалення захисних груп в ході синтезу сполуки за даним винаходом. Це може бути досягнуто за допомогою традиційних способів, наприклад, як описано у "Protective Groups in Organic Synthesis", TW Greene and PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc. (1999), і наведених там літературних джерел.

У всьому тексті даного опису винаходу такі аббревіатури мають наступні значення.

TFAA – трифтороцтовий ангідрид

NaHMDS – біс(триметилсиліл)амід натрію

водн. – водний

DCM – дихлорметан

год. – година

HPLC – вискоєфективна рідинна хроматографія

PE – петролейний етер

к. т. – кімнатна температура

TFA – трифтороцтова кислота

DMSO – диметилсульфоксид

конц. – концентрований

DMF – N,N-диметилформамід

кільк. – кількісний

хв. – хвилина

насич. – насичений

THF – тетрагідрофуран

Певні сполуки за даним винаходом можна одержати відповідно до викладених нижче загальних схем синтезу або у аналогічний спосіб. Певні сполуки за даним винаходом можна одержувати відповідно до наведених нижче прикладів 1–50 або у аналогічний спосіб.

Загальні схеми синтезу

Сполуки формули I можуть бути одержані відповідно до схем A–D. Спирт A може бути введений у реакцію з трифосгеном (наприклад, за присутності піридину та DCM за к. т.) з одержанням сполук формули B (підгрупи сполук формули I).

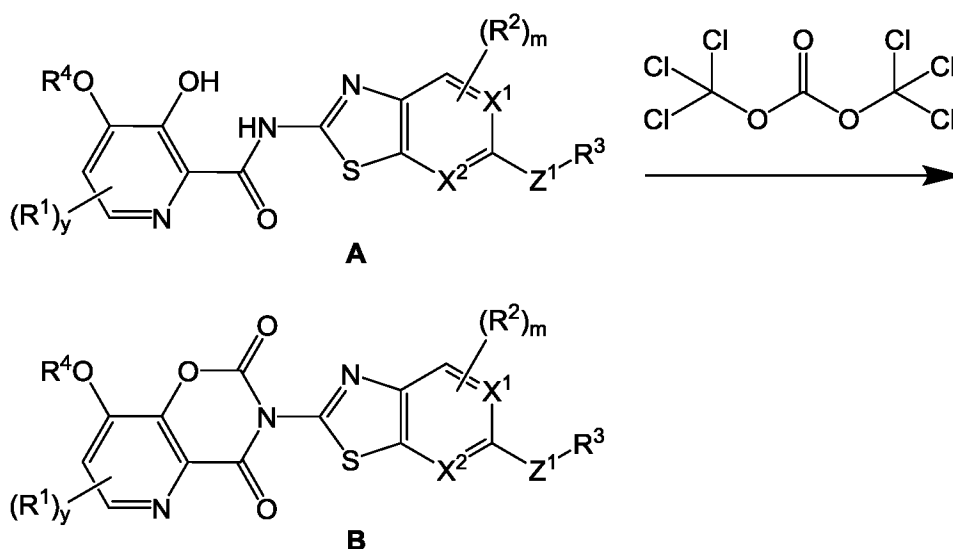


Схема А

Спирт А може бути введений у реакцію з тїофосгеном (наприклад, за присутності піридину та DCM за к. т.) з одержанням сполук формули С (підгрупи сполук формули І).

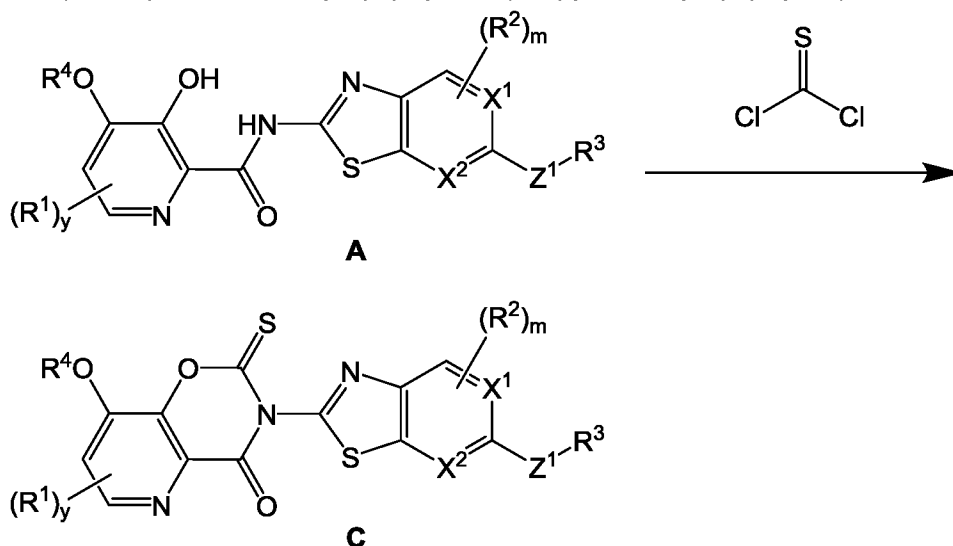
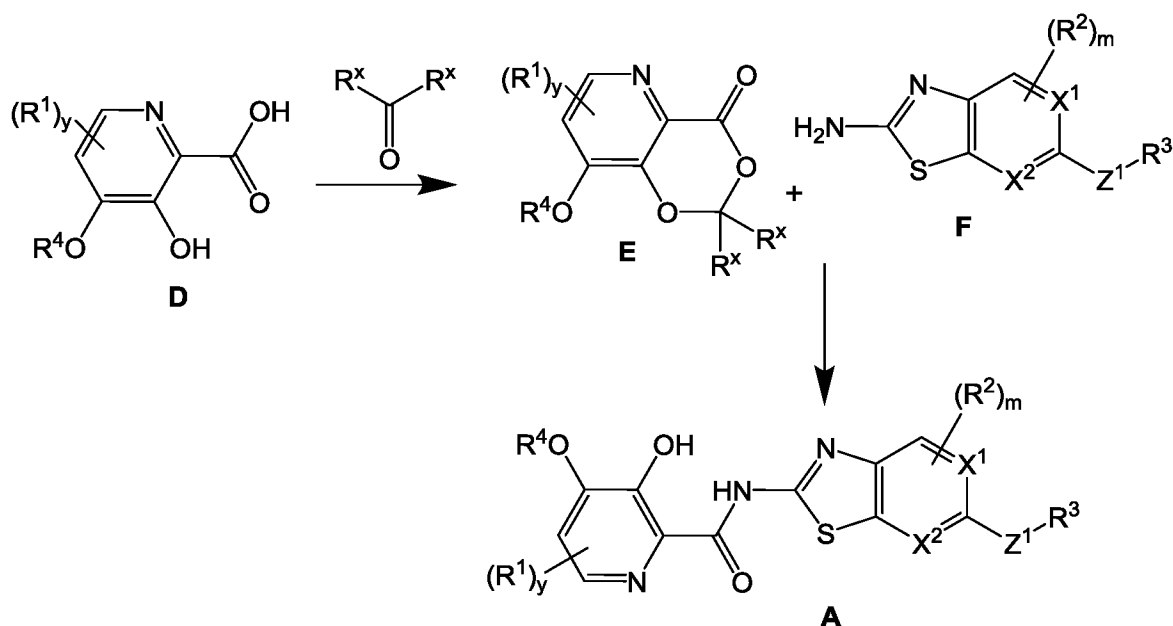


Схема В

Сполуки формули А можна одержувати відповідно до способів, описаних у WO2019/141980 і відповідно до схеми С. Карбонова кислота D може бути введена у реакцію з кетоном, наприклад, ацетоном або бензофеноном (наприклад, за присутності TFA і TFAA) з одержанням кеталю Е. Реакція з аніоном аміну F (наприклад, аніоном, утвореним там, де F був депротонований за допомогою NaHMDS) у придатних умовах (наприклад, THF за температури від $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$) може забезпечити одержання сполуки А.



R^x вибраний із Me і Ph.

Схема С

- Може бути передбачено декілька шляхів одержання аміну F. Деякі з них показані на схемах D–H. Амінобромід G може бути перетворений на тіосечовину H (наприклад, за допомогою бензоїлхлориду, NH_4SCN , Br_2 в ацетоні зі зворотним холодильником, а потім 10 % водного розчину $NaOH$ зі зворотним холодильником), яка може бути перетворена на амін F, наприклад, за допомогою CuI , Cs_2CO_3 , 1,10-фенантроліну в діоксані зі зворотним холодильником.

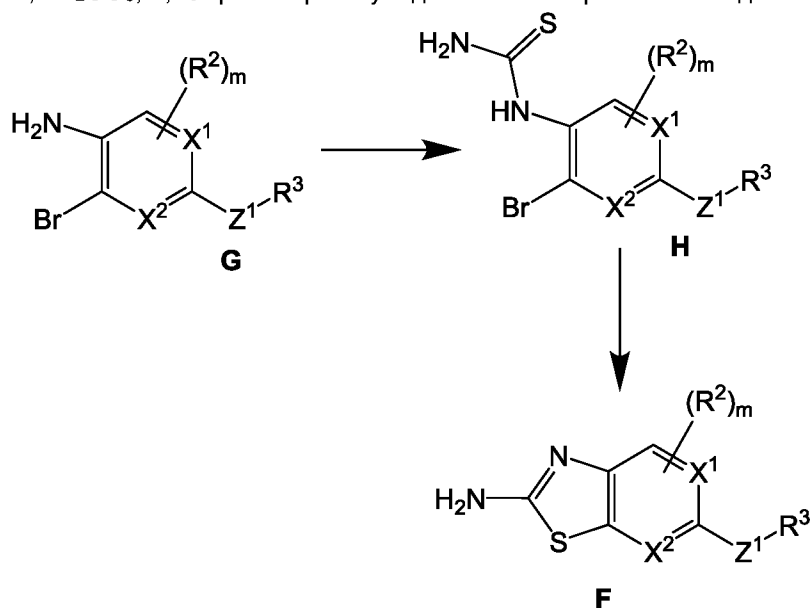


Схема D

Тіосечовина J може бути перетворена на амін F, наприклад, за допомогою Br_2 в $CHCl_3$ за $0^\circ C$ зі зворотним холодильником або Br_2 , $AcOH$ і $LiBr$.

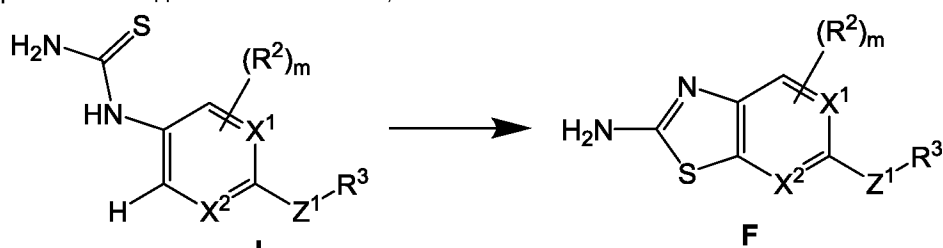


Схема E

Тіоціанат К може бути перетворений на амін F, наприклад, за допомогою H_2 , Pd/C в оцтовій кислоті за кімнатної температури або Fe/AcOH за кімнатної температури.

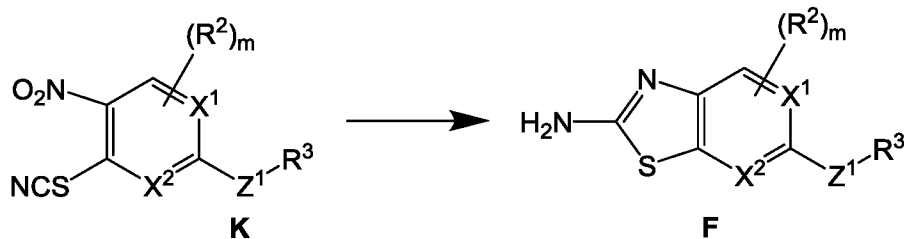


Схема F

- 5 Біциклічна сполука L може бути піддана амінуванню з утворенням аміну F, наприклад, за допомогою $tBu_2Zn(TMP)Li$, THF за кімнатної температури, а потім ціаніду міді та $BnONH_2$ за кімнатної температури.

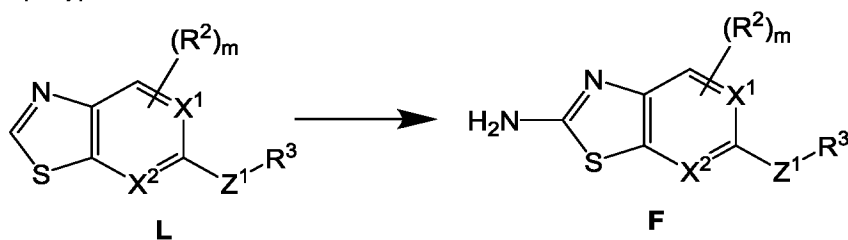


Схема G

- 10 Амініол M може реагувати зі сполукою N з утворенням аміну F, наприклад, в THF зі зворотним холодильником.

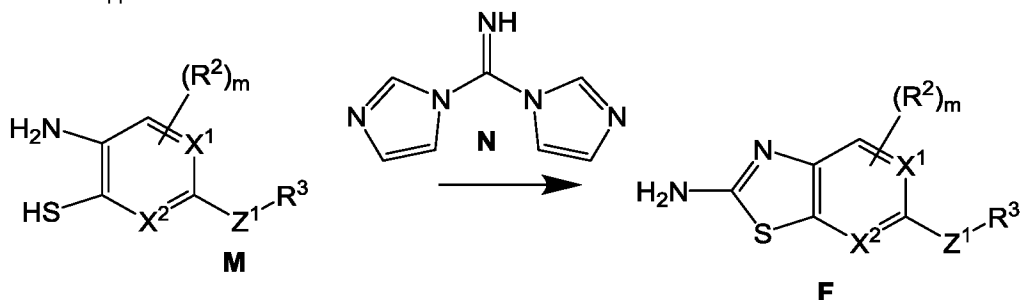


Схема H

- 15 Підгрупа аміну F — аміни формули R (у якій x являє собою ціле число від 0 до 5) — може бути утворена відповідно до схеми I. Реакція нітрофторсполуки O з фенолом P за присутності основи (наприклад, K_2CO_3 або NaH в DMF) може забезпечити одержання етеру Q. Відновлення (наприклад, за допомогою Pd/C і H_2 в етанолі за кімнатної температури або Fe, NH_4Cl у THF/метанолі за $60^\circ C$) з подальшим проведенням реакції з KSCN або NaSCN (наприклад, за присутності Br_2 в AcOH або метанолі за температури від $0^\circ C$ до кімнатної температури) може забезпечити одержання амінів R (підгрупи амінів F).

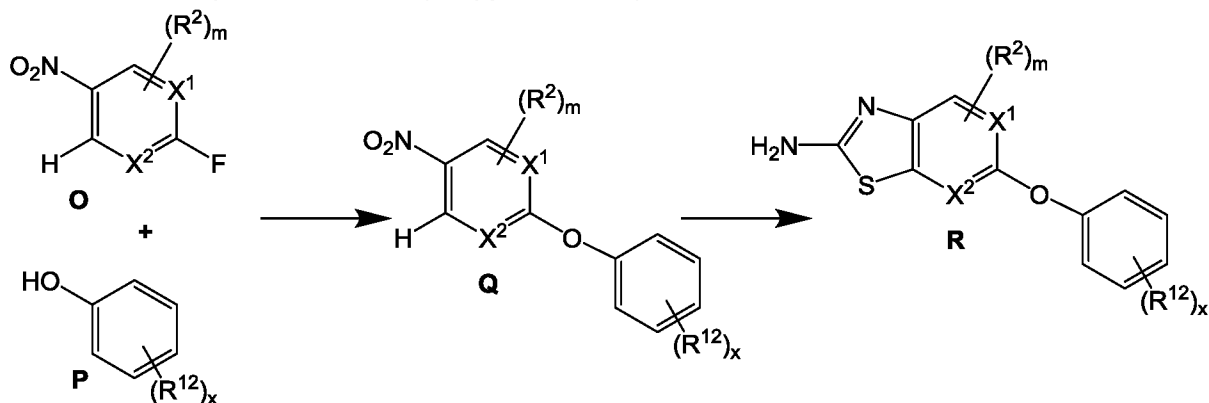


Схема I

ПРИКЛАДИ

Загальні способи

Флеш-хроматографію проводили із застосуванням Biotage Isolera 4 з картриджами Biotage® SNAP KP-Sil, запакованими частинками діоксиду кремнію розміром 50 мкм з площею поверхні 500 м²/г, або альтернативними картриджами (наприклад, Puriflash, виготовленими Interchim), якщо вказано, або із застосуванням силікагелю (частинки розміром 40-63 мкм). Візуалізацію проводили за допомогою УФ-світла (254 нм) і за допомогою забарвлення розчинами перманганату калію, фосфорномолібденової кислоти (PMA) або нігдрину.

Усі ¹H-ЯМР-спектри одержували на Bruker AVIII 400 з QNP діаметром 5 мм або Bruker AVI 500 з QNP діаметром 5 мм. Хімічні зсуви виражені у частинах на мільйон (δ) і представлені стосовно розчинника. Константи взаємодії J виражені в герцах (Гц).

MS проводили у MS Waters Alliance ZQ з використанням колонки для LC YMC-Triart C18, 50 × 2 мм, 5 мікронів (розчинник: градієнт 5-90 % ацетонітрилу у воді (з 1 % за об'ємом 28 % (за вагою) водного розчину аміаку)) за допомогою способу А або (розчинник: градієнт 5-90 % ацетонітрилу у воді (з 1 % мурашиної кислоти)) за допомогою способу В. Швидкість потоку: 0,8 мл/хв. Значення довжини хвиль становили 254 і 210 нм.

Спосіб А (5 хвилин, основний рН)

Колонка: YMC-Triart C18, 50 × 2 мм, 5 мкм. Швидкість потоку: 0,8 мл/хв. Об'єм введення: 5 мкл.

Рухома фаза А Н₂О

В СН₃CN

С 50 % Н₂О/50 % СН₃CN + 1,0 % аміаку (водн.)

Час (хв.)	А (%)	В (%)	С (%)
0	95	0	5
4,0	0	95	5
4,4	0	95	5
4,5	95	5	0
4,5	ЗУПИНКА		

Спосіб В (5 хвилин, кислий рН)

Колонка: YMC-Triart C18, 50 × 2 мм, 5 мкм. Швидкість потоку: 0,8 мл/хв. Об'єм введення: 5 мкл.

Рухома фаза А Н₂О

В СН₃CN

С 50 % Н₂О/50 % СН₃CN + 1,0 % мурашиної кислоти

Час (хв.)	А (%)	В (%)	С (%)
0	95	0	5
4,0	0	95	5
4,4	0	95	5
4,5	95	5	0
4,5	ЗУПИНКА		

Як альтернатива, MS проводили у системі для UV-MS Waters Acquity UPLC-QDA із застосуванням способу С (високий рН) або способу D (низький рН).

Спосіб С (3,5 хвилини, основний рН)

Рухомі фази: вода (А)/ацетонітрил (В), обидва з 0,1 % (об./об.) аміаку

Час	% А	% В	Швидкість потоку (мл/хв.)
Початковий момент	98	2	1,0
0,2	98	2	1,0
2,5	2	98	1,0
3,0	2	98	1,0
3,1	98	2	1,0
3,5	98	2	1,0

Колонка: BEH C18, 2,1 × 50 мм, 1,7 мкм за 50 °С

Спосіб D (3,5 хвилини, кислий рН)

Рухомі фази: вода (А)/ацетонітрил (В), обидва з 0,1 % (об./об.) мурашиної кислоти

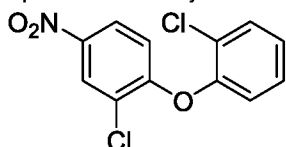
Час	% А	% В	Швидкість потоку (мл/хв.)
Початковий момент	98	2	1,0
0,2	98	2	1,0
2,5	2	98	1,0
3,0	2	98	1,0
3,1	98	2	1,0
3,5	98	2	1,0

Колонка: CSH C18, 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм при 50 °С

Усі реагенти були одержані від комерційних постачальників і використовувалися у тому вигляді, в якому вони були поставлені, якщо не вказане інше.

Усі сполуки названі з використанням ChemBioDraw Ultra 14.0.

Проміжна сполука А: 2-хлор-1-(2-хлорфенокси)-4-нітробензол

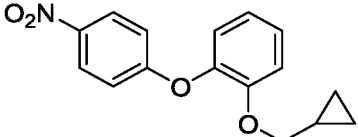
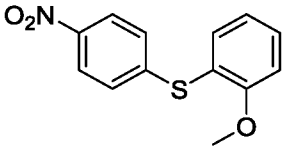
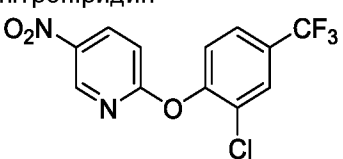
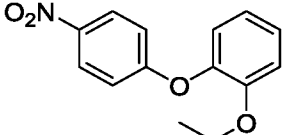
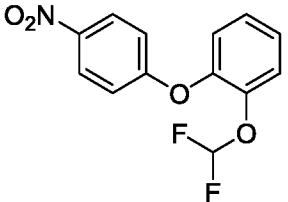


3-Хлор-4-фторнітробензол (4,0 г, 23 ммоль) і 2-хлорфенол (2,36 мл, 22,8 ммоль) розчиняли в DMF (10 мл). Додавали карбонат калію (3,15 г, 22,8 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до 80 °С протягом 48 год. Забезпечували охолодження суспензії до к. т., і додавали воду. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc, і об'єднані екстракти висушували (MgSO₄) і випарювали під вакуумом з одержанням титульної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (6,47 г, кільк.). ¹H-ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 8,48 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,17 (dd, J = 9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,55–7,46 (m, 1H), 7,40 (ddd, J = 8,3, 6,7, 1,6 Гц, 2H), 6,89 (d, J = 9,1 Гц, 1H).

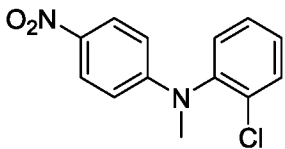
Проміжні сполуки В–І

Наступні проміжні сполуки одержували із застосуванням загального способу, описаного щодо проміжної сполуки А, з комерційних матеріалів.

№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
В	1-(2-Метоксиетокси)-2-(4-нітрофенокси)бензол 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,21 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 7,32–7,25 (m, 1H), 7,25–7,19 (m, 1H), 7,09–7,01 (m, 1H), 7,00 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 6,79–6,67 (m, 1H), 4,10–4,03 (m, 2H), 3,47–3,36 (m, 2H), 3,32 (s, 3H); LC-MS (спосіб В): 3,16 хв. (290,1, МН ⁺).
С	2-((2-Хлорфеніл)тіо)-5-нітропіридин 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, CDCl ₃) 9,24 (dd, J = 2,7, 0,6 Гц, 1H), 8,26 (dd, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,55–7,47 (m, 1H), 7,46–7,37 (m, 1H), 6,99 (dd, J = 8,9, 0,6 Гц, 1H); LC-MS (спосіб А): 3,51 хв. (267,0, МН ⁺).
Д	1-(4-Нітрофенокси)-2-(трифторметокси)бензол 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,27 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,62 (dt, J = 8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,53 (td, J = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,48–7,39 (m, 2H), 7,15 (d, J = 9,3 Гц, 2H).

E	1-(Циклопропілметокси)-2-(4-нітрофенокси)бензол 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,21 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,30–7,24 (m, 1H), 7,21 (ddd, J = 8,2, 4,0, 1,6 Гц, 2H), 7,04 (dd, J = 6,9, 1,0 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 3,81 (m, 2H), 1,03–0,89 (m, 1H), 0,40–0,31 (m, 2H), 0,13–0,03 (m, 2H); LC-MS (спосіб B): 3,64 хв., без іонізації.
F	(2-Метоксифеніл)(4-нітрофеніл)сульфан 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,11 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 7,61–7,43 (m, 2H), 7,25 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 7,14–7,04 (m, 1H), 3,78 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 3,46 хв., без іонізації.
G	2-(2-Хлор-4-(трифторметил)фенокси)-5-нітропіридин 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 9,04 (dd, J = 2,8, 0,5 Гц, 1H), 8,71 (dd, J = 9,1, 2,8 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,92–7,81 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 9,1, 0,5 Гц, 1H).
H	1-Етоксиз-2-(4-нітрофенокси)бензол 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,21 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 7,29 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,04 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 4,01 (q, J = 6,9 Гц, 2H), 1,10 (d, J = 6,9 Гц, 3H); LC-MS (спосіб B): 4,10 хв. (260,1, МН ⁺).
I	1-(Дифторметокси)-2-(4-нітрофенокси)бензол 	LC-MS (спосіб B): 3,85 хв. (282,0, МН ⁺).

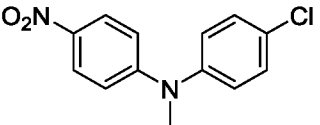
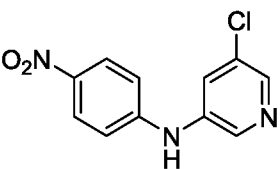
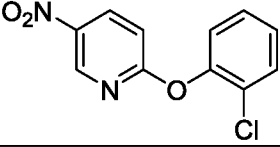
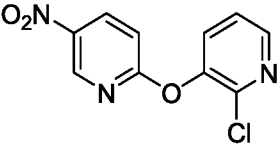
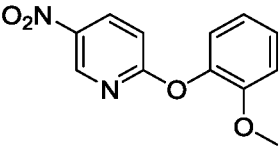
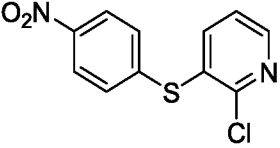
Проміжна сполука J: 2-хлор-N-метил-N-(4-нітрофеніл)анілін



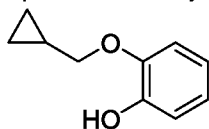
Гідрид натрію (60 % в мінеральному маслі) (198 мг, 4,96 ммоль) суспендували в DMF (5 мл) в атмосфері азоту та охолоджували до 0 °С. Додавали 2-хлор-N-метиламін (0,436 г, 3,54 ммоль), а потім 4-фторнітробензол (0,50 г, 3,54 ммоль) в DMF (5 мл). Реакційну суміш нагрівали до к. т. і перемішували протягом 18 год. Після додавання реакційної суміші до води (~ 25 мл) суспензію перемішували протягом 15 хв. і фільтрували. Тверду речовину промивали водою і висушували під вакуумом з одержанням титульної сполуки у вигляді оранжевої твердої речовини (1,13 г, кільк.). ¹H-ЯМР δ_H (500 МГц, CDCl₃) 8,11 (d, J = 9,5 Гц, 2H), 7,58 (dd, J = 7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,45–7,30 (m, 3H), 6,52 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 3,38 (s, 3H); LC-MS (спосіб A): 3,65 хв. (263,1, МН⁺).

Проміжні сполуки К–Р

Наступні проміжні сполуки одержували із застосуванням загального способу, описаного щодо проміжної сполуки J, з комерційних матеріалів.

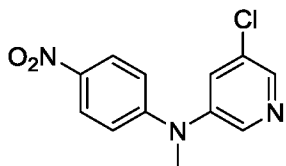
№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
K	4-Хлор-N-метил-N-(4-нітрофеніл)анілін 	LC-MS (спосіб A): 3,75 хв. (263,1, МН ⁺).
L	5-Хлор-N-(4-нітрофеніл)піридин-3-амін 	LC-MS (спосіб A): 2,95 хв. (250,0, МН ⁺).
M	2-(2-Хлорфенокси)-5-нітропіридин 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 9,03 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,67 (dd, J = 9,1, 2,9 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,52–7,34 (m, 4H); LC-MS (спосіб A): 3,12 хв. (250,9, МН ⁺).
N	2-Хлор-3-((5-нітропіридин-2-іл)окси)піридин 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 9,04 (dd, J = 2,8, 0,4 Гц, 1H), 8,71 (dd, J = 9,1, 2,9 Гц, 1H), 8,41 (dd, J = 4,7, 1,6 Гц, 1H), 7,99 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 9,1, 0,4 Гц, 1H); LC-MS (спосіб A): 2,79 хв. (251,9, МН ⁺).
O	2-(2-Метоксифенокси)-5-нітропіридин 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, CDCl ₃) 9,04 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,48 (dd, J = 9,0, 2,8 Гц, 1H), 7,32 (dd, J = 8,2, 0,9 Гц, 1H), 7,22–7,16 (m, 1H), 7,11–7,01 (m, 3H), 3,78 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 2,90 хв. (247,0, МН ⁺).
P	2-Хлор-3-((4-нітрофеніл)тіо)піридин 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,35 (dd, J = 4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,31–8,23 (m, 2H), 8,02 (dd, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,87–7,70 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H); LC-MS (спосіб A): 3,96 хв. (267,0, МН ⁺).

Проміжна сполука Q: 2-(циклопропілметокси)фенол



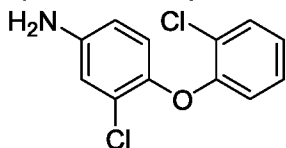
- 5 Розчин 1,2-дигідроксibenзолу (5,0 г, 45,4 ммоль) в DMF (20 мл) обробляли карбонатом калію (7,53 г, 54,5 ммоль) і (бромметил)циклопропаном (4,40 мл, 45,4 ммоль) і перемішували за 60 °С протягом ночі. Забезпечували охолодження реакційної суміші до к. т., і потім її гасили водою та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні речовини промивали сольовим розчином, висушували (MgSO₄) і концентрували під зниженим тиском з одержанням масла.
- 10 Залишок очищали за допомогою хроматографії (SiO₂, 0–5 % EtOAc в PE) з одержанням титильної сполуки у вигляді блідо-жовтого масла (2,2 г, 30 %). ¹H-ЯМР δ_H (500 МГц, CDCl₃) δ 6,96–6,92 (m, 1H), 6,92–6,80 (m, 3H), 5,78 (s, 1H), 3,87 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 1,36–1,22 (m, 1H), 0,70–0,60 (m, 2H), 0,35 (q, J = 5,2 Гц, 2H); LC-MS (спосіб B): 2,54 хв., без іонізації.

Проміжна сполука R: 5-хлор-N-метил-N-(4-нітрофеніл)піридин-3-амін



Крижаний розчин проміжної сполуки L (754 мг, 3,02 ммоль) в THF (10 мл) обробляли гідридом натрію (60 % у мінеральному маслі) (145 мг, 3,62 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хв., потім додавали йодметан (0,282 мл, 4,53 ммоль). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 2 год, потім гасили водою та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні речовини промивали сольовим розчином, висушували (MgSO₄) і концентрували під зниженим тиском з одержанням титульної сполуки у вигляді червоної твердої речовини (773 мг, 97 %). LC-MS (спосіб A): 3,10 хв. (264,1, MH⁺).

Проміжна сполука S: 3-хлор-4-(2-хлорфенокси)анілін

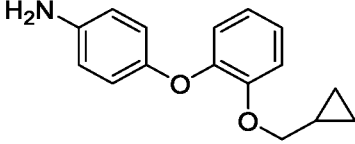
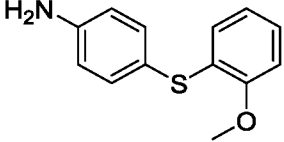
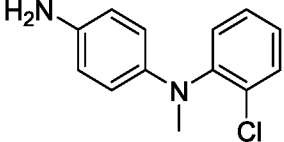
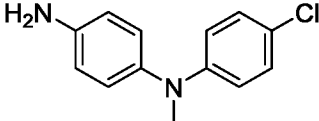
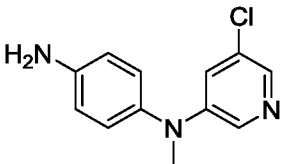
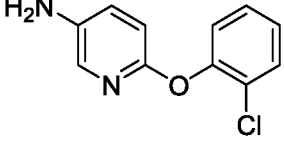
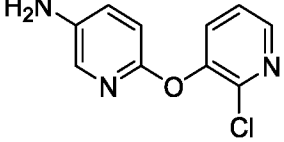
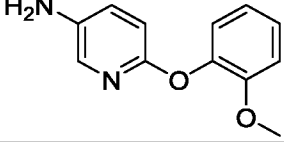


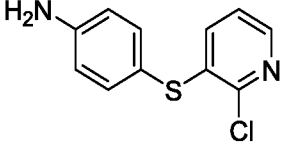
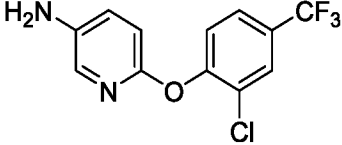
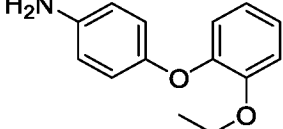
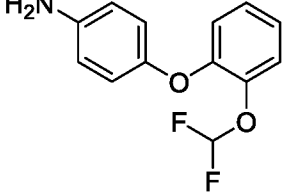
Проміжну сполуку A (6,47 г, 23,5 ммоль) розчиняли в EtOH (20 мл). Насичений водний розчин хлориду амонію (5 мл) додавали до реакційної суміші разом із залізом (6,65 г, 117 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за 80 °C протягом 18 год. Після охолодження до к. т. суміш фільтрували через Dicalite®, промиваючи за допомогою EtOAc, і фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок розділяли між водою і DCM. Органічні екстракти висушували (MgSO₄) і концентрували під зниженим тиском з одержанням титульної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини (5,37 г, 90 %). ¹H-ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 7,51 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,26–7,20 (m, 1H), 7,04 (td, J = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 6,61 (dd, J = 8,3, 1,4 Гц, 1H), 6,57 (dd, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H); LC-MS (спосіб A): 3,35 хв. (254,0, MH⁺).

Проміжні сполуки T–AH

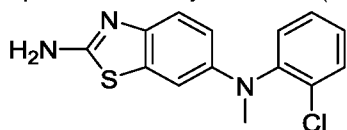
Наступні проміжні сполуки одержували із застосуванням загального способу, описаного щодо проміжної сполуки S, із відповідних проміжних сполук.

№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
T	4-(2-(2-Метоксиетокси)фенокси)анілін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,08 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,02–6,96 (m, 1H), 6,88–6,83 (m, 1H), 6,75–6,71 (m, 1H), 6,68 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,55 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,14–4,06 (m, 2H), 3,65–3,57 (m, 2H), 3,27 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 1,89 хв. (260,1, MH ⁺).
U	6-((2-Хлорфеніл)тіо)піридин-3-амін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, CDCl ₃) 8,14 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,44–7,39 (m, 1H), 7,26–7,13 (m, 4H), 6,99 (dd, J = 8,4, 2,9 Гц, 1H), 4,00 (br s, 2H); LC-MS (спосіб A): 2,73 хв. (237,0, MH ⁺).
V	4-(2-(Трифторметокси)фенокси)анілін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,49–7,38 (m, 1H), 7,30 (ddd, J = 8,3, 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,18–7,05 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 6,81–6,73 (m, 2H), 6,68–6,55 (m, 2H), 5,05 (s, 2H).

№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
W	4-(2-(Циклопропілметокси)фенокси)анілін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,03 (dd, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,00–6,93 (m, 1H), 6,83 (td, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,74 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,54 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,87 (br s, 2H), 3,82 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 3,16 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 1,14 (m, 1H), 0,59–0,41 (m, 2H), 0,24 (m, 2H); LC-MS (спосіб B): 2,33 хв. (256,1, МН ⁺).
X	4-((2-Метоксифеніл)тіо)анілін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,13 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,08–7,02 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 8,1, 1,1 Гц, 1H), 6,77 (td, J = 7,6, 1,2 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,50 (dd, J = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), NH ₂ не спостерігали; LC-MS (спосіб B): 2,80 хв. (232,1, МН ⁺).
Y	N1-(2-хлорфеніл)-N1-метилбензол-1,4-діамін 	LC-MS (спосіб A): 3,07 хв. (233,1 МН ⁺).
Z	N1-(4-хлорфеніл)-N1-метилбензол-1,4-діамін 	LC-MS (спосіб A): 3,38 хв. (233,1, МН ⁺).
AA	N1-(5-хлорпіридин-3-іл)-N1-метилбензол-1,4-діамін 	LC-MS (спосіб A): 2,67 хв. (234,1, МН ⁺).
AB	6-(2-Хлорфенокси)піридин-3-амін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,52 (dd, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 2,9, 0,5 Гц, 1H), 7,32 (ddd, J = 8,4, 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,21–7,13 (m, 1H), 7,08 (ddd, J = 9,6, 8,4, 2,2 Гц, 2H), 6,82 (dd, J = 8,6, 0,5 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H); LC-MS (спосіб A): 2,54 хв. (221,0, МН ⁺).
AC	6-((2-Хлорпіридин-3-іл)окси)піридин-3-амін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,21 (dd, J = 4,6, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (dd, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,53–7,37 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,14 (s, 2H); LC-MS (спосіб A): 1,95 хв. (222,0, МН ⁺).
AD	6-(2-Метоксифенокси)піридин-3-амін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, CDCl ₃) 7,74 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,20–7,13 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,01 (dd, J = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,00–6,95 (m, 1H), 6,79 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,81 (br s, 2H); LC-MS (спосіб A): 2,12 хв. (217,0, МН ⁺).

№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
AE	4-((2-Хлорпіридин-3-іл)тіо)анілін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,23 (dd, J = 4,7, 1,5 Гц, 1H), 7,82 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,21–7,09 (m, 3H), 6,67–6,56 (m, 2H), 5,51 (s, 2H); LC-MS (спосіб А): 3,01 хв. (237,0, МН ⁺).
AF	6-(2-Хлор-4-(трифторметил)фенокси)піридин-3-амін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,97 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,68 (ddd, J = 2,8, 1,8, 0,6 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,14 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H); LC-MS (спосіб А): 3,28 хв. (289,0, МН ⁺).
AG	4-(2-Етоксифенокси)анілін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,05 (dd, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,02–6,96 (m, 1H), 6,83 (td, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,74 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 6,54 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 1,26 (t, J = 7,0 Гц, 3H); LC-MS (спосіб В): 2,56 хв. (231,0, МН ⁺).
АН	4-(2-(Дифторметокси)фенокси)анілін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,26 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,16 (td, J = 7,4, 6,7, 1,6 Гц, 2H), 7,05 (td, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,77 (dd, J = 8,7, 2,0 Гц, 2H), 6,59 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,99 (br s, 2H); LC-MS (спосіб В): 2,90 хв. (252,0, МН ⁺).

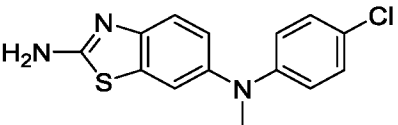
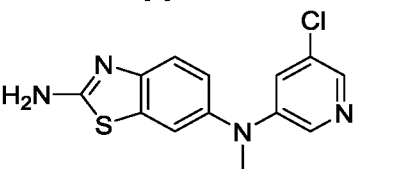
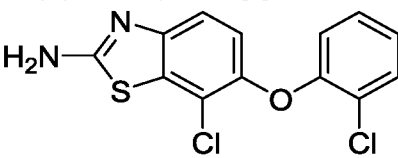
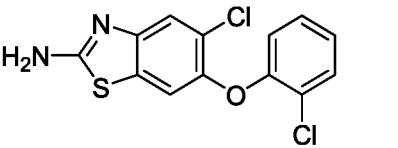
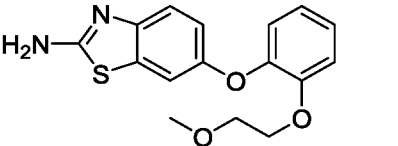
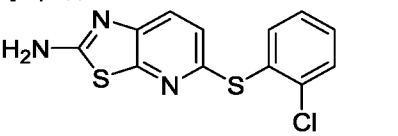
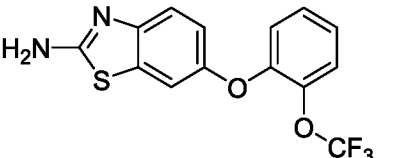
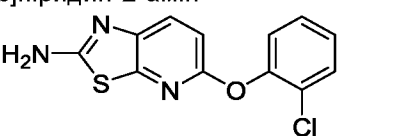
Проміжна сполука AI: N6-(2-хлорфеніл)-N6-метилбензо[d]тіазол-2,6-діамін

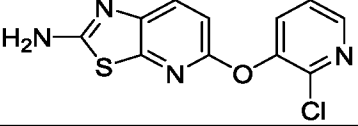
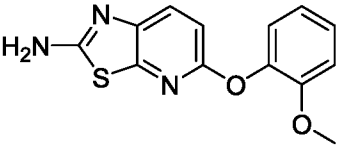
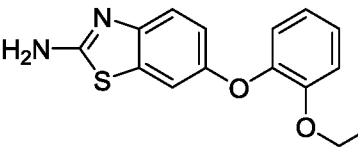
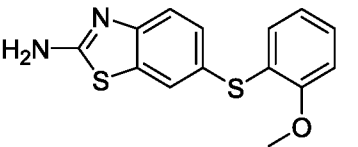
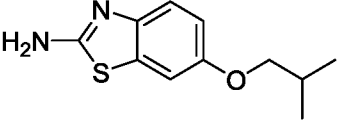
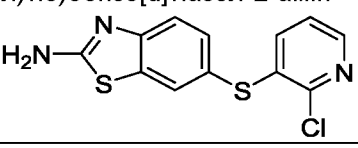
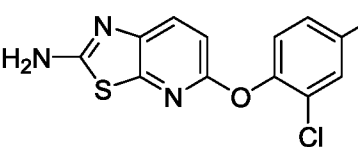
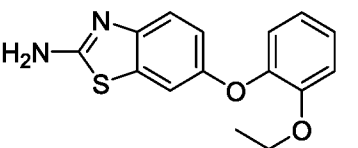


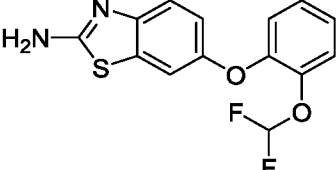
- 5 Тіоціанат натрію (575 мг, 7,09 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл) і охолоджували до 0 °С. Додавали по краплинах бром (0,219 мл, 4,25 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 5 хв. Додавали проміжну сполуку Y (825 мг, 3,55 ммоль) в MeOH (10 мл), забезпечували нагрівання реакційної суміші до к.т., і її перемішували протягом 48 год. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском і розділяли між DCM і насич. водн. NaHCO₃. Водн. шар
- 10 додатково екстрагували за допомогою DCM, і об'єднані органічні речовини висушували (MgSO₄) і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою хроматографії (SiO₂, 0–50 % EtOAc в PE) з одержанням титульної сполуки у вигляді сірого пінистого матеріалу (719 мг, 70 %). ¹H-ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 7,55 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,43–7,38 (m, 1H), 7,34 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,30–7,24 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,7 Гц, 3H), 6,98 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,45 (dd, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 3,19 (s, 3H); LC-MS (спосіб А): 3,05 хв. (290,0 МН⁺).

Проміжні сполуки AJ–AY

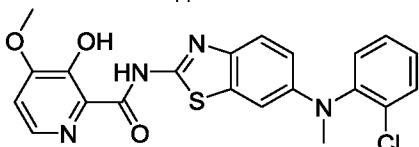
Наступні проміжні сполуки одержували із застосуванням загального способу, описаного щодо проміжної сполуки AI, із відповідної проміжної сполуки або комерційного матеріалу.

№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
AJ	N6-(4-хлорфеніл)-N6-метилбензо[d]тіазол-2,6-діамін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,51 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,45 (br s, 2H), 7,33 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,21–7,16 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 6,75–6,69 (m, 2H), 3,22 (s, 3H); LC-MS (спосіб А): 3,25 хв. (290,0, МН ⁺).
AK	N6-(5-хлорпіридин-3-іл)-N6-метилбензо[d]тіазол-2,6-діамін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,94 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,53 (br s, 2H), 7,38 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,08–7,04 (m, 1H), 3,27 (s, 3H); LC-MS (спосіб А): 2,60 хв. (291,0, МН ⁺).
AL	7-Хлор-6-(2-хлорфенокси)бензо[d]тіазол-2-амін  5-Хлор-6-(2-хлорфенокси)бензо[d]тіазол-2-амін 	Суміш регіоізомерів LC-MS (спосіб А): 3,26 хв. (311,0, 313,0 МН ⁺ (ізотопи Cl)).
AM	6-(2-(2-Метоксиетокси)фенокси)бензо[d]тіазол-2-амін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,32 (s, 1H), 7,24 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,15–7,06 (m, 2H), 6,91 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 6,80 (dd, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 4,15–4,03 (m, 2H), 3,60–3,47 (m, 2H), 3,19 (s, 3H). NH ₂ не спостерігали; LC-MS (спосіб А): 2,25 хв. (317,0, МН ⁺).
AN	5-((2-Хлорфеніл)тіо)тіазоло[5,4-b]піридин-2-амін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,92 (br s, 2H), 7,62–7,57 (m, 2H), 7,40–7,29 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,3 Гц, 1H); LC-MS (спосіб В): 2,68 хв. (294,0, МН ⁺).
AO	6-(2-(Трифторметокси)фенокси)бензо[d]тіазол-2-амін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,64 (s, 2H), 7,59–7,47 (m, 2H), 7,48–7,35 (m, 2H), 7,27 (td, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,07 (td, J = 8,4, 2,0 Гц, 2H); LC-MS (спосіб А): 3,35 хв. (327,0, МН ⁺).
AP	5-(2-Хлорфенокси)тіазоло[5,4-b]піридин-2-амін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, CDCl ₃) 7,72 (dt, J = 8,6, 1,0 Гц, 1H), 7,51–7,41 (m, 1H), 7,35–7,24 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,76 (s, 2H); LC-MS (спосіб А): 2,74 хв. (278,0, МН ⁺).

№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
AQ	5-((2-Хлорпіридин-3-іл)окси)тіазоло[5,4-b]піридин-2-амін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,31 (dd, J = 4,7, 1,6 Гц, 1H), 7,81 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,52 (dd, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 8,6 Гц, 1H); LC-MS (спосіб A): 2,21 хв. (279,0, МН ⁺).
AR	5-(2-Метоксифенокси)тіазоло[5,4-b]піридин-2-амін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,52 (br s, 2H), 7,21 (ddd, J = 8,2, 7,3, 1,6 Гц, 1H), 7,18–7,08 (m, 2H), 7,01–6,94 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H); LC-MS (спосіб A): 2,43 хв. (274,0, МН ⁺).
AS	6-(2-(Циклопропілметокси)фенокси)бензо[d]тіазол-2-амін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,32 (s, 1H), 7,22–7,26 (m, 2H), 7,11–7,05 (m, 2H), 6,92–6,89 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 3,82 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 0,90–0,74 (m, 1H), 0,49–0,37 (m, 2H), 0,22–0,09 (m, 2H), NH ₂ не спостерігали; LC-MS (спосіб B): 2,76 хв. (313,1, МН ⁺).
AT	6-((2-Метоксифеніл)тіо)бензо[d]тіазол-2-амін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,57 (s, 2H), 7,84 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,22 (ddd, J = 8,2, 7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 8,2, 1,0 Гц, 1H), 6,90–6,84 (m, 1H), 6,85–6,73 (m, 1H), 3,83 (s, 3H).
AU	6-Ізобутоксibenзо[d]тіазол-2-амін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,27 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,23–7,18 (m, 3H), 6,80 (dd, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 3,71 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 2,05–1,94 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,7 Гц, 6H); LC-MS (спосіб B): 2,34 хв. (223,0, МН ⁺).
AV	6-((2-Хлорпіридин-3-іл)тіо)бензо[d]тіазол-2-амін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,23 (dd, J = 4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,02–7,81 (m, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,50–7,29 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 7,9, 4,7 Гц, 1H); LC-MS (спосіб A): 2,93 хв. (294,0, МН ⁺).
AW	5-(2-Хлор-4-(трифторметил)фенокси)тіазоло[5,4-b]піридин-2-амін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,05 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,82–7,74 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,44 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 8,5 Гц, 1H); LC-MS (спосіб B): 3,62 хв. (346,0, МН ⁺).
AX	6-(2-Етоксифенокси)бензо[d]тіазол-2-амін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,13 (dd, J = 4,9, 1,3 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,02–6,96 (m, 1H), 6,87–6,82 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 6,68–6,65 (m, 1H), 6,57–6,54 (m, 1H), 4,87 (br s, 2H), 4,03 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 1,27 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
AY	6-(2-(Дифторметокси)фенокси)бензо[d]тіазол-2-амін 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,43 (br s, 1H), 7,39 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,22 (td, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,15 (td, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 6,95 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,91 (dd, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), NH ₂ не спостерігали; LC-MS (спосіб B): 3,07 хв. (307,1, МН ⁺).

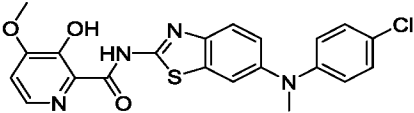
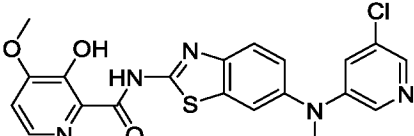
Проміжна сполука AZ: N-(6-((2-хлорфеніл)(метил)аміно)бензо[d]тіазол-2-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід

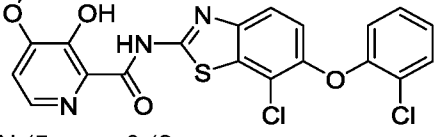
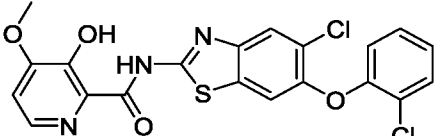
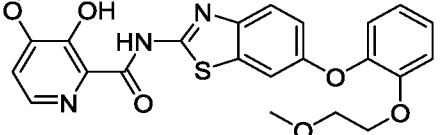
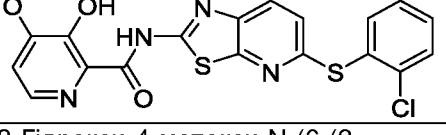
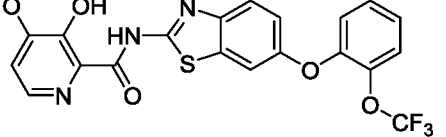
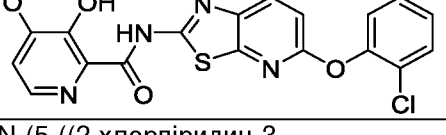
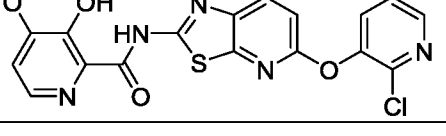


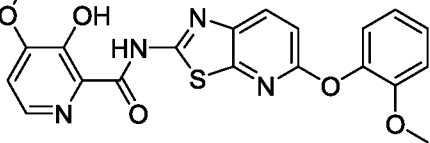
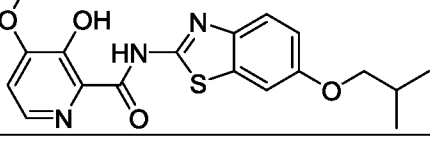
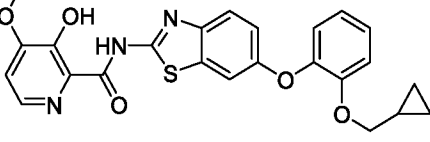
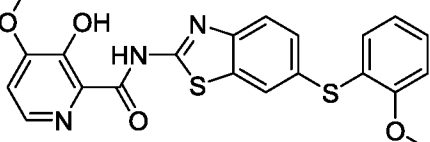
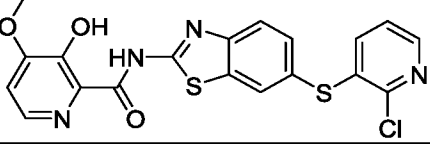
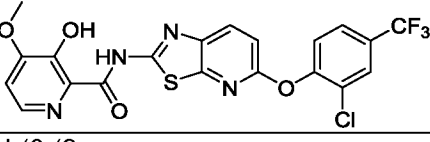
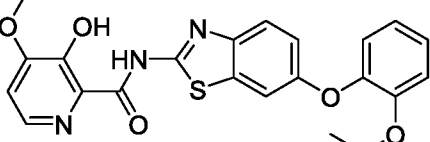
- 5 Суміш проміжної сполуки AI (250 мг, 0,863 ммоль) і 2,2,2-трифторацетату 8-метокси-2,2-диметил-4Н-[1,3]діоксина[5,4-*b*]піридин-4-ону (418 мг, 1,29 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл). Додавали розчин NaHMDS (2 М в THF) (2,16 мл, 4,31 ммоль), і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 7 днів. Реакційну суміш гасили водою і перемішували протягом 30 хв. Одержану тверду речовину фільтрували, промивали водою, суспендували в EtOH і висушували
- 10 під вакуумом з одержанням титульної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини (224 мг, 59 %). ¹H-ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 7,63 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,49–7,36 (m, 3H), 7,35–7,28 (m, 1H), 7,15 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 6,54 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,25 (s, 3H). NH/OH не спостерігали; LC-MS (спосіб A): 1,88 хв. (441,0, МН⁺).

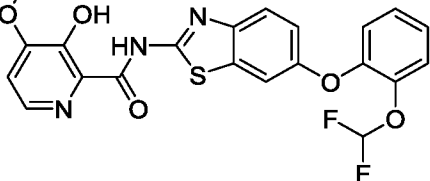
Проміжні сполуки BA–BP

- 15 Наступні проміжні сполуки одержували із застосуванням загального способу, описаного щодо проміжної сполуки AZ, із відповідної проміжної сполуки.

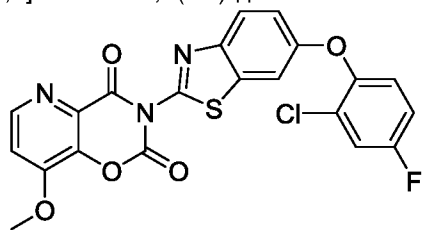
№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
BA	N-(6-((4-хлорфеніл)(метил)аміно)бензо[d]тіазол-2-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,67 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,22–7,16 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 6,81–6,74 (m, 3H), 5,74 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). Один NH/OH не спостерігали; LC-MS (спосіб A): 1,98 хв. (441,0, МН ⁺).
BB	N-(6-((5-хлорпіридин-3-іл)(метил)аміно)бензо[d]тіазол-2-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,97 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,13–7,08 (m, 1H), 6,80 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,77 (s, 3H). Один OH/NH не спостерігали. Один пік CH ₃ перекривався піком води; LC-MS (спосіб A): 1,65 хв. (442,0, МН ⁺).

№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
BC	N-(7-хлор-6-(2-хлорфенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід  N-(5-хлор-6-(2-хлорфенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід 	Суміш регіоізомерів ¹H-ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 7,86–7,74 (m, 1,5H), 7,70 (s, 0,5H), 7,59 (dd, J = 8,1, 5,6 Гц, 2H), 7,29 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,18–7,08 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 18,9, 5,0 Гц, 1H), 6,81 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 3,81 (d, J = 6,7 Гц, 3H); LC-MS (спосіб B): 3,00 хв. (462,0, МН⁺).
BD	3-Гідрокси-4-метокси-N-(6-(2-(2-метоксиетокси)фенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)піколінамід 	¹H-ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 7,66 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7,56 (dd, J = 9,1, 1,3 Гц, 1H), 7,39–7,35 (m, 1H), 7,19–7,10 (m, 2H), 6,99–6,91 (m, 3H), 6,76 (dd, J = 6,0, 1,3 Гц, 1H), 4,14–4,09 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,57–3,51 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), NH/OH не спостерігали; LC-MS (спосіб B): 2,43 хв. (468,1, МН⁺).
BE	N-(5-((2-хлорфеніл)тіо)тіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід 	¹H-ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 7,85 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 7,65–7,55 (m, 2H), 7,44–7,29 (m, 4H), 7,15 (dd, J = 8,3, 4,6 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H); LC-MS (спосіб A): 1,21 хв. (444,9, МН⁺).
BF	3-Гідрокси-4-метокси-N-(6-(2-(трифтор-метокси)фенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)піколінамід 	¹H-ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 7,71 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,40–7,32 (m, 1H), 7,24–7,18 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 8,6, 2,6 Гц, 2H), 6,80 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), NH/OH не спостерігали; LC-MS (спосіб A): 2,93 хв. (478,0, МН⁺).
BG	N-(5-(2-хлорфенокси)тіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід 	¹H-ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 7,94 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,36–7,32 (m, 1H), 7,29–7,15 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), NH/OH не спостерігали; LC-MS (спосіб A): 1,86 хв. (429,0, МН⁺).
BH	N-(5-((2-хлорпіридин-3-іл)окси)тіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід 	¹H-ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 8,33 (dd, J = 4,7, 1,6 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,86 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), NH/OH не спостерігали; LC-MS (спосіб A): 1,58 хв. (430,0, МН⁺).

№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
BI	3-Гідрокси-4-метокси-N-(5-(2-метоксифенокси)тіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)піколінамід 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,92 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,25–7,19 (m, 1H), 7,19–7,13 (m, 2H), 7,02–6,96 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), NH/OH не спостерігали; LC-MS (спосіб A): 1,70 хв. (425,0, МН ⁺).
BJ	3-Гідрокси-N-(6-ізобутоксibenзо[d]тіазол-2-іл)-4-метоксипіколінамід 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,63 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,93 (dd, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 3,78 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,09–1,97 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,7 Гц, 6H), NH/OH не спостерігали; LC-MS (спосіб B): 2,72 хв. (374,0, МН ⁺).
BK	N-(6-(2-(циклопропілметокси)фенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,66 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,14–7,09 (m, 2H), 6,99 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,96–6,90 (m, 2H), 6,75 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 3,84 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,14–1,03 (m, 1H), 0,46–0,38 (m, 2H), 0,21–0,13 (m, 2H), NH/OH не спостерігали; LC-MS (спосіб B): 2,88 хв. (464,1, МН ⁺).
BL	3-Гідрокси-4-метокси-N-(6-((2-метоксифеніл)тіо)бензо[d]тіазол-2-іл)піколінамід 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,87 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,28 (dd, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,16–7,04 (m, 1H), 6,97 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,82–6,72 (m, 2H), 6,66 (dd, J = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), NH/OH не спостерігали; LC-MS (спосіб A): 1,77 хв. (440,0, МН ⁺).
BM	N-(6-((2-хлорпіридин-3-іл)тіо)бензо[d]тіазол-2-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,24 (ddd, J = 8,0, 4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,92–7,83 (m, 2H), 7,75 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,71–7,65 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,35 (dt, J = 8,3, 5,0 Гц, 1H), 7,21–7,15 (m, 1H), 6,84 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 3,18 хв. (445,0, МН ⁺).
BN	N-(5-(2-хлор-4-(трифторметил)фенокси)тіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,04–7,93 (m, 2H), 7,76–7,68 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), NH/OH не спостерігали; LC-MS (спосіб A): 1,87 хв. (497,0, МН ⁺).
BO	N-(6-(2-етоксифенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,68 (m, 1H), 7,61–7,52 (m, 1H), 7,40–7,33 (m, 1H), 7,17–7,09 (m, 2H), 6,96 (m, 3H), 6,79 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,20 (m, 3H), NH/OH не спостерігали; LC-MS (спосіб B): 3,16 хв. (438,1, МН ⁺).

№ проміжної сполуки	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
BP	N-(6-(2-(дифторметокси)фенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 7,69 (m, 1H), 7,65–7,59 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27–7,13 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), NH/OH не спостерігали; LC-MS (спосіб B): 3,07 хв. (460,1, MH ⁺).

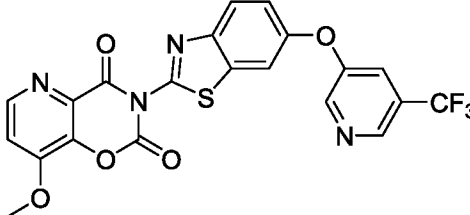
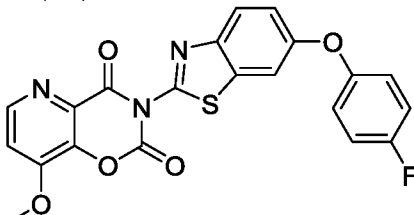
Приклад 1. 3-(6-(2-Хлор-4-фторфенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2H-піrido[2,3-e][1,3]оксазин-2,4(3H)-діон

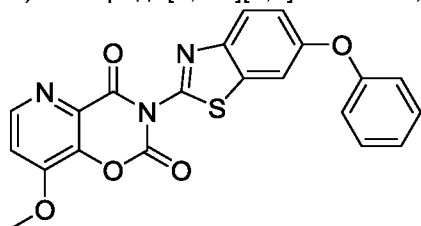
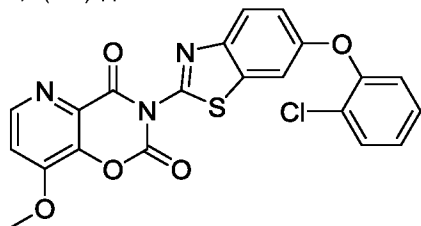


5 До розчину N-(6-(2-хлор-4-фторфенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамиду (40 мг, 0,09 ммоль) в DCM (1,5 мл) додавали трифосген (53,2 мг, 0,179 ммоль). Додавали піридин (0,109 мл, 1,35 ммоль), і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 30 хв. Реакційну суміш очищали за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, 0–100 % EtOAc в PE), і титульну сполуку виділяли у вигляді жовтої смолистої речовини (10 мг, 25 %). ¹H-ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 8,58 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,75–7,69 (m, 2H), 7,59 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,33–7,29 (m, 2H), 4,06 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 3,72 хв. (472,1, MH⁺).

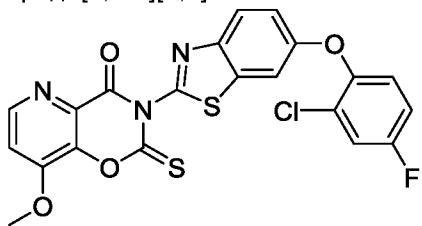
Приклади 2–5

15 Наступні приклади одержували із застосуванням загального способу, описаного щодо прикладу 1, із відповідної проміжної сполуки (одержання описано вище або у WO/2019/141980).

№ прикладу	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
2	8-Метокси-3-(6-((5-(трифторметил)піридин-3-іл)окси)бензо[d]тіазол-2-іл)-2H-піrido[2,3-e][1,3]оксазин-2,4(3H)-діон 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,84 (br s, 1H), 8,80 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,59 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 8,06–8,01 (m, 2H), 7,60 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 3,36 хв. (489,1, MH ⁺).
3	3-(6-(4-Фторфенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2H-піrido[2,3-e][1,3]оксазин-2,4(3H)-діон 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,58 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,34–7,27 (m, 3H), 7,22–7,18 (m, 2H), 4,06 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 3,53 хв. (438,1, MH ⁺).

№ прикладу	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
4	8-Метокси-3-(6-феноксибензо[d]тіазол-2-іл)-2Н-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-2,4(3Н)-діон 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ⁶) 8,58 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 7,32 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,20 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 4,06 (s, 3H); LC-MS (спосіб В): 3,48 хв. (420,1, МН ⁺).
5	3-(6-(2-Хлорфенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2Н-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-2,4(3Н)-діон 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ⁶) 8,66–8,61 (m, 1H), 8,00–7,96 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,23–7,14 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 3,94 (s, 3H); LC-MS (спосіб В): 3,76 хв. (454, МН ⁺).

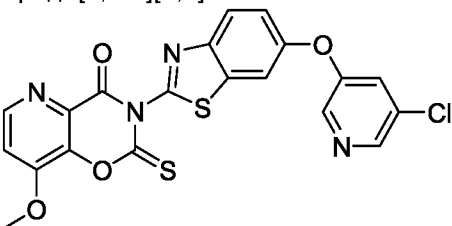
Приклад 6. 3-(6-(2-Хлор-4-фторфенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он

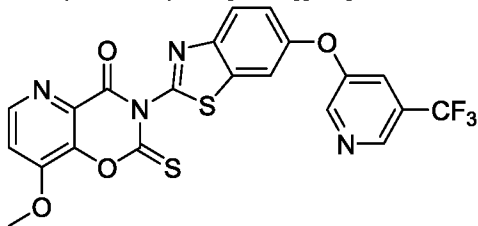
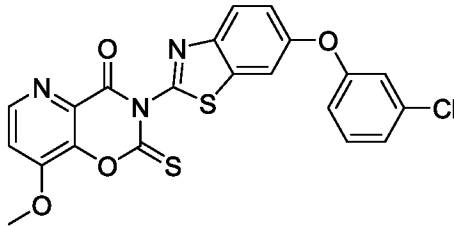
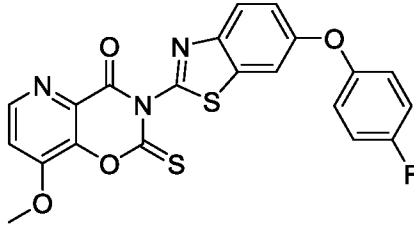
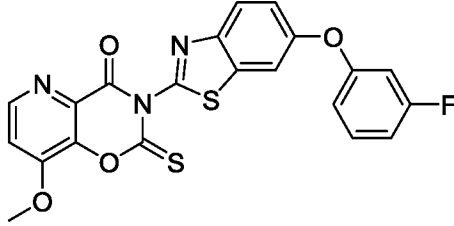
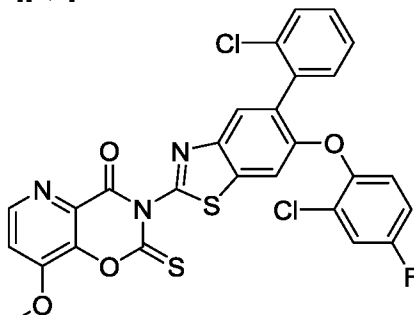


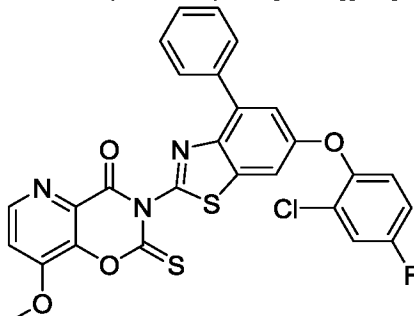
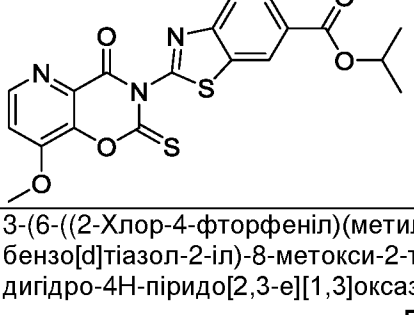
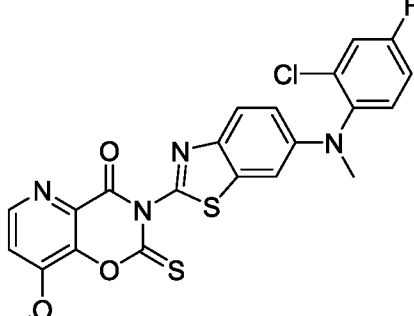
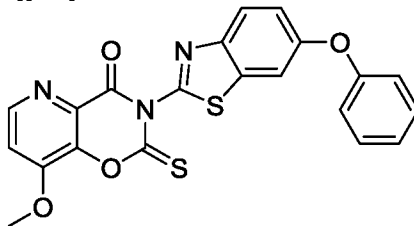
- 5 До розчину N-(6-(2-хлор-4-фторфенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-3-гідрокси-4-метоксипіколінамід (40 мг, 0,09 ммоль) в DCM (1 мл) додавали тіофосген (20,6 мг, 0,179 ммоль). Додавали піридин (0,109 мл, 1,35 ммоль), і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 30 хв. Реакційну суміш очищали за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, 0–100 % EtOAc в PE), і титильну сполуку виділяли у вигляді блідо-оранжевої твердої речовини
- 10 (22 мг, 50 %). ¹H-ЯМР δ_H (500 МГц, DMSO-d⁶) 8,61 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,74–7,69 (m, 2H), 7,62 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 9,1, 5,3 Гц, 1H), 7,37–7,31 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H); LC-MS (спосіб В): 4,05 хв. (488,1, МН⁺).

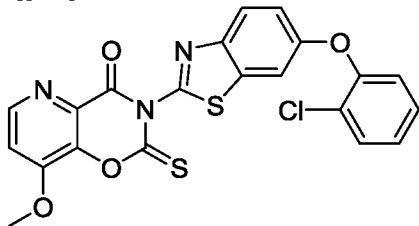
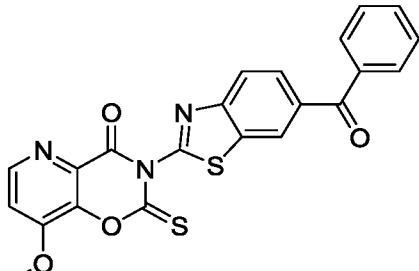
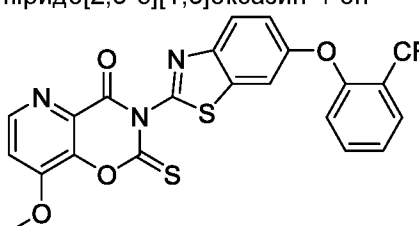
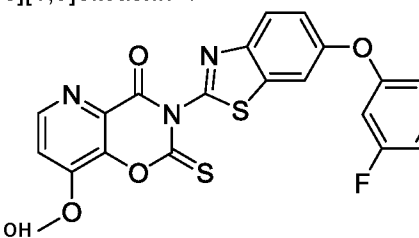
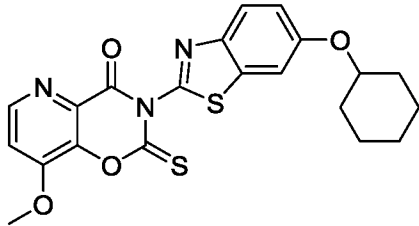
Приклади 7-50

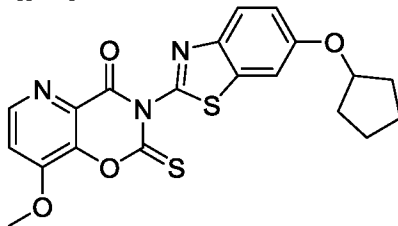
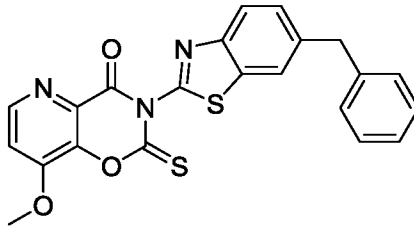
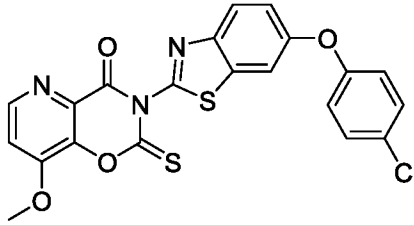
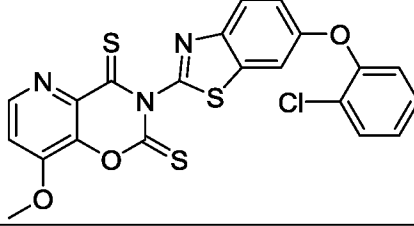
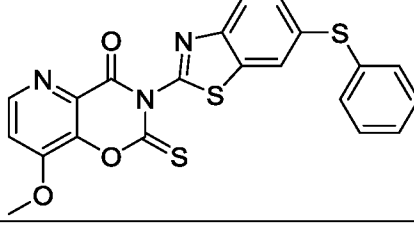
- 15 Наступні приклади одержували із застосуванням загального способу, описаного щодо прикладу 6, із відповідної проміжної сполуки (одержання описано вище або у WO/2019/141980).

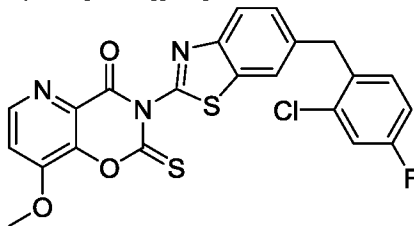
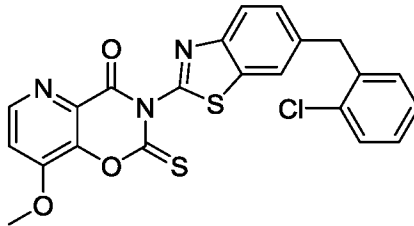
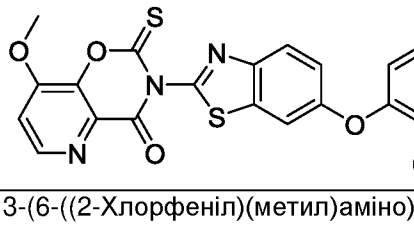
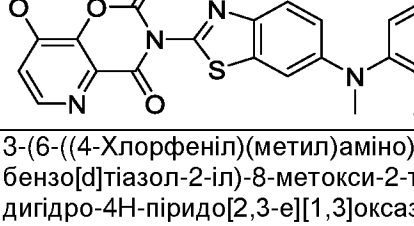
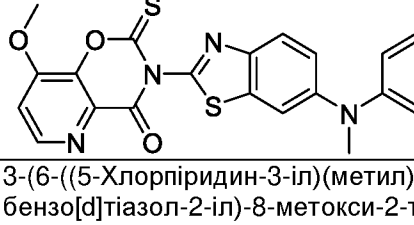
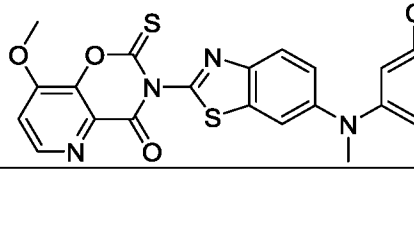
№ прикладу	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
7	3-(6-((5-Хлорпіридин-3-іл)окси)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ⁶) 8,61 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,50 (dd, J = 5,9, 2,1 Гц, 2H), 8,14 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,86–7,83 (m, 1H), 7,62 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H); LC-MS (спосіб D): 2,04 хв. (471,0, МН ⁺).

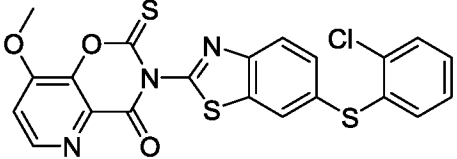
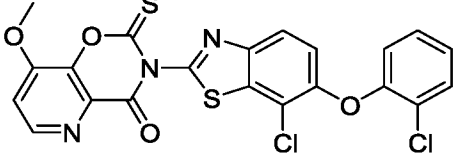
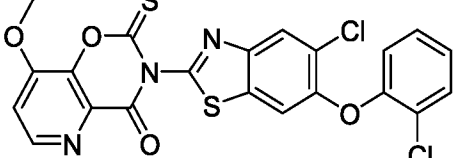
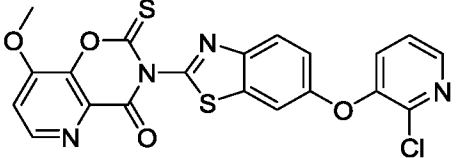
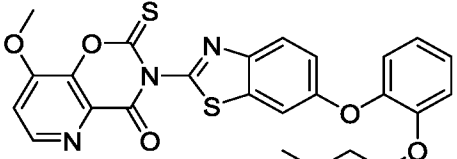
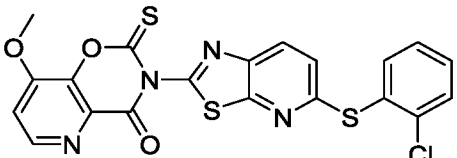
№ прикладу	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
8	8-Метокси-2-тіоксо-3-(6-((5-(трифторметил)піридин-3-іл)окси)бензо[d]тіазол-2-іл)-2,3-дигідро-4Н-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,84 (br s, 1H), 8,82 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,08–8,03 (m, 1H), 8,02 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H); LC-MS (спосіб D): 2,08 хв. (505,0, МН ⁺).
9	3-(6-(3-Хлорфенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,61 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,48–7,44 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25–7,22 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 8,3, 1,7 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 3,45 хв. (470,0, МН ⁺).
10	3-(6-(4-Фторфенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,61 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,37–7,25 (m, 3H), 7,25–7,14 (m, 2H), 4,09 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 3,23 хв. (454,0, МН ⁺).
11	3-(6-(3-Фторфенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,61 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,50–7,44 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,07–7,03 (m, 2H), 6,99–6,93 (m, 1H), 4,09 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 3,25 хв. (454,0, МН ⁺).
12	3-(6-(2-Хлор-4-фторфенокси)-5-(2-хлорфеніл)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,61 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63–7,54 (m, 3H), 7,47–7,42 (m, 2H), 7,34–7,30 (m, 1H), 7,30–7,24 (m, 2H), 4,09 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 3,86 хв. (598,0, МН ⁺).

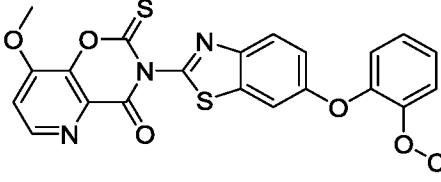
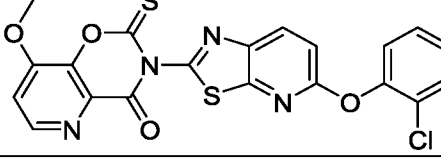
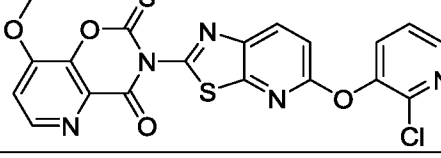
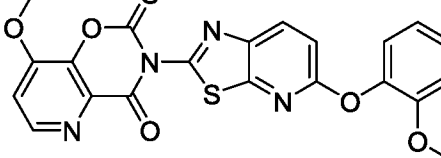
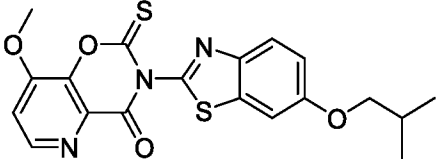
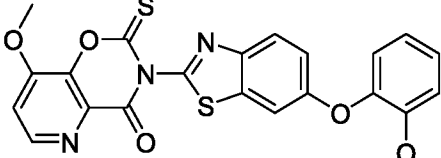
№ прикладу	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
13	3-(6-(2-Хлор-4-фторфенокси)-4-фенілбензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,59 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,80–7,75 (m, 2H), 7,75–7,69 (m, 2H), 7,62–7,58 (m, 1H), 7,52–7,27 (m, 6H), 4,07 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 3,96 хв. (564,0, MH ⁺).
14	3-(5-(2-Хлор-4-фторфенокси)тіазоло[5,4-d]піримідин-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 9,47 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 8,4, 3,0 Гц, 1H), 7,67–7,58 (m, 2H), 7,42–7,36 (m, 1H), 4,09 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 3,11 хв. (489,9, MH ⁺).
15	Ізопропіл-2-(8-метокси-4-оксо-2-тіоксо-2Н-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-3(4Н)-іл)бензо[d]тіазол-6-карбоксилат 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,91 (dd, J = 1,7, 0,5 Гц, 1H), 8,62 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,21 (dd, J = 8,6, 0,4 Гц, 1H), 8,14 (dd, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 5,26–5,17 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,2 Гц, 6H); LC-MS (спосіб B): 3,08 хв. (430,0, MH ⁺).
16	3-(6-((2-Хлор-4-фторфеніл)(метил)аміно)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,60 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 8,6, 2,8 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 8,7, 5,8 Гц, 1H), 7,41–7,35 (m, 1H), 7,35–7,29 (m, 1H), 6,71 (dd, J = 9,0, 2,2 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,29 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 3,40 хв. (501,0, MH ⁺).
17	8-Метокси-3-(6-феноксибензо[d]тіазол-2-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,60 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 8,6, 7,4 Гц, 2H), 7,30 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,20 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,13 (dd, J = 8,3, 1,4 Гц, 2H), 4,07 (s, 3H); LC-MS (спосіб D): 2,14 хв. (436,1, MH ⁺).

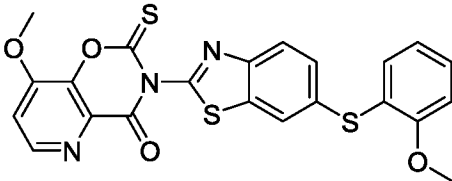
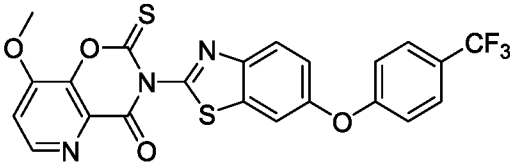
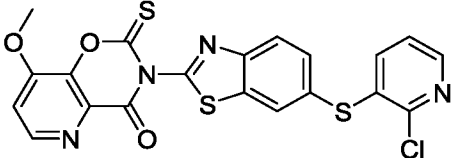
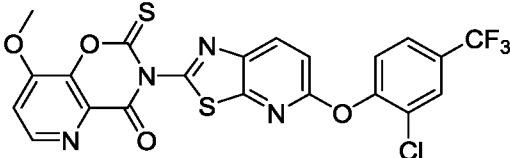
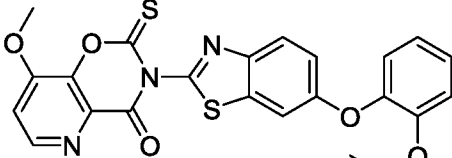
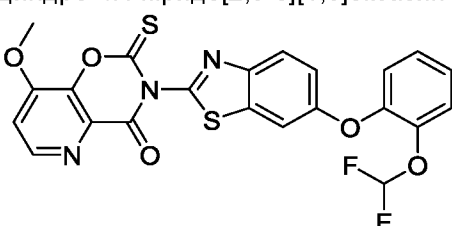
№ прикладу	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
18	3-(6-(2-Хлорфенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,60 (dd, J = 5,4, 2,2 Гц, 1H), 8,09 (dd, J = 8,9, 1,8 Гц, 1H), 7,74 (t, J = 2,2 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 5,4, 1,9 Гц, 1H), 7,43 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,29 (q, J = 8,2 Гц, 3H), 4,08 (s, 3H); LC-MS (спосіб В): 3,32 хв. (469,9/472,0, МН ⁺).
19	3-(6-Бензоїлбензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,75 (s, 1H), 8,67 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,96 (dd, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 8,2, 1,1 Гц, 2H), 7,75–7,70 (m, 2H), 7,61 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H); LC-MS (спосіб В): 3,01 хв. (448,0, МН ⁺).
20	8-Метокси-2-тіоксо-3-(6-(2-(трифторметил)фенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-2,3-дигідро-4Н-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,60 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,36–7,32 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H); LC-MS (спосіб D): 2,17 хв. (503,9, МН ⁺).
21	3-(6-(3,5-Дифторфенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,61 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,08 (tt, J = 9,4, 2,3 Гц, 1H), 6,92 (dd, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H); LC-MS (спосіб D): 2,16 хв. (472,0, МН ⁺).
22	3-(6-(Циклогексилокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,59 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,16 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,59–1,22 (m, 8H); LC-MS (спосіб D): 2,24 хв. (442,1, МН ⁺).

№ прикладу	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
23	3-(6-(Циклопентилокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4H-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,61 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,59 (s, 2H), 4,94 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,84–1,69 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 0,88–0,74 (m, 2H); LC-MS (спосіб D): 2,14 хв. (436,1, МН ⁺).
24	3-(6-Бензилбензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4H-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,59 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,32–7,28 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,07 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 3,23 хв. (434,0, МН ⁺).
25	3-(6-(4-Хлорфенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4H-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	LC-MS (спосіб B): 3,46 хв., 469,9/472,0.
26	3-(6-(2-Хлорфенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2H-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-2,4(3H)-дитіон 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,57 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,43 (td, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,32–7,24 (m, 3H), 4,07 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 3,46 хв. (485,9/487,9, МН ⁺).
27	8-Метокси-3-(6-(фенілтіо)бензо[d]тіазол-2-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідро-4H-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,60 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,23 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 4,5 Гц, 4H), 7,36 (dd, J = 9,4, 4,1 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 3,44 хв. (453,1, МН ⁺).

№ прикладу	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
28	3-(6-(2-Хлор-4-фторбензил)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4H-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,61 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,52–7,44 (m, 3H), 7,28–7,21 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,08 (s, 3H); LC-MS (спосіб В): 3,56 хв. (485,9, МН ⁺).
29	3-(6-(2-Хлорбензил)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4H-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,61 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,04–7,99 (m, 2H), 7,62 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,51–7,41 (m, 3H), 7,38–7,28 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,08 (s, 3H); LC-MS (спосіб В): 3,44 хв. (468,0, МН ⁺).
30	8-Метокси-3-(6-(2-метоксифенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідро-4H-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,59 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,29–7,20 (m, 2H), 7,20–7,12 (m, 2H), 7,06–6,98 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,76 (s, 3H); LC-MS (спосіб В): 3,09 хв. (466,0, МН ⁺).
31	3-(6-((4-Хлорфеніл)(метил)аміно)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4H-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,60 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,69–7,64 (m, 1H), 7,61 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,52–7,46 (m, 2H), 7,44–7,37 (m, 1H), 7,35 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,69 (dd, J = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,32 (s, 3H); LC-MS (спосіб В): 3,21 хв. (483,1, МН ⁺).
32	3-(6-((4-Хлорфеніл)(метил)аміно)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4H-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,61 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,40–7,33 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,16–7,10 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,37 (s, 3H); LC-MS (спосіб В): 3,38 хв. (483,0, МН ⁺).
33	3-(6-((5-Хлорпіридин-3-іл)(метил)аміно)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4H-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,62 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,09–8,03 (m, 2H), 7,62 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,52–7,48 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,42 (s, 3H); LC-MS (спосіб В): 2,71 хв. (484,1, МН ⁺).

№ прикладу	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
34	3-(6-((2-Хлорфеніл)тіо)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,62 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,35 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,38–7,31 (m, 2H), 7,20–7,13 (m, 1H), 4,09 (s, 3H); LC-MS (спосіб В): 3,45 хв. (486,0, МН ⁺).
35	3-(7-Хлор-6-(2-хлорфенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он  3-(5-Хлор-6-(2-хлорфенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	Нероздільна суміш регіоізомерів. ¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,62 (dd, J = 8,1, 5,4 Гц, 1H), 8,41 (s, 0,6H), 8,12 (d, J = 8,9 Гц, 0,4H), 7,85 (s, 0,6H), 7,70–7,66 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 9,2, 5,5 Гц, 1H), 7,42 (ddd, J = 12,8, 9,4, 1,6 Гц, 1H), 7,34–7,28 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,9 Гц, 0,4H), 7,22 (dd, J = 8,1, 1,5 Гц, 0,6H), 7,17 (dd, J = 8,2, 1,5 Гц, 0,4H), 4,09 (d, J = 5,4 Гц, 3H); LC-MS (спосіб В): 3,67 хв і 3,76 хв. (504,0, МН ⁺).
36	3-(6-((2-Хлорпіридин-3-іл)окси)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,61 (dd, J = 5,4, 2,3 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 8,1, 4,6 Гц, 1H), 7,43–7,34 (m, 1H), 4,09 (s, 3H); LC-MS (спосіб В): 2,84 хв. (471,0, МН ⁺).
37	8-Метокси-3-(6-(2-(2-метоксиетокси)фенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,61 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,63–7,59 (m, 2H), 7,26–7,22 (m, 2H), 7,22–7,16 (m, 2H), 7,06–7,02 (m, 1H), 4,13–4,10 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,50–3,47 (m, 2H), 3,11 (s, 3H).
38	3-(5-((2-Хлорфеніл)тіо)тіазоло[5,4-б]піридин-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піrido[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,61 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,41 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,83 (dd, J = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,75 (dd, J = 8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,60 (ddd, J = 9,7, 8,1, 3,6 Гц, 2H), 7,51 (td, J = 7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H); LC-MS (спосіб В): 3,99 хв. (486,9, МН ⁺).

№ прикладу	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
39	8-Метокси-2-тіоксо-3-(6-(2-(трифторметокси)фенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-2,3-дигідро-4Н-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,60 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,60–7,56 (m, 1H), 7,46 (ddd, J = 8,1, 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,38–7,27 (m, 3H), 4,08 (s, 3H); LC-MS (спосіб В): 3,99 хв. (520,0, МН ⁺).
40	3-(5-(2-Хлорфенокси)тіазоло[5,4-б]піридин-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,62 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 7,44 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,39–7,34 (m, 1H), 4,08 (s, 3H); LC-MS (спосіб В): 3,23 хв. (471,0, МН ⁺).
41	3-(5-((2-Хлорпіридин-3-іл)окси)тіазоло[5,4-б]піридин-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,67 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,41 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,38 (dd, J = 4,5, 1,3 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,12 (s, 3H); LC-MS (спосіб В): 2,79 хв. (472,0, МН ⁺).
42	8-Метокси-3-(5-(2-метоксифенокси)тіазоло[5,4-б]піридин-2-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,60 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,33–7,27 (m, 2H), 7,26–7,18 (m, 2H), 7,09–6,99 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,73 (s, 3H); LC-MS (спосіб В): 3,00 хв. (467,0, МН ⁺).
43	3-(6-(Ізобутоксibenzo[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,60 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,19 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,86 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 2,15–2,03 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,7 Гц, 6H); LC-MS (спосіб В): 3,29 хв. (416,0, МН ⁺).
44	3-(6-(2-(Циклопропілметокси)фенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4Н-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,60 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,64–7,57 (m, 2H), 7,25–7,14 (m, 4H), 7,06–6,97 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,85 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,05–1,00 (m, 1H), 0,44–0,34 (m, 2H), 0,19–0,07 (m, 2H); LC-MS (спосіб В): 4,05 хв. (506,1, МН ⁺).

№ прикладу	Сполука	¹ H-ЯМР/LC-MS
45	8-Метокси-3-(6-((2-метоксифеніл)тіо)бензо[d]тіазол-2-іл)-2-тіоксо-2,3-дигідро-4H-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,61 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,13 (dd, J = 1,9, 0,5 Гц, 1H), 8,05 (dd, J = 8,6, 0,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,3, 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,20–7,11 (m, 2H), 6,98 (td, J = 7,5, 1,2 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,84 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 3,90 хв. (482,0, МН ⁺).
46	8-Метокси-2-тіоксо-3-(6-(4-(трифторметил)фенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-2,3-дигідро-4H-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,61 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,62 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,09 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 4,17 хв. (504,0, МН ⁺).
47	3-(6-((2-Хлорпіридин-3-іл)тіо)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4H-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,62 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,49 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,30 (dd, J = 4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,96 (dd, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,25 (dd, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 3,95 хв. (486,9, МН ⁺).
48	3-(5-(2-Хлор-4-(трифторметил)фенокси)тіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4H-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,66 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 4,23 хв. (539,0, МН ⁺).
49	3-(6-(2-Етоксифенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4H-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,61 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,64–7,59 (m, 2H), 7,26–7,15 (m, 4H), 7,02 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,08–4,03 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,0 Гц, 3H); LC-MS (спосіб B): 3,87 хв. (480,0, МН ⁺).
50	3-(6-(2-(Дифторметокси)фенокси)бензо[d]тіазол-2-іл)-8-метокси-2-тіоксо-2,3-дигідро-4H-піридо[2,3-е][1,3]оксазин-4-он 	¹ H-ЯМР δ _H (500 МГц, DMSO-d ₆) 8,61 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,45–7,40 (m, 1H), 7,36–7,24 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 4,09 (s, 3H); LC-MS (спосіб B): 3,74 хв. (502,1, МН ⁺).

Приклад 51. Тестування фунгіцидної активності сполук за даним винаходом

Сполуки піддавали скринінгу в 96-лункових планшетах по 10 сполук на планшет. Кожну сполуку піддавали скринінгу з використанням агару з поправками на 20, 2, 0,2 і 0,02 ppm тестованого матеріалу. Пролін в концентрації 50 і 10 ppm і 0,2 % DMSO використовували відповідно як позитивний і негативний контроль. Кожну тестовану концентрацію і стандарт тестували двічі на планшетах.

Сполуки піддавали скринінгу щодо наступних трьох видів грибних патогенів – *Botrytis cinerea*, *Alternaria alternata* і *Zymoseptoria tritici*. Використовуваний в тесті агар варіювався залежно від патогену, при цьому середовище N використовували для *B. cinerea* і *A. alternata*, а 1 % картопляний агар з декстрозою – для *Z. tritici*. Для кожного патогену у відповідний агар додавали достатню кількість спор з одержанням 1000 спор *A. alternata*/мл агару, 5000 спор *B. cinerea*/мл агару і 10000 спор *Z. tritici*/мл агару.

Для кожної дози, тобто 200, 20, 2 і 0,2 ppm, одержували 10-кратний вихідний розчин в 2 % DMSO, і 10 мкл цього розчину додавали у відповідні лунки на планшетах. Для контролів додавали еквівалентну кількість 2 % DMSO і вихідного розчину проліну в концентрації 500 і 100 ppm. У кожну лунку додавали 90 мкл відповідної суспензії спор в агарі з одержанням кінцевих концентрацій у лунках, указаних в першому абзаці.

Планшети інкубували за кімнатної температури (18 °C) і оцінювали через наступні проміжки часу:

а) 3-4 дні у випадку *A. alternata* і *B. cinerea*

б) 7 днів у випадку *Z. tritici*

Ступінь росту грибів у кожній лунці порівнювали з DMSO-контролем і оцінювали відповідно до наступного ключа:

A – $EC_{50} < 2$ ppm

B – $2 \leq EC_{50} < 20$

C – $EC_{50} \geq 20$

D – Активність не виявлена за найвищої тестованої дози

NT – Не тестували

Ранжування в таблиці є наступним.

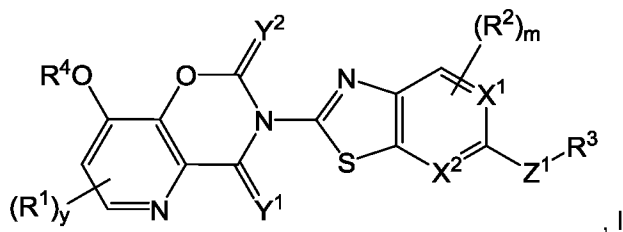
Приклад	<i>Botrytis</i>	<i>Alternaria</i>	<i>Zymoseptoria</i>
1	B	B	A
2	B	B	A
3	B	B	A
4	B	B	A
5	B	B	A
6	B	B	A
7	B	B	A
8	B	B	A
9	B	B	A
10	B	A	A
11	B	B	B
12	NT	NT	A
13	NT	NT	A
14	NT	NT	A
15	NT	NT	A
16	NT	NT	A
17	B	B	A
18	NT	NT	A
19	NT	NT	B
20	B	B	A
21	B	B	A
22	B	C	B
23	B	C	A
24	NT	NT	B
25	NT	NT	A
26	NT	NT	A
27	C	B	A
28	B	B	A
29	C	C	A

Приклад	Botrytis	Alternaria	Zymoseptoria
30	NT	NT	A
31	NT	NT	A
32	NT	NT	A
33	NT	NT	B
34	NT	NT	A
35	NT	NT	A
36	C	C	A
37	NT	NT	B
38	C	C	A
39	C	C	A
40	C	C	A
41	C	C	C
42	C	C	B
43	NT	NT	A
44	NT	NT	B
45	NT	NT	B
46	NT	NT	A
47	C	C	A
48	C	C	A
49	C	C	A
50	C	C	A

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I або її агрономічно прийнятні сіль або N-оксид:

5



, I

при цьому кожний із X^1 та X^2 незалежно вибраний із атома вуглецю і атома азоту;

Y^1 незалежно вибраний із O і S;

10 $=Y^2$ незалежно вибраний із =O і =S;

Z^1 незалежно є відсутнім або вибраний із C(O)O, OC(O), O, S, S(O), S(O)₂, C(O)NR⁵, NR⁵C(O), S(O)₂NR⁵, NR⁵S(O)₂, S(O)NR⁵, NR⁵S(O), CR⁶R⁷, C(O), C(S), C=NOR⁸, C₁-С₃алкілену і NR⁵;

кожний із R¹ і R¹², незалежно у кожному випадку, вибраний із C₁-С₆алкілу, C₁-С₆галогеналкілу, C₃-С₆циклоалкілу, галогену, нітро, OR⁹, SR¹⁰, OS(O)₂R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, C(O)OR¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)(NR¹⁰)R¹⁰, S(O)R¹⁰, ціано, C₂-С₆алкенілу, C₂-С₆алкінілу та NR¹⁰R¹¹;

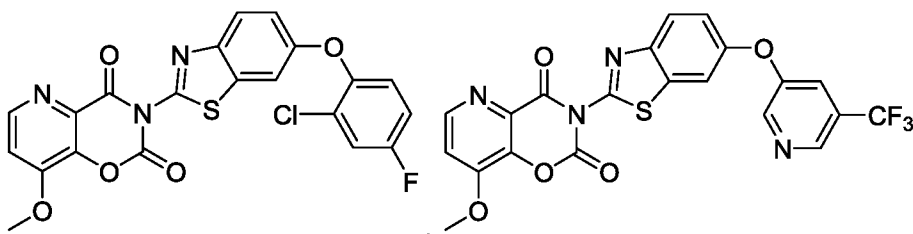
15 R², незалежно у кожному випадку, вибраний із C₁-С₆алкілу, C₁-С₆галогеналкілу, C₃-С₆циклоалкілу, галогену, нітро, OR⁹, SR¹⁰, OS(O)₂R¹⁰, S(O)₂R¹⁰, C(O)OR¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹⁰, C(O)R¹⁰, S(O)₂NR¹⁰R¹⁰, S(O)(NR¹⁰)R¹⁰, S(O)R¹⁰, ціано, C₂-С₆алкенілу, C₂-С₆алкінілу, NR¹⁰R¹¹ і фенілу, необов'язково заміщеного 1-5 групами R¹²;

20 R³, незалежно у кожному випадку, вибраний із C₃-С₈алкілу та C₀-С₃алкілен-R^{3a}; де R^{3a}, незалежно у кожному випадку, вибраний із фенілу, 5- або 6-членного гетероарилу, 5-, 6-, 7- або 8-членного гетероциклоалкілу та C₃-С₆циклоалкілу; при цьому вказана гетероциклоалкільна або циклоалкільна група є моноциклічною або біциклічною; при цьому вказана гетероарильна або фенільна група є необов'язково заміщеною 1-5 групами R¹², або вказана гетероциклоалкільна або циклоалкільна група є необов'язково заміщеною 1-4 групами R¹³; при цьому вказана гетероциклоалкільна або циклоалкільна група є необов'язково конденсованою з фенілом або 5- або 6-членним гетероарилом, при цьому вказана гетероарильна або фенільна група є необов'язково заміщеною 1-4 групами R¹²;

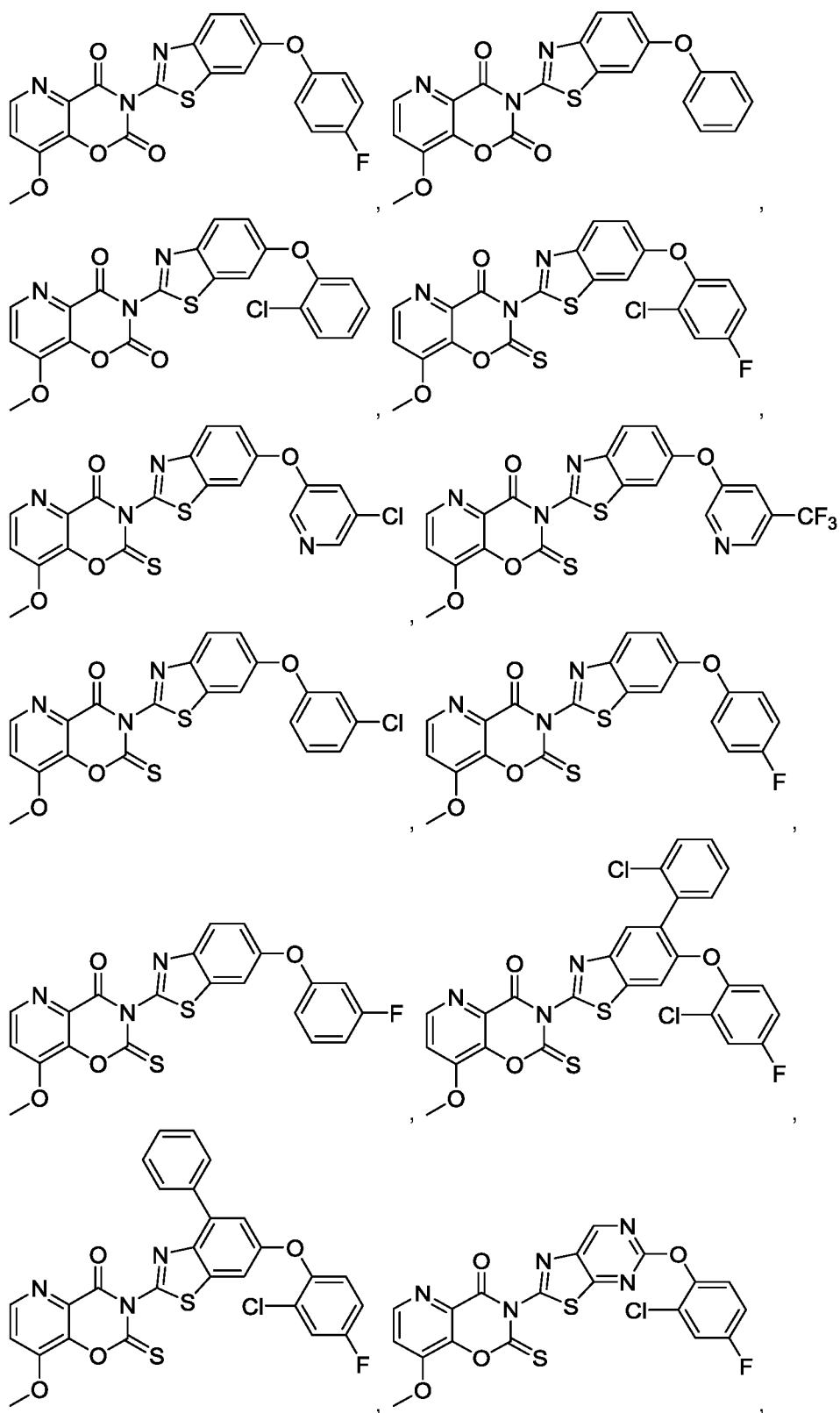
25 R⁴, незалежно у кожному випадку, вибраний із C₁-С₆алкілу, C₃-С₆циклоалкілу та C₁-С₆галогеналкілу;

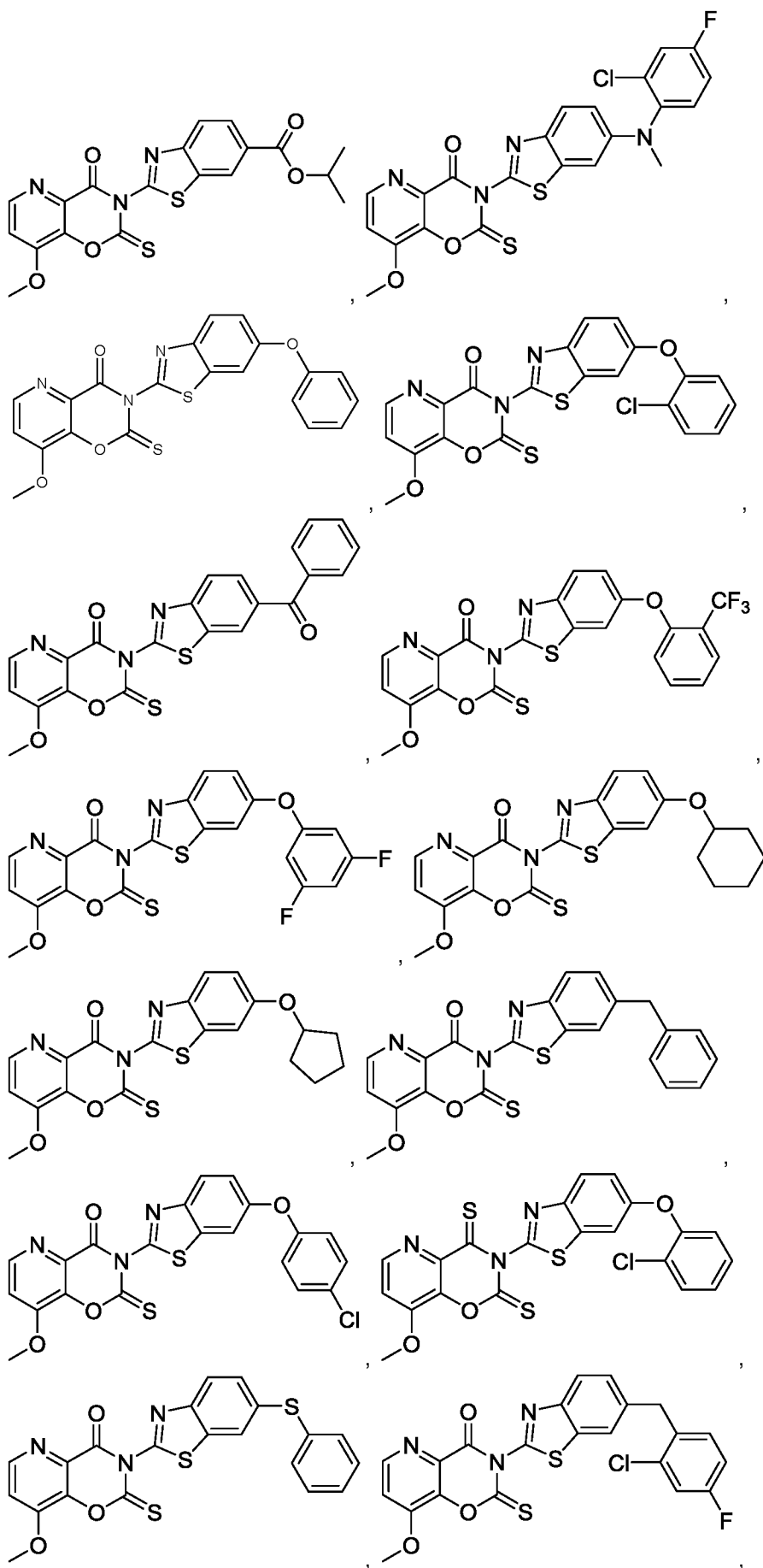
30

- кожний із R^5 і R^{10} , незалежно у кожному випадку, вибраний із H, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкілу та бензилу;
 або де дві групи R^{10} приєднані до того самого атома азоту, при цьому вказані групи R^{10} разом зі вказаним атомом азоту утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклоалکیلне кільце;
- 5 R^6 , незалежно у кожному випадку, вибраний із H, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкілу, фенілу та 5- або 6-членного гетероарилу;
 R^7 , незалежно у кожному випадку, вибраний із H, галогену та OR^8 ;
 кожний R^8 , незалежно у кожному випадку, вибраний із H, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкілу та C_1 - C_3 алкілен- R^{8a} ; де R^{8a} , незалежно у кожному випадку, вибраний із фенілу та 5- або 6-членного гетероарилу;
- 10 R^9 , незалежно у кожному випадку, вибраний із H, C_1 - C_6 алкілу, C_0 - C_3 алкілен- C_3 - C_6 циклоалкілу, $C(O)$ - C_1 - C_6 алкілу та C_1 - C_6 галогеналкілу;
 R^{11} , незалежно у кожному випадку, вибраний із H, C_1 - C_6 алкілу, $C(O)$ - C_1 - C_6 алкілу та $S(O)_2$ - C_1 - C_6 алкілу;
- 15 або де група R^{10} і група R^{11} приєднані до того самого атома азоту, при цьому вказані групи R^{10} і R^{11} разом зі вказаним атомом азоту утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклоалکیلне кільце;
 R^{13} , незалежно у кожному випадку, вибраний із $=O$, $=S$, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, галогену, нітро, OR^9 , SR^{10} , $OS(O)_2R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NR^{10}R^{10}$, $S(O)(NR^{10})R^{10}$, $S(O)R^{10}$, ціано, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу та $NR^{10}R^{11}$;
- 20 у незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2;
 m незалежно являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3; i
 де будь-які вказані вище алкіл, алкілен, алкеніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл (у тому числі де дві групи R^{10} або група R^{10} і група R^{11} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалکیلне кільце), алкініл, $C(O)$ алкіл, $S(O)_2$ алкіл і бензил є необов'язково заміщеними, якщо це можливо з погляду хімії, 1-4 замісниками, кожний з яких, незалежно у кожному випадку, вибраний з групи, що складається з $=O$; $=NR^a$, $=NOR^a$, C_1 - C_4 алкілу, галогену, нітро, ціано, C_1 - C_4 галогеналкілу, C_2 - C_4 алкенілу, C_2 - C_4 алкінілу, NR^aR^b , $S(O)_2R^a$, $S(O)R^a$, $S(O)(NR^a)R^a$, $S(O)_2NR^aR^a$, CO_2R^a , $C(O)R^a$, $CONR^aR^a$, OR^a і SR^a ;
- 25 де R^a незалежно вибраний із H і C_1 - C_4 алкілу; і R^b незалежно являє собою H, C_1 - C_4 алкіл, $C(O)$ - C , $-C_4$ алкіл, $S(O)_2$ - C_1 - C_4 алкіл.
- 30 2. Сполука за п. 1, де R^4 незалежно вибраний із C_1 - C_6 алкілу та C_3 - C_6 циклоалкілу.
 3. Сполука за п. 1 або 2, де u дорівнює 0.
 4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де Y^1 являє собою O.
 35 5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, де $=Y^2$ являє собою $=S$.
 6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де X^1 являє собою атом вуглецю.
 7. Сполука за п. 6, де X^2 являє собою атом вуглецю.
 8. Сполука за п. 6, де X^2 являє собою атом азоту.
 9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8, де Z^1 , незалежно у кожному випадку, вибраний із O, S, C_1 алкілену та NR^5 , де R^5 являє собою C_1 - C_3 алкіл.
 40 10. Сполука за п. 9, де Z^1 являє собою O.
 11. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, де R^3 являє собою R^{3a} .
 12. Сполука за будь-яким із пп. 1-11, де R^{3a} являє собою необов'язково заміщений феніл.
 13. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, де R^3 являє собою C_3 - C_8 алкіл.
 45 14. Сполука за будь-яким із пп. 1-13, де m дорівнює 0.
 15. Сполука за п. 1, де сполука формули (I) вибрана з:



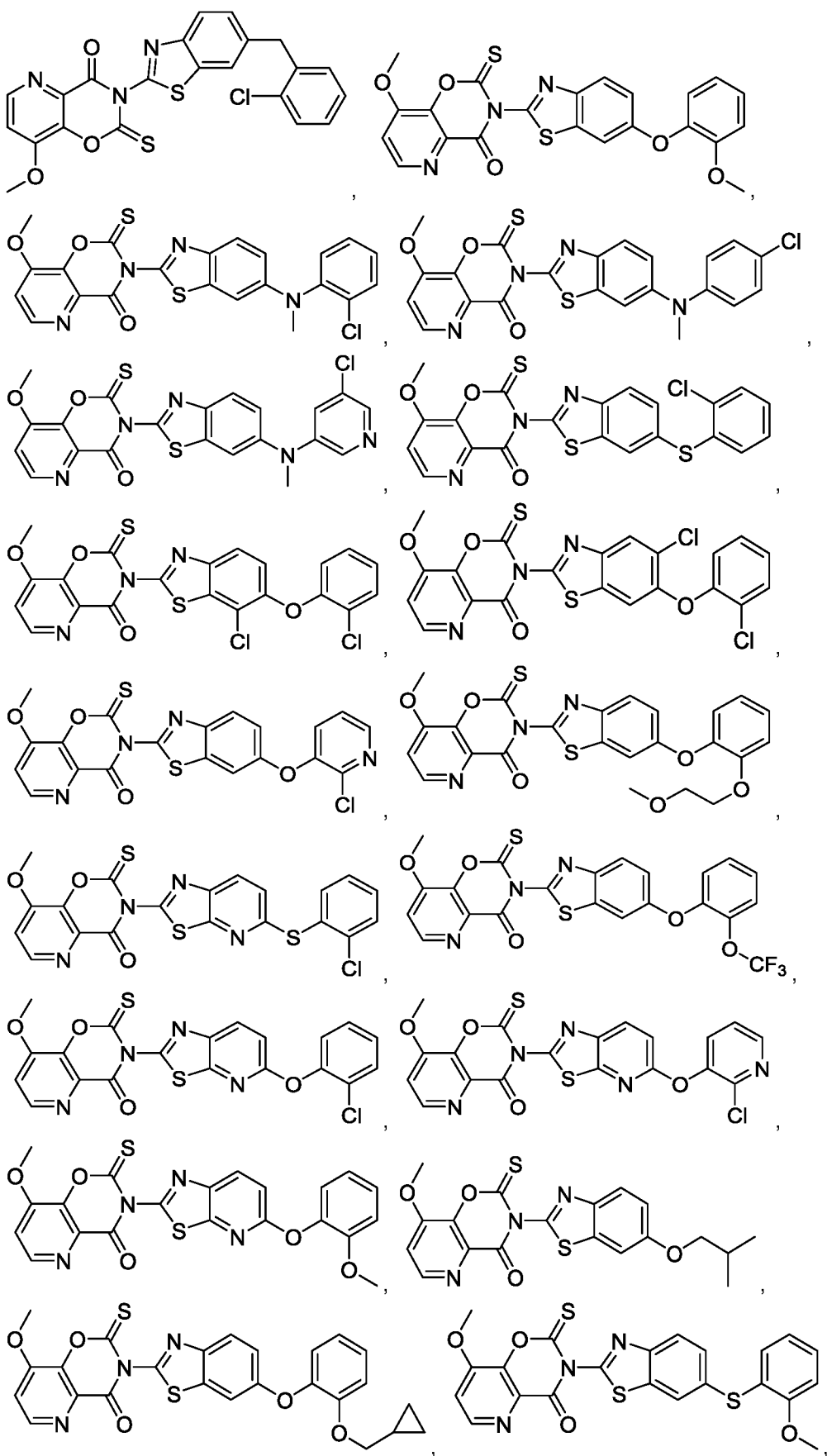
5

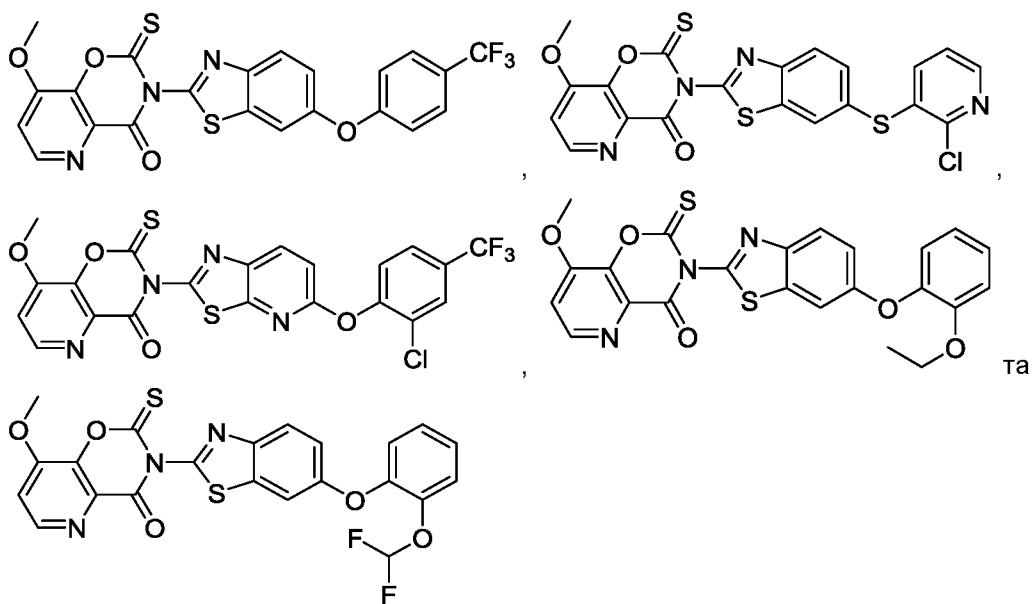




5

5





- 5 16. Сполука за будь-яким із пп. 1-15 для боротьби з грибними захворюваннями рослин.
 17. Спосіб боротьби з грибними захворюваннями, за яким щодо насіння рослин, самих рослин
 або ділянки, на якій, як передбачається, ці рослини будуть зростати, застосовують агрономічно
 ефективну та, по суті, нефітотоксичну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-15.
 18. Фунгіцидна композиція, яка містить ефективну та нефітотоксичну кількість активної сполуки
 10 за будь-яким із пп. 1-15.