



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125599** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 401/04** (2006.01)**A01N 43/58** (2006.01)**C07D 403/04** (2006.01)НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

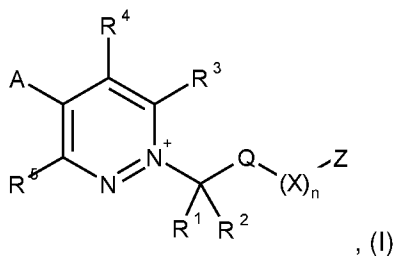
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	a 2020 01679	(72) Винахідник(и):	Скатт Джеймс Ніколас (GB), Уіллеттс Найджел Джеймс (GB), Сонаване Равіндра (IN), Пхадте Мангала (IN), Кандукурі Сандіп Редді (IN), Сасмал Сварненду (IN), Армстронг Сара (GB), МакГренехен Андреа (GB), Нг Шон (GB)
(22) Дата подання заявки:	16.08.2018	(73) Володілець (володільці):	СІНГЕНТА ПАРТІСІПЕИШНС АГ, Rosentalstrasse 67, 4058 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	28.04.2022	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	201711029217	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 7 329 757 B2 US 3 702 361 A GB 1 334 272 A WO 2016/071360 A1
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	17.08.2017		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	IN		
(41) Публікація відомостей про заявку:	12.05.2020, Бюл.№ 9		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	27.04.2022, Бюл.№ 17		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2018/072280, 16.08.2018		

(54) ГЕРБИЦИДНІ СПОЛУКИ

(57) Реферат:

Сполуки формули (I):

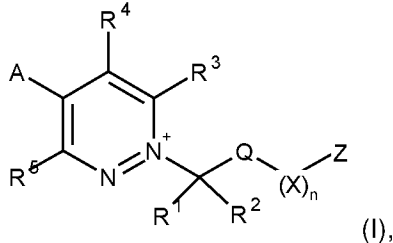


де замісники є такими, як визначено у пункті 1 формули винаходу, застосовні як пестициди, зокрема як гербіциди.

UA 125599 C2

Даний винахід стосується гербіцидно активних піридазинових похідних, а також способів і проміжних сполук, застосовуваних для одержання таких похідних. Даний винахід додатково поширюється на гербіцидні композиції, які містять такі похідні, а також на застосування таких сполук та композицій для контролю росту небажаних рослин, зокрема на застосування для контролю бур'янів у сільськогосподарських культурах корисних рослин.

Даний винахід базується на відкритті того, що піридазинові похідні формули (I), визначені в даному документі, виявляють на подив добру гербіцидну активність. Таким чином, відповідно до даного винаходу представлена сполука формули (I) або її агрономічно прийнятна сіль або цвітер-іонні форми:



де

R^1 вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, $-OR^7$, $-OR^{15a}$, $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$, $-N(R^6)C(O)R^{15}$, $-N(R^6)C(O)OR^{15}$, $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$, $-N(R^6)CHO$, $-N(R^{7a})_2$ та $-S(O)_rR^{15}$;

R^2 вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, C_1 - C_6 алкілу та C_1 - C_6 галогеналкілу; і при цьому, якщо R^1 вибраний із групи, яка складається з $-OR^7$, $-OR^{15a}$, $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$, $-N(R^6)C(O)R^{15}$, $-N(R^6)C(O)OR^{15}$, $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$, $-N(R^6)CHO$, $-N(R^{7a})_2$ та $-S(O)_rR^{15}$, R^2 вибраний із групи, яка складається з водню та C_1 - C_6 алкілу; або

R^1 та R^2 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C_3 - C_6 циклоалкільне кільце або 3-6-членний гетероцикліл, який містить 1 або 2 гетероатоми, окремо вибрані з N та O;

Q являє собою $(CR^{1a}R^{2b})_m$;

m дорівнює 0, 1, 2 або 3;

кожний з R^{1a} та R^{2b} незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, $-OH$, $-OR^7$, $-OR^{15a}$, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NHR^{15a}$, $-N(R^6)CHO$, $-NR^{7b}R^{7c}$ та $-S(O)_rR^{15}$; або

кожний з R^{1a} та R^{2b} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворює C_3 - C_6 циклоалкільне кільце або 3-6-членний гетероцикліл, який містить 1 або 2 гетероатоми, окремо вибрані з N та O;

R^3 , R^4 та R^5 незалежно вибрані з групи, яка складається з водню, галогену, ціано, нітро, $-S(O)_rR^{15}$, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 фторалкілу, C_1 - C_6 фторалкокси, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкілу та $-N(R^6)_2$;

кожний R^6 незалежно вибраний із водню та C_1 - C_6 алкілу;

кожний R^7 незалежно вибраний із групи, яка складається з C_1 - C_6 алкілу, $-S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$ та $-C(O)NR^{16}R^{17}$;

кожний R^{7a} незалежно вибраний із групи, яка складається з $-S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$ та $-C(O)NR^{6}R^{15a}$;

R^{7b} та R^{7c} незалежно вибрані з групи, яка складається з C_1 - C_6 алкілу, $-S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$ та фенолу, і де вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками R^9 , які можуть бути однаковими або різними; або

R^{7b} та R^{7c} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членне гетероциклільне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом, окремо вибраний із N, O та S; та

A являє собою 6-членний гетероарил, який містить 1, 2, 3 або 4 атоми азоту, і де гетероарил може бути необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками R^8 , які можуть бути однаковими або різними,

і при цьому, якщо A заміщений 1 або 2 замісниками, кожний R^8 незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, нітро, ціано, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-N(R^7)_2$, $-OH$, $-OR^7$, $-S(O)_rR^{15}$, $-NR^6S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$, $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_3 - C_6 галогенциклоалкілу, C_3 - C_6 циклоалкокси, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 галогеналкенілу, C_2 - C_6 алкінілу, C_1 - C_3 алкокси- C_1 - C_3 алкіл-, гідрокси- C_1 - C_6 алкіл-, C_1 - C_3 алкокси- C_1 - C_3 алкокси-, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_3 галогеналкокси- C_1 - C_3 алкіл-, C_3 - C_6 алкенілокси, C_3 - C_6 алкінілокси, N- C_3 - C_6 циклоалкіламіно, $-C(R^6)=NOR^6$, фенолу, 3-6-членного гетероциклілу, який

містить 1 або 2 гетероатоми, окремо вибрані з N та O, і 5- або 6-членного гетероарилу, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, окремо вибрані з N, O та S, і при цьому вказані феніл, гетероцикліл або гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними;

5 або

якщо A заміщений 3 або 4 замісниками, кожний R⁸ незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, C₁-C₆алкілу і C₁-C₆галогеналкілу; і

10 кожний R⁹ незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, ціано, -OH, -N(R⁶)₂, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галогеналкілу та C₁-C₄галогеналкокси;

X вибраний із групи, яка складається з C₃-C₆циклоалкілу, фенілу, 5- або 6-членного гетероарилу, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, окремо вибрані з N, O та S, і 4-6-членного гетероциклілу, який містить 1, 2 або 3 гетероатоми, окремо вибрані з N, O та S, і при цьому вказані циклоалкільні, фенільні, гетероарильні або гетероциклільні фрагменти необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками, які можуть бути однаковими або різними, вибраними з R⁹, і де вищевказані фрагменти CR¹R², Q та Z можуть бути приєднані в будь-якому положенні вказаних циклоалкільних, фенільних, гетероарильних або гетероциклільних фрагментів;

n дорівнює 0 або 1;

20 Z вибраний із групи, яка складається з -C(O)OR¹⁰, -CH₂OH, -CHO, -C(O)NHOR¹¹, -C(O)NHCN, -OC(O)NHOR¹¹, -OC(O)NHCN, -NR⁶C(O)NHOR¹¹, -NR⁶C(O)NHCN, -C(O)NHS(O)₂R¹², -OC(O)NHS(O)₂R¹², -NR⁶C(O)NHS(O)₂R¹², -S(O)₂OR¹⁰, -OS(O)₂OR¹⁰, -NR⁶S(O)₂OR¹⁰, -NR⁶S(O)₂OR¹⁰, -NHS(O)₂R¹⁴, -S(O)OR¹⁰, -OS(O)OR¹⁰, -S(O)₂NHCN, -S(O)₂NHC(O)R¹⁸, -S(O)₂NHS(O)₂R¹², -OS(O)₂NHCN, -OS(O)₂NHS(O)₂R¹², -OS(O)₂NHC(O)R¹⁸, -NR⁶S(O)₂NHCN, -NR⁶S(O)₂NHC(O)R¹⁸, -N(OH)C(O)R¹⁵, -ONHC(O)R¹⁵, -NR⁶S(O)₂NHS(O)₂R¹², -P(O)(R¹³)(OR¹⁰), -P(O)H(OR¹⁰), -OP(O)(R¹³)(OR¹⁰), -NR⁶P(O)(R¹³)(OR¹⁰) і тетразолу;

25 R¹⁰ вибраний із групи, яка складається з водню, C₁-C₆алкілу, фенілу та бензилу, і де вказані феніл або бензил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними;

30 R¹¹ вибраний із групи, яка складається з водню, C₁-C₆алкілу та фенілу, і де вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними;

R¹² вибраний із групи, яка складається з C₁-C₆алкілу, C₁-C₆галогеналкілу, C₁-C₆алкокси, -OH, -N(R⁶)₂ та фенілу, і де вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними;

35 R¹³ вибраний із групи, яка складається з -OH, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси та фенілу;

R¹⁴ являє собою C₁-C₆галогеналкіл;

R¹⁵ вибраний із групи, яка складається з C₁-C₆алкілу та фенілу, і де вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними;

R^{15a} являє собою феніл, де вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними;

40 R¹⁶ та R¹⁷ незалежно вибрані з групи, яка складається з водню та C₁-C₆алкілу; або

R¹⁶ та R¹⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членне гетероциклільне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом, окремо вибраний із N, O та S;

45 R¹⁸ вибраний із групи, яка складається з водню, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆галогеналкілу, C₁-C₆алкокси, -N(R⁶)₂ та фенілу, і де вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними;

та

г дорівнює 0, 1 або 2.

50 Відповідно до другого аспекту даного винаходу представлена агрохімічна композиція, яка містить гербіцидно ефективну кількість сполуки формули (I) та агрохімічно прийнятний розріджувач або носій. Така композиція, призначена для застосування у сільському господарстві, може додатково містити щонайменше один додатковий активний інгредієнт.

55 Відповідно до третього аспекту даного винаходу представлений спосіб контролю або попередження росту небажаних рослин, де гербіцидно ефективну кількість сполуки формули (I) або композицію, яка містить дану сполуку як активний інгредієнт, застосовують щодо рослин, їхніх частин або місця їх зростання.

Відповідно до четвертого аспекту даного винаходу представлено застосування сполуки формули (I) як гербіциду.

60 Відповідно до п'ятого аспекту даного винаходу представлений спосіб одержання сполук формули (I).

Застосовуваний у даному документі термін "галоген" або "галогено" стосується фтору (фтор), хлору (хлор), бромю (бром) або йоду (йод), переважно фтору, хлору або бромю.

Застосовуваний у даному документі термін "ціано" означає групу -CN.

Застосовуваний у даному документі термін "гідрокси" означає групу -OH.

5 Застосовуваний у даному документі термін "нітро" означає групу -NO₂.

Застосовуваний у даному документі термін "C₁-C₆алкіл" стосується вуглеводневого радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, який складається тільки з атомів вуглецю та водню, не містить ненасичених зв'язків, має від одного до шести атомів вуглецю та який приєднаний до решти молекули одинарним зв'язком. C₁-C₄алкіл і C₁-C₂алкіл слід розуміти відповідним чином. Приклади C₁-C₆алкілу включають без обмеження метил (Me), етил (Et), н-пропіл, 1-метилетил (ізопропіл), н-бутил і 1-диметилетил (трет-бутил).

Застосовуваний у даному документі термін "C₁-C₆алкокси" стосується радикала формули -OR_a, де R_a являє собою C₁-C₆алкільний радикал, який загалом визначений вище. C₁-C₄алкокси слід розуміти відповідним чином. Приклади C₁-C₄алкокси включають без обмеження метокси, етоксиди, пропоксиди, ізопропоксиди і трет-бутоксиди.

Застосовуваний у даному документі термін "C₁-C₆галогеналкіл" стосується C₁-C₆алкільного радикала, який загалом визначений вище, заміщеного одним або декількома однаковими або різними атомами галогену. C₁-C₄галогеналкіл слід розуміти відповідним чином. Приклади C₁-C₆галогеналкілу включають без обмеження хлорметил, фторметил, фторетил, дифторметил, трифторметил і 2,2,2-трифторетил.

Застосовуваний у даному документі термін "C₂-C₆алкеніл" стосується групи, яка являє собою вуглеводневий радикал із прямим або розгалуженим ланцюгом, складається тільки з атомів вуглецю та водню, містить щонайменше один подвійний зв'язок, який може знаходитися або у (E)-, або в (Z)-конфігурації, має від двох до шести атомів вуглецю, яка приєднана до решти молекули одинарним зв'язком. C₂-C₄алкеніл слід розуміти відповідним чином. Приклади C₂-C₆алкенілу включають без обмеження проп-1-еніл, аліл (проп-2-еніл) і бут-1-еніл.

Застосовуваний у даному документі термін "C₂-C₆галогеналкеніл" стосується C₂-C₆алкенільного радикала, який загалом визначений вище, заміщеного одним або декількома однаковими або різними атомами галогену. Приклади C₂-C₆галогеналкенілу включають без обмеження хлоретилен, фторетилен, 1,1-дифторетилен, 1,1-дихлоретилен і 1,1,2-трихлоретилен.

Застосовуваний у даному документі термін "C₂-C₆алкініл" стосується групи, яка являє собою вуглеводневий радикал із прямим або розгалуженим ланцюгом, складається тільки з атомів вуглецю та водню, містить щонайменше один потрійний зв'язок, має від двох до шести атомів вуглецю і яка приєднана до решти молекули одинарним зв'язком. C₂-C₄алкініл слід розуміти відповідним чином. Приклади C₂-C₆алкінілу включають без обмеження проп-1-ініл, пропаргіл (проп-2-ініл) і бут-1-ініл.

Застосовуваний у даному документі термін "C₁-C₆галогеналкокси" стосується C₁-C₆алкоксигрупи, визначеної вище, заміщеної одним або декількома однаковими або різними атомами галогену. C₁-C₄галогеналкокси слід розуміти відповідним чином. Приклади C₁-C₆галогеналкокси включають без обмеження фторметокси, дифторметокси, фторетокси, трифторметокси і трифторетокси.

Застосовуваний у даному документі термін "C₁-C₃галогеналкоксиC₁-C₃алкіл" стосується радикала формули R_b-O-R_a-, де R_b являє собою C₁-C₃галогеналкільний радикал, який загалом визначений вище, та R_a являє собою C₁-C₃алкіленовий радикал, який загалом визначений вище.

Застосовуваний у даному документі термін "C₁-C₃алкоксиC₁-C₃алкіл" стосується радикала формули R_b-O-R_a-, де R_b являє собою C₁-C₃алкільний радикал, який загалом визначений вище, та R_a являє собою C₁-C₃алкіленовий радикал, який загалом визначений вище.

Застосовуваний у даному документі термін "C₁-C₃алкоксиC₁-C₃алкокси-" стосується радикала формули R_b-O-R_a-O-, де R_b являє собою C₁-C₃алкільний радикал, який загалом визначений вище, та R_a являє собою C₁-C₃алкіленовий радикал, який загалом визначений вище.

Застосовуваний у даному документі термін "C₃-C₆алкенілокси" стосується радикала формули -OR_a, де R_a являє собою C₃-C₆алкенільний радикал, який загалом визначений вище.

Застосовуваний у даному документі термін "C₃-C₆алкінілокси" стосується радикала формули -OR_a, де R_a являє собою C₃-C₆алкінільний радикал, який загалом визначений вище.

Застосовуваний у даному документі термін "гідроксиC₁-C₆алкіл" стосується C₁-C₆алкільного радикала, який загалом визначений вище, заміщеного однією або декількома гідроксигрупами.

Застосовуваний у даному документі термін "C₁-C₆алкілкарбоніл" стосується радикала формули -C(O)R_a, де R_a являє собою C₁-C₆алкільний радикал, який загалом визначений вище.

Застосовуваний у даному документі термін "C₁-C₆алкоксикарбоніл" стосується радикала формули -C(O)OR_a, де R_a являє собою C₁-C₆алкільний радикал, який загалом визначений вище.

5 Застосовуваний у даному документі термін "амінокарбоніл" стосується радикала формули -C(O)NH₂.

Застосовуваний у даному документі термін "C₃-C₆циклоалкіл" стосується стабільного моноциклічного кільцевого радикала, який є насиченим або частково ненасиченим і містить від 3 до 6 атомів вуглецю. C₃-C₄циклоалкіл слід розуміти відповідним чином. Приклади C₃-C₆циклоалкілу включають без обмеження циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

10 Застосовуваний у даному документі термін "C₃-C₆галогенциклоалкіл" стосується C₃-C₆циклоалкільного радикала, який загалом визначений вище, заміщеного одним або декількома однаковими або різними атомами галогену. C₃-C₄галогенциклоалкіл слід розуміти відповідним чином.

15 Застосовуваний у даному документі термін "C₃-C₆циклоалкокси" стосується радикала формули -OR_a, де R_a являє собою C₃-C₆циклоалкільний радикал, який загалом визначений вище.

20 Застосовуваний у даному документі термін "N-C₃-C₆циклоалкіламіно" стосується радикала формули -NHR_a, де R_a являє собою C₃-C₆циклоалкільний радикал, який загалом визначений вище.

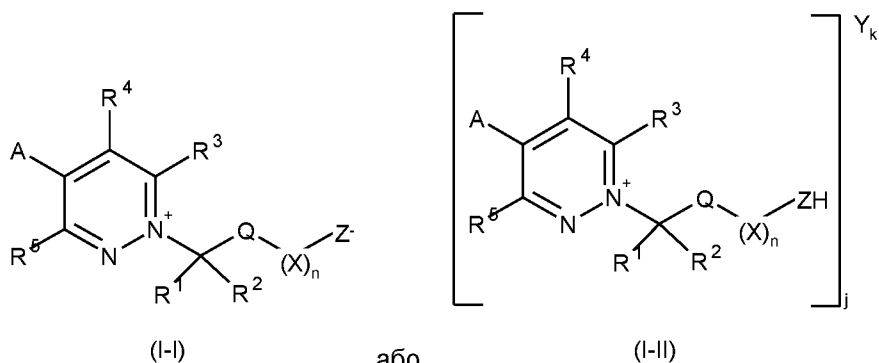
За винятком випадків, коли явно вказано інше, застосовуваний у даному документі термін "гетероарил" стосується 5- або 6-членного моноциклічного ароматичного кільця, яке містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, окремо вибрані з азоту, кисню та сірки. Гетероарильний радикал може бути зв'язаний із рештою молекули за допомогою атома вуглецю або гетероатома. Приклади гетероарилу включають фурил, піроліл, імідазоліл, тієніл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, триазоліл, тетразоліл, піразиніл, піридазиніл, піримідил або піридил.

25 За винятком випадків, коли явно вказано інше, застосовуваний у даному документі термін "гетероцикліл" або "гетероциклічний" стосується стабільного 4-6-членного неароматичного моноциклічного кільцевого радикала, який містить 1, 2 або 3 гетероатоми, окремо вибрані з азоту, кисню та сірки. Гетероциклільний радикал може бути зв'язаний із рештою молекули за допомогою атома вуглецю або гетероатома. Приклади гетероциклілу включають без обмеження піролініл, піролідил, тетрагідрофурил, тетрагідротієніл, тетрагідротіопіраніл, піперидил, піперазиніл, тетрагідропіраніл, дигідроізоксазоліл, діоксоланіл, морфолініл або δ-лактаміл.

30 Наявність одного або декількох можливих асиметричних атомів вуглецю в сполуці формули (I) означає, що сполуки можуть траплятися в хіральных ізомерних формах, тобто енантіомерних або діастереомерних формах. Також атропоізомери можуть виникати в результаті обмеженого обертання навколо одинарного зв'язку. Передбачається, що формула (I) включає всі такі можливі ізомерні форми та їх суміші. Даний винахід включає всі такі можливі ізомерні форми сполуки формули (I) та їх суміші. Аналогічно передбачається, що формула (I) включає всі можливі таутомери (у тому числі лактам-лактимну таутомерію і кето-енольну таутомерію), якщо вони наявні. Даний винахід включає всі можливі таутомерні форми сполуки формули (I). Аналогічно у разі дизаміщених алкенів вони можуть бути представлені в E- або Z-формі або у вигляді сумішей обох у будь-якій пропорції. Даний винахід включає всі такі можливі ізомерні форми сполуки формули (I) та їх суміші.

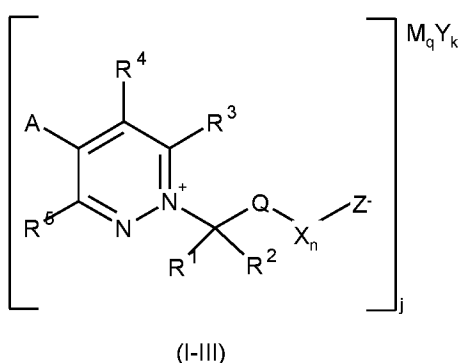
45 Сполуки формули (I) будуть зазвичай представлені у формі агрономічно прийнятної солі, цвітер-іона або агрономічно прийнятної солі цвітер-іона. Даний винахід охоплює всі такі агрономічно прийнятні солі, цвітер-іони та їх суміші у всіх пропорціях.

50 Наприклад, сполука формули (I), де Z передбачає кислотний протон, може існувати у вигляді цвітер-іона, що відповідає сполуці формули (I-I), або у вигляді агрономічно прийнятної солі, що відповідає сполуці формули (I-II), як показано нижче:



де Y являє собою агрономічно прийнятний аніон, i j та k являють собою цілі числа, які можуть бути вибрані з 1, 2 або 3 залежно від заряду відповідного аніона Y.

5 Сполука формули (I) може також існувати у вигляді агрономічно прийнятної солі цвітер-іона, що відповідає сполуці формули (I-III), як показано нижче:



де Y являє собою агрономічно прийнятний аніон, M являє собою агрономічно прийнятний катіон (додатково до катіона піридазинію), і цілі числа j, k та q можуть бути вибрані з 1, 2 або 3 залежно від заряду відповідного аніона Y і відповідного катіона M.

10 Таким чином, якщо сполуку формули (I) зображено в даному документі в протонованій формі, фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що вона може бути однаково представлена в непротонованій або сольовій формі з одним або декількома відповідними протиіонами.

15 В одному варіанті здійснення даного винаходу представлена сполука формули (I-II), де k дорівнює 2, j дорівнює 1, і Y вибраний із групи, яка складається з галогену, трифторацетату та пентафторпропіонату. У даному варіанті здійснення атом азоту в кільці A може бути протонованим, або атом азоту, який міститься в R¹, R², Q або X, може бути протонованим (наприклад, див. сполуку A234 або A235 у таблиці A). Переважно в сполуці формули (I-II) k дорівнює 2, j дорівнює 1, і Y являє собою хлорид, де атом азоту в кільці A є протонованим.

20 Придатні агрономічно прийнятні солі за даним винаходом, представлені аніоном Y, включають без обмеження хлорид, бромід, йодид, фторид, 2-нафталінсульфонат, ацетат, адипат, метоксид, етоксид, пропоксид, бутоксид, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат, бісульфат, бітартрат, бутилсульфат, бутилсульфонат, бутират, камфорат, камсилат, капрат, капроат, каприлат, карбонат, цитрат, дифосфат, едетат, едисилат, енантат, етандисульфат, етансульфонат, етилсульфат, форміат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкоронат, глутамат, гліцерофосфат, гептадеканоат, гексадеканоат, гідросульфат, гідроксид, 25 гідроксинафтоат, ізетіонат, лактат, лактобіонат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метандисульфат, метилсульфат, мукат, міристат, напсилат, нітрат, нонадеканоат, октадеканоат, оксалат, пеларгонат, пентадеканоат, пентафторпропіонат, перхлорат, фосфат, пропіонат, пропілсульфат, пропілсульфонат, сукцинат, сульфат, тартрат, тозилат, тридецилат, трифлат, трифторацетат, ундецилінат і валерат.

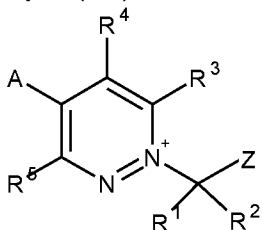
30 Придатні катіони, представлені у вигляді M, включають без обмеження метали, кон'юговані з амінами кислоти та органічні катіони. Приклади придатних металів включають алюміній, кальцій, цезій, мідь, літій, магній, марганець, калій, натрій, залізо і цинк. Приклади придатних амінів включають аліламін, аміак, аміламін, аргінін, бенетамін, бензатин, бутеніл-2-амін, 35 бутиламін, бутилетаноламін, циклогексиламін, дециламін, діаміламін, дибутиламін, діетаноламін, діетиламін, діетилентриамін, дигептиламін, дигексиламін, діізоаміламін, діізопропіламін, диметиламін, діоктиламін, дипропаноламін, дипропаргіламін, дипропіламін,

додециламін, етаноламін, етиламін, етилбутиламін, етилендіамін, етилгептиламін, етилоктиламін, етилпропаноламін, гептадециламін, гептиламін, гексадециламін, гексеніл-2-амін, гексиламін, гексилгептиламін, гексилноктиламін, гістидин, індолін, ізоаміламін, ізобутаноламін, ізобутиламін, ізопропаноламін, ізопропіламін, лізин, меглюмін, метоксиетиламін, метиламін, метилбутиламін, метилетиламін, метилгексиламін, метилізопропіламін, метилноніламін, метилоктадециламін, метилпентадециламін, морфолін, N, N-діетилетаноламін, N-метилпіперазин, ноніламін, октадециламін, октиламін, олеїламін, пентадециламін, пентеніл-2-амін, феноксиетиламін, піколін, піперазин, піперидин, пропаноламін, пропіламін, пропілендіамін, піридин, піролідин, втор-бутиламін, стеариламін, таловий амін, тетрадециламін, трибутиламін, тридециламін, триметиламін, тригептиламін, тригексиламін, триізобутиламін, триізодоциламін, триізопропіламін, триметиламін, трипентиламін, трипропіламін, трис(гідроксиметил)амінометан та ундециламін. Приклади придатних органічних катіонів включають бензилтрибутиламоній, бензилтриметиламоній, бензилтрифенілфосфоній, холін, тетрабутиламоній, тетрабутилфосфоній, тетраетиламоній, тетраетилфосфоній, тетраметиламоній, тетраметилфосфоній, тетрапропіламоній, тетрапропілфосфоній, трибутилсульфоній, трибутилсульфоксоній, триетилсульфоній, триетилсульфоксоній, триметилсульфоній, триметилсульфоксоній, трипропілсульфоній і трипропілсульфоксоній.

Переважаєні сполуки формули (I), де Z передбачає кислотний протон, можуть бути представлені у вигляді або (I-I), або (I-II). У разі сполук формули (I-II) виділяють солі, якщо Y являє собою хлорид, бромід, йодид, гідроксид, бікарбонат, ацетат, пентафторпропіонат, трифлат, трифторацетат, метилсульфат, тозилат і нітрат, де j та k дорівнюють 1. Переважно Y являє собою хлорид, бромід, йодид, гідроксид, бікарбонат, ацетат, трифторацетат, метилсульфат, тозилат і нітрат, де j та k дорівнюють 1. У разі сполук формули (I-II) виділяють також солі, якщо Y являє собою карбонат і сульфат, де j дорівнює 2, і k дорівнює 1, і якщо Y являє собою фосфат, де j дорівнює 3, і k дорівнює 1.

У відповідному випадку сполуки формули (I) також можуть перебувати у формі (i/або застосовуватися у вигляді) N-оксиду.

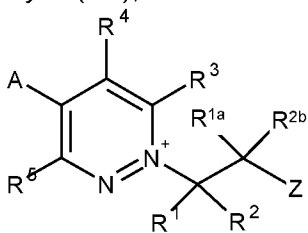
Сполуки формули (I), де m дорівнює 0, та n дорівнює 0, можуть бути представлені сполукою формули (I-la), як показано нижче:



(I-la)

де R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A та Z визначені для сполук формули (I).

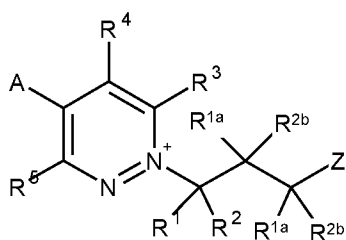
Сполуки формули (I), де m дорівнює 1, та n дорівнює 0, можуть бути представлені сполукою формули (I-lb), як показано нижче:



(I-lb)

де R¹, R², R^{1a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, A та Z визначені для сполук формули (I).

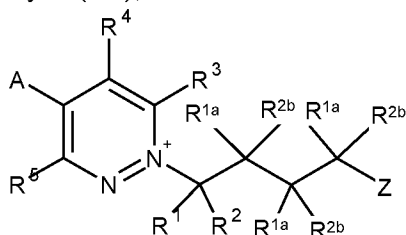
Сполуки формули (I), де m дорівнює 2, та n дорівнює 0, можуть бути представлені сполукою формули (I-lc), як показано нижче:



(I-1c)

де R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , A та Z визначені для сполук формули (I).

Сполуки формули (I), де m дорівнює 3, та n дорівнює 0, можуть бути представлені сполукою формули (I-1d), як показано нижче:



(I-1d)

(I-1d),

де R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , A та Z визначені для сполук формули (I).

У наступному переліку представлено визначення, у тому числі переважні визначення, для замісників n , m , r , A, Q, X, Z, R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{15a} , R^{16} , R^{17} та R^{18} з посиланням на сполуки формули (I) відповідно до даного винаходу. Стосовно будь-якого з цих замісників будь-яке з визначень, наведених нижче, можна комбінувати з будь-яким визначенням будь-якого іншого замісника, наведеним нижче або в інших частинах даного документа.

R^1 вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, $-OR^7$, $-OR^{15a}$, $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$, $-N(R^6)C(O)R^{15}$, $-N(R^6)C(O)OR^{15}$, $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$, $-N(R^6)CHO$, $-N(R^{7a})_2$ та $-S(O)_rR^{15}$. Переважно R^1 вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 фторалкілу, $-OR^7$, $-NHS(O)_2R^{15}$, $-NHC(O)R^{15}$, $-NHC(O)OR^{15}$, $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$, $-N(R^{7a})_2$ та $-S(O)_rR^{15}$. Більш переважно R^1 вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 фторалкілу, $-OR^7$ і $-N(R^{7a})_2$. Ще більш переважно R^1 вибраний із групи, яка складається з водню, C_1 - C_6 алкілу, $-OR^7$ і $-N(R^{7a})_2$. Ще більш переважно R^1 являє собою водень або C_1 - C_6 алкіл. Ще більш переважно R^1 являє собою водень або метил. Найбільш переважно R^1 являє собою водень.

R^2 вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, C_1 - C_6 алкілу і C_1 - C_6 галогеналкілу. Переважно R^2 вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, C_1 - C_6 алкілу і C_1 - C_6 фторалкілу. Більш переважно R^2 являє собою водень або C_1 - C_6 алкіл. Ще більш переважно R^2 являє собою водень або метил. Найбільш переважно R^2 являє собою водень.

У разі якщо R^1 вибраний із групи, яка складається з $-OR^7$, $-OR^{15a}$, $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$, $-N(R^6)C(O)R^{15}$, $-N(R^6)C(O)OR^{15}$, $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$, $-N(R^6)CHO$, $-N(R^{7a})_2$ та $-S(O)_rR^{15}$, R^2 вибраний із групи, яка складається з водню та C_1 - C_6 алкілу. Переважно, якщо R^1 вибраний із групи, яка складається з $-OR^7$, $-NHS(O)_2R^{15}$, $-NHC(O)R^{15}$, $-NHC(O)OR^{15}$, $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$, $-N(R^{7a})_2$ та $-S(O)_rR^{15}$, R^2 вибраний із групи, яка складається з водню та метилу.

Альтернативно R^1 та R^2 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C_3 - C_6 циклоалкільне кільце або 3-6-членний гетероцикліл, який містить 1 або 2 гетероатоми, окремо вибрані з N та O. Переважно R^1 та R^2 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C_3 - C_6 циклоалкільне кільце. Більш переважно R^1 та R^2 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце.

В одному варіанті здійснення R^1 та R^2 являють собою водень.

В іншому варіанті здійснення R^1 являє собою метил, та R^2 являє собою водень.

В іншому варіанті здійснення R^1 являє собою метил, та R^2 являє собою метил.

Q являє собою $(CR^{1a}R^{2b})_m$.

m дорівнює 0, 1, 2 або 3. Переважно m дорівнює 0, 1 або 2. Більш переважно m дорівнює 1 або 2. Найбільш переважно m дорівнює 1.

Кожний з R^{1a} та R^{2b} незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, $-OH$, $-OR^7$, $-OR^{15a}$, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NHR^{15a}$, $-N(R^6)CHO$, $-NR^{7b}R^{7c}$ та $-$

S(O)_rR¹⁵. Переважно кожний з R^{1a} та R^{2b} незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆фторалкілу, -OH, -NH₂ та -NHR⁷. Більш переважно кожний з R^{1a} та R^{2b} незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, C₁-C₆алкілу, -OH та -NH₂. Ще більш переважно кожний з R^{1a} та R^{2b} незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, метилу, -OH та -NH₂. Ще більш переважно кожний з R^{1a} та R^{2b} незалежно вибраний із групи, яка складається з водню та метилу. Найбільш переважно R^{1a} та R^{2b} являють собою водень.

В іншому варіанті здійснення кожний з R^{1a} та R^{2b} незалежно вибраний із групи, яка складається з водню та C₁-C₆алкілу.

Альтернативно кожний з R^{1a} та R^{2b} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворює C₃-C₆циклоалкільне кільце або 3-6-членний гетероцикліл, який містить 1 або 2 гетероатоми, окремо вибрані з N та O. Переважно кожний з R^{1a} та R^{2b} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворює C₃-C₆циклоалкільне кільце. Більш переважно кожний з R^{1a} та R^{2b} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворює циклопропільне кільце.

R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з групи, яка складається з водню, галогену, ціано, нітро, -S(O)_rR¹⁵, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆фторалкілу, C₁-C₆фторалкокси, C₁-C₆алкокси, C₃-C₆циклоалкілу та -N(R⁶)₂. Переважно R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з групи, яка складається з водню, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆фторалкілу, C₁-C₆фторалкокси, C₁-C₆алкокси, C₃-C₆циклоалкілу та -N(R⁶)₂. Більш переважно R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з групи, яка складається з водню, C₁-C₆алкілу та C₁-C₆алкокси. Ще більш переважно R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з групи, яка складається з водню та C₁-C₆алкілу. Ще більш переважно R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з групи, яка складається з водню та метилу. Найбільш переважно R³, R⁴ та R⁵ являють собою водень.

Кожний R⁶ незалежно вибраний із водню та C₁-C₆алкілу. Переважно кожний R⁶ незалежно вибраний із водню та метилу.

Кожний R⁷ незалежно вибраний із групи, яка складається з C₁-C₆алкілу, -S(O)₂R¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵ і -C(O)NR¹⁶R¹⁷. Переважно кожний R⁷ незалежно вибраний із групи, яка складається з C₁-C₆алкілу, -C(O)R¹⁵ і -C(O)NR¹⁶R¹⁷. Більш переважно кожний R⁷ являє собою C₁-C₆алкіл. Найбільш переважно кожний R⁷ являє собою метил.

Кожний R^{7a} незалежно вибраний із групи, яка складається з -S(O)₂R¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵ -C(O)NR¹⁶R¹⁷ та -C(O)NR⁶R^{15a}. Переважно кожний R^{7a} незалежно являє собою -C(O)R¹⁵ або -C(O)NR¹⁶R¹⁷.

R^{7b} та R^{7c} незалежно вибрані з групи, яка складається з C₁-C₆алкілу, -S(O)₂R¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷ і фенілу, і де вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними. Переважно R^{7b} та R^{7c} незалежно вибрані з групи, яка складається з C₁-C₆алкілу, -C(O)R¹⁵ і -C(O)NR¹⁶R¹⁷. Більш переважно R^{7b} та R^{7c} являють собою C₁-C₆алкіл. Найбільш переважно R^{7b} та R^{7c} являють собою метил.

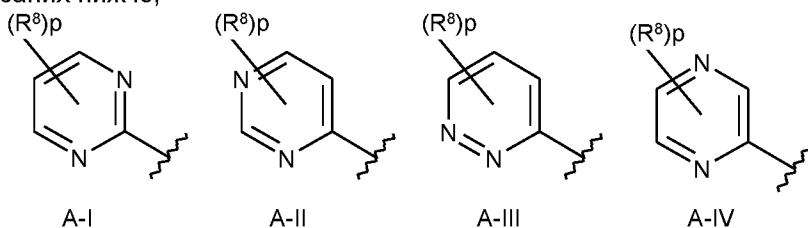
Альтернативно R^{7b} та R^{7c} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членне гетероциклільне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом, окремо вибраний із N, O та S. Переважно R^{7b} та R^{7c} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклільне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом, окремо вибраний із N та O. Більш переважно R^{7b} та R^{7c} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідильну, оксазолідинільну, імідазолідинільну, піперидильну, піперазинільну або морфолінільну групу.

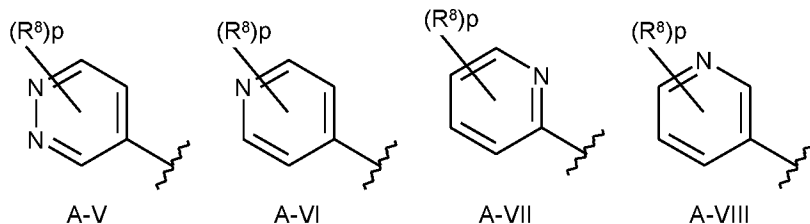
A являє собою 6-членний гетероарил, який містить 1, 2, 3 або 4 атоми азоту, і при цьому гетероарил, якщо це можливо, може бути необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками R⁸, які можуть бути однаковими або різними.

Переважно A являє собою 6-членний гетероарил, який містить 1, 2, 3 або 4 атоми азоту, і при цьому гетероарил, якщо це можливо, може бути необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками R⁸, які можуть бути однаковими або різними.

Більш переважно A являє собою 6-членний гетероарил, який містить 1 або 2 атоми азоту, і при цьому гетероарил може бути необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками R⁸, які можуть бути однаковими або різними.

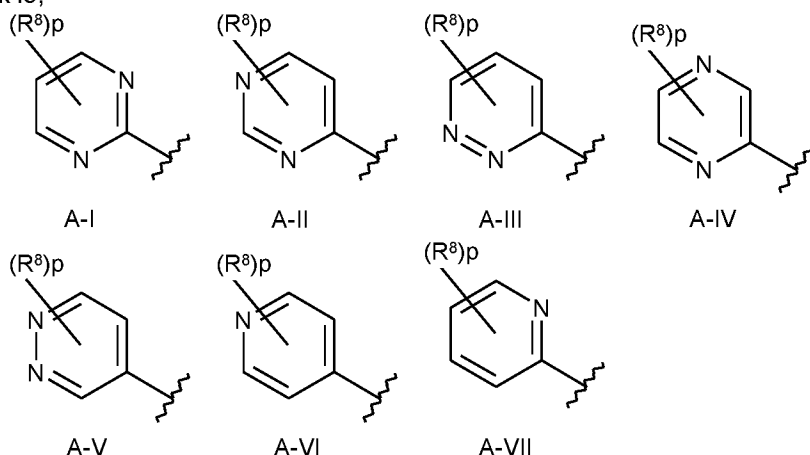
Крім того, більш переважно A вибраний із групи, яка складається з формул A-I-A-IV, вказаних нижче,





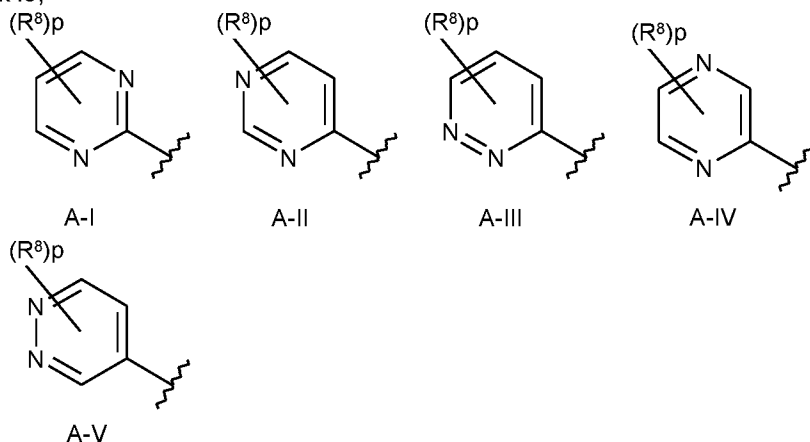
де ламана лінія позначає точку приєднання до решти сполуки формули (I), і р дорівнює 0, 1 або 2.

5 Ще більш переважно A вибраний із групи, яка складається з формул A-I-A-VII, вказаних нижче,



де ламана лінія позначає точку приєднання до решти сполуки формули (I), і р дорівнює 0, 1 або 2.

10 Ще більш переважно A вибраний із групи, яка складається з формул A-I-A-V, вказаних нижче,



15 де ламана лінія позначає точку приєднання до решти сполуки формули (I), і р дорівнює 0, 1 або 2.

Ще більш переважно A вибраний із групи, яка складається з формул A-I-A-V, і р дорівнює 0 або 1.

Найбільш переважно A вибраний із групи, яка складається з формул A-I-A-V, і р дорівнює 0.

20 Якщо A заміщений 1 або 2 замісниками, кожний R⁸ незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, нітро, ціано, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -S(O)_rR¹⁵, -NR⁶S(O)₂R¹⁵, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆галогеналкілу, C₃-C₆циклоалкілу, C₃-C₆галогенциклоалкілу, C₃-C₆циклоалкокси, C₂-C₆алкенілу, C₂-C₆галогеналкенілу, C₂-C₆алкінілу, C₁-C₃алкоксиC₁-C₃алкіл-, гідроксиC₁-C₆алкіл-, C₁-C₃алкоксиC₁-C₃алкокси-, C₁-C₆галогеналкокси, C₁-C₃галогеналкоксиC₁-C₃алкіл-, C₃-C₆алкенілокси, C₃-C₆алкінілокси, N-C₃-C₆циклоалкіламіно, -C(R⁶)=NOR⁶, фенілу, 3-6-членного гетероциклілу, який містить 1 або 2 гетероатоми, окремо вибрані з N та O, і 5- або 6-членного гетероарилу, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, окремо вибрані з N, O та S, і при цьому вказані феніл,

25

гетероцикліл або гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними.

5 Переважно, якщо А заміщений 1 або 2 замісниками, кожний R⁸ незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, нітро, ціано, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -S(O)_rR¹⁵, -NR⁶S(O)₂R¹⁵, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆галогеналкілу, C₃-C₆циклоалкілу, C₃-C₆галогенциклоалкілу, C₃-C₆циклоалкокси, C₂-C₆алкенілу, C₂-C₆галогеналкенілу, C₂-C₆алкінілу, C₁-C₃алкоксиC₁-C₃алкіл-, гідроксиC₁-C₆алкіл-, C₁-C₃алкоксиC₁-C₃алкокси-, C₁-C₆галогеналкокси, C₁-C₃галогеналкоксиC₁-C₃алкіл-, C₃-C₆алкенілокси, C₃-C₆алкінілокси, -C(R⁶)=NOR⁶, фенілу і 5- або 6-членного гетероарилу, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, окремо вибрані з N, O та S, і при цьому вказані феніл або гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними.

10 Більш переважно, якщо А заміщений 1 або 2 замісниками, кожний R⁸ незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, нітро, ціано, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -S(O)_rR¹⁵, -NR⁶S(O)₂R¹⁵, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆галогеналкілу, C₃-C₆циклоалкілу, C₁-C₃алкоксиC₁-C₃алкіл-, гідроксиC₁-C₆алкіл-, C₁-C₃алкоксиC₁-C₃алкокси-, C₁-C₆галогеналкокси, фенілу і 6-членного гетероарилу, який містить 1 або 2 атоми азоту, і при цьому вказані феніл або гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними.

20 Ще більш переважно, якщо А заміщений 1 або 2 замісниками, кожний R⁸ незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, нітро, ціано, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -S(O)_rR¹⁵, -NR⁶S(O)₂R¹⁵, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆галогеналкілу, C₃-C₆циклоалкілу, гідроксиC₁-C₆алкіл-, C₁-C₆галогеналкокси і 6-членного гетероарилу, який містить 1 або 2 атоми азоту, і при цьому вказаний гетероарил необов'язково заміщений 1 замісником R⁹.

25 Ще більш переважно, якщо А заміщений 1 або 2 замісниками, кожний R⁸ незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, нітро, ціано, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -S(O)_rR¹⁵, -NR⁶S(O)₂R¹⁵, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, C₁-C₆алкілу та C₁-C₆галогеналкілу.

30 Крім того, ще більш переважно, якщо А заміщений 1 або 2 замісниками, кожний R⁸ незалежно вибраний із групи, яка складається з хлору, фтору, ціано, -NH₂, -N(Me)₂, -OH, -OMe, -S(O)₂Me, -C(O)OMe, -C(O)OH, -C(O)Me, -C(O)NH₂, -C(O)NHMe, -C(O)N(Me)₂, метилу та трифторметилу.

35 Найбільш переважно, якщо А заміщений 1 або 2 замісниками, кожний R⁸ незалежно вибраний із групи, яка складається з хлору, фтору, ціано, -NH₂, -N(Me)₂, -OMe, -S(O)₂Me, -C(O)NHMe, -C(O)N(Me)₂, метилу та трифторметилу.

40 В одному варіанті здійснення, якщо А заміщений 1 або 2 замісниками, кожний R⁸ незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, ціано, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -S(O)_rR¹⁵, -NR⁶S(O)₂R¹⁵, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆галогеналкілу, C₃-C₆циклоалкілу, гідроксиC₁-C₆алкіл- і 6-членного гетероарилу, який містить 2 атоми азоту, і при цьому вказаний гетероарил необов'язково заміщений 1 замісником R⁹. Переважно, якщо А заміщений 1 або 2 замісниками, кожний R⁸ незалежно вибраний із групи, яка складається з хлору, фтору, ціано, -NH₂, -N(Me)₂, -OH, -OMe, -S(O)₂Me, -C(O)OMe, -C(O)OH, -C(O)Me, -C(O)NH₂, -C(O)NHMe, -C(O)N(Me)₂, -S(O)₂NHMe, метилу, трифторметилу, циклопропілу, гідроксиметил- і 6-хлорпіридазин-3-ілу.

45 Альтернативно, якщо А заміщений 3 або 4 замісниками, кожний R⁸ незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, C₁-C₆алкілу та C₁-C₆галогеналкілу. Переважно кожний R⁸ незалежно вибраний із групи, яка складається з -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, C₁-C₆алкілу та C₁-C₆галогеналкілу. Більш переважно кожний R⁸ незалежно вибраний із групи, яка складається з -NH₂, -NHR⁷, -OR⁷, C₁-C₆алкілу та C₁-C₆галогеналкілу. Ще більш переважно кожний R⁸ незалежно вибраний із групи, яка складається з C₁-C₆алкілу та C₁-C₆галогеналкілу.

50 Кожний R⁹ незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, ціано, -OH, -N(R⁶)₂, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галогеналкілу та C₁-C₄галогеналкокси. Переважно кожний R⁹ незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, ціано, -N(R⁶)₂, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галогеналкілу та C₁-C₄галогеналкокси. Більш переважно кожний R⁹ незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄алкокси та C₁-C₄галогеналкілу. Ще більш переважно кожний R⁹ незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену та C₁-C₄алкілу.

60 X вибраний із групи, яка складається з C₃-C₆циклоалкілу, фенілу, 5- або 6-членного гетероарилу, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, окремо вибрані з N, O та S, і 4-6-членного

гетероциклілу, який містить 1, 2 або 3 гетероатоми, окремо вибрані з N, O та S, і при цьому вказані циклоалкільні, фенільні, гетероарильні або гетероциклільні фрагменти необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками, які можуть бути однаковими або різними, вибраними з R⁹, і де вищевказані фрагменти CR¹R², Q та Z можуть бути приєднані в будь-якому положенні вказаних

5

циклоалкільних, фенільних, гетероарильних або гетероциклільних фрагментів.
Переважно X вибраний із групи, яка складається з фенілу і 4-6-членного гетероциклілу, який містить 1 або 2 гетероатоми, окремо вибрані з N та O, і при цьому вказані фенільні або гетероциклільні фрагменти необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками, які можуть бути однаковими або різними, вибраними з R⁹, і де вищевказані фрагменти CR¹R², Q та Z можуть

10

бути приєднані в будь-якому положенні вказаних фенільних або гетероциклільних фрагментів.
Більш переважно X являє собою 4-6-членний гетероцикліл, який містить 1 або 2 гетероатоми, окремо вибрані з N та O, і при цьому вказані гетероциклільні фрагменти необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками, які можуть бути однаковими або різними, вибраними з R⁹, і де вищевказані фрагменти CR¹R², Q та Z можуть бути приєднані в будь-якому

15

положенні вказаного гетероциклільного фрагмента.
В одному варіанті здійснення X являє собою 5-членний гетероцикліл, який містить 1 гетероатом, де вказаний гетероатом являє собою N, і при цьому вищевказані фрагменти CR¹R², Q та Z можуть бути приєднані в будь-якому положенні вказаного гетероциклільного фрагмента.
Переважно X являє собою 5-членний гетероцикліл, який містить 1 гетероатом, де вказаний

20

гетероатом являє собою N, і при цьому вищевказані фрагменти CR¹R² і Q приєднані поряд з атомом N, і фрагмент Z приєднаний до атома N.
В іншому варіанті здійснення X являє собою феніл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, які можуть бути однаковими або різними, вибраними з R⁹, і де вищевказані

25

фрагменти CR¹R², Q та Z можуть бути приєднані в будь-якому положенні вказаного фенільного фрагмента. Переважно X являє собою феніл, і вищевказані фрагменти CR¹R² і Q приєднані в пара-положенні до фрагмента Z.

n дорівнює 0 або 1. Переважно n дорівнює 0.
Z вибраний із групи, яка складається з -C(O)OR¹⁰, -CH₂OH, -CHO, -C(O)NHOR¹¹, -C(O)NHCN, -OC(O)NHOR¹¹, -OC(O)NHCN, -NR⁶C(O)NHOR¹¹, -NR⁶C(O)NHCN, -C(O)NHS(O)₂R¹², -OC(O)NHS(O)₂R¹², -NR⁶C(O)NHS(O)₂R¹², -S(O)₂OR¹⁰, -OS(O)₂OR¹⁰, -NR⁶S(O)₂OR¹⁰, -NR⁶S(O)OR¹⁰, -NHS(O)₂R¹⁴, -S(O)OR¹⁰, -OS(O)OR¹⁰, -S(O)₂NHCN, -S(O)₂NHC(O)R¹⁸, -S(O)₂NHS(O)₂R¹², -OS(O)₂NHCN, -OS(O)₂NHS(O)₂R¹², -OS(O)₂NHC(O)R¹⁸, -NR⁶S(O)₂NHCN, -NR⁶S(O)₂NHC(O)R¹⁸, -N(OH)C(O)R¹⁵, -ONHC(O)R¹⁵, -NR⁶S(O)₂NHS(O)₂R¹², -P(O)(R¹³)(OR¹⁰), -P(O)H(OR¹⁰), -OP(O)(R¹³)(OR¹⁰), -NR⁶P(O)(R¹³)(OR¹⁰) і тетразолу.

35

Переважно Z вибраний із групи, яка складається з -C(O)OR¹⁰, -C(O)NHOR¹¹, -OC(O)NHOR¹¹, -NR⁶C(O)NHOR¹¹, -C(O)NHS(O)₂R¹², -OC(O)NHS(O)₂R¹², -NR⁶C(O)NHS(O)₂R¹², -S(O)₂OR¹⁰, -OS(O)₂OR¹⁰, -NR⁶S(O)₂OR¹⁰, -NR⁶S(O)OR¹⁰, -NHS(O)₂R¹⁴, -S(O)OR¹⁰, -OS(O)OR¹⁰, -S(O)₂NHC(O)R¹⁸, -S(O)₂NHS(O)₂R¹², -OS(O)₂NHS(O)₂R¹², -OS(O)₂NHC(O)R¹⁸, -NR⁶S(O)₂NHC(O)R¹⁸, -N(OH)C(O)R¹⁵, -ONHC(O)R¹⁵, -NR⁶S(O)₂NHS(O)₂R¹², -P(O)(R¹³)(OR¹⁰), -P(O)H(OR¹⁰), -OP(O)(R¹³)(OR¹⁰) та -NR⁶P(O)(R¹³)(OR¹⁰).

40

Більш переважно Z вибраний із групи, яка складається з -C(O)OR¹⁰, -C(O)NHOR¹¹, -C(O)NHS(O)₂R¹², -S(O)₂OR¹⁰, -OS(O)₂OR¹⁰, -NR⁶S(O)₂OR¹⁰, -NHS(O)₂R¹⁴, -S(O)OR¹⁰ та -P(O)(R¹³)(OR¹⁰).

45

Ще більш переважно Z вибраний із групи, яка складається з -C(O)OR¹⁰, -C(O)NHS(O)₂R¹², -S(O)₂OR¹⁰, та -P(O)(R¹³)(OR¹⁰).

Ще більш переважно Z вибраний із групи, яка складається з -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)₂, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)OCH₂C₆H₅, -C(O)OC₆H₅, -C(O)NHS(O)₂CH₃, -S(O)₂OH, -P(O)(OH)(OCH₂CH₃) та -P(O)(OCH₂CH₃)(OCH₂CH₃).

Найбільш переважно Z являє собою -C(O)OH або -S(O)₂OH.

50

В одному варіанті здійснення Z вибраний із групи, яка складається з -C(O)OR¹⁰, -CH₂OH, -C(O)NHOR¹¹, -C(O)NHCN, -C(O)NHS(O)₂R¹², -S(O)₂OR¹⁰, -OS(O)₂OR¹⁰, -NR⁶S(O)₂OR¹⁰, -NHS(O)₂R¹⁴, -P(O)(R¹³)(OR¹⁰) і тетразолу. Переважно Z вибраний із групи, яка складається з -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)₂, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)OCH₂C₆H₅, -C(O)OC₆H₅, -CH₂OH, -C(O)NHOMe, -C(O)NHCN, -C(O)NHS(O)₂N(Me)₂, -C(O)NHS(O)₂Me, -C(O)NHS(O)₂CH₃, -S(O)₂OH, -OS(O)₂OH, -NHS(O)₂OH, -NHS(O)₂CF₃, -P(O)(OH)(OH), -P(O)(OCH₃)(OCH₃), -P(O)(OH)(OCH₃), -P(O)(OH)(OCH₂CH₃), -P(O)(OCH₂CH₃)(OCH₂CH₃) і тетразолу.

55

R¹⁰ вибраний із групи, яка складається з водню, C₁-С₆алкілу, фенілу та бензилу, і де вказані феніл або бензил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними. Переважно R¹⁰ вибраний із групи, яка складається з водню, C₁-

60

С₆алкілу, фенілу та бензилу. Більш переважно R¹⁰ вибраний із групи, яка складається з водню та С₁-С₆алкілу. Найбільш переважно R¹⁰ являє собою водень.

R¹¹ вибраний із групи, яка складається з водню, С₁-С₆алкілу та фенілу, і де вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними.
5 Переважно R¹¹ вибраний із групи, яка складається з водню, С₁-С₆алкілу та фенілу. Більш переважно R¹¹ вибраний із групи, яка складається з водню та С₁-С₆алкілу. Ще більш переважно R¹¹ являє собою С₁-С₆алкіл. Найбільш переважно R¹¹ являє собою метил.

R¹² вибраний із групи, яка складається з С₁-С₆алкілу, С₁-С₆галогеналкілу, С₁-С₆алкокси, -ОН, -N(R⁶)₂ та фенілу, і де вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними. Переважно R¹² вибраний із групи, яка складається з С₁-С₆алкілу, С₁-С₆галогеналкілу, С₁-С₆алкокси, -ОН, -N(R⁶)₂ і фенілу. Більш переважно R¹² вибраний із групи, яка складається з С₁-С₆алкілу, С₁-С₆галогеналкілу і -N(R⁶)₂. Ще більш переважно R¹² вибраний із групи, яка складається з метилу, -N(Ме)₂ і трифторметилу. Найбільш переважно R¹² являє собою метил.
10

R¹³ вибраний із групи, яка складається з -ОН, С₁-С₆алкілу, С₁-С₆алкокси та фенілу. Переважно R¹³ вибраний із групи, яка складається з -ОН, С₁-С₆алкілу та С₁-С₆алкокси. Більш переважно R¹³ вибраний із групи, яка складається з -ОН і С₁-С₆алкокси. Ще більш переважно R¹³ вибраний із групи, яка складається з -ОН, метокси та етокси. Найбільш переважно R¹³ являє собою -ОН.
15

R¹⁴ являє собою С₁-С₆галогеналкіл. Переважно R¹⁴ являє собою трифторметил.
20

R¹⁵ вибраний із групи, яка складається з С₁-С₆алкілу та фенілу, і де вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними. Переважно R¹⁵ вибраний із групи, яка складається з С₁-С₆алкілу та фенілу. Більш переважно R¹⁵ являє собою С₁-С₆алкіл. Найбільш переважно R¹⁵ являє собою метил.
25

R^{15a} являє собою феніл, де вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними. Переважно R^{15a} являє собою феніл, необов'язково заміщений 1 замісником R⁹. Більш переважно R^{15a} являє собою феніл.
30

R¹⁶ та R¹⁷ незалежно вибрані з групи, яка складається з водню та С₁-С₆алкілу. Переважно R¹⁶ та R¹⁷ незалежно вибрані з групи, яка складається з водню та метилу.
35

Альтернативно R¹⁶ та R¹⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членне гетероциклільне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом, окремо вибраний із N, O та S. Переважно R¹⁶ та R¹⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклільне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом, окремо вибраний із N та O. Більш переважно R¹⁶ та R¹⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідильну, оксазолідинільну, імідазолідинільну, піперидильну, піперазинільну або морфолінільну групу.
40

R¹⁸ вибраний із групи, яка складається з водню, С₁-С₆алкілу, С₁-С₆галогеналкілу, С₁-С₆алкокси, -N(R⁶)₂ і фенілу, і де вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними. Переважно R¹⁸ вибраний із групи, яка складається з водню, С₁-С₆алкілу, С₁-С₆галогеналкілу, С₁-С₆алкокси, -N(R⁶)₂ і фенілу. Більш переважно R¹⁸ вибраний із групи, яка складається з водню, С₁-С₆алкілу та С₁-С₆галогеналкілу. Крім того, більш переважно R¹⁸ вибраний із групи, яка складається з С₁-С₆алкілу та С₁-С₆галогеналкілу. Найбільш переважно R¹⁸ являє собою метил або трифторметил.
45

г дорівнює 0, 1 або 2. Переважно г дорівнює 0 або 2.

У групі переважних варіантів здійснення у сполуці відповідно до формули (I) за даним винаходом:
50

R¹ являє собою водень або С₁-С₆алкіл;

R² являє собою водень або метил;

Q являє собою (CR^{1a}R^{2b})_m;

m дорівнює 0, 1 або 2;

R^{1a} та R^{2b} незалежно вибрані з групи, яка складається з водню, С₁-С₆алкілу, -ОН та -NH₂;

R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з групи, яка складається з водню та С₁-С₆алкілу;

кожний R⁶ незалежно вибраний із водню та метилу;

кожний R⁷ являє собою С₁-С₆алкіл;

A являє собою 6-членний гетероарил, який містить 1 або 2 атоми азоту, і де гетероарил може бути необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками R⁸, які можуть бути однаковими або різними;
55

кожний R⁸ незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, нітро, ціано, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -ОН, -OR⁷, -S(O)_rR¹⁵, -NR⁶S(O)₂R¹⁵, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, С₁-С₆алкілу та С₁-С₆галогеналкілу;
60

n дорівнює 0;
 Z вибраний із групи, яка складається з $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2OR^{10}$ і $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$;

5 R^{10} вибраний із групи, яка складається з водню, C_1 - C_6 алкілу, фенілу та бензилу;
 R^{12} вибраний із групи, яка складається з C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу та $-N(R^6)_2$;
 R^{13} вибраний із групи, яка складається з $-OH$ і C_1 - C_6 алкокси;

R^{15} являє собою C_1 - C_6 алкіл;

R^{16} та R^{17} незалежно вибрані з групи, яка складається з водню та метилу; та g дорівнює 0 або 2.

10 Більш переважно:

R^1 являє собою водень або метил;

R^2 являє собою водень або метил;

Q являє собою $(CR^{1a}R^{2b})_m$;

m дорівнює 1 або 2;

15 R^{1a} та R^{2b} незалежно вибрані з групи, яка складається з водню та метилу;

R^3 , R^4 та R^5 незалежно вибрані з групи, яка складається з водню та метилу;

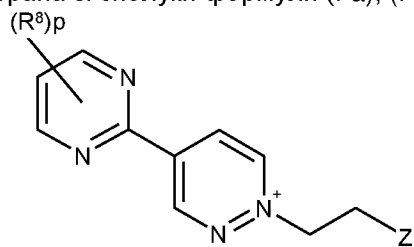
A вибраний із групи, яка складається з формул A-I-A-V, і p дорівнює 0, 1 або 2;

кожний R^8 незалежно вибраний із групи, яка складається з хлору, фтору, ціано, $-NH_2$, $-N(Me)_2$, $-OH$, $-OMe$, $-S(O)_2Me$, $-C(O)OMe$, $-C(O)OH$, $-C(O)Me$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHMe$, $-C(O)N(Me)_2$, метилу та трифторметилу;

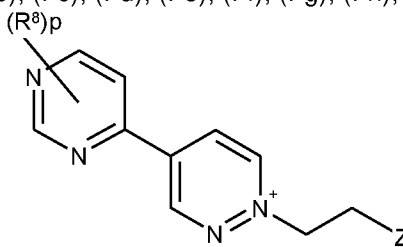
20 n дорівнює 0; і

Z вибраний із групи, яка складається з $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)OCH_2C_6H_5$, $-C(O)OC_6H_5$, $-C(O)NHS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, $-P(O)(OH)(OCH_2CH_3)$ та $-P(O)(OCH_2CH_3)(OCH_2CH_3)$.

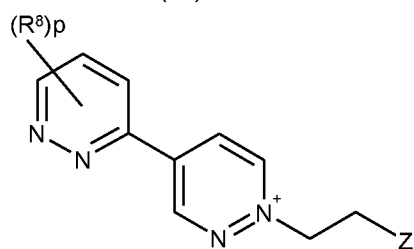
25 У додатковій групі переважних варіантів здійснення сполука відповідно до формули (I) вибрана зі сполуки формули (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j) або (I-k),



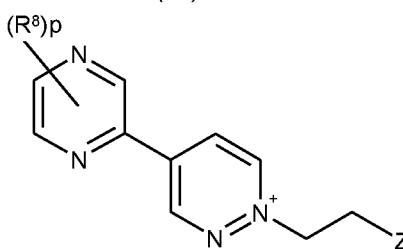
(I-a)



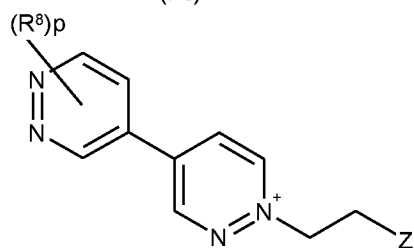
(I-b)



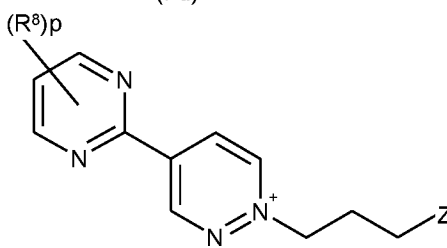
(I-c)



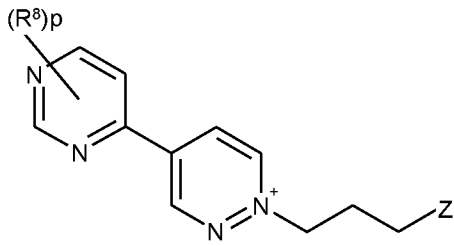
(I-d)



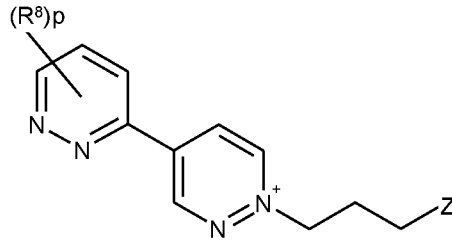
(I-e)



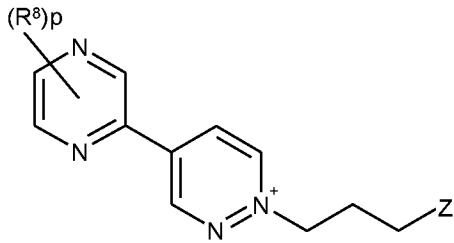
(I-f)



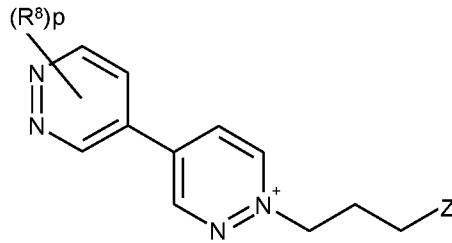
(l-g)



(l-h)



(l-j)



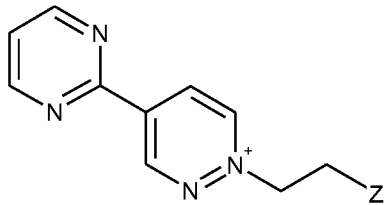
(l-k)

де в сполуці формули (l-a), (l-b), (l-c), (l-d), (l-e), (l-f), (l-g), (l-h), (l-j) або (l-k) р дорівнює 0, 1 або 2;

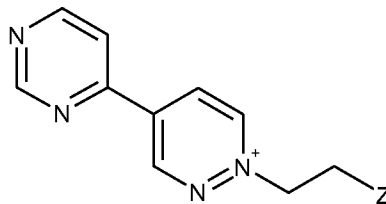
5 кожний R⁸ незалежно вибраний із групи, яка складається з хлору, фтору, ціано, -NH₂, -N(Me)₂, -OH, -OMe, -S(O)₂Me, -C(O)OMe, -C(O)OH, -C(O)Me, -C(O)NH₂, -C(O)NHMe, -C(O)N(Me)₂, метилу та трифторметилу; і

Z вибраний із групи, яка складається з -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)₂, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)OCH₂C₆H₅, -C(O)OC₆H₅, -C(O)NHS(O)₂CH₃, -S(O)₂OH, -P(O)(OH)(OCH₂CH₃) та -P(O)(OCH₂CH₃)(OCH₂CH₃).

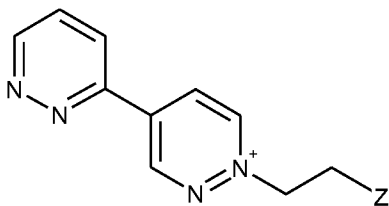
10 У додатковій більш переважній групі варіантів здійснення сполука відповідно до формули (l) вибрана зі сполуки формули (l-m), (l-n), (l-p), (l-q), (l-r), (l-s), (l-t), (l-u), (l-v) або (l-w),



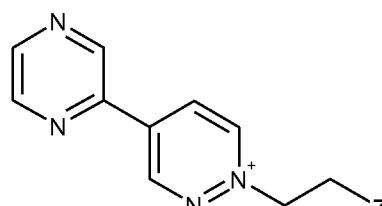
(l-m)



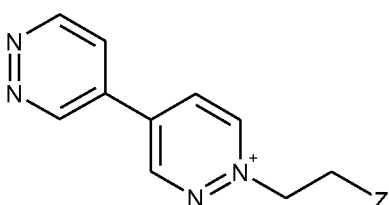
(l-n)



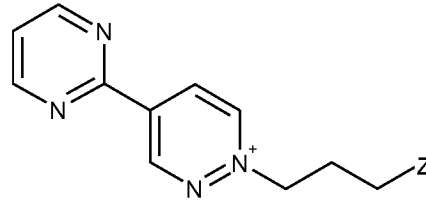
(l-p)



(l-q)

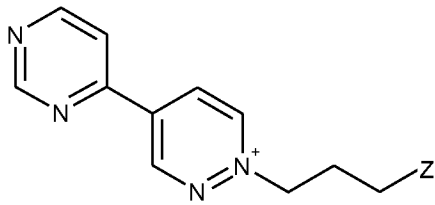


(l-r)

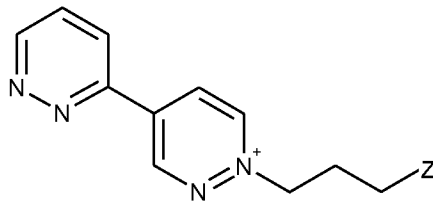


(l-s)

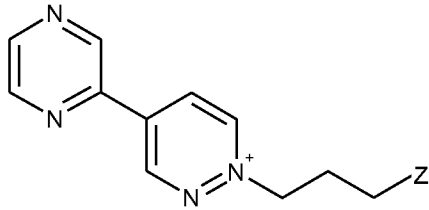
15



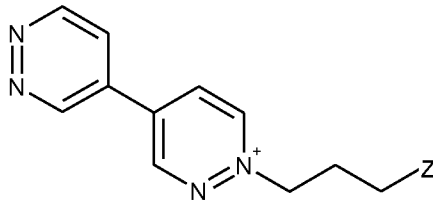
(I-t)



(I-u)



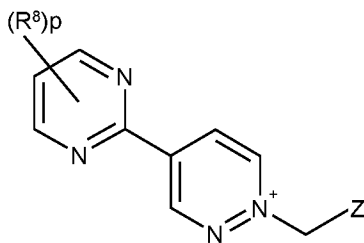
(I-v)



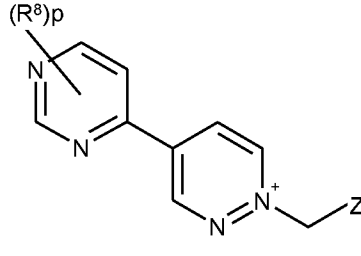
(I-w)

де в сполучі формули (I-m), (I-n), (I-p), (I-q), (I-r), (I-s), (I-t), (I-u), (I-v) або (I-w) Z являє собою -C(O)OH або -S(O)₂OH.

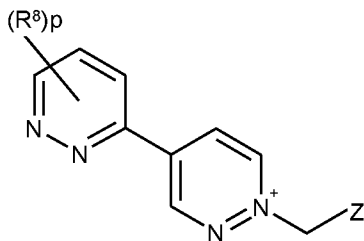
5 В іншій переважній групі варіантів здійснення сполука відповідно до формули (I) вибрана зі сполуки формули (I-aa), (I-bb), (I-cc), (I-dd) або (I-ee),



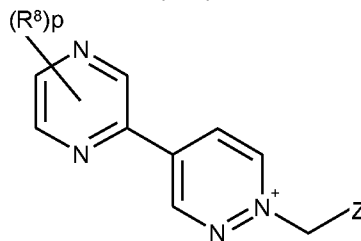
(I-aa)



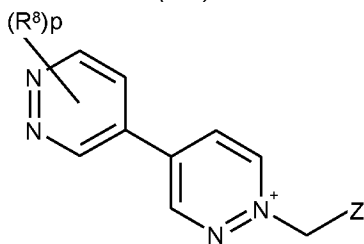
(I-bb)



(I-cc)



(I-dd)



(I-ee)

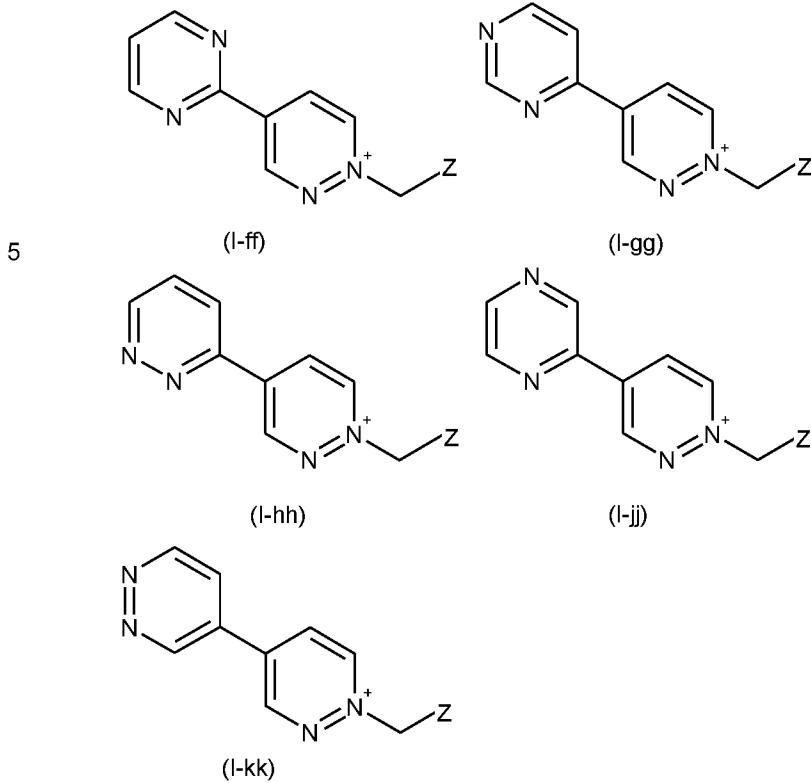
10 де в сполучі формули (I-aa), (I-bb), (I-cc), (I-dd) або (I-ee): р дорівнює 0, 1 або 2;

кожний R⁸ незалежно вибраний із групи, яка складається з хлору, фтору, ціано, -NH₂, -N(Me)₂, -OH, -OMe, -S(O)₂Me, -C(O)OMe, -C(O)OH, -C(O)Me, -C(O)NH₂, -C(O)NHMe, -C(O)N(Me)₂, метилу та трифторметилу; і

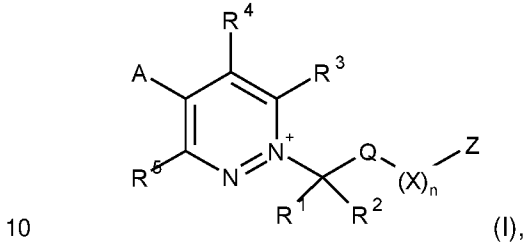
15 Z вибраний із групи, яка складається з -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)₂, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)OCH₂C₆H₅, -C(O)OC₆H₅, -C(O)NHS(O)₂CH₃, -S(O)₂OH, -P(O)(OH)(OCH₂CH₃) та -P(O)(OCH₂CH₃)(OCH₂CH₃).

В одній групі варіантів здійснення сполука відповідно до формули (I) вибрана зі сполук A1-A251, перелічених у таблиці А.

В іншій більш переважній групі варіантів здійснення сполука відповідно до формули (I) вибрана зі сполуки формули (I-ff), (I-gg), (I-hh), (I-jj) або (I-kk),



де в сполуці формули (I-ff), (I-gg), (I-hh), (I-jj) або (I-kk) Z являє собою -C(O)OH або -S(O)₂OH. Також представлений спосіб одержання сполук формули (I):



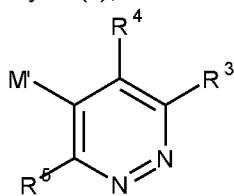
де Q, Z, X, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ та A визначені у даному документі; який включає

(i) або
(а) здійснення реакції сполуки формули (H),

15 A—Hal формула (H),

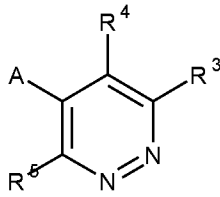
де

A визначений у даному документі, і Hal являє собою галоген або псевдогалоген, зі сполукою формули (J),



де

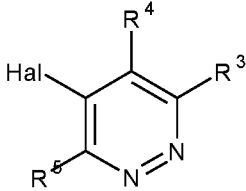
R³, R⁴ та R⁵ визначені у даному документі, і M' являє собою органостанан або органоборан (наприклад, органоборонову кислоту, естер органоборонової кислоти або органотрифторборат), у присутності паладієвого каталізатора з одержанням сполуки формули (X),



формула (X),

або

(b) здійснення реакції сполуки формули (K),



формула (K),

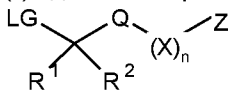
5 де R^3 , R^4 і R^5 визначені у даному документі, і Hal являє собою галоген або псевдогалоген, зі сполукою формули (L),

$A-M'$ формула (L)

де

10 A визначений у даному документі, та M' являє собою органостанан або органоборан (наприклад, органоборонову кислоту, естер органоборонової кислоти або органотрифторборат), у присутності паладієвого каталізатора з одержанням сполуки формули (X);

(ii) здійснення реакції сполуки формули (X) з алкілувальним засобом формули (W),



формула (W)

15 де R^1 , R^2 , Q, X, Z і n визначені у даному документі, та LG являє собою придатну групу, що відходить, в інертному розчиннику або суміші інертних розчинників за температури від $-78\text{ }^\circ\text{C}$ до $150\text{ }^\circ\text{C}$ з одержанням сполуки формули (I);

(iii) необов'язково

здійснення часткового або повного гідролізу сполуки формули (I) у присутності придатної кислоти.

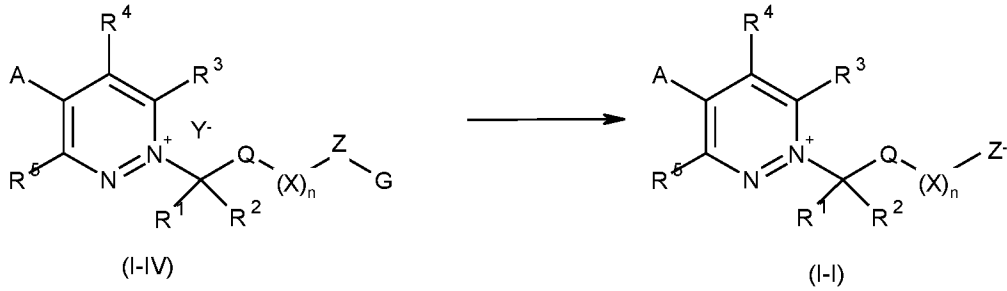
20 Відповідно до даного винаходу також представлено застосування сполуки формули (J), визначеної у даному документі, у способі виготовлення сполуки формули (I), визначеної у даному документі. Переважно в сполуці формули (J) M' являє собою органостанан, органоборонову кислоту, естер органоборонової кислоти або органотрифторборат. Більш переважно в сполуці формули (J) M' являє собою органостанан. Найбільш переважно в сполуці

25 формули (J) M' являє собою трибутилстанан.
В іншому варіанті здійснення даного винаходу також представлено застосування сполуки формули (X), визначеної у даному документі, у способі виготовлення сполуки формули (I), визначеної у даному документі. Переважно сполука формули (X) вибрана з групи, яка складається з 2-піридазин-4-ілпіримідину, 4-піридазин-4-ілпіримідину, 3-піридазин-4-ілпіридазину, 2-піридазин-4-ілпіразину і 4-піридазин-4-ілпіридазину.

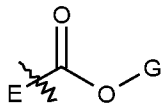
30 Відповідно до даного винаходу також представлені нові проміжні сполуки формули (X), де сполука формули (X) вибрана з групи, яка складається з 2-піридазин-4-ілпіримідину, 4-піридазин-4-ілпіримідину, 3-піридазин-4-ілпіридазину і 2-піридазин-4-ілпіразину.

35 Слід розуміти, що сполуки формули (I) можуть існувати/бути виготовленими як "форма-попередник гербіциду", в якій вони містять групу "G". Такі сполуки називають у даному документі сполуками формули (I-IV).

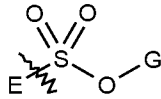
40 G являє собою групу, яка може бути видалена в рослині за допомогою будь-якого відповідного механізму, у тому числі без обмеження метаболізму і хімічного розщеплення, з одержанням сполуки формули (I-I), (I-II) або (I-III), де Z містить кислотний протон, наприклад, див. схему нижче.



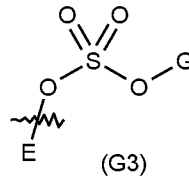
5 Тоді як такі групи G можуть розглядатися як такі, що забезпечують форму "попередника гербіциду", і, таким чином, забезпечують одержання активних гербіцидних сполук після видалення, сполуки, які містять такі групи, можуть також виявляти гербіцидну активність самостійно. У таких випадках у сполуці формули (I-IV) Z-G може включати без обмеження будь-яку з (G1) - (G7), вказаних нижче, та E вказує на точку приєднання до решти сполуки формули (I).



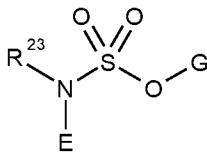
(G1)



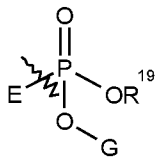
(G2)



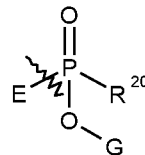
(G3)



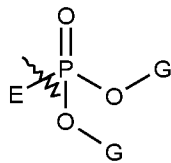
(G4)



(G5)



(G6)



(G7)

10 У варіантах здійснення, де Z-G передбачає (G1) - (G7), G, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² та R²³ визначаються наступним чином:

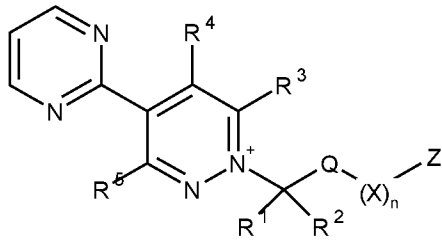
G являє собою C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, -C(R²¹R²²)OC(O)R¹⁹, феніл або феніл-C₁-C₄алкіл-, де вказаний фенільний фрагмент необов'язково заміщений 1-5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆галогеналкілу або C₁-C₆алкокси.

- 15 R¹⁹ являє собою C₁-C₆алкіл або феніл,
 R²⁰ являє собою гідрокси, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкокси або феніл,
 R²¹ являє собою водень або метил,
 R²² являє собою водень або метил,
 R²³ являє собою водень або C₁-C₆алкіл.

20 Сполуки в таблицях 1-27 нижче ілюструють сполуки за даним винаходом. Фахівцю в даній галузі техніки буде зрозуміло, що сполуки формули (I) можуть існувати у вигляді агрономічно прийнятної солі, цвітер-іона або агрономічно прийнятної солі цвітер-іона, як описано у даному документі вище.

Таблиця 1

25 У даній таблиці розкриті 53 конкретні сполуки формули (T-1),



(T-1),

де m, Q, R³, R⁴, R⁵ і Z визначені у таблиці 1, R¹ та R² являють собою водень, та n дорівнює 0.

Таблиця 1

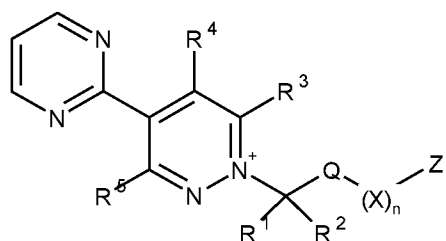
Номер сполуки	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	m	Q
1.001	H	H	H	-C(O)OH	0	-
1.002	H	H	H	-C(O)OMe	0	-
1.003	H	H	H	-C(O)NHOMe	0	-
1.004	H	H	H	-OC(O)NHOMe	0	-
1.005	H	H	H	-NHC(O)NHOMe	0	-
1.006	H	H	H	-NMeC(O)NHOMe	0	-
1.007	H	H	H	-C(O)NHS(O) ₂ Me	0	-
1.008	H	H	H	-OC(O)NHS(O) ₂ Me	0	-
1.009	H	H	H	-NHC(O)NHS(O) ₂ Me	0	-
1.010	H	H	H	-NMeC(O)NHS(O) ₂ Me	0	-
1.011	H	H	H	-S(O) ₂ OH	0	-
1.012	H	H	H	-OS(O) ₂ OH	0	-
1.013	H	H	H	-NHS(O) ₂ OH	0	-
1.014	H	H	H	-NMeS(O) ₂ OH	0	-
1.015	H	H	H	-S(O)OH	0	-
1.016	H	H	H	-OS(O)OH	0	-
1.017	H	H	H	-NHS(O)OH	0	-
1.018	H	H	H	-NMeS(O)OH	0	-
1.019	H	H	H	-NHS(O) ₂ CF ₃	0	-
1.020	H	H	H	-S(O) ₂ NHC(O)Me	0	-
1.021	H	H	H	-OS(O) ₂ NHC(O)Me	0	-
1.022	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHC(O)Me	0	-
1.023	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHC(O)Me	0	-
1.024	H	H	H	-P(O)(OH)(OMe)	0	-
1.025	H	H	H	-P(O)(OH)(OH)	0	-
1.026	H	H	H	-OP(O)(OH)(OMe)	0	-
1.027	H	H	H	-OP(O)(OH)(OH)	0	-
1.028	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OMe)	0	-
1.029	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OH)	0	-
1.030	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OMe)	0	-
1.031	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OH)	0	-
1.032	H	H	H	-тетразол	0	-
1.033	H	H	H	-S(O) ₂ OH	1	CH(NH ₂)
1.033	H	H	H	-C(O)OH	1	CH(NH ₂)
1.035	H	H	H	-S(O) ₂ OH	2	CH(OH)CH ₂
1.036	H	H	H	-C(O)OH	2	CH(OH)CH ₂
1.037	H	H	H	-S(O) ₂ OH	1	CH(OH)
1.038	H	H	H	-C(O)OH	1	CH(OH)
1.039	H	H	H	-C(O)NHCN	0	-
1.040	H	H	H	-OC(O)NHCN	0	-
1.041	H	H	H	-NHC(O)NHCN	0	-
1.042	H	H	H	-NMeC(O)NHCN	0	-
1.043	H	H	H	-S(O) ₂ NHCN	0	-

Продовження таблиці 1

1.044	H	H	H	-OS(O) ₂ NHCN	0	-
1.045	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHCN	0	-
1.046	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHCN	0	-
1.047	H	H	H	-S(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	0	-
1.048	H	H	H	-OS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	0	-
1.049	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	0	-
1.050	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	0	-
1.051	H	H	H	-P(O)H(OH)	0	-
1.052	H	H	H	-N(OH)C(O)Me	0	-
1.053	H	H	H	-ONHC(O)Me	0	-

Таблиця 2

У даній таблиці розкриті 49 конкретних сполук формули (Т-2),



5

(Т-2),

де m, Q, R³, R⁴, R⁵ і Z визначені у таблиці 2, R¹ та R² являють собою водень, та n дорівнює 0.

Таблиця 2

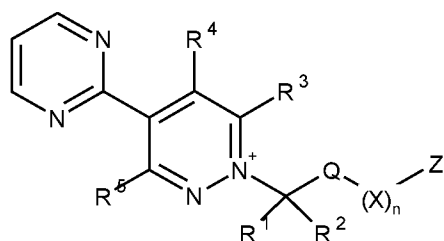
Номер сполуки	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	m	Q
2.001	H	H	H	-C(O)OH	1	CH ₂
2.002	H	H	H	-C(O)OMe	1	CH ₂
2.003	H	H	H	-C(O)NHOMe	1	CH ₂
2.004	H	H	H	-OC(O)NHOMe	1	CH ₂
2.005	H	H	H	-NHC(O)NHOMe	1	CH ₂
2.006	H	H	H	-NMeC(O)NHOMe	1	CH ₂
2.007	H	H	H	-C(O)NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.008	H	H	H	-OC(O)NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.009	H	H	H	-NHC(O)NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.010	H	H	H	-NMeC(O)NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.011	H	H	H	-S(O) ₂ OH	1	CH ₂
2.012	H	H	H	-OS(O) ₂ OH	1	CH ₂
2.013	H	H	H	-NHS(O) ₂ OH	1	CH ₂
2.014	H	H	H	-NMeS(O) ₂ OH	1	CH ₂
2.015	H	H	H	-S(O)OH	1	CH ₂
2.016	H	H	H	-OS(O)OH	1	CH ₂
2.017	H	H	H	-NHS(O)OH	1	CH ₂
2.018	H	H	H	-NMeS(O)OH	1	CH ₂
2.019	H	H	H	-NHS(O) ₂ CF ₃	1	CH ₂
2.020	H	H	H	-S(O) ₂ NHC(O)Me	1	CH ₂
2.021	H	H	H	-OS(O) ₂ NHC(O)Me	1	CH ₂
2.022	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHC(O)Me	1	CH ₂
2.023	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHC(O)Me	1	CH ₂
2.024	H	H	H	-P(O)(OH)(OMe)	1	CH ₂
2.025	H	H	H	-P(O)(OH)(OH)	1	CH ₂
2.026	H	H	H	-OP(O)(OH)(OMe)	1	CH ₂
2.027	H	H	H	-OP(O)(OH)(OH)	1	CH ₂

Продовження таблиці 2

2.028	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OMe)	1	CH ₂
2.029	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OH)	1	CH ₂
2.030	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OMe)	1	CH ₂
2.031	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OH)	1	CH ₂
2.032	H	H	H	-тетразол	1	CH ₂
2.033	H	H	H	-S(O) ₂ OH	2	CH ₂ CH(NH ₂)
2.034	H	H	H	-C(O)OH	2	CH ₂ CH(NH ₂)
2.035	H	H	H	-C(O)NHCN	1	CH ₂
2.036	H	H	H	-OC(O)NHCN	1	CH ₂
2.037	H	H	H	-NHC(O)NHCN	1	CH ₂
2.038	H	H	H	-NMeC(O)NHCN	1	CH ₂
2.039	H	H	H	-S(O) ₂ NHCN	1	CH ₂
2.040	H	H	H	-OS(O) ₂ NHCN	1	CH ₂
2.041	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHCN	1	CH ₂
2.042	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHCN	1	CH ₂
2.043	H	H	H	-S(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.044	H	H	H	-OS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.045	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.046	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.047	H	H	H	-P(O)H(OH)	1	CH ₂
2.048	H	H	H	-N(OH)C(O)Me	1	CH ₂
2.049	H	H	H	-ONHC(O)Me	1	CH ₂

Таблиця 3

У даній таблиці розкриті 49 конкретних сполук формули (Т-3),



5

(Т-3),

де m, Q, R³, R⁴, R⁵ і Z визначені у таблиці 3, R¹ та R² являють собою водень, та n дорівнює 0.

Таблиця 3

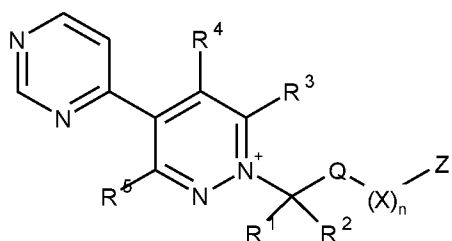
Номер сполуки	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	m	Q
3.001	H	H	H	-C(O)OH	2	CH ₂ CH ₂
3.002	H	H	H	-C(O)OMe	2	CH ₂ CH ₂
3.003	H	H	H	-C(O)NHOMe	2	CH ₂ CH ₂
3.004	H	H	H	-OC(O)NHOMe	2	CH ₂ CH ₂
3.005	H	H	H	-NHC(O)NHOMe	2	CH ₂ CH ₂
3.006	H	H	H	-NMeC(O)NHOMe	2	CH ₂ CH ₂
3.007	H	H	H	-C(O)NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.008	H	H	H	-OC(O)NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.009	H	H	H	-NHC(O)NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.010	H	H	H	-NMeC(O)NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.011	H	H	H	-S(O) ₂ OH	2	CH ₂ CH ₂
3.012	H	H	H	-OS(O) ₂ OH	2	CH ₂ CH ₂
3.013	H	H	H	-NHS(O) ₂ OH	2	CH ₂ CH ₂
3.014	H	H	H	-NMeS(O) ₂ OH	2	CH ₂ CH ₂
3.015	H	H	H	-S(O)OH	2	CH ₂ CH ₂

Продовження таблиці 3

3.016	H	H	H	-OS(O)OH	2	CH ₂ CH ₂
3.017	H	H	H	-NHS(O)OH	2	CH ₂ CH ₂
3.018	H	H	H	-NMeS(O)OH	2	CH ₂ CH ₂
3.019	H	H	H	-NHS(O) ₂ CF ₃	2	CH ₂ CH ₂
3.020	H	H	H	-S(O) ₂ NHC(O)Me	2	CH ₂ CH ₂
3.021	H	H	H	-OS(O) ₂ NHC(O)Me	2	CH ₂ CH ₂
3.022	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHC(O)Me	2	CH ₂ CH ₂
3.023	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHC(O)Me	2	CH ₂ CH ₂
3.024	H	H	H	-P(O)(OH)(OMe)	2	CH ₂ CH ₂
3.025	H	H	H	-P(O)(OH)(OH)	2	CH ₂ CH ₂
3.026	H	H	H	-OP(O)(OH)(OMe)	2	CH ₂ CH ₂
3.027	H	H	H	-OP(O)(OH)(OH)	2	CH ₂ CH ₂
3.028	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OMe)	2	CH ₂ CH ₂
3.029	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OH)	2	CH ₂ CH ₂
3.030	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OMe)	2	CH ₂ CH ₂
3.031	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OH)	2	CH ₂ CH ₂
3.032	H	H	H	-тетразол	2	CH ₂ CH ₂
3.033	H	H	H	-S(O) ₂ OH	3	CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)
3.034	H	H	H	-C(O)OH	3	CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)
3.035	H	H	H	-C(O)NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.036	H	H	H	-OC(O)NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.037	H	H	H	-NHC(O)NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.038	H	H	H	-NMeC(O)NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.039	H	H	H	-S(O) ₂ NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.040	H	H	H	-OS(O) ₂ NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.041	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.042	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.043	H	H	H	-S(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.044	H	H	H	-OS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.045	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.046	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.047	H	H	H	-P(O)H(OH)	2	CH ₂ CH ₂
3.048	H	H	H	-N(OH)C(O)Me	2	CH ₂ CH ₂
3.049	H	H	H	-ONHC(O)Me	2	CH ₂ CH ₂

Таблиця 4

У даній таблиці розкриті 53 конкретні сполуки формули (Т-4),



5

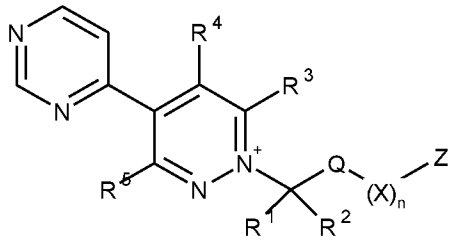
(Т-4),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 1, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

Таблиця 5

У даній таблиці розкриті 49 конкретних сполук формули (Т-5),

10

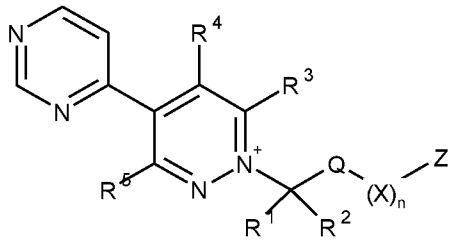


(T-5),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 2, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

5 Таблиця 6

У даній таблиці розкриті 49 конкретних сполук формули (T-6),



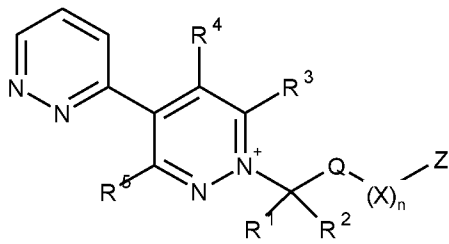
(T-6),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 3, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

10

Таблиця 7

У даній таблиці розкриті 53 конкретні сполуки формули (T-7),



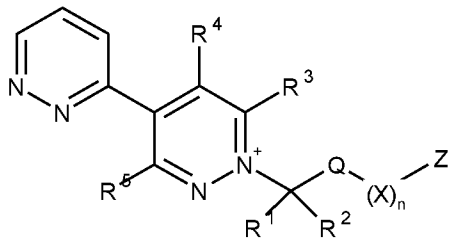
(T-7),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 1, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

15

Таблиця 8

У даній таблиці розкриті 49 конкретних сполук формули (T-8),



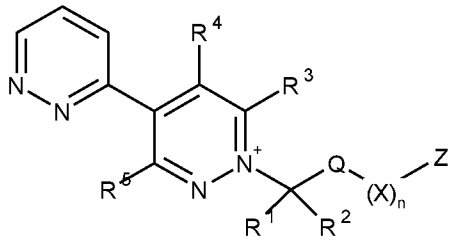
(T-8),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 2, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

20

Таблиця 9

У даній таблиці розкриті 49 конкретних сполук формули (T-9),

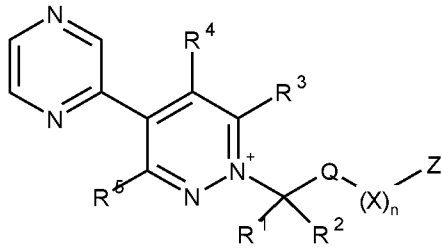


(T-9),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 3, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

5 Таблиця 10

У даній таблиці розкриті 53 конкретні сполуки формули (T-10),



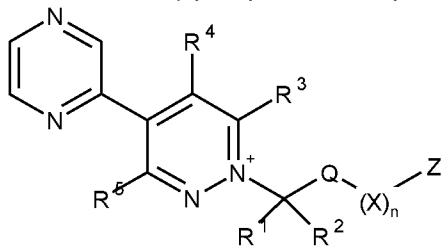
(T-10),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 1, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

10

Таблиця 11

У даній таблиці розкриті 49 конкретних сполук формули (T-11),



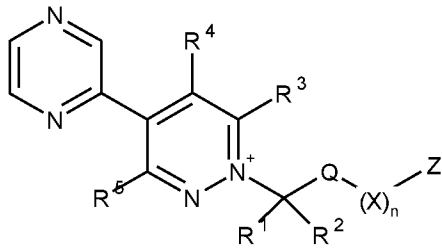
(T-11),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 2, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

15

Таблиця 12

У даній таблиці розкриті 49 конкретних сполук формули (T-12),



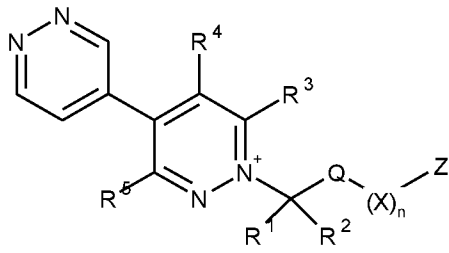
(T-12),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 3, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

20

Таблиця 13

У даній таблиці розкриті 53 конкретні сполуки формули (T-13),

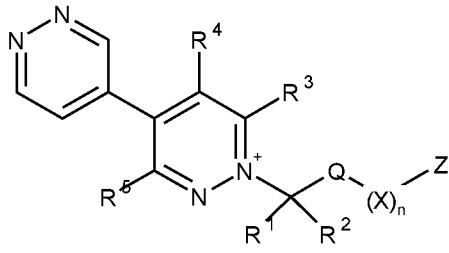


(T-13),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 1, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

5 Таблиця 14

У даній таблиці розкриті 49 конкретних сполук формули (T-14),



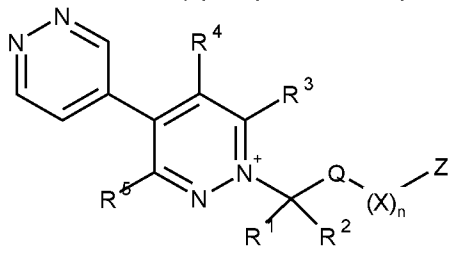
(T-14),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 2, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

10

Таблиця 15

У даній таблиці розкриті 49 конкретних сполук формули (T-15),



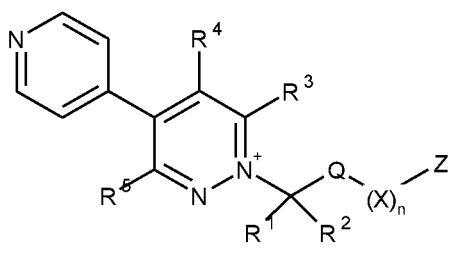
(T-15),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 3, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

15

Таблиця 16

У даній таблиці розкриті 53 конкретні сполуки формули (T-16),



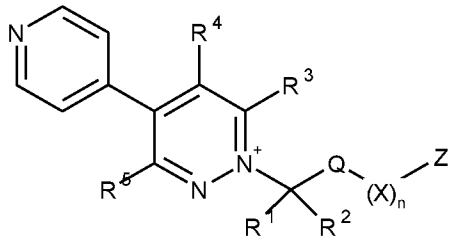
(T-16),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 1, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

20

Таблиця 17

У даній таблиці розкриті 49 конкретних сполук формули (T-17),

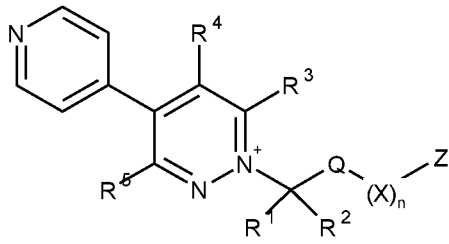


(T-17),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 2, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

5 Таблиця 18

У даній таблиці розкриті 49 конкретних сполук формули (T-18),



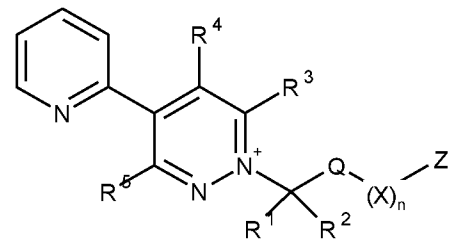
(T-18),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 3, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

10

Таблиця 19

У даній таблиці розкриті 53 конкретні сполуки формули (T-19),



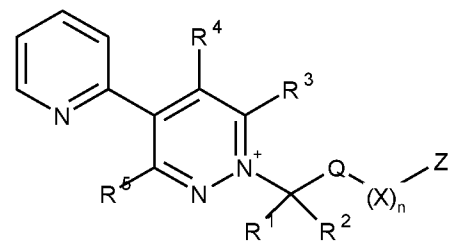
(T-19),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 1, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

15

Таблиця 20

У даній таблиці розкриті 49 конкретних сполук формули (T-20),



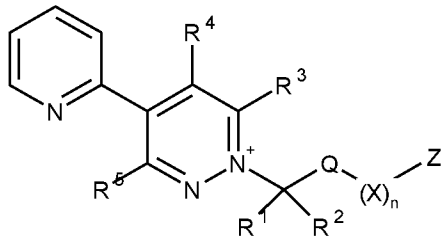
(T-20),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 2, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

20

Таблиця 21

У даній таблиці розкриті 49 конкретних сполук формули (T-21),

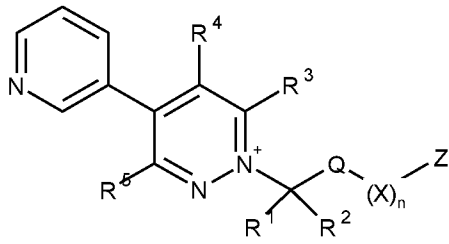


(T-21),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 3, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

5 Таблиця 22

У даній таблиці розкриті 53 конкретні сполуки формули (T-22),



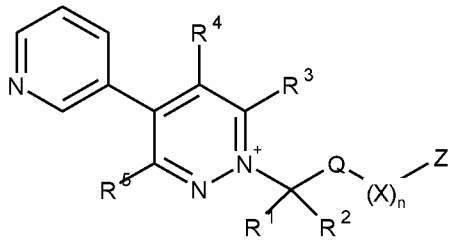
(T-22),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 1, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

10

Таблиця 23

У даній таблиці розкриті 49 конкретних сполук формули (T-23),



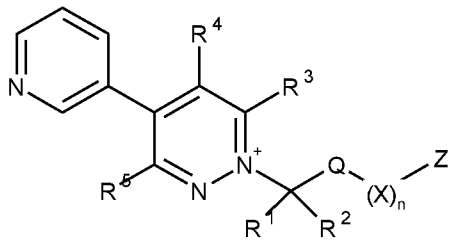
(T-23),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 2, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

15

Таблиця 24

У даній таблиці розкриті 49 конкретних сполук формули (T-24),



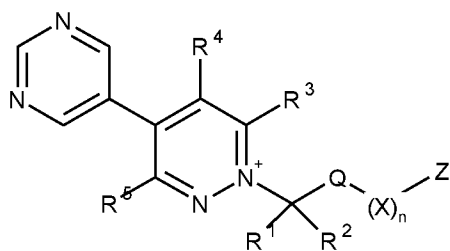
(T-24),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 3, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

20

Таблиця 25

У даній таблиці розкриті 53 конкретні сполуки формули (T-25),

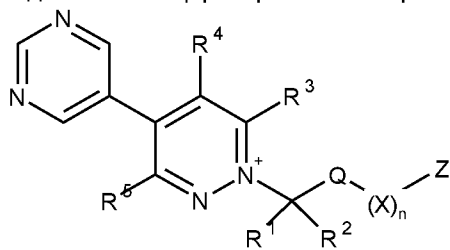


(T-25),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 1, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

5 Таблиця 26

У даній таблиці розкриті 49 конкретних сполук формули (T-26),



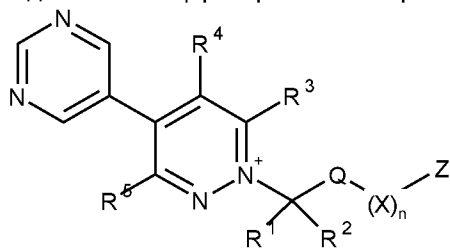
(T-26),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 2, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

10

Таблиця 27

У даній таблиці розкриті 49 конкретних сполук формули (T-27),



(T-27),

де m , Q , R^3 , R^4 , R^5 і Z визначені вище у таблиці 3, R^1 та R^2 являють собою водень, та n дорівнює 0.

15

Сполуки за даним винаходом можуть бути одержані відповідно до наступних схем, на яких замісники n , m , r , A , Q , X , Z , R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2b} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{15a} , R^{16} , R^{17} та R^{18} визначені у даному документі вище, якщо явно не вказано інше. Таким чином, сполуки з попередніх таблиць 1-27 можуть бути одержані аналогічно.

20

Сполуки формули (I) можуть бути одержані шляхом алкілювання сполук формули (X), де R^3 , R^4 , R^5 та A визначені для сполук формули (I), за допомогою придатного алкілювального засобу формули (W), де R^1 , R^2 , Q , X , n і Z визначені для сполук формули (I), та LG являє собою придатну групу, що відходить, наприклад галогенід або псевдогалогенід, такий як трифлат, мезилат або тозилат, у придатному розчиннику за придатної температури, як описано на схемі реакції 1. Ілюстративні умови включають перемішування сполуки формули (X) з алкілювальним засобом формули (W) в розчиннику або суміші розчинників, таких як ацетон, дихлорметан, дихлоретан, N, N-диметилформамід, ацетонітрил, 1,4-діоксан, вода, оцтова кислота або трифтороцтова кислота, за температури від -78 °C до 150 °C. Алкілювальний засіб формули (W) може включати без обмеження бромцтову кислоту, метилбромацетат, 3-бромпропіонову кислоту, метил-3-бромпропіонат, 2-бром-N-метоксиацетамід, 2-брометансульфонат натрію, 2,2-диметилпропіл-2-(трифторметилсульфонілокси)етансульфонат, 2-бром-N-

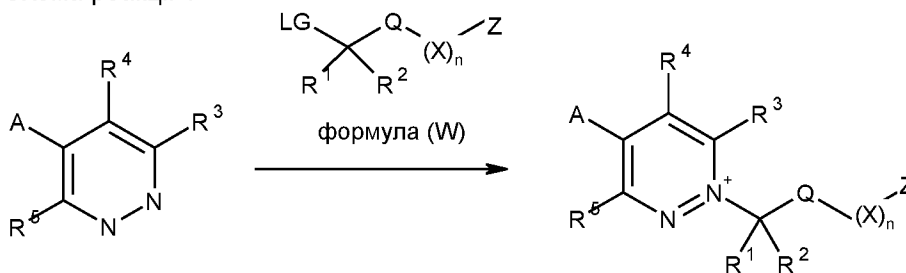
25

метансульфонілацетамід, 3-бром-N-метансульфонілпропанамід, диметоксифосфорилметилтрифторметансульфонат, диметил-3-бромпропілфосфонат, 3-хлор-2,2-диметилпропанову кислоту та діетил-2-брометилфосфонат. Такі алкілювальні засоби та споріднені сполуки або відомі з літератури, або можуть бути одержані за допомогою відомих із літератури способів. Сполуки формули (I), які можуть бути описані як естери N-алкільних кислот, які включають без обмеження естери карбонових кислот, фосфонових кислот, фосфінових кислот, сульфонових кислот і сульфінних кислот, можуть бути потім частково або

35

повністю гідролізовані шляхом обробки придатним реагентом, наприклад водним розчином хлористоводневої кислоти або триметилсілілбромідом, у придатному розчиннику за придатної температури від 0 °С до 100 °С.

Схема реакції 1



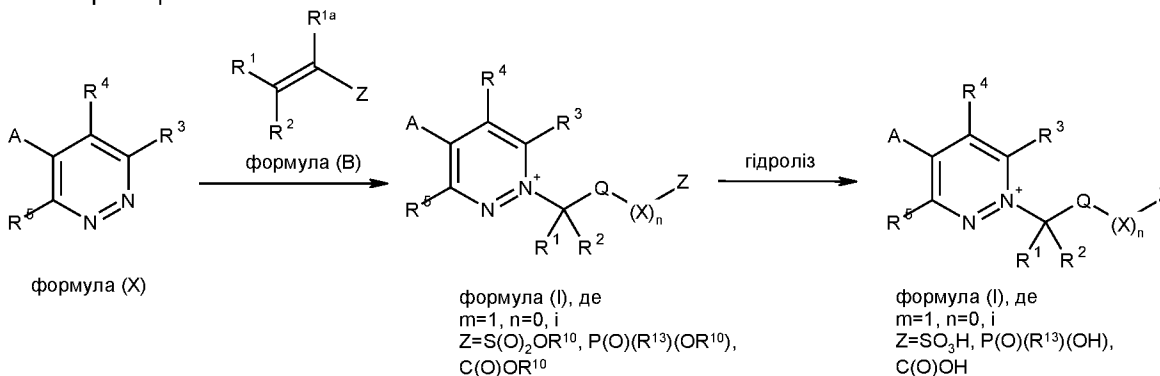
5

формула (X)

формула (I)

Крім того, сполуки формули (I) можуть бути одержані шляхом здійснення реакції сполук формули (X), де R³, R⁴, R⁵ та A визначені для сполук формули (I), із відповідним чином активованим електрофільним алкеном формули (B), де Z являє собою -S(O)₂OR¹⁰, -P(O)(R¹³)(OR¹⁰) або -C(O)OR¹⁰, та R¹, R², R^{1a}, R¹⁰ та R¹³ визначені для сполук формули (I), у придатному розчиннику за придатної температури. Сполуки формули (B) відомі з літератури або можуть бути одержані за допомогою відомих способів. Ілюстративні реагенти включають без обмеження акрилову кислоту, метакрилову кислоту, кротонову кислоту, 3,3-диметилакрилову кислоту, метилакрилат, етенсульфову кислоту, ізопропілетиленсульфонат, 2,2-диметилпропілетенсульфонат і диметилвінілфосфонат. Безпосередні продукти цих реакцій, які можуть бути описані як естери N-алкільних кислот, які включають без обмеження естери карбонових кислот, фосфонових кислот, фосфінових кислот, сульфонових кислот і сульфінних кислот, можуть бути потім частково або повністю гідролізовані шляхом обробки придатним реагентом у придатному розчиннику за придатної температури, як описано на схемі реакції 2.

Схема реакції 2



формула (X)

формула (I), де
m=1, n=0, i
Z=S(O)₂OR¹⁰, P(O)(R¹³)(OR¹⁰),
C(O)OR¹⁰

формула (I), де
m=1, n=0, i
Z=SO₃H, P(O)(R¹³)(OH),
C(O)OH

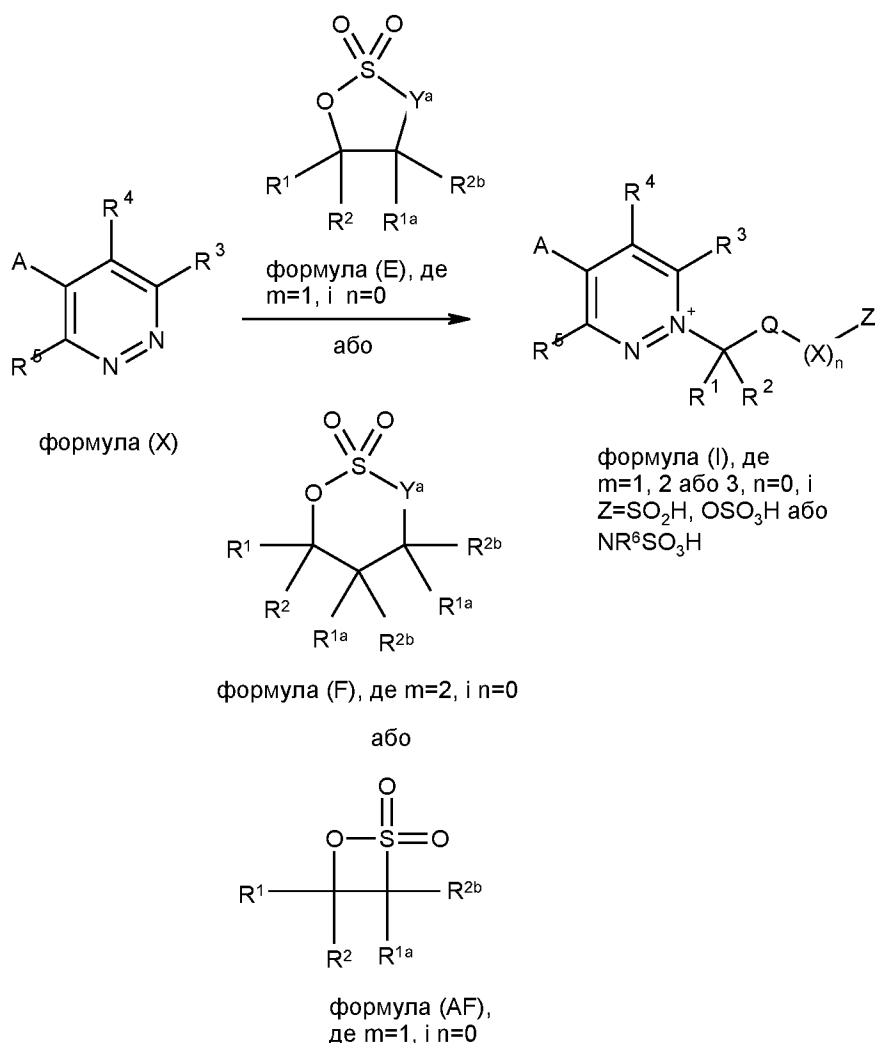
20

У спорідненій реакції сполуки формули (I), де Q являє собою C(R^{1a}R^{2b}), m дорівнює 1, 2 або 3, n=0, і Z являє собою -S(O)₂OH, -OS(O)₂OH або -NR⁶S(O)₂OH, можуть бути одержані шляхом здійснення реакції сполук формули (X), де R³, R⁴, R⁵ та A визначені для сполук формули (I), із циклічним алкілувальним засобом формули (E), (F) або (AF), де Y^a являє собою C(R^{1a}R^{2b}), O або NR⁶, та R¹, R², R^{1a} та R^{2b} визначені для сполук формули (I), у придатному розчиннику за придатної температури, як описано на схемі реакції 3. Придатні розчинники та придатні температури описані вище. Алкілувальний засіб формули (E) або (F) може включати без обмеження 1,3-пропансульфон, 1,4-бутансульфон, етиленсульфат, 1,3-пропіленсульфат та 1,2,3-оксатіазолідин-2,2-діоксид. Такі алкілувальні засоби та споріднені сполуки або відомі з літератури, або можуть бути одержані за допомогою відомих із літератури способів.

Схема реакції 3

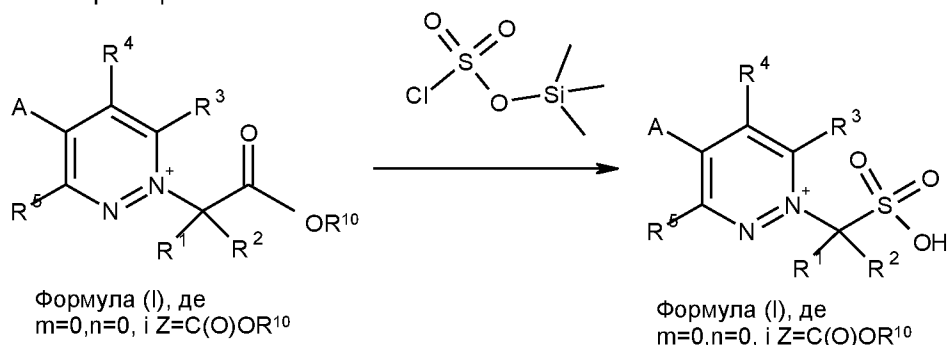
25

30



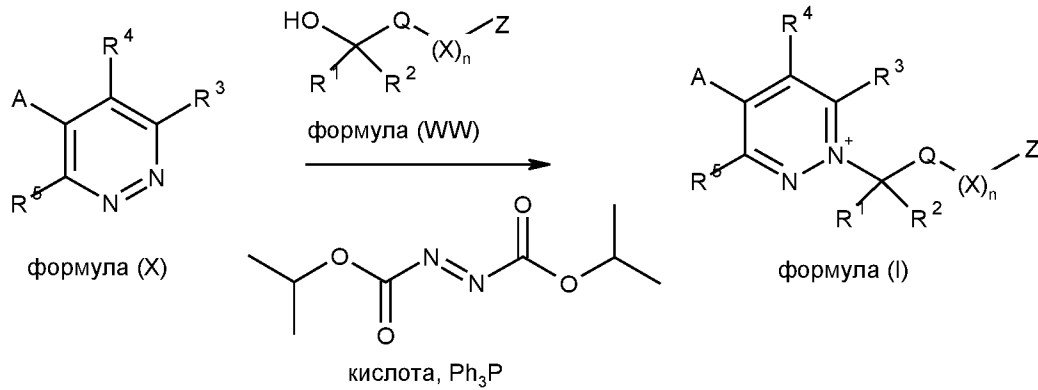
- 5 Сполука формули (I), де m дорівнює 0, n дорівнює 0, і Z являє собою $-S(O)_2OH$, може бути одержана зі сполуки формули (I), де m дорівнює 0, n дорівнює 0, і Z являє собою $C(O)OR^{10}$, шляхом обробки за допомогою триметилсилілхлорсульфонату в придатному розчиннику за придатної температури, як описано на схемі реакції 4. Переважні умови включають нагрівання карбоксилатного попередника в чистому триметилсилілхлорсульфонаті за температури від 25 °C до 150 °C.

Схема реакції 4



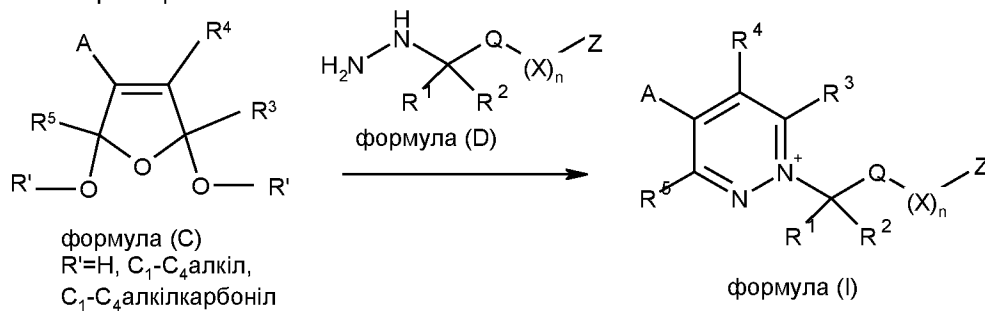
- 10 Крім того, сполуки формули (I) можуть бути одержані шляхом здійснення реакцій сполук формули (X), де R^3, R^4, R^5 та A визначені для сполук формули (I), із придатним спиртом формули (WW), де R^1, R^2, Q, X, n і Z визначені для сполук формули (I), в умовах типу реакції Міцунобу, таких як умови, описані Petit et al, Tet. Lett. 2008, 49 (22), 3663. Придатні фосфіни включають трифенілфосфін, придатні азодикарбоксилати включають діізопропілазодикарбоксилат, і придатні кислоти включають фторборну кислоту, трифлатну кислоту та біс(трифторметилсульфоніл)амін, як описано на схемі реакції 5. Такі спирти або
- 15 відомі з літератури, або можуть бути одержані за допомогою відомих із літератури способів.

Схема реакції 5



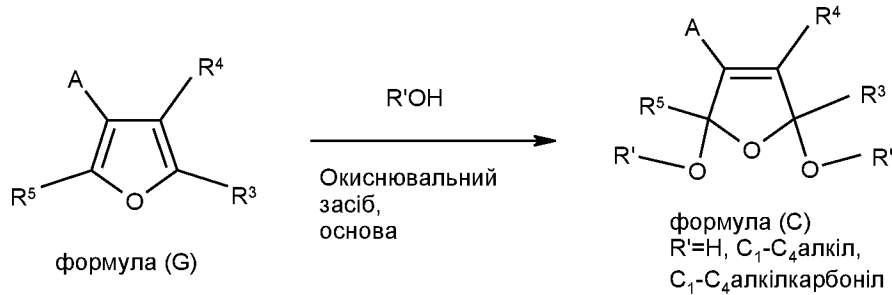
Сполуки формули (I) також можуть бути одержані шляхом здійснення реакції сполук формули (C), де Q, Z, X, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ та А визначені для сполук формули (I), із гідразином формули (D) в придатному розчиннику або суміші розчинників у присутності придатної кислоти за придатної температури від -78°C до 150°C, як описано на схемі реакції 6. Придатні розчинники або їх суміші включають без обмеження спирти, такі як метанол, етанол та ізопропанол, воду, водний розчин хлористоводневої кислоти, водний розчин сірчаної кислоти, оцтову кислоту та трифтороцтову кислоту. Гідразиніві сполуки формули (D), наприклад 2,2-диметилпропіл-2-гідразиноетансульфонат, або відомі з літератури, або можуть бути одержані за допомогою відомих із літератури способів.

Схема реакції 6



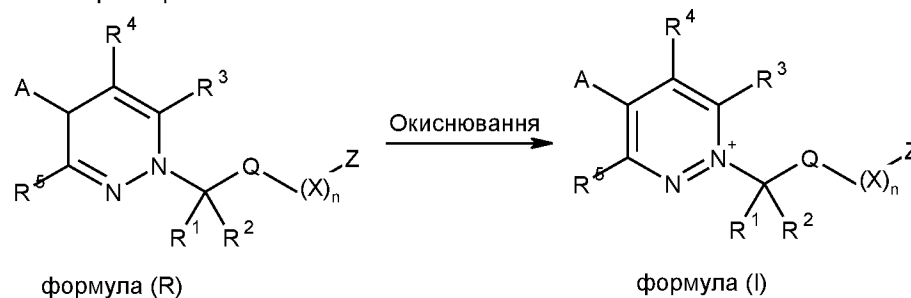
Сполуки формули (C) можуть бути одержані шляхом здійснення реакції сполук формули (G), де R³, R⁴, R⁵ та А визначені для сполук формули (I), з окиснювальним засобом у придатному розчиннику за придатної температури від -78 °C до 150 °C необов'язково у присутності придатної основи, як описано на схемі реакції 7. Придатні окиснювальні засоби включають без обмеження бром, і придатні розчинники включають без обмеження спирти, такі як метанол, етанол та ізопропанол. Придатні основи включають без обмеження бікарбонат натрію, карбонат натрію, бікарбонат калію, карбонат калію й ацетат калію. Подібні реакції відомі в літературі (наприклад, Hufford, D. L.; Tarbell, D. S.; Koszalka, T. R. J. Amer. Chem. Soc., 1952, 3014). Фурани формули (G) відомі з літератури або можуть бути одержані із застосуванням способів, відомих із літератури. Ілюстративні способи включають без обмеження реакції крос-сполучення, в яких застосовують перехідні метали, такі як реакція Стілле (наприклад, Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. Organic Reactions, Vol. 50. 1997 і Gazzard, L. et al. J. Med. Chem., 2015, 5053), Суzuki-Міяури (наприклад, Ando, S.; Matsunaga, H.; Ishizuka, T. J. Org. Chem. 2017, 1266-1272 й Ernst, J. B.; Rakers, L.; Glorius, F. Synthesis, 2017, 260), Негіші (наприклад, Yang, Y.; Oldenhius, N. J.; Buchwald, S. L. Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 615 і Braendvang, M.; Gundersen, L. Bioorg. Med. Chem. 2005, 6360) і Кумада (наприклад, Heravi, M. M.; Hajiabbasi, P. Monatsh. Chem., 2012, 1575). Компоненти для реакції сполучення можуть бути вибрані на основі конкретної реакції крос-сполучення та цільового продукту. Каталізатори на основі перехідних металів, ліганди, основи, розчинники та значення температури можуть бути вибрані на основі необхідного крос-сполучення та відомі в літературі. Реакції крос-сполучення із застосуванням псевдогалогенів, у тому числі без обмеження трифлатів, мезилатів, тозилатів та анізолів, також можуть бути забезпечені у відповідних умовах.

Схема реакції 7



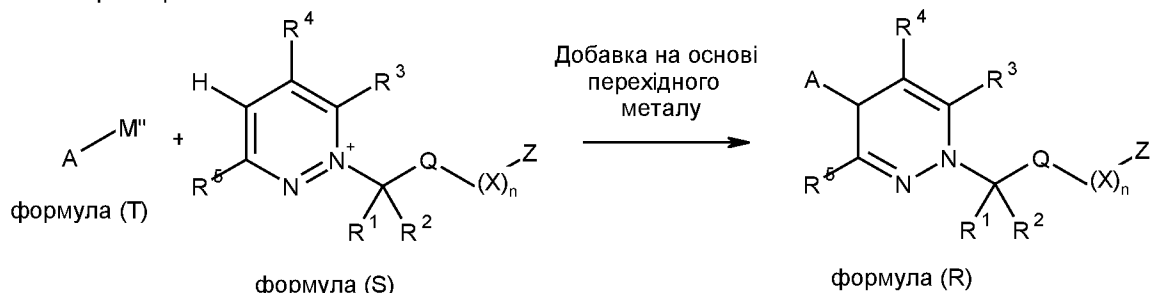
В іншому підході сполука формули (I), де Q, Z, X, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ та A визначені для сполук формули (I), може бути одержана зі сполуки формули (R) та окисника в придатному розчиннику за придатної температури, як вказано на схемі реакції 8. Ілюстративні окисники включають без обмеження 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон, тетрахлор-п-бензохінон, перманганат калію, діоксид марганцю, 2,2,6,6-тетраметил-1-піперидинілокси та бром. Споріднені реакції відомі в літературі.

Схема реакції 8



Сполука формули (R), докиснювальне Q, Z, X, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ та A визначені для сполук формули (I), може бути одержана зі сполуки формули (S), де Q, Z, X, n, R¹, R², R³, R⁴ та R⁵ визначені для сполук формули (I), де і металорганічної сполуки формули (T), де M'' включає без обмеження магнійорганічні, літійорганічні, мідьорганічні та цинкорганічні реагенти, у придатному розчиннику за придатної температури необов'язково у присутності додаткової добавки на основі перехідного металу, як вказано на схемі реакції 9. Ілюстративні умови включають обробку сполуки формули (S) реактивом Грін'єра формули (T) у присутності 0,05-100 мол. % йодиду міді в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, за температури від -78 °C до 100 °C. Металорганічні сполуки формули (T) відомі в літературі або можуть бути одержані за допомогою відомих із літератури способів. Сполуки формули (S) можуть бути одержані за допомогою реакцій, аналогічних реакціям для одержання сполук формули (I) зі сполуки формули (XX).

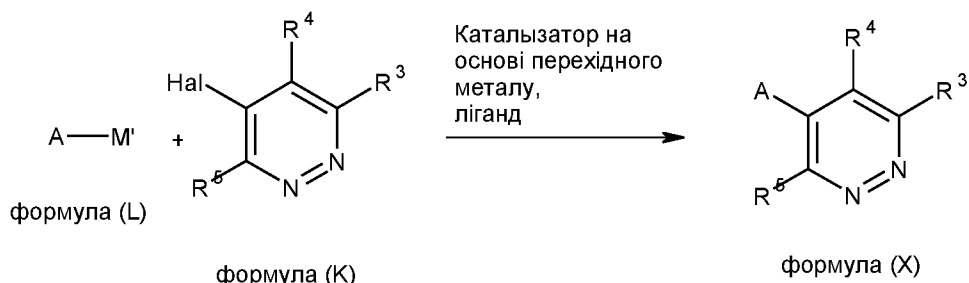
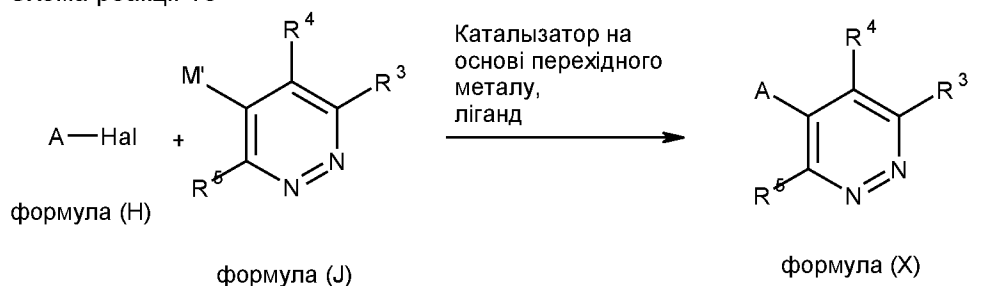
Схема реакції 9



Біарилпіридазини формули (X) відомі в літературі або можуть бути одержані із застосуванням відомих із літератури способів. Ілюстративні способи включають без обмеження реакцію крос-сполучення, в якій використовують перехідні метали, сполук формули (H) і формули (J) або альтернативно сполук формули (K) і формули (L), де в сполуках формули (J) і формули (L) M' являє собою будь-що з органостанану, органоборонової кислоти або естеру, органотрифторборату, магнійорганічної сполуки, мідьорганічної сполуки або цинкорганічної сполуки, як вказано на схемі реакції 10. Hal визначений як галоген або псевдогалоген, наприклад трифлат, мезилат і тозилат. Такі реакції крос-сполучення включають реакції Стіллі (наприклад, Sauer, J.; Heldmann, D. K. *Tetrahedron*, 1998, 4297), Сузукі-Міяури (наприклад, Luebbbers, T.; Flohr, A.; Jolidon, S.; David-Pierson, P.; Jacobsen, H.; Ozmen, L.; Baumann, K. *Bioorg.*

5 Med. Chem. Lett., 2011, 6554), Негіші (наприклад, Imahori, T.; Suzawa, K.; Kondo, Y. Heterocycles, 2008, 1057) і Кумада (наприклад, Heravi, M. M.; Hajiabbasi, P. Monatsh. Chem., 2012, 1575). Компоненти для реакції сполучення можуть бути вибрані на основі конкретної реакції крос-сполучення та цільового продукту. Каталізатори на основі перехідних металів, ліганди, основи, розчинники та значення температури можуть бути вибрані на основі необхідного крос-сполучення та відомі в літературі. Сполуки формули (H), формули (K) і формули (L) відомі в літературі або можуть бути одержані за допомогою відомих із літератури способів.

Схема реакції 10



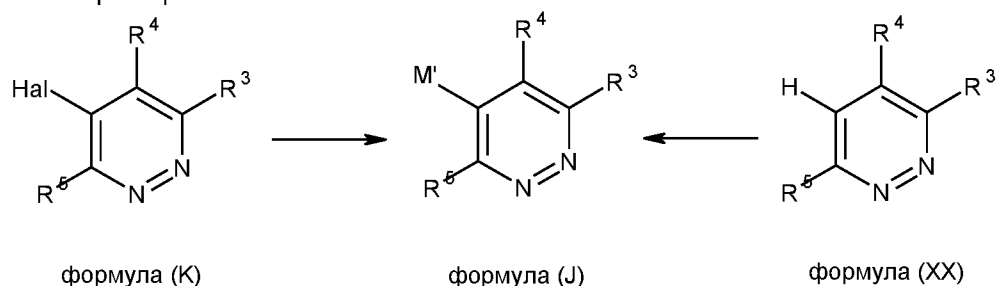
10 Сполука формули (J), де M' являє собою будь-що з органостанану, органоборонової кислоти або естеру, органотрифторборату, магнійорганічної сполуки, мідьорганічної сполуки або цинкорганічної сполуки, може бути одержана зі сполуки формули (XX), де R³, R⁴ та R⁵ визначені для сполук формули (I), шляхом металювання, як вказано на схемі реакції 11. Аналогічні реакції

15 5), 1128-1131; 2013, Sadler et al., Organic & Biomolecular Chemistry, 12 (37), 7318-7327; 2014). Альтернативно металорганічна сполука формули (J) може бути одержана зі сполук формули (K), де R³, R⁴, R⁵ визначені для сполук формули (I), і Hal визначений як галоген або псевдогалоген, наприклад трифлат, мезилат і тозилат, як описано на схемі 11. Ілюстративні умови одержання сполуки формули (J), де M' являє собою органостанан, включають обробку

20 сполуки формули (K) комплексом літію з трибутилоловом у відповідному розчиннику за відповідної температури (наприклад, див. WO 2010/038465). Ілюстративні умови одержання сполуки формули (J), де M' являє собою органоборонову кислоту або естер, включають обробку сполуки формули (K) за допомогою біс(пінаколато)дибору в присутності відповідного каталізатора на основі перехідного металу, відповідного ліганду, відповідної основи у

25 відповідному розчиннику за відповідної температури (наприклад, KR 2015135626). Сполуки формули (K) і формули (XX) або відомі в літературі, або можуть бути одержані за допомогою відомих способів.

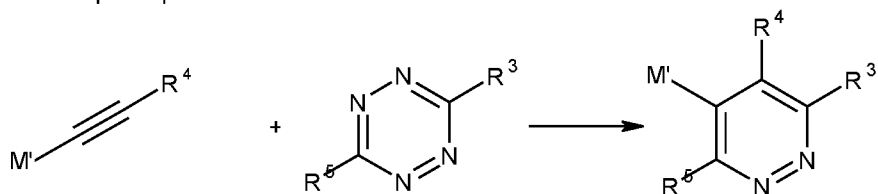
Схема реакції 11



30 В іншому підході металорганічна сполука формули (J), в якій M' являє собою або органостанан, або органоборонову кислоту, або естер, може бути одержана зі сполуки формули (N) і сполуки формули (O), де R³, R⁴ та R⁵ визначені для сполук формули (I), як вказано на схемі

реакції 12. Приклади такої реакції відомі в літературі, наприклад, Helm et al., Org. and Biomed. Chem., 2006, 4 (23), 4278, Sauer et al., Eur. J. Org. Chem., 1998, 12, 2885 і Helm, M. D.; Moore, J. E.; Plant, A.; Harrity, J. P. A., Angew. Chem. Int. Ed., 2005, 3889. Сполуки формули (N) і формули (O) відомі в літературі.

5 Схема реакції 12



формула (N)

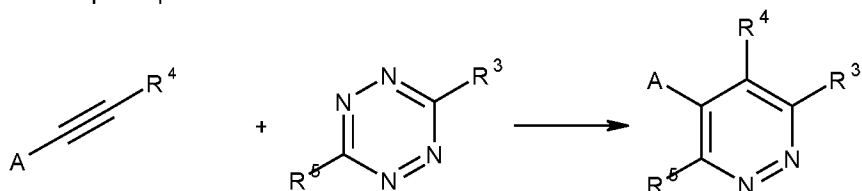
формула (O)

формула (J)

Сполуки формули (X), де R³, R⁴, R⁵ та A визначені вище, можуть бути одержані зі сполук формули (P) та формули (O) у відповідному розчиннику за відповідної температури, як вказано на схемі реакції 13. Приклади такої реакції відомі в літературі, наприклад, Sauer et al., Eur. J. Org. Chem., 1998, 12, 2885. Сполуки формули (P) відомі в літературі або можуть бути одержані за допомогою здійснення відомих способів.

10

Схема реакції 13



формула (P)

формула (O)

формула (X)

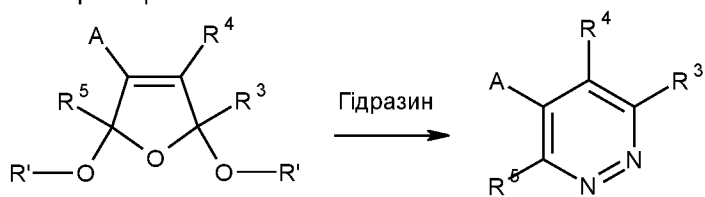
У додатковому підході сполука формули (X), де R³, R⁴, R⁵ та A визначені для сполук формули (I), може бути одержана зі сполук формули (C) і гідразину у відповідному розчиннику за відповідної температури, як вказано на схемі реакції 14. Також необов'язково дана реакція може бути здійснена в присутності кислоти, наприклад водного розчину сірчаної кислоти або водного розчину хлористоводневої кислоти. Аналогічні реакції відомі в літературі (наприклад, DE 102005029094 і Chen, B.; Bohnert, T.; Zhou, X.; Dedon, P. C. Chem. Res. Toxicol., 2004, 1406).

15

20

Сполуки формули (C) можуть бути одержані, як вказано вище.

Схема реакції 14



формула (C)

формула (X)

R¹=H, C₁-C₄алкіл,
C₁-C₄алкілкарбоніл

Сполуки відповідно до даного винаходу можна застосовувати як гербіцидні засоби в немодифікованій формі, але зазвичай їх різними способами складають у композиції із застосуванням допоміжних речовин для складання, таких як носії, розчинники та поверхнево-активні речовини. Склади можуть перебувати в різних фізичних формах, наприклад, у формі порошків, які розпилюються, гелів, змочуваних порошків, гранул, що диспергуються у воді, таблеток, що диспергуються у воді, шипучих драже, концентратів, здатних до емульгування, концентратів, здатних до утворення мікроемульсій, емульсій типу "масло у воді", масляних плинних складів, водних дисперсій, масляних дисперсій, суспоемульсій, капсульних суспензій, здатних до емульгування гранул, розчинних рідин, водорозчинних концентратів (із водою або змішуваним із водою органічним розчинником як носієм), просочених полімерних плівок або в інших формах, відомих, наприклад, із Manual on Development and Use of FAO and WHO Specifications for Pesticides, United Nations, First Edition, Second Revision (2010). Такіклади

25

30

можна застосовувати або безпосередньо, або розбавляти перед застосуванням. Розведення можна здійснювати, наприклад, за допомогою води, рідких добрив, поживних мікроелементів, біологічних організмів, масла або розчинників.

5 Склади можна одержати, наприклад, шляхом змішування активного інгредієнта з допоміжними речовинами для складання з одержанням композицій у формі тонкодисперсних твердих речовин, гранул, розчинів, дисперсій або емульсій. Активні інгредієнти також можна складати з іншими допоміжними речовинами, такими як тонкодисперсні тверді речовини, мінеральні масла, масла рослинного або тваринного походження, модифіковані масла рослинного або тваринного походження, органічні розчинники, вода, поверхнево-активні речовини або їх комбінації.

10 Активні інгредієнти також можуть міститися в дуже дрібних мікрокапсулах. Мікрокапсули містять активні інгредієнти в пористому носії. Це забезпечує вивільнення активних інгредієнтів у навколишнє середовище в контрольованих кількостях (наприклад, повільне вивільнення). Мікрокапсули зазвичай мають діаметр від 0,1 до 500 мікронів. Вони містять активні інгредієнти у кількості від приблизно 25 до 95 % за вагою від ваги капсули. Активні інгредієнти можуть перебувати у формі монолітної твердої речовини, у формі дрібних частинок у твердій або рідкій дисперсії або у формі придатного розчину. Мембрани для інкапсуляції можуть містити, наприклад, природні або синтетичні каучуки, целюлозу, співполімери стиролу та бутадієну, поліакрилонітрил, поліакрилат, поліестери, поліаміди, полісечовини, поліуретан або хімічно модифіковані полімери та ксантати крохмалю або інші полімери, відомі фахівцю в даній галузі техніки. Альтернативно можуть бути утворені дуже дрібні мікрокапсули, в яких активний інгредієнт міститься у формі тонкодисперсних частинок у твердій матриці основної речовини, але власне мікрокапсули не є інкапсульованими.

25 Допоміжні речовини для складання, які є придатними для одержання композицій відповідно до даного винаходу, відомі *per se*. Як рідкі носії можна застосовувати воду, толуол, ксилол, петролейний етер, рослинні олії, ацетон, метилетилкетон, циклогексанон, ангідриди кислот, ацетонітрил, ацетофенон, амілацетат, 2-бутанон, бутиленкарбонат, хлорбензол, циклогексан, циклогексанол, алкілові естери оцтової кислоти, діацетоновий спирт, 1,2-дихлорпропан, діетаноламін, *n*-діетилбензол, діетиленгліколь, діетиленгліколю абіетат, бутиловий етер діетиленгліколю, етиловий етер діетиленгліколю, метиловий етер діетиленгліколю, *N*, *N*-диметилформамід, диметилсульфоксид, 1,4-діоксан, дипропіленгліколь, метиловий етер дипропіленгліколю, дибензоат дипропіленгліколю, дипрокситол, алкілпіролідон, етилацетат, 2-етилгексанол, етиленкарбонат, 1,1,1-трихлоретан, 2-гептанон, альфа-пінен, *d*-лімонен, етиллактат, етиленгліколь, бутиловий етер етиленгліколю, метиловий етер етиленгліколю, гамма-бутиролактон, гліцерин, ацетат гліцерину, діацетат гліцерину, триацетат гліцерину, гексадекан, гексиленгліколь, ізоамілацетат, ізоборнілацетат, ізооктан, ізофорон, ізопропілбензол, ізопропілмірилат, молочну кислоту, лауриламін, мезитилоксид, метоксипропанол, метилізоамілкетон, метилізобутилкетон, метиллаурат, метилоктаноат, метилолеат, метилхлорид, *m*-ксилол, *n*-гексан, *n*-октиламін, октадеканову кислоту, октиламінацетат, олеїнову кислоту, олеїламін, *o*-ксилол, фенол, поліетиленгліколь, пропіонову кислоту, пропіллактат, пропіленкарбонат, пропіленгліколь, метиловий етер пропіленгліколю, *p*-ксилол, толуол, триетилфосфат, триетиленгліколь, ксилолсульфонову кислоту, парафін, мінеральне масло, трихлоретилен, перхлоретилен, етилацетат, амілацетат, бутилацетат, метиловий етер пропіленгліколю, метиловий етер діетиленгліколю, метанол, етанол, ізопропанол і високомолекулярні спирти, такі як аміловий спирт, тетрагідрофурфуриловий спирт, гексанол, октанол, етиленгліколь, пропіленгліколь, гліцерин, *N*-метил-2-піролідон тощо.

45 Придатними твердими носіями є, наприклад, тальк, діоксид титану, пірофілітова глина, діоксид кремнію, атапульгітова глина, кізельгур, вапняк, карбонат кальцію, бентоніт, кальцієвий монтморилоніт, лушпиння насіння бавовнику, пшеничне борошно, соєве борошно, пемза, деревне борошно, подрібнена шкаралупа волоських горіхів, лігнін і подібні речовини.

50 Велику кількість поверхнево-активних речовин можна успішно використовувати як у твердих, так і у рідких складах, зокрема в таких складах, які можна розбавити носієм перед застосуванням. Поверхнево-активні речовини можуть бути аніонними, катіонними, неіоногенними або полімерними, та їх можна використовувати як емульгатори, змочувальні засоби або суспендувальні засоби або для іншої мети. Типові поверхнево-активні речовини включають, наприклад, солі алкілсульфатів, такі як діетаноламонію лаурилсульфат; солі алкіларилсульфонатів, такі як додецилбензолсульфонат кальцію; продукти приєднання алкілфенолу/алкіленоксиду, такі як нонілфенолу етоксилат; продукти приєднання спирту/алкіленоксиду, такі як етоксилат тридецилового спирту; мила, такі як стеарат натрію; солі алкілнафталінсульфонатів, такі як натрію дибутілнафталінсульфонат; діалкілові естери

сульфосукцинатних солей, такі як натрію ди(2-етилгексил)сульфосукцинат; естери сорбіту, такі як сорбітолеат; четвертинні аміни, такі як лаурилтриметиламонію хлорид, поліетиленгліколеві естери жирних кислот, такі як стеарат поліетиленгліколю; блок-співполімери етиленоксиду та пропіленоксиду та солі моно- та діалкілфосфатних естерів; а також додаткові речовини, що описані, наприклад, у McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual, MC Publishing Corp., Ridgewood New Jersey (1981).

Додаткові допоміжні речовини, які можна використовувати в пестицидних складах, включають інгібітори кристалізації, модифікатори в'язкості, суспендувальні засоби, барвники, антиоксиданти, спінювачі, поглиначі світла, допоміжні засоби для змішування, піногасники, комплексоутворювальні засоби, речовини та буфери для нейтралізації або модифікації рН, інгібітори корозії, запашні речовини, змочувальні засоби, підсилювачі поглинання, поживні мікроелементи, пластифікатори, ковзні речовини, змашувальні засоби, диспергувальні засоби, загусники, антифризи, мікробіоциди й рідкі та тверді добрива.

Композиції відповідно до даного винаходу можуть включати добавку, що включає масло рослинного або тваринного походження, мінеральне масло, алкілові естери таких масел або суміші таких масел і похідних масел. Кількість масляної добавки у композиції відповідно до даного винаходу зазвичай становить від 0,01 до 10 % у перерахунку на суміш, що підлягає застосуванню. Наприклад, масляну добавку можна вносити в резервуар обприскувача у необхідній концентрації після одержання суміші для розпилення. Переважні масляні добавки включають мінеральні масла або олію рослинного походження, наприклад ріпакову олію, оливкову олію або соняшникову олію, емульговану рослинну олію, алкілові естери олій рослинного походження, наприклад метилові похідні, або масло тваринного походження, таке як рибачий жир або яловиче сало. Переважні масляні добавки включають алкілові естери C₈-C₂₂-жирних кислот, особливо метилові похідні C₁₂-C₁₈-жирних кислот, наприклад метилові естери лауринової кислоти, пальмітинової кислоти та олеїнової кислоти (метиллаурат, метилпальмітат і метилолеат відповідно). Багато з похідних масел відомі з Compendium of Herbicide Adjuvants, 10th Edition, Southern Illinois University, 2010.

Гербіцидні композиції зазвичай містять від 0,1 до 99 % за вагою, зокрема від 0,1 до 95 % за вагою сполук формули (I) і від 1 до 99,9 % за вагою допоміжної речовини для складання, яка переважно включає від 0 до 25 % за вагою поверхнево-активної речовини. Композиції за даним винаходом зазвичай містять від 0,1 до 99 % за вагою, зокрема від 0,1 до 95 % за вагою сполук за даним винаходом і від 1 до 99,9 % за вагою допоміжної речовини для складання, яка переважно включає від 0 до 25 % за вагою поверхнево-активної речовини. Оскільки комерційні продукти переважно можуть бути складені у вигляді концентратів, то кінцевий споживач зазвичай буде використовувати розбавлені склади.

Норми застосування варіюються у широких межах та залежать від властивостей ґрунту, способу застосування, культурної рослини, шкідника, який підлягає контролю, кліматичних умов, що переважають, та інших факторів, зумовлених способом застосування, часом застосування та цільовою сільськогосподарською культурою. Як загальна настанова сполуки можна застосовувати за норми від 1 до 2000 л/га, зокрема від 10 до 1000 л/га.

Переважні склади можуть характеризуватися наступними композиціями (ваг. %).

Концентрати, здатні до емульгування:

активний інгредієнт: 1-95 %, переважно 60-90 %;

поверхнево-активна речовина: 1-30 %, переважно 5-20 %;

рідкий носій: 1-80 %, переважно 1-35 %.

Пилоподібні препарати:

активний інгредієнт: 0,1-10 %, переважно 0,1-5 %;

твердий носій: 99,9-90 %, переважно 99,9-99 %.

Суспензійні концентрати:

активний інгредієнт: 5-75 %, переважно 10-50 %;

вода: 94-24 %, переважно 88-30 %;

поверхнево-активна речовина: 1-40 %, переважно 2-30 %.

Змочувані порошки:

активний інгредієнт: 0,5-90 %, переважно 1-80 %;

поверхнево-активна речовина: 0,5-20 %, переважно 1-15 %;

твердий носій: 5-95 %, переважно 15-90 %.

Гранули:

активний інгредієнт: 0,1-30 %, переважно 0,1-15 %;

твердий носій: 99,5-70 %, переважно 97-85 %.

Композиція за даним винаходом може додатково містити щонайменше один додатковий

пестицид. Наприклад, сполуки відповідно до даного винаходу також можна застосовувати в комбінації з іншими гербіцидами або регуляторами росту рослин. У переважному варіанті здійснення додатковим пестицидом є гербіцид та/або антидот гербіциду.

Таким чином, сполуки формули (I) можуть використовуватися в комбінації з одним або декількома іншими гербіцидами для забезпечення різних гербіцидних сумішей. Конкретні приклади таких сумішей включають (де "I" являє собою сполуку формули (I)): I + ацетохлор; I + ацифлуорфен (у тому числі ацифлуорфен-натрій); I + аклоніфен; I + алахлор; I + алоксидим; I + аметрин; I + амікарбазон; I + амідосульфурон; I + аміноциклопірахлор; I + амінопіралід; I + амітрол; I + асулам; I + атразин; I + бенсульфурон (у тому числі бенсульфурон-метил); I + бентазон; I + біциклопірон; I + біланафос; I + біфенокс; I + біспірибак-натрій; I + бікслозон; I + бромацил; I + бромоксиніл; I + бутахлор; I + бутафенацил; I + кафенстрол; I + карфентразон (у тому числі карфентразон-етил); клорансулам (у тому числі клорансулам-метил); I + хлоримурон (у тому числі хлоримурон-етил); I + хлоротолурон; I + циносульфурон; I + хлорсульфурон; I + цинметилін; I + клацифос; I + клетодим; I + клодинафоп (у тому числі клодинафоп-пропаргіл); I + кломазон; I + клопіралід; I + циклопіраніл; I + циклопіриморат; I + циклосульфамурон; I + цигалофоп (у тому числі цигалофоп-бутил); I+2,4-D (у тому числі сіль холіну та її 2-етилгексилловий естер); I+2,4-DB; I + даїмулон; I + десмедифам; I + дикамбу (у тому числі її солі з алюмінієм, амінопропілом, біс-амінопропілметилом, холіном, дихлорпропом, дигліколяміном, диметиламіном, диметиламонієм, калієм і натрієм); I + диклофоп-метил; I + диклосулам; I + дифлуфенікан; I + дифензокват; I + дифлуфенікан; I + дифлуфензопір; I + диметахлор; I + диметенамід-Р; I + дикват дибромід; I + діурон; I + еспрокарб; I + еталфлуралін; I + етофумезат; I + феноксапроп (у тому числі феноксапроп-Р-етил); I + феноксасульфон; I + фенквінотрион; I + фентразамід; I + флазасульфурон; I + флорасулам; I + флорпірауксифен; I + флуазифоп (у тому числі флуазифоп-Р-бутил); I + флукарбазон (у тому числі флукарбазон-натрій); I + флуфенацет; I + флуметралін; I + флуметсулам; I + флуміоксазин; I + флупірсульфурон (у тому числі флупірсульфурон-метил-натрій); I + флуороксіпір (у тому числі флуороксіпір-метил); I + флутіацет-метил; I + фомесафен; I + форамсульфурон; I + глюфосинат (у тому числі його амонієву сіль); I + гліфосат (у тому числі його діамонієві, ізопропіламонієві та калієві солі); I + галауксифен (у тому числі галауксифен-метил); I + галосульфурон-метил; I + галоксифоп (у тому числі галоксифоп-метил); I + гексазинон; I + гідантоцидин; I + імазамокс; I + імазапік; I + імазапір; I + імазаквін; I + імазетапір; I + індазифлам; I + йодосульфурон (у тому числі йодосульфурон-метил-натрій); I + іюфенсульфурон; I + іюфенсульфурон-натрій; I + іюксиніл; I + іпфенкарбазон; I + ізопротурон; I + ізоксабен; I + ізоксафлютол; I + лактофен; I + ланкотрион; I + лінурон; I+MCPA; I+MCPB; I + мекопроп-Р; I + мефенацет; I + мезосульфурон; I + мезосульфурон-метил; I + мезотрион; I + метамітрон; I + метазахлор; I + метіозолін; I + метобромурон; I + метолахлор; I + метосулам; I + метоксурон; I + метрибузин; I + метосульфурон; I + молінат; I + напропамід; I + нікосульфурон; I + норфлуазон; I + ортосульфамурон; I + оксадіаргіл; I + оксадіазон; I + оксасульфурон; I + оксифлуорфен; I + паракват дихлорид; I + пендиметалін; I + пенксулам; I + фенмедифам; I + піклорам; I + піколінафен; I + піноксаден; I + претілахлор; I + примісульфурон-метил; I + продіамін; I + прометрин; I + пропахлор; I + пропаніл; I + пропаквізафоп; I + профам; I + пропірисульфурон; I + пропізамід; I + просульфоккарб; I + просульфурон; I + піраклоніл; I + пірафлуфен (у тому числі пірафлуфен-етил); I + пірасульфотол; I + піразолінат; I + піразосульфурон-етил; I + пірибензоксим; I + піридат; I + пірифталід; I + піримісульфан; I + піритіобак-натрій; I + піроксасульфон; I + піроксулам; I + квінклорак; I + квінмерак; I + квізалофоп (у тому числі квізалофоп-Р-етил і квізалофоп-Р-тефурил); I + римсульфурон; I + сафлуфенацил; I + сетоксидим; I + симазин; I+S-метолахлор; I + сулькотрион; I + сульфентразон; I + сульфосульфурон; I + тебутіурон; I + тефурилтрион; I + темботрион; I + тербутилазин; I + тербутрин; I + тіенкарбазон; I + тифенсульфурон; I + тіафенацил; I + толпіралат; I + топрамезон; I + тралкоксидим; I + триафамон; I + триалат; I + триасульфурон; I + трибенурон (у тому числі трибенурон-метил); I + трихлопір; I + трифлорисульфурон (у тому числі трифлорисульфурон-натрій); I + трифлудимоксазин; I + трифлуралін; I + трифлусульфурон; I + тритосульфурон; I+4-гідрокси-1-метокси-5-метил-3-[4-(трифторметил)-2-піридил]імідазолідин-2-он; I+4-гідрокси-1,5-диметил-3-[4-(трифторметил)-2-піридил]імідазолідин-2-он; I+5-етокси-4-гідрокси-1-метил-3-[4-(трифторметил)-2-піридил]імідазолідин-2-он; I+4-гідрокси-1-метил-3-[4-(трифторметил)-2-піридил]імідазолідин-2-он; I+4-гідрокси-1,5-диметил-3-[1-метил-5-(трифторметил)піразол-3-іл]імідазолідин-2-он; I + (4R)1-(5-трет-бутилізоксазол-3-іл)-4-етокси-5-гідрокси-3-метилімідазолідин-2-он; I+3-[2-(3,4-диметоксифеніл)-6-метил-3-оксопіридазин-4-карбоніл]біцикло[3.2.1]октан-2,4-діон; I+2-[2-(3,4-диметоксифеніл)-6-метил-3-оксопіридазин-4-карбоніл]-5-метилциклогексан-1,3-діон; I+2-[2-(3,4-диметоксифеніл)-6-метил-3-оксопіридазин-4-

карбоніл]циклогексан-1,3-діон; I+2-[2-(3,4-диметоксифеніл)-6-метил-3-оксопіридазин-4-карбоніл]-5,5-диметилциклогексан-1,3-діон; I+6-[2-(3,4-диметоксифеніл)-6-метил-3-оксопіридазин-4-карбоніл]-2,2,4,4-тетраметилциклогексан-1,3,5-трион; I+2-[2-(3,4-диметоксифеніл)-6-метил-3-оксопіридазин-4-карбоніл]-5-етилциклогексан-1,3-діон; I+2-[2-(3,4-диметоксифеніл)-6-метил-3-оксопіридазин-4-карбоніл]-4,4,6,6-тетраметилциклогексан-1,3-діон; I+2-[6-циклопропіл-2-(3,4-диметоксифеніл)-3-оксопіридазин-4-карбоніл]-5-метилциклогексан-1,3-діон; I+3-[6-циклопропіл-2-(3,4-диметоксифеніл)-3-оксопіридазин-4-карбоніл]біцикло[3.2.1]октан-2,4-діон; I+2-[6-циклопропіл-2-(3,4-диметоксифеніл)-3-оксопіридазин-4-карбоніл]-5,5-диметилциклогексан-1,3-діон; I+6-[6-циклопропіл-2-(3,4-диметоксифеніл)-3-оксопіридазин-4-карбоніл]-2,2,4,4-тетраметилциклогексан-1,3,5-трион; I+2-[6-циклопропіл-2-(3,4-диметоксифеніл)-3-оксопіридазин-4-карбоніл]циклогексан-1,3-діон; I+4-[2-(3,4-диметоксифеніл)-6-метил-3-оксопіридазин-4-карбоніл]-2,2,6,6-тетраметилтетрагідропіран-3,5-діон і I+4-[6-циклопропіл-2-(3,4-диметоксифеніл)-3-оксопіридазин-4-карбоніл]-2,2,6,6-тетраметилтетрагідропіран-3,5-діон.

Компоненти, змішувані зі сполукою формули (I), можуть також перебувати у формі естерів або солей, як зазначено, наприклад, у The Pesticide Manual, Fourteenth Edition, British Crop Protection Council, 2006.

Сполуку формули (I) також можна застосовувати в сумішах з іншими агрохімічними засобами, такими як фунгіциди, нематоциди або інсектициди, приклади яких наведені в The Pesticide Manual.

Співвідношення в суміші сполуки формули (I) і змішваного компонента переважно становить від 1: 100 до 1000:1.

Суміші переважно можна застосовувати у вказаних вище складах (у цьому випадку "активний інгредієнт" стосується відповідної суміші сполуки формули (I) зі змішуваним компонентом).

Сполуки формули (I) за даним винаходом можуть також бути об'єднані з антидотами гербіцидів. Переважні комбінації (де "I" являє собою сполуку формули (I)) включають: I + беноксакор, I + клоквінтосет (у тому числі клоквінтосет-мексил); I + ципросульфамід; I + дихлормід; I + фенхлоразол (у тому числі фенхлоразол-етил); I + фенклорим; I + флюксофенім; I+ фурилазол I + ізоксадифен (у тому числі ізоксадифен-етил); I + мефенпір (у тому числі мефенпір-діетил); I + меткаміфен; I+N-(2-метоксibenзоіл)-4-[(метиламінокарбоніл)аміно]бензолсульфонамід та I + оксабетриніл.

Зокрема, переважними є суміші сполуки формули (I) із ципросульфамідом, ізоксадифеном (у тому числі ізоксадифен-етилом), клоквінтосетом (у тому числі клоквінтосет-мексилою) та/або N-(2-метоксibenзоіл)-4-[(метиламінокарбоніл)аміно]бензолсульфонамідом.

Антидоти для сполуки формули (I) також можуть перебувати у формі естерів або солей, як зазначено, наприклад, у The Pesticide Manual, 14th Edition (BCPC), 2006. Посилання на клоквінтосет-мексил також стосується його солі з літієм, натрієм, калієм, кальцієм, магнієм, алюмінієм, залізом, амонієм, четвертинним амонієм, сульфонієм або фосфонієм, як розкрито у WO 02/34048, а посилання на фенхлоразол-етил також стосується фенхлоразолу тощо.

Переважно співвідношення у суміші сполуки формули (I) та антидоту становить від 100:1 до 1:10, зокрема від 20:1 до 1:1.

Суміші переважно можна застосовувати у вказаних вище складах (у цьому випадку вираз "активний інгредієнт" стосується відповідної суміші сполуки формули (I) з антидотом).

Сполуки формули (I) за даним винаходом є придатними як гербіциди. Отже, у даному винаході додатково передбачений спосіб контролю небажаних рослин, який включає застосування щодо вказаних рослин або місця зростання, в якому вони містяться, ефективною кількістю сполуки за даним винаходом або гербіцидною композицією, яка містить указану сполуку. "Контроль" означає знищення, зменшення або вповільнення росту або запобігання проростанню або зменшення проростання. Зазвичай рослинами, що підлягають контролю, є небажані рослини (бур'яни). "Місце зростання" означає територію, на якій рослини зростають або будуть зростати.

Норми застосування сполук формули (I) можуть варіювати в широких межах і залежать від властивостей ґрунту, способу застосування (досходового; післясходового; застосування щодо борозни для насіння; застосування у разі безорної обробки тощо), культурної рослини, бур'яну(бур'янів), що підлягає(підлягають) контролю, переважних кліматичних умов та інших факторів, що визначаються способом застосування, часом застосування та цільовою сільськогосподарською культурою. Сполуки формули (I) відповідно до даного винаходу зазвичай застосовують за норми від 10 до 2000 г/га, зокрема від 50 до 1000 г/га.

Застосування зазвичай здійснюють за допомогою розпилювання композиції зазвичай за

допомогою встановленого на тракторі обприскувача для великих площ, але також можна застосовувати й інші способи, такі як обпилювання (для порошків), краплинний полив або зрошення.

5 Корисні рослини, щодо яких можна застосовувати композицію за даним винаходом, включають сільськогосподарські культури, такі як зернові, наприклад ячмінь і пшениця, бавовник, олійний ріпак, соняшник, маїс, рис, соя, цукровий буряк, цукрова тростина та дерновий покрив.

10 Культурні рослини можуть також включати дерева, такі як плодові дерева, пальмові дерева, кокосові пальми або інші горіхоплідні культури. Також включені виткі рослини, такі як виноград, плодові кущі, плодові рослини й овочі.

15 Слід розуміти, що сільськогосподарські культури також включають такі сільськогосподарські культури, яким надали витривалості до гербіцидів або класів гербіцидів (наприклад, ALS-, GS-, EPSPS-, PPO-, ACCСаза- та HPPD-інгібітори) за допомогою традиційних способів селекції або за допомогою генної інженерії. Прикладом сільськогосподарської культури, якій надали витривалості до імідазолінонів, наприклад імазамоксу, за допомогою традиційних способів селекції, є капуста польова (канола) Clearfield®. Приклади сільськогосподарських культур, яким надали витривалості до гербіцидів за допомогою способів генної інженерії, включають, наприклад, сорти маїсу, стійкі до гліфосату та глюфосинату, комерційно доступні під товарними знаками RoundupReady® і LibertyLink®.

20 Під сільськогосподарськими культурами також слід розуміти ті, яким за допомогою способів генної інженерії надали стійкості до шкідливих комах, наприклад, Bt-маїс (стійкий до метелика кукурудзяного), Bt-бавовник (стійкий до довгоносика бавовняного), а також різновиди Bt-картоплі (стійкі до колорадського жука). Прикладами Bt-маїсу є гібриди маїсу Bt 176 NK® (Syngenta Seeds). Токсин Bt являє собою білок, який у природі утворюють ґрунтові бактерії *Bacillus thuringiensis*. Приклади токсинів або трансгенних рослин, здатних синтезувати такі токсини, описані в EP-A-451878, EP-A-374753, WO 93/07278, WO 95/34656, WO 03/052073 та EP-A-427529. Прикладами трансгенних рослин, що містять один або декілька генів, які кодують стійкість до комах, та експресують один або декілька токсинів, є KnockOut® (маїс), Yield Gard® (маїс), NuCOTIN33B® (бавовник), Bollgard® (бавовник), NewLeaf® (різновиди картоплі), NatureGard® і Protexcta®. Рослинні культури або їхній насінневий матеріал можуть бути стійкими до гербіцидів і водночас стійкими до поїдання комахами (трансгенні об'єкти з "пакетованими" генами). Наприклад, насіння може мати здатність експресувати інсектицидний білок Cry3 та водночас бути витривалим до гліфосату.

35 Також слід розуміти, що сільськогосподарські культури включають ті, які одержані традиційними способами селекції або генної інженерії та мають так звані привнесені ознаки (наприклад, поліпшену стабільність під час зберігання, вищу поживну цінність та поліпшений смак).

40 Інші корисні рослини включають газонну траву, наприклад на майданчиках для гольфу, галявинах, у парках і на узбіччях доріг або комерційно вирощувану для газону, та декоративні рослини, такі як квіти або чагарники.

45 Сполуки формули (I) і композиції за даним винаходом зазвичай можна застосовувати для контролю великої різноманітності однодольних і дводольних видів бур'янів. Приклади однодольних видів, які зазвичай можна контролювати, включають *Alopecurus myosuroides*, *Avena fatua*, *Brachiaria plantaginea*, *Bromus tectorum*, *Cyperus esculentus*, *Digitaria sanguinalis*, *Echinochloa crus-galli*, *Lolium perenne*, *Lolium multiflorum*, *Panicum miliaceum*, *Poa annua*, *Setaria viridis*, *Setaria faberi* та *Sorghum bicolor*. Приклади дводольних видів, які можна контролювати, включають *Abutilon theophrasti*, *Amaranthus retroflexus*, *Bidens pilosa*, *Chenopodium album*, *Euphorbia heterophylla*, *Galium aparine*, *Ipomoea hederacea*, *Kochia scoparia*, *Polygonum convolvulus*, *Sida spinosa*, *Sinapis arvensis*, *Solanum nigrum*, *Stellaria media*, *Veronica persica* та *Xanthium strumarium*.

50 Сполуки/композиції за даним винаходом особливо придатні в неселективних контактних варіантах застосування із "суцільною дією" та як такі також можуть застосовуватися для контролю самосіву або культурних "рослин-утікачів".

55 Різні аспекти та варіанти здійснення даного винаходу далі будуть більш докладно проілюстровані за допомогою прикладу. Слід розуміти, що можна здійснювати модифікацію деяких подробиць без відхилення від обсягу даного винаходу.

ПРИКЛАДИ

Наступні приклади слугують для ілюстрації, але не для обмеження даного винаходу.

60 Приклади складів

Змочувані порошки	a)	b)	c)
Активні інгредієнти	25 %	50 %	75 %
Лігносульфонат натрію	5 %	5 %	-
Лаурилсульфат натрію	3 %	-	5 %
Діізобутилнафталінсульфонат натрію	-	6 %	10 %
Феноловий етер поліетиленгліколю (7-8 моль етиленоксиду)	-	2 %	-
Високодисперсна кремнієва кислота	5 %	10 %	10 %
Каолін	62 %	27 %	-

Комбінацію ретельно змішують із допоміжними речовинами і суміш ретельно подрібнюють у придатному млині з одержанням змочуваних порошоків, які можна розбавляти водою з одержанням суспензій необхідної концентрації.

5

Концентрат, здатний до емульгування		
Активні інгредієнти		10 %
Октилфеноловий етер поліетиленгліколю (4-5 моль етиленоксиду)		3 %
Додецилбензолсульфонат кальцію		3 %
Полігліколевий етер рицинової олії (35 моль етиленоксиду)		4 %
Циклогексанон		30 %
Суміш ксилолів		50 %

Із цього концентрату шляхом розбавлення водою можна одержати емульсії будь-якого необхідного розведення, які можна застосовувати для захисту рослин.

Пилоподібні препарати	a)	b)	c)
Активні інгредієнти	5 %	6 %	4 %
Тальк	95 %	-	-
Каолін	-	94 %	-
Мінеральний наповнювач	-	-	96 %

10

Готові до застосування пилоподібні препарати одержують шляхом змішування комбінації з носієм та подрібнення суміші у придатному млині.

Екструдовані гранули		
Активні інгредієнти		15 %
Лігносульфонат натрію		2 %
Карбоксиметилцелюлоза		1 %
Каолін		82 %

15

Комбінацію змішують і подрібнюють із допоміжними речовинами і суміш зволожують водою. Суміш екструдують і потім висушують у потоці повітря.

Покриті оболонкою гранули		
Активні інгредієнти		8 %
Поліетиленгліколь (молекулярна маса 200)		3 %
Каолін		89 %

20

Тонкоподрібнену комбінацію в перемішувальному пристрої рівномірно наносять на каолін, зволожений поліетиленгліколем. Таким способом одержують непилоподібні покриті оболонкою гранули.

Суспензійний концентрат		
Активні інгредієнти		40 %

Пропіленгліколь		10 %
Поліетиленгліколевий нонілфенолу (15 етиленоксиду)	етер моль	6 %
Лігносульфонат натрію		10 %
Карбоксиметилцелюлоза		1 %
Силіконове масло (у вигляді 75 % емульсії у воді)		1 %
Вода		32 %

Тонкоподрібнену комбінацію ретельно змішують із допоміжними речовинами з одержанням суспензійного концентрату, з якого шляхом розведення водою можна одержувати суспензії будь-якого необхідного розведення.

5 Капсульна суспензія повільного вивільнення

Змішують 28 частин комбінації з 2 частинами ароматичного розчинника і 7 частинами суміші толуолдіізоціанат/поліметиленполіфенілізоціанат (8:1). Цю суміш емульгують у суміші 1,2 частини полівінілового спирту, 0,05 частини піногасника та 51,6 частини води до одержання частинок необхідного розміру. До цієї емульсії додають суміш 2,8 частини 1,6-діаміногексану в 10 5,3 частини води. Суміш перемішують до завершення реакції полімеризації.

Одержану капсульну суспензію стабілізують шляхом додавання 0,25 частини загусника і 3 частин диспергувального засобу. Склад капсульної суспензії містить 28 % активних інгредієнтів. Середній діаметр капсул становить 8-15 мікронів.

15 Одержаний склад застосовують у вигляді водної суспензії щодо насіння в пристрої, придатному для цієї мети.

Перелік скорочень

Wc = трет-бутилоксикарбоніл

br = широкий

CDCl₃ = хлороформ-d

20 CD₃OD = метанол-d

°C = градуси Цельсія

D₂O = вода-d

DCM = дихлорметан

d = дублет

25 dd = дублет дублетів

dt = дублет триплетів

DMSO = диметилсульфоксид

EtOAc = етилацетат

год. = година (години)

30 HCl = хлористоводнева кислота

HPLC = вискоефективна рідинна хроматографія (опис пристрою і способів, які застосовують для HPLC, наведені нижче)

m = мультиплет

M = молярність

35 хв. = хвилини

МГц = мегагерц

мл = мілілітр

т. пл. = точка плавлення

ppm = частин на мільйон

40 q = квартет

quin = квінтет

к. т. = кімнатна температура

s = синглет

t = триплет

45 THF = тетрагідрофуран

LC/MS = рідинна хроматографія з мас-спектрометрією

Спосіб препаративної HPLC з оберненою фазою

50 Сполуки очищували за допомогою масоспрямованої препаративної HPLC із застосуванням ES+/ES- на системі Waters FractionLynx Autoripurification, яка містить дозатор/колектор 2767 із градієнтним насосом 2545, двома ізократичними насосами 515, SFO, фотодіодну матрицю 2998 (діапазон довжин хвиль (нм): 210-400), ELSD 2424 і мас-спектрометр QDa. Застосовували

захисну колонку Waters Atlantis T3, 5 мікронів 19 × 10 мм, із препаративною колонкою Waters Atlantis T3 OBD, 5 мікронів 30 × 100 мм.

Спосіб іонізації: позитивне і негативне електророзпилення: напруга на конусі (В) 20,00, температура джерела (°С) 120, швидкість потоку газу в конусі (л/год.) 50

5 Діапазон мас (Да): позитивний 100-800, негативний 115-800.

Препаративну HPLC проводили із застосуванням часу хроматографування 11,4 хвилини (без застосування розведення в колонці, з обходом селектором колонки) відповідно до наступної таблиці градієнтів.

Час (хвилини)	Розчинник А (%)	Розчинник В (%)	Швидкість потоку (мл/хв.)
0,00	100	0	35
2,00	100	0	35
2,01	100	0	35
7,0	90	10	35
7,3	0	100	35
9,2	0	100	35
9,8	99	1	35
11,35	99	1	35
11,40	99	1	35

10

Насос 515, 0 мл/хв., ацетонітрил (ACD)

Насос 515, 1 мл/хв., 90 % метанолу/10 % води (підкачувальний насос)

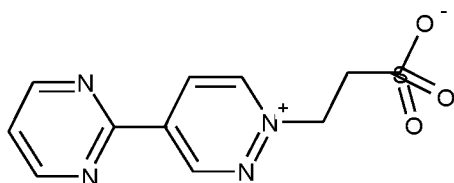
Розчинник А: вода з 0,05 % трифтороцтовою кислотою

Розчинник В: ацетонітрил з 0,05 % трифтороцтовою кислотою

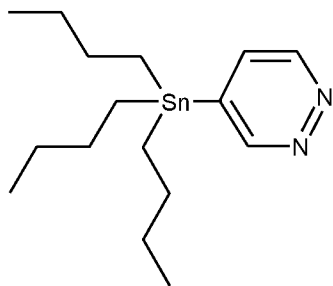
15

Приклади одержання

Приклад 1. Одержання 2-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етансульфонату А1



Стадія 1. Одержання трибутил(піридазин-4-іл)станану



20

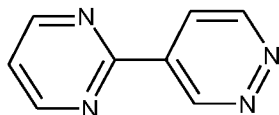
До розчину діізопропіламіду літію (1 М розчин у тетрагідрофурані, 125 мл) за -78 °С в атмосфері азоту по краплях додавали розчин піридазину (10 г) і хлориду три-н-бутилолова (44,6 г) у THF (100 мл). Реакційну суміш перемішували за -78 °С протягом 1 години. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (100 мл) та екстрагували етилацетатом (3×150 мл). Органічний шар висушували над сульфатом натрію, концентрували та очищували за допомогою хроматографії на діоксиді кремнію з елюванням за допомогою 30 % етилацетату в гексанах з одержанням трибутил(піридазин-4-іл)станану у вигляді блідо-коричневої рідини.

25

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 9,17 (t, 1H) 9,02 (dd, 1H) 7,54 (dd, 1H) 1,57-1,49 (m, 6H) 1,37-1,29 (m, 6H) 1,19-1,13 (m, 6H) 0,92-0,86 (m, 9H).

30

Стадія 2. Одержання 2-піридазин-4-ілпіримідину



Розчин 2-бромпіримідину (2,50 г) і трибутил(піридазин-4-іл)станану (5,80 г) у

тетрагідрофурані (25 мл) дегазували аргонном протягом 20 хв. Тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (1,80 г) додавали до реакційної суміші за кімнатної температури та потім піддавали опроміненню в мікрохвильовій печі за 120 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували етилацетатом (100 мл). Органічний шар концентрували та очищували за допомогою хроматографії на діоксиді кремнію з елюванням за допомогою 80 % етилацетату в гексанах з одержанням 2-піридазин-4-імпіримідину у вигляді бежевої твердої речовини.

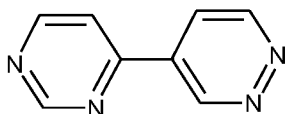
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 10,17 (dd, 1H) 9,39 (dd, 1H) 8,92 (d, 2H) 8,43 (dd, 1H) 7,39 (t, 1H).

Стадія 3. Одержання 2-(4-піримідин-2-імпіридазин-1-ій-1-іл)етансульфонату А1

Суміш 2-піридазин-4-імпіримідину (0,120 г) і 2-брометансульфонату натрію (0,196 г) перемішували у воді (2,3 мл) за 100 °С протягом 42 годин. Реакційну суміш концентрували та очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою з одержанням 2-(4-піримідин-2-імпіридазин-1-ій-1-іл)етансульфонату у вигляді бежевої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,19 (d, 1H) 9,84 (d, 1H) 9,20 (dd, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,27-5,18 (m, 2H) 3,71-3,63 (m, 2H).

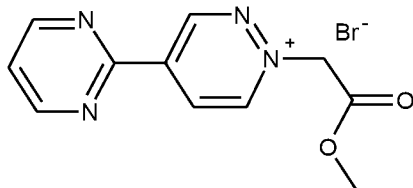
Приклад 2. Одержання 4-піридазин-4-імпіримідину



У посудину для мікрохвильової обробки завантажували трибутил(піридазин-4-іл)станан (0,387 г), 4-хлорпіримідин (0,100 г), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,101 г), фторид цезію (0,265 г), йодид міді (0,00665 г) та 1,4-діоксан (4,37 мл) і нагрівали до 140 °С в умовах опромінення мікрохвилями протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували та очищували за допомогою хроматографії на діоксиді кремнію з елюванням градієнтом від 0 до 70 % ацетонітрилу в дихлорметані з одержанням 4-піридазин-4-імпіримідину у вигляді оранжевої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 9,90-9,83 (m, 1H) 9,41 (dd, 2H) 8,97 (d, 1H) 8,21-8,13 (m, 1H) 7,89 (dd, 1H).

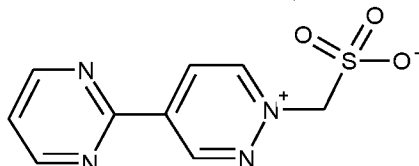
Приклад 3. Одержання метил-2-(4-піримідин-2-імпіридазин-1-ій-1-іл)ацетату броміду А2



Метилбромацетат (0,755 г) додавали по краплях до розчину 2-піридазин-4-імпіримідину (0,505 г) в ацетоні (6,4 мл) і нагрівали за 60 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували та залишок розтирали в порошок із дихлорметаном. Одержану тверду речовину фільтрували, промивали ацетоном і висушували з одержанням метил-2-(4-піримідин-2-імпіридазин-1-ій-1-іл)ацетату броміду у вигляді коричневої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,22 (d, 1H) 9,84 (d, 1H) 9,30 (dd, 1H) 9,01 (d, 2H) 7,66 (t, 1H) 5,84 (s, 2H) 3,79 (s, 3H).

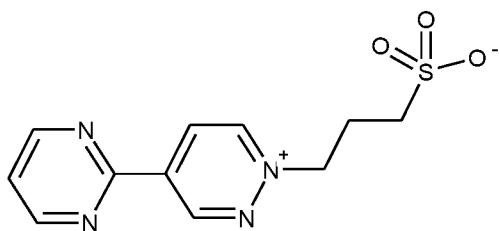
Приклад 4. Одержання (4-піримідин-2-імпіридазин-1-ій-1-іл)метансульфонату А3



Метил-2-(4-піримідин-2-імпіридазин-1-ій-1-іл)ацетату бромід (0,420 г) перемішували в триметилсилілхлорсульфонаті (4,96 г) за 80 °С протягом 66 годин. Реакційну суміш обережно гасили водою, концентрували та очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою з одержанням (4-піримідин-2-імпіридазин-1-ій-1-іл)метансульфонату у вигляді блідо-коричневої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,26 (brs, 1H) 9,94 (brd, 1H) 9,27-9,39 (m, 1H) 8,96-9,14 (m, 2H) 7,56-7,73 (m, 1H) 5,97 (s, 2H).

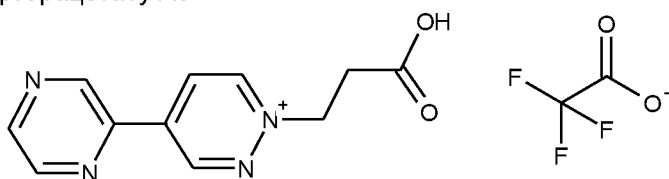
Приклад 5. Одержання 3-(4-піримідин-2-імпіридазин-1-ій-1-іл)пропан-1-сульфонату А6



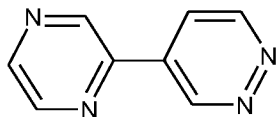
До розчину 2-піридазин-4-ілпіримідину (0,200 г) в 1,4-діоксані (3,79 мл) додавали 1,3-пропансульфон (0,189 г). Суміш перемішували за 90 °С протягом 44 годин. Одержану тверду речовину відфільтровували та промивали ацетоном. Тверду речовину очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою з одержанням 3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропан-1-сульфонату.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,18 (d, 1H) 9,80 (d, 1H) 9,19 (dd, 1H) 9,00 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,01 (t, 2H) 2,98 (t, 2H) 2,53 (quin, 2H).

Приклад 6. Одержання 3-(4-піразин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти 2,2,2-трифторацетату A9



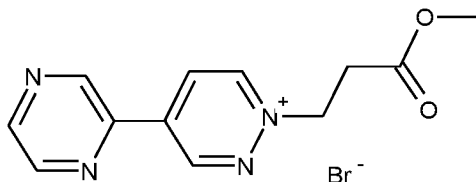
Стадія 1. Одержання 2-піридазин-4-ілпіразину



Суміш трибутил(піридазин-4-іл)станану (3,87 г), 2-хлорпіразину (1,00 г), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (1,03 г) та 1,4-діоксану (43,7 мл) нагрівали до 140 °С в умовах опромінення мікрохвилями протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували та очищували на діоксиді кремнію із застосуванням градієнта від 0 % до 50 % ацетонітрилу в дихлорметані з одержанням 2-піридазин-4-ілпіразину у вигляді брудно-білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 9,87 (dd, 1H) 9,39 (dd, 1H) 9,19 (d, 1H) 8,81-8,75 (m, 1H) 8,72 (d, 1H) 8,11 (dd, 1H).

Стадія 2. Одержання метил-3-(4-піразин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропаноату броміду



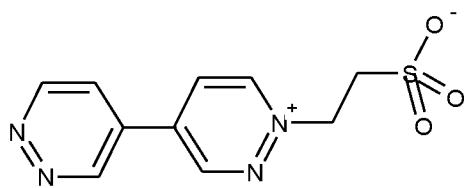
Метил-3-бромпропаноат (0,518 мл) додавали до розчину 2-піридазин-4-ілпіразину (0,250 г) в ацетонітрилі (15,8 мл). Реакційну суміш нагрівали до 80 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували та залишок поглинали у воді та промивали дихлорметаном. Водну фазу концентрували з одержанням неочищеного метил-3-(4-піразин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропаноату броміду (у вигляді суміші 1:1 з 3-(5-піразин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти бромідом) у вигляді коричневої смоли, яку застосовували у неочищеному вигляді в подальших реакціях.

Стадія 3. Одержання 3-(4-піразин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти 2,2,2-трифторацетату A9

Неочищену суміш метил-3-(4-піразин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропаноату броміду (0,515 г) і конц. хлористоводневої кислоти (11,1 мл) нагрівали до 80 °С протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували та забезпечували її відстоювання протягом ночі. Реакційну суміш концентрували та очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою з одержанням 3-(4-піразин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти 2,2,2-трифторацетату у вигляді коричневої смоли.

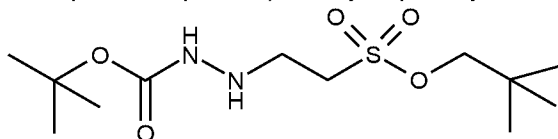
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 10,28 (d, 1H) 10,00 (d, 1H) 9,62 (d, 1H) 9,28 (dd, 1H) 8,96-8,93 (m, 1H) 8,90 (d, 1H) 5,19-5,12 (t, 2H) 3,28 (t, 2H).

Приклад 7. Одержання 2-(4-піридазин-4-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етансульфонату A11



Стадія 1. Одержання 2,2-диметилпропіл-2-(2-трет-бутоксикарбонілгідразино)етансульфонату

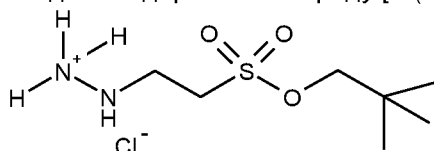
2,2-диметилпропіл-2-(2-трет-



5 Вос-гідрозид (1,00 г) додавали до розчину 2,2-диметилпропілетенсульфонату (1,35 г) у метанолі (10,1 мл) і нагрівали до 70 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували з одержанням 2,2-диметилпропіл-2-(2-трет-бутоксикарбонілгідразино)етансульфонату у вигляді густої жовтої рідини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 3,90 (s, 2H) 3,38-3,30 (m, 4H) 1,50-1,43 (s, 9H) 1,00-0,97 (s, 9H).

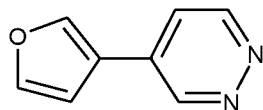
10 Стадія 2. Одержання хлориду [2-(2,2-диметилпропоксисульфоніл)етиламіно]амонію



15 Суміш 2,2-диметилпропіл-2-(2-трет-бутоксикарбонілгідразино)етансульфонату (1,00 г) і 3 М метанольного розчину хлороводню (24,2 мл) нагрівали до 70 °С протягом 7 годин. Реакційну суміш концентрували з одержанням хлориду [2-(2,2-диметилпропоксисульфоніл)етиламіно]амонію у вигляді рожевої смоли, яка тверднула під час відстоювання.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 3,95 (s, 2H) 3,59-3,53 (m, 2H) 3,44-3,39 (m, 2H) 1,00 (s, 9H), зразок містив ~20 % метанолу та застосовувався як такий.

Стадія 3. Одержання 4-(3-фурил)піридазину

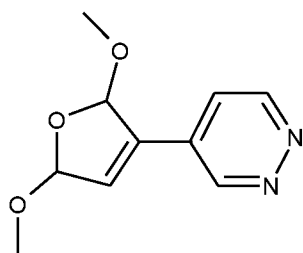


20 До суміші 4-бромпіридазин-1-ію броміду (2,50 г), карбонату натрію (2,2 г), дегазованого толуолу (17,3 мл) і дихлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) (0,634 г) додавали розчин 3-фурилборонової кислоти (1,00 г) в етанолі (17,3 мл). Суміш нагрівали до 80 °С в атмосфері азоту протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт і концентрували.

25 Залишок розділяли між водою та дихлорметаном, потім екстрагували додатково кількістю дихлорметану. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували за допомогою сульфату магнію. Концентрований фільтрат очищували на діоксиді кремнію з елюванням за допомогою градієнта 0-100 % етилацетату в ізогексані з одержанням 4-(3-фурил)піридазину у вигляді темно-червоної напівтвердої речовини.

30 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 9,45 (s, 1H) 9,03-9,16 (m, 1H) 8,36 (s, 1H) 7,86 (dd, 1H) 7,71 (t, 1H) 7,04 (d, 1H).

Стадія 4. Одержання 4-(2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-3-іл)піридазину



35 Суміш 4-(3-фурил)піридазину (0,025 г) і бікарбонату натрію (0,14 г) у метанолі (0,5 мл) охолоджували до -10 °С і по краплях додавали бром (0,069 г). Через 30 хвилин реакційну суміш

гасили за допомогою суміші 1:1 насич. водного розчину бікарбонату натрію і 1 М водного розчину тіосульфату натрію (3 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічний шар концентрували з одержанням неочищеного 4-(2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-3-іл)піридазину.

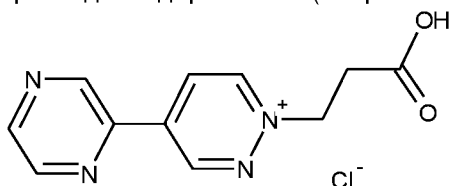
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 9,42-9,41 (m, 1H) 9,20-9,19 (m, 1H) 7,85 (dt, 1H) 7,02-6,94 (m, 1H) 6,08-5,77 (m, 2H) 3,46 (d, 3H) 3,42 (d, 3H).

Стадія 5. Одержання 2-(4-піридазин-4-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етансульфонату A11

Суміш 4-(2,5-диметокси-2,5-дигідрофуран-3-іл)піридазину (0,500 г) і хлориду [2-(2,2-диметилпропоксисульфоніл)етиламіно]амонію (0,658 г) нагрівали в 3 М водному розчині хлористоводневої кислоти (12 мл) за 60 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували та очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою з одержанням 2-(4-піридазин-4-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етансульфонату у вигляді коричневої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 9,80-9,97 (m, 2H) 9,62-9,75 (m, 1H) 9,35-9,50 (m, 1H) 8,97 (dd, 1H) 8,19-8,42 (m, 1H) 5,20-5,29 (m, 2H) 3,59-3,73 (m, 2H).

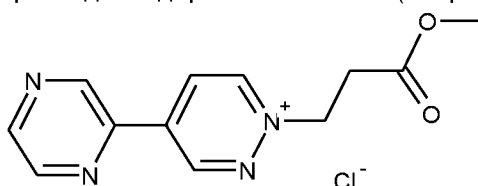
Приклад 8. Одержання 3-(4-піразин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти хлориду A29



Колонку, заповнену іонообмінною смолою (5,84 г, Discovery DSC-SCX), промивали водою (3 об'єми колонки). 3-(4-Піразин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти 2,2,2-трифторацетат (0,292 г), розчинений у мінімальній кількості води, завантажували в колонку. Колонку спочатку елюювали водою (3 об'єми колонки), а потім елюювали за допомогою 2 М хлористоводневої кислоти (3 об'єми колонки). Зібрані змиви концентрували з одержанням 3-(4-піразин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти хлориду у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,03 (d, 1H) 9,80 (d, 1H) 9,35 (d, 1H) 9,05 (dd, 1H) 8,87-8,82 (m, 1H) 8,76 (d, 1H) 5,08 (t, 2H) 3,22 (t, 2H).

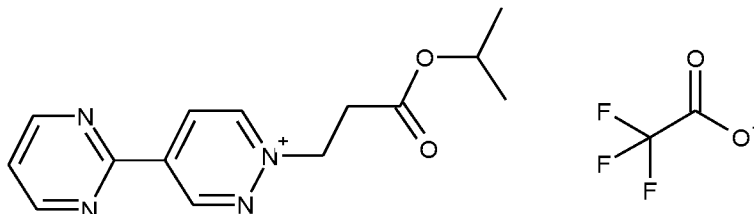
Приклад 9. Одержання метил-3-(4-піразин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропаноату хлориду A30



Колонку, заповнену іонообмінною смолою (1,6 г, Discovery DSC-SCX), промивали метанолом (3 об'єми колонки). 3-(4-Піразин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти 2,2,2-трифторацетат (0,081 г), розчинений у мінімальній кількості метанолу, завантажували в колонку. Колонку спочатку елюювали метанолом (3 об'єми колонки), а потім елюювали за допомогою 3 М метанольного розчину хлористоводневої кислоти (3 об'єми колонки). Зібрані змиви концентрували з одержанням метил-3-(4-піразин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропаноату хлориду у вигляді синьої смоли.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 10,30-10,26 (m, 1H) 10,04-10,00 (m, 1H) 9,66-9,64 (m, 1H) 9,33-9,30 (m, 1H) 8,97-8,93 (m, 1H) 8,91-8,88 (m, 1H) 5,25-5,14 (m, 2H) 3,71-3,68 (m, 3H) 3,35-3,27 (m, 2H).

Приклад 10. Одержання ізопропіл-3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропаноату 2,2,2-трифторацетату A81

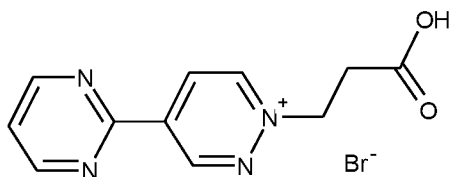


Йодид натрію (0,24 г) та ізопропіл-3-хлорпропаноат (0,357 г) додавали до розчину 2-піридазин-4-ілпіримідину (0,25 г) в ацетонітрилі (6 мл) і нагрівали за 80 °С протягом 25 годин. Реакційну суміш концентрували та очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою з одержанням ізопропіл-3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропаноату 2,2,2-трифторацетату у вигляді коричневої смоли.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 10,29-10,43 (m, 1H) 10,02 (d, 1H) 9,36-9,49 (m, 1H) 9,04-9,18 (m,

2H) 7,63-7,76 (m, 1H) 5,10-5,24 (m, 2H) 4,92-5,04 (m, 1H) 3,14-3,41 (m, 2H) 1,12-1,25 (m, 6H).

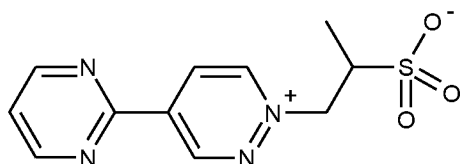
Приклад 11. Одержання 3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти броміду А107



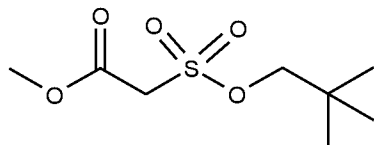
5 Суміш метил-3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропаноату 2,2,2-трифторацетату (0,2 г), концентрованого бромоводню (1 мл, 48 мас. %) і води (5 мл) нагрівали до 80 °С протягом 4 годин і забезпечували її охолодження протягом ночі. Після додаткових 4 годин нагрівання за 80 °С реакційну суміш концентрували та одержану жовту смолу розтирали в порошок з ацетоном з одержанням 3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти броміду у вигляді кремової твердої речовини.

10 ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,16 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,21-9,15 (m, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,11 (t, 2H) 3,24 (t, 2H).

Приклад 12. Одержання 1-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропан-2-сульфонату А134



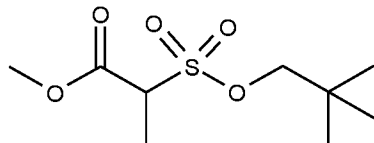
15 Стадія 1. Одержання метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфоніл)ацетату



20 Метил-2-хлорсульфонілацетат (0,5 г) додавали по краплях до охолодженого (льодяна баня) розчину 2,2-диметилпропан-1-олу (0,306 г) і піридину (0,284 мл) у дихлорметані (14,5 мл). Реакційну суміш перемішували в охолодженому стані протягом додаткових 2 годин, потім розділяли за допомогою водного насич. розчину хлориду амонію. Водну фазу екстрагували додатковою кількістю дихлорметану (x2). Об'єднані органічні екстракти концентрували та пропускали через шар діоксиду кремнію з елюванням діетиловим етером. Фільтрат концентрували з одержанням метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфоніл)ацетату у вигляді жовтої рідини.

25 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 4,11 (s, 2H) 4,00 (s, 2H) 3,84 (s, 3H) 1,01 (s, 9H).

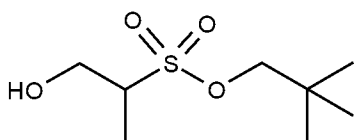
Стадія 2. Одержання метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфоніл)пропаноату



30 Суміш гідриду натрію (60 % у мінеральному маслі, 0,039 г) у тетрагідрофурані (4,46 мл) охолоджували (льодяна баня) до 0 °С в атмосфері азоту. До одержаного додавали розчин метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфоніл)ацетату (0,2 г) у тетрагідрофурані (1,78 мл) і перемішували за даної температури протягом 5 хвилин. Додавали йодметан (0,067 мл) і забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували її протягом 1 години. Реакційну суміш розділяли між 2 М хлористоводневою кислотою та етилацетатом. Водний шар екстрагували додатковою кількістю етилацетату (x2). Об'єднані органічні екстракти висушували за допомогою сульфату магнію та концентрували з одержанням метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфоніл)пропаноату у вигляді жовтої рідини.

35 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 4,12-4,09 (m, 1H) 3,97 (d, 2H) 3,83 (s, 3H) 1,69 (d, 3H) 0,99 (s, 9H).

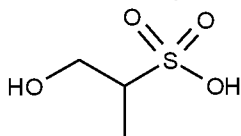
Стадія 3. Одержання 2,2-диметилпропіл-1-гідроксипропан-2-сульфонату



До охолодженого (льодяна баня) розчину метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфоніл)пропанату (1 г) у дихлорметані (126 мл) в атмосфері азоту по краплях додавали гідрид діізобутилалюмінію (1 М у дихлорметані, 10,5 мл) із підтриманням температури на рівні нижче від 5 °С під час додавання. Реакційну суміш перемішували за 0 °С протягом 1 години. Додавали пропан-2-ол (12,6 мл) і реакційну суміш перемішували за 0 °С протягом 1 години та потім забезпечували нагрівання до кімнатної температури. Реакційну суміш розділяли між 2 М водним розчином хлористоводневої кислоти та дихлорметаном. Органічну фазу висушували за допомогою сульфату магнію, концентрували та хроматографували на діоксиді кремнію із застосуванням градієнта від 0 до 100 % EtOAc в ізогексані з одержанням 2,2-диметилпропіл-1-гідроксипропан-2-сульфонату у вигляді безбарвної рідини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 4,03-3,84 (m, 4H) 3,43-3,33 (m, 1H) 2,60-2,52 (m, 1H) 1,45 (d, 3H) 1,00 (s, 9H).

Стадія 4. Одержання 1-гідроксипропан-2-сульфонової кислоти



Суміш 2,2-диметилпропіл-1-гідроксипропан-2-сульфонату (0,25 г) і 6 М водного розчину хлористоводневої кислоти (9,51 мл) нагрівали до 95 °С протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували та концентрували за допомогою сублімаційного висушування.

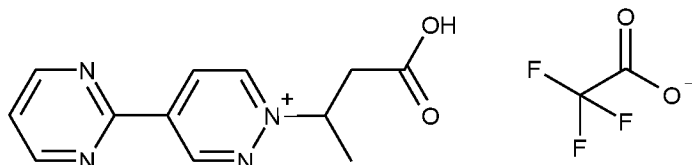
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 3,88-3,78 (m, 1H) 3,56-3,47 (m, 1H) 2,98-2,89 (m, 1H) 1,18 (d, 3H).

Стадія 5. Одержання 1-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропан-2-сульфонату A134

До охолодженого (льодяна баня) розчину 2-піридазин-4-ілпіримідину (0,1 г) у сухому ацетонітрилі (6,32 мл) додавали 1,1,1-трифтор-N-(трифторметилсульфоніл)метансульфонамід (0,131 мл) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 15 хвилин. До даної суміші додавали трифенілфосфін (0,332 г) і розчин 1-гідроксипропан-2-сульфонової кислоти (0,133 г) в ацетонітрилі (0,5 мл) із подальшим додаванням по краплях діізопропілазодикарбоксилату (0,25 мл). Реакційну суміш нагрівали за 80 °С протягом 170 годин. Реакційну суміш концентрували та розділяли між водою та діетиловим етером. Водний шар концентрували та очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою з одержанням 1-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропан-2-сульфонату у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,20-10,18 (m, 1H) 9,81 (dd, 1H) 9,19 (dd, 1H) 9,00 (d, 2H) 7,65 (t, 1H) 5,10-5,07 (m, 2H) 3,84-3,74 (m, 1H) 1,39 (d, 3H).

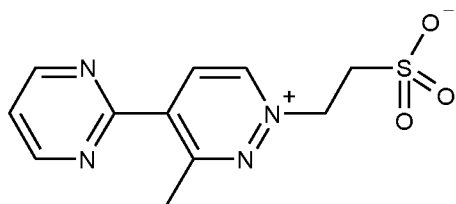
Приклад 13. Одержання 3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)бутанової кислоти 2,2,2-трифторацетату A40



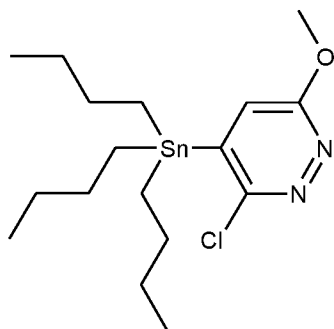
До суміші 2-піридазин-4-ілпіримідину (0,5 г) у воді (10 мл) додавали бут-2-енову кислоту (0,816 г). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 40 годин. Реакційну суміш концентрували та одержану тверду речовину розтирали в порошок із трет-бутилметилловим етером та ацетоном. Тверду речовину очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою з одержанням 3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)бутанової кислоти 2,2,2-трифторацетату.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,22 (d, 1H) 9,92 (d, 1H) 9,18-9,26 (m, 1H) 8,99-9,05 (m, 2H) 7,68 (t, 1H) 5,49-5,60 (m, 1H) 3,39 (dd, 1H) 3,10-3,21 (m, 1H) 1,71 (d, 3H).

Приклад 14. Одержання 2-(3-метил-4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етансульфонату A88

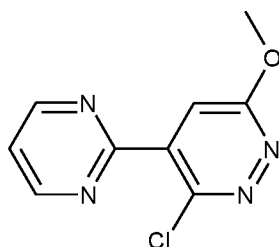


Стадія 1. Одержання трибутил-(3-хлор-6-метоксипіридазин-4-іл)станану



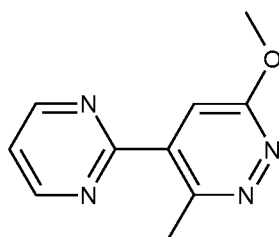
5 Розчин діізопропіламіду літію (1 М у тетрагідрофурані, 1,7 мл) охолоджували до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. До одержаного додавали розчин 3-хлор-6-метоксипіридазину (0,2 г) у тетрагідрофурані (2 мл) із підтриманням при цьому температури на рівні нижче від $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Одержану суміш перемішували за $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 40 хвилин. До одержаного повільно додавали хлорид три-н-бутилолова (0,47 мл) за $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом періоду, що становить 10 хвилин, потім перемішування продовжували за $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили водою (10 мл) та екстрагували етилацетатом (50 мл). Водний шар екстрагували додатково кількістю етилацетату (50 мл). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію, концентрували та хроматографували на діоксиді кремнію із застосуванням градієнта від 0 до 100 % етилацетату в ізогексані з одержанням неочищеного трибутил-(3-хлор-6-метоксипіридазин-4-іл)станану (час утримування HPLC 2,07 хв.) у співвідношенні 2:1 з ізомером, трибутил-(6-хлор-3-метоксипіридазин-4-іл)стананом (час утримування HPLC, 1,79 хв.).

15 Стадія 2. Одержання 3-хлор-6-метокси-4-піримідин-2-ілпіридазину



20 Розчин неочищеного трибутил-(3-хлор-6-метоксипіридазин-4-іл)станану (15,2 г) в 1,4-діоксані (304 мл) дегазували за допомогою азоту протягом 20 хвилин. До одержаного додавали йодид міді (1,02 г), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (1,65 г) і трифенілфосфін (0,763 г) і знову дегазували протягом 20 хвилин. Після додавання 2-бромпіримідину (6,13 г) реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, концентрували та хроматографували на діоксиді кремнію із застосуванням градієнта від 0 до 100 % етилацетату в ізогексані з одержанням суміші ізомерів, 3-хлор-6-метокси-4-піримідин-2-ілпіридазину та 6-хлор-3-метокси-4-піримідин-2-ілпіридазину, у вигляді брудно-білої твердої речовини, яку застосовували в неочищеному вигляді на наступній стадії.

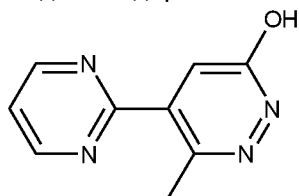
25 Стадія 3. Одержання 6-метокси-3-метил-4-піримідин-2-ілпіридазину



До розчину неочищеного 3-хлор-6-метокси-4-піримідин-2-ілпіридазину (1,5 г) в 1,4-діоксані (45 мл) в атмосфері азоту додавали метилборонову кислоту (1,2 г) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (0,49 г). Суміш дегазували за допомогою азоту протягом 15 хвилин, потім нагрівали до 100 °С. Додавали карбонат цезію (4,4 г) протягом 5 хвилин і суміш нагрівали за 100 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували, концентрували та хроматографували на діоксиді кремнію із застосуванням градієнта від 0 до 100 % етилацетату в ізогексані з одержанням 6-метокси-3-метил-4-піримідин-2-ілпіридазину.

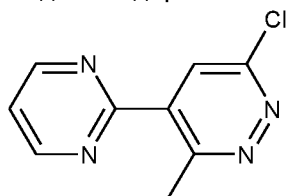
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,91 (d, 1H) 8,82-8,99 (m, 1H) 7,52 (s, 1H) 7,37 (t, 1H) 4,17 (s, 3H) 2,88 (s, 3H).

Стадія 4. Одержання 6-метил-5-піримідин-2-ілпіридазин-3-олу



Суміш 6-метокси-3-метил-4-піримідин-2-ілпіридазину (0,5 г) у концентрованому бромоводні (10 мл, 48 мас. %) нагрівали за 80 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували, концентрували та піддавали азеотропній перегонці з толуолом (2 × 30 мл) з одержанням неочищеного 6-метил-5-піримідин-2-ілпіридазин-3-олу, який застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

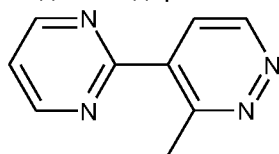
Стадія 5. Одержання 6-хлор-3-метил-4-піримідин-2-ілпіридазину



Суміш 6-метил-5-піримідин-2-ілпіридазин-3-олу (0,025 г) в оксихлориді фосфору (0,25 мл) нагрівали за 80 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували та залишок розбавляли льодяною водою (2 мл) і нейтралізували розчином бікарбонату натрію. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 × 15 мл). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію та концентрували з одержанням 6-хлор-3-метил-4-піримідин-2-ілпіридазину, який застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,94 (d, 2H) 8,13 (s, 1H) 7,41 (t, 1H) 3,03 (s, 3H).

Стадія 6. Одержання 3-метил-4-піримідин-2-ілпіридазину



До розчину 6-хлор-3-метил-4-піримідин-2-ілпіридазину (0,37 г) в етанолі (15 мл) додавали триетиламін (0,24 г) і 10 % паладій на вугіллі (0,035 г). Суміш гідрогенізували в атмосфері під тиском, що дорівнює тиску в балоні, протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етанолом (10 мл) і фільтрували через целіт, промивали додатковою кількістю етанолу (2 × 20 мл). Фільтрат концентрували та хроматографували на діоксиді кремнію із застосуванням градієнта від 0 до 100 % етилацетату в ізогексані з одержанням 3-метил-4-піримідин-2-ілпіридазину у вигляді білої твердої речовини.

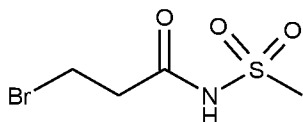
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 9,25 (d, 1H) 8,93 (d, 2H) 8,02 (d, 1H) 7,38 (t, 1H) 3,04 (s, 3H).

Стадія 7. Одержання 2-(3-метил-4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етансульфонату A88

Суміш 3-метил-4-піримідин-2-ілпіридазину (0,125 г) і 2-брометансульфонату натрію (0,153 г) у воді (2,5 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували та очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою з одержанням 2-(3-метил-4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етансульфонату A88.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 9,76 (d, 1H) 9,69-9,88 (m, 1H) 9,02 (d, 1H) 8,77 (d, 1H) 7,69 (t, 1H) 5,21 (t, 2H) 3,71 (t, 2H) 2,94 (s, 3H).

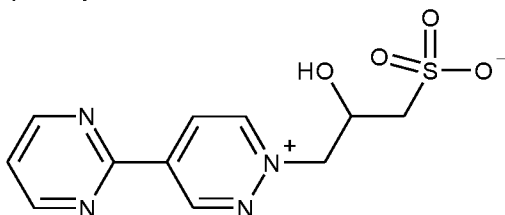
Приклад 15. Одержання 3-бром-N-метилсульфонілпропанаміду



До розчину метансульфонаміду (0,5 г) у толуолі (25,8 мл) по краплях додавали 3-бромпропіонілхлорид (1,77 г) за кімнатної температури. Реакційну суміш нагрівали за 110 °С протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували з використанням льоду та одержану тверду речовину фільтрували та промивали холодним толуолом з одержанням 3-бром-N-метилсульфонілпропанаміду у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,28 (br s, 1H) 3,62 (t, 2H) 3,34 (s, 3H) 2,94 (t, 2H).

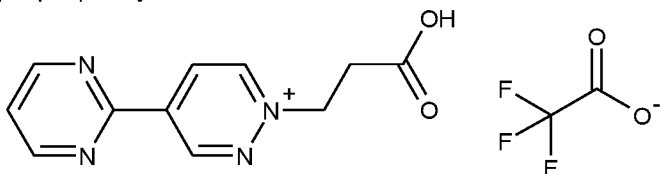
Приклад 16. Одержання 2-гідрокси-3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропан-1-сульфонату A143



Суміш 2-піридазин-4-ілпіримідину (0,3 г), води (6 мл) і 3-хлор-2-гідроксипропан-1-сульфонату натрію (0,45 г) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 днів. Реакційну суміш концентрували та одержану тверду речовину промивали трет-бутилметилловим етером та ацетоном. Тверду речовину очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою з одержанням 2-гідрокси-3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропан-1-сульфонату A143.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,24 (d, 1H) 9,80 (d, 1H) 9,25 (dd, 1H) 9,04 (d, 2H) 7,68 (t, 1H) 5,21 (dd, 1H) 4,93 (dd, 1H) 4,64-4,71 (m, 1H) 3,19-3,36 (m, 2H).

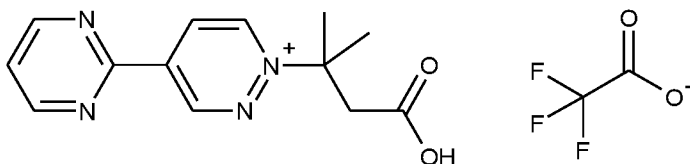
Приклад 17. Одержання 3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти 2,2,2-трифторацетату A125



3-(4-Піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти хлорид (0,119 г) перемішували у 2,2,2-трифтороцтовій кислоті (4 мл) за кімнатної температури протягом двох годин. Реакційну суміш концентрували та піддавали сублімаційному висушуванню з одержанням 3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти 2,2,2-трифторацетату A125 у вигляді блідо-жовтої смоли, яка тверднула під час відстоювання.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,18-10,13 (m, 1H) 9,87-9,82 (m, 1H) 9,20-9,14 (m, 1H) 8,98 (d, 2H) 7,63 (s, 1H) 5,10 (s, 2H) 3,24 (t, 2H).

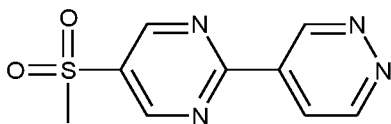
Приклад 18. Одержання 3-метил-3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)бутанової кислоти 2,2,2-трифторацетату A131



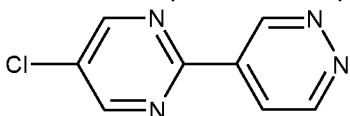
Суміш 2-піридазин-4-ілпіримідину (1 г), 3,3-диметилакрилової кислоти (1,96 г), 2,2,2-трифтороцтовій кислоти (5 мл) і води (5 мл) нагрівали за 100 °С в умовах опромінення мікрохвилями протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували та одержану тверду речовину промивали діетиловим етером (5 × 10 мл). Тверду речовину очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою з одержанням 3-метил-3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)бутанової кислоти 2,2,2-трифторацетату A131.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,18 (m, 1H) 9,97 (m, 1H) 9,21 (m, 1H) 8,98 (m, 2H) 7,61 (m, 1H) 3,36 (s, 2H) 1,94 (s, 6H).

Приклад 19. Одержання 5-метилсульфоніл-2-піридазин-4-ілпіримідину



Стадія 1. Одержання 5-хлор-2-піридазин-4-ілпіримідину



Розчин 2,5-дихлорпіримідину (6 г) в 1,4-діоксані (60 мл) дегазували за допомогою азоту протягом 20 хвилин. До одержаного додавали трибутил(піридазин-4-іл)станан (14,87 г), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (4,66 г) і суміш нагрівали за 110 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували етилацетатом (3 × 100 мл). Органічні шари концентрували та хроматографували на діоксиді кремнію з елюванням за допомогою 75 % етилацетату в гексанах з одержанням 5-хлор-2-піридазин-4-ілпіримідину у вигляді рожевуватої твердої речовини.

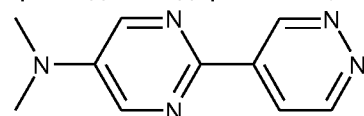
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 10,12 (dd, 1H) 9,38 (dd, 1H) 8,86 (s, 2H) 8,38 (dd, 1H)

Стадія 2. Одержання 5-метилсульфоніл-2-піридазин-4-ілпіримідину

До розчину 5-хлор-2-піридазин-4-ілпіримідину (0,8 г) в N, N-диметилформаміді (8 мл) додавали метансульфінат натрію (1 г) і суміш нагрівали за 100 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та виливали в льодяну воду (50 мл). Одержану тверду речовину фільтрували та висушували з одержанням 5-метилсульфоніл-2-піридазин-4-ілпіримідину у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) 10,01-10,10 (m, 1H) 9,45-9,60 (m, 3H) 8,46-8,55 (m, 1H), 3,48 (s, 3H).

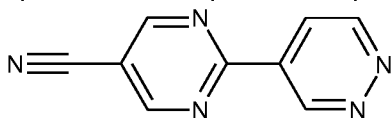
Приклад 20. Одержання N, N-диметил-2-піридазин-4-ілпіримідин-5-аміну



До суміші 5-хлор-2-піридазин-4-ілпіримідину (0,035 г) у диметиламіні (40 мас. % у воді, 1 мл) у посудині для мікрохвильової обробки додавали N, N-діізопропілетиламін (0,16 мл). Суміш нагрівали в умовах опромінення мікрохвилями за 150 °С протягом 6 годин. Реакційну суміш розділяли між етилацетатом (30 мл) і водою (15 мл). Водний шар екстрагували додатково кількістю етилацетату (30 мл). Органічні шари висушували над сульфатом натрію та концентрували з одержанням N, N-диметил-2-піридазин-4-ілпіримідин-5-аміну у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 10,05 (s, 1H) 9,24 (d, 1H) 8,30 (s, 2H) 8,25 (dd, 1H) 3,12 (s, 6H).

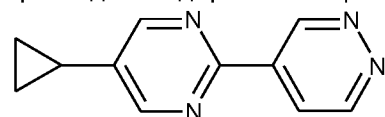
Приклад 21. Одержання 2-піридазин-4-ілпіримідин-5-карбонітрилу



Суміш 5-хлор-2-піридазин-4-ілпіримідину (2 г), ціаніду цинку (0,75 г), цинку (0,068 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (0,98 г) і дициклогексил-[2-(2,4,6-триізопропілфеніл)феніл]фосфану (0,99 г) в N, N-диметилацетаміді (16 мл) нагрівали за 120 °С в атмосфері азоту протягом 12 годин. Після охолодження реакційну суміш розділяли між водою та етилацетатом. Органічний шар висушували над сульфатом натрію, концентрували та хроматографували на діоксиді кремнію з елюванням за допомогою 20-100 % етилацетату в гексанах з одержанням 2-піридазин-4-ілпіримідин-5-карбонітрилу у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 10,19-10,20 (m, 1H) 9,50 (d, 1H) 9,19 (s, 2H) 8,47-8,49 (m, 1H).

Приклад 22. Одержання 5-циклопропіл-2-піридазин-4-ілпіримідину

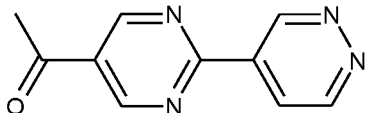


Суміш 5-хлор-2-піридазин-4-ілпіримідину (0,05 г), трициклогексилфосфану (0,007 г), циклопропілборонової кислоти (0,045 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (0,024 г) і

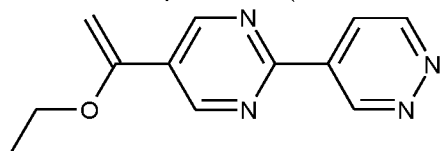
фосфату калію (0,07 г) у діоксані (0,5 мл) нагрівали за 120 °С в атмосфері азоту протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували та хроматографували на діоксиді кремнію з елюванням за допомогою 60 % етилацетату в циклогексані з одержанням 5-циклопропіл-2-піридазин-4-імпіримідину у вигляді жовтої твердої речовини.

5 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 10,00-10,21 (m, 1H) 9,27-9,40 (m, 1H) 8,54-8,67 (m, 2H) 8,35-8,46 (m, 1H) 2,14-2,22 (m, 1H) 1,18-1,24 (m, 2H) 0,87-0,93 (m, 2H).

Приклад 23. Одержання 1-(2-піридазин-4-імпіримідин-5-іл)етанону



Стадія 1. Одержання 5-(1-етоксивініл)-2-піридазин-4-імпіримідину



10 Суміш 5-хлор-2-піридазин-4-імпіримідину (1 г), трибутил(1-етоксивініл)станану (2,062 г), дихлориду біс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,368 г) в N, N-диметилформаміді (10 мл) нагрівали за 70 °С протягом 16 годин. Після охолодження реакційну суміш розділяли між водою та етилацетатом. Органічний шар висушували над сульфатом натрію, концентрували та хроматографували на діоксиді кремнію з елюванням за допомогою 20-100 % етилацетату в гексанах з одержанням 5-(1-етоксивініл)-2-піридазин-4-імпіримідину у вигляді жовтої твердої речовини.

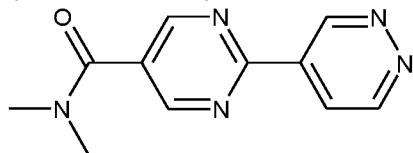
15 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 10,17 (s, 1H) 9,36-9,47 (m, 1H) 9,09 (s, 2H) 8,87 (s, 1H) 4,83-4,88 (m, 1H) 4,46-4,49 (m, 1H) 3,97-4,04 (m, 2H) 1,45-1,51 (m, 3H).

20 Стадія 2. Одержання 1-(2-піридазин-4-імпіримідин-5-іл)етанону

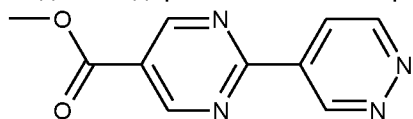
Розчин 5-(1-етоксивініл)-2-піридазин-4-імпіримідину (0,4 г), ацетону (4 мл) і 2 М водної хлористоводневої кислоти (0,88 мл) нагрівали за 65 °С протягом 18 годин. Після охолодження реакційну суміш розділяли між водою та етилацетатом. Органічний шар промивали додатково кількістю води та сольового розчину. Органічний шар висушували над сульфатом натрію, концентрували та хроматографували на діоксиді кремнію з елюванням за допомогою 20-100 % етилацетату в гексанах з одержанням 1-(2-піридазин-4-імпіримідин-5-іл)етанону.

25 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 10,15 (s, 1H) 9,41 (d, 1H) 8,88 (s, 2H) 8,42-8,44 (m, 1H) 2,10 (s, 3H).

Приклад 24. Одержання N, N-диметил-2-піридазин-4-імпіримідин-5-карбоксаміду



30 Стадія 1. Одержання метил-2-піридазин-4-імпіримідин-5-карбоксилату



35 До розчину 2-піридазин-4-імпіримідин-5-карбонітрилу (0,52 г) у метанолі (5,2 мл) додавали розчин гідроксиду калію (0,023 г) у воді (5,2 мл) за 0 °С. Після перемішування за 0 °С протягом 90 хвилин реакційну суміш підкислювали за допомогою оцтової кислоти до рН 3. Реакційну суміш концентрували та розділяли між водою та етилацетатом. Водний шар екстрагували додатково кількістю етилацетату (2 × 200 мл). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію та концентрували з одержанням метил-2-піридазин-4-імпіримідин-5-карбоксилату у вигляді коричневої твердої речовини.

40 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 10,22 (s, 1H) 9,41-9,46 (m, 3H) 8,50 (dd, 1H) 4,05 (s, 3H).

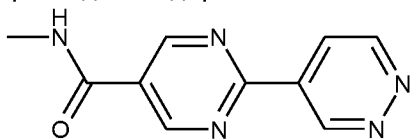
Стадія 2. Одержання N, N-диметил-2-піридазин-4-імпіримідин-5-карбоксаміду

Суміш метил-2-піридазин-4-імпіримідин-5-карбоксилату (0,02 г) та N-метилметанаміну (2 мл) у герметизованій посудині нагрівали за 85 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували з одержанням N, N-диметил-2-піридазин-4-імпіримідин-5-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини.

45 ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 9,82-9,88 (m, 1H) 9,28-9,32 (m, 1H) 8,98 (s, 2H) 8,42-8,44 (m, 1H) 2,98-

3,02 (m, 6H).

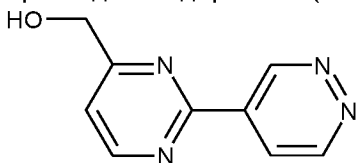
Приклад 25. Одержання N-метил-2-піридазин-4-імпіримідин-5-карбоксаміду



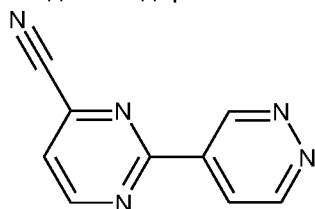
Суміш метил-2-піридазин-4-імпіримідин-5-карбоксилату (0,02 г) і метиламіну в метанолі (2 М розчин, 0,2 мл) у герметизованій посудині нагрівали за 100 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували з одержанням N-метил-2-піридазин-4-імпіримідин-5-карбоксаміду у вигляді коричневої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 10,05-10,20 (m, 1H) 9,40-9,45 (m, 1H) 9,27-9,39 (m, 2H) 8,66 (dd, 1H) 2,99 (s, 3H).

Приклад 26. Одержання (2-піридазин-4-імпіримідин-4-іл)метанолу



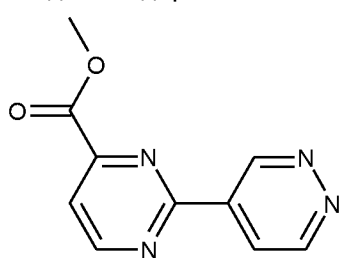
Стадія 1. Одержання 2-піридазин-4-імпіримідин-4-карбонітрилу



Розчин 2-хлорпіримідин-4-карбонітрилу (4,89 г) у тетрагідрофурані (50 мл) дегазували азотом протягом 30 хвилин. До одержаного додавали трибутил(піридазин-4-іл)станан (12,9 г) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (4,06 г) і реакційну суміш нагрівали за 110 °С протягом 12 годин. Після охолодження реакційну суміш розділяли між водою та етилацетатом та екстрагували додатковою кількістю етилацетату (2 × 200 мл). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію, концентрували та хроматографували на діоксиді кремнію з елюванням за допомогою 20-100 % етилацетату в гексанах з одержанням 2-піридазин-4-імпіримідин-4-карбонітрилу у вигляді коричневої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 10,17 (dd, 1H) 9,46 (dd, 1H) 9,09-9,20 (m, 1H) 8,36-8,53 (m, 1H) 7,72 (d, 1H).

Стадія 2. Одержання метил-2-піридазин-4-імпіримідин-4-карбоксилату



До розчину 2-піридазин-4-імпіримідин-4-карбонітрилу (2,7 г) у метанолі (27 мл) додавали розчин гідроксиду калію (0,55 г) у воді (27 мл) за 0 °С. Після перемішування за 0 °С протягом 90 хвилин реакційну суміш підкислювали за допомогою оцтової кислоти до рН 3. Реакційну суміш концентрували та розділяли між водою та етилацетатом. Водний шар екстрагували додатковою кількістю етилацетату (2 × 200 мл). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію та концентрували з одержанням метил-2-піридазин-4-імпіримідин-4-карбоксилату у вигляді коричневої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 10,24 (s, 1H) 9,44 (dd, 1H) 9,17 (d, 1H) 8,53 (dd, 1H) 8,06 (d, 1H) 4,11 (s, 3H).

Стадія 3. Одержання (2-піридазин-4-імпіримідин-4-іл)метанолу

До розчину метил-2-піридазин-4-імпіримідин-4-карбоксилату (0,05 г) у метанолі (0,5 мл) в атмосфері азоту повільно додавали боргідрид натрію (0,018 г) із підтриманням температури реакції на рівні нижче від 20 °С. Суміш перемішували протягом 16 годин за кімнатної

температури. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл). Водний шар додатково екстрагували за допомогою 10 % ізопропанолу в хлороформі (100 мл). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію, концентрували та хроматографували на діоксиді кремнію з елюванням за допомогою 20-100 % етилацетату в гексанах з одержанням

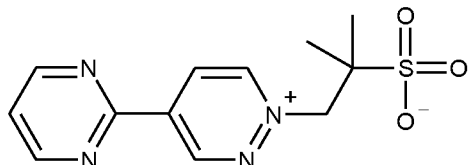
5

(2-піридазин-4-ілпіримідин-4-іл)метанолу у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) 10,00 (s, 1H) 9,45 (d, 1H) 9,02 (d, 1H) 8,40-8,44 (m, 1H) 7,68 (d, 1H) 4,70 (d, 2H).

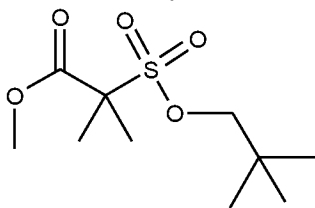
Приклад 27. Одержання 2-метил-1-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропан-2-сульфонату

A114



10

Стадія 1. Одержання метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфоніл)-2-метилпропаноату



15

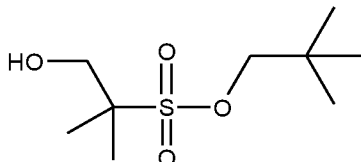
В атмосфері азоту до гідриду натрію (60 % у мінеральному маслі, 0,392 г), охолодженого на льодяній бані, додавали тетрагідрофуран (22,3 мл) із подальшим додаванням розчину метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфоніл)ацетату (1 г) у тетрагідрофурани (8,92 мл). Реакційну суміш перемішували за даної температури протягом 5 хвилин і потім додавали йодметан (0,694 мл). Льодяну баню видаляли та реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували етилацетатом (x3). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію та концентрували з одержанням метил-2-(2,2-

20

диметилпропоксисульфоніл)-2-метилпропаноату у вигляді жовтої рідини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 3,95 (s, 2H) 3,82 (s, 3H) 1,71 (s, 6H) 0,98 (s, 9H).

Стадія 2. Одержання 2,2-диметилпропіл-1-гідрокси-2-метилпропан-2-сульфонату



25

Гідрид діізобутилалюмінію (1 М у дихлорметані, 6,62 мл) по краплях додавали до охолодженого (льодяна баня) розчину метил-2-(2,2-диметилпропоксисульфоніл)-2-метилпропаноату (0,668 г) у дихлорметані (79,4 мл) в атмосфері азоту з підтриманням температури на рівні нижче від 5 °C під час додавання. Реакційну суміш перемішували за 0 °C протягом 1 години. Пропан-2-ол (7,94 мл) додавали до реакційної суміші та перемішування продовжували за 0 °C протягом додаткової години, потім забезпечували її нагрівання до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали за допомогою 2 М водного розчину хлористоводневої кислоти. Органічну фазу висушували над сульфатом натрію, концентрували та хроматографували на діоксиді кремнію з елюванням за допомогою 0-100 % етилацетату в гексанах з одержанням 2,2-диметилпропіл-1-гідрокси-2-метилпропан-2-

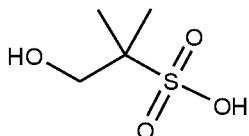
30

сульфонату у вигляді прозорої безбарвної рідини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 3,94 (s, 2H) 3,80 (d, 2H) 2,53 (t, 1H) 1,46 (s, 6H) 1,00 (s, 9H).

35

Стадія 3. Одержання 1-гідрокси-2-метилпропан-2-сульфонової кислоти



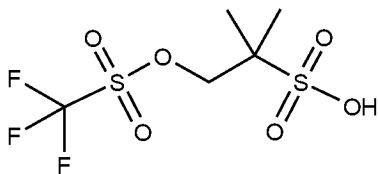
40

Суміш 2,2-диметилпропіл-1-гідрокси-2-метилпропан-2-сульфонату (0,393 г) і 6 М водного розчину хлористоводневої кислоти (14,0 мл) нагрівали до 95 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували та концентрували. Залишок поглинали в ацетонітрилі, висушували над

сульфатом магнію та концентрували з одержанням 1-гідрокси-2-метилпропан-2-сульфонової кислоти у вигляді безбарвної смоли.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 3,93-3,86 (m, 2H) 1,15-1,08 (m, 6H).

Стадія 4. Одержання 2-метил-1-(трифторметилсульфонілокси)пропан-2-сульфонату



5

Суміш 2,6-диметилпіридину (0,278 г) та 1-гідрокси-2-метилпропан-2-сульфонової кислоти (0,200 г) у дихлорметані (2,33 мл) охолоджували до 0°C на льодяній бані. По краплях додавали трифторметилсульфонілтрифторметансульфонат (0,403 г) і реакційну суміш перемішували в холодному стані протягом 15 хвилин, потім забезпечували її нагрівання до кімнатної температури. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували дихлорметаном (x3). Об'єднані органічні екстракти висушували над сульфатом магнію та концентрували з одержанням 2-метил-1-(трифторметилсульфонілокси)пропан-2-сульфонату у вигляді коричневої смоли.

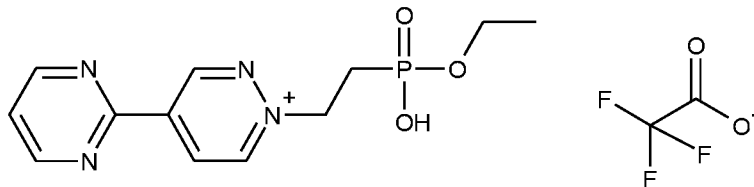
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 4,09 (s, 2H) 1,77 (s, 6H).

Стадія 5. Одержання 2-метил-1-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропан-2-сульфонату A114

Суміш 2-піридазин-4-ілпіримідину (0,040 г), 2-метил-1-(трифторметилсульфонілокси)пропан-2-сульфонату (0,072 г) та 1,4-діоксану (2,0 мл) нагрівали до 90°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували, концентрували та очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою з одержанням 2-метил-1-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропан-2-сульфонату A114 у вигляді білої твердої речовини.

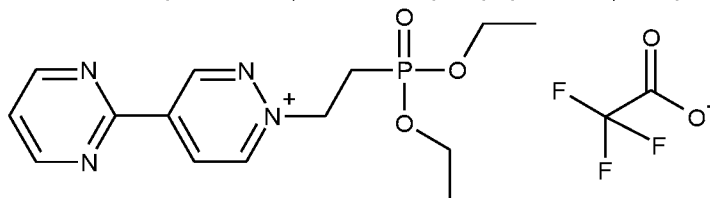
^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 10,17-10,12 (m, 1H) 9,75-9,71 (m, 1H) 9,15 (dd, 1H) 8,97 (d, 2H) 7,61 (t, 1H) 5,04 (s, 2H) 1,37 (s, 6H).

Приклад 28. Одержання етокси-[2-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етил]фосфілату A113



25

Стадія 1. Одержання 1-(2-діетоксифосфорилетил)-4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ію A124



30

До суміші 2-піридазин-4-ілпіримідину (0,5 г) в ацетонітрилі (10 мл) додавали 1-бром-2-діетоксифосфорилетан (0,929 г). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували та залишок промивали етилацетатом та ацетоном. Залишок очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (трифтороцтова кислота була наявна в елюенті) з одержанням 1-(2-діетоксифосфорилетил)-4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ію A124.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 10,26 (d, 1H) 9,89 (d, 1H) 9,27 (dd, 1H) 9,00-9,06 (m, 2H) 7,69 (t, 1H) 5,11-5,23 (m, 2H) 4,03-4,15 (m, 4H) 2,84 (dt, 2H) 1,21 (t, 6H).

35

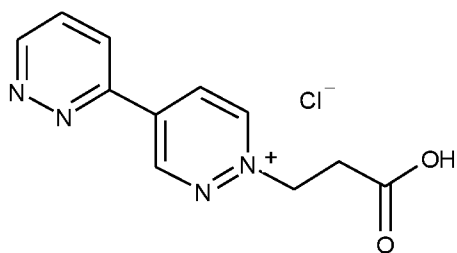
Стадія 2. Одержання етокси-[2-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етил]фосфілату A113

Суміш 1-(2-діетоксифосфорилетил)-4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ію (0,2 г) у 2 М водному розчині хлористоводневої кислоти (4 мл) нагрівали за 60°C протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували та очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (трифтороцтова кислота була наявна в елюенті) з одержанням етокси-[2-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етил]фосфілату A113.

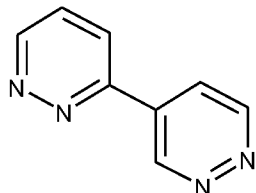
40

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 10,22 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,23 (dd, 1H) 9,04 (d, 2H) 7,69 (t, 1H) 5,06 (dt, 2H) 3,85 (quin, 2H) 2,44-2,53 (m, 2H) 1,13 (t, 3H).

Приклад 29. Одержання 3-(4-піридазин-3-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти хлориду A138



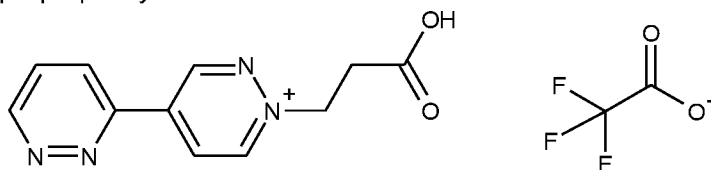
Стадія 1. Одержання 3-піридазин-4-ілпіридазину



У посудину для мікрохвильової обробки в атмосфері азоту завантажували трибутил(піридазин-4-іл)станан (0,697 г), 3-бромпіридазин (0,25 г), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,185 г) та 1,4-діоксан (7,86 мл) і нагрівали за 140 °С у мікрохвильовій печі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували та очищували на діоксиді кремнію із застосуванням градієнта від 0 % до 50 % ацетонітрилу в дихлорметані з одержанням 3-піридазин-4-ілпіридазину у вигляді оранжевої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 9,94-9,89 (m, 1H) 9,42 (dd, 1H) 9,35 (dd, 1H) 8,24 (dd, 1H) 8,09 (dd, 1H) 7,79-7,72 (m, 1H).

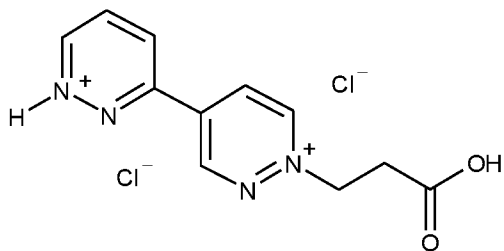
Стадія 2. Одержання 3-(4-піридазин-3-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти 2,2,2-трифторацетату A182



Суміш 3-піридазин-4-ілпіридазину (0,25 г), води (15 мл) і 3-бромпропанової кислоти (0,363 г) нагрівали за 100 °С протягом 25 годин. Суміш концентрували та очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (трифтороцтова кислота наявна в елюенті) з одержанням 3-(4-піридазин-3-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти 2,2,2-трифторацетату A182.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,11 (d, 1H) 9,88 (d, 1H) 9,32 (dd, 1H) 9,10 (dd, 1H) 8,50 (dd, 1H) 7,99 (dd, 1H) 5,13 (t, 2H) 3,26 (t, 2H) (один протон CO₂H відсутній).

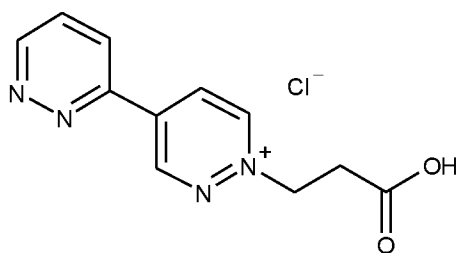
Стадія 3. Одержання 3-(4-піридазин-1-ій-3-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти дихлориду A234



Суміш 3-(4-піридазин-3-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти 2,2,2-трифторацетату (6,56 г) і 2 М водного розчину хлористоводневої кислоти (114 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Суміш концентрували та залишок поглинали в невеликій кількості води та піддавали сублімаційному висушуванню. Одержану склоподібну жовту тверду речовину перемішували в ацетоні (105 мл) протягом ночі. Твердий матеріал збирали шляхом фільтрації, промивали додатково кількістю ацетону та висушували під вакуумом з одержанням 3-(4-піридазин-1-ій-3-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти дихлориду A234 у вигляді бежевої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,11 (d, 1H) 9,88 (d, 1H) 9,36 (br d, 1H) 9,10 (dd, 1H) 8,48-8,56 (m, 1H) 7,92-8,07 (m, 1H) 4,98-5,20 (m, 2H) 3,18-3,32 (m, 2H) (один протон CO₂H відсутній)

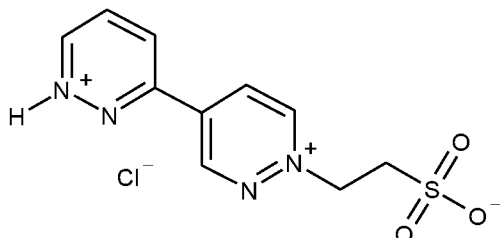
Стадія 4. Одержання 3-(4-піридазин-3-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти хлориду A138



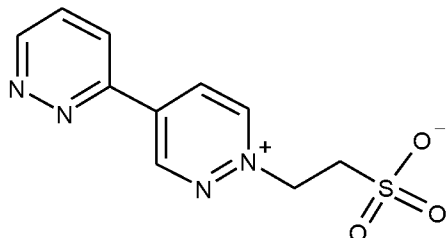
Суміш 3-(4-піридазин-1-ій-3-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти дихлориду (0,541 г) і 2-пропанолу (10 мл) нагрівали за 90 °С. По краплях додавали воду до одержання прозорого розчину, для цього знадобилось ~0,8 мл. До одержаного додавали додаткову кількість гарячого 2-пропанолу (10 мл) і забезпечували охолодження розчину. Осад відфільтровували та промивали холодним 2-пропанолом та ацетоном і висушували під вакуумом з одержанням 3-(4-піридазин-3-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти хлориду A138 у вигляді бежевої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,11 (d, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,32 (dd, 1H) 9,12-9,08 (m, 1H) 8,50 (dd, 1H) 7,99 (dd, 1H) 5,12 (t, 2H) 3,24 (t, 2H) (один протон CO₂H відсутній)

ПРИКЛАД 30. Одержання 2-(4-піридазин-1-ій-3-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етансульфонату хлориду A213



Стадія 1. Одержання 2-(4-піридазин-3-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етансульфонату A5



Суміш 3-піридазин-4-ілпіридазину (0,41 г), натрієвої солі 2-брометансульфонової кислоти (0,656 г) і води (7,78 мл) нагрівали за 100 °С протягом 17 годин. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували через шприцевий фільтр та очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (трифтороцтова кислота наявна в елюенті) з одержанням 2-(4-піридазин-3-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етансульфонату у вигляді жовтої твердої речовини.

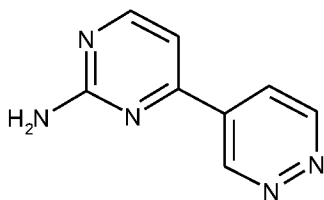
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,15 (d, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,33 (dd, 1H) 9,12 (dd, 1H) 8,52 (dd, 1H) 7,99 (dd, 1H) 5,32-5,19 (m, 2H) 3,73-3,65 (m, 2H)

Стадія 2. Одержання 2-(4-піридазин-1-ій-3-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етансульфонату хлориду A213

Розчин 2-(4-піридазин-3-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етансульфонату (0,2 г) і 2 М водної хлористоводневої кислоти (5 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Суміш концентрували та залишок поглинали в невеликій кількості води та піддавали сублімаційному висушуванню з одержанням 2-(4-піридазин-1-ій-3-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етансульфонату хлориду у вигляді кремової склоподібної твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,13 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,35 (dd, 1H) 9,11 (dd, 1H) 8,57 (dd, 1H) 8,05 (dd, 1H) 5,27-5,21 (m, 2H) 3,71-3,64 (m, 2H) (один протон NH відсутній)

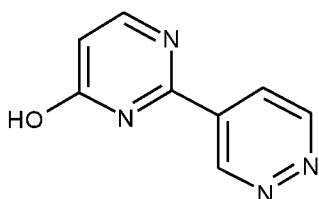
Приклад 31. Одержання 4-піридазин-4-ілпіримідин-2-аміну



У посудину для мікрохвильової обробки в атмосфері азоту завантажували трибутил(піридазин-4-іл)станан (3,42 г), 4-піридазин-4-ілпіримідин-2-амін (0,727 г), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,892 г), N, N-діізопропілетиламін (1,35 мл) та 1,4-діоксан (38,6 мл) і нагрівали до 140 °С у мікрохвильовій печі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували та очищували на діоксиді кремнію із застосуванням градієнта від 0 % до 70 % ацетонітрилу в дихлорметані з одержанням 4-піридазин-4-ілпіримідин-2-аміну у вигляді бежевої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) 9,82 (dd, 1H) 9,41 (dd, 1H) 8,47 (d, 1H) 8,22 (dd, 1H) 7,38 (d, 1H) 6,98 (br s, 2H)

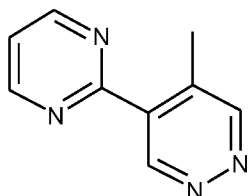
Приклад 32. Одержання 2-піридазин-4-ілпіримідин-4-олу



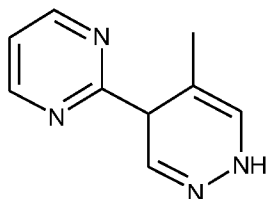
До суміші 2-піридазин-4-ілпіримідин-4-аміну (0,1 г) та оцтової кислоти (1 мл) по краплях за кімнатної температури додавали розчин нітриту натрію (0,12 г) у воді (1 мл). Суміш нагрівали до 90 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували та одержану тверду речовину промивали водою та трет-бутилметилмовим етером з одержанням 2-піридазин-4-ілпіримідин-4-олу.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) 12,39-13,52 (m, 1H) 9,82-9,86 (m, 1H) 9,46 (d, 1H) 8,37 (d, 1H) 8,30 (d, 1H) 6,64 (d, 1H)

Приклад 33. Одержання 4-метил-5-піримідин-2-ілпіридазину



Стадія 1. Одержання 2-(5-метил-1,4-дигідропіридазин-4-іл)піримідину



В атмосфері азоту розчин 2-піридазин-4-ілпіримідину (2 г) у тетрагідрофурані (20 мл) охолоджували до 0 °С і до одержаного додавали хлорид метилмагнію (3 М у тетрагідрофурані, 8,4 мл). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували її протягом 16 годин. Реакційну суміш розділяли між водним розчином хлориду амонію та етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином (2x), висушували над безводним сульфатом натрію та концентрували з одержанням неочищеного 2-(5-метил-1,4-дигідропіридазин-4-іл)піримідину, який застосовували без додаткового очищення.

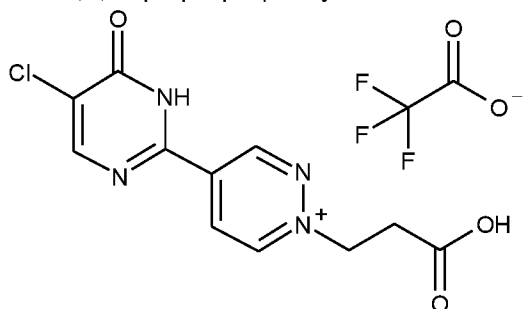
Стадія 2. Одержання 4-метил-5-піримідин-2-ілпіридазину

В атмосфері азоту до розчину 2-(5-метил-1,2-дигідропіридазин-4-іл)піримідину (1 г) у дихлорметані (20 мл) додавали 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон (2,61 г) і суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували та очищували на діоксиді кремнію із застосуванням 20 % метанолу в дихлорметані як елюенту. Одержану тверду речовину розтирали в порошок з етилацетатом з одержанням 4-метил-5-

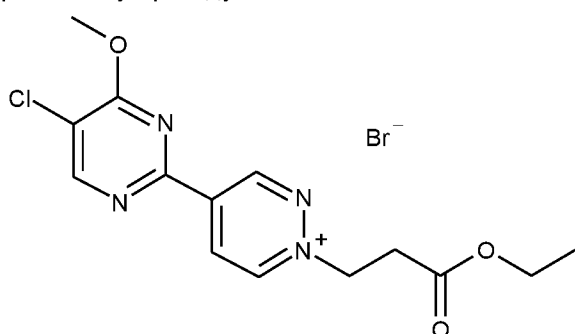
піримідин-2-ілпіридазину.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) 9,54 (m, 1H) 9,28-9,31 (m, 1H) 9,02-9,07 (m, 2H) 7,60-7,68 (m, 1H) 2,62 (s, 3H)

5 Приклад 34. Одержання 3-[4-(5-хлор-6-оксо-1H-піримідин-2-іл)піридазин-1-ій-1-іл]пропанової кислоти 2,2,2-трифторацетату A161



Стадія 1. Одержання етил-3-[4-(5-хлор-4-метоксипіримідин-2-іл)піридазин-1-ій-1-іл]пропаноату броміду



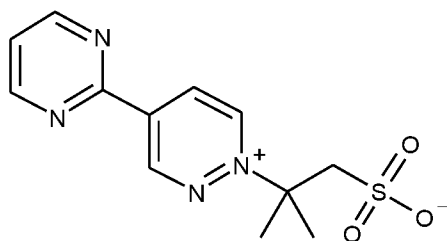
10 До суміші 5-хлор-4-метокси-2-піридазин-4-ілпіримідину (0,4 г) в ацетонітрилі (4 мл) в атмосфері азоту додавали етил-3-бромпропаноат (0,346 мл). Суміш нагрівали за 60 °С протягом 48 годин і концентрували з одержанням неочищеного етил-3-[4-(5-хлор-4-метоксипіримідин-2-іл)піридазин-1-ій-1-іл]пропаноату броміду, який застосовували без додаткового очищення.

15 Стадія 2. Одержання 3-[4-(5-хлор-6-оксо-1H-піримідин-2-іл)піридазин-1-ій-1-іл]пропанової кислоти 2,2,2-трифторацетату A161

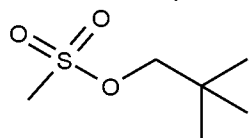
Суміш етил-3-[4-(5-хлор-4-метоксипіримідин-2-іл)піридазин-1-ій-1-іл]пропаноату (0,88 г) і 2 М водного розчину хлористоводневої кислоти (8,8 мл) перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Суміш концентрували та очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (трифтороцтова кислота наявна в елюенті) з одержанням 3-[4-(5-хлор-6-оксо-1H-піримідин-2-іл)піридазин-1-ій-1-іл]пропанової кислоти 2,2,2-трифторацетату.

20 ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 9,95 (s, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,00 (dd, 1H) 8,44 (s, 1H) 5,09 (t, 2H) 3,22 (t, 2H) (один протон NH та один протон CO_2H відсутні)

25 Приклад 35. Одержання 2-метил-2-(4-піримідин-2-іл)пропан-1-сульфонату A184



Стадія 1. Одержання 2,2-диметилпропілметансульфонату

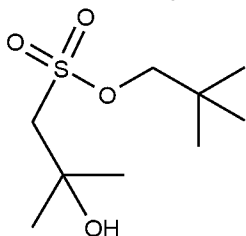


Розчин триетиламіну (8,1 мл) і 2,2-диметилпропан-1-олу (2,3 г) у дихлорметані (40 мл)

охолоджували до 0 °С на бані з льодом/ацетоном. До одержаного по краплях додавали метансульфонілхлорид (2,2 мл). Реакційну суміш перемішували в холодному стані протягом 2 годин і промивали водним розчином хлориду амонію. Органічний шар концентрували та залишок розчиняли в етері. Розчин етеру пропускали через шар діоксиду кремнію з елюванням за допомогою додаткової кількості етеру. Концентрування фільтрату на основі етеру забезпечувало одержання 2,2-диметилпропілметансульфонату у вигляді світло-жовтої рідини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 3,90-3,85 (m, 2H) 3,01 (s, 3H) 1,00 (s, 9H)

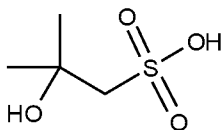
Стадія 2. Одержання 2,2-диметилпропіл-2-гідрокси-2-метилпропан-1-сульфонату



Розчин 2,2-диметилпропілметансульфонату (1,75 г) у тетрагідрофурані (22,1 мл) охолоджували до -78 °С в атмосфері азоту. До одержаного по краплях додавали н-бутиллітій (2,5 моль/л у гексані, 5,1 мл). Реакційну суміш поступово нагрівали до -30 °С протягом 2 годин і додавали ацетон (7,73 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом додаткових 1,5 години. Реакційну суміш гасили 2 М водним розчином хлористоводневої кислоти та екстрагували етилацетатом (x3). Об'єднані органічні екстракти висушували сульфатом магнію, концентрували та очищували на діоксиді кремнію із застосуванням градієнта від 0 до 100 % етилацетату в ізогексані з одержанням 2,2-диметилпропіл-2-гідрокси-2-метилпропан-1-сульфонату у вигляді безбарвної рідини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 3,90 (s, 2H) 3,32 (s, 2H) 2,79 (br s, 1H) 1,44 (s, 6H) 0,99 (s, 9H)

Стадія 3. Одержання 2-гідрокси-2-метилпропан-1-сульфонової кислоти



Суміш 2,2-диметилпропіл-2-гідрокси-2-метилпропан-1-сульфонату (1,84 г) і 6 М водного розчину хлористоводневої кислоти (32,8 мл) нагрівали за 95 °С протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та піддавали сублімаційному висушуванню протягом ночі з одержанням 2-гідрокси-2-метилпропан-1-сульфонової кислоти у вигляді брудно-білої твердої речовини.

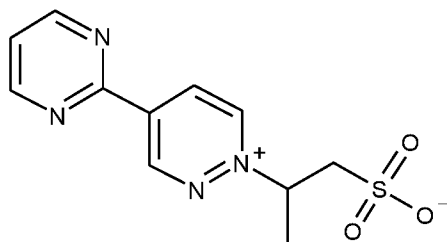
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 2,99 (s, 2H) 1,24 (s, 6H) (один протон OH та один протон SO₃H відсутні)

Стадія 4. Одержання 2-метил-2-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропан-1-сульфонату A184

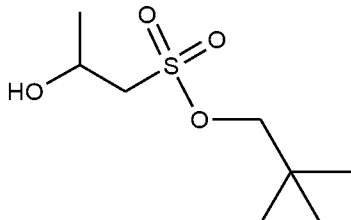
Суміш 2-піридазин-4-ілпіримідину (0,507 г) у сухому ацетонітрилі (32,1 мл) охолоджували на льодяній бані. До одержаного додавали 1,1,1-трифтор-N-(трифторметилсульфоніл)метансульфонамід (0,663 мл) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 15 хвилин. До одержаного додавали трифенілфосфін (1,68 г) і розчин 2-гідрокси-2-метилпропан-1-сульфонової кислоти (0,741 г) у сухому ацетонітрилі (0,5 мл) із подальшим додаванням по краплях діізопропілазодикарбоксилату (1,26 мл, 1,30 г). Реакційну суміш потім нагрівали за 80 °С протягом 144 годин. Реакційну суміш розділяли між водою та дихлорметаном і водний шар очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (трифтороцтова кислота наявна в елюенті) з одержанням 2-метил-2-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропан-1-сульфонату у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 10,41-10,35 (m, 1H) 10,05-9,99 (m, 1H) 9,31 (dd, 1H) 9,12 (d, 2H) 7,67 (t, 1H) 3,67 (s, 2H) 2,10 (s, 6H)

Приклад 36. Одержання 2-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропан-1-сульфонату A181



Стадія 1. Одержання 2,2-диметилпропіл-2-гідроксипропан-1-сульфонату

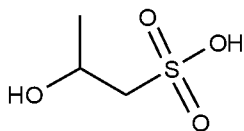


Розчин 2,2-диметилпропілметансульфонату (2 г) у тетрагідрофурані (25 мл) охолоджували до -78°C в атмосфері азоту та по краплях додавали н-бутиллітій (2,5 моль/л у гексані, 5,8 мл). Реакційну суміш поступово нагрівали до -30°C протягом 1 години та додавали ацетальдегід (6,8 мл).

Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом додаткових 2,5 години. Реакційну суміш гасили 2 М водним розчином хлористоводневої кислоти та екстрагували етилацетатом (x3). Об'єднані органічні екстракти висушували за допомогою сульфату магнію, концентрували та очищували на діоксиді кремнію із застосуванням градієнта від 0 до 100 % етилацетату в ізогексані з одержанням 2,2-диметилпропіл-2-гідроксипропан-1-сульфонату у вигляді жовтої рідини.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 4,47-4,34 (m, 1H) 3,96-3,87 (m, 2H) 3,25-3,17 (m, 2H) 3,01 (br s, 1H) 1,34 (d, 3H) 1,00 (s, 9H)

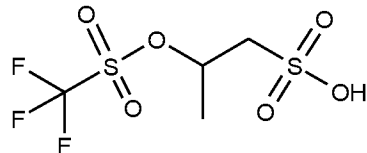
Стадія 2. Одержання 2-гідроксипропан-1-сульфонової кислоти



Суміш 2,2-диметилпропіл-2-гідроксипропан-1-сульфонату (1,35 г) і 6 М водного розчину хлористоводневої кислоти (32,8 мл) нагрівали за 95°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та піддавали сублімаційному висушуванню протягом ночі з одержанням 2-гідроксипропан-1-сульфонової кислоти у вигляді коричневої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 4,17-4,06 (m, 1H) 2,99-2,85 (m, 2H) 1,16 (d, 3H) (один протон OH та один протон SO_3H відсутні)

Стадія 3. Одержання 2-(трифторметилсульфонілокси)пропан-1-сульфонової кислоти



До суміші 2-гідроксипропан-1-сульфонової кислоти (0,2 г) у дихлорметані (2,57 мл) додавали 2,6-диметилпіридин (0,33 мл) та одержану суміш охолоджували до 0°C . До одержаного по краплях додавали трифторметилсульфонілтрифторметансульфонат (0,264 мл) і перемішування продовжували за даної температури протягом 15 хвилин. Охолодження припиняли та реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом додаткової години. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували дихлорметаном (x3). Об'єднані органічні екстракти висушували за допомогою сульфату магнію та концентрували з одержанням 2-(трифторметилсульфонілокси)пропан-1-сульфонової кислоти у вигляді коричневої смоли, чистота $\sim 50\%$. Продукт застосовували безпосередньо в подальших реакціях без додаткового очищення.

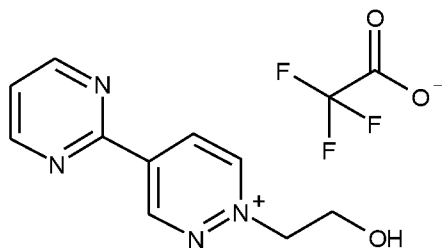
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) виключно піки продукту 5,57-5,41 (m, 1H) 4,18-3,98 (m, 1H) 3,58-3,35 (m, 1H) 1,76-1,65 (m, 3H) (один протон SO_3H відсутній)

Стадія 4. Одержання 2-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропан-1-сульфонату A181

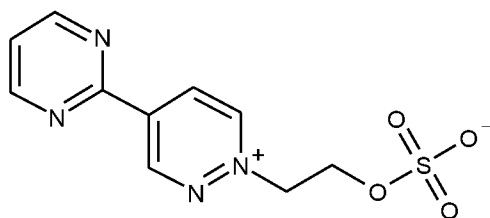
Суміш 2-піридазин-4-ілпіримідину (0,15 г), 2-(трифторметилсульфонілокси)пропан-1-сульфонату (0,55 г) та 1,4-діоксану (7,8 мл) нагрівали за 90 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш розділяли між водою та дихлорметаном і водний шар очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (трифтороцтова кислота наявна в елюенті) з одержанням 2-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропан-1-сульфонату у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 10,43-10,37 (m, 1H) 9,93 (dd, 1H) 9,34 (dd, 1H) 9,11 (d, 2H) 7,68 (t, 1H) 5,66-5,53 (m, 1H) 3,66 (dd, 1H) 3,43 (dd, 1H) 1,83 (d, 3H)

Приклад 37. Одержання 2-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етанолу 2,2,2-трифторацетату A195



Стадія 1. Одержання 2-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етилсульфату A194



Суміш 2-піридазин-4-ілпіримідину (0,2 г), 1,2-дихлоретану (3,8 мл) та 1,3,2-діоксатіолан-2,2-діоксиду (0,198 г) перемішували за кімнатної температури протягом 22 годин. Одержаний осад відфільтровували та промивали дихлорметаном з одержанням суміші регіоізомерів. Дану суміш розтирали в порошок із водою та фільтрували з одержанням 2-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етилсульфату у вигляді блідо-сірої твердої речовини.

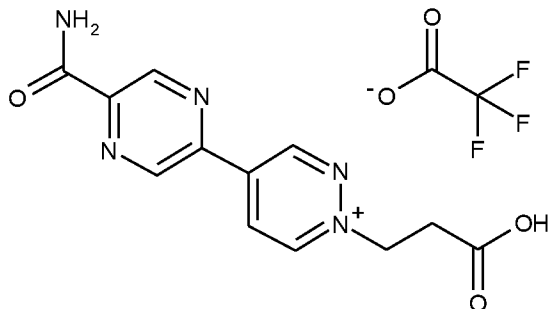
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,28 (d, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,29 (dd, 1H) 9,07 (d, 2H) 7,72 (t, 1H) 5,18-5,28 (m, 2H) 4,62-4,72 (m, 2H)

Стадія 2. Одержання 2-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етанолу 2,2,2-трифторацетату A195

Суміш неочищеного 2-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етилсульфату (0,25 г, суміш регіоізомерів) і 2 М водного розчину хлористоводневої кислоти (5 мл) нагрівали за 80 °С протягом 12 годин. Реакційну суміш концентрували, промивали циклогексаном і трет-бутилметилмовим етером та очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (трифтороцтова кислота наявна в елюенті) з одержанням 2-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етанолу 2,2,2-трифторацетату.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,25 (d, 1H) 9,81 (d, 1H) 9,26 (dd, 1H) 9,05 (d, 2H) 7,70 (t, 1H) 4,94-5,08 (m, 2H) 4,17-4,22 (m, 2H)

Приклад 38. Одержання 3-[4-(5-карбамоїлпіридазин-2-іл)піридазин-1-ій-1-іл]пропанової кислоти 2,2,2-трифторацетату A202

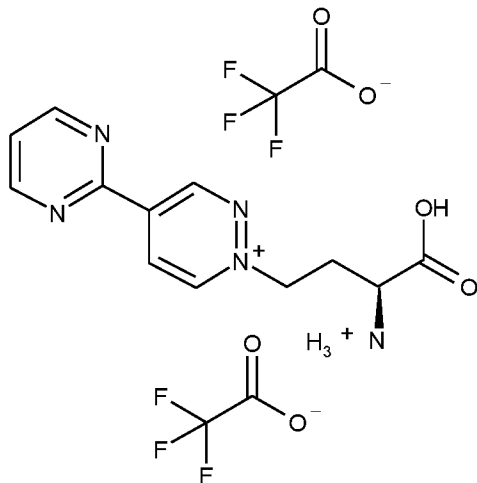


Суміш етил-3-[4-(5-ціанопіридазин-2-іл)піридазин-1-ій-1-іл]пропаноату броміду (0,33 г) і 2 М водного розчину хлористоводневої кислоти (5 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 40 годин. Реакційну суміш концентрували, промивали циклогексаном і трет-

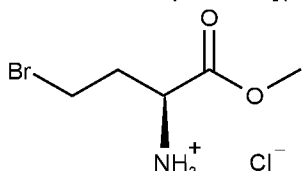
бутилметилмовим етером та очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (трифтороцтова кислота наявна в елюенті) з одержанням 3-[4-(5-карбамоїлпіразин-2-іл)піридазин-1-ій-1-іл]пропанової кислоти 2,2,2-трифторацетату.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,18 (d, 1H) 9,92 (d, 1H) 9,51 (d, 1H) 9,43 (d, 1H) 9,20 (dd, 1H) 5,18 (t, 2H) 3,31 (t, 2H) (два протони NH та один протон CO₂H відсутні)

Приклад 39. Одержання [(1S)-1-карбокси-3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропіл]амонію 2,2,2-трифторацетату A201

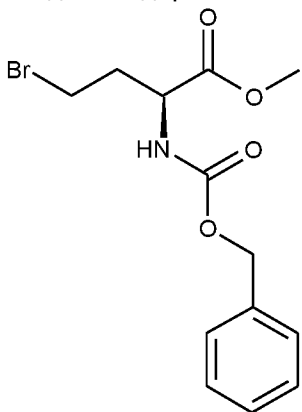


Стадія 1. Одержання [(1S)-3-бром-1-метоксикарбонілпропіл]амонію хлориду



До суміші (2S)-2-аміно-4-бромбутанової кислоти (0,2 г) у сухому метанолі (4 мл) за 0 °С в атмосфері азоту по краплях додавали тіонілхлорид (0,392 г). Реакційну суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури та концентрували з одержанням неочищеного [(1S)-3-бром-1-метоксикарбонілпропіл]амонію хлориду у вигляді оранжевої смоли, яку застосовували без додаткового очищення.

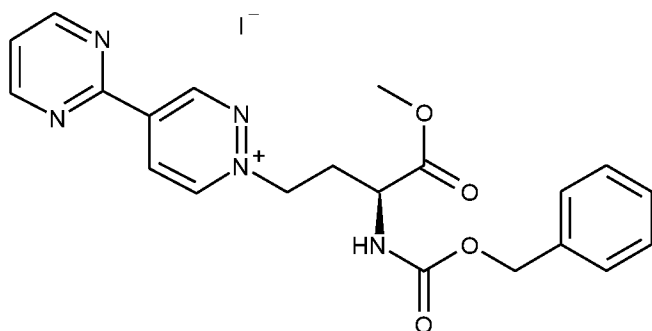
Стадія 2. Одержання метил-(2S)-2-(бензилоксикарбоніламіно)-4-бромбутаноату



Неочищений [(1S)-3-бром-1-метоксикарбонілпропіл]амонію хлорид перемішували в дихлорметані (4 мл) і додавали розчин гідрокарбонату натрію (0,28 г) у воді (4 мл). Суміш охолоджували до 0 °С і додавали бензилкарбонохлоридат (0,225 г). Реакційну масу нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) та екстрагували дихлорметаном (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію, концентрували та очищували на діоксиді кремнію із застосуванням градієнта від 0 до 100 % етилацетату в циклогексані з одержанням метил-(2S)-2-(бензилоксикарбоніламіно)-4-бромбутаноату.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 7,30-7,40 (m, 5H) 5,37-5,43 (m, 1H) 5,13 (s, 2H) 3,78 (s, 3H) 3,42-3,46 (m, 2H) 2,25-2,49 (m, 2H)

Стадія 3. Одержання метил-(2S)-2-(бензилоксикарбоніламіно)-4-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)бутаноату йодиду



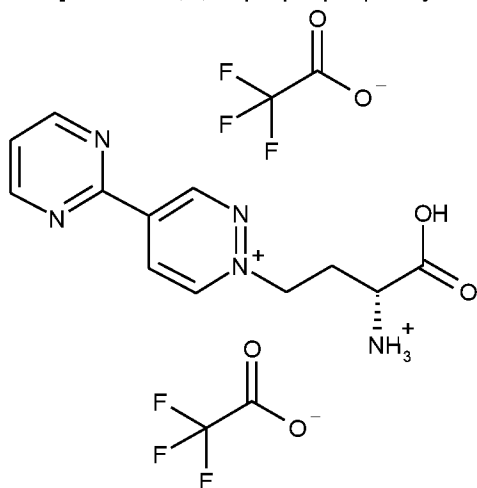
До розчину метил-(2S)-2-(бензилоксикарбоніламіно)-4-бромбутаноату (0,1 г) у сухому ацетоні (2 мл) в атмосфері азоту додавали йодид натрію (0,054 г). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. До одержаного додавали 2-піридазин-4-ілпіримідин (0,048 г) і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували та неочищений метил-(2S)-2-(бензилоксикарбоніламіно)-4-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)бутаноату йодид застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 4. Одержання [(1S)-1-карбокси-3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропіл]амонію 2,2,2-трифторацетату A201

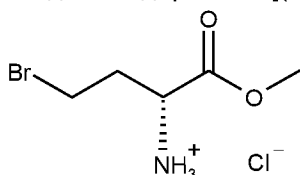
Суміш метил-(2S)-2-(бензилоксикарбоніламіно)-4-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)бутаноату йодиду (0,5 г) і концентрованої хлористоводневої кислоти (4,9 мл) нагрівали за 80 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували, розчиняли у воді та екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Водний шар очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (трифтороцтова кислота наявна в елюенті) з одержанням [(1S)-1-карбокси-3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропіл]амонію 2,2,2-трифторацетату.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,26 (d, 1H) 9,90 (d, 1H) 9,27 (dd, 1H) 9,06 (d, 2H) 7,72 (t, 1H) 5,17 (t, 2H) 4,09 (dd, 1H) 2,76-2,79 (m, 2H) (три протони NH та один протон CO₂H відсутні)

Приклад 40. Одержання [(1R)-1-карбокси-3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропіл]амонію 2,2,2-трифторацетату A207

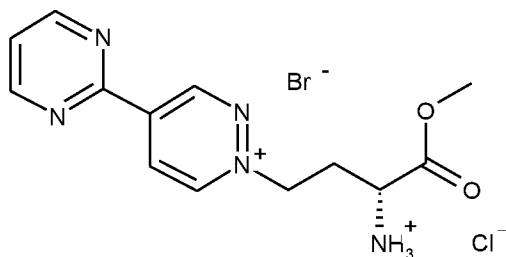


Стадія 1. Одержання [(1R)-3-бром-1-метоксикарбонілпропіл]амонію хлориду



До суміші [(1R)-3-бром-1-карбоксипропіл]амонію броміду (0,1 г) у сухому метанолі (2 мл) за 0 °С в атмосфері азоту по краплях додавали тіонілхлорид (0,083 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури та концентрували з одержанням неочищеного [(1S)-3-бром-1-метоксикарбонілпропіл]амонію хлориду у вигляді жовтої твердої речовини, яку застосовували без додаткового очищення.

Стадія 2. Одержання [(1R)-1-метоксикарбоніл-3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропіл]амонію броміду хлориду



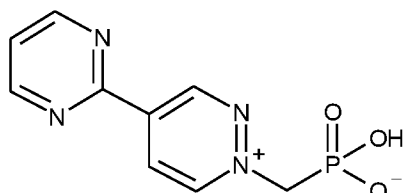
До суміші 2-піридазин-4-ілпіримідину (0,1 г) в ацетонітрилі (3,16 мл) додавали [(1R)-3-бром-1-метоксикарбонілпропіл]амонію хлорид (0,16 г). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Реакційну суміш концентрували з одержанням неочищеного [(1R)-1-метоксикарбоніл-3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропіл]амонію броміду у вигляді темно-коричневої смоли, яку застосовували без додаткового очищення.

Стадія 3. Одержання [(1R)-1-карбокси-3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропіл]амонію 2,2,2-трифторацетату A207

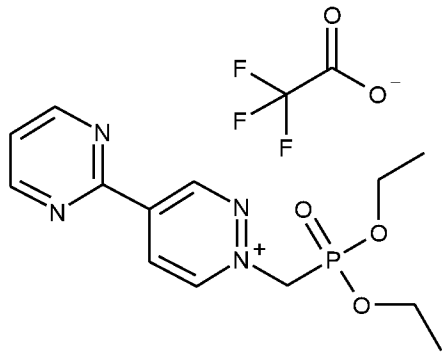
Суміш [(1R)-1-метоксикарбоніл-3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропіл]амонію броміду (0,5 г) і 2 М водного розчину хлористоводневої кислоти (7,29 мл) нагрівали за 80 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували та очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (трифтороцтова кислота наявна в елюенті) з одержанням [(1R)-1-карбокси-3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропіл]амонію 2,2,2-трифторацетату.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,22 (s, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,24 (d, 1H) 8,99-9,04 (m, 2H) 7,66 (t, 1H) 5,16 (t, 2H) 4,17 (dd, 1H) 2,69-2,85 (m, 2H) (три протони NH та один протон CO₂H відсутні)

Приклад 41. Одержання гідрокси-[(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)метил]фосфінату A205



Стадія 1. Одержання 1-(діетоксифосфорилметил)-4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ію 2,2,2-трифторацетату A230



До розчину діетоксифосфорилметанолу (0,2 г) у дихлорметані (3,57 мл) за -78 °С в атмосфері азоту додавали N, N-діізопропілетиламін (0,244 мл) із подальшим додаванням трифторметилсульфонілтрифторметансульфонату (0,24 мл). Реакційну суміш повільно нагрівали до 0 °С протягом 2 годин. До даної суміші додавали розчин 2-піридазин-4-ілпіримідину (0,188 г) у дихлорметані (3,57 мл) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили водою, розбавляли етанолом, концентрували та очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (трифтороцтова кислота наявна в елюенті) з одержанням 1-(діетоксифосфорилметил)-4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ію 2,2,2-трифторацетату у вигляді коричневої смоли.

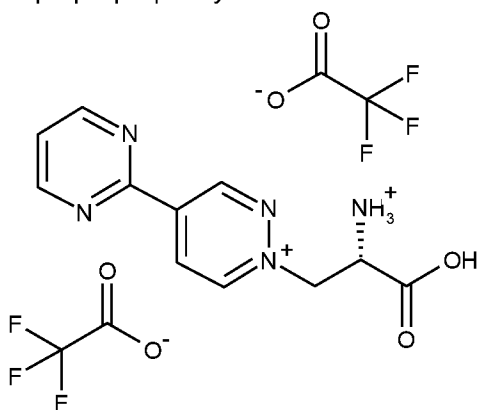
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) 10,39-10,35 (m, 1H) 10,01 (d, 1H) 9,47 (dd, 1H) 9,22 (d, 2H) 7,84 (t, 1H) 5,78 (d, 2H) 4,24-4,13 (m, 4H) 1,27 (t, 6H)

Стадія 2. Одержання гідрокси-[(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)метил]фосфінату A205
До суміші 1-(діетоксифосфорилметил)-4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ію 2,2,2-трифторацетату

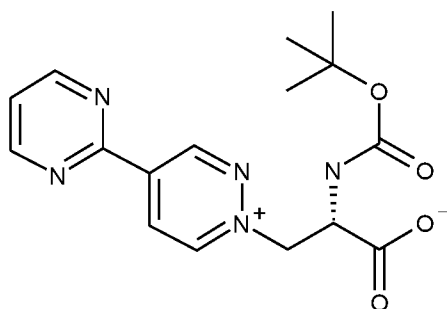
(0,17 г) у сухому ацетонітрилі (7,42 мл) за кімнатної температури в атмосфері азоту додавали бром(триметил)силан (0,049 мл). Після перемішування протягом ночі додавали додаткову кількість бром(триметил)силану (0,049 мл). Після перемішування знову протягом ночі додавали останню порцію бром(триметил)силану (0,049 мл). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш гасили водою та очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (трифтороцтова кислота наявна в елюенті) з одержанням гідрокси-[(4-піримідин-2-іліпіридазин-1-ій-1-іл)метил]фосфіату у вигляді брудно-білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,16-10,13 (m, 1H) 9,72-9,68 (m, 1H) 9,20 (dd, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,11 (d, 2H) (один протон OH відсутній)

Приклад 42. Одержання [(1S)-1-карбокси-2-(4-піримідин-2-іліпіридазин-1-ій-1-іл)етил]амонію 2,2,2-трифторацетату A208



Стадія 1. Одержання (2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-піримідин-2-іліпіридазин-1-ій-1-іл)пропаноату



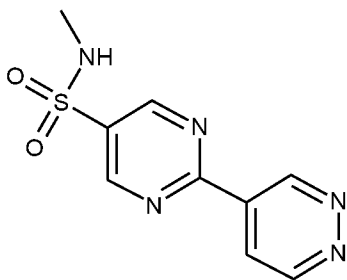
До суміші 2-піридазин-4-іліпіримідину (0,05 г) у сухому ацетонітрилі (1 мл) додавали трет-бутил-N-[(3S)-2-оксооксетан-3-іл]карбамат (0,071 г) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 48 годин. Концентрування реакційної суміші забезпечувало одержання неочищеного (2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-піримідин-2-іліпіридазин-1-ій-1-іл)пропаноату, який застосовували без додаткового очищення.

Стадія 2. Одержання [(1S)-1-карбокси-2-(4-піримідин-2-іліпіридазин-1-ій-1-іл)етил]амонію 2,2,2-трифторацетату A208

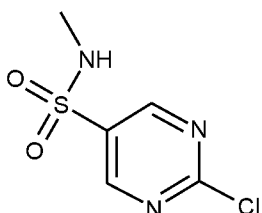
Суміш (2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-піримідин-2-іліпіридазин-1-ій-1-іл)пропаноату (0,4 г) і 2 М водного розчину хлористоводневої кислоти (10 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували та очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (трифтороцтова кислота наявна в елюенті) з одержанням [(1S)-1-карбокси-2-(4-піримідин-2-іліпіридазин-1-ій-1-іл)етил]амонію 2,2,2-трифторацетату.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,26 (s, 1H) 9,94 (d, 1H) 9,31-9,34 (m, 1H) 9,04 (dd, 2H) 7,69 (t, 1H) 5,48 (d, 2H) 4,75 (t, 1H) (три протони NH та один протон CO₂H відсутні)

Приклад 43. Одержання N-метил-2-піридазин-4-іліпіримідин-5-сульфонаміду



Стадія 1. Одержання 2-хлор-N-метилпіримідин-5-сульфонаміду



Охолоджували розчин 2-хлорпіримідин-5-сульфонілхлориду (0,05 г) у тетрагідрофурані (1 мл) за -78°C в атмосфері азоту та додавали метанамін (2 М у тетрагідрофурані, 0,117 мл) із подальшим додаванням N, N-діізопропілетиламіну (0,065 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин і гасили льодяною водою (20 мл) та екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари концентрували з одержанням неочищеного 2-хлор-N-метилпіримідин-5-сульфонаміду.

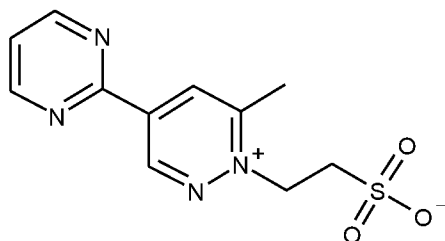
^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) 9,10 (s, 2H) 7,96-8,00 (m, 1H) 2,54 (d, 3H)

Стадія 2. Одержання N-метил-2-піридазин-4-ілпіримідин-5-сульфонаміду

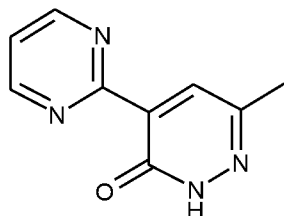
У посудину для мікрохвильової обробки в атмосфері азоту завантажували трибутил(піридазин-4-іл)станан (0,64 г), 2-хлор-N-метилпіримідин-5-сульфонамід (0,3 г), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,167 г) та 1,4-діоксан (4,5 мл) і нагрівали за 130°C у мікрохвильовій печі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували та розтирали в порошок із трет-бутилметиловим етером з одержанням N-метил-2-піридазин-4-ілпіримідин-5-сульфонаміду у вигляді чорної твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) 10,03-10,04 (m, 1H) 9,53-9,54 (m, 1H) 9,35 (s, 2H) 8,49-8,51 (m, 1H) 8,04-8,05 (m, 1H) 2,58 (d, 3H)

Приклад 44. Одержання 2-(6-метил-4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етансульфонату A212



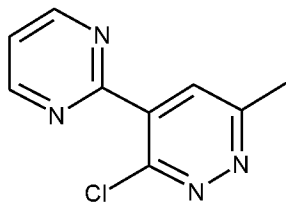
Стадія 1. Одержання 3-метил-5-піримідин-2-іл-1H-піридазин-6-ону



До суміші 5-бром-3-метил-1H-піридазин-6-ону (0,1 г) у дегазованому 1,4-діоксані (2 мл) в атмосфері азоту додавали трибутил(піримідин-2-іл)станан (0,234 г), дихлорпаладій трифенілфосфан (0,038 г) і йодид міді (0,02 г) і суміш нагрівали за 130°C протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли 1,4-діоксаном, фільтрували із застосуванням шприцевого фільтра з видаленням нерозчинного матеріалу та очищували на діоксиді кремнію із застосуванням градієнта від 0 до 10 % метанолу в дихлорметані з одержанням 3-метил-5-піримідин-2-іл-1H-піридазин-6-ону у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) 12,90-13,20 (br s, 1H) 8,92-8,93 (m, 2H) 7,68 (s, 1H) 7,53-7,54 (m, 1H) 2,31 (s, 3H)

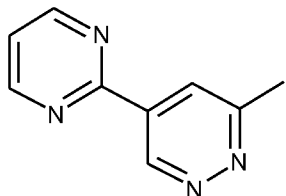
Стадія 2. Одержання 3-хлор-6-метил-4-піримідин-2-ілпіридазину



- 5 Суміш 3-метил-5-піримідин-2-іл-1H-піридазин-6-ону (1,93 г) та оксихлориду фосфору (1,93 мл) нагрівали за 100 °С протягом 3 годин. Після охолодження реакційну суміш концентрували, виливали на лід і підвищували її основність за допомогою холодного водного розчину бікарбонату натрію до рН 8. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 × 150 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2 × 40 мл), висушували над сульфатом натрію та концентрували з одержанням 3-хлор-6-метил-4-піримідин-2-ілпіридазину.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,94-8,95 (m, 2H) 7,78 (s, 1H) 7,42-7,44 (m, 1H) 2,80 (s, 3H)

Стадія 3. Одержання 3-метил-5-піримідин-2-ілпіридазину



- 15 Триетиламін (1,32 мл) додавали до розчину 3-хлор-6-метил-4-піримідин-2-ілпіридазину (1,5 г) у суміші етанолу (40 мл) та етилацетату (10 мл). Дану суміш дегазували азотом і додавали 10 % паладій на вугіллі (0,2 г). Дану суміш гідрогенізували в атмосфері водню, що відповідає атмосфері водню в балоні, протягом 1 години за кімнатної температури. Додавали додаткову кількість каталізатора (0,2 г) і гідрогенізацію продовжували протягом додаткових 3 годин. Реакційну суміш розбавляли етанолом (50 мл) і фільтрували через целіт, промивали етанолом
- 20 (2 × 40 мл). Фільтрат концентрували та очищували на діоксиді кремнію із застосуванням градієнта від 0 до 10 % метанолу в дихлорметані з одержанням 3-метил-5-піримідин-2-ілпіридазину у вигляді білої твердої речовини.

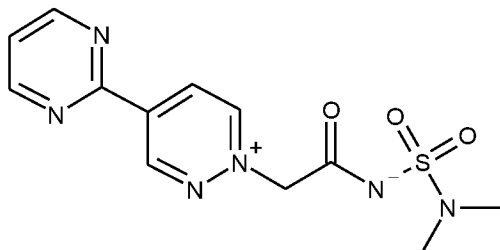
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 9,97 (d, 1H) 8,89 (d, 2H) 8,27 (d, 1H) 7,35-7,38 (m, 1H) 2,82 (s, 3H)

Стадія 4. Одержання 2-(6-метил-4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етансульфонату A212

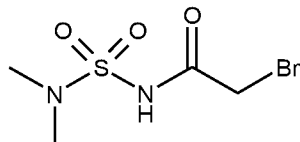
- 25 Суміш 3-метил-5-піримідин-2-ілпіридазину (0,8 г) і 2-брометансульфонату натрію (1,078 г) у воді (16 мл) нагрівали за 120 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували, промивали трет-бутилметиловим етером та очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (трифтороцтова кислота наявна в елюенті) з одержанням 2-(6-метил-4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)етансульфонату.

- 30 ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 10,00 (d, 1H) 9,08 (d, 1H) 9,00 (d, 2H) 7,65 (t, 1H) 5,16 (t, 2H) 3,68 (t, 2H) 3,12 (s, 3H)

Приклад 45. Одержання диметилсульфамоїл-[2-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)ацетил]азаніду A214



- 35 Стадія 1. Одержання 2-бром-N-(диметилсульфамоїл)ацетаміду



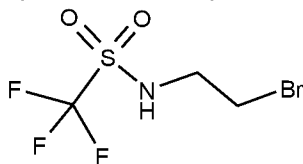
До розчину диметилсульфаміду (0,5 г) і 4-(диметиламіно)піридину (0,541 г) у дихлорметані (19,9 мл) за 0 °С по краплях додавали бромацетилбромід (0,903 г). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш розділяли з використанням 0,5 М водного розчину хлористоводневої кислоти. Органічний шар висушували над сульфатом магнію та концентрували з одержанням неочищеного 2-бром-N-(диметилсульфаміоїл)ацетаміду у вигляді блідо-жовтого масла. Продукт використовували без додаткового очищення.

Стадія 2. Одержання диметилсульфаміоїл-[2-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)ацетил]азаніду A214

До розчину 2-піридазин-4-ілпіримідину (0,15 г) в ацетонітрилі (10 мл) додавали 2-бром-N-(диметилсульфаміоїл)ацетамід (0,21 г) і суміш нагрівали за 80 °С протягом 16 годин. Одержаний осад фільтрували, промивали ацетонітрилом (2 × 20 мл) з одержанням диметилсульфаміоїл-[2-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)ацетил]азаніду у вигляді світло-зеленої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) 10,36 (s, 1H) 10,06-10,10 (m, 1H) 9,56-9,62 (m, 1H) 9,18-9,22 (m, 2H) 7,82-7,86 (m, 1H) 5,88-5,94 (m, 2H) 2,80-2,86 (m, 6H)

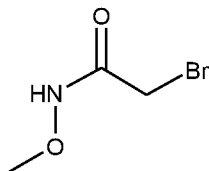
Приклад 46. Одержання N-(2-брометил)-1,1,1-трифторметансульфонаміду



Суміш 2-брометанаміну броміду (1 г) та N, N-діізопропілетиламіну (1,42 г) перемішували в дихлорметані (24,5 мл) за 0 °С до досягнення гомогенності реакційної суміші. По краплях додавали трифторметансульфоновий ангідрид (1,55 г) і перемішували за 0 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували та розділяли між 1 М водним розчином хлористоводневої кислоти та діетиловим етером. Органічний шар промивали водою, 1 М водним розчином хлористоводневої кислоти та сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію та концентрували з одержанням N-(2-брометил)-1,1,1-трифторметансульфонаміду у вигляді блідо-жовтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 5,44 (br. s., 1H) 3,71 (q, 2H) 3,53 (t, 2H).

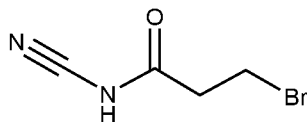
Приклад 47. Одержання 2-бром-N-метоксиацетаміду



До суспензії метоксиаміну гідрохлориду (0,248 г) та N, N-діізопропілетиламіну (2,29 мл) у тетрагідрофурані (10 мл) за 0 °С по краплях додавали 2-бромацетилбромід (0,5 г). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували та очищували на діоксиді кремнію із застосуванням суміші 2:1 ізогексан:етилацетат з одержанням 2-бром-N-метоксиацетаміду у вигляді блідо-жовтої рідини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 4,48 (s, 2H) 4,24-4,28 (m, 1H) 3,88-3,92 (m, 3H)

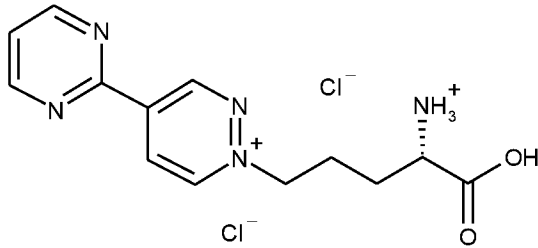
Приклад 48. Одержання 3-бром-N-ціанопропанаміду



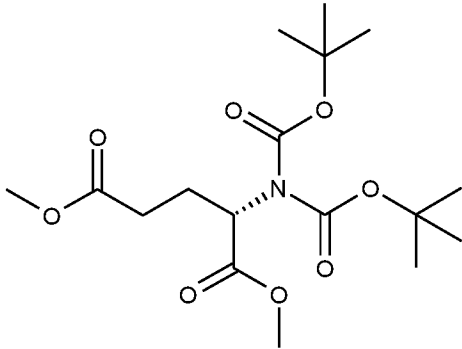
До перемішаного розчину ціанаміду (0,5 г) у воді (10 мл) і тетрагідрофурані (10 мл) за 0 °С додавали гідроксид натрію (1,427 г). Через 10 хвилин за 0 °С по краплях додавали розчин 3-бромпропанойлхлориду (1,27 мл) у тетрагідрофурані (5 мл). Одержану реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Додавали воду та суміш екстрагували дихлорметаном (2 × 75 мл). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію та концентрували з одержанням 3-бром-N-ціанопропанаміду у вигляді світло-жовтої рідини.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) 12,40 (br s, 1H) 3,54-3,70 (m, 2H) 2,80-2,94 (m, 2H)

Приклад 49. Одержання [(1S)-1-карбокси-4-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)бутил]амонію дихлориду A211



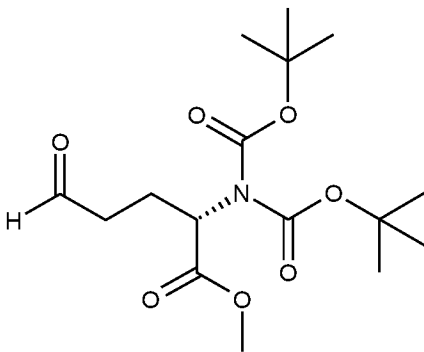
Стадія 1. Одержання диметил-(2S)-2-[біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пентандіоату



До розчину диметил-(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пентандіоату (0,3 г) в ацетонітрилі (6
5 мл) в атмосфері азоту додавали 4-диметиламінопіридин (0,028 г). Суміш охолоджували до 0 °С
і додавали ди-трет-бутилдикарбонат (0,264 г). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до
кімнатної температури та перемішували її протягом 18 годин. Реакційну суміш розділяли між
водою та етилацетатом (80 мл) та екстрагували додатковою кількістю етилацетату (80 мл).
10 Об'єднані органічні шари промивали 10 % водним розчином лимонної кислоти, а потім
насиченим розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином. Об'єднані органічні шари
висушували над сульфатом натрію, концентрували та очищували на діоксиді кремнію із
застосуванням етилацетату в циклогексані з одержанням диметил-(2S)-2-[біс(трет-
бутоксикарбоніл)аміно]пентандіоату у вигляді безбарвної смоли.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 4,95 (dd, 1H) 3,73 (s, 3H) 3,68 (s, 3H) 2,36-2,54 (m, 3H) 2,15-2,23 (m,
15 1H) 1,50 (s, 18H)

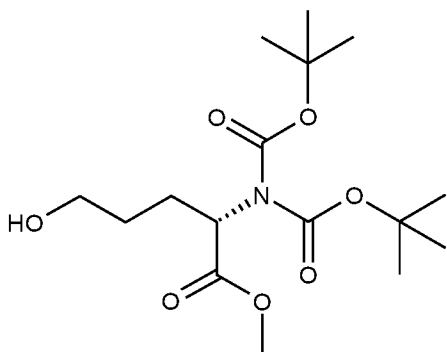
Стадія 2. Одержання метил-(2S)-2-[біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-оксопентаноату



Розчин диметил-(2S)-2-[біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пентандіоату (0,28 г) у діетиловому
20 етері (5,6 мл) в атмосфері азоту охолоджували до -78 °С і повільно додавали гідрид
діізобутилалюмінію (1 М у толуолі, 0,82 мл). Реакційну суміш перемішували за -78 °С протягом
10 хвилин, потім гасили водою (0,094 мл) і перемішували протягом додаткових 30 хвилин. Після
нагрівання до кімнатної температури додавали твердий сульфат натрію. Суміш фільтрували
через целіт, промивали трет-бутилметилловим етером і фільтрат концентрували з одержанням
метил-(2S)-2-[біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-оксопентаноату.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 9,78 (s, 1H) 4,90 (dd, 1H) 3,73 (m, 3H) 2,45-2,66 (m, 3H) 2,11-2,28
25 (m, 1H) 1,42-1,63 (m, 18H)

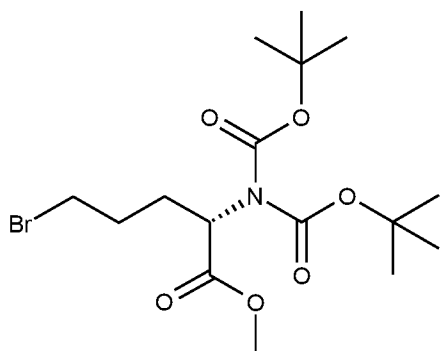
Стадія 3. Одержання метил-(2S)-2-[біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-гідроксипентаноату



5 Розчин метил-(2S)-2-[біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-оксопентаноату (0,2 г) у сухому метанолі (4 мл) в атмосфері азоту охолоджували до 0 °С, і частинами додавали боргідрид натрію (0,025 г), і перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували та очищували на діоксиді кремнію із застосуванням етилацетату в циклогексані з одержанням метил-(2S)-2-[біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-гідроксипентаноату у вигляді безбарвної смоли.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 4,90 (dd, 1H) 3,74-3,67 (m, 5H) 2,30-2,20 (m, 1H) 1,99-1,89 (m, 1H) 1,68-1,41 (s, 20H) (один протон OH відсутній)

Стадія 4. Одержання метил-(2S)-2-[біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-бромпентаноату



10

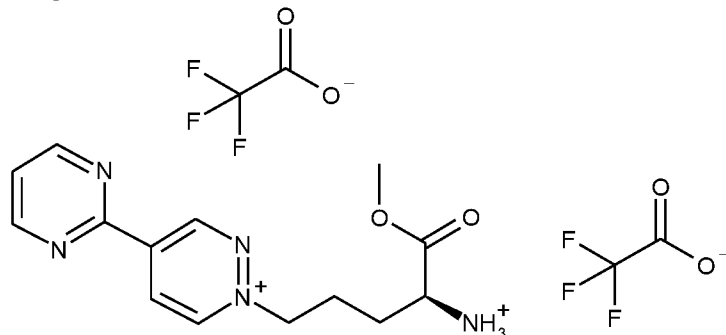
Розчин метил-(2S)-2-[біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-гідроксипентаноату (4 г) у сухому тетрагідрофурані (40 мл) охолоджували до 0 °С і додавали тетрабромід вуглецю (5,728 г). До одержаного по краплях додавали розчин трифенілфосфіну (4,576 г) у тетрагідрофурані (40 мл). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували її протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували та очищували на діоксиді кремнію із застосуванням етилацетату в циклогексані з одержанням метил-(2S)-2-[біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-бромпентаноату.

15

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 4,88 (dd, 1H) 3,73 (s, 3H) 3,38-3,50 (m, 2H) 2,24-2,27 (m, 1H) 1,85-2,12 (m, 3H) 1,51 (s, 18H)

20

Стадія 5. Одержання [(1S)-1-метоксикарбоніл-4-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)бутил]амонію 2,2,2-трифторацетату



25

До суміші 2-піридазин-4-ілпіримідину (0,4 г) в ацетонітрилі (12,6 мл) додавали метил-(2S)-2-[біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-бромпентаноат (1,141 г) і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Реакційну суміш концентрували та очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (трифтороцтова кислота була наявна в елюенті, що призводило до втрати VOC-захисних груп) з одержанням [(1S)-1-метоксикарбоніл-

4-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)бутил]амонію 2,2,2-трифторацетату.

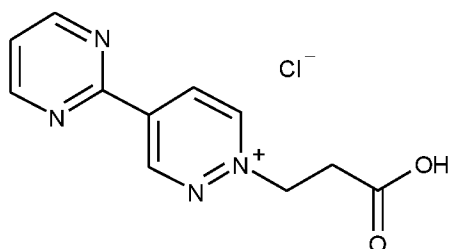
^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 10,22 (d, 1H) 9,80-9,86 (m, 1H) 9,20-9,27 (m, 1H) 8,99-9,06 (m, 2H) 7,66-7,73 (m, 1H) 4,90-5,01 (m, 2H) 4,20 (t, 1H) 3,76-3,84 (m, 3H) 2,20-2,40 (m, 2H) 1,97-2,18 (m, 2H) (протони NH відсутні)

5 Стадія 6. Одержання [(1S)-1-карбокси-4-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)бутил]амонію дихлориду A211

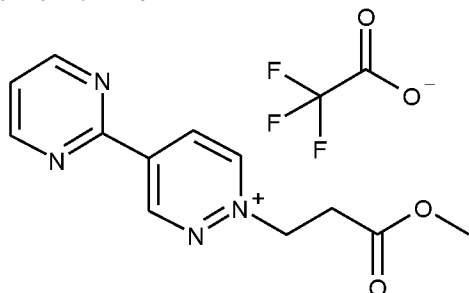
Суміш [(1S)-1-метоксикарбоніл-4-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)бутил]амонію 2,2,2-трифторацетату (0,1 г) і 4 М водного розчину хлористоводневої кислоти (0,78 мл) нагрівали за 60 °С протягом 14 годин. Реакційну суміш концентрували з одержанням [(1S)-1-карбокси-4-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)бутил]амонію дихлориду.

10 ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 10,24 (dd, 1H) 9,87 (dd, 1H) 9,27 (dd, 1H) 9,06 (d, 2H) 7,72 (t, 1H) 4,99 (t, 2H) 4,08 (t, 1H) 2,23-2,44 (m, 2H) 2,00-2,16 (m, 2H) (три протони NH та один протон CO_2H відсутні)

15 Приклад 50. Одержання 3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти хлориду A26



Стадія 1. Одержання метил-3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропаноату 2,2,2-трифторацетату A54



20 Суміш метил-3-бромпропаноату (1,58 г), 2-піридазин-4-ілпіримідину (0,5 г) в ацетонітрилі (31,6 мл) нагрівали за 80 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, концентрували та розділяли між водою (10 мл) і дихлорметаном (20 мл). Водний шар очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (трифтороцтова кислота наявна в елюенті) з одержанням метил-3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропаноату 2,2,2-трифторацетату у вигляді оранжевої смоли.

25 ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 10,15 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,18 (dd, 1H) 8,98 (d, 2H) 7,63 (t, 1H) 5,12 (t, 2H) 3,59 (s, 3H) 3,25 (t, 2H)

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 10,43-10,32 (m, 1H) 10,04 (d, 1H) 9,43 (dd, 1H) 9,12 (d, 2H) 7,65 (t, 1H) 5,18 (t, 2H) 3,70 (s, 3H) 3,36-3,27 (m, 2H)

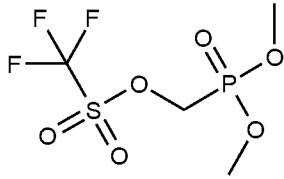
30 Стадія 2. 3-(4-Піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти хлорид A26

Суміш метил-3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропаноату 2,2,2-трифторацетату (0,392 г) і конц. хлористоводневої кислоти (7,66 мл) нагрівали за 80 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували, концентрували та розтирали в порошок з ацетоном з одержанням 3-(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)пропанової кислоти хлориду у вигляді бежевої твердої речовини.

35 ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 10,16 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,18 (dd, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,11 (t, 2H) 3,24 (t, 2H) (один протон CO_2H відсутній)

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 10,43-10,32 (m, 1H) 10,02 (d, 1H) 9,36 (dd, 1H) 9,09 (d, 2H) 7,68 (t, 1H) 5,16 (t, 2H) 3,29-3,21 (m, 2H) (один протон CO_2H відсутній)

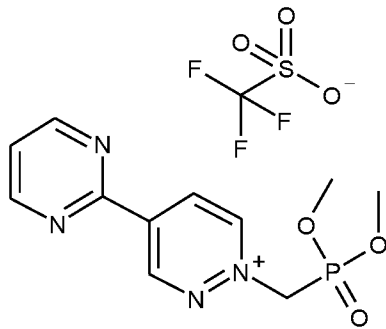
40 Приклад 51. Одержання метокси-[(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)метил]фосфіату A245
Стадія 1. Одержання диметоксифосфорилметилтрифторметансульфонату



Розчин диметоксифосфорилметанолу (1 г) у дихлорметані (20 мл) охолоджували до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ і додавали 2,6-лутидин (1,32 мл) із подальшим додаванням трифторметилсульфонілтрифторметансульфонату (1,91 г). Забезпечували нагрівання одержаної реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували її протягом 1 години. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували дихлорметаном (50 мл). Органічний шар промивали за допомогою 1 М водного розчину хлористоводневої кислоти (50 мл), висушували над безводним сульфатом натрію та концентрували з одержанням диметоксифосфорилметилтрифторметансульфонату у вигляді блідо-жовтої рідини.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) 4,82 (d, 2H) 3,78 (s, 3H) 3,74 (s, 3H)

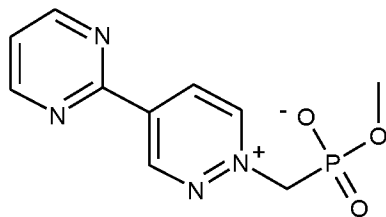
Стадія 2. Одержання 1-(диметоксифосфорилметил)-4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ію трифторметансульфонату A238



До перемішаного розчину 2-піридазин-4-ілпіримідину (0,6 г) в ацетонітрилі (15 мл) додавали диметоксифосфорилметилтрифторметансульфонат (1,549 г) за кімнатної температури. Одержану реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували та одержаний залишок розділяли між водою (75 мл) і дихлорметаном (75 мл). Водний шар промивали додатковою кількістю дихлорметану (75 мл), концентрували та очищували за допомогою хроматографії з оберненою фазою із застосуванням 100 % води (примітка: не додавали трифтороцтової кислоти) з одержанням 1-(диметоксифосфорилметил)-4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ію трифторметансульфонату у вигляді коричневої рідини.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 10,37 (d, 1H) 10,00 (d, 1H) 9,48-9,42 (m, 1H) 9,23-9,20 (m, 2H) 7,83 (t, 1H) 5,82 (d, 2H) 3,83 (s, 3H) 3,82-3,78 (m, 3H)

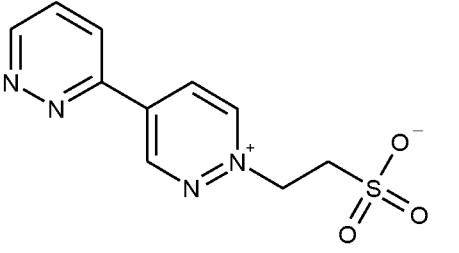
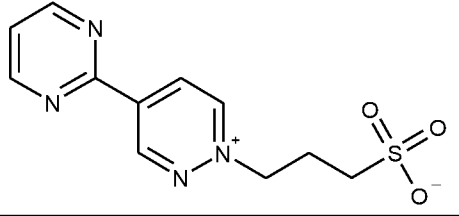
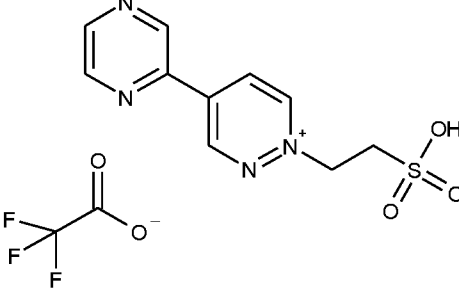
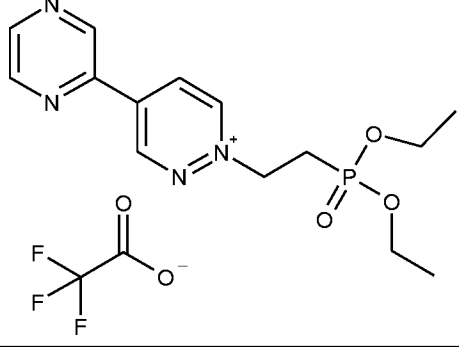
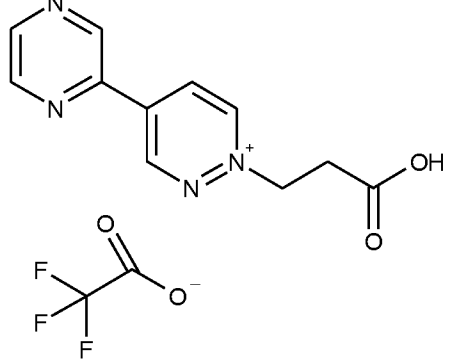
Стадія 3. Одержання метокси-[(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)метил]фосфіату A245

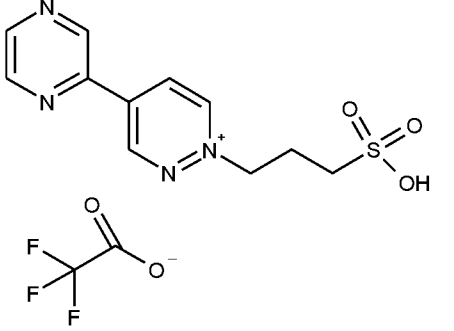
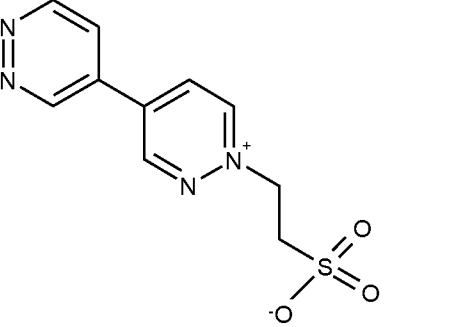
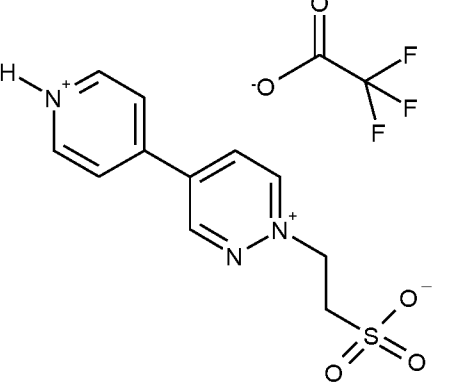
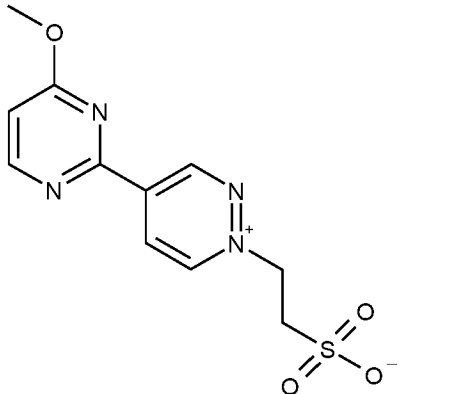
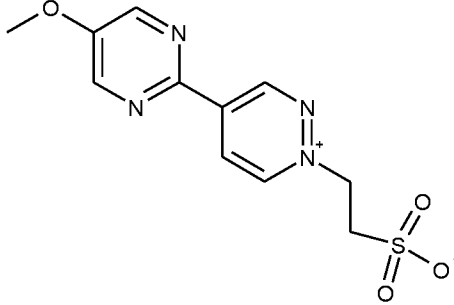


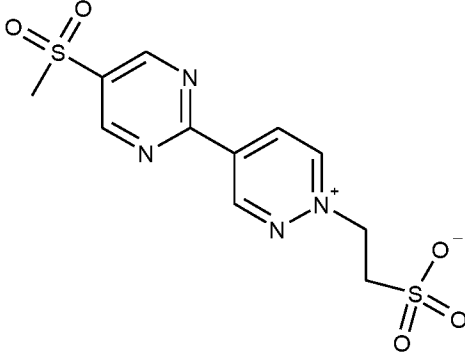
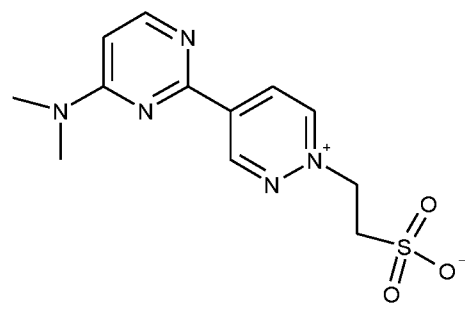
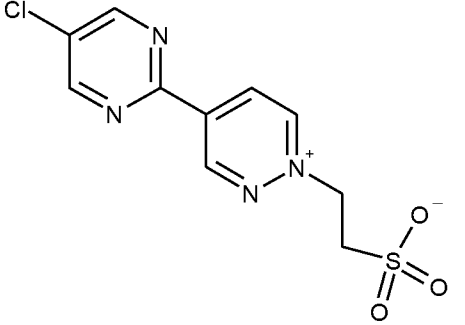
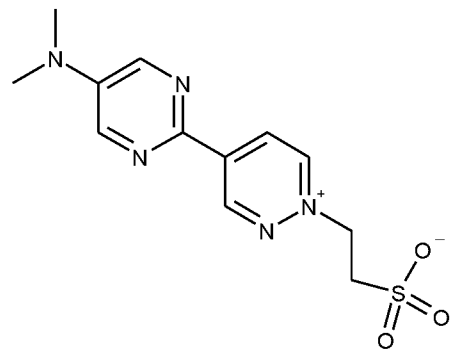
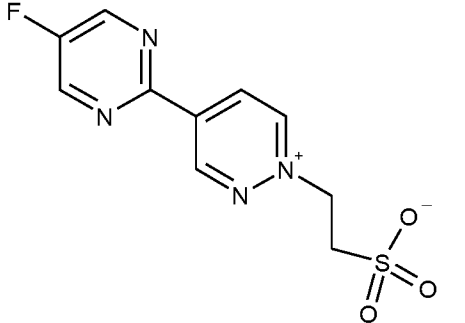
До перемішаного розчину 1-(диметоксифосфорилметил)-4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ію трифторметансульфонату (0,1 г) у дихлорметані (10 мл) додавали бромтриметилсилан (0,097 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували та залишок розчиняли у воді (25 мл) і промивали дихлорметаном (2 × 25 мл). Водний шар концентрували та очищували за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (трифтороцтова кислота наявна в елюенті) з одержанням метокси-[(4-піримідин-2-ілпіридазин-1-ій-1-іл)метил]фосфіату у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

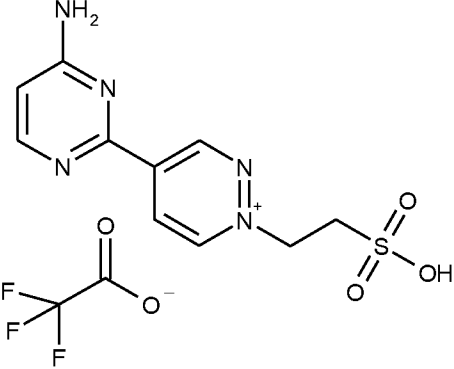
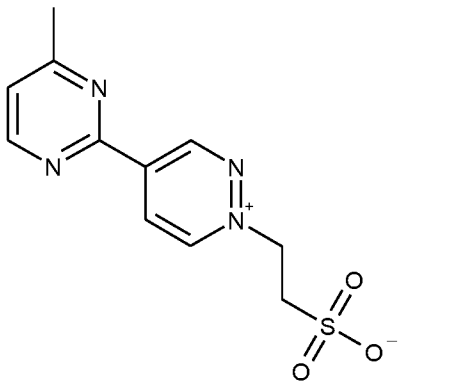
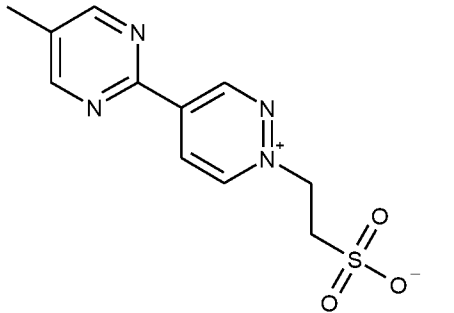
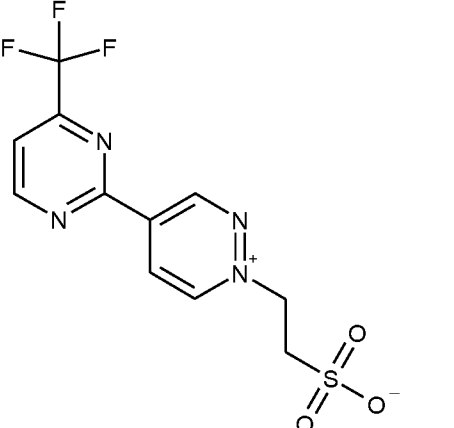
^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 10,19-10,15 (m, 1H) 9,73-9,69 (m, 1H) 9,25-9,20 (m, 1H) 9,01 (d, 2H) 7,68-7,62 (m, 1H) 5,19 (d, 2H) 3,61 (d, 3H)

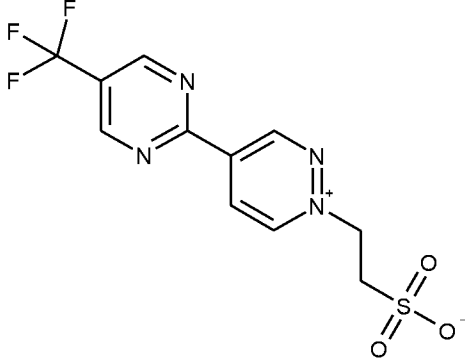
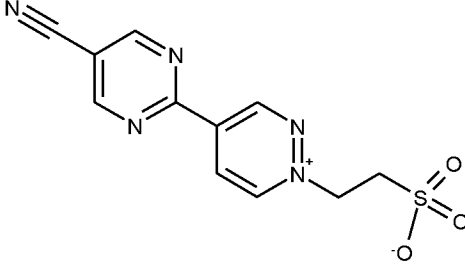
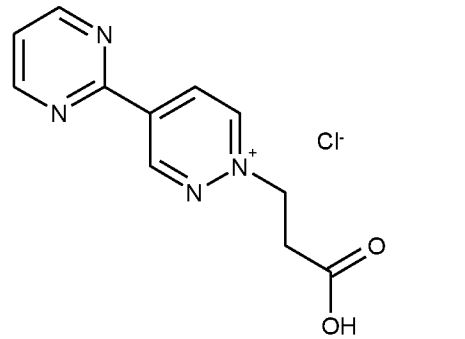
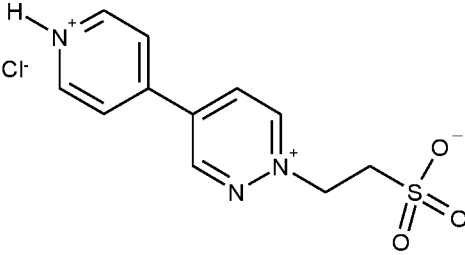
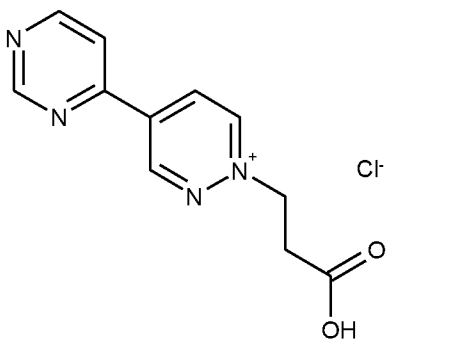
Додаткові сполуки у таблиці А (нижче) одержували за допомогою аналогічних процедур із відповідних вихідних матеріалів. Фахівцю в даній галузі техніки буде зрозуміло, що сполуки

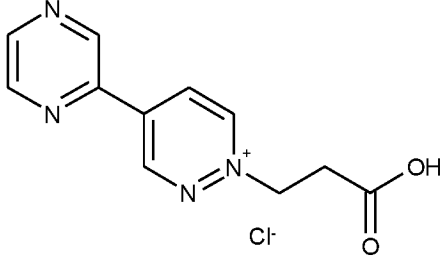
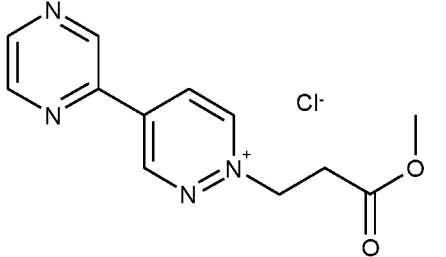
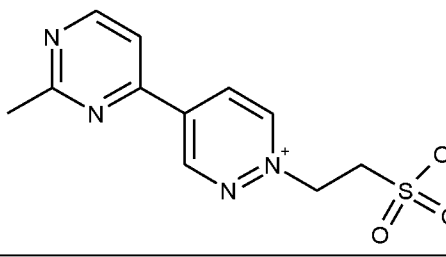
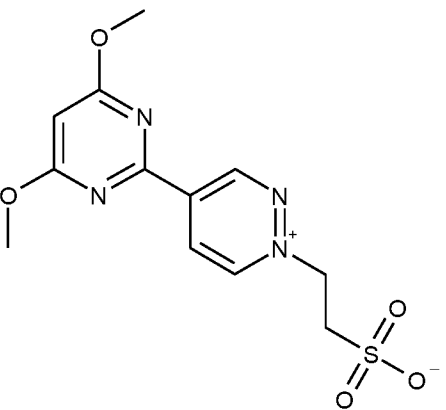
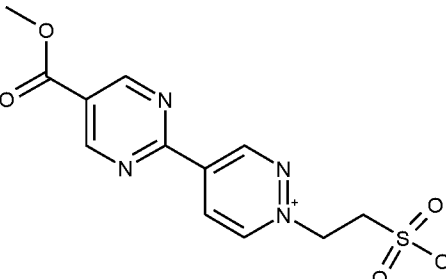
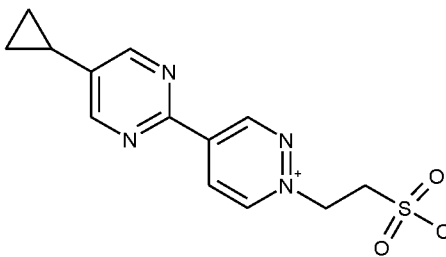
A5		(400 МГц, D ₂ O) 10,15 (d, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,33 (dd, 1H) 9,12 (dd, 1H) 8,52 (dd, 1H) 7,99 (dd, 1H) 5,32-5,19 (m, 2H) 3,73-3,65 (m, 2H)
A6		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (d, 1H) 9,80 (d, 1H) 9,19 (dd, 1H) 9,00 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,01 (t, 2H) 2,98 (t, 2H) 2,53 (quin, 2H)
A7		(400 МГц, D ₂ O) 10,08 (d, 1H) 9,79 (d, 1H) 9,39 (d, 1H) 9,08 (dd, 1H) 8,89-8,83 (m, 1H) 8,78 (d, 1H) 5,24-5,16 (t, 2H) 3,65 (t, 2H)
A8		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,32 (d, 1H) 10,02 (d, 1H) 9,65 (d, 1H) 9,34 (dd, 1H) 8,98-8,94 (m, 1H) 8,92-8,89 (m, 1H) 5,22-5,12 (m, 2H) 4,22-4,11 (m, 4H) 2,87-2,76 (m, 2H) 1,38-1,31 (m, 6H)
A9		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,28 (d, 1H) 10,00 (d, 1H) 9,62 (d, 1H) 9,28 (dd, 1H) 8,96-8,93 (m, 1H) 8,90 (d, 1H) 5,19-5,12 (t, 2H) 3,28 (t, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)

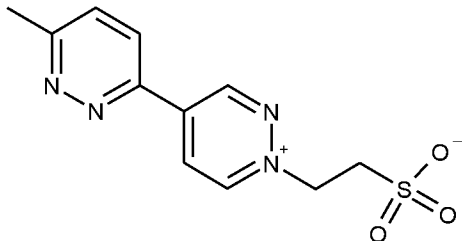
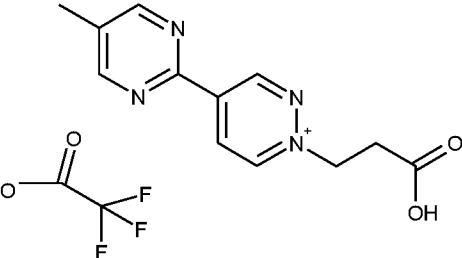
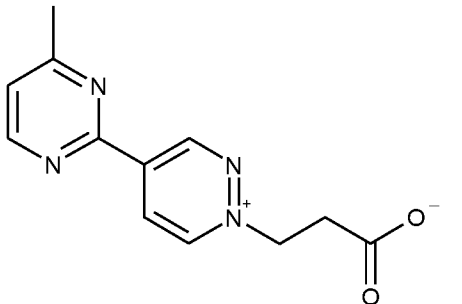
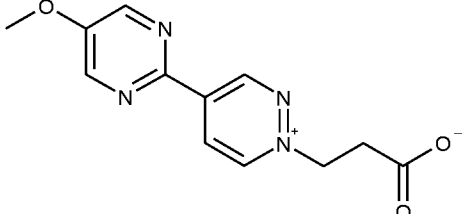
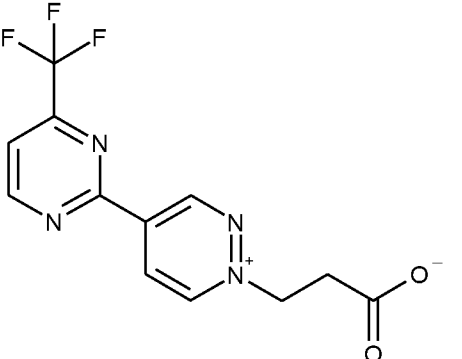
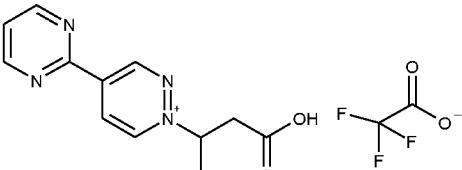
A10		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,27 (d, 1H) 9,93 (d, 1H) 9,63 (d, 1H) 9,28 (dd, 1H) 8,96-8,92 (m, 1H) 8,88 (d, 1H) 5,11 (t, 2H) 2,95 (t, 2H) 2,62 (quin, 2H)
A11		(400 МГц, D ₂ O) 9,80-9,97 (m, 2H) 9,62-9,75 (m, 1H) 9,35-9,50 (m, 1H) 8,97 (dd, 1H) 8,19-8,42 (m, 1H) 5,20-5,29 (m, 2H) 3,59-3,73 (m, 2H)
A12		(400 МГц, D ₂ O) 9,86-9,95 (m, 2H) 8,90-9,00 (m, 3H) 8,35 (brd, 2H) 5,27 (t, 2H) 3,69 (t, 2H) (один протон NH відсутній)
A13		(400 МГц, D ₂ O) 10,28 (s, 1H) 9,88 (d, 1H) 9,27 (d, 1H) 8,71 (d, 1H) 7,10 (d, 1H) 5,29 (t, 2H) 4,13 (s, 3H) 3,74 (t, 2H)
A14		(400 МГц, D ₂ O) 10,19 (s, 1H) 9,78 (d, 1H) 9,14 (d, 1H) 8,74 (s, 2H) 5,24 (t, 2H) 4,06 (s, 3H) 3,71 (t, 2H)

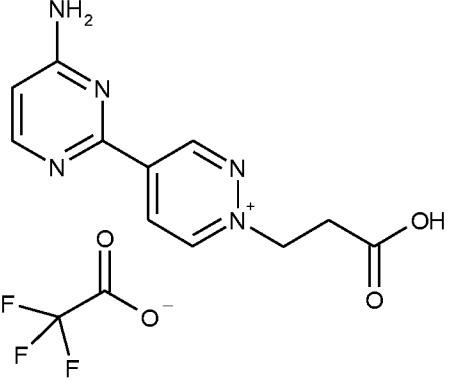
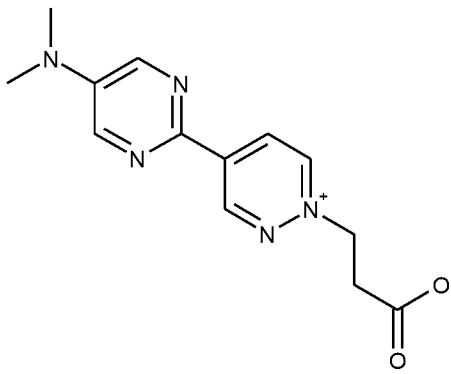
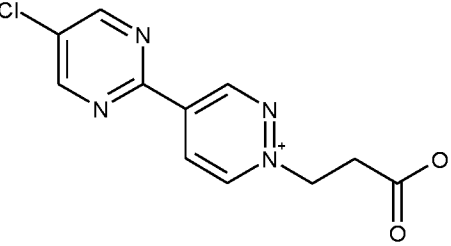
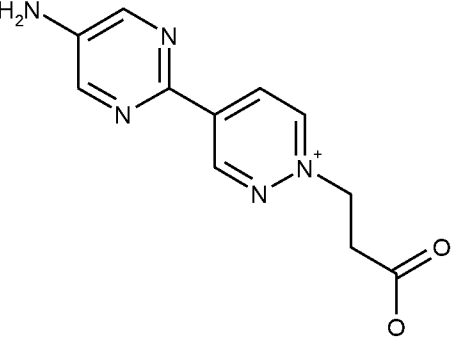
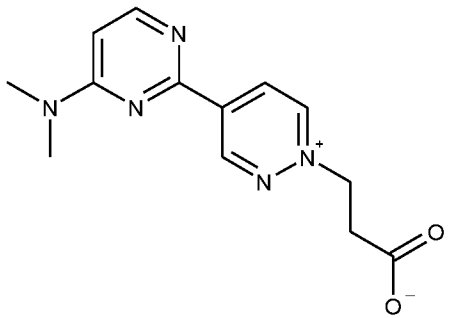
A15		(400 МГц, D ₂ O) 10,39 (s, 1H) 10,01 (s, 1H) 9,57 (s, 2H) 9,44 (s, 1H) 5,23-5,50 (m, 2H) 3,70-3,85 (m, 2H) 3,45 (s, 3H)
A16		(400 МГц, D ₂ O) 10,17 (d, 1H) 10,03 (d, 1H) 9,20 (dd, 1H) 8,23 (d, 1H) 6,99 (d, 1H) 5,35 (m, 2H) 3,74 (m, 2H) 3,35 (s, 6H)
A17		(400 МГц, D ₂ O) 10,24 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,24 (dd, 1H) 9,05 (s, 2H) 5,26 (t, 2H) 3,70 (t, 2H)
A18		(400 МГц, D ₂ O) 9,98 (d, 1H) 9,45 (d, 1H) 8,81 (dd, 1H) 8,37 (s, 2H) 5,06 (t, 2H) 3,56 (t, 2H) 3,12 (s, 6H)
A19		(400 МГц, D ₂ O) 10,22 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,22 (dd, 1H) 8,96 (s, 2H) 5,25 (t, 2H) 3,69 (t, 2H)

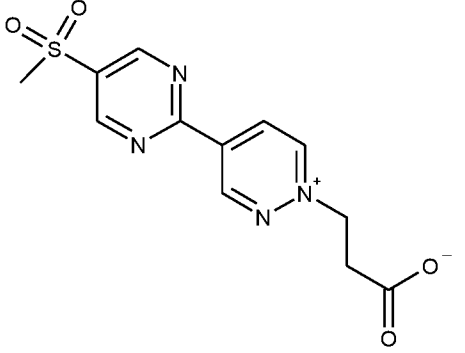
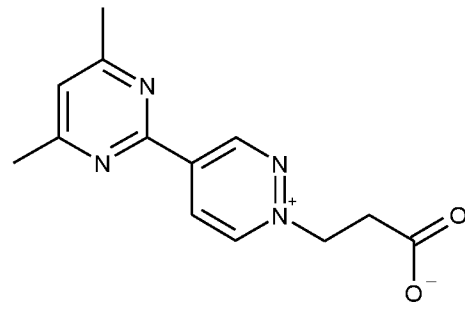
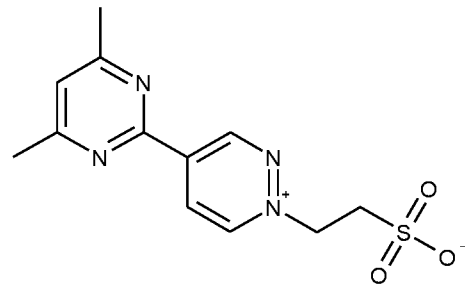
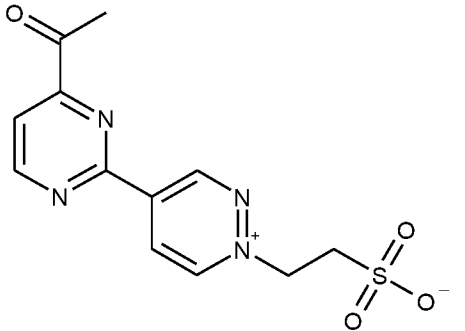
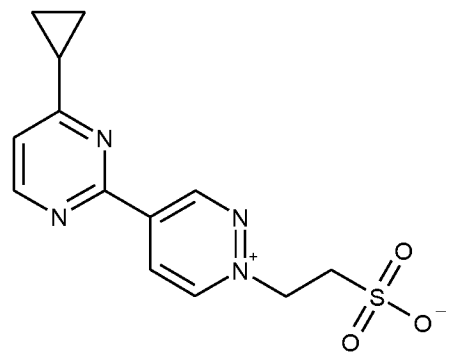
A20		<p>(400 МГц, D₂O) 10,11 (d, 1H) 9,96 (d, 1H) 9,13 (dd, 1H) 8,29 (d, 1H) 6,83 (d, 1H) 5,31(m, 2H) 3,73(m, 2H) (два протони NH₂ та один протон SO₃H відсутні)</p>
A21		<p>(400 МГц, D₂O) 10,24 (s, 1H) 9,90 (d, 1H) 9,24 (d, 1H) 8,86 (d, 1H) 7,57 (d, 1H) 5,31 (t, 2H) 3,74 (t, 2H) 2,66 (s, 3H)</p>
A22		<p>(400 МГц, D₂O) 10,22 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,21 (dd, 1H) 8,90 (s, 2H) 5,25-5,31 (m, 2H) 3,69-3,77 (m, 2H) 2,44 (s, 3H)</p>
A23		<p>(400 МГц, D₂O) 10,30 (s, 1H) 9,90 (d, 1H) 9,32 (d, 1H) 9,29 (d, 1H) 8,04 (d, 1H) 5,25 (t, 2H) 3,68 (t, 2H)</p>

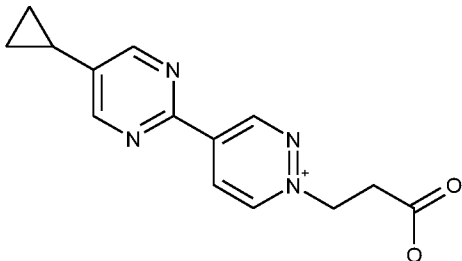
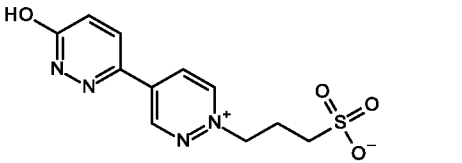
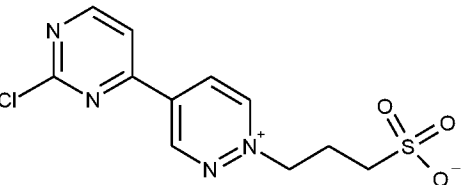
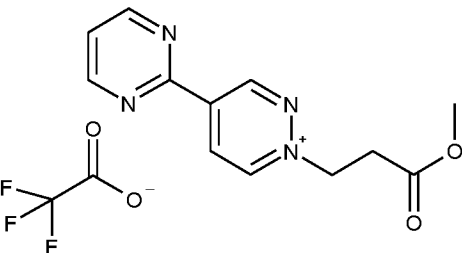
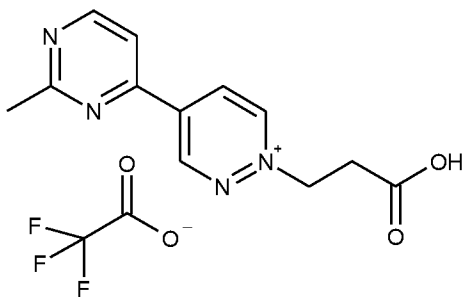
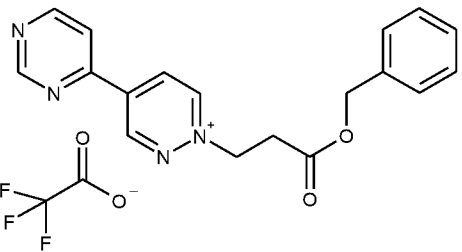
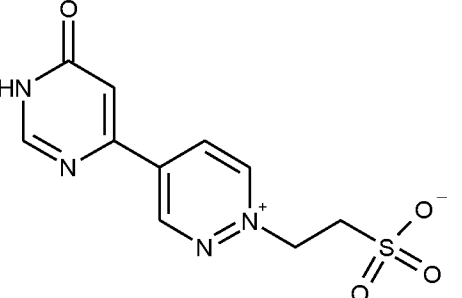
A24		(400 МГц, D ₂ O) 10,31 (d, 1H) 9,94 (d, 1H) 9,33-9,38 (m, 3H) 5,26-5,31 (m, 2H) 3,69-3,73 (m, 2H)
A25		(400 МГц, D ₂ O) 10,35 (d, 1H) 9,97 (m, 1H) 9,45 (m, 2H) 9,36 (m, 1H) 5,30-5,36 (m, 2H) 3,73 (m, 2H)
A26		(400 МГц, D ₂ O) 10,16 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,18 (dd, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,11 (t, 2H) 3,24 (t, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A27		(400 МГц, D ₂ O) 9,87-9,97 (m, 2H) 8,92-9,07 (m, 3H) 8,44-8,53 (m, 2H) 5,27 (t, 2H) 3,68 (dd, 2H) (один протон NH відсутній)
A28		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,32 (d, 1H) 10,13 (d, 1H) 9,56 (s, 1H) 9,42-9,35 (m, 1H) 9,23 (d, 1H) 8,61 (d, 1H) 5,21 (t, 2H) 3,32-3,27 (m, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)

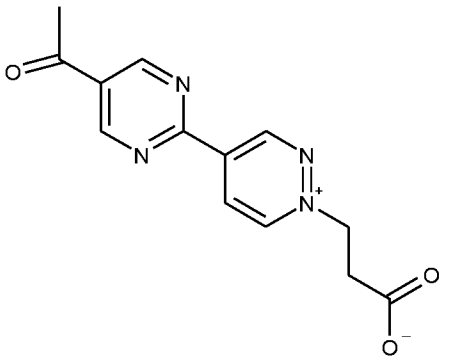
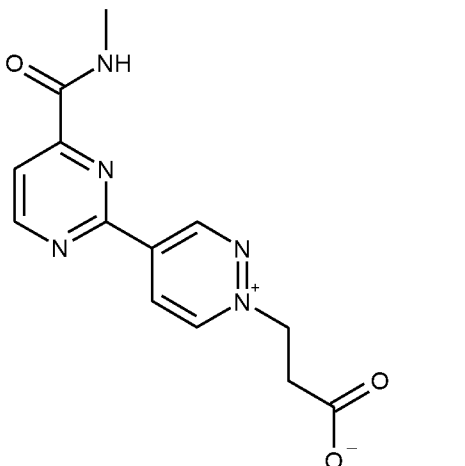
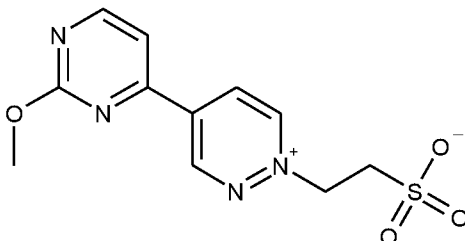
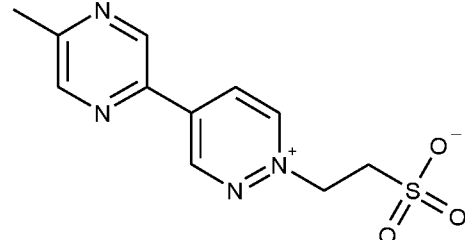
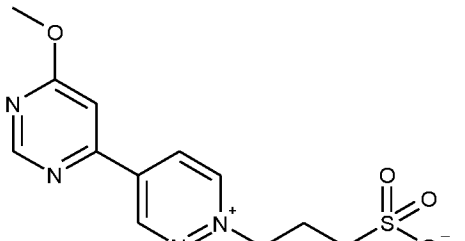
A29		(400 МГц, D ₂ O) 10,03 (d, 1H) 9,80 (d, 1H) 9,35 (d, 1H) 9,05 (dd, 1H) 8,87-8,82 (m, 1H) 8,76 (d, 1H) 5,08 (t, 2H) 3,22 (t, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A30		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,30-10,26 (m, 1H) 10,04-10,00 (m, 1H) 9,66-9,64 (m, 1H) 9,33-9,30 (m, 1H) 8,97-8,93 (m, 1H) 8,91-8,88 (m, 1H) 5,25-5,14 (m, 2H) 3,71-3,68 (m, 3H) 3,35-3,27 (m, 2H)
A31		(400 МГц, D ₂ O) 10,07 (d, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,10 (dd, 1H) 8,95 (d, 1H) 8,13 (d, 1H) 5,24 (t, 2H) 3,67 (t, 2H) 2,78 (s, 3H)
A32		(400 МГц, D ₂ O) 10,26 (s, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,26 (dd, 1H) 6,42 (s, 1H) 5,28 (t, 2H) 4,06 (s, 6H) 3,74 (t, 2H)
A33		(400 МГц, D ₂ O) 10,34 (d, 1H) 9,96 (d, 1H) 9,54 (s, 2H) 9,37 (m, 1H) 5,25 (m, 2H) 4,02 (s, 3H) 3,70 (m, 2H)
A34		(400 МГц, D ₂ O) 10,20 (m, 1H) 9,80 (m, 1H) 9,10 (m, 1H) 8,76 (s, 2H) 5,30 (m, 2H) 3,70 (m, 2H) 2,10 (m, 1H) 1,20 (m, 2H) 0,95 (m, 2H)

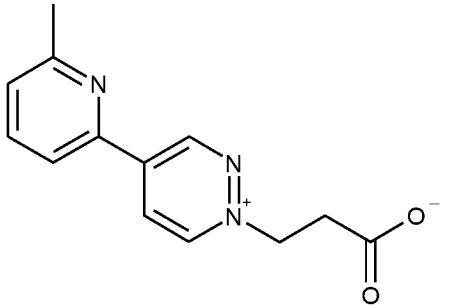
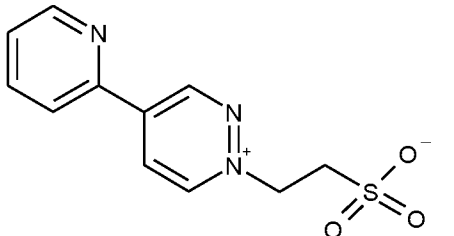
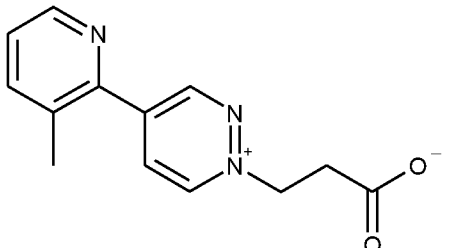
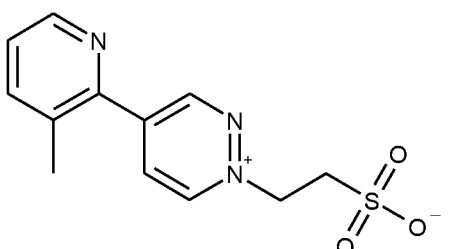
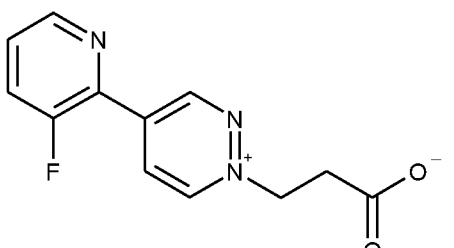
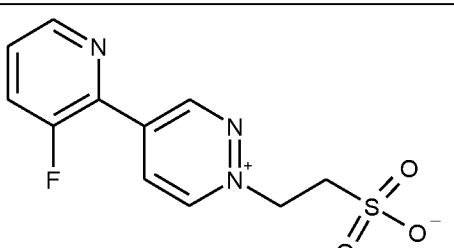
A35		(400 МГц, D ₂ O) 10,12 (d, 1H) 9,83 (d, 1H) 9,08 (dd, 1H) 8,42 (d, 1H) 7,89 (d, 1H) 5,28-5,19 (m, 2H) 3,71-3,64 (m, 2H) 2,74 (s, 3H)
A36		(400 МГц, D ₂ O) 10,15 (s, 1H) 9,84 (d, 1H) 9,15 (dd, 1H) 8,86 (s, 2H) 5,13 (t, 2H) 3,27 (t, 2H) 2,40 (s, 3H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A37		(400 МГц, D ₂ O) 10,20 (d, 1H) 9,91 (d, 1H) 9,22 (dd, 1H) 8,86 (d, 1H) 7,58 (d, 1H) 5,18 (t, 2H) 3,31 (t, 2H) 2,66 (s, 3H)
A38		(400 МГц, D ₂ O) 10,15 (d, 1H) 9,79 (d, 1H) 9,12 (dd, 1H) 8,73 (s, 2H) 5,12 (t, 2H) 4,06 (s, 3H) 3,29 (t, 2H)
A39		(400 МГц, D ₂ O) 10,32 (d, 1H) 9,96 (d, 1H) 9,32-9,38 (m, 2H) 8,10 (d, 1H) 5,19 (t, 2H) 3,30 (t, 2H)
A40		(400 МГц, D ₂ O) 10,22 (d, 1H) 9,92 (d, 1H) 9,18-9,26 (m, 1H) 8,99-9,05 (m, 2H) 7,68 (t, 1H) 5,49-5,60 (m, 1H) 3,39 (dd, 1H) 3,10-3,21 (m, 1H) 1,71 (d, 3H) (один протон CO ₂ H відсутній)

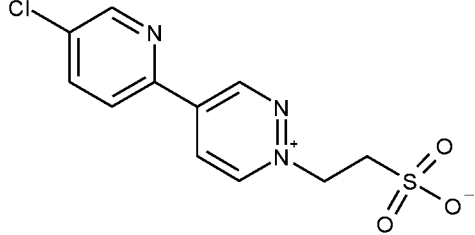
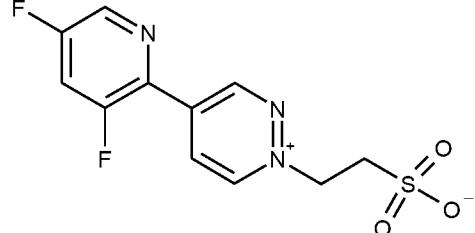
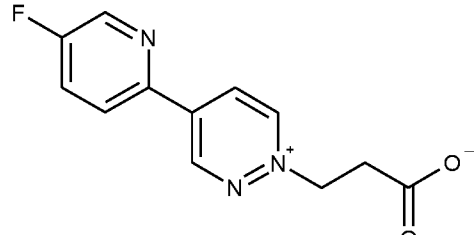
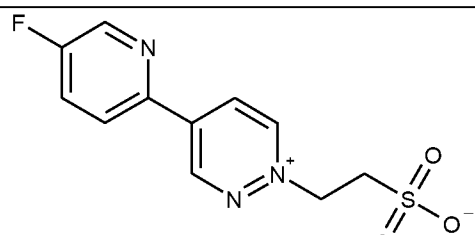
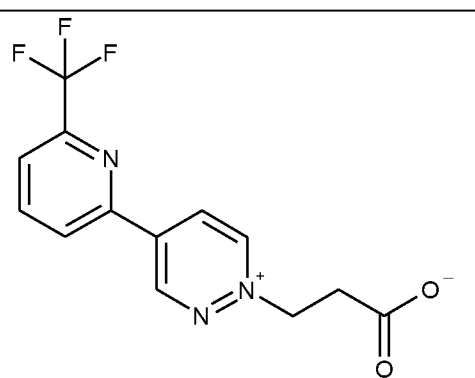
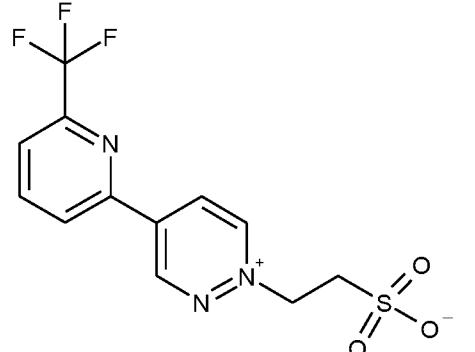
A41		(400 МГц, D ₂ O) 10,06 (s, 1H) 10,00 (d, 1H) 9,13 (dd, 1H) 8,28 (d, 1H) 6,85 (d, 1H) 5,20 (t, 2H) 3,31 (t, 2H) (два протони NH ₂ та один протон CO ₂ H відсутні)
A42		(400 МГц, D ₂ O) 9,93 (d, 1H) 9,53 (d, 1H) 8,80 (dd, 1H) 8,35 (s, 2H) 5,01 (t, 2H) 3,23 (t, 2H) 3,14 (s, 6H)
A43		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (s, 1H) 9,86 (brd, 1H) 9,21 (dd, 1H) 9,03 (s, 2H) 5,12 (t, 2H) 3,25 (t, 2H)
A44		(400 МГц, D ₂ O) 9,98 (br s, 1H) 9,60 (br d, 1H) 8,88 (br d, 1H) 8,37 (s, 2H) 5,03 (br t, 2H) 3,20 (br t, 2H) (два протони NH ₂ відсутні)
A45		(400 МГц, D ₂ O) 10,07 (s, 1H) 9,83 (d, 1H) 9,07 (dd, 1H) 8,15 (d, 1H) 6,76 (d, 1H) 5,10 (t, 2H) 3,20 (t, 2H) 3,16 (s, 6H)

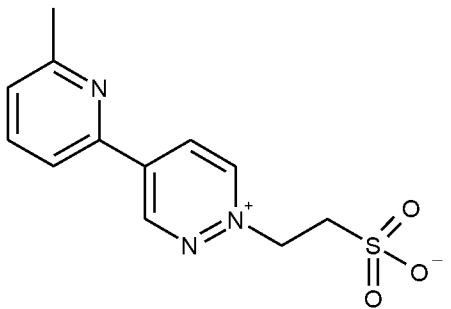
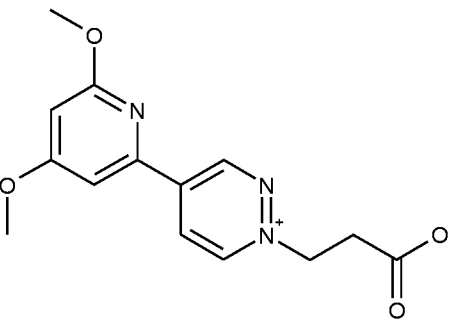
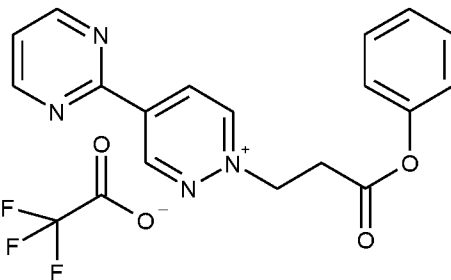
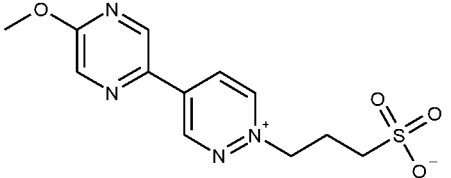
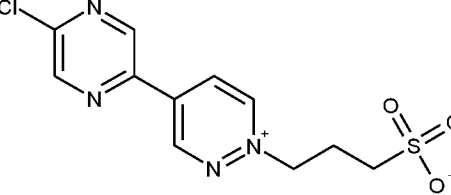
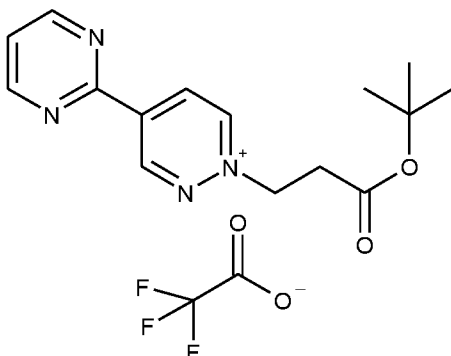
A46		(400 МГц, D ₂ O) 10,33 (d, 1H) 10,00 (d, 1H) 9,54 (s, 2H) 9,40 (dd, 1H) 5,20 (t, 2H) 3,43 (s, 3H) 3,32 (t, 2H)
A47		(400 МГц, D ₂ O) 10,09 (d, 1H) 9,81 (d, 1H) 9,10 (m, 1H) 7,37 (s, 1H) 5,08 (t, 2H) 3,21 (t, 2H) 2,51 (s, 6H)
A48		(400 МГц, D ₂ O) 10,13 (s, 1H) 9,80 (d, 1H) 9,12 (dd, 1H) 7,27-7,42 (m, 1H) 5,21 (t, 2H) 3,66 (t, 2H) 2,52 (s, 6H)
A49		(400 МГц, D ₂ O) 10,39 (d, 1H) 9,92 (d, 1H) 9,39-9,46 (m, 1H) 9,27 (d, 1H) 8,10 (d, 1H) 5,30 (t, 2H) 3,73 (t, 2H) 2,82 (s, 3H)
A50		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (m, 1H) 9,8 (m, 1H) 9,18 (m, 1H) 8,7 (m, 1H) 7,46 (m, 1H) 5,24 (m, 2H) 3,7 (m, 2H) 2,2 (m, 1H) 1,2 (m, 4H) (один протон ОН відсутній)

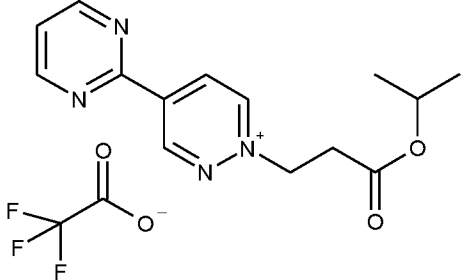
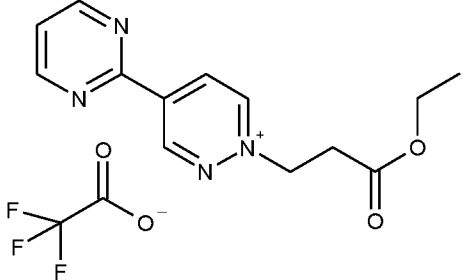
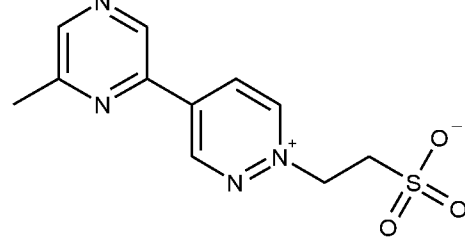
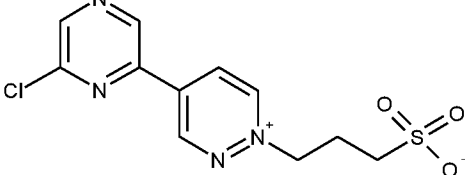
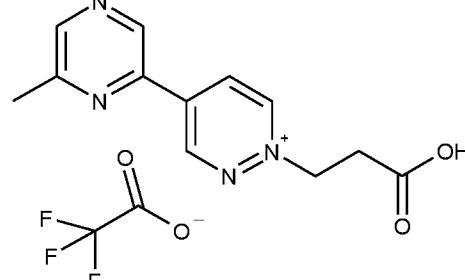
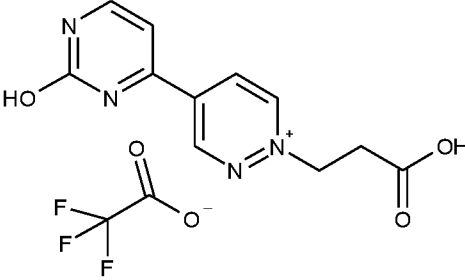
A51		(400 МГц, D ₂ O) 10,10 (m, 1H) 9,80 (m, 1H) 9,10 (m, 1H) 8,60 (m, 2H) 5,10 (m, 2H) 3,20 (m, 2H) 1,90 (m, 1H) 1,10 (m, 2H) 0,85 (m, 2H)
A52		(400 МГц, D ₂ O) 9,91 (d, 1H) 9,67 (d, 1H) 8,83 (dd, 1H) 8,22 (d, 1H) 7,19 (d, 1H) 4,93 (t, 2H) 2,95 (t, 2H) 2,49 (quin, 2H)
A53		(400 МГц, D ₂ O) 10,05 (d, 1H) 9,84 (d, 1H) 9,11 (dd, 1H) 8,93 (d, 1H) 8,23 (d, 1H) 5,01 (t, 2H) 2,96 (t, 2H) 2,51 (quin, 2H)
A54		(400 МГц, D ₂ O) 10,15 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,18 (dd, 1H) 8,98 (d, 2H) 7,63 (t, 1H) 5,12 (t, 2H) 3,59 (s, 3H) 3,25 (t, 2H)
A55		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,26 (d, 1H) 10,05 (d, 1H) 9,30 (dd, 1H) 9,03 (d, 1H) 8,24 (d, 1H) 5,17 (t, 2H) 3,26 (t, 2H) 2,85 (s, 3H)
A56		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,21-10,34 (m, 1H) 9,97 (d, 1H) 9,25-9,35 (m, 1H) 9,10-9,15 (m, 2H) 7,60-7,76 (m, 1H) 7,16-7,34 (m, 5H) 5,16-5,24 (m, 2H) 5,05-5,15 (m, 2H) 3,31-3,39 (m, 2H)
A57		(400 МГц, D ₂ O) 9,94 (d, 1H) 9,81 (d, 1H) 8,97 (dd, 1H) 8,43 (d, 1H) 7,36 (d, 1H) 5,22 (t, 2H) 3,66 (t, 2H) (один протон NH відсутній)

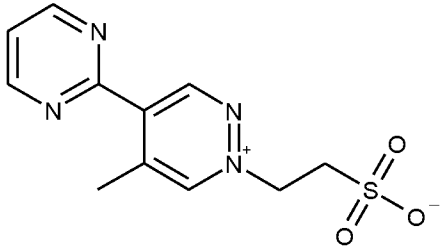
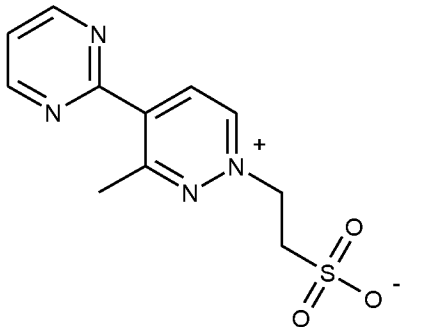
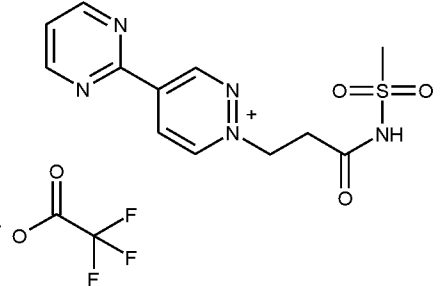
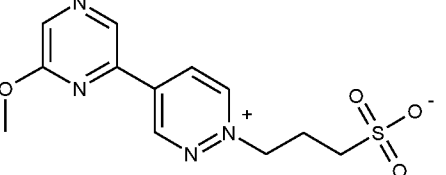
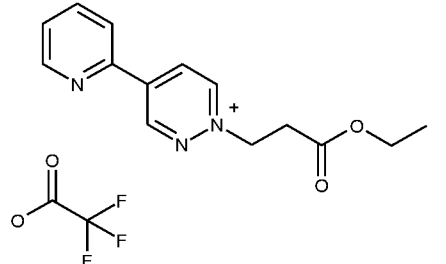
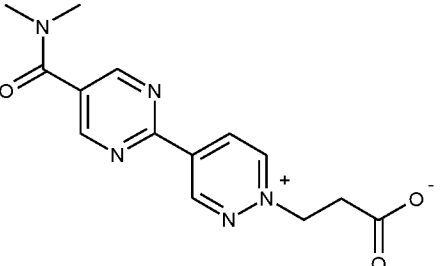
A58		(400 МГц, D ₂ O) 10,29 (m, 1H) 9,91 (m, 1H) 9,49 (s, 2H) 9,31 (m, 1H) 5,14 (m, 2H) 3,26(m, 2H) 2,74 (s, 3H)
A59		(400 МГц, D ₂ O) 10,26-10,42 (m, 1H) 9,94 (d, 1H) 9,33-9,49 (m, 1H) 9,23-9,31 (m, 1H) 8,06-8,27 (m, 1H) 8,19 (s, 1H) 5,17 (t, 2H) 3,28 (t, 2H) 3,01 (s, 3H)
A60		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,28-10,21 (m, 1H) 9,99 (d, 1H) 9,26 (dd, 1H) 8,93 (d, 1H) 8,04 (d, 1H) 5,27 (t, 2H) 4,16 (s, 3H) 3,59 (t, 2H)
A61		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,26-10,22 (m, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,49-9,47 (m, 1H) 9,20 (dd, 1H) 8,85-8,82 (m, 1H) 5,24 (t, 2H) 3,58 (t, 2H) 2,71 (s, 3H)
A62		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,24-10,20 (m, 1H) 9,93 (d, 1H) 9,24 (dd, 1H) 9,02 (d, 1H) 7,89 (d, 1H) 5,11 (t, 2H) 4,11 (s, 3H) 2,93 (t, 2H) 2,61 (quin, 2H)

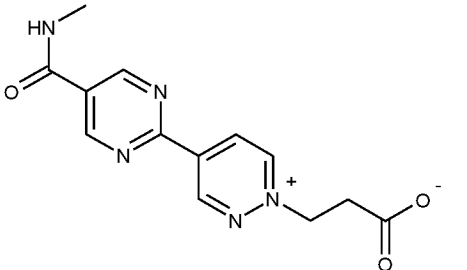
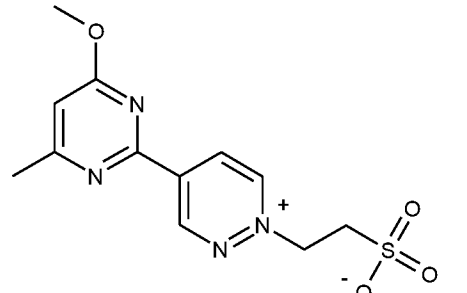
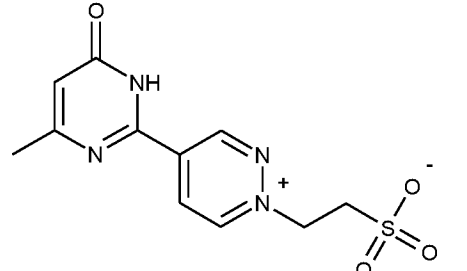
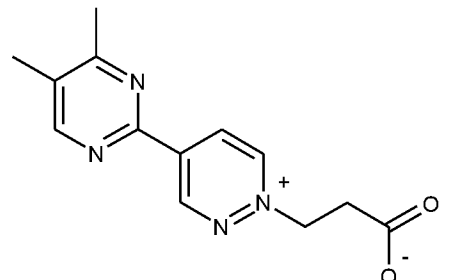
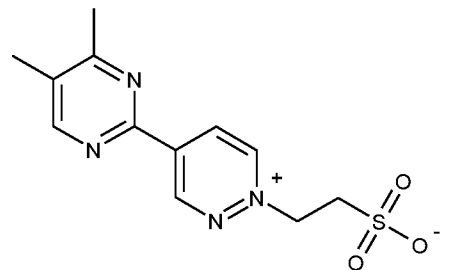
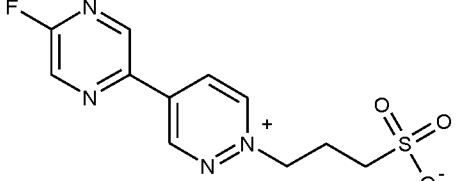
A63		(400 МГц, D ₂ O) 9,89 (br s, 1H) 9,69 (br d, 1H) 8,82-8,98 (m, 1H) 7,83-8,03 (m, 2H) 7,49 (br d, 1H) 5,02 (br t, 2H) 3,19 (br t, 2H) 2,55 (s, 3H)
A64		(400 МГц, D ₂ O) 10,03 (d, 1H) 9,78 (d, 1H) 8,99 (dd, 1H) 8,82 (d, 1H) 8,29 (d, 1H) 8,13 (t, 1H) 7,70 (dd, 1H) 5,24 (t, 2H) 3,71 (t, 2H)
A65		(400 МГц, D ₂ O) 9,82 (d, 1H) 9,68 (m, 1H) 8,73-8,74 (m, 1H) 8,56-8,57 (m, 1H) 7,91-7,93 (m, 1H) 7,54-7,56 (m, 1H) 5,13 (t, 2H) 3,27 (t, 2H) 2,45 (s, 3H)
A66		(400 МГц, D ₂ O) 9,80 (d, 1H) 9,71 (d, 1H) 8,75 (dd, 1H) 8,52-8,58 (m, 1H) 7,85-7,94 (m, 1H) 7,53 (dd, 1H) 5,21-5,30 (m, 2H) 3,66-3,75 (m, 2H) 2,44 (s, 3H)
A67		(400 МГц, D ₂ O) 9,91 (d, 1H) 9,72 (d, 1H) 8,91 (dd, 1H) 8,55 (dt, 1H) 7,74-7,82 (m, 1H) 7,61-7,67 (m, 1H) 5,00-5,05 (m, 2H) 3,18 (t, 2H)
A68		(400 МГц, D ₂ O) 10,05-10,10 (d, 1H) 9,80 (d, 1H) 8,02 (m, 1H) 8,60-8,69 (m, 1H) 7,83-7,93 (m, 1H) 7,67-7,79 (m, 1H) 5,15-5,35 (m, 2H) 3,69-3,73 (m, 2H)

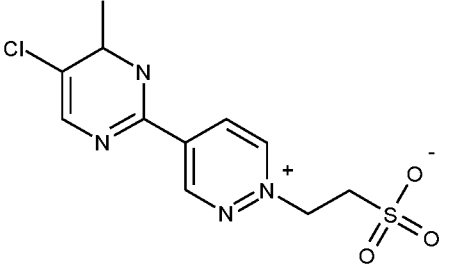
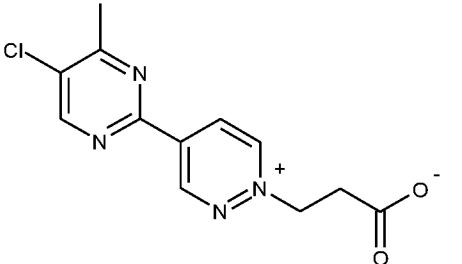
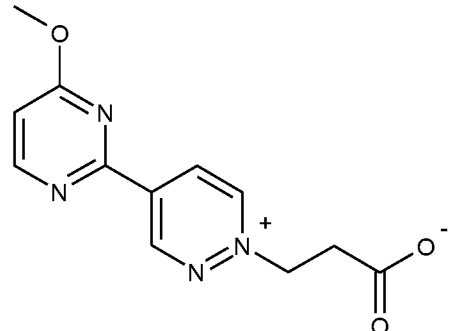
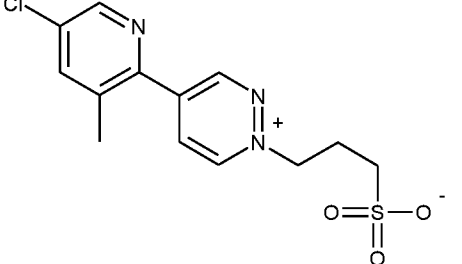
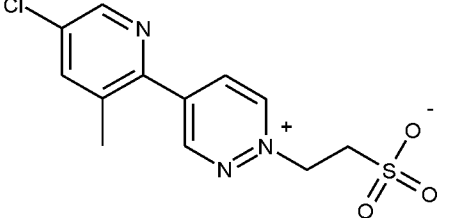
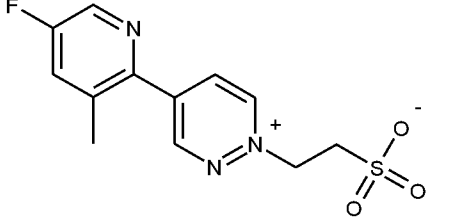
A69		(400 МГц, D ₂ O) 10,03 (d, 1H) 9,74 (d, 1H) 8,98 (dd, 1H) 8,80 (d, 1H) 8,25 (d, 1H) 8,11 (dd, 1H) 5,17-5,24 (m, 2H) 3,65-3,72 (m, 2H)
A70		(400 МГц, D ₂ O) 10,03 (d, 1H) 9,77 (d, 1H) 8,99 (dd, 1H) 8,63 (d, 1H) 7,77 (d dd, 1H) 5,19-5,29 (m, 2H) 3,66-3,72 (m, 2H)
A71		(400 МГц, D ₂ O) 9,99 (d, 1H) 9,75 (d, 1H) 8,94 (dd, 1H) 8,70 (d, 1H) 8,34 (dd, 1H) 7,67-7,90 (m, 1H) 5,09 (t, 2H) 3,24 (t, 2H)
A72		(400 МГц, D ₂ O) 10,01 (d, 1H) 9,72 (d, 1H) 8,94 (dd, 1H) 8,69 (d, 1H) 8,34 (dd, 1H) 7,74-7,89 (m, 1H) 5,19 (t, 2H) 3,67 (t, 2H)
A73		(400 МГц, D ₂ O) 10,11 (d, 1H) 9,83 (d, 1H) 9,08 (dd, 1H) 8,46 (d, 1H) 8,29 (t, 1H) 8,06 (d, 1H) 5,11 (t, 2H) 3,25 (t, 2H)
A74		(400 МГц, D ₂ O) 10,15 (d, 1H) 9,81 (d, 1H) 9,10 (dd, 1H) 8,48 (d, 1H) 8,28 (t, 1H) 8,06 (d, 1H) 5,24 (t, 2H) 3,7 (t, 2H)

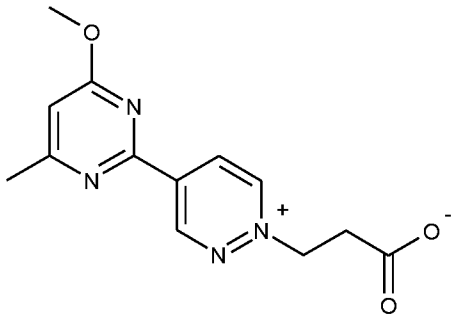
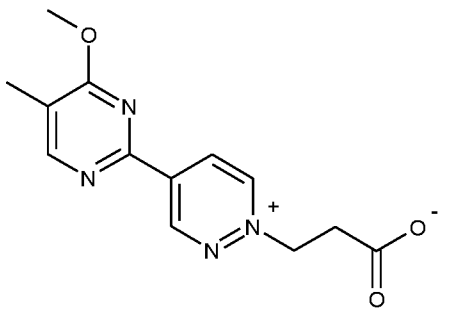
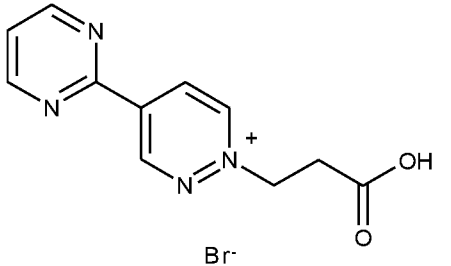
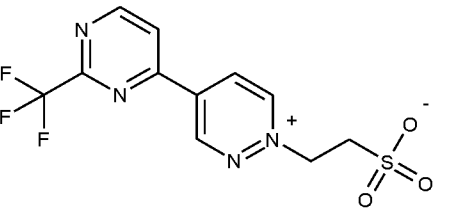
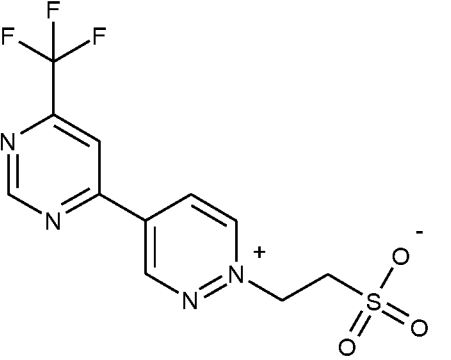
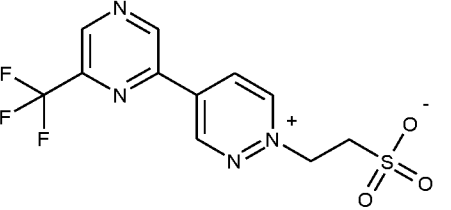
A75		(400 МГц, D ₂ O) 9,91 (d, 1H) 9,67 (d, 1H) 8,87 (dd, 1H) 7,95-8,03 (m, 1H) 7,85-7,94 (m, 1H) 7,48 (d, 1H) 5,14 (t, 2H) 3,61 (t, 2H) 2,54 (s, 3H)
A76		(400 МГц, D ₂ O) 10,21 (s, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,22 (dd, 1H) 6,41 (s, 1H) 5,14 (t, 2H) 4,04 (s, 6H) 3,28 (t, 2H)
A77		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,35-10,47 (m, 1H) 10,05 (d, 1H) 9,37-9,44 (m, 1H) 9,08-9,15 (m, 2H) 7,65-7,78 (m, 1H) 7,32-7,43 (m, 2H) 7,18-7,27 (m, 1H) 7,03-7,15 (m, 2H) 5,30 (t, 2H) 3,58 (t, 2H)
A78		(400 МГц, D ₂ O) 9,98-9,93 (m, 1H) 9,58 (d, 1H) 8,98 (d, 1H) 8,89 (dd, 1H) 8,42 (d, 1H) 4,91 (t, 2H) 4,01 (s, 3H) 2,95 (t, 2H) 2,48 (quin, 2H)
A79		(400 МГц, D ₂ O) 10,06-10,04 (m, 1H) 9,76-9,72 (m, 1H) 9,21 (d, 1H) 9,05 (dd, 1H) 8,88 (d, 1H) 4,97 (t, 2H) 2,96 (t, 2H) 2,51 (quin, 2H)
A80		(400 МГц, D ₂ O) 10,28-10,42 (m, 1H) 9,93-10,10 (m, 1H) 9,37-9,45 (m, 1H) 9,12 (d, 2H) 7,70 (t, 1H) 5,06-5,20 (m, 2H) 3,21 (t, 2H) 1,40-1,46 (m, 9H)

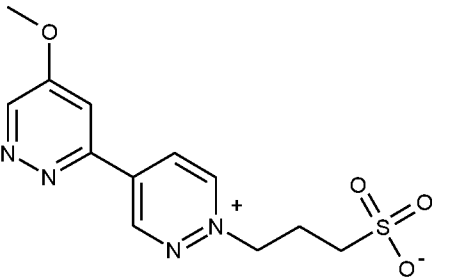
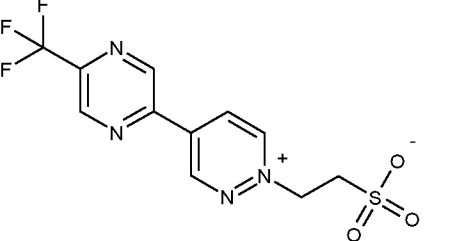
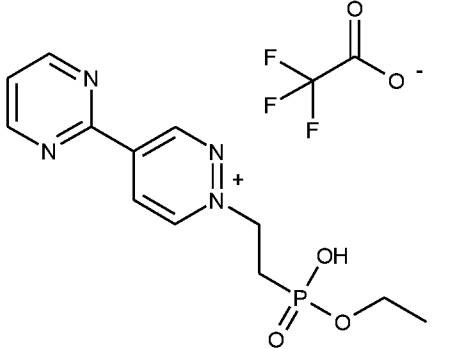
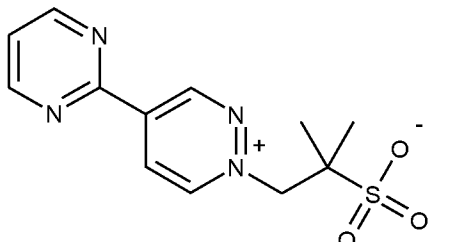
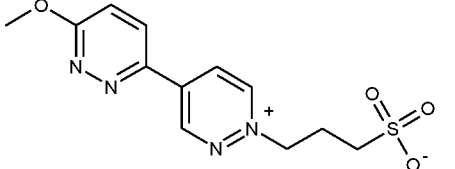
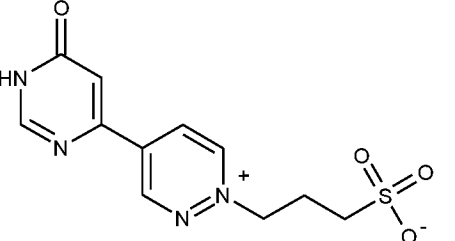
A81		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,29-10,43 (m, 1H) 10,02 (d, 1H) 9,36-9,49 (m, 1H) 9,04-9,18 (m, 2H) 7,63-7,76 (m, 1H) 5,10-5,24 (m, 2H) 4,92-5,04 (m, 1H) 3,14-3,41 (m, 2H) 1,12-1,25 (m, 6H)
A82		(400 МГц, D ₂ O) 10,07-10,18 (m, 1H) 9,77-9,90 (m, 1H) 9,12-9,23 (m, 1H) 8,96 (d, 2H) 7,52-7,70 (m, 1H) 5,04-5,17 (m, 2H) 4,03 (q, 2H) 3,14-3,30 (m, 2H) 1,01-1,13 (m, 3H)
A83		(400 МГц, D ₂ O) 10,09-10,03 (m, 1H) 9,80-9,76 (m, 1H) 9,15 (s, 1H) 9,04 (dd, 1H) 8,66 (s, 1H) 5,20 (t, 2H) 3,65 (t, 2H) 2,62 (s, 3H)
A84		(400 МГц, D ₂ O) 10,08-10,04 (m, 1H) 9,78 (d, 1H) 9,32 (s, 1H) 9,08 (dd, 1H) 8,82 (s, 1H) 4,99 (t, 2H) 2,96 (t, 2H) 2,57-2,46 (m, 2H)
A85		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,29-10,24 (m, 1H) 10,02-9,95 (m, 1H) 9,41 (s, 1H) 9,29-9,25 (m, 1H) 8,79 (s, 1H) 5,16 (t, 2H) 3,30-3,23 (m, 2H) 2,73 (s, 3H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A86		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,16-10,12 (m, 1H) 10,09 (d, 1H) 9,22 (dd, 1H) 8,36 (d, 1H) 7,44 (d, 1H) 5,18 (t, 2H) 3,27 (t, 2H) (один протон CO ₂ H та один протон OH відсутні)

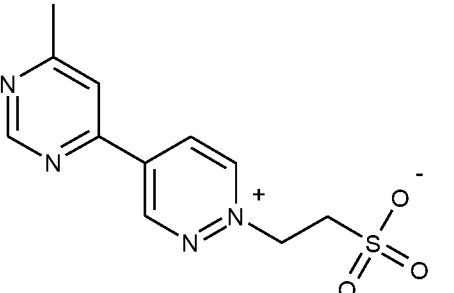
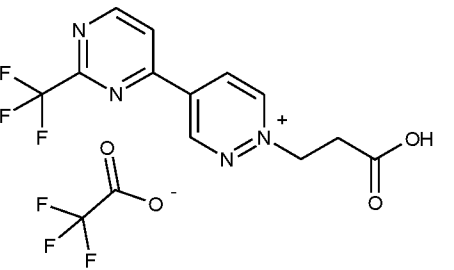
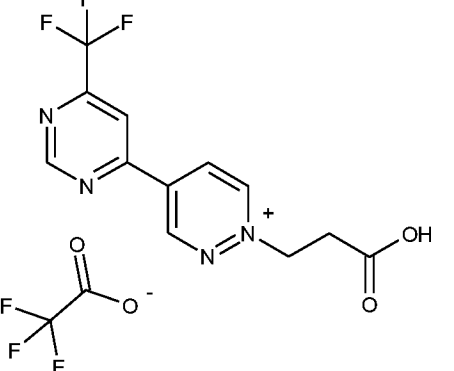
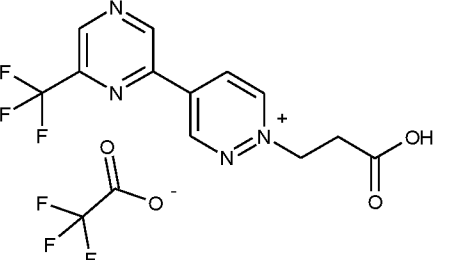
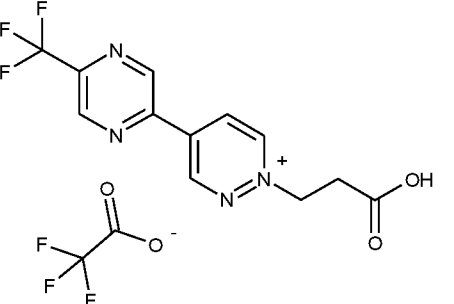
A87		(400 МГц, D ₂ O) 9,83-9,86 (m, 1H) 9,62-9,75 (m, 1H) 9,01-9,04 (m, 2H) 7,40-7,83 (m, 1H) 5,18-5,25 (m, 2H) 3,57-3,80 (m, 2H) 2,64-2,87 (m, 3H)
A88		(400 МГц, D ₂ O) 9,76 (d, 1H) 9,69-9,88 (m, 1H) 9,02 (d, 1H) 8,77 (d, 1H) 7,69 (t, 1H) 5,21 (t, 2H) 3,71 (t, 2H) 2,94 (s, 3H)
A89		(400 МГц, D ₂ O) 10,22 (d, 1H) 9,93 (d, 1H) 9,25 (dd, 1H) 9,05 (d, 2H) 7,70 (t, 1H) 5,22 (t, 2H) 3,30-3,40 (m, 2H) 3,27 (s, 3H) (один протон NH відсутній)
A90		(400 МГц, D ₂ O) 10,10-10,04 (m, 1H) 9,67 (d, 1H) 9,05 (dd, 1H) 8,91 (s, 1H) 8,34 (s, 1H) 4,94 (t, 2H) 4,01 (s, 3H) 2,97-2,90 (m, 2H) 2,54-2,44 (m, 2H)
A91		(400 МГц, D ₂ O) 9,98 (m, 1H) 9,78 (m, 1H) 8,98 (m, 1H) 8,76 (s, 1H) 8,24 (m, 1H) 8,10 (m, 1H) 7,68 (m, 1H) 5,12 (m, 2H) 4,10 (m, 2H) 3,26 (m, 2H) 1,14 (m, 3H)
A92		(400 МГц, D ₂ O) 10,23 (m, 1H) 9,89 (m, 1H) 9,25 (m, 1H) 9,12 (s, 2H) 5,16 (m, 2H) 3,26(m, 2H) 3,08 (s, 3H) 3,02 (s, 3H)

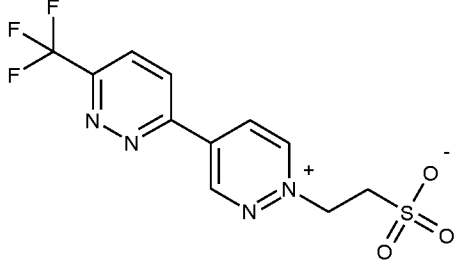
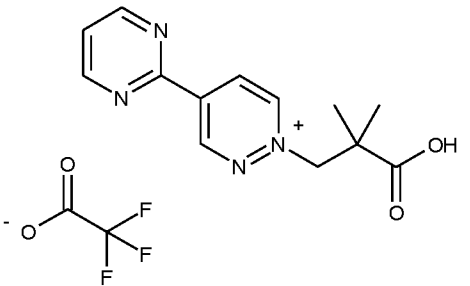
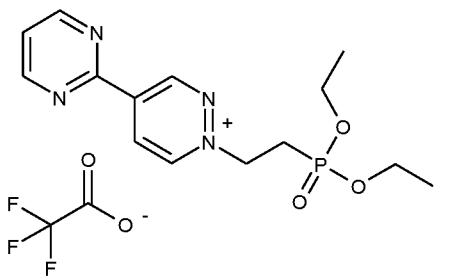
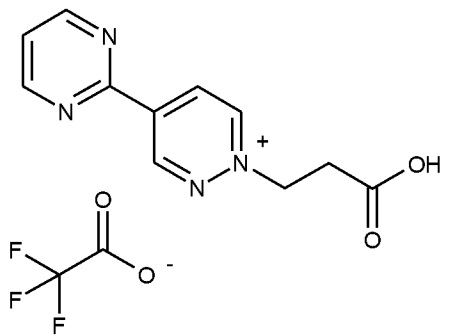
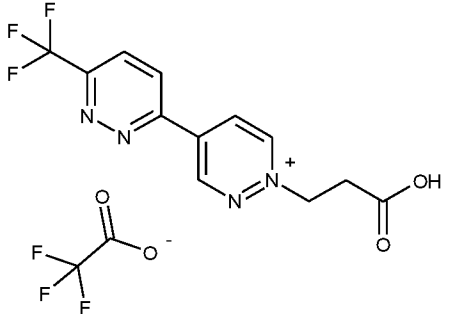
A93		(400 МГц, D ₂ O) 10,27 (m, 1H) 9,94 (m, 1H) 9,33 (s, 3H) 5,18 (m, 2H) 3,26 (m, 2H) 2,94 (m, 3H) (один протон NH відсутній)
A94		(400 МГц, D ₂ O) 10,22 (d, 1H) 9,84 (d, 1H) 9,21 (d, 1H) 6,91 (s, 1H) 5,25 (t, 2H) 4,05 (s, 3H) 3,70 (t, 2H) 2,52 (s, 3H)
A95		(400 МГц, D ₂ O) 9,89-9,98 (m, 1H) 9,83 (d, 1H) 8,97 (dd, 1H) 6,49 (s, 1H) 5,18 (t, 2H) 3,60 (t, 2H) 2,33 (s, 3H) (один протон NH відсутній)
A96		(400 МГц, D ₂ O) 10,06 (d, 1H) 9,65-9,77 (m, 1H) 9,00-9,09 (m, 1H) 8,48-8,63 (m, 1H) 5,02 (t, 2H) 3,15 (t, 2H) 2,49 (s, 3H) 2,26 (s, 3H)
A97		(400 МГц, D ₂ O) 10,10 (d, 1H) 9,73 (d, 1H) 9,07 (dd, 1H) 8,57 (s, 1H) 5,13-5,18 (m, 2H) 3,58-3,64 (m, 2H) 2,49 (s, 3H) 2,26 (s, 3H)
A98		(400 МГц, D ₂ O) 10,06-10,03 (m, 1H) 9,75-9,71 (m, 1H) 9,12-9,09 (m, 1H) 9,04 (dd, 1H) 8,74 (dd, 1H) 4,97 (t, 2H) 3,00-2,94 (m, 2H) 2,56-2,47 (m, 2H)

A99		(400 МГц, D ₂ O) 10,23 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,22 (dd, 1H) 8,89 (s, 1H) 5,25 (m, 2H) 3,70 (m, 2H) 2,70 (s, 3H)
A100		(400 МГц, D ₂ O) 10,53 (br s, 1H) 9,58 (br s, 1H) 9,16 (br s, 1H) 8,85-8,92 (m, 1H) 5,15-5,22 (m, 2H) 3,23 (br s, 2H) 2,69 (s, 3H)
A101		(400 МГц, D ₂ O) 10,20 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,21 (dd, 1H) 8,66 (d, 1H) 7,05 (d, 1H) 5,13 (t, 2H) 4,08 (s, 3H) 3,26 (t, 2H)
A102		(400 МГц, D ₂ O) 9,65-9,81 (m, 2H) 8,67-8,77 (m, 1H) 8,53-8,61 (m, 1H) 7,91-8,00 (m, 1H) 4,95-5,10 (m, 2H) 2,98-3,02 (m, 2H) 2,54-2,56 (m, 2H) 2,43-2,45 (m, 3H)
A103		(400 МГц, D ₂ O) 9,77 (d, 1H) 9,68 (s, 1H) 8,72 (d, 1H) 8,54 (s, 1H) 7,92 (s, 1H) 5,22 (t, 2H) 3,67 (t, 2H) 2,42 (s, 3H)
A104		(400 МГц, D ₂ O) 9,77-9,85 (m, 1H) 9,72 (br s, 1H) 8,74 (br s, 1H) 8,52-8,59 (m, 1H) 7,73 (br s, 1H) 5,26 (br s, 2H) 3,71 (br s, 2H) 2,49 (br s, 3H)

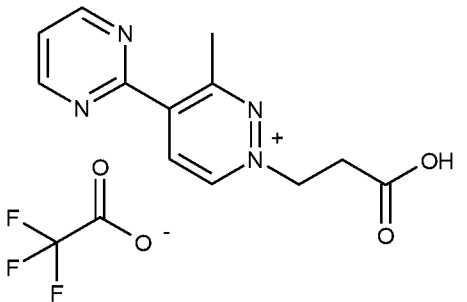
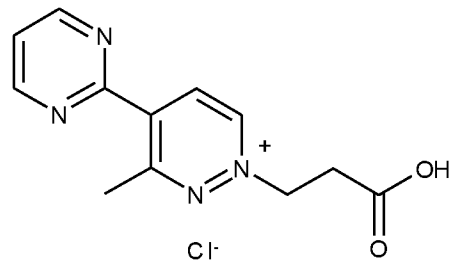
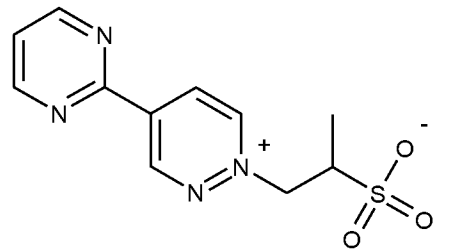
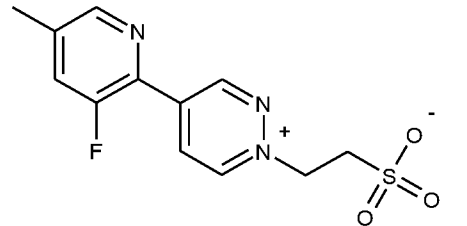
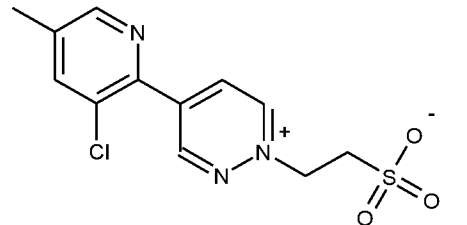
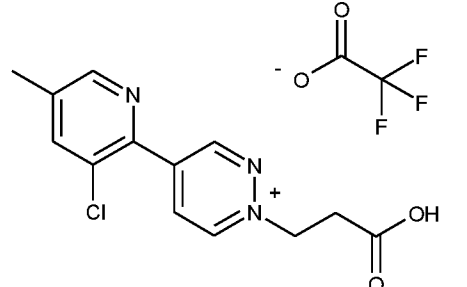
A105		(400 МГц, D ₂ O) 10,19 (d, 1H) 9,83 (d, 1H) 9,19 (dd, 1H) 6,92 (s, 1H) 5,11 (s, 2H) 4,05 (s, 3H) 3,22 (t, 2H) 2,52 (s, 3H)
A106		(400 МГц, D ₂ O) 10,40-10,51 (m, 1H) 9,48-9,65 (m, 1H) 8,99-9,23 (m, 1H) 8,36-8,54 (m, 1H) 5,13-5,30 (m, 2H) 3,97-4,21 (m, 3H) 3,17-3,37 (m, 2H) 2,14-2,25 (m, 3H)
A107	 <p style="text-align: center;">Br⁻</p>	(400 МГц, D ₂ O) 10,16 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,21-9,15 (m, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,11 (t, 2H) 3,24 (t, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A108		(400 МГц, D ₂ O) 10,21-10,16 (m, 1H) 9,92 (d, 1H) 9,25-9,20 (m, 2H) 8,51 (d, 1H) 5,26 (t, 2H) 3,68 (t, 2H)
A109		(400 МГц, D ₂ O) 10,20-10,14 (m, 1H) 9,93 (d, 1H) 9,56-9,53 (m, 1H) 9,21 (dd, 1H) 8,79-8,74 (m, 1H) 5,25 (t, 2H) 3,67 (t, 2H)
A110		(400 МГц, D ₂ O) 10,19-10,16 (m, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,65 (s, 1H) 9,22 (s, 1H) 9,19 (dd, 1H) 5,23 (t, 2H) 3,66 (t, 2H)

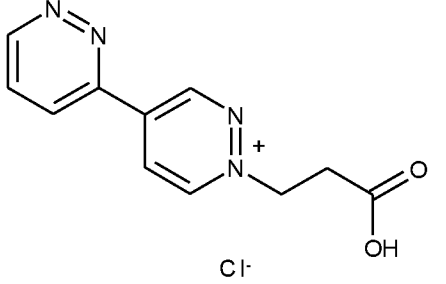
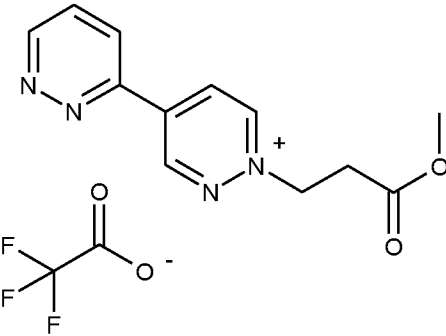
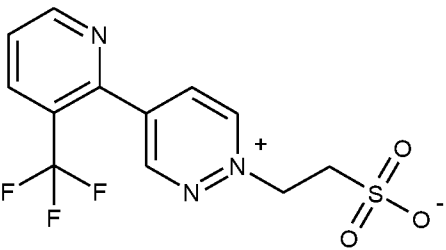
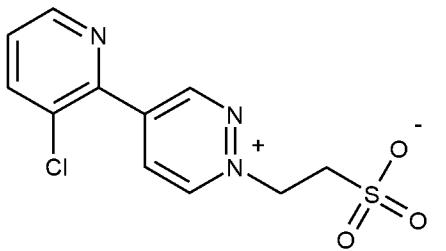
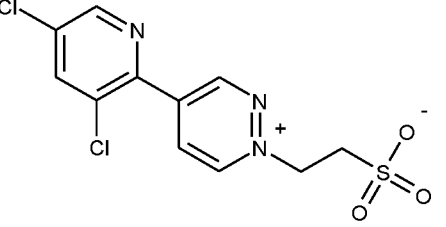
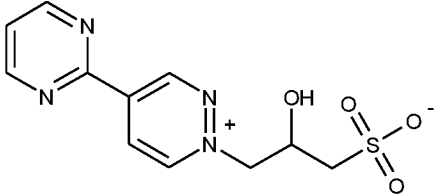
A111		(400 МГц, D ₂ O) 10,08-10,04 (m, 1H), 9,84-9,79 (m, 1H) 9,06 (dd, 1H) 9,01 (d, 1H) 7,95 (d, 1H) 5,01 (t, 2H) 4,01 (s, 3H) 3,01-2,95 (m, 2H) 2,58-2,49 (m, 2H)
A112		(400 МГц, D ₂ O) 10,18-10,15 (m, 1H) 9,90-9,85 (m, 1H) 9,56-9,53 (m, 1H) 9,30-9,27 (m, 1H) 9,19 (dd, 1H) 5,23 (t, 2H) 3,67 (t, 2H)
A113		(400 МГц, D ₂ O) 10,22 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,23 (dd, 1H) 9,04 (d, 2H) 7,69 (t, 1H) 5,06 (dt, 2H) 3,85 (quin, 2H) 2,44-2,53 (m, 2H) 1,13 (t, 3H) (один протон ОН відсутній)
A114		(400 МГц, D ₂ O) 10,17-10,12 (m, 1H) 9,75-9,71 (m, 1H) 9,15 (dd, 1H) 8,97 (d, 2H) 7,61 (t, 1H) 5,04 (s, 2H) 1,37 (s, 6H)
A115		(400 МГц, D ₂ O) 10,00-10,13 (m, 1H) 9,67-9,78 (m, 1H) 8,93-9,06 (m, 1H) 8,30-8,44 (m, 1H) 7,40 (d, 1H) 4,98 (t, 2H) 4,11 (s, 3H) 2,97 (t, 2H) 2,52 (quin, 2H)
A116		(400 МГц, D ₂ O) 9,86-9,98 (m, 1H) 9,72-9,81 (m, 1H) 8,96 (dd, 1H) 8,34-8,48 (m, 1H) 7,35 (d, 1H) 4,86-5,10 (m, 2H) 2,84-3,05 (m, 2H) 2,43 (s, 2H) (один протон NH відсутній)

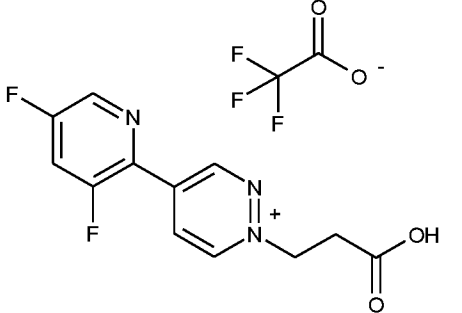
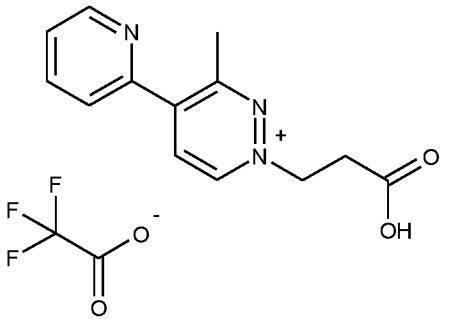
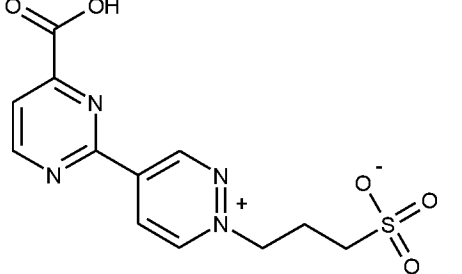
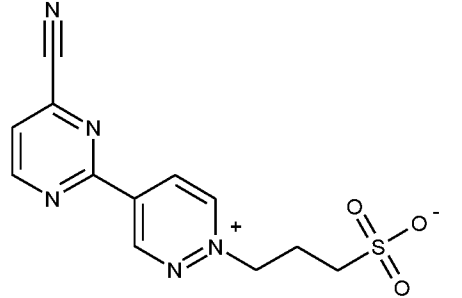
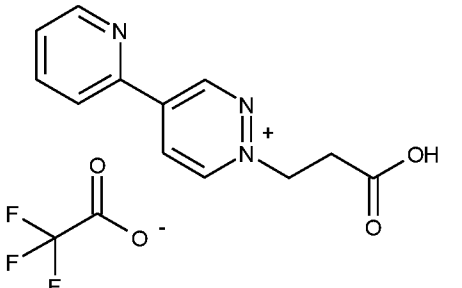
A117		(400 МГц, D ₂ O) 9,98-10,10 (m, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,13-9,22 (m, 1H) 9,06 (dd, 1H) 8,12-8,24 (m, 1H) 5,16-5,31 (m, 2H) 3,58-3,73 (m, 2H) 2,57-2,69 (m, 3H)
A118		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,28 (d, 1H) 10,14 (d, 1H) 9,40-9,32 (m, 2H) 8,67 (d, 1H) 5,21 (t, 2H) 3,34-3,26 (m, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A119		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,39-10,33 (m, 1H) 10,14 (d, 1H) 9,71-9,68 (m, 1H) 9,44 (dd, 1H) 8,93 (d, 1H) 5,20 (t, 2H) 3,35-3,24 (m, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A120		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,31-10,23 (m, 1H) 10,08 (d, 1H) 9,89 (s, 1H) 9,38-9,31 (m, 2H) 5,19 (t, 2H) 3,34-3,26 (m, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A121		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,35-10,28 (m, 1H) 10,09 (d, 1H) 9,77 (d, 1H) 9,40-9,34 (m, 2H) 5,19 (t, 2H) 3,34-3,23 (m, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)

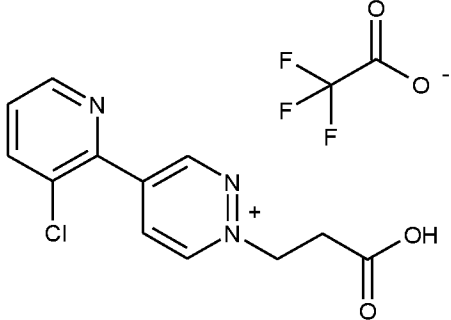
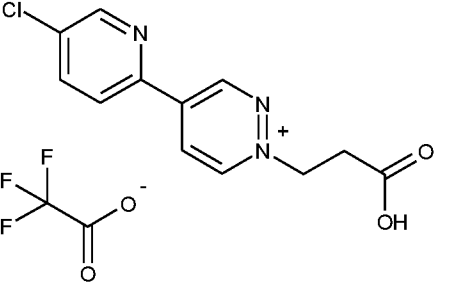
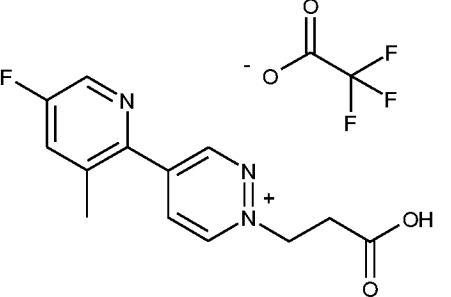
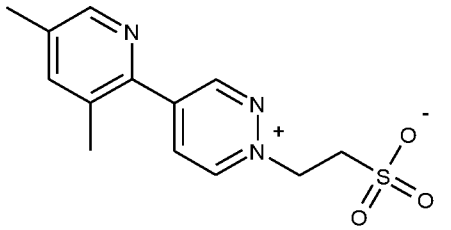
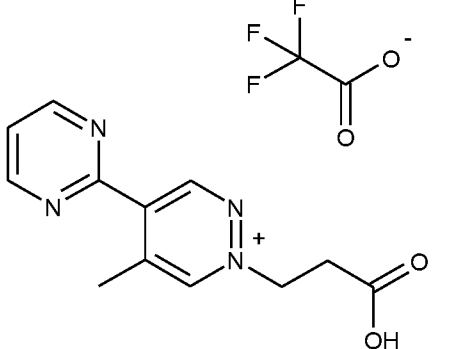
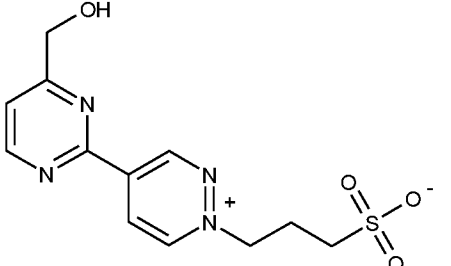
A122		(400 МГц, D ₂ O) 10,24-10,20 (m, 1H) 9,91 (d, 1H) 9,20 (dd, 1H) 8,76 (d, 1H) 8,40 (d, 1H) 5,26 (t, 2H) 3,68 (t, 2H)
A123		(400 МГц, D ₂ O) 10,16 (d, 1H) 9,79 (d, 1H) 9,20 (dd, 1H) 9,00 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,04 (s, 2H) 1,25 (s, 6H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A124		(400 МГц, D ₂ O) 10,26 (d, 1H) 9,89 (d, 1H) 9,27 (dd, 1H) 9,00-9,06 (m, 2H) 7,69 (t, 1H) 5,11-5,23 (m, 2H) 4,03-4,15 (m, 4H) 2,84 (dt, 2H) 1,21 (t, 6H)
A125		(400 МГц, D ₂ O) 10,18-10,13 (m, 1H) 9,87-9,82 (m, 1H) 9,20-9,14 (m, 1H) 8,98 (d, 2H) 7,63 (s, 1H) 5,10 (s, 2H) 3,24 (t, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A126		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,39 (d, 1H) 10,15 (d, 1H) 9,40 (dd, 1H) 8,89 (d, 1H) 8,45 (d, 1H) 5,22 (t, 2H) 3,34-3,25 (m, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)

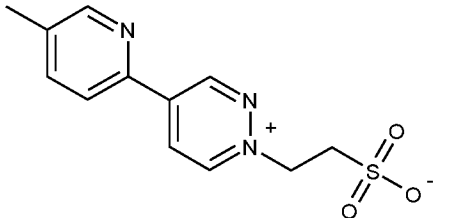
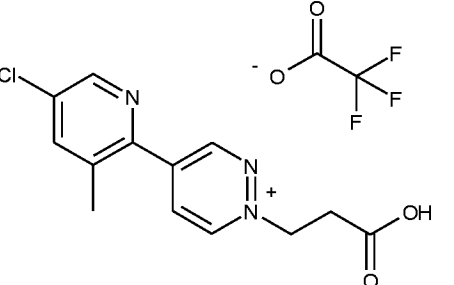
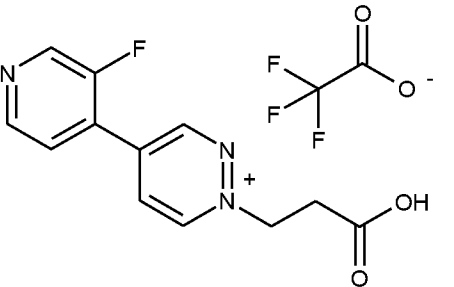
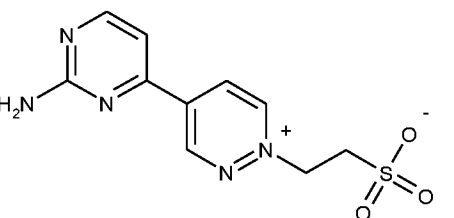
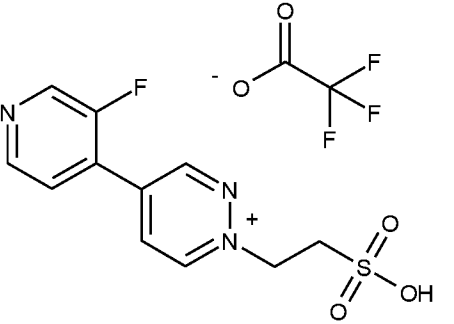
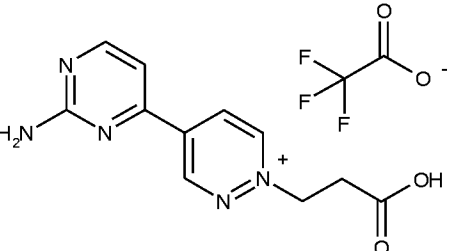
A127		(400 МГц, D ₂ O) 9,99 (d, 1H) 9,91 (d, 1H) 9,04 (d, 1H) 8,34 (d, 1H) 6,74 (d, 1H) 5,13 (t, 2H) 3,24 (t, 2H) (один протон NH та один протон CO ₂ H відсутні)
A128		(400 МГц, D ₂ O) 9,99 (s, 1H) 9,62 (d, 1H) 8,88 (d, 1H) 8,71 (dd, 1H) 8,37 (d, 1H) 7,79 (dd, 1H) 5,14 (t, 2H) 3,25 (t, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A129		(400 МГц, D ₂ O) 10,29 (d, 1H) 9,95-10,00 (m, 1H) 9,32-9,41 (m, 3H) 5,18 (t, 2H) 3,25-3,35 (m, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A130		(400 МГц, D ₂ O) 10,16-10,25 (m, 1H) 9,81-9,89 (m, 1H) 9,19-9,27 (m, 1H) 8,97-9,09 (m, 2H) 7,63-7,74 (m, 1H) 5,08-5,20 (m, 1H) 4,92-5,01 (m, 1H) 3,35-3,47 (m, 1H) 1,31 (d, 3H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A131		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (m, 1H) 9,97 (m, 1H) 9,21 (m, 1H) 8,98 (m, 2H) 7,61 (m, 1H) 3,36 (s, 2H) 1,94 (s, 6H) (один протон CO ₂ H відсутній)

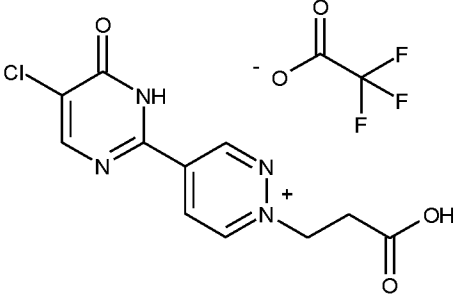
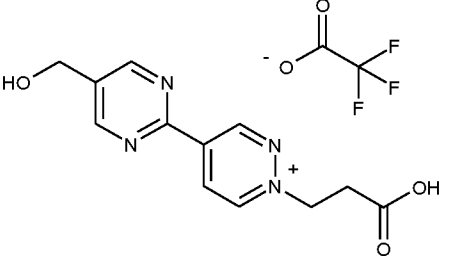
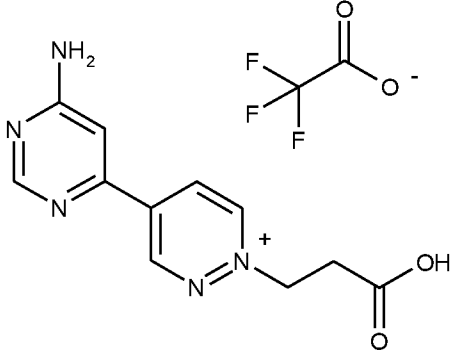
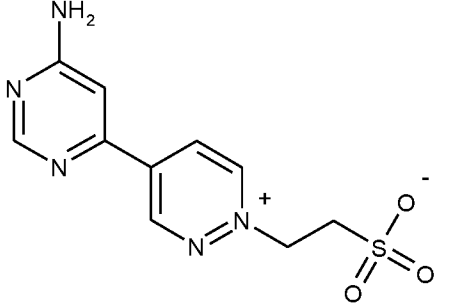
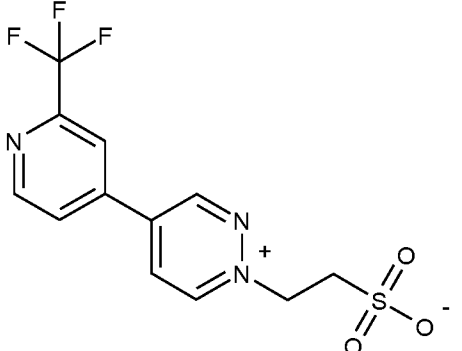
A132		(400 МГц, D ₂ O) 9,72 (d, 1H) 8,98 (d, 1H) 8,66-8,74 (m, 1H) 8,71 (d, 1H) 7,65 (t, 1H) 5,06 (t, 2H) 3,21 (t, 2H) 2,87 (s, 3H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A133		(400 МГц, D ₂ O) 9,72 (d, 1H) 8,98 (d, 1H) 8,66-8,74 (m, 1H) 8,71 (d, 1H) 7,65 (t, 1H) 5,06 (t, 2H) 3,21 (t, 2H) 2,87 (s, 3H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A134		(400 МГц, D ₂ O) 10,20-10,18 (m, 1H) 9,81 (dd, 1H) 9,19 (dd, 1H) 9,00 (d, 2H), 7,65 (t, 1H) 5,10-5,07 (m, 2H) 3,84-3,74 (m, 1H) 1,39 (d, 3H)
A135		(400 МГц, D ₂ O) 10,00 (d, 1H) 9,73 (d, 1H) 8,96 (d, 1H) 8,50 (s, 1H) 7,69 (d, 1H) 5,18-5,23 (m, 2H) 3,66-3,71 (m, 2H) 2,45 (s, 3H)
A136		(400 МГц, D ₂ O) 9,85 (s, 1H) 9,80 (d, 1H) 8,95 (dd, 1H) 8,52 (s, 1H) 7,95 (s, 1H) 5,24 (t, 2H) 3,67-3,72 (m, 2H) 2,40 (s, 3H)
A137		(400 МГц, D ₂ O) 9,78-9,89 (m, 1H) 8,96 (dd, 1H) 8,87-9,00 (m, 1H) 8,53 (d, 1H) 7,96 (d, 1H) 5,14 (t, 2H) 3,28 (t, 2H) 2,41 (s, 3H) (один протон CO ₂ H відсутній)

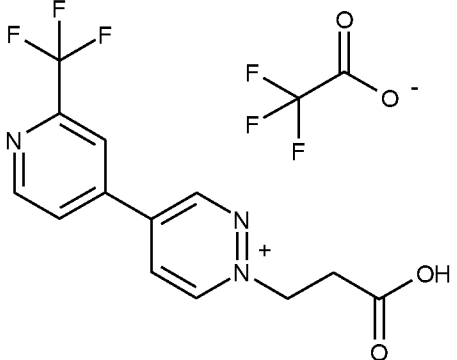
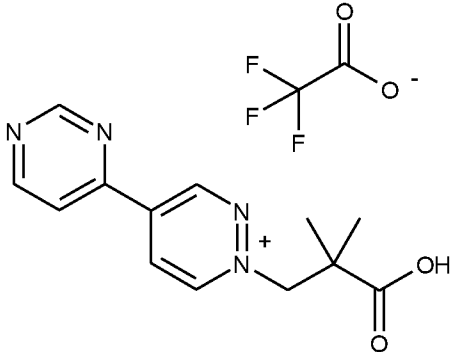
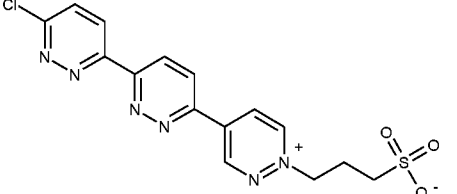
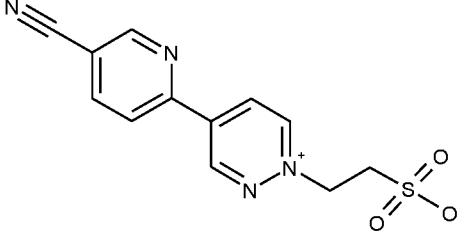
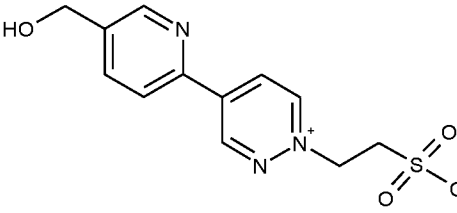
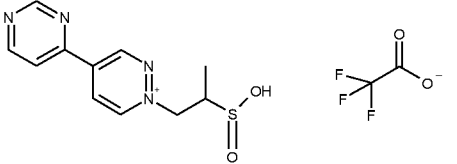
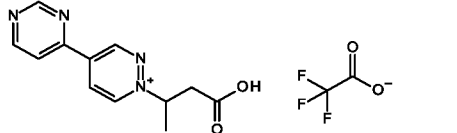
A138		(400 МГц, D ₂ O) 10,11 (d, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,32 (dd, 1H) 9,12-9,08 (m, 1H) 8,50 (dd, 1H) 7,99 (dd, 1H) 5,12 (t, 2H) 3,24 (t, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A139		(400 МГц, D ₂ O) 10,05-10,15 (m, 1H) 9,84-9,94 (m, 1H) 9,28-9,39 (m, 1H) 9,05-9,14 (m, 1H) 8,41-8,56 (m, 1H) 7,90-8,06 (m, 1H) 5,07-5,21 (m, 2H) 3,56-3,67 (m, 3H) 3,22-3,34 (m, 2H)
A140		(400 МГц, D ₂ O) 9,86 (d, 1H) 9,62 (d, 1H) 8,85 (d, 1H) 8,70 (m, 1H) 8,35 (d, 1H) 7,77 (m, 1H) 5,24 (m, 2H) 3,65 (m, 2H)
A141		(400 МГц, D ₂ O) 9,83-9,92 (m, 2H) 8,98 (d, 1H) 8,68 (d, 1H) 8,12 (d, 1H) 7,59-7,66 (m, 1H) 5,27 (t, 2H) 3,71 (t, 2H)
A142		(400 МГц, D ₂ O) 9,87 (d, 1H) 9,83 (d, 1H) 8,99 (dd, 1H) 8,71 (d, 1H) 8,23 (d, 1H) 5,25 (t, 2H) 3,70 (t, 2H)
A143		(400 МГц, D ₂ O) 10,24 (d, 1H) 9,80 (d, 1H) 9,25 (dd, 1H) 9,04 (d, 2H) 7,68 (t, 1H) 5,21 (dd, 1H) 4,93 (dd, 1H) 4,64-4,71 (m, 1H) 3,19-3,36 (m, 2H) (один протон OH відсутній)

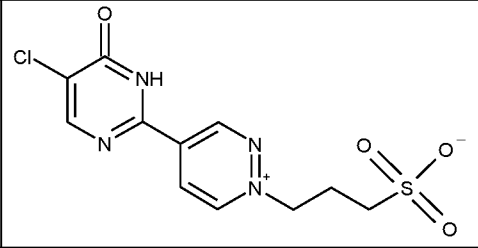
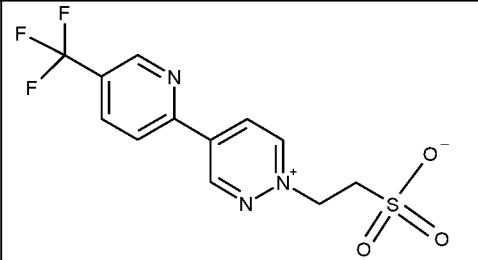
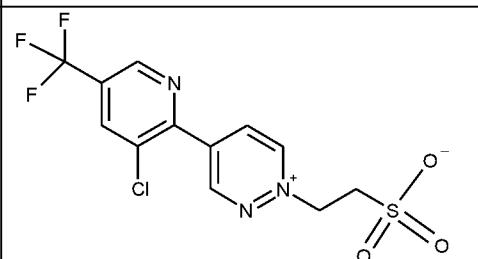
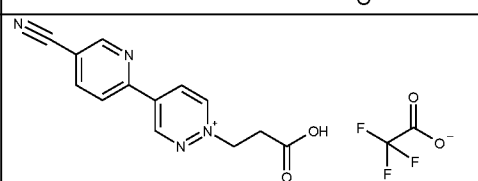
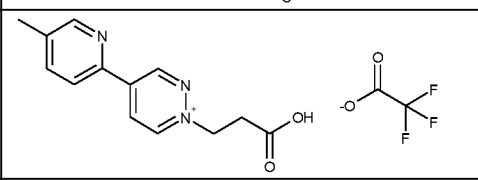
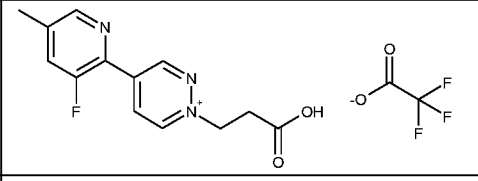
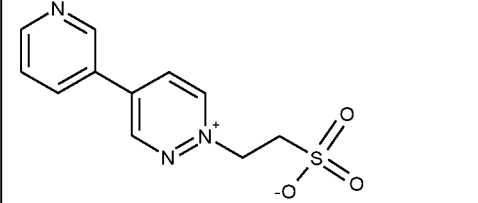
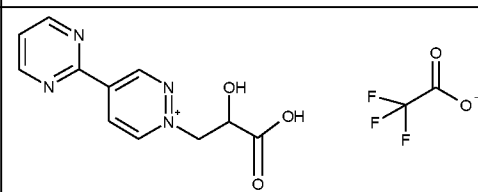
A144		(400 МГц, D ₂ O) 9,95 (d, 1H) 9,74 (d, 1H) 8,93 (dd, 1H) 8,58 (d, 1H) 7,67-7,83 (m, 1H) 5,06 (t, 2H) 3,26 (t, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A145		(400 МГц, D ₂ O) 9,68 (d, 1H) 8,73 (d, 1H) 8,49 (d, 1H) 8,09 (td, 1H) 7,80 (d, 1H) 7,65 (dd, 1H) 5,07 (t, 2H) 3,26 (t, 2H) 2,77 (s, 3H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A146		(400 МГц, D ₂ O) 10,23-10,33 (d, 1H) 9,81 (d, 1H) 9,30 (dd, 1H) 9,15 (d, 1H) 8,06 (d, 1H) 5,01 (t, 2H) 2,97 (t, 2H) 2,52 (m, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A147		(400 МГц, D ₂ O) 10,23 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,25 (m, 2H) 8,06 (d, 1H) 5,02 (t, 2H) 2,98 (t, 2H) 2,53 (t, 2H)
A148		(400 МГц, D ₂ O) 9,99 (s, 1H) 9,77 (d, 1H) 8,96 (dd, 1H) 8,80 (d, 1H) 8,25 (d, 1H) 8,06-8,12 (m, 1H) 7,68 (t, 1H) 5,10 (t, 2H) 3,25 (t, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)

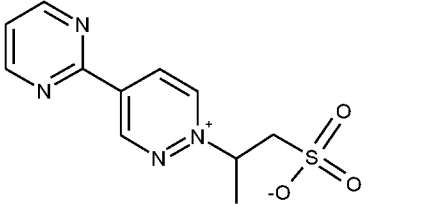
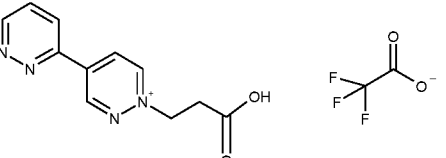
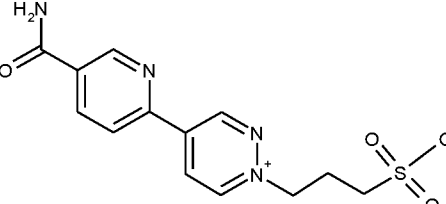
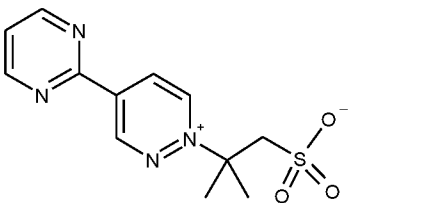
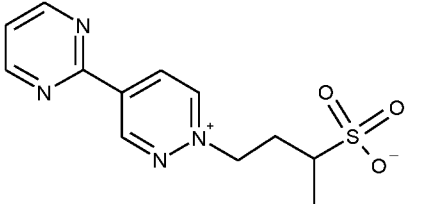
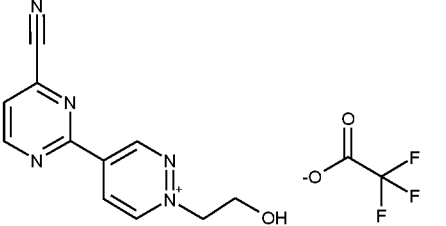
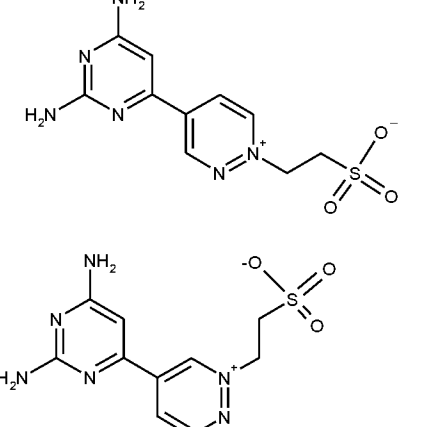
A149		(400 МГц, D ₂ O) 9,78-9,88 (m, 2H) 8,95 (dd, 1H) 8,66 (d, 1H) 8,10 (d, 1H) 7,56-7,65 (m, 1H) 5,12 (t, 2H) 3,23 (t, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A150		(400 МГц, D ₂ O) 9,99 (d, 1H) 9,75 (d, 1H) 8,96 (dd, 1H) 8,80 (d, 1H) 8,24 (d, 1H) 8,10 (dd, 1H) 5,09 (t, 2H) 3,25 (t, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A151		(400 МГц, D ₂ O) 9,80 (d, 1H) 9,68 (s, 1H) 8,72 (d, 1H) 8,46-8,54 (m, 1H) 7,71 (d, 1H) 5,12 (t, 2H) 3,26 (t, 2H) 2,48 (s, 3H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A152		(400 МГц, D ₂ O) 9,75 (d, 1H) 9,69 (d, 1H) 8,70 (dd, 1H) 8,42 (s, 1H) 7,74 (s, 1H) 5,23 (t, 2H) 3,69 (t, 2H) 2,42 (s, 3H) 2,36 (s, 3H)
A153		(400 МГц, D ₂ O) 9,84 (s, 1H) 9,64-9,69 (m, 1H) 8,99-9,05 (m, 1H) 9,02 (d, 1H) 7,67 (t, 1H) 5,09 (t, 2H) 3,26 (t, 2H) 2,78 (s, 3H)
A154		(400 МГц, D ₂ O) 10,25 (s, 1H) 9,84 (d, 1H) 9,26 (d, 1H) 8,97 (d, 1H) 7,72 (d, 1H) 5,05 (t, 2H) 4,86 (s, 2H) 3,02 (t, 2H) 2,59 (t, 2H) (один протон OH відсутній)

A155		(400 МГц, D ₂ O) 9,96 (d, 1H) 9,69 (d, 1H) 8,90 (dd, 1H) 8,62 (s, 1H) 8,14 (d, 1H) 7,89 (dd, 1H) 5,19 (t, 2H) 3,67 (t, 2H) 2,40 (s, 3H)
A156		(400 МГц, D ₂ O) 9,81 (d, 1H) 9,68 (d, 1H) 8,73 (dd, 1H) 8,57 (d, 1H) 7,95 (d, 1H) 5,12 (t, 2H) 3,26 (t, 2H) 2,44 (s, 3H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A157		(400 МГц, D ₂ O) 9,86 (d, 1H) 9,81 (d, 1H) 8,90 (dd, 1H) 8,73 (d, 1H) 8,63 (d, 1H) 7,89 (t, 1H) 5,16 (br t, 2H) 3,29 ppm (t, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A158		(400 МГц, D ₂ O) 10,04-9,99 (m, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,07 (dd, 1H) 8,51 (d, 1H) 7,57 (d, 1H) 5,23 (t, 2H) 3,66 (t, 2H) (два протони NH відсутні)
A159		(400 МГц, D ₂ O) 9,90 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 8,93 (dd, 1H) 8,79 (d, 1H) 8,67 (d, 1H) 8,01 (t, 1H) 5,12-5,35 (m, 2H) 3,63-3,81 (m, 2H) (один протон SO ₃ H відсутній)
A160		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,16 (d, 1H) 10,00 (d, 1H) 9,18 (dd, 1H) 8,57 (d, 1H) 7,53 (d, 1H) 5,12 (t, 2H) 3,25 (t, 2H) (два протони NH ₂ та один протон CO ₂ H відсутні)

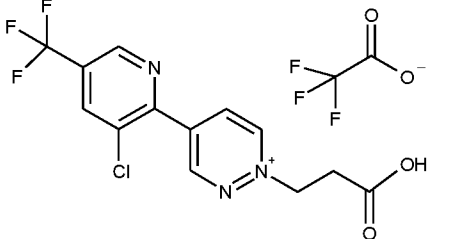
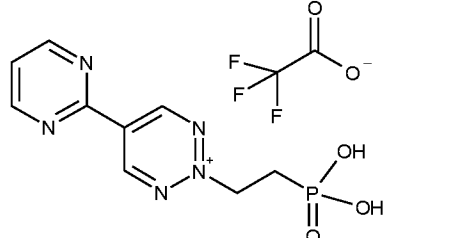
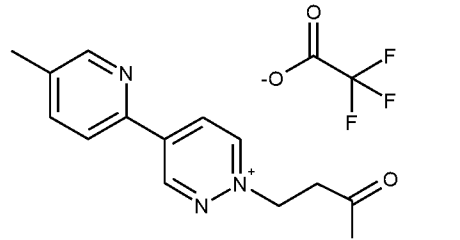
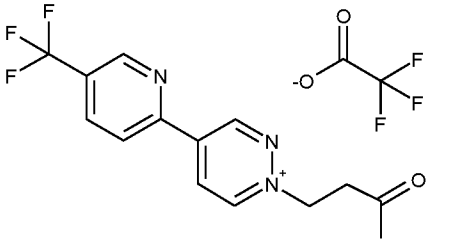
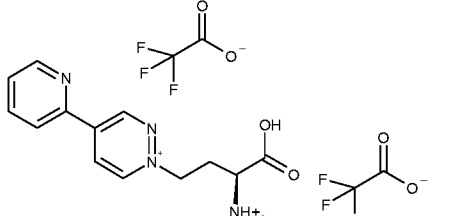
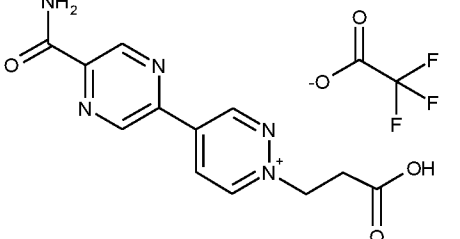
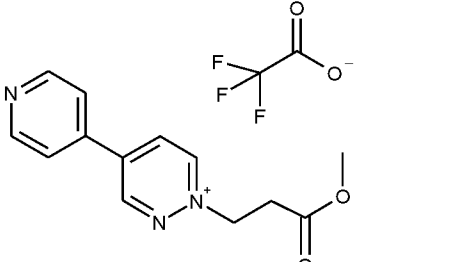
A161		(400 МГц, D ₂ O) 9,95 (s, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,00 (dd, 1H) 8,44 (s, 1H) 5,09 (t, 2H) 3,22 (t, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A162		(400 МГц, D ₂ O) 10,21 (s, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,23 (dd, 1H) 9,02 (s, 2H) 5,16 (t, 2H) 4,81 (s, 2H) 3,26 (t, 2H) (один протон OH та один протон CO ₂ H відсутні)
A163		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,12-10,06 (m, 1H) 10,01-9,93 (m, 1H) 9,10 (dd, 1H) 8,63 (d, 1H) 7,43 (d, 1H) 5,14 (t, 2H) 3,26 (t, 2H) (два протони NH ₂ та один протон CO ₂ H відсутні)
A164		(400 МГц, D ₂ O) 9,92-9,86 (m, 1H) 9,82-9,76 (m, 1H) 8,90 (dd, 1H) 8,58-8,49 (m, 1H) 7,32 (d, 1H) 5,23-5,18 (m, 2H) 3,67-3,63 (m, 2H) (два протони NH ₂ відсутні)
A165		(400 МГц, D ₂ O) 9,82-10,02 (m, 2H) 8,86-9,05 (m, 2H) 8,44 (s, 1H) 8,22 (dd, 1H) 5,24-5,34 (m, 2H) 3,66-3,77 ppm (m, 2H)

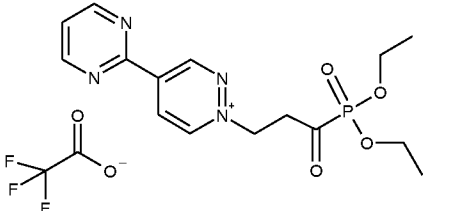
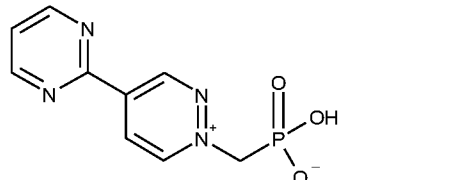
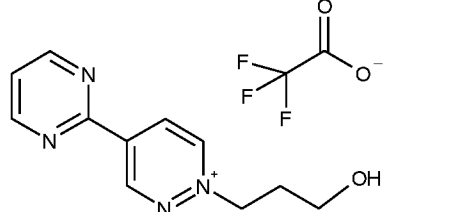
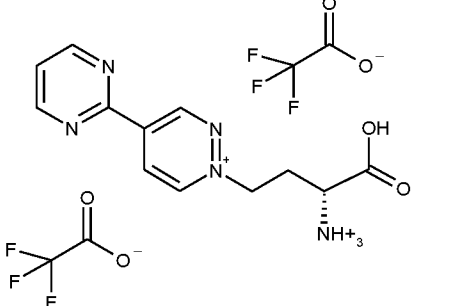
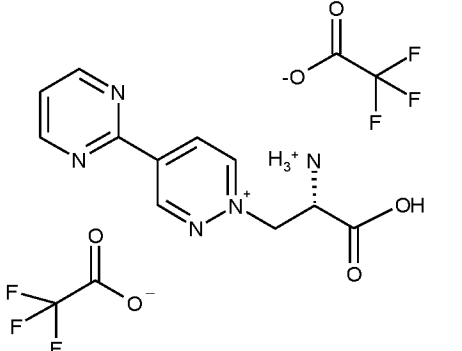
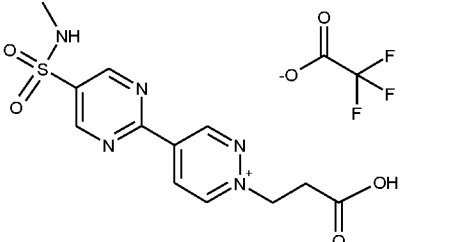
A166		(400 МГц, D ₂ O) 9,78-9,94 (m, 2H) 8,84-9,04 (m, 2H) 8,43 (s, 1H) 8,21 (dd, 1H) 5,15 (t, 2H) 3,28 (t, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A167		(400 МГц, D ₂ O) 10,03-10,10 (m, 1H) 9,83-9,89 (m, 1H) 9,38 (s, 1H) 9,15 (dd, 1H) 9,07 (d, 1H) 8,31 (dd, 1H) 5,08 (s, 2H) 1,28 (s, 6H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A168		(400 МГц, D ₂ O) 10,23 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,20 (dd, 1H) 8,82 (d, 1H) 8,70 (d, 2H) 8,03 (d, 1H) 5,04 (t, 2H) 3,00 (t, 2H) 2,56 (quin, 2H)
A169		(400 МГц, D ₂ O) 10,1 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,14-9,13 (m, 1H) 9,09 (dd, 1H) 8,47-8,41 (m, 2H) 5,25 (t, 2H) 3,70 (t, 2H)
A170		(400 МГц, D ₂ O) 10,24 (d, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,24 (m, 1H) 9,02 (s, 2H) 5,26 (m, 2H) 4,80 (s, 2H) 3,70 (m, 2H) (один протон OH відсутній)
A171		(400 МГц, D ₂ O) 10,07 (d, 1H) 9,88 (d, 1H) 9,37 (s, 1H) 9,13 (dd, 1H) 9,03-9,08 (m, 1H) 8,26-8,33 (m, 1H) 5,14 (dd, 1H) 4,98 (dd, 1H) 3,41-3,45 (m, 1H) 1,30 (d, 3H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A172		(400 МГц, D ₂ O) 10,12 (d, 1H) 9,95 (d, 1H) 9,39 (d, 1H) 9,06-9,16 (m, 2H) 8,31 (dd, 1H) 5,50-5,60 (m, 1H) 3,37 (dd, 1H) 3,14 (dd, 1H) 1,72 (d, 3H) (один протон CO ₂ H відсутній)

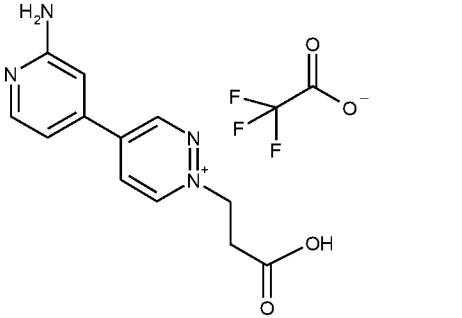
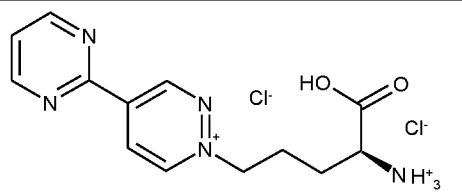
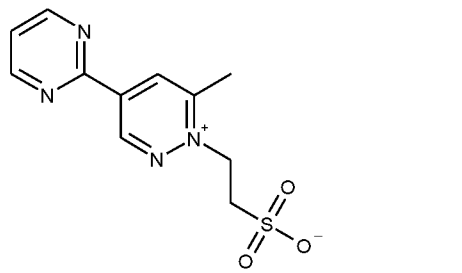
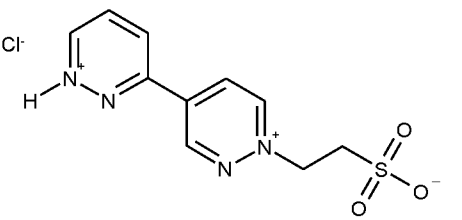
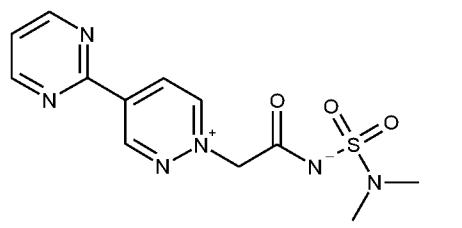
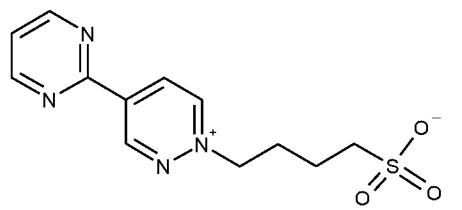
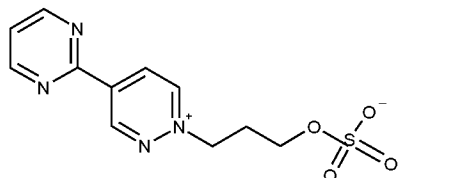
A173		(400 МГц, D ₂ O) 10,24 (m, 1H) 9,80 (m, 1H) 9,04 (m, 1H) 8,44 (s, 1H) 5,03 (m, 2H) 3,04 (m, 2H) 2,50 (m, 2H) (один протон NH відсутній)
A174		(400 МГц, D ₂ O) 10,10 (d, 1H) 9,84 (d, 1H) 9,13 (s, 1H) 9,08 (dd, 1H) 8,45-8,39 (m, 2H) 5,25 (t, 2H) 3,71 (t, 2H)
A175		(400 МГц, D ₂ O) 9,91-9,89 (m, 2H) 9,04-9,02 (m, 2H) 8,51 (s, 1H) 5,27 (t, 2H) 3,71 (t, 2H)
A176		(400 МГц, D ₂ O) 10,07 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,14-9,13 (m, 1H) 9,08 (dd, 1H) 8,47-8,40 (m, 2H) 5,13 (t, 2H) 3,25 (t, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A177		(400 МГц, D ₂ O) 9,77 (d, 1H) 9,65 (d, 1H) 8,69 (dd, 1H) 8,42 (s, 1H) 7,76 (s, 1H) 5,10 (t, 2H) 3,24 (t, 2H) 2,41 (s, 3H) 2,36 ppm (s, 3H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A178		(400 МГц, D ₂ O) 9,95 (s, 1H) 9,74 (d, 1H) 8,93 (dd, 1H) 8,48 (s, 1H) 7,70 (s, 1H) 5,07 (t, 2H) 3,22 (m, 2H) 2,44 (s, 3H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A179		(400 МГц, D ₂ O) 10,36 (d, 1H) 9,66 (d, 1H) 9,29 (d, 1H) 8,97 (dd, 1H) 8,92 (dd, 1H) 8,85 (m, 1H) 8,12 (m, 1H) 5,36 (t, 2H) 3,76 (t, 2H)
A180		(400 МГц, D ₂ O) 10,25 (d, 1H) 9,83 (dd, 1H) 9,28 (dd, 1H) 9,06 (m, 2H) 7,73 (dd, 1H) 5,33 (dd, 1H) 5,23 (dd, 1H) 4,98 (m, 1H) (один протон OH та один протон CO ₂ H відсутні)

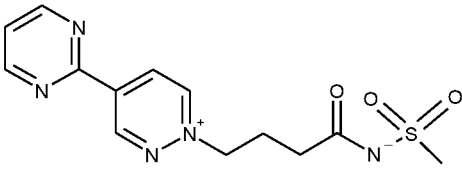
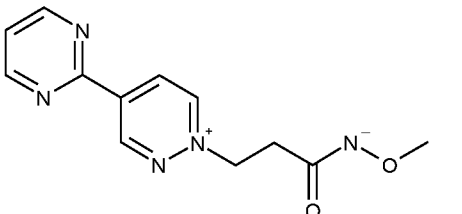
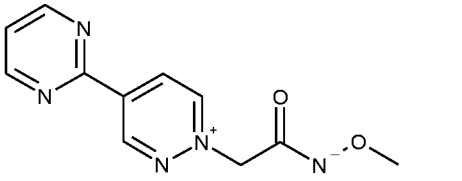
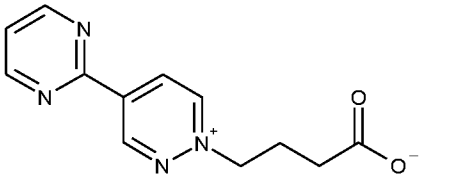
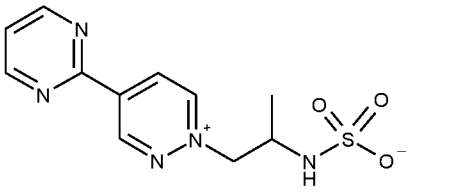
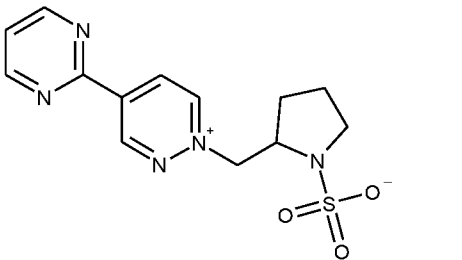
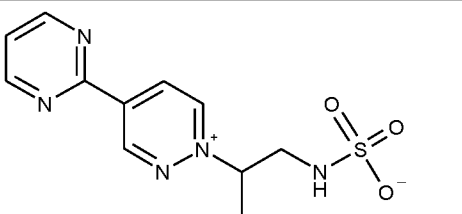
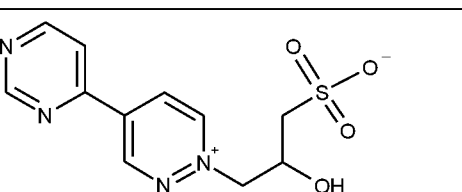
A181		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,43-10,37 (m, 1H) 9,93 (dd, 1H) 9,34 (dd, 1H) 9,11 (d, 2H) 7,68 (t, 1H) 5,66-5,53 (m, 1H) 3,66 (dd, 1H) 3,43 (dd, 1H) 1,83 (d, 3H)
A182		(400 МГц, D ₂ O) 10,11 (d, 1H) 9,88 (d, 1H) 9,32 (dd, 1H) 9,10 (dd, 1H) 8,50 (dd, 1H) 7,99 (dd, 1H) 5,13 (t, 2H) 3,26 (t, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A183		(400 МГц, D ₂ O) 9,83 (d, 1H) 9,54 (d, 1H) 8,92 (d, 1H) 8,81 (dd, 1H) 8,17-8,23 (m, 1H) 8,10-8,16 (m, 1H) 4,79-4,81 (m, 2H) 2,78 (t, 2H) 2,33 (q, 2H) (два протони NH відсутні)
A184		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,41-10,35 (m, 1H) 10,05-9,99 (m, 1H) 9,31 (dd, 1H) 9,12 (d, 2H) 7,67 (t, 1H) 3,67 (s, 2H) 2,10 (s, 6H)
A185		(400 МГц, D ₂ O) 10,22-10,14 (m, 1H) 9,85-9,77 (m, 1H) 9,24-9,16 (m, 1H) 9,04-8,95 (m, 2H) 7,70-7,60 (m, 1H) 5,13-4,96 (m, 2H) 3,05-2,91 (m, 1H) 2,66-2,51 (m, 1H) 2,42-2,25 (m, 1H) 1,36-1,26 (m, 3H)
A186		(400 МГц, D ₂ O) 10,25 (s, 1H) 9,82 (d, 1H) 9,30 (dd, 1H) 9,27 (d, 1H) 8,08 (d, 1H) 4,98 (t, 2H) 4,15 (t, 2H) (один протон OH відсутній)
A187		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,01 (d, 1H) 9,94 (d, 1H) 9,00-8,95 (m, 1H) 6,87 (s, 1H) 5,39-5,25 (m, 2H) 3,30-3,22 (m, 2H) (чотири протони NH відсутні) [виділено у вигляді суміші 1:1 ізомерів з 10,36 (s, 1H) 9,71 (d, 1H) 8,95-8,90 (m, 1H) 6,82 (s, 1H), 5,39-5,25 (m, 2H) 3,30-3,22 (m, 2H) (чотири протони NH відсутні)]

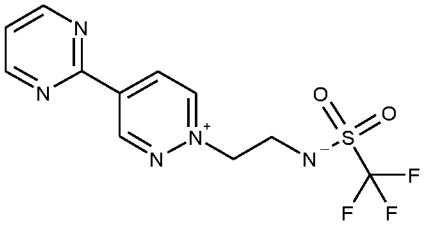
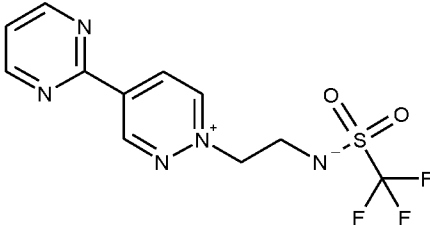
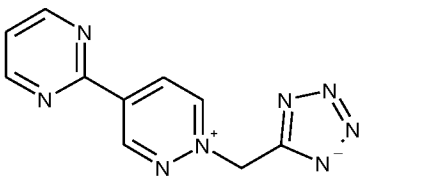
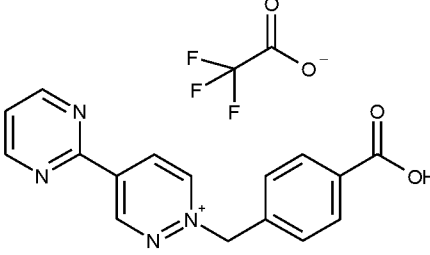
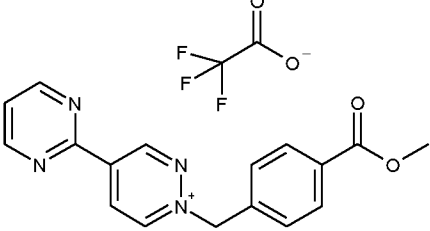
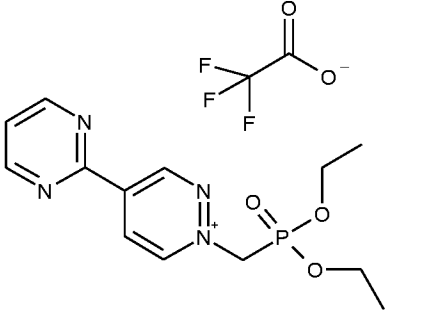
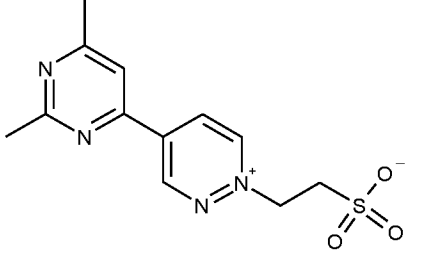
A188		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,00-9,98 (m, 1H) 9,96 (d, 1H) 9,01 (dd, 1H) 6,78 (s, 1H) 5,13 (t, 2H) 3,29-3,23 (m, 2H) (чотири NH протони та один протон CO ₂ H відсутні)
A189		(400 МГц, D ₂ O) 10,13 (d, 1H) 10,03 (d, 1H) 9,42 (d, 1H) 9,17 (dd, 1H) 9,10 (d, 1H) 8,35 (dd, 1H) 3,39 (s, 2H) 1,96 (s, 6H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A190		(400 МГц, D ₂ O) 10,12 (d, 1H) 9,83 (d, 1H) 9,41 (s, 1H) 9,19 (dd, 1H) 9,10 (br s, 1H) 8,34 (dd, 1H) 5,30 (dd, 1H) 5,18 (dd, 1H) 4,86 (dd, 1H) (один протон OH та один протон CO ₂ H відсутні)
A191		(400 МГц, D ₂ O) 10,21 (d, 1H) 9,94 (d, 1H) 9,61 (d, 1H) 9,31 (d, 1H) 9,24 (dd, 1H) 5,30 (t, 2H) 3,73 (t, 2H)
A192		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,47-10,41 (m, 1H) 10,07-10,00 (m, 1H) 9,49 (dd, 1H) 9,13 (d, 2H) 7,71 (t, 1H) 6,14 (q, 1H) 3,84 (s, 3H) 2,07 (d, 3H)
A193		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,50-10,40 (m, 1H) 10,07-9,98 (m, 1H) 9,51 (dd, 1H) 9,15 (d, 2H) 7,70 (t, 1H) 6,02 (q, 1H) 2,02 (d, 3H) 1,48 (s, 9H)
A194		(400 МГц, D ₂ O) 10,28 (d, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,29 (dd, 1H) 9,07 (d, 2H) 7,72 (t, 1H) 5,18-5,28 (m, 2H) 4,62-4,72 (m, 2H)
A195		(400 МГц, D ₂ O) 10,25 (d, 1H) 9,81 (d, 1H) 9,26 (dd, 1H) 9,05 (d, 2H) 7,70 (t, 1H) 4,94-5,08 (m, 2H) 4,17-4,22 (m, 2H) (один протон OH відсутній)
A196		(400 МГц, D ₂ O) 9,75 (m, 1H) 9,70 (m, 1H) 8,75 (m, 1H) 8,49 (m, 1H) 7,72 (m, 1H) 5,04 (m, 2H) 3,03 (m, 2H) 2,57 (m, 2H) 2,48 (m, 3H)

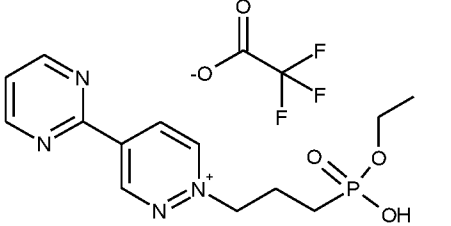
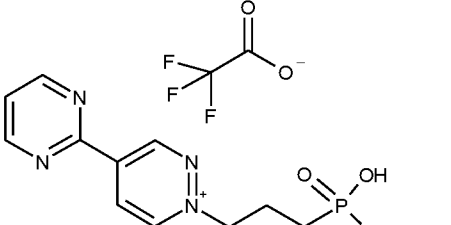
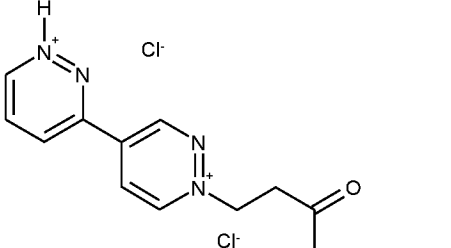
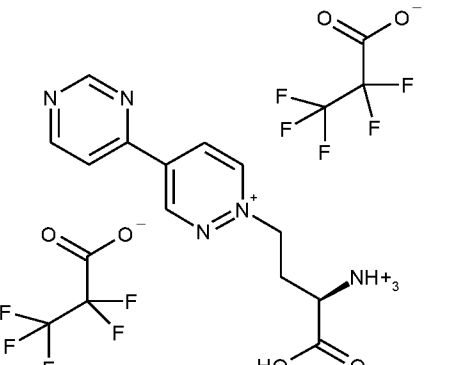
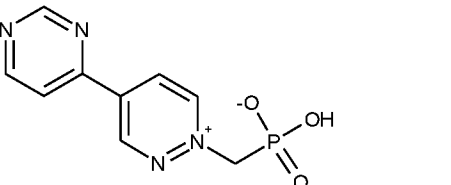
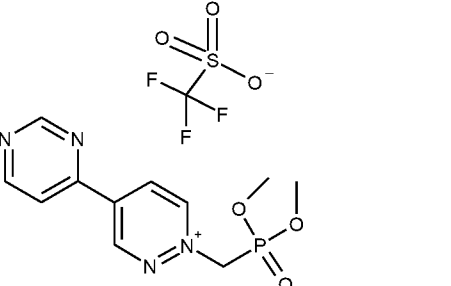
A197		(400 МГц, D ₂ O) 9,92 (d, 1H) 9,89 (d, 1H) 9,04 (td, 2H) 8,54 (d, 1H) 5,16 (t, 2H) 3,24 (t, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A198		(400 МГц, D ₂ O) 10,21 (d, 1H) 9,81-9,89 (m, 1H) 9,18-9,26 (m, 1H) 9,02 (d, 2H) 7,67 (t, 1H) 5,09 (dt, 2H) 2,46-2,60 (m, 2H) (два протони POH відсутні)
A199		(400 МГц, D ₂ O) 9,95 (d, 1H) 9,72 (d, 1H) 8,91 (dd, 1H) 8,65 (d, 1H) 8,16 (d, 1H) 7,98-7,87 (m, 1H) 5,08 (t, 2H) 3,26 (t, 2H) 2,42 (s, 3H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A200		(400 МГц, D ₂ O) 10,07 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,13 (s, 1H) 9,07 (dd, 1H) 8,44-8,38 (m, 2H) 5,14 (t, 2H) 3,28 (t, 2H) (один протон CO ₂ H відсутній)
A201		(400 МГц, D ₂ O) 10,26 (d, 1H) 9,90 (d, 1H) 9,27 (dd, 1H) 9,06 (d, 2H) 7,72 (t, 1H) 5,17 (t, 2H) 4,09 (dd, 1H) 2,76-2,79 (m, 2H) (три протони NH та один протон CO ₂ H відсутні)
A202		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (d, 1H) 9,92 (d, 1H) 9,51 (d, 1H) 9,43 (d, 1H) 9,20 (dd, 1H) 5,18 (t, 2H) 3,31 (t, 2H) (два протони NH та один протон CO ₂ H відсутні)
A203		(400 МГц, D ₂ O) 9,84-9,78 (m, 2H) 8,87 (dd, 1H) 8,80-8,75 (s, 2H) 8,02-7,96 (m, 2H) 5,10 (t, 2H) 3,61 (s, 3H) 3,26 (t, 2H)

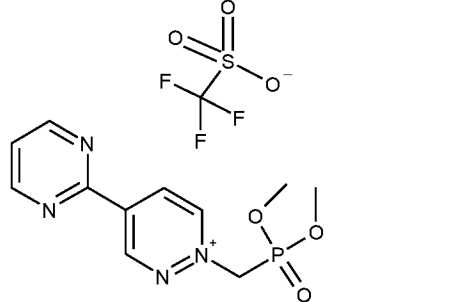
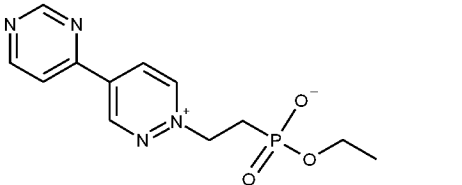
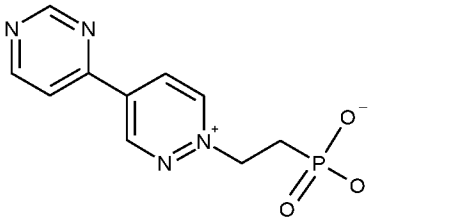
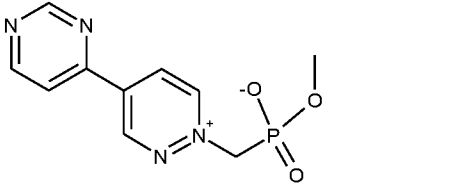
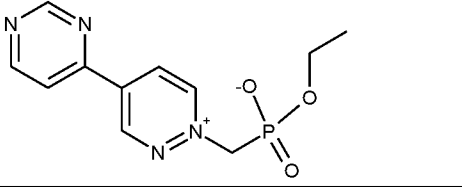
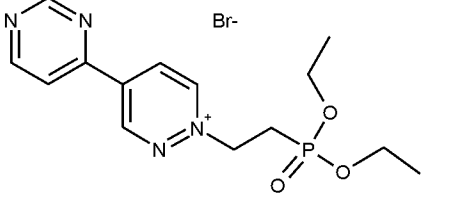
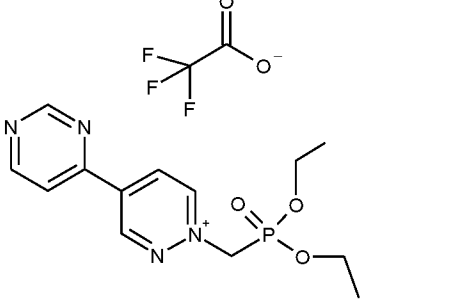
A204		(400 МГц, D ₂ O) 10,23 (d, 1H) 9,83 (d, 1H) 9,24 (dd, 1H) 9,04 (d, 2H) 7,69 (t, 1H) 4,97 (t, 2H) 4,05-4,15 (m, 4H) 2,35-2,48 (m, 2H) 1,93-2,09 (m, 2H) 1,27 (t, 6H)
A205		(400 МГц, D ₂ O) 10,16-10,13 (m, 1H) 9,72-9,68 (m, 1H) 9,20 (dd, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,11 (d, 2H) (один протон ОН відсутній)
A206		(400 МГц, D ₂ O) 10,21 (d, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,22 (dd, 1H) 9,04 (d, 2H) 7,69 (t, 1H) 5,00 (t, 2H) 3,70 (t, 2H) 2,31-2,39 (m, 2H) (один протон ОН відсутній)
A207		(400 МГц, D ₂ O) 10,22 (s, 1H) 9,87 (d, 1H) 9,24 (d, 1H) 8,99-9,04 (m, 2H) 7,66 (t, 1H) 5,16 (t, 2H) 4,17 (dd, 1H) 2,69-2,85 (m, 2H) (три протони NH та один протон СО ₂ H відсутні)
A208		(400 МГц, D ₂ O) 10,26 (s, 1H) 9,94 (d, 1H) 9,31-9,34 (m, 1H) 9,04 (dd, 2H) 7,69 (t, 1H) 5,48 (d, 2H) 4,75 (t, 1H) (три протони NH та один протон СО ₂ H відсутні)
A209		(400 МГц, D ₂ O) 10,34 (s, 1H) 9,99 (d, 1H) 9,46 (s, 2H) 9,39 (m, 1H) 5,21 (t, 2H) 3,28 (t, 2H) 2,72 (s, 3H) (один протон NH та один протон СО ₂ H відсутні)

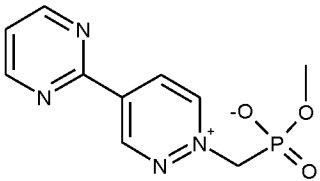
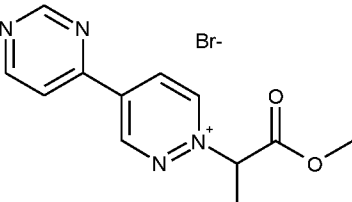
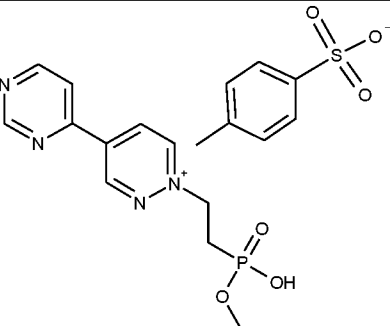
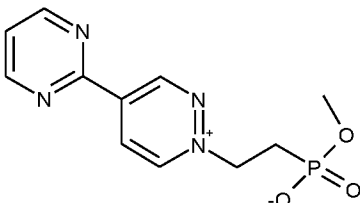
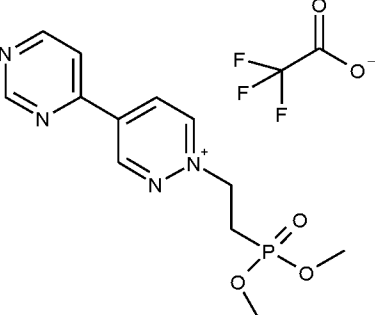
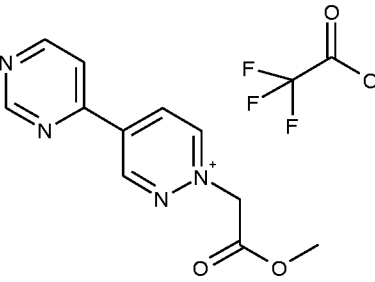
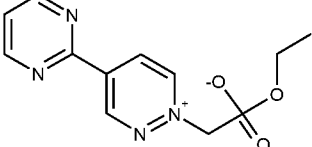
A210		(400 МГц, D ₂ O) 9,93 (d, 1H) 9,83 (d, 1H) 8,90 (dd, 1H) 8,03 (d, 1H) 7,53 (d, 1H) 7,30 (d, 1H) 5,23-5,15 (m, 2H) 3,29 (t, 2H) (два протони NH та один протон CO ₂ H відсутні)
A211		(400 МГц, D ₂ O) 10,24 (dd, 1H) 9,87 (dd, 1H) 9,27 (dd, 1H) 9,06 (d, 2H) 7,72 (t, 1H) 4,99 (t, 2H) 4,08 (t, 1H) 2,23-2,44 (m, 2H) 2,00-2,16 (m, 2H) (три протони NH та один протон CO ₂ H відсутні)
A212		¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O) 10,00 (d, 1H) 9,08 (d, 1H) 9,00 (d, 2H) 7,65 (t, 1H) 5,16 (t, 2H) 3,68 (t, 2H) 3,12 (s, 3H)
A213		(400 МГц, D ₂ O) 10,13 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,35 (dd, 1H) 9,11 (dd, 1H) 8,57 (dd, 1H) 8,05 (dd, 1H) 5,27-5,21 (m, 2H) 3,71-3,64 (m, 2H) (один протон NH відсутній)
A214		(400 МГц, d ₆ -DMSO) 10,36 (s, 1H) 10,06-10,10 (m, 1H) 9,56-9,62 (m, 1H) 9,18-9,22 (m, 2H) 7,82-7,86 (m, 1H) 5,88-5,94 (m, 2H) 2,80-2,86 (m, 6H)
A215		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (s, 1H) 9,78-9,82 (m, 1H) 9,16-9,20 (m, 1H) 8,96-9,02 (m, 2H) 7,62-7,66 (m, 1H) 4,86-4,94 (m, 2H) 2,88-2,94 (m, 2H) 2,18-2,28 (m, 2H) 1,72-1,82 (m, 2H)
A216		(400 МГц, D ₂ O) 10,16 (s, 1H) 9,80 (d, 1H) 9,14-9,20 (m, 1H) 8,96-9,00 (m, 2H) 7,60-7,66 (m, 1H) 4,96-5,04 (m, 2H) 4,06-4,12 (m, 2H) 2,44-2,52 (m, 2H)

A217		(400 МГц, D ₂ O) 10,16 (s, 1H) 9,78-9,82 (m, 1H) 9,16-9,20 (m, 1H) 8,96-9,00 (m, 2H) 7,62-7,66 (m, 1H) 4,88-4,94 (m, 2H) 3,16 (s, 3H) 2,52-2,58 (m, 2H) 2,36-2,42 (m, 2H)
A218		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (s, 1H) 9,82-9,86 (m, 1H) 9,18-9,24 (m, 1H) 8,98-9,02 (m, 2H) 7,64-7,68 (m, 1H) 5,12-5,18 (m, 2H) 3,60 (s, 3H) 3,00-3,04 (m, 2H)
A219		(400 МГц, D ₂ O) 10,22 (s, 1H) 9,84-9,88 (m, 1H) 9,28-9,32 (m, 1H) 8,99-9,04 (m, 2H) 7,64-7,68 (m, 1H) 5,64-5,68 (m, 2H) 3,72 (s, 3H)
A220		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (s, 1H) 9,81 (d, 1H) 9,18-9,22 (m, 1H) 8,98-9,02 (m, 2H) 7,64-7,68 (m, 1H) 4,90-4,96 (m, 2H) 2,50-2,56 (m, 2H) 2,34-2,42 (m, 2H)
A221		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (s, 1H) 9,68-9,76 (m, 1H) 9,18-9,22 (m, 1H) 9,00-9,06 (m, 2H) 7,64-7,70 (m, 1H) 4,96-5,04 (d, 1H) 4,60-4,68 (m, 1H) 3,82-3,92 (m, 1H) 1,36 (d, 3H) (один протон NH відсутній)
A222		(400 МГц, D ₂ O) 10,12 (s, 1H) 9,62-9,68 (m, 1H) 9,12-9,18 (m, 1H) 8,94-9,02 (m, 2H) 7,60-7,66 (m, 1H) 4,94 (d, 1H) 4,58-4,66 (m, 1H) 4,04-4,14 (m, 1H) 3,16-3,28 (m, 2H) 2,04-2,18 (m, 1H) 1,72-1,98 (m, 3H)
A223		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (s, 1H) 9,68-9,74 (m, 1H) 9,14-9,18 (m, 1H) 8,96-9,02 (m, 2H) 7,62-7,66 (m, 1H) 5,14-5,24 (m, 1H) 3,38-3,54 (m, 2H) 1,68 (d, 3H) (один протон NH відсутній)
A224		(400 МГц, D ₂ O) 10,16 (d, 1H) 9,85 (dd, 1H) 9,41-9,44 (m, 1H) 9,21 (dd, 1H) 9,11 (d, 1H) 8,36 (dd, 1H) 5,26 (dd, 1H) 4,97 (dd, 1H) 4,71-4,78 (m, 1H) 3,21-3,37 (m, 2H) (один протон OH відсутній)

A225		(400 МГц, D ₂ O) 10,14-10,18 (m, 1H) 9,64-9,68 (m, 1H) 9,16-9,22 (m, 1H) 8,96-9,00 (m, 2H) 7,60-7,64 (m, 1H) 4,82-4,88 (m, 2H) 3,58-3,64 (m, 2H)
A226		(400 МГц, D ₂ O) 10,16 (s, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,16-9,20 (m, 1H) 8,96-9,02 (m, 2H) 7,60-7,66 (m, 1H) 5,08-5,14 (m, 2H) 3,20-3,28 (m, 2H)
A227		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (s, 1H) 10,00-10,04 (m, 1H) 9,26-9,30 (m, 1H) 8,96-9,02 (m, 2H) 7,62-7,66 (m, 1H) 6,42-6,48 (m, 2H)
A228		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,44-10,30 (m, 1H) 10,12-10,05 (m, 1H) 9,42 (dd, 1H) 9,10 (d, 2H) 8,10 (d, 2H) 7,74-7,67 (m, 3H) 6,19 (s, 2H)
A229		(400 МГц, CD ₃ OD) 10,40-10,35 (m, 1H) 10,10-10,05 (m, 1H) 9,43 (dd, 1H) 9,11 (d, 2H) 8,14-8,08 (m, 2H) 7,75-7,68 (m, 3H) 6,18 (s, 2H) 3,91 (s, 3H)
A230		(400 МГц, d ₆ -DMSO) 10,39-10,35 (m, 1H) 10,01 (d, 1H) 9,47 (dd, 1H) 9,22 (d, 2H) 7,84 (t, 1H) 5,78 (d, 2H) 4,24-4,13 (m, 4H) 1,27 (t, 6H)
A231		(400 МГц, D ₂ O) 10,04-9,99 (m, 1H) 9,85 (d, 1H) 9,05 (dd, 1H) 8,03 (s, 1H) 5,23 (t, 2H) 3,66 (t, 2H) 2,71 (s, 3H) 2,59 (s, 3H)

A232		(400 МГц, D ₂ O) 10,24 (dd, 1H) 9,86 (dd, 1H) 9,26 (dd, 1H) 9,06 (d, 2H) 7,71 (t, 1H) 4,98 (t, 2H) 3,92 (quin, 2H) 2,37 (ddd, 2H) 1,69-1,80 (m, 2H) 1,23 (t, 3H) (один протон РОН відсутній)
A233		(400 МГц, D ₂ O) 10,22 (d, 1H) 9,84 (d, 1H) 9,23 (dd, 1H) 9,03 (d, 2H) 7,68 (t, 1H) 4,97 (t, 2H) 2,33-2,46 (m, 2H) 1,77-1,89 (m, 2H) (два протони ОН відсутні)
A234		(400 МГц, D ₂ O) 10,11 (d, 1H) 9,88 (d, 1H) 9,36 (br d, 1H) 9,10 (dd, 1H) 8,48-8,56 (m, 1H) 7,92-8,07 (m, 1H) 4,98-5,20 (m, 2H) 3,18-3,32 (m, 2H) (один протон СО ₂ Н відсутній)
A235		(400 МГц, D ₂ O) 10,14 (d, 1H) 9,92 (d, 1H) 9,42 (d, 1H) 9,18 (dd, 1H) 9,10 (d, 1H) 8,35 (dd, 1H) 5,09-5,21 (m, 2H) 3,87 (dd, 1H) 2,72 (dd, 2H) (три протони NH та один протон СО ₂ Н відсутні) [примітка: замість трифтороцтової кислоти в елюенті для HPLC застосовували пентафторпропіонову кислоту]
A236		(400 МГц, D ₂ O) 10,03 (d, 1H) 9,74-9,69 (m, 1H) 9,34 (s, 1H) 9,14-9,09 (m, 1H) 9,04-9,00 (m, 1H) 8,30-8,26 (m, 1H) 5,11 (d, 2H) (один протон РОН відсутній)
A237		(400 МГц, D ₂ O) 10,19-10,13 (m, 1H) 9,93-9,87 (m, 1H) 9,43-9,38 (m, 1H) 9,27-9,22 (m, 1H) 9,11-9,05 (m, 1H) 8,34 (dd, 1H) 5,72-5,65 (m, 2H) 3,90-3,84 (m, 6H)

A238		(400 МГц, D ₂ O) 10,37 (d, 1H) 10,00 (d, 1H) 9,48-9,42 (m, 1H) 9,23-9,20 (m, 2H) 7,83 (t, 1H) 5,82 (d, 2H) 3,83 (s, 3H) 3,82-3,78 (m, 3H)
A239		(400 МГц, D ₂ O) 10,09 (d, 1H) 9,86 (d, 1H) 9,40-9,35 (m, 1H) 9,13 (dd, 1H) 9,06 (d, 1H) 8,31 (dd, 1H) 5,11-4,98 (m, 2H) 3,88-3,76 (m, 2H) 2,44 (td, 2H) 1,11 (t, 3H)
A240		(400 МГц, D ₂ O) 10,10-10,06 (m, 1H) 9,89-9,85 (m, 1H) 9,39-9,36 (m, 1H) 9,15-9,10 (m, 1H) 9,07-9,04 (m, 1H) 8,33-8,28 (m, 1H) 5,11-5,02 (m, 2H) 2,51-2,40 (m, 2H) (один протон ОН відсутній)
A241		(400 МГц, D ₂ O) 10,11-10,08 (m, 1H) 9,80-9,75 (m, 1H) 9,41-9,38 (m, 1H) 9,20-9,15 (m, 1H) 9,10-9,06 (m, 1H) 8,36-8,31 (m, 1H) 5,26-5,20 (m, 2H) 3,67-3,61 (m, 3H)
A242		(400 МГц, D ₂ O) 10,02-9,98 (m, 1H) 9,71-9,64 (m, 1H) 9,33-9,28 (m, 1H) 9,11-9,06 (m, 1H) 9,01-8,96 (m, 1H) 8,26-8,21 (m, 1H) 5,15-5,08 (m, 2H) 3,94-3,84 (m, 2H) 1,12 (t, 3H)
A243		(400 МГц, D ₂ O) 10,14-10,11 (m, 1H) 9,92-9,88 (m, 1H) 9,37 (d, 1H) 9,19-9,14 (m, 1H) 9,05 (d, 1H) 8,32-8,28 (m, 1H) 5,20-5,10 (m, 2H) 4,12-4,02 (m, 4H) 2,88-2,76 (m, 2H) 1,18 (t, 6H)
A244		(400 МГц, D ₂ O) 10,17-10,13 (m, 1H) 9,91-9,85 (m, 1H) 9,40-9,36 (m, 1H) 9,25-9,19 (m, 1H) 9,08-9,04 (m, 1H) 8,34-8,29 (m, 1H) 5,66-5,58 (m, 2H) 4,32-4,14 (m, 4H) 1,25 (br t, 6H)

A245		(400 МГц, D ₂ O) 10,19-10,15 (m, 1H) 9,73-9,69 (m, 1H) 9,25-9,20 (m, 1H) 9,01 (d, 2H) 7,68-7,62 (m, 1H) 5,19 (d, 2H) 3,61 (d, 3H)
A246		(400 МГц, D ₂ O) 10,20 (d, 1H) 10,00 (dd, 1H) 9,45 (d, 1H) 9,28 (dd, 1H) 9,13 (d, 1H) 8,39 (dd, 1H) 6,15 (d, 1H) 3,82 (s, 3H) 2,05 (d, 3H)
A247		(400 МГц, D ₂ O) 10,11-10,05 (m, 1H) 9,88-9,83 (m, 1H) 9,39-9,35 (m, 1H) 9,15-9,09 (m, 1H) 9,07-9,03 (m, 1H) 8,32-8,27 (m, 1H) 7,61-7,56 (m, 2H) 7,30-7,25 (m, 2H) 5,09-4,97 (m, 2H) 3,45 (d, 3H) 2,52-2,39 (m, 2H) 2,30 (s, 3H) (один протон РОН відсутній)
A248		(400 МГц, D ₂ O) 10,18 (d, 1H) 9,81 (d, 1H) 9,19 (dd, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,07-4,97 (m, 2H) 3,46 (d, 3H) 2,53-2,42 (m, 2H)
A249		(400 МГц, D ₂ O) 10,16-10,13 (m, 1H) 9,94-9,90 (m, 1H) 9,42-9,39 (m, 1H) 9,21-9,16 (m, 1H) 9,11-9,07 (m, 1H) 8,36-8,31 (m, 1H) 5,23-5,13 (m, 2H) 3,76-3,70 (m, 6H) 2,93-2,81 (m, 2H)
A250		(400 МГц, D ₂ O) 10,16-10,11 (m, 1H) 9,91-9,86 (m, 1H) 9,41-9,37 (m, 1H) 9,26-9,21 (m, 1H) 9,10-9,05 (m, 1H) 8,37-8,30 (m, 1H) 5,87 (s, 2H) 3,80 (s, 3H)
A251		(400 МГц, D ₂ O) 10,16 (s, 1H) 9,70 (br d, 1H) 9,24-9,18 (m, 1H) 8,99 (d, 2H) 7,64 (t, 1H) 5,15 (br d, 2H) 3,99-3,89 (m, 2H) 1,17 (t, 3H)

БІОЛОГІЧНІ ПРИКЛАДИ

Післясходова ефективність

Спосіб А

5 Насінини сортів тестованих видів висівали у стандартний ґрунт у горщиках. Після культивування протягом 14 днів (післясходового) у контрольованих умовах у теплиці (за 24/16 °С, день/ніч; 14-годинного світлового періоду; вологості 65 %) на рослини розпилювали водний розчин для розпилення, одержаний за допомогою розчинення технічного активного інгредієнта формули (I) у невеликій кількості ацетону та спеціальної суміші розчинника та емульгатора, яка називається IF50 (11,12 % Emulsogen EL360 TM+44,44 % N-метилпіролідону + 44,44 % гліколевого етеру Dowanol DPM), з одержанням 50 г/л розчину, який потім розбавляли до необхідної концентрації із застосуванням 0,25 % або 1 % Empicol ESC70 (лаурилетерсульфат натрію) + 1 % сульфату амонію як розріджувача.

10 Потім тестовані рослини вирощували у теплиці у контрольованих умовах (за 24/16 °С, день/ніч; 14-годинного світлового періоду; вологості 65 %) і поливали двічі на день. Через 13 днів проводили оцінку результатів тестування (100 = пошкодження всієї рослини; 0 = відсутність пошкодження у рослині).

Результати показані у таблиці В (нижче). Значення н. д. вказує на те, що дану комбінацію бур'яну та тестованої сполуки не тестували/оцінювали.

Тестовані рослини:

20 *Ipomoea hederacea* (IPOHE), *Euphorbia heterophylla* (EPHHL), *Chenopodium album* (CHEAL), *Amaranthus palmeri* (AMAPA), *Lolium perenne* (LOLPE), *Digitaria sanguinalis* (DIGSA), *Eleusine indica* (ELEIN), *Echinochloa crus-galli* (ECHCG), *Setaria faberi* (SETFA).

Таблиця В

Контроль деяких видів бур'янів
за допомогою сполук формули (I) після післясходового застосування

Номер сполуки	Норма застосування, г/га	AMAPA	CHEAL	EPHHL	IPOHE	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A1	500	100	100	100	100	100	70	100	100	70
A2	500	60	20	90	10	80	50	30	40	0
A4	500	100	80	100	90	60	60	100	80	100
A5	500	100	100	100	40	90	100	100	100	100
A6	500	100	100	100	60	100	80	100	100	60
A7	500	100	100	100	60	90	80	100	100	60
A8	500	10	10	10	10	20	10	20	20	0
A9	500	100	100	70	30	60	100	100	100	80
A10	500	100	100	100	40	60	30	50	60	90
A11	500	100	100	100	100	30	60	100	80	80
A12	500	100	100	40	30	70	80	100	100	90
A13	500	100	50	70	50	60	50	100	70	50
A14	500	80	60	20	40	60	60	90	90	40
A15	500	Н. д.	90	20	10	50	40	80	60	10
A16	500	60	30	50	40	50	60	70	50	10
A17	500	100	30	30	30	40	40	60	60	10
A18	500	Н. д.	0	10	10	40	30	60	50	10
A19	500	100	60	60	40	60	40	60	50	20
A20	500	Н. д.	100	80	40	100	100	100	100	60
A21	500	100	80	80	40	90	60	100	90	80
A22	500	Н. д.	100	70	30	100	100	100	100	80
A23	500	Н. д.	80	90	60	100	70	100	80	70
A24	500	90	70	80	70	70	60	40	40	60
A25	500	100	60	40	50	60	70	50	50	40
A26	500	Н. д.	100	100	40	100	100	100	100	90
A28	500	100	100	100	100	100	90	100	90	70
A29	500	100	100	100	20	90	90	90	100	50

UA 125599 C2

A30	500	100	90	100	80	100	80	100	100	70
A31	500	100	100	50	100	50	60	80	90	60
A32	500	Н. д.	70	70	40	80	70	100	90	30
A33	500	100	80	60	40	60	40	80	60	50
A34	500	100	70	70	70	70	30	90	60	60
A35	500	100	100	100	Н. д.	100	80	90	100	90
A36	500	100	90	90	30	100	90	100	90	80
A37	500	Н. д.	100	80	30	100	100	100	100	80
A38	500	100	50	30	20	70	30	70	100	40
A39	500	100	90	90	0	40	30	80	70	60
A40	500	90	70	90	100	100	90	90	90	90
A41	500	Н. д.	90	90	30	100	100	100	100	70
A42	500	50	0	30	20	50	30	20	50	0
A43	500	Н. д.	90	80	30	100	70	100	90	20
A44	500	40	10	20	20	60	30	20	40	20
A45	500	Н. д.	60	50	20	100	90	80	80	30
A46	500	70	10	60	10	50	30	50	50	20
A47	500	Н. д.	100	80	50	100	70	100	100	60
A48	500	Н. д.	100	90	20	100	70	100	90	70
A49	500	100	80	70	60	100	60	100	90	50
A50	500	100	20	90	50	60	40	90	50	60
A51	500	Н. д.	70	30	20	70	60	90	90	60
A52	500	Н. д.	60	60	20	70	60	70	70	10
A53	500	Н. д.	100	80	70	80	70	70	80	40
A54	500	90	90	70	10	100	90	100	100	70
A55	500	Н. д.	80	70	70	100	90	100	100	60
A56	500	90	90	100	30	100	80	100	100	40
A57	500	Н. д.	60	60	10	60	40	40	80	10
A58	500	100	80	60	10	90	60	80	90	50
A59	500	90	90	100	80	100	80	90	100	70
A60	500	Н. д.	100	70	60	90	90	100	100	70
A61	500	Н. д.	80	90	50	100	90	100	100	70
A62	500	Н. д.	100	100	60	100	70	90	100	30
A63	500	40	30	30	20	40	40	50	30	20
A64	500	90	90	100	20	90	60	100	80	80
A65	500	40	10	20	10	40	30	40	30	10
A66	500	40	20	50	40	60	50	40	30	50
A67	500	60	50	80	20	70	80	70	60	40
A68	500	60	70	100	50	60	70	70	40	60
A69	500	100	60	50	40	40	40	60	50	50
A70	500	90	70	50	20	30	30	20	30	20
A71	500	100	60	40	40	30	30	30	30	10
A72	500	60	40	70	40	40	40	30	30	20
A73	500	40	30	60	30	60	60	60	30	40
A74	500	60	30	60	50	80	60	80	50	60
A75	500	60	30	60	20	70	50	60	50	50
A76	500	30	20	30	20	40	30	30	20	30
A77	500	100	80	80	30	100	90	100	100	80
A78	500	0	10	20	20	40	30	30	40	20
A79	500	10	30	10	0	10	10	20	20	0
A81	500	100	90	100	40	90	90	80	100	40
A82	500	70	80	40	20	60	30	60	30	0
A83	500	90	80	90	40	90	50	100	100	70
A84	500	100	80	90	30	50	20	20	50	30
A85	500	90	90	100	30	90	70	90	90	70
A86	500	30	40	50	40	40	20	10	30	10
A87	500	50	30	50	40	70	70	60	70	70
A88	500	100	70	60	30	70	60	90	90	60

UA 125599 C2

A89	500	100	40	100	70	70	60	40	50	40
A90	500	40	20	60	30	30	20	20	30	20
A91	500	40	20	40	20	60	60	60	50	20
A92	500	90	90	70	100	90	80	90	60	50
A93	500	90	80	40	20	100	80	100	100	80
A94	500	70	90	40	30	40	30	20	30	20
A95	500	30	40	40	30	50	50	30	40	20
A96	500	70	20	90	40	70	70	40	40	60
A97	500	90	20	70	30	90	90	90	90	70
A98	500	40	20	40	30	20	20	20	10	0
A99	500	80	30	90	30	50	50	80	40	20
A100	500	60	60	90	20	20	70	60	40	10
A101	500	80	70	80	10	80	60	40	60	70
A102	500	20	50	20	0	10	10	10	10	10
A103	500	0	50	50	30	10	30	30	20	10
A104	500	10	0	20	30	30	30	50	30	10
A105	500	90	20	50	0	90	40	20	60	50
A106	500	80	20	20	10	60	50	80	60	60
A107	500	100	100	100	100	100	100	100	100	70
A108	500	40	80	80	70	60	40	60	50	40
A109	500	60	60	60	50	30	40	50	50	30
A110	500	100	100	80	80	50	50	90	40	50
A112	500	100	100	80	40	70	40	50	40	40
A113	500	40	90	100	60	50	60	40	60	10
A114	500	100	60	80	60	40	60	90	80	70
A115	500	100	100	30	40	60	50	30	30	30
A116	500	100	80	50	10	30	20	20	30	10
A117	500	90	90	100	80	100	90	90	70	50
A118	500	80	80	90	60	70	40	70	90	90
A119	500	100	100	70	50	40	30	30	40	30
A120	500	90	70	50	10	40	40	30	40	20
A121	500	100	80	80	20	30	40	20	40	30
A122	500	100	100	100	70	60	40	90	40	70
A123	500	100	80	100	100	100	90	100	100	60
A124	500	0	0	0	0	20	0	0	10	0
A125	500	100	80	100	30	100	100	100	100	90
A126	500	100	80	100	30	100	80	90	80	70
A127	500	10	20	20	10	30	40	20	80	10
A128	500	30	10	0	0	30	30	50	30	40
A129	500	70	50	70	10	60	90	40	60	80
A130	500	100	90	100	40	100	100	100	90	80
A131	500	100	70	40	50	100	100	100	90	30
A132	500	90	30	30	10	100	70	90	90	50
A133	500	60	40	20	20	90	70	90	70	40
A134	500	100	80	90	70	100	80	100	100	80
A135	500	60	20	50	30	50	50	70	30	60
A136	500	60	30	30	30	70	40	50	60	20
A137	500	60	20	20	10	40	30	40	40	20
A138	500	100	100	100	30	100	100	80	100	100
A139	500	80	100	90	10	100	100	100	100	90
A140	500	60	50	50	20	30	20	10	10	0
A141	500	100	60	20	30	50	50	60	40	30
A142	500	10	20	60	20	30	40	60	40	10
A143	500	100	90	80	30	100	100	100	90	70
A144	500	20	10	20	10	20	20	20	30	10
A145	500	10	10	10	10	0	0	0	10	0
A146	500	90	40	50	30	100	90	80	80	50
A147	500	40	50	70	60	40	30	20	20	40

UA 125599 C2

A148	500	100	40	60	20	50	50	40	50	20
A149	500	30	40	30	10	40	50	60	50	40
A151	500	20	20	40	10	20	20	20	20	10
A152	500	20	10	20	0	20	20	20	30	10
A153	500	90	60	40	20	20	40	20	20	0
A154	125	40	50	70	20	30	20	10	20	10
A155	500	20	10	30	20	40	40	30	50	50
A156	500	30	50	50	10	20	10	20	20	0
A157	500	100	100	80	60	80	80	90	70	30
A158	500	100	80	80	30	40	20	50	30	30
A159	500	100	100	80	50	60	70	50	30	40
A160	500	100	100	90	70	90	70	80	70	70
A161	500	30	70	50	20	10	20	20	20	10
A162	500	100	70	80	10	70	90	80	70	90
A163	500	100	60	50	30	Н. д.	40	90	50	70
A164	500	100	80	90	40	50	30	80	30	40
A165	500	100	50	50	40	60	70	70	60	60
A166	500	30	50	60	60	40	50	60	70	70
A167	500	20	70	90	100	40	60	80	50	40
A168	500	0	40	30	20	10	20	20	10	10
A169	500	100	70	Н. д.	40	50	40	90	50	50
A170	500	100	100	70	40	80	80	40	40	50
A171	500	100	80	Н. д.	80	60	60	80	60	70
A172	500	30	60	50	40	50	50	70	80	20
A173	500	30	50	40	20	30	30	10	20	10
A174	500	100	40	60	50	60	50	60	50	60
A175	500	30	60	30	20	30	30	40	40	10
A176	500	40	30	Н. д.	40	40	30	70	30	40
A177	500	60	50	30	20	0	0	10	10	0
A178	500	90	70	40	20	10	10	0	10	0
A179	500	30	30	60	20	60	40	50	50	10
A180	500	100	90	80	20	70	70	90	60	30
A181	500	90	90	Н. д.	80	60	100	100	80	90
A183	500	10	0	Н. д.	20	10	20	10	30	10
A185	500	100	80	Н. д.	30	50	40	30	30	30
A186	500	70	70	30	30	60	30	50	60	10
A187	500	50	40	50	20	10	20	10	20	10
A188	500	90	50	30	20	30	50	20	40	20
A189	500	100	100	90	70	70	80	90	50	30
A190	500	100	80	80	70	40	60	70	60	40
A191	500	100	30	30	30	20	10	30	20	30
A192	500	90	60	40	30	20	30	30	30	10
A193	500	70	60	60	30	10	10	30	30	10
A194	500	100	70	70	60	50	70	90	50	50
A195	500	Н. д.	60	Н. д.	20	Н. д.	10	10	20	0
A196	500	30	40	30	20	0	0	10	0	0
A197	500	100	10	10	10	0	0	10	20	0
A198	500	100	100	100	50	90	80	80	80	50
A199	500	Н. д.	40	Н. д.	10	30	20	10	50	0
A200	500	100	70	70	10	50	40	30	40	40
A201	500	100	100	90	40	80	70	100	80	30
A202	500	100	90	100	60	70	80	20	60	70
A203	500	100	90	50	20	60	50	60	70	0
A204	500	10	20	0	0	0	0	0	0	0
A205	500	80	60	Н. д.	80	80	60	60	80	40
A206	500	60	90	60	20	10	20	10	20	0
A207	500	100	100	90	90	100	60	100	90	20
A208	500	100	80	50	20	60	30	60	40	10

A209	125	30	10	0	0	20	10	0	30	10
A210	500	70	10	10	10	30	10	20	60	20
A211	500	100	100	100	60	100	100	90	100	60
A212	500	100	100	100	30	80	70	90	90	70
A213	500	100	90	100	70	100	100	100	100	90
A214	500	100	100	100	40	90	100	100	100	80
A215	500	100	60	90	60	20	30	30	60	20
A216	500	100	90	100	60	90	70	100	100	70
A218	500	100	80	80	70	60	60	60	70	70
A219	500	100	80	90	60	90	40	100	70	70
A220	500	100	100	90	80	60	40	20	90	60
A221	500	100	90	90	60	80	60	100	100	60
A222	500	80	60	Н. д.	70	80	70	60	90	20
A223	500	100	90	80	60	80	70	90	90	80
A224	500	100	90	Н. д.	80	40	40	80	80	40
A225	500	100	90	100	70	30	30	90	60	30
A226	500	100	100	100	50	90	90	100	100	90
A228	500	80	60	Н. д.	60	10	10	10	20	0
A229	500	10	0	Н. д.	10	10	0	0	20	0
A230	500	50	60	Н. д.	20	50	60	10	70	0
A231	500	100	90	Н. д.	60	60	50	60	80	60
A232	500	100	90	Н. д.	0	80	100	50	90	20
A233	500	100	100	Н. д.	70	70	60	50	60	20
A234	500	100	100	100	60	100	100	100	100	90
A235	500	10	40	20	20	30	30	10	40	0
A236	500	90	20	30	40	30	50	10	80	0
A237	500	60	10	0	50	20	10	70	50	10
A238	500	50	20	50	40	50	40	30	50	10

Спосіб В

5 "Склад миттєвого приготування", відомий як "IF50", який містить 50 г/л "технічного" (тобто нескладеного) активного інгредієнта, одержували шляхом розчинення активного інгредієнта в суміші органічних розчинників та емульгатора, що докладно представлено у таблиці. Даний IF50 потім змішували з невеликою змінюваною кількістю ацетону для сприяння розчиненню перед додаванням водного розчину 1 % об./об. сульфату амонію + 1 % об./об. допоміжної речовини Empicol ESC70 (лаурилетерсульфат натрію) як водного розріджувача з утворенням водного розчину для розпилення, який має попередньо встановлену концентрацію активного інгредієнта

10 (яка змінюється залежно від норми застосування активного інгредієнта для рослин). Склад суміші органічних розчинників та емульгатора, застосовуваних як основа для складу миттєвого приготування.

Компонент	Постачальник	Хімічний опис	Регістраційний номер CAS	Кількість/% вага/вага
Emulsogen EL360 TM	Clariant	Етоксилат рицинової олії	61791-12-6	10,6
N-метилпіролідон	Широко доступний	1-Метил-2-піролідон	872-50-4	42,2
Гліколевий етер Dowanol DPM	Dow	Дипропіленгліколю монометилловий етер	34590-94-8	42,2

15 Потім після приблизно 12 днів культивування на рослини розпилювали даний водний розчин для розпилення. Рослини вирощували з насінин, висіяних у стандартний ґрунт, розміщений у теплиці у контрольованих умовах (за 24/18 °C або 20/16 °C, день/ніч; 16-годинного світлового періоду; вологості 65 %). Після нанесення розпиленням рослини потім вирощували у теплиці в таких самих умовах і їх поливали двічі на день. Через 15 днів проводили оцінку результатів тестування (100 = пошкодження всієї рослини; 0 = відсутність пошкодження у рослини).

20 Результати показані у таблиці С (нижче). Значення н. д. вказує на те, що дану комбінацію бур'яну та тестованої сполуки не тестували/оцінювали.

Тестовані рослини:

Ipomoea hederacea (IPOHE), *Euphorbia heterophylla* (EPHHL), *Chenopodium album* (CHEAL), *Amaranthus retroflexus* (AMARE), *Lolium perenne* (LOLPE), *Digitaria sanguinalis* (DIGSA), *Eleusine indica* (ELEIN), *Echinochloa crus-galli* (ECHCG), *Setaria faberi* (SETFA).

5

Таблиця С

Контроль деяких видів бур'янів за допомогою сполук формули (I) після післясходового застосування

Номер сполуки	Норма застосування, г/га	AMARE	CHEAL	EPHHL	IPOHE	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A4	500	100	80	100	100	40	70	80	100	90
A28	1000	100	90	100	100	40	100	100	100	70
A41	1000	100	90	100	20	100	100	50	100	60
A138	1000	100	100	100	40	100	100	100	100	100
A207	1000	100	90	70	100	100	100	100	90	20
A211	500	100	90	80	100	100	100	100	100	10
A213	1000	100	80	100	80	100	100	100	100	90
A220	1000	100	90	100	30	30	90	100	100	90
A226	1000	100	100	Н. д.	100	70	100	Н. д.	100	70

Спосіб С

"Склад миттєвого приготування", відомий як "IF50", який містить 50 г/л "технічного" (тобто нескладеного) активного інгредієнта, одержували шляхом розчинення активного інгредієнта в суміші органічних розчинників та емульгатора, що докладно представлено у таблиці. Даний IF50 потім змішували з невеликою змінюваною кількістю ацетону для сприяння розчиненню перед додаванням 1 % об./об. водного розчину допоміжної речовини Empicol ESC70 ЗЕО (лаурилетерсульфат натрію) та 1 % об./об. сульфату амонію як водного розріджувача з утворенням водного розчину для розпилення, який має попередньо встановлену концентрацію активного інгредієнта (яка змінюється залежно від норми застосування активного інгредієнта для рослин).

Склад суміші органічних розчинників та емульгатора, застосовуваних як основа для складу миттєвого приготування.

Компонент	Постачальник	Хімічний опис	Реєстраційний номер CAS	Кількість/% вага/вага
Emulsogen EL360™	Clariant	Етоксилат рицинової олії	61791-12-6	10,6
N-метилпіролідон	Широко доступний	1-Метил-2-піролідон	872-50-4	42,2
Гліколевий етер Dowanol DPM	Dow	Дипропіленгліколю монометильовий етер	34590-94-8	42,2

20

Потім через приблизно 21 день культивування на рослини розпилювали даний водний розчин для розпилення. Рослини вирощували із насінин, висіяних у стандартний ґрунт, розміщений у теплиці у контрольованих умовах (за 24/18 °С, день/ніч; 14-годинного світлового періоду; вологості 65 %). Після нанесення розпилення рослини потім вирощували у теплиці в таких самих умовах і їх поливали двічі на день. Результати тесту оцінювали через 21 день (100 = пошкодження всієї рослини, 0 = відсутність пошкодження у рослини).

25

Результати показані у таблиці D (нижче). Значення н. д. вказує на те, що дану комбінацію бур'яну та тестованої сполуки не тестували/оцінювали.

Тестовані рослини:

Ipomoea hederacea (IPOHE), *Amaranthus palmeri* (AMAPA), *Lolium perenne* (LOLPE), *Eleusine indica* (ELEIN), *Echinochloa crus-galli* (ECHCG), *Conyza canadensis* (ERICA)

30

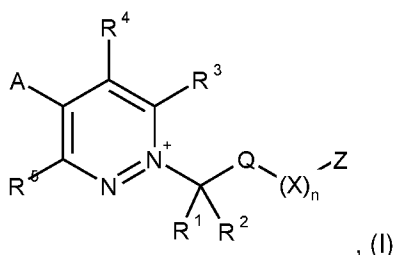
Контроль деяких видів бур'янів за допомогою сполук формули (I) після післясходового застосування

Номер сполуки	Норма застосування, г/га	АМАРА	ІПОНЕ	ЕСНСГ	ЕЛЕІН	ЛОЛПЕ	ЕРІКА
A3	400	65	83	13	15	25	100
A27	400	77	90	43	80	68	65

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I) або її агрономічно прийнятна сіль або цвітер-іонні форми:

5



де

10 R^1 вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, $-OR^7$, $-OR^{15a}$, $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$, $-N(R^6)C(O)R^{15}$, $-N(R^6)C(O)OR^{15}$, $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$, $-N(R^6)CHO$, $-N(R^{7a})_2$ та $-S(O)_rR^{15}$;

15 R^2 вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, C_1 - C_6 алкілу та C_1 - C_6 галогеналкілу; і при цьому, якщо R^1 вибраний із групи, яка складається з $-OR^7$, $-OR^{15a}$, $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$, $-N(R^6)C(O)R^{15}$, $-N(R^6)C(O)OR^{15}$, $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$, $-N(R^6)CHO$, $-N(R^{7a})_2$ та $-S(O)_rR^{15}$, R^2 вибраний із групи, яка складається з водню та C_1 - C_6 алкілу; або

R^1 та R^2 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C_3 - C_6 циклоалکیلне кільце або 3-6-членний гетероцикліл, який містить 1 або 2 гетероатоми, окремо вибрані з N та O;

Q являє собою $(CR^{1a}R^{2b})_m$;

20 m дорівнює 0, 1, 2 або 3;

кожний з R^{1a} та R^{2b} незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, $-OH$, $-OR^7$, $-OR^{15a}$, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NHR^{15a}$, $-N(R^6)CHO$, $-NR^{7b}R^{7c}$ та $-S(O)_rR^{15}$; або

25 кожний з R^{1a} та R^{2b} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворює C_3 - C_6 циклоалکیلне кільце або 3-6-членний гетероцикліл, який містить 1 або 2 гетероатоми, окремо вибрані з N та O; та

R^3 , R^4 та R^5 незалежно вибрані з групи, яка складається з водню, галогену, ціано, нітро, $-S(O)_rR^{15}$, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 фторалкілу, C_1 - C_6 фторалкокси, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкілу та $-N(R^6)_2$;

30 кожний R^6 незалежно вибраний із водню та C_1 - C_6 алкілу;

кожний R^7 незалежно вибраний із групи, яка складається з C_1 - C_6 алкілу, $-S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$ та $-C(O)NR^{16}R^{17}$;

кожний R^{7a} незалежно вибраний із групи, яка складається з $-S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$ та $-C(O)NR^{6}R^{15a}$;

35 R^{7b} та R^{7c} незалежно вибрані з групи, яка складається з C_1 - C_6 алкілу, $-S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$ та фенолу, і де вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками R^9 , які можуть бути однаковими або різними; або

R^{7b} та R^{7c} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членне гетероциклільне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом, окремо

40 вибраний із N, O та S; та

A являє собою 6-членний гетероарил, який містить 1, 2, 3 або 4 атоми азоту, і де гетероарил може бути необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками R^8 , які можуть бути однаковими або різними,

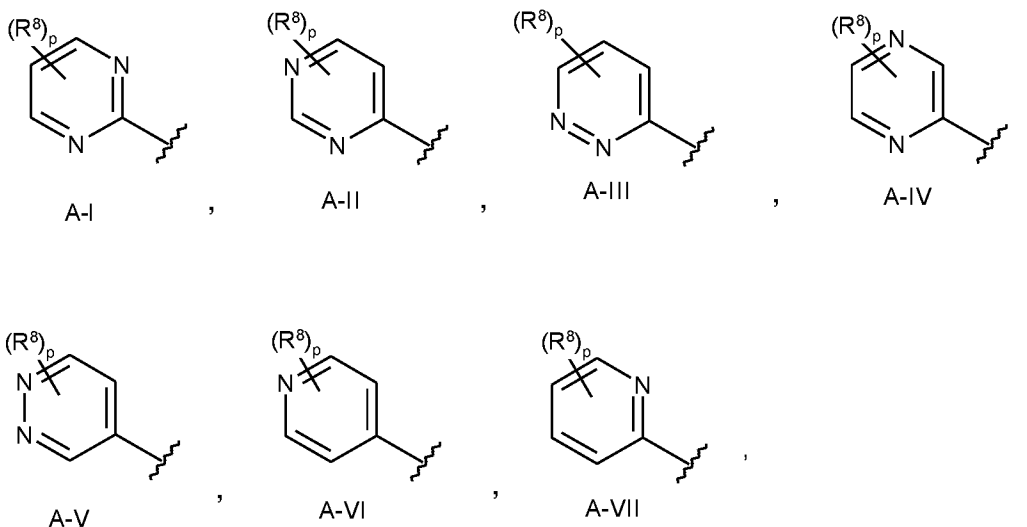
- і при цьому, якщо А заміщений 1 або 2 замісниками, кожний R⁸ незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, нітро, ціано, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -S(O)_rR¹⁵, -NR⁶S(O)₂R¹⁵, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆галогеналкілу, C₃-C₆циклоалкілу, C₃-C₆галогенциклоалкілу, C₃-C₆циклоалкокси, C₂-C₆алкенілу, C₂-C₆галогеналкенілу, C₂-C₆алкінілу, C₁-C₃алкоксиC₁-C₃алкіл-, гідроксіC₁-C₆алкіл-, C₁-C₃алкоксиC₁-C₃алкокси-, C₁-C₆галогеналкокси, C₁-C₃галогеналкоксиC₁-C₃алкіл-, C₃-C₆алкенілокси, C₃-C₆алкінілокси, N-C₃-C₆циклоалкіламіно, -C(R⁶)=NOR⁶, фенілу, 3-6-членного гетероциклілу, який містить 1 або 2 гетероатоми, окремо вибрані з N та O, і 5- або 6-членного гетероарилу, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, окремо вибрані з N, O та S, і при цьому вказані феніл, гетероцикліл або гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними;
- і при цьому, якщо А заміщений 3 або 4 замісниками, кожний R⁸ незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, C₁-C₆алкілу та C₁-C₆галогеналкілу; та
- кожний R⁹ незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, ціано, -OH, -N(R⁶)₂, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галогеналкілу та C₁-C₄галогеналкокси;
- X вибраний із групи, яка складається з C₃-C₆циклоалкілу, фенілу, 5- або 6-членного гетероарилу, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, окремо вибрані з N, O та S, і 4-6-членного гетероциклілу, який містить 1, 2 або 3 гетероатоми, окремо вибрані з N, O та S, і при цьому вказані циклоалкільні, фенільні, гетероарильні або гетероциклільні фрагменти необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками R⁹, і де вищевказані фрагменти CR¹R², Q та Z можуть бути приєднані в будь-якому положенні вказаних циклоалкільних, фенільних, гетероарильних або гетероциклільних фрагментів;
- n дорівнює 0 або 1;
- Z вибраний із групи, яка складається з -C(O)OR¹⁰, -CH₂OH, -CHO, -C(O)NHOR¹¹, -C(O)NHCN, -OC(O)NHOR¹¹, -OC(O)NHCN, -NR⁶C(O)NHOR¹¹, -NR⁶C(O)NHCN, -C(O)NHS(O)₂R¹², -OC(O)NHS(O)₂R¹², -NR⁶C(O)NHS(O)₂R¹², -S(O)₂OR¹⁰, -OS(O)₂OR¹⁰, -NR⁶S(O)₂OR¹⁰, -NR⁶S(O)₂OR¹⁰, -NHS(O)₂R¹⁴, -S(O)OR¹⁰, -OS(O)OR¹⁰, -S(O)₂NHCN, -S(O)₂NHC(O)R¹⁸, -S(O)₂NHS(O)₂R¹², -OS(O)₂NHCN, -OS(O)₂NHS(O)₂R¹², -OS(O)₂NHC(O)R¹⁸, -NR⁶S(O)₂NHCN, -NR⁶S(O)₂NHC(O)R¹⁸, -N(OH)C(O)R¹⁵, -ONHC(O)R¹⁵, -NR⁶S(O)₂NHS(O)₂R¹², -P(O)(R¹³)(OR¹⁰), -P(O)H(OR¹⁰), -OP(O)(R¹³)(OR¹⁰), -NR⁶P(O)(R¹³)(OR¹⁰) і тетразолу;
- R¹⁰ вибраний із групи, яка складається з водню, C₁-C₆алкілу, фенілу та бензилу, і де вказані феніл або бензил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними;
- R¹¹ вибраний із групи, яка складається з водню, C₁-C₆алкілу та фенілу, і де вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними;
- R¹² вибраний із групи, яка складається з C₁-C₆алкілу, C₁-C₆галогеналкілу, C₁-C₆алкокси, -OH, -N(R⁶)₂ та фенілу, і де вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними;
- R¹³ вибраний із групи, яка складається з -OH, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси та фенілу;
- R¹⁴ являє собою C₁-C₆галогеналкіл;
- R¹⁵ вибраний із групи, яка складається з C₁-C₆алкілу та фенілу, і де вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними;
- R^{15a} являє собою феніл, де вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними;
- R¹⁶ та R¹⁷ незалежно вибрані з групи, яка складається з водню та C₁-C₆алкілу; або R¹⁶ та R¹⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членне гетероциклільне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом, окремо вибраний із N, O та S; та
- R¹⁸ вибраний із групи, яка складається з водню, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆галогеналкілу, C₁-C₆алкокси, -N(R⁶)₂ та фенілу, і де вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками R⁹, які можуть бути однаковими або різними;
- та
- г дорівнює 0, 1 або 2.
2. Сполука за п. 1, де R¹ та R² незалежно вибрані з групи, яка складається з водню та C₁-C₆алкілу.
3. Сполука за п. 1 або п. 2, де кожний з R^{1a} та R^{2b} незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, C₁-C₆алкілу, -OH та -NH₂.
4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де m дорівнює 1 або 2.
5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, де R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з групи, яка складається з

водню, C₁-C₆алкілу та C₁-C₆алкокси.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де R³, R⁴ та R⁵ являють собою водень.

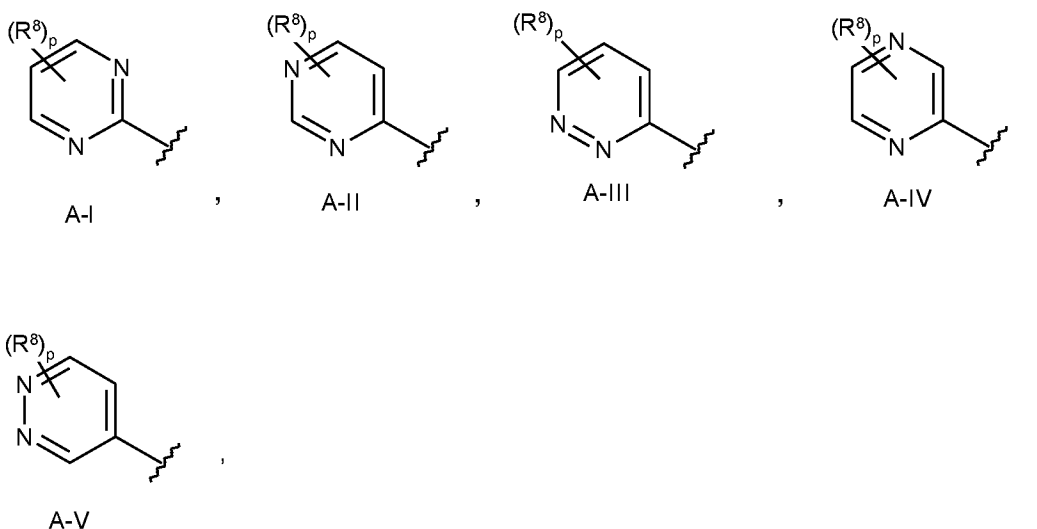
7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де A вибраний із групи, яка складається з формул A-I - A-VII, вказаних нижче:

5



де ламана лінія позначає точку приєднання до решти сполуки формули (I), р дорівнює 0, 1 або 2, та R⁸ визначений у п. 1.

10 8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, де A вибраний із групи, яка складається з формул A-I - A-V, вказаних нижче:



15 де ламана лінія позначає точку приєднання до решти сполуки формули (I), р дорівнює 0, 1 або 2, та R⁸ визначений у п. 1.

9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8, де, якщо A заміщений 1 або 2 замісниками, кожний R⁸ незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, нітро, ціано, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -S(O)_rR¹⁵, -NR⁶S(O)₂R¹⁵, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, C₁-C₆галогеналкілу та C₁-C₆галогеналкілу.

20 10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9, де, якщо A заміщений 1 або 2 замісниками, кожний R⁸ незалежно вибраний із групи, яка складається з хлору, фтору, ціано, -NH₂, -N(Me)₂, -OMe, -S(O)₂Me, -C(O)NHMe, -C(O)N(Me)₂, метилу та трифторметилу.

25 11. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, де A вибраний із групи, яка складається з формул A-I - A-V, і р дорівнює 0.

12. Сполука за будь-яким із пп. 1-11, де Z вибраний із групи, яка складається з -C(O)OR¹⁰, -C(O)NHS(O)₂R¹², -S(O)₂OR¹⁰ та -P(O)(R¹³)(OR¹⁰).

13. Сполука за будь-яким із пп. 1-12, де Z являє собою -C(O)OH або -S(O)₂OH.

14. Сполука за будь-яким із пп. 1-13, де n дорівнює 0.

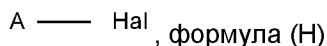
15. Агрохімічна композиція, яка містить гербіцидно ефективну кількість сполуки формули (I) за будь-яким із пп. 1-14 та агрохімічно прийнятний розріджувач або носій.

5 16. Спосіб контролю росту небажаних рослин, який включає застосування сполуки формули (I) за будь-яким із пп. 1-14 або гербіцидної композиції за п. 15 щодо небажаних рослин або місця їх зростання.

17. Спосіб одержання сполуки формули (I) за будь-яким із пп. 1-14, який включає (i) або

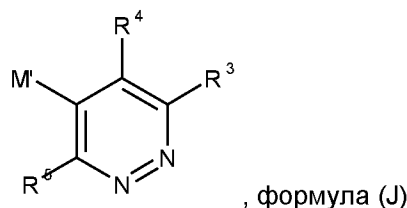
(a) здійснення реакції сполуки формули (H):

10



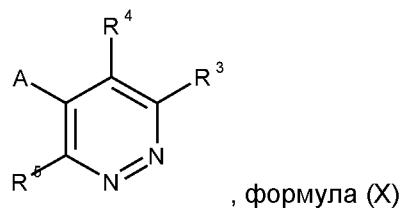
де

15 A визначений у будь-якому з пп. 1, 7 або п. 8 та Hal являє собою галоген або псевдогалоген, зі сполукою формули (J):



де

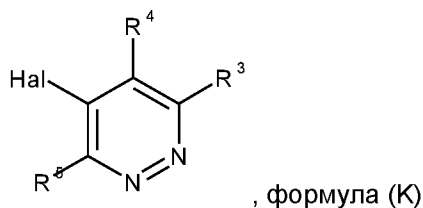
20 R³, R⁴ та R⁵ визначені в будь-якому з пп. 1, 5 або п. 6 та M' являє собою органостанан або органоборан, у присутності паладієвого каталізатора з одержанням сполуки формули (X):



25

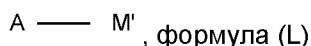
або

(b) здійснення реакції сполуки формули (K):



30

де R³, R⁴ та R⁵ визначені в будь-якому з пп. 1, 5 або п. 6 та Hal являє собою галоген або псевдогалоген, зі сполукою формули (L):



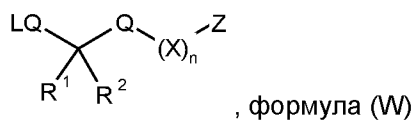
35

де

A визначений у будь-якому з пп. 1, 7 або п. 8 та M' являє собою органостанан або органоборан, у присутності паладієвого каталізатора з одержанням сполуки формули (X);

(ii) здійснення реакції сполуки формули (X) з алкілувальним засобом формули (W):

40



де R^1 , R^2 , Q, X, Z та n визначені в будь-якому з пп. 1, 2, 3, 4, 12, 13 або п. 14 та LG являє собою придатну відхідну групу, в інертному розчиннику або суміші інертних розчинників за температури від -78 до 150 °C з одержанням сполуки формули (I);

5 (iii) необов'язково

здійснення часткового або повного гідролізу сполуки формули (I) у присутності придатної кислоти.

18. Застосування сполуки формули (J), визначеної у п. 17, у способі виготовлення сполуки формули (I) за будь-яким із пп. 1-14.

10 19. Застосування за п. 18, де M' являє собою трибутилстанан у разі сполуки формули (J).

20. Застосування сполуки формули (X), визначеної у п. 17, у способі виготовлення сполуки формули (I) за будь-яким із пп. 1-14.

15 21. Застосування за п. 20, де сполука формули (X) вибрана з групи, яка складається з 2-піридазин-4-ілпіримідину, 4-піридазин-4-ілпіримідину, 3-піридазин-4-ілпіридазину, 2-піридазин-4-ілпіразину та 4-піридазин-4-ілпіридазину.

22. Сполука формули (X), вибрана з групи, яка складається з 2-піридазин-4-ілпіримідину, 4-піридазин-4-ілпіримідину, 3-піридазин-4-ілпіридазину та 2-піридазин-4-ілпіразину.

20