



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123851** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)**C07D 249/08** (2006.01)**A01N 43/653** (2006.01)

A01P 3/00

C07D 401/06 (2006.01)**C07D 401/12** (2006.01)НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

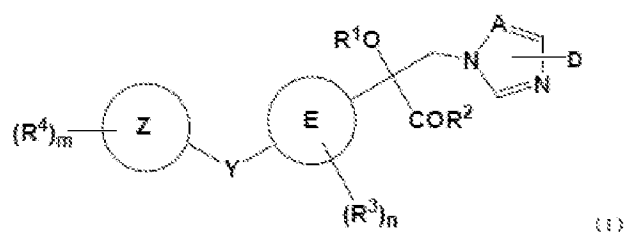
(21) Номер заявки: а 2020 00480	(72) Винахідник(и): Харіге Рьо (JP), Іто Ацуши (JP), Міяке Таїдзі (JP), Ямазакі Тору (JP)
(22) Дата подання заявки: 13.11.2018	(73) Володілець (володільці): КУРЕХА КОРПОРЕЙШН, 3-3-2, Nihonbashi-Hamacho, Chuo-ku, Tokyo 1038552, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 10.06.2021	(74) Представник: Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2017-218655	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 0 099 165 A1 WO 2017/029179 A1 WO 2015/185708 A1
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 13.11.2017	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: JP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.03.2020, Бюл.№ 5	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 09.06.2021, Бюл.№ 23	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/JP2018/041971, 13.11.2018	

(54) АЗОЛЬНЕ ПОХІДНЕ, ПРОМІЖНА СПОЛУКА, СПОСІБ ВИРОБНИЦТВА АЗОЛЬНОГО ПОХІДНОГО, СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКИЙ АБО САДІВНИЦЬКИЙ ХІМІЧНИЙ АГЕНТ І ЗАХИСНИЙ АГЕНТ ДЛЯ ПРОМИСЛОВОГО МАТЕРІАЛУ**(57) Реферат:**

Запропонований агент для протидії захворюванням рослин, який має низьку токсичність для людини та тварин і високий ступінь безпеки поводження, а також демонструє сильні ефекти протидії щодо різних захворювань рослин і високу антибіотичну дію на мікробні захворювання рослин.

Сполука, представлена наступною загальною формулою (I), або її N-оксид чи агрохімічно прийнятна сіль.

UA 123851 C2



Цей винахід стосується нового азольного похідного, його проміжної сполуки та способу виробництва азольного похідного. Цей винахід також відноситься до сільськогосподарського або садівницького хімічного агента та захисного агента для промислового матеріалу, які містять як активний компонент азольне похідне.

Рівень техніки

Дотепер мала місце потреба в хімічних агентах для сільського господарства або садівництва, які б мали низьку токсичність для людей і тварин, високий ступінь безпеки поводження й сильний ефект протидії різним захворюванням рослин. Герміциди на основі азолу відомі як сільськогосподарські чи садівницькі хімічні агенти, які мають сильний ефект протидії.

Документи з відомого рівня техніки

Патентні документи

Патентний документ 1: JP-2014-520832-A (опублікований 25 серпня 2014 р.)

Патентний документ 2: JP-58-170770-A (опублікований 7 жовтня 1983 р.)

Суть винаходу

Проблеми, які має вирішити цей винахід

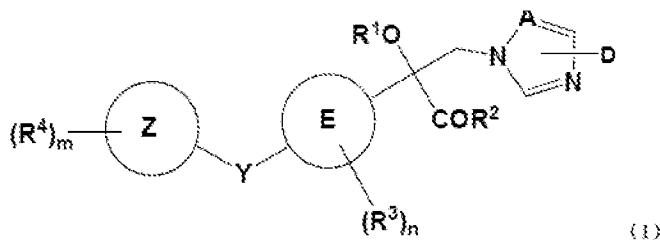
Потрібно запропонувати агент для протидії захворюванням рослин, що має низьку токсичність для людини та тварин і високий ступінь безпеки поводження, а також демонструє сильні ефекти протидії щодо різних захворювань рослин і високу антибіотичну дію на мікроорганізми захворювань рослин.

Цей винахід створений з огляду на описані вище проблеми, та його метою є створення сполуки, яка б відповідала вимогам, описаним вище.

Засоби вирішення проблеми

Для вирішення описаної вище проблеми автори цього винаходу провели ретельне дослідження; у результаті якого вони винайшли азольне похідне, зображене описаною нижче загальною формулою (I), яке має чудову активність і знижений ступінь хімічного пошкодження, і підготували цей винахід.

Азольне похідне за цим винаходом являє собою сполуку, представлену описаною нижче загальною формулою (I), її N-оксид або агрохімічно прийнятну сіль:



Хімічна формула 1

у загальній формулі (I)

A являє собою N або CH;

D являє собою водень, галогенову групу чи SR^D ;

у якій R^D являє собою водень, ціаногрупу, C_1 - C_6 -алкілну групу, C_1 - C_6 -галогеналкілну групу, C_2 - C_6 -алкенільну групу, C_2 - C_6 -галогеналкенільну групу, C_2 - C_6 -алкінілну групу чи C_2 - C_6 -галогеналкінілну групу;

R^1 являє собою водень, C_1 - C_6 -алкілну групу, C_2 - C_6 -алкенільну групу, C_2 - C_6 -алкінілну групу, C_3 - C_8 -циклоалкілну групу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_4 -алкілну групу, фенільну групу, феніл- C_1 - C_4 -алкілну групу, феніл- C_2 - C_4 -алкенільну групу, феніл- C_2 - C_4 -алкінілну групу чи $COXR^5$;

у якій R^5 являє собою водень, C_1 - C_6 -алкілну групу, C_2 - C_6 -алкенільну групу, C_2 - C_6 -алкінілну групу, C_3 - C_8 -циклоалкілну групу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_4 -алкілну групу, фенільну групу, феніл- C_1 - C_4 -алкілну групу, феніл- C_2 - C_4 -алкенільну групу чи феніл- C_2 - C_4 -алкінілну групу;

X являє собою одинарний зв'язок, -O- чи $-NR^6$;

R^6 являє собою водень, C_1 - C_6 -алкілну групу, C_2 - C_6 -алкенільну групу, C_2 - C_6 -алкінілну групу, C_3 - C_8 -циклоалкілну групу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_4 -алкілну групу, фенільну групу, феніл- C_1 - C_4 -алкілну групу, феніл- C_2 - C_4 -алкенільну групу чи феніл- C_2 - C_4 -алкінілну групу; та R^5 і R^6 можуть утворювати кільце;

R^2 являє собою $-OR^7$ чи $-NR^8R^9$;

у якій кожний із R^7 , R^8 і R^9 незалежно являє собою водень, C_1 - C_6 -алкілну групу, C_2 - C_6 -алкенільну групу, C_2 - C_6 -алкінілну групу, C_3 - C_8 -циклоалкілну групу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_4 -

алкільну групу, фенільну групу, феніл-С₁-С₄-алкільну групу, феніл-С₂-С₄-алкенільну групу чи феніл-С₂-С₄-алкінільну групу; та R⁸ і R⁹ можуть утворювати кільце;

причому аліфатичні групи в R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ і R⁹ можуть мати 1, 2, 3 або максимально можливу кількість однакових або різних груп R^a, і R^a незалежно вибирають із галогенової групи, ціаногрупи, нітрогрупи, С₁-С₄-алкоксильної групи й С₁-С₄-галогеналкоксильної групи;

R⁴ являє собою галогенову групу, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, фенільну групу, фенілоксигрупу, С₁-С₄-алкільну групу, С₁-С₄-галогеналкільну групу, С₁-С₄-алкоксильну групу, С₁-С₄-галогеналкоксильну групу, С₁-С₄-алкіламіногрупу, С₁-С₄-діалкіламіногрупу, С₁-С₄-алкілациламіногрупу, -SOR¹⁰ чи -SF₅;

причому частини циклоалкільної групи чи фенільної групи в R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ і R⁹ або частина фенільної групи в R⁴ можуть мати 1, 2, 3, 4, 5 чи максимально можливу кількість однакових або різних груп R^b, і R^b незалежно вибирають із галогенової групи, ціаногрупи, нітрогрупи, С₁-С₄-алкільної групи, С₁-С₄-алкоксильної групи, С₁-С₄-галогеналкільної групи й С₁-С₄-галогеналкоксильної групи;

R³ являє собою галогенову групу, ціаногрупу, нітрогрупу, фенільну групу, фенілоксигрупу, С₁-С₄-алкільну групу, С₁-С₄-галогеналкільну групу, С₁-С₄-алкоксильну групу, С₁-С₄-галогеналкоксильну групу, -SOR¹⁰ чи -SF₅;

у якій R¹⁰ являє собою С₁-С₄-алкільну групу чи С₁-С₄-галогеналкільну групу;

Е являє собою фенільну групу або 6-членне гетероароматичне кільце, яке містить 1 або 2 атоми N;

п R³ пов'язані з будь-якими ділянками заміщення;

якщо Е являє собою фенільну групу, то п дорівнює 0, 1, 2, 3 чи 4, а якщо Е являє собою 6-членне гетероароматичне кільце, яке містить 1 або 2 атоми N, то п дорівнює 0, 1 чи 2;

У являє собою атом кисню, -CH₂O-, -OCH₂-, -NH-, -N(-С₁-С₄-алкіл)-, -N(-С₃-С₆-циклоалкіл)- чи -S(O)_р-, який зв'язаний із будь-якими ділянками Е;

у якій р дорівнює 0, 1 або 2;

З являє собою ароматичну вуглеводневу групу, яка являє собою фенільну групу або нафтильну групу чи 5-членне або 6-членне гетероароматичне кільце чи 9-членне або 10-членне гетероароматичне кільце, утворене з 2 кілець, які містять від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з O, N і S; і

т R⁴ пов'язані з будь-якими ділянками заміщення;

якщо Z являє собою ароматичну вуглеводневу групу, то т дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5, а якщо Z являє собою гетероароматичне кільце, то т дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

Ефекти винаходу

Азольне похідне за цим винаходом має чудову герміцидну дію на багатьох мікроорганізмів, здатних викликати захворювання в рослинах, і знижений ступінь хімічного пошкодження рослин. Хімічний агент, який містить азольне похідне за цим винаходом як активного інгредієнта, відповідно виявляє сильний ефект протидії щодо різних захворювань рослин і забезпечує зниження ступеню хімічного пошкодження.

Сільськогосподарський або садівницький хімічний агент, який містить як активний інгредієнт азольне похідне за цим винаходом, регулює ріст різної сільськогосподарської продукції або садових рослин для підвищення їх врожайності, а також забезпечує підвищення їхньої якості.

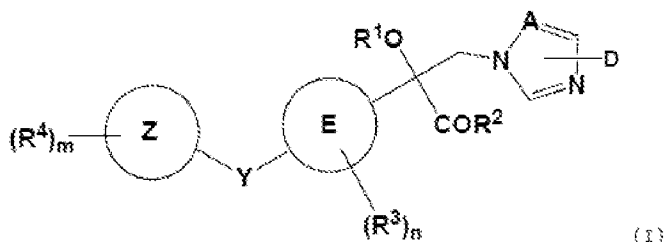
Крім того, захисний засіб як активний інгредієнт для промислового матеріалу, який містить азольне похідне за цим винаходом, забезпечує більш ефективний захист промислових матеріалів від різних шкідливих мікроорганізмів, які пошкоджують промислові матеріали.

Спосіб втілення винаходу

Нижче пояснені переважні варіанти втілення цього винаходу. Слід зазначити, що описані варіанти втілення є лише типовими варіантами втілення цього винаходу, і обсяг цього винаходу не обмежується ними.

1. Азольне похідне

Азольне похідне за цим винаходом являє собою азольне похідне, представлене наступною загальною формулою (I) (далі згадується як "азольне похідне (I)").



Хімічна формула 2

У загальній формулі (I) А являє собою N або СН, переважно N. D являє собою водень, галогенову групу чи SR^D , і R^D являє собою водень, ціаногрупу, C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_6 -галогеналкільну групу, C_2 - C_6 -алкенільну групу, C_2 - C_6 -галогеналкенільну групу, C_2 - C_6 -алкінільну групу чи C_2 - C_6 -галогеналкінільну групу. D переважно являє собою водень.

C_1 - C_6 -алкільна група являє собою нерозгалужену або розгалужену алкільну групу, яка має від 1 до 6 атомів вуглецю, і включає, наприклад, метильну групу, етильну групу, н-пропільну групу, ізопропільну групу, 1-метилпропільну групу, 2-метилпропільну групу, 1-етилпропільну групу, н-бутильну групу, ізобутильну групу, втор-бутильну групу, трет-бутильну групу, 2-метилбутильну групу, 3,3-диметилбутильну групу, 2,2-диметилбутильну групу, 1,1-диметилбутильну групу, пентильну групу, 1-метилпентильну групу, неопентильну групу й 1,1-диметилетильну групу.

C_2 - C_6 -алкенільна група являє собою нерозгалужену або розгалужену алкенільну групу, яка має від 2 до 6 атомів вуглецю, і включає, наприклад, етенільну групу, 2-пропенільну групу, 1-метил-2-пропенільну групу, 2-метил-2-пропенільну групу, 1-бутенільну групу, 2-бутенільну групу, 3-метил-2-бутенільну групу, 1-метил-2-бутенільну групу, 3-бутенільну групу, 1-пентенільну групу, 2-пентенільну групу, 1-гексенільну групу та 5-гексенільну групу.

C_2 - C_6 -алкінільна група являє собою нерозгалужену або розгалужену алкінільну групу, яка має від 2 до 6 атомів вуглецю, і включає, наприклад, етинільну групу, 1-пропінільну групу, 2-пропінільну групу, 1-бутинільну групу, 2-бутинільну групу, 3-бутинільну групу, пентинільну групу та 1-гексинільну групу.

C_1 - C_6 -галогеналкільна група, C_2 - C_6 -галогеналкенільна група й C_2 - C_6 -галогеналкінільна група являють собою групи, у яких один або більше атомів водню заміщені атомами галогенів на заміщуваних ділянках в C_1 - C_6 -алкільній групі, C_2 - C_6 -алкенільній групі й C_2 - C_6 -алкінільній групі, які описані відповідно вище, і якщо дві або більше галогенових груп заміщені, галогенова група може бути такою ж самою або відмінною. Галогенова група може включати хлорну групу, бромну групу, йодну групу та фторну групу, таку як хлорметильна група, 2-хлоретильна група, 2,3-дихлорпропільна група, бромметильна група, хлордиформетильна група, триформетильна група та 3,3,3-трифторпропільна група.

R^1 являє собою водень, C_1 - C_6 -алкільну групу, C_2 - C_6 -алкенільну групу, C_2 - C_6 -алкінільну групу, C_3 - C_8 -циклоалкільну групу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_4 -алкільну групу, фенільну групу, феніл- C_1 - C_4 -алкільну групу, феніл- C_2 - C_4 -алкенільну групу, феніл- C_2 - C_4 -алкінільну групу чи $COXR^5$. C_1 - C_6 -алкільна група, C_2 - C_6 -алкенільна група й C_2 - C_6 -алкінільна група в R^1 можуть бути прикладами груп, показаних як приклади органічної групи, представленої R^D . R^1 переважно являє собою водень, C_1 - C_6 -алкільну групу, C_2 - C_6 -алкенільну групу, C_2 - C_6 -алкінільну групу чи $COXR^5$, більш переважно водень, C_1 - C_6 -алкільну групу чи $COXR^5$, найбільш переважно чи C_1 - C_6 -алкільну групу.

C_3 - C_8 -циклоалкільна група являє собою циклічний алкіл, який містить від 3 до 8 атомів вуглецю, і включає, наприклад, циклопропільну групу, циклобутильну групу, циклопентильну групу, циклогексильну групу, циклогептильну групу та циклооктильну групу.

C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_4 -алкільна група являє собою групу, у якій циклічна циклоалкільна група, що має від 3 до 8 атомів вуглецю, пов'язана з нерозгалуженою або розгалуженою алкільною групою, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, і включає, наприклад, циклопропілметильну групу, циклобутилметильну групу, циклопентилметильну групу, циклогексилметильну групу, 2-циклопропілетильну групу, 1-циклопропілетильну групу, 2-циклогексилетильну групу, 3-циклопропілпропільну групу, 2-циклопропілпропільну групу й 4-циклопропілбутильну групу.

Феніл- C_1 - C_4 -алкільна група являє собою групу, у якій нерозгалужена або розгалужена алкільна група, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, заміщена фенільною групою, і включає, наприклад, фенілметильну групу, 2-фенілетильну групу, 3-фенілпропільну групу та 4-фенілбутильну групу.

Феніл-С₂-С₄-алкенільна група являє собою групу, у якій нерозгалужена або розгалужена алкенільна група, що має від 2 до 4 атомів вуглецю, пов'язана з фенільною групою та включає, наприклад, фенілетенільну групу, феніл-1-пропенільну групу, фенілізопропенільну групу й фенілбутенільну групу.

5 Феніл-С₂-С₄-алкінільна група являє собою групу, у якій алкінільна група, що має від 2 до 4 атомів вуглецю, пов'язана з фенільною групою та включає, наприклад, фенілетинільну групу, феніл-1-пропінільну групу, феніл-2-пропінільну групу, феніл-1-бутинільну групу, феніл-2-бутинільну групу, феніл-3-бутинільну групу й феніл-3-бутинільну групу.

10 R⁵ являє собою водень, С₁-С₆-алкільну групу, С₂-С₆-алкенільну групу, С₂-С₆-алкінільну групу, С₃-С₈-циклоалкільну групу, С₃-С₈-циклоалкіл-С₁-С₄-алкільну групу, фенільну групу, феніл-С₁-С₄-алкільну групу, феніл-С₂-С₄-алкенільну групу чи феніл-С₂-С₄-алкінільну групу. Вони можуть бути прикладами груп, показаними як приклади органічних груп, представлених R^D і R¹. R⁵ переважно являє собою водень, С₁-С₆-алкільну групу, С₂-С₆-алкенільну групу чи С₂-С₆-алкінільну групу, більш переважно водень чи С₁-С₆-алкільну групу.

15 X являє собою одинарний зв'язок, -O- чи -NR⁶-, і R⁶ являє собою водень, С₁-С₆-алкільну групу, С₂-С₆-алкенільну групу, С₂-С₆-алкінільну групу, С₃-С₈-циклоалкільну групу, С₃-С₈-циклоалкіл-С₁-С₄-алкільну групу, фенільну групу, феніл-С₁-С₄-алкільну групу, феніл-С₂-С₄-алкенільну групу чи феніл-С₂-С₄-алкінільну групу. Вони можуть бути прикладами груп, показаними як приклади органічних груп, представлених R^D і R¹. R⁶ переважно являє собою водень, С₁-С₆-алкільну групу, С₂-С₆-алкенільну групу чи С₂-С₆-алкінільну групу, більш переважно водень. R⁵ і R⁶ можуть утворювати кільце.

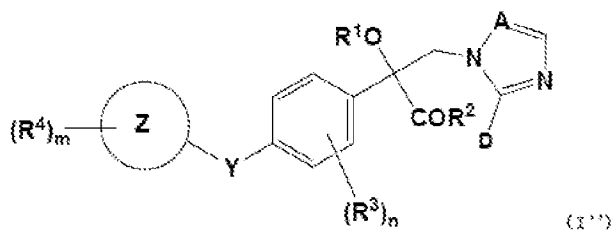
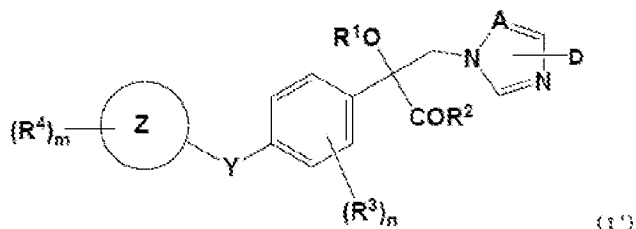
20 R² являє собою -OR⁷ чи -NR⁸R⁹, переважно -OR⁷. Кожний із R⁷, R⁸ і R⁹ незалежно являє собою водень, С₁-С₆-алкільну групу, С₂-С₆-алкенільну групу, С₂-С₆-алкінільну групу, С₃-С₈-циклоалкільну групу, С₃-С₈-циклоалкіл-С₁-С₄-алкільну групу, фенільну групу, феніл-С₁-С₄-алкільну групу, феніл-С₂-С₄-алкенільну групу чи феніл-С₂-С₄-алкінільну групу. Вони можуть бути прикладами груп, показаними як приклади органічних груп, представлених R^D і R¹. R⁸ і R⁹ можуть утворювати кільце.

R⁷ переважно являє собою С₁-С₆-алкільну групу.

30 Аліфатична група в R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ і R⁹ може мати 1, 2, 3 або максимально можливу кількість однакових або різних груп R^a, і R^a незалежно вибирають із галогенової групи, ціаногрупи, нітрогрупи, С₁-С₄-алкоксильної групи й С₁-С₄-галогеналкоксильної групи. С₁-С₄-алкоксильна група являє собою нерозгалужену або розгалужену алкоксильну групу, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю та включає, наприклад, метоксильну групу, етоксильну групу, н-пропоксильну групу, ізопропоксильну групу, н-бутоксильну групу, втор-бутоксильну групу та трет-бутоксильну групу.

35 С₁-С₄-алкоксильна група може бути заміщена однією або більше галогеновими групами на заміщуваних ділянках, і якщо дві або більше галогенових груп заміщені, галогенова група може бути такою ж самою або відмінною.

40 Е являє собою фенільну групу або 6-членне гетероароматичне кільце, яке має один або два атоми N. Е переважно являє собою фенільну групу. Варіант втілення, у якому Е являє собою фенільну групу, представлений наступною загальною формулою (I'). Варіант втілення, представлений наступною загальною формулою (I''), є переважним.



Хімічна формула 3

R^3 являє собою галогенову групу, ціаногрупу, нітрогрупу, фенільну групу, фенілоксигрупу, C_1 - C_4 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксильну групу, C_1 - C_4 -галогеналкоксильну групу, $-SOR^{10}$ чи $-SF_5$. Галогенова група, C_1 - C_4 -алкільна група, C_1 - C_4 -галогеналкільна група, C_1 - C_4 -алкоксильна група й C_1 - C_4 -галогеналкоксильна група можуть бути прикладами груп, показаних як приклади органічних груп, представлених R^D , R^1 чи R^a . R^3 переважно являє собою галогенову групу, ціаногрупу, C_1 - C_4 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксильну групу, $-SOR^{10}$ чи $-SF_5$, більш переважно галогенову групу, ціаногрупу, C_1 - C_4 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу чи C_1 - C_4 -алкоксильну групу. R^{10} являє собою C_1 - C_4 -алкільну групу чи C_1 - C_4 -галогеналкільну групу. Якщо E являє собою фенільну групу, ділянка заміщення R^3 є 2-позиційною, 3-позиційною, 5-позиційною чи 6-позиційною, переважно 2-позиційною. n дорівнює 0, 1, 2 або 3, переважно 1. Якщо E являє собою 6-членне гетероароматичне кільце, яке включає один або два атоми N, ділянка заміщення R^3 є 2-позиційною, 3-позиційною, 5-позиційною чи 6-позиційною за умови, що атом N не приєднаний, переважно 2-позиційною. У цьому випадку n дорівнює 0, 1 або 2, переважно 1.

R^4 являє собою галогенову групу, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, фенільну групу, фенілоксигрупу, C_1 - C_4 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксильну групу, C_1 - C_4 -галогеналкоксильну групу, C_1 - C_4 -алкіламіногрупу, C_1 - C_4 -діалкіламіногрупу, C_1 - C_4 -алкілациламіногрупу, $-SOR^{10}$ чи $-SF_5$. Галогенова група, C_1 - C_4 -алкільна група, C_1 - C_4 -галогеналкільна група, C_1 - C_4 -алкоксильна група, C_1 - C_4 -галогеналкоксильна група й $-SOR^{10}$ можуть бути прикладами груп, показаних як приклади органічних груп, представлених R^D , R^1 і R^3 . R^4 переважно являє собою галогенову групу, нітрогрупу, аміногрупу, C_1 - C_4 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксильну групу, C_1 - C_4 -галогеналкоксильну групу, C_1 - C_4 -алкіламіногрупу, C_1 - C_4 -діалкіламіногрупу, C_1 - C_4 -алкілациламіногрупу, $-SOR^{10}$ чи $-SF_5$, більш переважно галогенову групу, C_1 - C_4 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксильну групу чи C_1 - C_4 -галогеналкоксильну групу.

C_1 - C_4 -алкіламіногрупа являє собою аміногрупу, у якій один з атомів водню в аміногрупі заміщений на нерозгалужену або розгалужену алкільну групу, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю, і включає, наприклад, метиламіногрупу, етиламіногрупу, n -пропіламіногрупу, ізопропіламіногрупу та трет-бутиламіногрупу.

C_1 - C_4 -діалкіламіногрупа являє собою аміногрупу, у якій два з атомів водню в аміногрупі заміщені на нерозгалужену або розгалужену алкільні групи, які мають від 1 до 4 атомів вуглецю, і включає, наприклад, N,N -диметиламіногрупу, N,N -діетиламіногрупу, N,N -ди- n -пропіламіногрупу, N,N -діізопропіламіногрупу та N,N -ди-трет-бутиламіногрупу.

C_1 - C_4 -алкілациламіногрупа являє собою аміногрупу, у якій один або два атоми водню в аміногрупі заміщені на нерозгалужену або розгалужену алкілацильну групу, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю, і включає, наприклад, метилациламіногрупу, етилациламіногрупу, n -пропілациламіногрупу, ізопропілациламіногрупу, трет-бутилациламіногрупу, N,N -диметилациламіногрупу, N,N -діетилациламіногрупу, N,N -ди- n -пропілациламіногрупу, N,N -діізопропілациламіногрупу та N,N -ди-трет-бутилациламіногрупу.

Частина циклоалкільної групи чи фенільної групи в R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 і R^9 або частина фенільної групи в R^3 і R^4 можуть мати 1, 2, 3, 4, 5 чи максимально можливу кількість однакових або різних груп R^b , і R^b незалежно вибирають із галогенової групи, ціаногрупи, нітрогрупи, C_1 - C_4 -алкільної групи, C_1 - C_4 -алкоксильної групи, C_1 - C_4 -галогеналкільної групи й C_1 - C_4 -галогеналкоксильної групи. Галогенова група, C_1 - C_4 -алкільна група, C_1 - C_4 -алкоксильна група, C_1 - C_4 -галогеналкільна група й C_1 - C_4 -галогеналкоксильна група можуть бути прикладами груп, показаних як приклади органічних груп, представлених R^D , R^1 чи R^a .

Y являє собою атом кисню, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-NH-$, $-N(C_1-C_4\text{-алкіл})-$, $-N(C_3-C_6\text{-циклоалкіл})-$ чи $-S(O)_p-$, який приєднаний і пов'язаний з будь-якими ділянками фенільної групи, з якою зв'язаний $(R^3)_n$, причому p дорівнює 0, 1 чи 2, і переважно являє собою атом кисню.

Y пов'язаний з орто-позицією, мета-позицією або пара-позицією фенільної групи, у якій R^3 заміщений, і переважно пов'язаний з мета-позицією або пара-позицією.

Z являє собою ароматичну вуглеводневу групу, яка являє собою фенільну групу або нафтильну групу, або 5-членну чи 6-членну гетероароматичну кільцеву групу або 9-членну чи 10-членну гетероароматичну кільцеву групу, утворену з 2 кілець, які містять від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з O, N та S. Z переважно являє собою фенільну групу або 5-членне чи 6-членне гетероароматичне кільце, яке має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N і S, більш переважно фенільну групу.

5-членна або 6-членна гетероароматична кільцева група включає, наприклад, фурильну групу, піразолільну групу, тієнільну групу, піридинільну групу, піримідинільну групу, піридазинільну групу, піразинільну групу, піролільну групу, імідазолільну групу, піразолільну групу, тіазолільну групу,

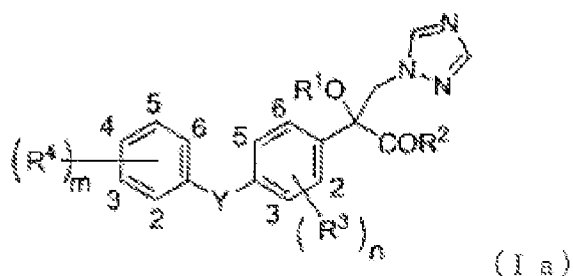
ізотіазолінову групу, оксазолінову групу, ізоксазолінову групу, оксадіазолінову групу, тіадіазолінову групу, триазолінову групу, тетразолінову групу та триазинінову групу.

9-членна чи 10-членна гетероароматична кільцева група, утворена з 2 кілець, може включати індолінову групу, ізоіндолінову групу, бензоімідазолінову групу, хінолінінову групу, ізохінолінінову групу, хіноксалінінову групу, цинолінінову групу, бензопіранінову групу та птеридинінову групу.

m груп R^4 пов'язані з будь-якими ділянками заміщення і переважно пов'язані в 2-позиції, 3-позиції, 4-позиції або 5-позиції. Якщо Z являє собою ароматичну вуглеводневу групу, то m дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5, а якщо Z являє собою гетероароматичне кільце, то m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

Азольні похідні, які, зокрема, є переважними прикладами азольного похідного (I), представлені в таблицях 1-8, які описані нижче.

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і Y у наведеній нижче таблиці 1 відповідають R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і Y у наступній хімічній формулі (Ia) відповідно.



Хімічна формула 4

Таблица 1

№ СПОЛУКИ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-1	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-2	H	OMe	2-Me	4-Cl	-O-
I-3	H	OMe	2-MeO	4-Cl	-O-
I-4	H	OMe	2-CN	4-Cl	-O-
I-5	H	OMe	H	4-Cl	-O-
I-6	H	OMe	3-Cl	4-Cl	-O-
I-7	H	OMe	2-OCF ₃	4-Cl	-O-
I-8	H	OMe	2-SF ₅	4-Cl	-O-
I-9	H	OMe	3-OF ₃	4-Cl	-O-
I-10	H	OMe	3-F	4-Cl	-O-
I-11	H	OMe	3-Br	4-Cl	-O-
I-12	H	OMe	2,3-Cl ₂	4-Cl	-O-
I-13	H	OMe	2,3-F ₂	4-Cl	-O-
I-14	H	OMe	2,5-Cl ₂	4-Cl	-O-
I-15	H	OMe	2,5-F ₂	4-Cl	-O-
I-16	H	OMe	2,6-Cl ₂	4-Cl	-O-
I-17	H	OMe	2,6-F ₂	4-Cl	-O-
I-18	H	OMe	2-Cl	4-MeO	-O-
I-19	H	OMe	2-Cl	2-Cl	-O-
I-20	H	OMe	2-Cl	3-Cl	-O-
I-21	H	OMe	2-Cl	2,4-Cl ₂	-O-
I-22	H	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-23	H	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-24	H	OMe	2-Cl	4-tBu	-O-
I-25	H	OMe	2-Cl	4-Br	-O-
I-26	H	OMe	2-Cl	4-F	-O-
I-27	H	OMe	2-Cl	3,4-Cl ₂	-O-
I-28	H	OMe	2-Cl	3,4-F ₂	-O-
I-29	H	OMe	2-Cl	3-F,4-Cl	-O-
I-30	H	OMe	2-Cl	3-Cl,4-F	-O-
I-31	H	OMe	2-Cl	2,4-F ₂	-O-
I-32	H	OMe	2-Cl	2-F,4-Cl	-O-
I-33	H	OMe	2-Cl	4-SF ₅	-O-
I-34	H	OMe	2-Cl	4-Me	-O-
I-35	H	OMe	2-Cl	4-CN	-O-

Продовження 1 таблиці 1

№ СПОЛУКИ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-36	H	OMe	2-Cl	3,4,5-Cl ₃	-O-
I-37	H	OMe	2-Cl	3,4,5-F ₃	-O-
I-38	H	OMe	2-Cl	2,4,6-Cl ₃	-O-
I-39	H	OMe	2-Cl	2,4,6-F ₃	-O-
I-40	H	OMe	2-Cl	3-F,4-Br	-O-
I-41	H	OMe	2-Cl	3-Br,4-F	-O-
I-42	H	OMe	2-Cl	2,4-Br ₂	-O-
I-43	H	OMe	2-Cl	2-F,4-Br	-O-
I-44	H	OMe	2-Cl	3-Cl,4-Br	-O-
I-45	H	OMe	2-Cl	3-Br,4-Cl	-O-
I-46	H	OEt	2-Cl	4-Cl	-O-
I-47	H	O-iPr	2-Cl	4-Cl	-O-
I-48	H	OCH ₂ (C ₂ H ₅)	2-Cl	4-Cl	-O-
I-49	H	O-nPr	2-Cl	4-Cl	-O-
I-50	H	O-nBu	2-Cl	4-Cl	-O-
I-51	H	O-tBu	2-Cl	4-Cl	-O-
I-52	H	O-tBu	2-Cl	4-Cl	-O-
I-53	H	O-C ₆ H ₁₃	2-Cl	4-Cl	-O-
I-54	H	NHMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-55	H	NMe ₂	2-Cl	4-Cl	-O-
I-56	H	NHEt	2-Cl	4-Cl	-O-
I-57	H	NEt ₂	2-Cl	4-Cl	-O-
I-58	H	NH-nPr	2-Cl	4-Cl	-O-
I-59	H	N(nPr) ₂	2-Cl	4-Cl	-O-
I-60	H	Morpholino-	2-Cl	4-Cl	-O-
I-61	H	Piperidino-	2-Cl	4-Cl	-O-
I-62	H	Pyrolidino-	2-Cl	4-Cl	-O-
I-63	Me	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-64	MeCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-65	tBuCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-66	PhCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-67	C ₆ H ₅ CO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-68	MeOCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-69	Me ₂ NCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-70	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-S-
I-71	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-S(O)-
I-72	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-S(O) ₂ -
I-73	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-NH-

Продовження 2 таблиці 1

№ СПОЛУКИ	R ¹	R ²	(R ³) ₂	(R ⁴) ₂	Y
I-74	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-NMe-
I-75	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-N(CH ₂ Ph)-
I-76	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-CH ₂ O-
I-77	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-OCH ₂ -
I-78	H	OEt	2-Cl	4-Br	-O-
I-79	H	O-iPr	2-Cl	4-Br	-O-
I-80	H	OCH ₂ (C ₂ H ₅)	2-Cl	4-Br	-O-
I-81	H	O-nPr	2-Cl	4-Br	-O-
I-82	H	O-nBu	2-Cl	4-Br	-O-
I-83	H	O-tBu	2-Cl	4-Br	-O-
I-84	H	NMe ₂	2-Cl	4-Br	-O-
I-85	H	NEt ₂	2-Cl	4-Br	-O-
I-86	H	Morpholino-	2-Cl	4-Br	-O-
I-87	H	Piperidino-	2-Cl	4-Br	-O-
I-88	Me	OMe	2-Cl	4-Br	-O-
I-89	MeCO-	OMe	2-Cl	4-Br	-O-
I-90	Me ₂ NCO-	OMe	2-Cl	4-Br	-O-
I-91	H	OMe	2-Cl	4-Br	-CH ₂ O-
I-92	H	OMe	2-Cl	4-Br	-OCH ₂ -
I-93	H	OEt	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-94	H	O-iPr	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-95	H	OCH ₂ (C ₂ H ₅)	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-96	H	O-nPr	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-97	H	O-nBu	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-98	H	O-tBu	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-99	H	NMe ₂	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-100	H	NEt ₂	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-101	H	Morpholino-	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-102	H	Piperidino-	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-103	Me	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-104	MeCO-	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-105	Me ₂ NCO-	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-106	H	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-CH ₂ O-
I-107	H	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-OCH ₂ -
I-108	H	OEt	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-109	H	O-iPr	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-110	H	OCH ₂ (C ₂ H ₅)	2-Cl	4-OCF ₃	-O-

Продовження 3 таблиці 1

№ СПОЛУКИ	R'	R''	(R ¹) _n	(R ²) _m	Y
I-111	H	O-nPr	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-112	H	O-nBu	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-113	H	O-tBu	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-114	H	NMe ₃	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-115	H	NEt ₃	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-116	H	Morpholine-	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-117	H	Piperidine-	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-118	Me	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-119	MeCO-	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-120	Me ₂ NCO-	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-121	H	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-CH ₂ O-
I-122a	H	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-OCH ₂ -
I-122	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-123	H	OMe	2-CF ₃	4-MeO	-O-
I-124	H	OMe	2-CF ₃	2-Cl	-O-
I-125	H	OMe	2-CF ₃	3-Cl	-O-
I-126	H	OMe	2-CF ₃	2,4-Cl ₂	-O-
I-127	H	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-128	H	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-129	H	OMe	2-CF ₃	4-tBu	-O-
I-130	H	OMe	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-131	H	OMe	2-CF ₃	4-F	-O-
I-132	H	OMe	2-CF ₃	3,4-Cl ₂	-O-
I-133	H	OMe	2-CF ₃	3,4-F ₂	-O-
I-134	H	OMe	2-CF ₃	3-F,4-Cl	-O-
I-135	H	OMe	2-CF ₃	3-Cl,4-F	-O-
I-136	H	OMe	2-CF ₃	2,4-F ₂	-O-
I-137	H	OMe	2-CF ₃	2-F,4-Cl	-O-
I-138	H	OMe	2-CF ₃	4-SF ₅	-O-
I-139	H	OMe	2-CF ₃	4-Me	-O-
I-140	H	OMe	2-CF ₃	4-CN	-O-
I-141	H	OMe	2-CF ₃	3,4,5-Cl ₃	-O-
I-142	H	OMe	2-CF ₃	3,4,5-F ₃	-O-
I-143	H	OMe	2-CF ₃	2,4,6-Cl ₃	-O-
I-144	H	OMe	2-CF ₃	2,4,6-F ₃	-O-
I-145	H	OMe	2-CF ₃	3-F,4-Br	-O-
I-146	H	OMe	2-CF ₃	3-Br,4-F	-O-

Продовження 4 таблиці 1

№ СПОЛУКИ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-147	H	OMe	2-CF ₃	2,4-Br ₂	-O-
I-148	H	OMe	2-CF ₃	2-F,4-Br	-O-
I-149	H	OMe	2-CF ₃	3-Cl,4-Br	-O-
I-150	H	OMe	2-CF ₃	3-Br,4-Cl	-O-
I-151	H	OEt	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-152	H	O-iPr	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-153	H	OCH ₂ (C ₂ H ₅)	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-154	H	O-nPr	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-155	H	O-nBu	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-156	H	O-tBu	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-157	H	O-tBu	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-158	H	O-C ₆ H ₁₃	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-159	H	NMe ₂	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-160	H	NMe ₂	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-161	H	NHEt	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-162	H	NEt ₂	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-163	H	Ni-nPr	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-164	H	Ni-nPr ₂	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-165	H	Morpholine-	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-166	H	Piperidine-	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-167	H	Pyrolidine-	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-168	Me	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-169	MeCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-170	tBuCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-171	PhCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-172	C ₆ H ₅ CO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-173	MeOCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-174	Me ₂ NCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-175	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-S-
I-176	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-S(O)-
I-177	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-S(O) ₂ -
I-178	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-NH-
I-179	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-NMe-
I-180	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-N(CH ₂ Ph)-
I-181	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-CH ₂ O-
I-182	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-OCH ₃ -
I-183	H	OEt	2-CF ₃	4-Br	-O-

Продовження 5 таблиці 1

№ СПОЛУКИ	R ¹	R ²	(R ³) ₂	(R ⁴) ₂	Y
I-184	H	O-Pr	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-185	H	OCH ₂ (C ₂ H ₅)	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-186	H	O-nPr	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-187	H	O-nBu	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-188	H	O-tBu	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-189	H	NMe ₂	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-190	H	NEt ₂	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-191	H	Morpholino-	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-192	H	Piperidino-	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-193	Me	OMe	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-194	MeCO-	OMe	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-195	Me ₂ NCO-	OMe	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-196	H	OMe	2-CF ₃	4-Br	-CH ₂ O-
I-197	H	OMe	2-CF ₃	4-Br	-OCH ₂ -
I-198	H	OEt	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-199	H	O-Pr	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-200	H	OCH ₂ (C ₂ H ₅)	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-201	H	O-nPr	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-202	H	O-nBu	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-203	H	O-tBu	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-204	H	NMe ₂	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-205	H	NEt ₂	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-206	H	Morpholino-	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-207	H	Piperidino-	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-208	Me	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-209	MeCO-	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-210	Me ₂ NCO-	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-211	H	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-CH ₂ O-
I-212	H	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-OCH ₂ -
I-213	H	OEt	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-214	H	O-Pr	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-215	H	OCH ₂ (C ₂ H ₅)	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-216	H	O-nPr	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-217	H	O-nBu	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-218	H	O-tBu	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-219	H	NMe ₂	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-220	H	NEt ₂	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-

Продовження 6 таблиці 1

№ СПОЛУКИ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-221	H	Morpholino-	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-222	H	Piperidino-	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-223	Me	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-224	MeCO-	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-225	Me ₂ NCO-	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-226	H	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-CH ₂ O-
I-227	H	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-OCH ₂ -
I-228	H	OMe	2-Br	4-Cl	-O-
I-229	H	OMe	2-Br	4-MeO	-O-
I-230	H	OMe	2-Br	2-Cl	-O-
I-231	H	OMe	2-Br	3-Cl	-O-
I-232	H	OMe	2-Br	2,4-Cl ₂	-O-
I-233	H	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-234	H	OMe	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-235	H	OMe	2-Br	4-tBu	-O-
I-236	H	OMe	2-Br	4-Br	-O-
I-237	H	OMe	2-Br	4-F	-O-
I-238	H	OMe	2-Br	3,4-Cl ₂	-O-
I-239	H	OMe	2-Br	3,4-F ₂	-O-
I-240	H	OMe	2-Br	3-F,4-Cl	-O-
I-241	H	OMe	2-Br	3-Cl,4-F	-O-
I-242	H	OMe	2-Br	2,4-F ₂	-O-
I-243	H	OMe	2-Br	2-F,4-Cl	-O-
I-244	H	OMe	2-Br	4-SF ₃	-O-
I-245	H	OMe	2-Br	4-Me	-O-
I-246	H	OMe	2-Br	4-CN	-O-
I-247	H	OMe	2-Br	3,4,5-Cl ₃	-O-
I-248	H	OMe	2-Br	3,4,5-F ₃	-O-
I-249	H	OMe	2-Br	2,4,6-Cl ₃	-O-
I-250	H	OMe	2-Br	2,4,6-F ₃	-O-
I-251	H	OMe	2-Br	3-F,4-Br	-O-
I-252	H	OMe	2-Br	3-Br,4-F	-O-
I-253	H	OMe	2-Br	2,4-Br ₂	-O-
I-254	H	OMe	2-Br	2-F,4-Br	-O-
I-255	H	OMe	2-Br	3-Cl,4-Br	-O-

Продовження 7 таблиці 1

№ СПОЛУКИ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-256	H	OMe	2-Br	3-Br,4-Cl	-O-
I-257	H	OEt	2-Br	4-Cl	-O-
I-258	H	O-iPr	2-Br	4-Cl	-O-
I-259	H	OCH ₂ (C ₂ H ₅)	2-Br	4-Cl	-O-
I-260	H	O-nPr	2-Br	4-Cl	-O-
I-261	H	O-nBu	2-Br	4-Cl	-O-
I-262	H	O-iBu	2-Br	4-Cl	-O-
I-263	H	O-tBu	2-Br	4-Cl	-O-
I-264	H	O-C ₂ H ₄	2-Br	4-Cl	-O-
I-265	H	NMe ₂	2-Br	4-Cl	-O-
I-266	H	NMe ₂	2-Br	4-Cl	-O-
I-267	H	NHET	2-Br	4-Cl	-O-
I-268	H	NEt ₂	2-Br	4-Cl	-O-
I-269	H	NH-iPr	2-Br	4-Cl	-O-
I-270	H	N(C ₂ H ₅) ₂	2-Br	4-Cl	-O-
I-271	H	Morpholine-	2-Br	4-Cl	-O-
I-272	H	Piperidine-	2-Br	4-Cl	-O-
I-273	H	Pyrolidine-	2-Br	4-Cl	-O-
I-274	Me	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-275	MeCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-276	tBuCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-277	PhCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-278	C ₂ H ₅ CO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-279	MeOCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-280	Me ₂ NCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-281	H	OMe	2-Br	4-Cl	-S-
I-282	H	OMe	2-Br	4-Cl	-Si(O)-
I-283	H	OMe	2-Br	4-Cl	-Si(O) ₂ -
I-284	H	OMe	2-Br	4-Cl	-NH-
I-285	H	OMe	2-Br	4-Cl	-NMe-
I-286	H	OMe	2-Br	4-Cl	-N(CH ₂ Ph)-
I-287	H	OMe	2-Br	4-Cl	-CH ₂ O-
I-288	H	OMe	2-Br	4-Cl	-OCH ₂ -
I-289	H	OEt	2-Br	4-Br	-O-
I-290	H	O-iPr	2-Br	4-Br	-O-

Продовження 8 таблиці 1

№ СПОЛУКИ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-291	H	OCH ₂ (C ₂ H ₅)	2-Br	4-Br	-O-
I-292	H	O-nPr	2-Br	4-Br	-O-
I-293	H	O-nBu	2-Br	4-Br	-O-
I-294	H	O-tBu	2-Br	4-Br	-O-
I-295	H	NMe ₂	2-Br	4-Br	-O-
I-296	H	NEt ₃	2-Br	4-Br	-O-
I-297	H	Morpholino-	2-Br	4-Br	-O-
I-298	H	Piperidino-	2-Br	4-Br	-O-
I-299	Me	OMe	2-Br	4-Br	-O-
I-300	MeCO-	OMe	2-Br	4-Br	-O-
I-301	Me ₃ NCO-	OMe	2-Br	4-Br	-O-
I-302	H	OMe	2-Br	4-Br	-CH ₂ O-
I-303	H	OMe	2-Br	4-Br	-OCH ₂ -
I-304	H	OEt	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-305	H	O-iPr	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-306	H	OCH ₂ (C ₂ H ₅)	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-307	H	O-nPr	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-308	H	O-nBu	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-309	H	O-tBu	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-310	H	NMe ₂	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-311	H	NEt ₃	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-312	H	Morpholino-	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-313	H	Piperidino-	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-314	Me	OMe	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-315	MeCO-	OMe	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-316	Me ₃ NCO-	OMe	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-317	H	OMe	2-Br	4-CF ₃	-CH ₂ O-
I-318	H	OMe	2-Br	4-CF ₃	-OCH ₂ -
I-319	H	OEt	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-320	H	O-iPr	2-Br	4-OCF ₃	-O-

Продовження 9 таблиці 1

№ СПОЛУКИ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-321	H	OCH ₂ (C ₂ H ₅)	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-322	H	O-nPr	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-323	H	O-nBu	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-324	H	O-tBu	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-325	H	NMe ₂	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-326	H	NEt ₂	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-327	H	Morpholino-	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-328	H	Piperidino-	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-329	Me	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-330	MeCO-	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-331	Me ₂ NCO-	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-332	H	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-CH ₂ O-
I-333	H	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-OCH ₂ -
I-334	H	OMe	2-F	4-Cl	-O-
I-335	H	OMe	2-F	4-MeO	-O-
I-336	H	OMe	2-F	2-Cl	-O-
I-337	H	OMe	2-F	3-Cl	-O-
I-338	H	OMe	2-F	2,4-Cl ₂	-O-
I-339	H	OMe	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-340	H	OMe	2-F	4-CF ₃	-O-
I-341	H	OMe	2-F	4-tBu	-O-
I-342	H	OMe	2-F	4-Br	-O-
I-343	H	OMe	2-F	4-F	-O-
I-344	H	OMe	2-F	3,4-Cl ₂	-O-
I-345	H	OMe	2-F	3,4-F ₂	-O-
I-346	H	OMe	2-F	3-F,4-Cl	-O-
I-347	H	OMe	2-F	3-Cl,4-F	-O-
I-348	H	OMe	2-F	2,4-F ₂	-O-
I-349	H	OMe	2-F	2-F,4-Cl	-O-
I-350	H	OMe	2-F	4-SF ₅	-O-

Продовження 10 таблиці 1

№ СПОЛУКИ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-351	H	OMe	2-F	4-Me	-O-
I-352	H	OMe	2-F	4-CN	-O-
I-353	H	OMe	2-F	3,4,5-Cl ₃	-O-
I-354	H	OMe	2-F	3,4,5-F ₃	-O-
I-355	H	OMe	2-F	2,4,6-Cl ₃	-O-
I-356	H	OMe	2-F	2,4,6-F ₃	-O-
I-357	H	OMe	2-F	3-F,4-Br	-O-
I-358	H	OMe	2-F	3-Br,4-F	-O-
I-359	H	OMe	2-F	2,4-Br ₂	-O-
I-360	H	OMe	2-F	2-F,4-Br	-O-
I-361	H	OMe	2-F	3-Cl,4-Br	-O-
I-362	H	OMe	2-F	3-Br,4-Cl	-O-
I-363	H	OEt	2-F	4-Cl	-O-
I-364	H	O-iPr	2-F	4-Cl	-O-
I-365	H	OCH ₂ (C ₆ H ₅)	2-F	4-Cl	-O-
I-366	H	O-nPr	2-F	4-Cl	-O-
I-367	H	O-nBu	2-F	4-Cl	-O-
I-368	H	O-iBu	2-F	4-Cl	-O-
I-369	H	O-tBu	2-F	4-Cl	-O-
I-370	H	O-C ₆ H ₁₃	2-F	4-Cl	-O-
I-371	H	NHMe	2-F	4-Cl	-O-
I-372	H	NMe ₂	2-F	4-Cl	-O-
I-373	H	NHEt	2-F	4-Cl	-O-
I-374	H	NEt ₂	2-F	4-Cl	-O-
I-375	H	NH-nPr	2-F	4-Cl	-O-
I-376	H	N(nPr) ₂	2-F	4-Cl	-O-
I-377	H	Morpholino-	2-F	4-Cl	-O-
I-378	H	Piperidino-	2-F	4-Cl	-O-
I-379	H	Pyrolidino-	2-F	4-Cl	-O-
I-380	Me	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-

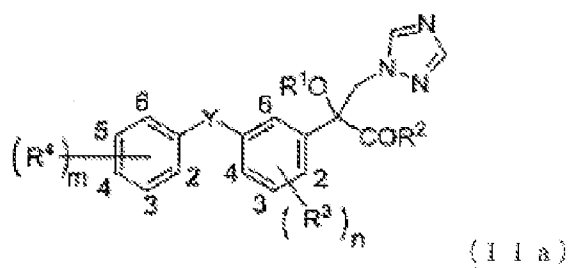
Продовження 11 таблиці 1

№ СПОЛУКИ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-381	MeCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-382	tBuCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-383	PhCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-384	C ₂ H ₅ CO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-385	MeOCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-386	Me ₂ NCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-387	H	OMe	2-F	4-Cl	-S-
I-388	H	OMe	2-F	4-Cl	-Si(O)-
I-389	H	OMe	2-F	4-Cl	-Si(O) ₂ -
I-390	H	OMe	2-F	4-Cl	-NH-
I-391	H	OMe	2-F	4-Cl	-NMe-
I-392	H	OMe	2-F	4-Cl	-N(CH ₂ Ph)-
I-393	H	OMe	2-F	4-Cl	-CH ₂ O-
I-394	H	OMe	2-F	4-Cl	-OCH ₂ -
I-395	H	OEt	2-F	4-Br	-O-
I-396	H	O-iPr	2-F	4-Br	-O-
I-397	H	OCH ₂ (C ₂ H ₅)	2-F	4-Br	-O-
I-398	H	O-nPr	2-F	4-Br	-O-
I-399	H	O-nBu	2-F	4-Br	-O-
I-400	H	O-tBu	2-F	4-Br	-O-
I-401	H	NMe ₂	2-F	4-Br	-O-
I-402	H	NEt ₂	2-F	4-Br	-O-
I-403	H	Morpholino-	2-F	4-Br	-O-
I-404	H	Piperidino-	2-F	4-Br	-O-
I-405	Me	OMe	2-F	4-Br	-O-
I-406	MeCO-	OMe	2-F	4-Br	-O-
I-407	Me ₂ NCO-	OMe	2-F	4-Br	-O-
I-408	H	OMe	2-F	4-Br	-CH ₂ O-
I-409	H	OMe	2-F	4-Br	-OCH ₂ -
I-410	H	OEt	2-F	4-CF ₃	-O-

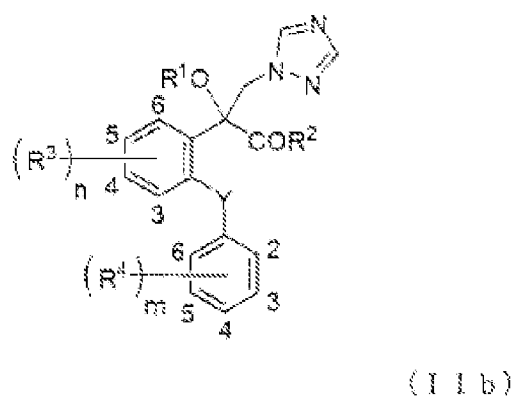
Продовження 12 таблиці 1

№ СПОЛУКИ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-411	H	O-Pr	2-F	4-CF ₃	-O-
I-412	H	OCH ₂ (C ₂ H ₅)	2-F	4-CF ₃	-O-
I-413	H	O-nPr	2-F	4-CF ₃	-O-
I-414	H	O-nBu	2-F	4-CF ₃	-O-
I-415	H	O-tBu	2-F	4-CF ₃	-O-
I-416	H	NMe ₂	2-F	4-CF ₃	-O-
I-417	H	NEt ₂	2-F	4-CF ₃	-O-
I-418	H	Morpholino-	2-F	4-CF ₃	-O-
I-419	H	Piperidino-	2-F	4-CF ₃	-O-
I-420	Me	OMe	2-F	4-CF ₃	-O-
I-421	MeCO-	OMe	2-F	4-CF ₃	-O-
I-422	Me ₂ NCO-	OMe	2-F	4-CF ₃	-O-
I-423	H	OMe	2-F	4-CF ₃	-CH ₂ O-
I-424	H	OMe	2-F	4-CF ₃	-OCH ₂ -
I-425	H	OEt	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-426	H	O-Pr	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-427	H	OCH ₂ (C ₂ H ₅)	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-428	H	O-nPr	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-429	H	O-nBu	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-430	H	O-tBu	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-431	H	NMe ₂	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-432	H	NEt ₂	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-433	H	Morpholino-	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-434	H	Piperidino-	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-435	Me	OMe	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-436	MeCO-	OMe	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-437	Me ₂ NCO-	OMe	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-438	H	OMe	2-F	4-OCF ₃	-CH ₂ O-
I-439	H	OMe	2-F	4-OCF ₃	-OCH ₂ -
I-440	H	NHCH ₂ Ph	2-Cl	4-Cl	-O-
I-441	PhNHCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-442	tBuOCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-

R¹, R², R³, R⁴ і Y у наведеній нижче таблиці 2 відповідають R¹, R², R³, R⁴ і Y у наступній хімічній формулі (IIa) й хімічній формулі (IIb) відповідно.



Хімічна формула 5



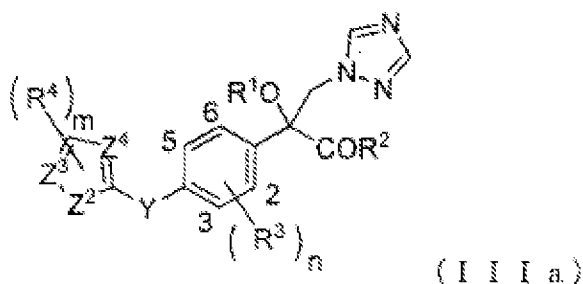
5 Хімічна формула 6

Таблиця 2

№ СПОЛУКИ	R ¹	R ²	(R ³) _m	(R ³) _n	Y
IIa-1	H	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	-O-
IIa-2	H	OCH ₃	2-CF ₃	4-Cl	-O-
IIa-3	H	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
IIa-4	H	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
IIa-5	H	OCH ₃	2-Cl	3-Cl	-O-
IIa-6	H	OCH ₃	2-Cl	4-Br	-O-
IIa-7	H	OCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	-O-
IIa-8	H	OCH ₃	2-Cl	3,4-Cl ₂	-O-
IIa-9	H	OCH ₃	2-Cl	3,4-F ₂	-O-
IIa-10	H	OEt	2-Cl	4-Cl	-O-
IIa-11	H	NMe ₂	2-Cl	4-Cl	-O-
IIb-12	H	OCH ₃	H	4-Cl	-O-
IIb-13	H	OCH ₃	4-Cl	4-Cl	-O-
IIb-14	H	OCH ₃	4-CF ₃	4-Cl	-O-
IIb-15	H	OCH ₃	4-Br	4-Cl	-O-
IIb-16	H	OCH ₃	6-CF ₃	4-Cl	-O-
IIb-17	H	OCH ₃	H	4-Br	-O-
IIb-18	H	OCH ₃	H	4-CF ₃	-O-
IIb-19	H	OCH ₃	H	3,4-Cl ₂	-O-
IIb-20	H	OCH ₃	H	3-Cl	-O-
IIb-21	H	OEt	4-Cl	3-Cl	-O-
IIb-22	H	NMe ₂	4-CF ₃	3-Cl	-O-

R¹, R², R³, R⁴, Y, Z², Z³ і Z⁴ в наведеній нижче таблиці 3 відповідають R¹, R², R³, R⁴, Y, Z², Z³ і Z⁴ у наступній хімічній формулі (IIIa) відповідно.

5 Z², Z³ і Z⁴ в таблиці вказують на незаміщений стан перед заміщенням R⁴ як кільцевої структури, і в хімічній формулі (IIIa) вуглець, який заміщений на R⁴, також представлений як "CH".



10 Хімічна формула 7

Таблица 3

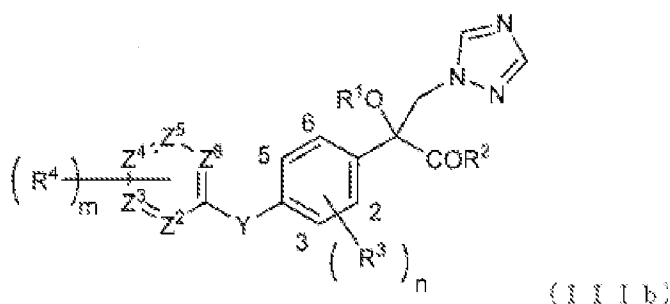
№ СПОЛУКИ	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ¹	Z ²	Z ³
IIIa-1	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-H	CH	CH
IIIa-2	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-Me	CH	CH
IIIa-3	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	O	CH	CH
IIIa-4	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	S	CH	CH
IIIa-5	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	S	CH	CH
IIIa-6	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	S	CH	CH
IIIa-7	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	S	CH	CH
IIIa-8	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	S	CH	CH
IIIa-9	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4,5-Cl ₂	S	CH	CH
IIIa-10	H	OCH ₃	2-CF ₃	-O-	5-Cl	S	CH	CH
IIIa-11	H	OCH ₃	2-Br	-O-	5-Cl	S	CH	CH
IIIa-12	H	OCH ₃	2-F	-O-	5-Cl	S	CH	CH
IIIa-13	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-H	N	CH
IIIa-14	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-Me	CH	CH
IIIa-15	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-Cl	N-Me	CH	CH
IIIa-16	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-Me	CH	CH
IIIa-17	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-CF ₃	N-Me	CH	CH
IIIa-18	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-Br	N-Me	CH	CH
IIIa-19	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-CHF ₃	N-Me	CH	CH
IIIa-20	H	OCH ₃	2-CF ₃	-O-	3-OMe	N-Me	CH	CH
IIIa-21	H	OCH ₃	2-Br	-O-	3-F	N-Me	CH	CH
IIIa-22	H	OCH ₃	2-F	-O-	4-F	N-Me	CH	CH
IIIa-23	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-H	CH	N
IIIa-24	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N-H	CH	N
IIIa-25	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-H	CH	N

Продовження таблиці 3

№ СПОЛУКИ	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴
IIIa-26	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	—	N-Me	CH	N
IIIa-27	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N-Me	CH	N
IIIa-28	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-Me	CH	N
IIIa-29	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	—	S	CH	N
IIIa-30	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	S	CH	N
IIIa-31	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	S	CH	N
IIIa-32	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	—	O	CH	N
IIIa-33	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	O	CH	N
IIIa-34	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	O	CH	N
IIIa-35	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	—	N-Me	CH	O
IIIa-36	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N-Me	CH	O
IIIa-37	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-Me	CH	O
IIIa-38	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	—	NH	N	N
IIIa-39	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	NH	N	N
IIIa-40	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	NH	N	N
IIIa-41	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	—	N-Me	N	N
IIIa-42	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N-Me	N	N
IIIa-43	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-Me	N	N
IIIa-44	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	—	S	N	N
IIIa-45	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	S	N	N
IIIa-46	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	S	N	N

R¹, R², R³, Y, R⁴, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ і Z⁶ у наведеній нижче таблиці 4 відповідають R¹, R², R³, Y, R⁴, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ і Z⁶ у наступній хімічній формулі (IIIb) відповідно.

5 Z², Z³, Z⁴, Z⁵ і Z⁶ у таблиці вказують на незаміщений стан перед заміщенням R⁴ як кільцевої структури, і в хімічній формулі (IIIb) вуглець, який заміщений на R⁴, також представлений як "CH".



Хімічна формула 8

Таблица 4

№ СПОЛУККИ	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵
IIIb-1	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-2	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-3	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-4	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	CH	CH	N
IIIb-5	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	N	CH	CH
IIIb-6	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	CH	N	CH
IIIb-7	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	N	CH	CH	CH
IIIb-8	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	N	CH	N
IIIb-9	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-10	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-11	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-12	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-13	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-14	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-15	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-16	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-17	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-18	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-19	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-20	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-21	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-22	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-23	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-24	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-25	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-26	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-27	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-28	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-29	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-30	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-31	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-32	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-33	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-Cl	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-34	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-35	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	CH	CH	N	CH	CH

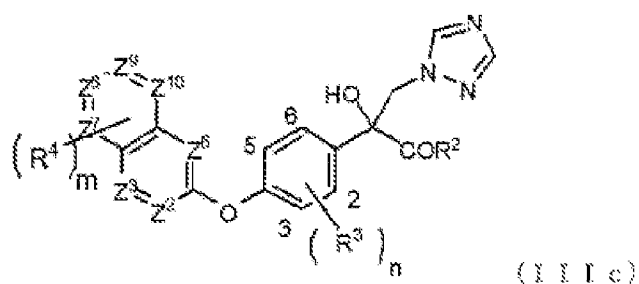
Продовження 1 таблиці 4

№ СПОЛУКИ	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵
ІІб-36	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-CF ₃	CH	CH	N	CH	CH
ІІб-37	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	CH	CH	N	CH	CH
ІІб-38	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	CH	CH	N	CH	CH
ІІб-39	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-Br	CH	CH	N	CH	CH
ІІб-40	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	CH	CH	N	CH	CH
ІІб-41	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	CH	CH	N	CH	CH
ІІб-42	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-F	CH	CH	N	CH	CH
ІІб-43	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	CH	CH	N	CH	CH
ІІб-44	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	CH	CH	N	CH	CH
ІІб-45	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N	CH	CH	CH	N
ІІб-46	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	CH	CH	CH	N
ІІб-47	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	CH	CH	N
ІІб-48	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	N	CH	CH	CH	N
ІІб-49	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	CH	CH	CH	N
ІІб-50	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	CH	CH	N
ІІб-51	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	N	CH	CH	CH	N
ІІб-52	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	CH	CH	CH	N
ІІб-53	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	CH	CH	N
ІІб-54	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	N	CH	CH	CH	N
ІІб-55	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	CH	CH	CH	N
ІІб-56	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	CH	CH	N
ІІб-57	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-Cl	N	CH	N	CH	CH
ІІб-58	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	CH	N	CH	CH
ІІб-59	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	N	CH	CH
ІІб-60	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-CF ₃	N	CH	N	CH	CH
ІІб-61	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	CH	N	CH	CH
ІІб-62	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	N	CH	CH
ІІб-63	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-Br	N	CH	N	CH	CH
ІІб-64	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	CH	N	CH	CH
ІІб-65	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	N	CH	CH
ІІб-66	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-F	N	CH	N	CH	CH
ІІб-67	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	CH	N	CH	CH
ІІб-68	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	N	CH	CH
ІІб-69	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-Cl	N	CH	CH	N	CH
ІІб-70	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	CH	CH	N	CH

№ СПОЛУКИ	R ²	R ³	(R ⁴) _n	Y	(R ⁵) _m	Z ⁶	Z ⁷	Z ⁸	Z ⁹	Z ¹⁰
IIIb-71	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	OH	CH	N	CH
IIIb-72	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-CF ₃	N	CH	CH	N	CH
IIIb-73	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	CH	CH	N	CH
IIIb-74	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	CH	N	CH
IIIb-75	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-Br	N	CH	CH	N	CH
IIIb-76	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	OH	CH	N	CH
IIIb-77	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	OH	CH	N	CH
IIIb-78	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-F	N	CH	CH	N	CH
IIIb-79	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	CH	CH	N	CH
IIIb-80	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	CH	N	CH
IIIb-81	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N	N	CH	CH	CH
IIIb-82	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	N	CH	CH	CH
IIIb-83	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	N	CH	CH	CH
IIIb-84	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	N	N	CH	CH	CH
IIIb-85	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	N	CH	CH	CH
IIIb-86	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	N	CH	CH	CH
IIIb-87	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	N	N	CH	CH	CH
IIIb-88	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	N	CH	CH	CH
IIIb-89	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	N	CH	CH	CH
IIIb-90	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	N	N	CH	CH	CH
IIIb-91	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	N	CH	CH	CH
IIIb-92	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	N	CH	CH	CH
IIIb-93	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N	CH	N	CH	N
IIIb-94	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	N	CH	N
IIIb-95	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	N	CH	N	CH	N
IIIb-96	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	CH	N	CH	N
IIIb-97	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	N	CH	N	CH	N
IIIb-98	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	N	CH	N
IIIb-99	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	N	CH	N	CH	N
IIIb-100	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	N	CH	N

R², R³, R⁴, Z², Z³, Z⁶, Z⁷, Z⁸, Z⁹ і Z¹⁰ у наведеній нижче таблиці 5 відповідають R², R³, R⁴, Z², Z³, Z⁶, Z⁷, Z⁸, Z⁹ і Z¹⁰ у наступній хімічній формулі (IIIc) відповідно.

5 Z⁶ у таблиці вказує на незаміщений стан перед заміщенням R⁴ як кільцевої структури, і в хімічній формулі (IIIc) вуглець, який заміщений на R⁴, також представлений як "CH".



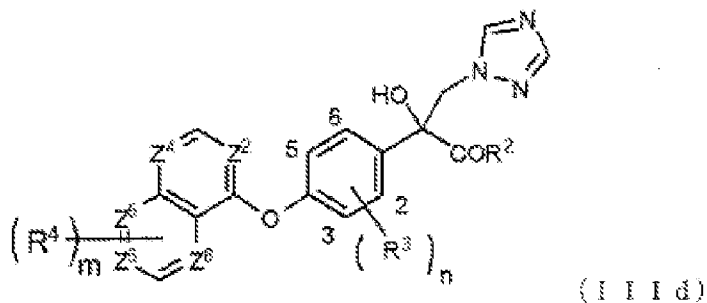
Хімічна формула 9

Таблиця 5

№ СПОЛУКИ	R ²	(R ³) _m	(R ⁴) _n	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵	Z ⁶	Z ¹⁰
IIIc-1	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-2	OCH ₃	2-Cl	-	CH	N	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-3	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-4	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	N	CH	CH	CH
IIIc-5	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	CH	CH	N
IIIc-6	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	N	CH	N	CH
IIIc-7	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	N	CH	N
IIIc-8	OCH ₃	2-Cl	-	N	CH	N	N	CH	CH	N
IIIc-9	OCH ₃	2-Cl	-	CH	N	N	N	CH	N	CH
IIIc-10	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-11	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-12	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-13	OCH ₃	2-Cl	4-Br	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-14	OCH ₃	2-Cl	5-Br	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-15	OCH ₃	2-Cl	6-Br	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-16	OCH ₃	2-Cl	4-F	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-17	OCH ₃	2-Cl	5-F	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-18	OCH ₃	2-Cl	6-F	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-19	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-20	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-21	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-22	OCH ₃	2-Cl	4-Br	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-23	OCH ₃	2-Cl	5-Br	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-24	OCH ₃	2-Cl	6-Br	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-25	OCH ₃	2-Cl	4-F	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-26	OCH ₃	2-Cl	5-F	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-27	OCH ₃	2-Cl	6-F	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH

R^2 , R^3 , R^4 , Z^2 , Z^4 , Z^5 , Z^6 і Z^8 у наведеній нижче таблиці 6 відповідають R^2 , R^3 , R^4 , Z^2 , Z^4 , Z^5 , Z^6 і Z^8 у наступній хімічній формулі (IIId) відповідно.

Z^4 , Z^5 , Z^6 і Z^8 у таблиці вказують на незаміщений стан перед заміщенням R^4 як кільцевої структури, і в хімічній формулі (IIId) вуглець, який заміщений на R^4 , також представлений як "CH".



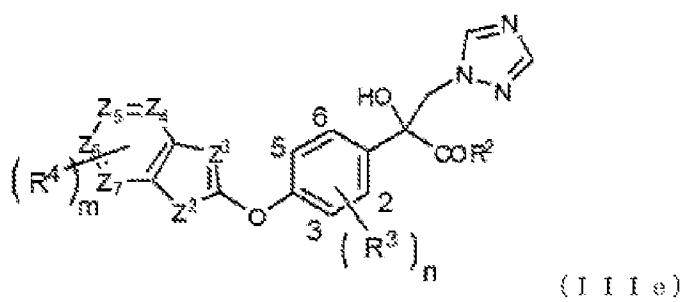
Хімічна формула 10

Таблиця 6

№ СПОЛУКИ	R ²	(R ³) ₂	(R ⁴) ₂	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵	Z ⁶
IIIa-1	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	CH
IIIa-2	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	N
IIIa-3	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	N	CH	CH
IIIa-4	OCH ₃	2-Cl	-	CH	N	CH	CH	CH
IIIa-5	OCH ₃	2-Cl	-	N	N	CH	CH	CH
IIIa-6	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	N	N
IIIa-7	OCH ₃	2-Cl	-	N	N	N	CH	N
IIIa-8	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
IIIa-9	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
IIIa-10	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
IIIa-11	OCH ₃	2-Cl	4-Br	CH	CH	CH	CH	CH
IIIa-12	OCH ₃	2-Cl	5-Br	CH	CH	CH	CH	CH
IIIa-13	OCH ₃	2-Cl	6-Br	CH	CH	CH	CH	CH
IIIa-14	OCH ₃	2-Cl	4-F	CH	CH	CH	CH	CH
IIIa-15	OCH ₃	2-Cl	5-F	CH	CH	CH	CH	CH
IIIa-16	OCH ₃	2-Cl	6-F	CH	CH	CH	CH	CH
IIIa-17	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIIa-18	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIIa-19	OCH ₃	2-Cl	3-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIIa-20	OCH ₃	2-Cl	4-Br	CH	CH	CH	CH	N
IIIa-21	OCH ₃	2-Cl	5-Br	CH	CH	CH	CH	N
IIIa-22	OCH ₃	2-Cl	3-Br	CH	CH	CH	CH	N
IIIa-23	OCH ₃	2-Cl	4-F	CH	CH	CH	CH	N
IIIa-24	OCH ₃	2-Cl	5-F	CH	CH	CH	CH	N
IIIa-25	OCH ₃	2-Cl	3-F	CH	CH	CH	CH	N
IIIa-26	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIa-27	OCH ₃	2-Cl	8-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIa-28	OCH ₃	2-Cl	7-Br	CH	N	CH	CH	CH
IIIa-29	OCH ₃	2-Cl	8-Br	CH	N	CH	CH	CH
IIIa-30	OCH ₃	2-Cl	7-F	CH	N	CH	CH	CH
IIIa-31	OCH ₃	2-Cl	8-F	CH	N	CH	CH	CH

R², R³, R⁴, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ і Z⁷ у наведеній нижче таблиці 7 відповідають R², R³, R⁴, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ і Z⁷ у наступній хімічній формулі (IIIe) відповідно.

5 Z⁵, Z⁶ і Z⁷ у таблиці вказують на незаміщений стан перед заміщенням R⁴ як кільцевої структури, і в хімічній формулі (IIIe) вуглець, який заміщений на R⁴, також представлений як "CH".



Хімічна формула 11

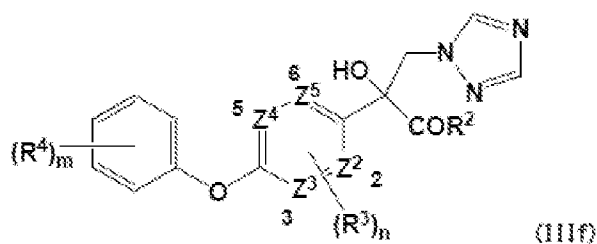
Таблиця 7

№ СПЕКУМЕНТ	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵	Z ⁶	Z ⁷
IIIe-1	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-2	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-3	OCH ₃	2-Cl	-	O	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-4	OCH ₃	2-Cl	-	S	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-5	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	CH	CH	CH	CH	CH
IIIe-6	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	CH	CH	CH	CH	CH
IIIe-7	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	N	CH	N	CH
IIIe-8	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	N	CH	N	CH
IIIe-9	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	CH	N	CH	N
IIIe-10	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	CH	N	CH	N
IIIe-11	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	N	CH	CH	CH
IIIe-12	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	N	CH	CH	CH
IIIe-13	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	CH	CH	CH	N
IIIe-14	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	CH	CH	CH	N
IIIe-15	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	CH	N	CH	CH
IIIe-16	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	CH	N	CH	CH
IIIe-17	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	CH	CH	N	CH
IIIe-18	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	CH	CH	N	CH
IIIe-19	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	N-Me	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-20	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	N-Me	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-21	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	N-Me	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-22	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	O	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-23	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	O	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-24	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	O	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-25	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	S	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-26	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	S	CH	N	CH	CH	CH
IIIe-27	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	S	CH	N	CH	CH	CH
IIIe-28	OCH ₃	2-Cl	-	N-Ph	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-29	OCH ₃	2-Cl	-	N-Et	CH	N	CH	CH	CH
IIIe-30	OCH ₃	2-Cl	-	N-Py	CH	N	CH	CH	CH
IIIe-31	OCH ₃	2-Cl	-	N-Bzl	CH	N	CH	CH	CH

R², R³, R⁴, Z², Z³, Z⁴ і Z⁵ у наведеній нижче таблиці 8 відповідають R², R³, R⁴, Z², Z³, Z⁴ і Z⁵ у наступній хімічній формулі (IIIf) відповідно.

5

Z² в таблиці вказує на незаміщений стан перед заміщенням R³ як кільцевої структури, і в хімічній формулі (IIIa) вуглець, який заміщений на R³, також представлений як "CH".



Хімічна формула 12

Таблиця 8

№ СПОЛУКИ	R ²	(R ⁴) _m	(R ³) _n	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴
III-1	OCH ₃	H	4-Cl	N	CH	CH	CH
III-2	OCH ₃	H	4-Cl	CH	N	CH	CH
III-3	OCH ₃	H	4-Cl	N	CH	CH	N
III-4	OCH ₃	H	4-Cl	CH	N	N	CH
III-5	OCH ₃	H	4-Cl	CH	N	CH	N
III-6	OCH ₃	2-CF ₃	4-Cl	CH	N	CH	CH
III-7	OCH ₃	2-CF ₃	4-Cl	CH	CH	N	CH
III-8	OCH ₃	2-CF ₃	4-Cl	CH	CH	CH	N
III-9	OCH ₃	2-CF ₃	4-Br	CH	N	CH	CH
III-10	OCH ₃	2-CF ₃	4-Br	CH	CH	N	CH
III-11	OCH ₃	2-CF ₃	4-CF ₃	CH	N	CH	CH
III-12	OCH ₃	2-CF ₃	4-CF ₃	CH	CH	N	CH
III-13	OCH ₃	2-CF ₃	3,4-Cl ₂	CH	N	CH	CH
III-14	OCH ₃	2-CF ₃	3,4-Cl ₂	CH	CH	N	CH
III-15	OCH ₃	2-CF ₃	3-F,4-Cl	CH	N	CH	CH
III-16	OCH ₃	2-CF ₃	3-F,4-Cl	CH	CH	N	CH

5

Агрохімічно прийнятні солі азольного похідного (I) включають катіонні солі, у яких катіон та аніон, зокрема, не спричиняють негативних впливів на дію азольного похідного (I), та солі приєднання кислот із його кислотою. Зокрема, переважний катіон може включати іони лужних металів (переважно натрію й калію), лужноземельних металів (переважно кальцію, магнію й барію) та перехідних металів (переважно марганцю, міді, цинку й заліза). За необхідності іони амонію, які можуть мати від 1 до 4 C₁-C₄-алкільних замісників і/або один фенільний замісник або бензильний замісник (переважно діізопропіламоній, тетраметиламоній, тетрабутиламоній, триметилбензиламоній), і також є переважними іони фосфонію, іони сульфонію (переважно три(C₁-C₄-алкіл)сульфонію) та іони сульфоксонію (переважно три(C₁-C₄-алкіл)сульфоксонію). Аніони придатних солей приєднання кислот, головним чином, являють собою хлорид-іони, бромід-іони, фторид-іони, гідросульфат-іони, сульфат-іони, дигідрогенфосфат-іони, гідрофосфат-іони, фосфат-іони, нітрат-іони, бікарбонат-іони, карбонат-іони, гексафторсилікат-іони, гексафторфосфат-іони, бензоат-іони й аніони C₁-C₄-алканової кислоти, переважно форміат-іони, ацетат-іони, пропіонат-іони та бутират-іони. Вони можуть утворюватися шляхом реакції азольного похідного (I) із відповідною аніонною кислотою (переважно хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою й азотною кислотою).

2. Спосіб отримання азольного похідного

Азольне похідне (I) можна отримувати будь-яким із трьох способів, представлених нижче.

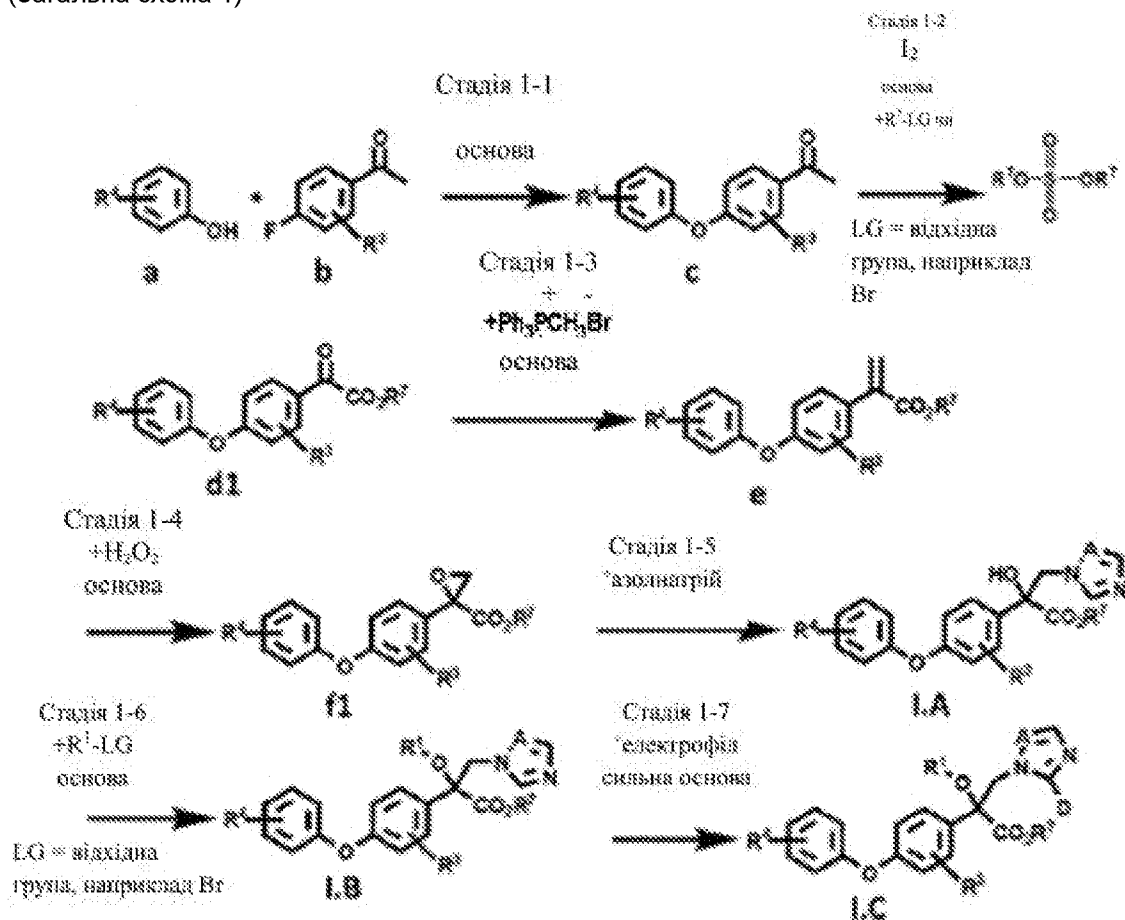
Спосіб отримання азольного похідного, який описаний нижче, для зручності пояснення базується на конкретному аспекті азольного похідного (I), але інші аспекти можуть бути отримані шляхом зміни вихідних матеріалів.

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, A$ і D у наступній схемі відповідають $R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, A$ і D у загальній описаній вище формулі (I) відповідно.

(1) Спосіб 1 отримання азольного похідного

Азольне похідне (I) можна отримувати відповідно до наступної загальної схеми 1 зі сполук, отриманих за відомою методикою.

(Загальна схема 1)



Хімічна формула 13

(Стадія 1-1) Згідно зі способом 1 отримання фенольна сполука, представлена загальною формулою **a** (далі: "фенол **a**"), вступає в реакцію з ацетофеноновою сполукою, представлена загальною формулою **b** (далі: "ацетофенон **b**") у присутності основи з отриманням сполуки, представлена загальною формулою **c** (далі: "сполука **c**"), на описаній вище схемі 1.

(Стадія 1-2) Отримана сполука **c** реагує з йодом у відповідному розчиннику, такому як диметилсульфоксид (ДМСО). До неї додають відповідну основу, таку як карбонат, і вона реагує з діалкілсульфатом ($R^7OS(=O)_2OR^7$) чи $R^7\text{-LG}$ з отриманням сполуки, представлена загальною формулою **d1** (далі: "сполука **d1**"). У цьому випадку карбонат включає карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію й карбонат літію, переважно карбонат калію. LG являє собою нуклеофільнозаміщену відхідну групу, наприклад відхідну групу, вибрану з галогенових груп, алкілсульфонілоксигруп і арилсульфонілоксигруп, переважно галогенових груп, більш переважно бромної групи та йодної групи.

(Стадія 1-3) Сполука **d1** вступає в реакцію з метилтрифенілфосфонійгалогенідом у будь-якому розчиннику, такому як толуол, тетрагідрофуран (THF) або ДМСО, у присутності основи, такої як трет-бутоксид калію або гідрогенізований натрій, з отриманням сполуки естеру акрилової кислоти, представлена загальною формулою **e** (далі: "акрилат **e**").

(Стадія 1-4) Акрилат **e** реагує з водним розчином перекису водню або з його сумішшю з карбонатом натрію або сечовиною в розчиннику: метанолі або ацетонітрилі, переважно в присутності основи, такої як гідрокарбонат натрію або карбонат калію, з отриманням епоксидної сполуки, представлена загальною формулою **f1** (далі: "епоксидна сполука **f1**").

(Стадія 1-5) Епоксидна сполука f1 вступає в реакцію з азолнатрієм в органічному розчиннику, переважно диметилформаміді (DMF) з отриманням сполуки, представленої загальною формулою I.A, яка являє собою сполуку, представлену загальною формулою (I), у якій R¹ являє собою водень і D являє собою водень (далі: "сполука I.A").

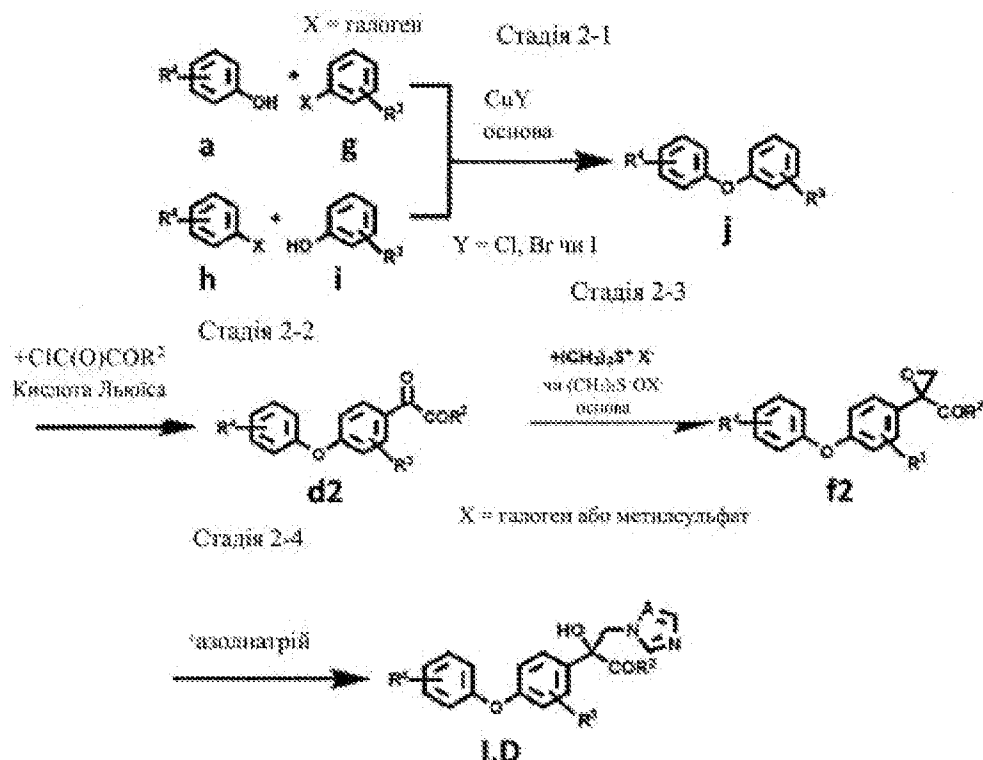
(Стадія 1-6) У належному випадку, згодом сполука I.A вступає в реакцію з R¹-LG, переважно з відповідним розчинником, таким як THF, у присутності основи, такої як NaNH, з отриманням сполуки, представленої загальною формулою I.B (далі: "сполука I.B"). У цьому випадку LG являє собою нуклеофільнозаміщену відхідну групу, наприклад відхідну групу, вибрану з галогенових груп, алкілсульфонілоксигруп і арилсульфонілоксигруп, переважно бромної групи та йодної групи.

(Стадія 1-7) Сполука I.B реагує з електрофілом, таким як сірка, йод, монохлорид йоду або дибромтетрафторетан, у присутності сильної основи, наприклад бутіллітію, діізопропіламіду літію або гексаметилдисилазиду калію, з отриманням сполуки, представленої загальною формулою I.C.

(2) Спосіб 2 отримання азольного похідного

Азольне похідне (I) за цим винаходом можна отримувати відповідно до наступної загальної схеми 2 зі сполук, отриманих за відомою методикою.

(Загальна схема 2)



Хімічна формула 14

(Стадія 2-1) Згідно зі способом 2 отримання фенол а вступає в реакцію з галогенбензольною сполукою, представленою загальною формулою g, або фенольна сполука, представлена загальною формулою i, вступає в реакцію з галогенбензольною сполукою, представленою загальною формулою h, за необхідності в присутності CuX, переважно в присутності основи з отриманням сполуки, представленої загальною формулою j (далі: "сполука j"), у загальній схемі 2, описаній вище. У цьому випадку X являє собою хлорну групу, бромну групу або йодну групу.

(Стадія 2-2) Сполука j вступає в реакцію з алкілхлорглікоксилатом у присутності кислоти Льюїса, переважно хлориду алюмінію або хлориду заліза (III) з отриманням сполуки d. Сполука d може бути отримана таким самим чином, як у способі 1 отримання, або може бути введена в сполуку I.A, I.B чи I.C, як у способі 1 отримання.

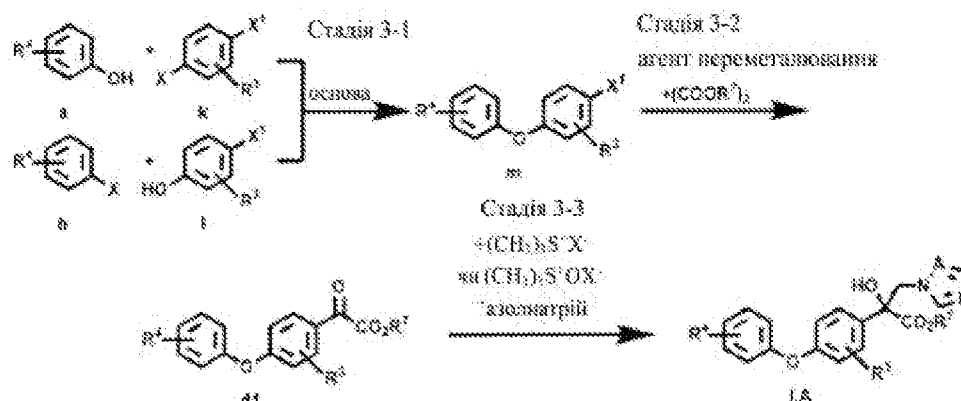
(Стадія 2-3) Сполука d2 вступає в реакцію зі сполукою, вибраною з галогеніду триметилсульфонію, метилсульфату триметилсульфонію, галогеніду триметилсульфоксонію та метилсульфату триметилсульфоксонію в присутності основи, такої як галогенований натрій, трет-бутоксид натрію чи карбонат цезію з отриманням епоксидної сполуки f2.

(Стадія 2-4) Епоксидна сполука f2 вступає в реакцію з азолнатрієм в органічному розчиннику, такому як DMF, з отриманням сполуки I.D, яка являє собою сполуку, представлену загальною формулою (I), у якій R¹ являє собою водень і D являє собою водень. Сполука I.D може бути перетворена на похідне.

5 (3) Спосіб 3 отримання азольного похідного

Азольне похідне (I) за цим винаходом можна отримувати відповідно до наступної загальної схеми 3 зі сполук, отриманих за відомою методикою.

(Загальна схема 3)



Хімічна формула 15

(Стадія 3-1) Згідно зі способом 3 отримання фенол а вступає в реакцію з галогенбензольною сполукою, представлену загальною формулою k, або фенольна сполука, представлена загальною формулою l, вступає в реакцію з галогенбензольною сполукою, представлену загальною формулою h, з отриманням сполуки, представлену загальною формулою m (далі: "сполука m"), у загальній схемі 3, описаній вище. У цьому випадку X¹ являє собою бромну групу або йодну групу.

(Стадія 3-2) Сполука m перетворюється на агент органічного металу шляхом реагування з агентом переметалювання, таким як бутиллітій або хлорид ізопропілмагнію, з подальшим реагуванням із діалкілоксалатом (COOR⁷)₂ з отриманням сполуки d1. Сполука d1 може бути отримана таким же чином, як у способі 1 отримання або у способі 2 отримання, або може бути введена в сполуку I.A, I.B, I.C або I.D, як у способі 1 отримання або у способі 2 отримання.

(Стадія 3-3) Сполука d1 вступає в реакцію з галогенідом триметилсульфонію, метилсульфатом триметилсульфонію, галогенідом триметилсульфоксонію або метилсульфатом триметилсульфоксонію в присутності азолнатрію з отриманням сполуки I.A, яка являє собою сполуку, представлену загальною формулою (I), у якій R¹ являє собою водень і D являє собою водень. Сполука I.A може бути перетворена на похідне.

Спосіб отримання похідного

Як описано вище, у способах 1-3 отримання для зручності пояснення базується на конкретному аспекті азольного похідного (I), і цей винахід не обмежується ним. Наприклад, у способах 1-3 отримання пояснений варіант втілення представлений загальною формулою (I), у якій Z являє собою фенільну групу, але Z не обмежується фенільною групою. Наприклад, якщо комерційно доступну сполуку, у якій нафтильна група чи 5-членне або 6-членне гетероароматичне кільце чи 9-членне або 10-членне гетероароматичне кільце, утворене з 2 кілець, які містять від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з O, N і S, пов'язані з гідроксильною групою й переважним R⁴, використовують як вихідний матеріал замість фенолу а, азольне похідне (I), у якому Z являє собою групу, відмінну від фенільної групи, може бути отримане таким же чином, як у способах 1-3 отримання.

У способах 1-3 отримання пояснений варіант втілення, представлений загальною формулою (I), у якій E являє собою фенільну групу, але E не обмежується фенільною групою. Наприклад, якщо сполуку, у якій кетогрупа, фторгрупа та переважний R³ пов'язані з 6-членним гетероароматичним кільцем, яке містить 1 або 2 атоми N, використовують як вихідний матеріал замість ацетофенону b, азольне похідне (I), у якому E являє собою групу, відмінну від фенільної групи, може бути отримане таким же чином, як у способі 1 отримання.

Крім того, згідно з наступним способом, азольне похідне (I), у якому E являє собою групу, відмінну від фенільної групи, може бути отримане таким же чином, як у способі 2 отримання.

Сполуку, у якій хлорна група, бромна група чи йодна група та переважний R^3 пов'язані з 6-членним гетероароматичним кільцем, яке містить 1 або 2 атоми N, використовують замість галогенбензольної сполуки, представлені загальною формулою g.

Сполуку, у якій гідроксильна група та переважний R^3 пов'язані з 6-членним гетероароматичним кільцем, яке містить 1 або 2 атоми N, використовують замість фенольної сполуки, представлені загальною формулою i.

Крім того, згідно з наступним способом, азольне похідне (I), у якому E являє собою групу, відмінну від фенільної групи, може бути отримане таким же чином, як у способі 3 отримання.

Сполуку, у якій перша галогенова група, вибрана з хлорної групи, бромної групи та йодної групи, друга галогенова група, вибрана з бромної групи і йодної групи, та переважний R^3 пов'язані з 6-членним гетероароматичним кільцем, яке містить 1 або 2 атоми N, використовують замість галогенбензольної сполуки, представлені загальною формулою k.

Сполуку, у якій бромна група чи йодна група, гідроксильна група та переважний R^3 пов'язані з 6-членним гетероароматичним кільцем, яке містить 1 або 2 атоми N, використовують замість фенольної сполуки, представлені загальною формулою l.

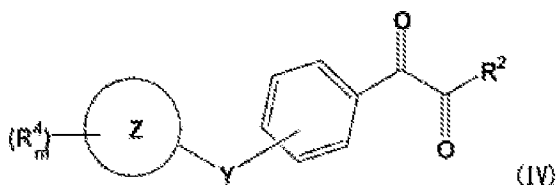
У способах 1-3 отримання Y у загальній формулі (I) являє собою атом кисню, але Y не обмежується атомом кисню. Наприклад, якщо комерційно доступну сполуку, у якій $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-N(-C_1-C_4\text{-алкіл})H$, $-N(-C_3-C_6\text{-циклоалкіл})H$ чи $-S(O)_pH$ пов'язані з Z у загальній формулі (I), використовують як вихідний матеріал замість фенолу а, азольне похідне (I), у якому Y являє собою групу, відмінну від атому кисню, можна отримувати таким же чином, як і в способах 1-3 отримання.

3. Спосіб отримання N-оксидної форми азольного похідного

N-оксидна форма може бути отримана зі сполуки I згідно зі звичайним способом окиснення, наприклад шляхом обробки сполуки I пероксидом органічної кислоти, таким як мет-хлорпероксибензойна кислота (див. WO 03/64572 чи J. Med. Chem. 38(11), 1892-903, 1995), перекис водню, який є неорганічним окиснюючим агентом (див. J. Heterocyc. Chem. 18 (7), 1305-8, 1981), чи оксон (див. J. Am. Chem. Soc. 123 (25), 5962-5973, 2001). Це окиснення може забезпечувати отримання чистого моно-N-оксиду або суміші різних N-оксидів. Суміш N-оксидів можна відокремлювати, використовуючи звичайний спосіб, такий як хроматографія.

4. Проміжна сполука азольного похідного

Переважні проміжні сполуки при отриманні азольного похідного можуть включати сполуки, представлені наступною загальною формулою (IV) (далі: "проміжна сполука (IV)").

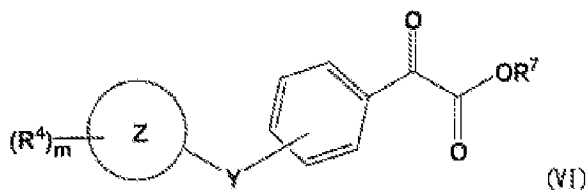


Хімічна формула 16

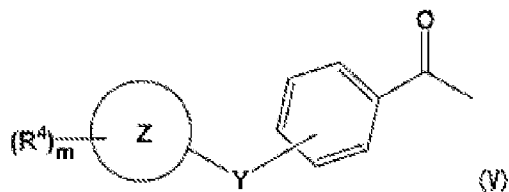
У цьому випадку R^2 , R^4 , Y, Z і m у загальній формулі (IV) є такими ж, як R^2 , R^4 , Y, Z і m у загальній формулі (I) відповідно.

Сполука d1 у схемі 1 і сполука d2 в схемах 2 та 3 являють собою один аспект проміжної сполуки (IV). При використанні проміжної сполуки (IV) відповідно азольне похідне (I) може бути отримане згідно з описаними вище схемами 1-3.

Як показано на описаній вище схемі 1, сполука, представлена загальною формулою (IV), у якій R^2 являє собою групу, представлену $-OR^7$ (далі: "проміжна сполука (VI)"), може бути отримана зі сполуки, представлені наступною загальною формулою (V) (далі: "проміжна сполука (V)").



Хімічна формула 17



Хімічна формула 18

У цьому випадку R⁷, R⁴, Y, Z і m у загальній формулі (VI) є такими ж, як R⁷, R⁴, Y, Z і m у загальній формулі (I) відповідно. Аналогічним чином, R⁴, Y, Z і m у загальній формулі (V) є такими ж, як R⁴, Y, Z і m у загальній формулі (I) відповідно.

Зокрема, проміжна сполука (VI) може бути отримана таким способом, у якому використовуються R⁷-галогенована сполука, йод і карбонат, проміжна сполука (V) змінюється на проміжну сполуку (VI) у диметилсульфоксиді.

5. Сільськогосподарський або садівницький хімічний агент

Азольне похідне (I) має імідазолільну групу чи 1,2,4-триазолільну групу і, таким чином, може утворювати сіль приєднання кислоти з неорганічної кислоти чи органічної кислоти або металокомплекс. Відповідно похідне можна використовувати як частину солі приєднання кислоти або металокомплексу як активного інгредієнту в сільськогосподарському або садівницькому хімічному агенті тощо.

(1) Ефект протидії захворюванням рослин

Сільськогосподарський або садівницький хімічний агент у цьому варіанті втілення демонструє ефект протидії щодо різних захворювань рослин.

Приклади застосовних захворювань можуть включати захворювання, наведені нижче. У дужках після кожної хвороби наведені основні патогенні мікроорганізми, які викликають захворювання: азіатська іржа сої (*Phakopsora pachyrhizi*, *Phakopsora meibomiae*), бура плямистість листя або плодів сої (*Zymoseptoria glycines*), пупнупа сої (*Cercospora kikuchii*), бура плямистість листя сої (*Alternaria* sp.), антракноз сої (*Collectotrichum truncatum*), церкоспорозна плямистість сої (*Cercospora sojae*), повстяна хвороба сої, ризоктоніоз (*Rhizoctonia solani*), гниль листя сої (*Rhizoctonia solani*), меланоз сої (*Diaporthe phaseolorum*), фітофторозна гниль стебла сої (*Phytophthora sojae*), фомозна плямистість листя/пак стебла ріпаку (*Leptosphaeria maculans*, *Leptosphaeria biglobosa*), світла плямистість листя ріпаку (*Pyrenopeziza brassicae*), кила ріпаку (*Plasmodiophora brassicae*), вертицильоз ріпаку (*Verticillium longisporum*), чорна плямистість ріпаку (*Alternaria* spp), пірикуляріоз рису (*Pyricularia oryzae*), гельмінтоспориозна плямистість листя рису (*Cochliobolus miyabeanus*), бактеріальний опік листя рису (*Xanthomonas oryzae*), захворювання епідермису рису (*Rhizoctonia solani*), гниль стебла рису (*Helminthosporium sigmoideum*), "баканае" рису (*Gibberella fujikuroi*), вилягання сіянів рису (*Pythium aphanidermatum*), чорна ніжка (вилягання) рису (*Pythium graminicola*), справжня борошниста роса ячменю (*Erysiphe graminis* f. sp. *hordei*), іржа стебла ячменю (*Puccinia graminis*), жовта іржа ячменю (*Puccinia striiformis*), плямистість листя ячменю (*Pyrenophora graminea*), облямівкова плямистість, ринхоспориоз ячменю (*Rhynchosporium secalis*), летюча сажка ячменю (*Ustilago nuda*), сітчаста плямистість ячменю (*Pyrenophora teres*), фузаріоз ячменю (*Fusarium graminearum*, *Microdochium nivale*), справжня борошниста роса пшениці (*Erysiphe graminis* f. sp. *tritici*), іржа листя пшениці (*Puccinia recondita*), жовта іржа пшениці (*Puccinia striiformis*), вічкова плямистість пшениці (*Pseudocercospora herpotrichoides*), фузаріоз пшениці (*Fusarium graminearum*, *Microdochium nivale*), септоріоз колоскової луски пшениці (*Phaeosphaeria nodorum*), септоріозна плямистість листя пшениці (*Zymoseptoria tritici*), фузаріозна снігова пліснява пшениці (*Microdochium nivale*), чорна ніжка (вилягання) пшениці (*Gaeumannomyces graminis*), плямистість колоскової луски пшениці (*Epicoccum* spp), жовта плямистість пшениці (*Pyrenophora tritici-repentis*), снігова пліснява пшениці (*Typhula incarnate*, *Typhula ishikariensis*), доларова плямистість трави (*Sclerotinia homoeocarpa*), ризоктоніозна плямистість трави (*Rhizoctonia solani*), бура плямистість (*Rhizoctonia solani*), антракноз трави (*Colletotrichum graminicola*), сіра плямистість листя трави (*Pyricularia grisea*), некротична кільцева плямистість трави (*Ophiosphaerella korrae*), червона нитчатість трави (*Laetisaria fuciformis*), іржа трави (*Puccinia zoysiae*), літній патч трави (*Magnaporthe poae*), відмирання кореня злакових трав, які вегетують у теплий сезон (*Gaeumannomyces graminis*), бура кільцева плямистість трави (*Waitea circinata*), відьмине кільце трави (*Agaricus*, *Calvatia*, *Chlorophyllum*, *Clitocybe*, *Lepiota*, *Lepista*, *Lycoperdon*, *Marasmius*, *Scleroderma*, *Tricholoma* тощо), фузаріозна снігова пліснява трави (*Microdochium nivale*), снігова пліснява трави (*Typhula incarnate*, *Typhula ishikariensis*), плямистість листя, курвуляріоз трави (*Curvularia* sp.), ризоктоніозна плямистість трави

(*Ceratobasidium* sp.), чорна ніжка (вилягання) трави (*Zoysia decline*), пухирчаста сажка кукурудзи (*Ustilago maydis*), антракноз кукурудзи (*Colletotrichum graminicola*), бура плямистість кукурудзи (*Kabatiella zeae*), сіра плямистість листя кукурудзи (*Cercospora zeae-maydis*), сажиста плямистість кукурудзи (*Setosphaeria turcica*), північна плямистість листя кукурудзи (*Cochliobolus carbonum*), плямистість листя кукурудзи (*Physoderma maydis*), іржа кукурудзи (*Puccinia* spp), гельмінтоспориозна плямистість листя кукурудзи (*Bipolaris maydis*), жовта гельмінтоспориозна плямистість листя кукурудзи (*Phyllosticta maydis*), фузаріоз кукурудзи (*Gibberella zeae*), іржа цукрової тростини (*Puccinia* spp), справжня борошниста роса родини гарбузових (*Sphaerotheca fuliginea*), антракноз родини гарбузових (*Colletotrichum lagenarium*, *Glomerella cingulata*), несправжня борошниста роса огірка (*Pseudoperonospora cubensis*), сіра фітофторозна гниль огірка (*Phytophthora capsici*), фузаріозне в'янення огірка (*Fusarium oxysporum* f.sp.cucumerinum), фузаріозне в'янення кавуна (*Fusarium oxysporum* f.sp.niveum), справжня борошниста роса яблуні (*Podosphaera leucotricha*), парша яблуні (*Venturia inaequalis*), моніліоз яблуні (*Monilinia mali*), альтернاریозна плямистість яблуні (*Alternaria alternata*), некроз яблуні (*Valsa mali*), чорна плямистість груші (*Alternaria kikuchiana*), справжня борошниста роса груші (*Phyllactinia pyri*), шоколадна плямистість груші (*Gymnosporangium asiaticum*), парша груші (*Venturia nashicola*), справжня борошниста роса полуниці (*Sphaerotheca humuli*), бура гниль кісточкових плодів дерев (*Monilinia fructicola*), блакитна цвіль цитрусових (*Penicillium italicum*), справжня борошниста роса винограду (*Uncinula necator*), несправжня борошниста роса винограду (*Plasmopara viticola*), гломерельозна гниль винограду (*Glomerella cingulata*), іржа винограду (*Phakopsora ampelopsidis*), плямистість листя (чорна сигаток) (*Mycosphaerella fijiensis*, *Mycosphaerella musicola*), справжня борошниста роса томатів (*Erysiphe cichoracearum*), бура плямистість, альтернاریоз томатів (*Alternaria solani*), справжня борошниста роса баклажанів (*Erysiphe cichoracearum*), літня фітофторозна гниль картоплі (*Alternaria solani*), антракноз картоплі (*Colletotrichum coccodes*), справжня борошниста роса картоплі (*Erysiphe* spp, *Leveillula taurica*), фітофторозна гниль картоплі (*Phytophthora infestans*), справжня борошниста роса тютюну (*Erysiphe cichoracearum*), шоколадна плямистість тютюну (*Alternaria longipes*), бура плямистість цукрового буряка (*Cercospora beticola*), справжня борошниста роса цукрового буряка (*Erysiphe betae*), гниль листя цукрового буряка (*Thanatephorus cucumeris*), гниль кореня цукрового буряка (*Thanatephorus cucumeris*), чорна коренева гниль цукрового буряка (*Aphanomyces cochlioides*), хлороз японської редьки (*Fusarium oxysporum* f.sp.raphani), антракноз чайного листя (*Discula theae-sinensis*), екзобазидіоз, масляниста плямистість чайного листя (*Exobasidium vexans*), плямистість чайного листя *Paracercospora egenula* (*Pseudocercospora ocellata*, *Cercospora chaee*), кільцева плямистість чайного листя (*Pestalotiopsis longiseta*, *Pestalotiopsis theae*), екзобазидіоз чайного листя (*Exobasidium reticulatum*), чорна плямистість, альтернاریоз листя бавовнику (*Alternaria* spp), антракноз бавовнику (*Glomerella* spp), кільцева плямистість бавовнику (*Ascochyta gossypii*), іржа бавовнику (*Puccinia* spp, *Phytophthora* spp), плямистість листя, церкоспороз бавовнику (*Cercospora* spp), подвійна гниль коробочок бавовнику (*Diplodia* spp), стійке зчіплювання бавовнику (*Fusarium* spp), фомозна плямистість бавовнику (*Phoma* spp), стемфіліоз бавовнику (*Stemphylium* spp), меланоз листків арахісу (*Cercosporidium personatum*), бура плямистість арахісу (*Cercospora arachidicola*), склеротійна південна гниль арахісу (*Sclerotium rolfsii*), іржа арахісу (*Puccinia arachidis*), сіра цвіль (*Botrytis cinerea*), яка пошкоджує різні культури, хвороби роду *Pythium* (*Pythium* spp), склеротиніози (*Sclerotinia sclerotiorum*) і т.ін. Також включені інфекційні захворювання, що передаються через насіння, або захворювання на ранніх стадіях росту різних рослин, спричинені *Aspergillus* sp., *Cochliobolus* sp., *Corticium* sp., *Diplodia* sp., *Penicillium* sp., *Fusarium* sp., *Gibberella* sp., *Mucor* sp., *Phoma* sp., *Phomopsis* sp., *Pyrenophora* sp., *Pythium* sp., *Rhizoctonia* sp., *Rhizopus* sp., *Thielaviopsis* sp., *Tilletia* sp., *Trichoderma* sp. і *Ustilago* sp.

Сільськогосподарський або садівницький хімічний агент за цим варіантом втілення можна використовувати для отримання герміциду. Сільськогосподарський або садівницький хімічний агент за цим варіантом втілення зокрема виявляє відмінний ефект протидії захворюванням фузаріозом родини пшениці, таким як септоріозна плямистість листя пшениці та іржа листя ячменю, серед інших описаних вище захворювань. З цієї причини сільськогосподарський або садівницький хімічний агент переважно використовують для протидії захворюванням родини пшениці, але не обмежуються цим.

Сільськогосподарський або садівницький хімічний агент за цим варіантом втілення можна використовувати на всіх рослинах. Приклади застосовних рослин можуть включати такі рослини: рослини родини злакових, наприклад рис, пшениця, ячмінь, жито, овес, тритикале, кукурудза, сорго, цукрова тростина, трава, мітлиця, свинорій, вівсьяниця й пажитниця; родини бобових, наприклад соя, арахіс, квасоля звичайна, горох, рисова квасоля й люцерна; родини в'юнкових, наприклад

батат; родини пасльонових, наприклад червоний перець, духмяний перець, томат, баклажан, картопля й тютюн; родини гречаних, наприклад гречка; родини айстрових, наприклад соняшник; родини аралієвих, наприклад женьшень; родини капустяних, наприклад ріпак, китайська капуста, ріпа, капуста і японська редька; родини лободових, наприклад цукровий буряк; родини мальвових, наприклад бавовна; родини маренових, наприклад кавове дерево; родини стеркулієвих, наприклад какао; родини чайних, наприклад чайний кущ; родини гарбузових, наприклад кавун, диня, огірок і гарбуз; родини лілійних, наприклад цибуля, зелена цибуля й часник; родини розоцвітих, наприклад полуниця, яблуна, мигдаль, абрикос, слива, жовтий персик, слива японська, персик та груша; родини селерових, наприклад морква; родини ароїдних, наприклад таро; родини анакардієвих, наприклад манго; родини бромелієвих, наприклад ананас; родини папаєвих, наприклад папайя; родини ебенових, наприклад хурма; родини вересових, наприклад чорниця; родини горіхових, наприклад pekan; родини бананових, наприклад банан; родини маслинових, наприклад олива; родини пальмових, наприклад кокосова й фінікова пальми; родини рутових, наприклад мандарин, апельсин, грейпфрут і лимон; родини виноградових, наприклад виноград; квіти та декоративні рослини, а також дерева, крім плодових дерев, та інші декоративні рослини. Також їх дія розповсюджується на дикорослі рослини, рослини культурних сортів, сорти рослин і культурних рослин, отримані традиційним способом селекції, таким як схрещування чи плазмогамія, а також на сорти рослин і культурних рослин із рекомбінованими генами, отримані шляхом маніпуляцій з генами. Сорти рослин і культурних рослин із рекомбінованими генами можуть включати, наприклад, стійкі до гербіцидів культури, стійкі до шкідників культури, у які вбудовують гени, які виробляють інсектицидні білки, стійкі до захворювань культури, у яких гени здатні виробляти речовини, які забезпечують стійкість до хвороб, культури з покращеним смаком, культури з підвищеною врожайністю, культури з кращим збереженням врожаю, культури з підвищеною врожайністю тощо. Специфічні сорти культурних рослин із рекомбінованими генами можуть включати продукти, які включають такі зареєстровані товарні знаки, як Roundup Ready, Liberty Link, B.t., BXN, Poast Compatible, AgriSure, Genuity, Optimum, Powercore, DroughtGard, YieldGard, Herculex, WideStrike, Twinlink, VipCot, GlyTol, Newleaf чи Bollgard.

(3) Ефект захисту промислового матеріалу

Крім того, азольне похідне (I) демонструє відмінний ефект ефективного захисту промислових матеріалів від різних шкідливих мікроорганізмів, які пошкоджують промислові матеріали, і таким чином може бути використане як захисний агент для промислових матеріалів. Приклади мікроорганізмів можуть включати мікроорганізми, наведені нижче.

Aspergillus sp., які є мікроорганізмами, що руйнують папір/целюлозу (включаючи мікробів, що утворюють слиз); *Aspergillus* sp., які є мікроорганізмами, що руйнують волокна, такі як *Trichoderma* sp., *Penicillium* sp., *Geotrichum* sp., *Chaetomium* sp., *Cadophora* sp., *Ceratostomella* sp., *Cladosporium* sp., *Corticium* sp., *Lentinus* sp., *Lenzites* sp., *Phoma* sp., *Polysticus* sp., *Pullularia* sp., *Stereum* sp., *Trichosporium* sp., *Aerobacter* sp., *Bacillus* sp., *Desulfovibrio* sp., *Pseudomonas* sp., *Flavobacterium* sp. і *Micrococcus* sp.; *Tyromyces palustris*, які є мікробами, що руйнують деревину, такі як *Penicillium* sp., *Chaetomium* sp., *Myrothecium* sp., *Curvularia* sp., *Gliomastix* sp., *Memnoniella* sp., *Sarcopodium* sp., *Stschybotrys* sp., *Stemphylium* sp., *Zygorhynchus* sp., *Bacillus* sp. і *Staphylococcus* sp.; *Aspergillus* sp., які є мікробами, що руйнують шкіру, такі як *Coriolus versicolor*, *Aspergillus* sp., *Penicillium* sp., *Rhizopus* sp., *Aureobasidium* sp., *Gliocladium* sp., *Cladosporium* sp., *Chaetomium* sp. і *Trichoderma* sp.; *Aspergillus* sp., які є мікробами, що руйнують гуму/пластмасу, такі як *Penicillium* sp., *Chaetomium* sp., *Cladosporium* sp., *Mucor* sp., *Paecilomyces* sp., *Pilobus* sp., *Pullularia* sp., *Trichosporon* sp. і *Tricothecium* sp.; *Aspergillus* sp., які є мікробами, що руйнують покриття, такі як *Penicillium* sp., *Rhizopus* sp., *Trichoderma* sp., *Chaetomium* sp., *Myrothecium* sp., *Streptomyces* sp., *Pseudomonas* sp., *Bacillus* sp., *Micrococcus* sp., *Serratia* sp., *Margarinomyces* sp. і *Monascus* sp.; *Penicillium* sp., *Cladosporium* sp., *Aureobasidium* sp., *Gliocladium* sp., *Botryodiplodia* sp., *Macrosporium* sp., *Monilia* sp., *Phoma* sp., *Pullularia* sp., *Sporotrichum* sp., *Trichoderma* sp., *bacillus* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas* sp., *Serratia* sp. тощо.

Цей винахід не обмежується кожним із варіантів втілення, описаних вище, і різні зміни можуть бути запропоновані в межах обсягу формули винаходу. Додатково, варіанти втілення, у яких відповідним чином скомбіновані технічні засоби, які розкриті в різних варіантах втілення, охоплені технічним обсягом цього винаходу.

(4) Фармацевтичний препарат

Сільськогосподарський або садівницький хімічний агент застосовують шляхом змішування азольного похідного (I), яке є активним інгредієнтом, із твердим носієм або рідким носієм (розріджувачем), поверхнево-активною речовиною та іншими ад'ювантами фармацевтичного препарату тощо, з утворенням фармацевтичного препарату в різних станах, наприклад порошкоподібного агента, гідратуючого агента, гранульованого агента й емульсії.

Фармацевтичний препарат виготовляють таким чином, що азольне похідне (I) міститься як активний інгредієнт у кількості від 0,1 до 95 мас. %, переважно від 0,5 до 90 мас. %, більш переважно від 2 до 80 мас. %. Приклади твердого носія, рідкого носія й поверхнево-активної речовини, які використовують як ад'ювант фармацевтичного препарату, наведені нижче. Перш за все, твердий носій використовують у порошкоподібному або гранульованому вигляді. Їх приклади можуть включати мінеральні речовини, такі як глина, тальк, діатомова земля, цеоліт, монтморилоніт, бентоніт, кисла глина, активована глина, атапульгіт, кальцит, вермикуліт, перліт, пемза й кварцовий пісок; синтетичні органічні речовини, такі як сечовина; солі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, сульфат натрію, гідратоване вапно й бікарбонат натрію; синтетичні неорганічні речовини, такі як аморфний кремнезем, включаючи білу сажу й діоксид титану; рослинні носії, такі як деревне борошно, стебло кукурудзи (серцевина кукурудзяного качана), шкаралупа волоського горіха (оболонки горіхів), фруктові серцевини, луска, тирса, пшеничні висівки, соєве борошно, порошкоподібна целюлоза, крохмаль, декстрин і сахариди; різні полімерні носії, наприклад водорозчинні полімерні гелі, такі як зшитий лігнін, катіонний гель, geleутворення, які здатні перетворюватися на гель у результаті нагрівання або із застосуванням солі багатовалентного металу й агару, і хлорований поліетилен, хлорований поліпропілен, полівінілацетат, полівінілхлорид, співполімер етилену й вінілацетату, сечовинно-альдегідна смола тощо.

Рідкий носій може включати аліфатичні розчинники (парафін), ароматичні розчинники (ксілол, алкілбензол, алкілнафталін тощо), змішані розчинники (кам'яновугільна олія), машинне масло (очищений аліфатичний вуглеводень із високою температурою кипіння), спирти (етанол, ізопропанол, циклогексанол тощо), багатоатомні спирти (етиленгліколь, діетиленгліколь, пропіленгліколь, гексиленгліколь, поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь тощо), похідні багатоатомних спиртів (гліколевий етер на основі пропілену тощо), кетони (ацетон, циклогексанон, γ -бутиролактон тощо), естери (метилкові естери жирних кислот (метиловий естер жирної кислоти кокосової олії), етилгексиллактат, пропіленкарбонат, метиловий естер двоосновної кислоти (диметиловий естер янтарної кислоти, диметиловий естер глутамінової кислоти, диметиловий естер адипінової кислоти тощо), азотовмісні носії (N-алкілпіролідони), олії та жири (кокосова олія, соєва олія, рапсова олія тощо), розчинники на основі амідів (диметилформамід, (N,N-диметил)октанамід, N,N-диметилдекан-1-амід, метиловий естер 5-(диметиламіно)-4-метил-5-оксо-валеріанової кислоти, розчинник на основі N-ацилморфоліну (CAS № 887947-29-7 тощо), диметилсульфоксид, ацетонітрил і воду тощо.

Приклади поверхнево-активної речовини наведені нижче. Неіонна поверхнево-активна речовина може включати, наприклад, естер сорбітану й жирної кислоти, поліоксіетиленовий естер сорбітану й жирної кислоти, естер сахарози й жирної кислоти, поліоксіетиленовий естер жирної кислоти, поліоксіетиленовий естер абієтинової кислоти, поліоксіетиленовий діестер жирної кислоти, алкіловий етер поліоксіетилену, алкілфенільний етер поліоксіетилену, діалкілфенільний етер поліоксіетилену, продукт конденсації формальдегіду й алкілфенільного етеру поліоксіетилену, поліоксіетиленовий/поліоксипропіленовий блок-полімер, алкіловий етер блок-полімеру поліоксіетилену/поліоксипропілену, поліоксіетиленаалкіламін, поліоксіетиленовий амід жирної кислоти, бісфенільний етер поліоксіетилену жирної кислоти, поліоксіетиленовий етер бензілфенілу (або фенілфенілу), поліоксіетиленовий етер стирилфенілу (або фенілфенілу), поліоксіетиленовий етер, поверхнево-активні речовини естерного типу на основі силікону та фтору, поліоксіетиленову рицинову олію, гідрогенізовану поліоксіетиленову рицинову олію тощо. Аніонна поверхнево-активна речовина може включати сульфатні солі, такі як алкілсульфат, алкілтерсульфат поліоксіетилену, алкілфенілтерсульфат поліоксіетилену, бензил (або стирил) феніл (або фенілфеніл) етерсульфат поліоксіетилену, поліоксіетилен, блок-полімерсульфат поліоксипропілену; солі сульфонових кислот, такі як сульфонат парафіну (алкану), α -олефінсульфонат, діалкілсульфосукцинат, алкілбензолсульфонат, моно- або діалкілнафталінсульфонат, нафталінсульфонат-формальдегідний продукт конденсації, алкілдіфенілтердисульфат, лігнінсульфонат, алкілфенілтерсульфонат поліоксіетилену й алкіловий етер поліоксіетилену; напівестер сульфобурштинової кислоти; солі жирних кислот, такі як жирна кислота, N-метилсаркозинат жирної кислоти й абієтинова кислота; фосфатні солі, такі як алкілтерфосфат поліоксіетилену, моно- чи діалкіловий фенілтерфосфат поліоксіетилену, бензилат (або стирилат) феніл (або фенілфеніл) етерфосфат поліоксіетилену, блок-полімер поліоксіетилену/поліоксипропілену, фосфатидилхолінфосфатидилетанолімін (лецитин) і алкілфосфат. Катіонна поверхнево-активна речовина може включати солі амонію, такі як алкілтриметиламонію хлорид, метилполіоксіетиленаалкіламонію хлорид, алкіл-N-метилпіридію бромід, моно- чи діалкілметильований амонію хлорид і алкілпентаметилпропілендіамінодихлорид; солі бензалконію, такі як алкілдиметилбензалконію хлорид і бензетонію хлорид (октилфеноксіетоксіетилдиметилбензиламонію хлорид).

Інші ад'юванти для фармацевтичного препарату можуть включати неорганічні солі, такі як натрію й калію, які використовують як агент для контролю pH; протипінні агенти на основі фтору або силікону; водорозчинні солі, такі як хлорид натрію; водорозчинні полімери, такі як ксантанова камедь, гуарова камедь, карбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідон, карбоксивініловий полімер, акрилові полімери, полівініловий спирт, похідні крохмалю й полісахариди, альгінова кислота та її солі, які використовують як загусники; солі металів і стеаринової кислоти, триполіфосфат натрію, гексаметафосфат натрію; а також консерванти, барвники, антиоксиданти, речовини, які поглинають ультрафіолетові промені, агенти, які зменшують ступінь хімічного пошкодження, тощо.

Фармацевтичний препарат можна використовувати в чистому вигляді або розведений розріджувачем, таким як вода, для встановлення заданої концентрації. При його розбавленні концентрація азольного похідного (I) переважно знаходиться в межах від 0,001 до 1,0 %.

Кількість використовованого азольного похідного (I) становить від 20 до 5000 г, більш переважно від 50 до 2000 г на гектар (га) сільськогосподарських або садівницьких угідь, таких як ферма, рисове поле, фруктові ферма або теплиця. Використовувані концентрації й кількість змінюють залежно від дозованої форми, часу її застосування, витрати, місця застосування та цільової культури, і, таким чином, їх можна збільшувати або зменшувати, не дотримуючись описаного вище діапазону.

Сільськогосподарський або садівницький хімічний агент у цьому варіанті втілення може використовуватися в стані, у якому його поєднують із відомим іншим активним інгредієнтом для підвищення його продуктивності як сільськогосподарського або садівницького хімічного агента. Приклади відомого іншого активного інгредієнта можуть включати відомі активні інгредієнти, які містяться в герміциді, інсектицидах, майтициді, нематоциді або регуляторі росту рослин.

(5-1) Активний інгредієнт для використання в герміциді

Активний інгредієнт, придатний для використання в герміциді, може включати, наприклад, сполуки, які інгібують біосинтез стеролів, сполуки на основі бензімідазолу, сполуки, які інгібують сукцинатдегідрогеназу (сполуки SDHI), сполуки на основі стробілурина, сполуки на основі феніламідів, сполуки на основі дикарбоксимідів, сполуки на основі анілінопіримідину, сполуки, які мають декілька реакційноздатних точок, антибіотики, сполуки на основі карбамату, сполуки на основі хіноліну, сполуки на основі органічного фосфору, сполуки на основі карбоксимідів тощо.

Сполука, що інгібує біосинтез стеролу, може включати азаконазол, бітертанол, бромконазол, дифеноконазол, ципроконазол, диніконазол, фенбуконазол, флухіконазол, флутриафол, гексаконазол, імазаліл, імібенконазол, метконазол, іпконазол, міклобутаніл, перфурозат, пенконазол, прохлораз, пропіконазол, протіконазол, епоксиконазол, симеконазол, тебуконазол, тетраконазол, триадимефон, триадименол, трифлумізол, тритіконазол, флусилазол, окспокконазол, мефентрифлуконазол, іпфентрифлуконазол, 1-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-5-(4-хлорбензил)-2-(хлорметил)-2-метилциклопентан-1-ол, метил 2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-(4-хлорбензил)-2-гідрокси-1-метилциклопентан-1-карбоксилат, фенпропіморф, фенпропідин, спіроксамін, тридеморф, бупіримат, фенаримол, пірифенокс, трифорин тощо.

Сполука на основі бензімідазолу може включати карбендазим, беноміл, тіабендазол, тіофанат-метил, фуберидазол тощо.

Сполуки, які інгібують сукцинатдегідрогеназу (сполуки SDHI), можуть включати біксафен, бензовіндіфлупір, боскалід, флуопірам, флутоланіл, флуксапіроксад, фураметпір, ізофетамід, ізопіразам, мепроніл, пенфлуфен, пентіопірад, седаксан, тифлузамід, флуіндапір, піразифлумід, підифлуметофен, беноданіл, карбоксин, пірапропін, інпірфлуksam, ізофлуципрам і оксикарбоксин.

Сполука на основі стробілурина може включати азоксистробін, димоксистробін, енестробін, фенамістробін, флуоксастробін, крезоксим-метил, метоміностробін, оризастробін, пікоксистробін, піраклостробін, трифлуксистробін, мадестробін, пірибенкарб, піраоксистробін, піраметостробін, флуфеноксистробін, еноксастробін, кумоксистробін, триклопірикарб тощо.

Сполука на основі феніламідів може включати беналаксил, беналаксил М чи кіралаксил, металаксил, металаксил М чи мефеноксам, оксаксиксил тощо.

Сполука на основі дикарбоксимідів може включати процимідон, іпродіон, вінклозолін тощо.

Сполука на основі анілінопіримідину може включати ципродиніл, мепаніпірим, піриметаніл тощо.

Сполука, що має декілька реакційноздатних точок, може включати манкозєб, манєб, метирам, пропінеб, тирам (тіурам), цинеб, цирам, амобам, анілазин, дитіанон, флазінам, пенцикурон, хінтозен, трифлуанід, додаїн, гуазатин, іміноктадин (іміноктадину ацетат,

іміноктадину альбезилат), сполуки міді (наприклад, оксихлорид міді, гідроксид міді, основний сульфат міді, сульфат міді, органічні сполуки міді (з оксидом міді), нонілфенолсульфонат міді, DBEDC тощо), гідрокарбонати (гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію), металічне срібло, фентин, сірку, каптан, хлороталоніл (TPN), фольпет тощо.

5 Антибіотик може включати касугаміцин, поліоксин, стрептоміцин, валідаміцин, окситетрациклін тощо.

Сполука на основі карбамату може включати бентіавалікарб (бентіавалікарб ізопропіл), діетофенкарб, іпровалікарб, пропамокарб, толпрокарб тощо.

10 Сполука на основі хіноліну може включати оксолінову кислоту, пірохілон, хіноксифен, тебуфлорин тощо.

Сполука на основі органічного фосфору може включати динокап, едіфенфос (EDDP), фосетил (фосетилалюміній), іпробенфос (IBP), метилдінокап, толклофос-метил тощо.

Сполука на основі карбоксаміду може включати карпропамід, етабоксам, феноксаніл, силтіофам, тіадініл, ізотіаніл тощо.

15 Інші сполуки для застосування в герміциді можуть включати аметоктрадин, амисульбром, ціазофамід, цифлуфенамід, цимоксаніл, диклоцимет, дикломезин, фамоксадон, фенамідон, фенгексамід, фенітропан, флудіоксоніл, флуопіколід, флусульфамід, флутіаніл, халпін, ізопротіолан, ізотіаніл, мандіпропамід, метрафенон, оксатіаніпролін, фталід, прохіназид, валіфеналат, зоксамід, дихлобентіазокс, фенпікоксамід, пікарбутразокс, хінофумелін, діетоморф, флуморф, бупіримат, феримзон, ацибензолар (ацибензолар-S-метил), етридіазол, гімексазол, пробеназол, трициклазол, фенпіразамін, теклофталам, гідроксіізоксазол, флуороїмід, піріофенон, дифлуметорим, хінометіонат, амінопірифен, дихлобентіазокс, екстракт шіітаке (гіфи *lentinula*), біотичні пестициди (*Agrobacterium radiobacter*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas rhodesiae*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus simplex*, *Bacillus amyloliquefaciens*, непатогенна *Erwinia carotovora*, *Lactobacillus plantarum*, *Variovarax paradoxus*) тощо.

(5-2) Активний інгредієнт для інсектициду

Переважаючий активний інгредієнт для використання в інсектициді може включати, наприклад, органічні сполуки на основі фосфору, сполуки на основі карбамату, сполуки на основі піретроїду, сполуки на основі токсину Neres, сполуки на основі неонікотинної кислоти, сполуки на основі бензоїлсечовини й інші сполуки для регулювання розвитку комах, органічні хлоровані сполуки, сполуки природного походження тощо.

Органічні сполуки на основі фосфору включають ацефат, азинфос-метил, кадусафос, хлороетоксифос, хлорфенвінфос, хлорпірифос, ціанофос, деметон-S-метил, діазинон, дихлорвос (DDVP), дикротофос, диметоат, дисульфотон, етіон, етопрофос, EPN, фенаміфос, фенітротіон (MEP), фентіон (MPP), фостіазат, іміціяфос, ізофенфос, ізоксатіон, малатіон, метамідофос, метідатіон, мевінфос, монокротофос, ометоат, оксидеметонметил, паратіон, паратіон-метил, фентоат, фортат, фосалон, фосмет, фосфамідон, фоксим, піриміфос-метил, профенофос, протіофос, піраклофос, піридафентіон, хіналфос, тебупірімфос, тербуфос, триазофос, трихлорфон (DEP) тощо.

Сполука на основі карбамату включає аланікарб, альдікарб, бенфуракарб, BPMC, карбарил (NAC), карбофуран, карбосульфат, картап, феноксикарб (BPMC), форметанат, ізоізопрокарб (MIPC), метіокарб, метоміл, оксаміл, піримікарб, тіодикарб, ХМС, бендіокарб, етіофенкарб, фенокарб, фенотіокарб, фураціокарб, метолкарб, ксилілкарб тощо.

45 Сполука на основі піретроїду може включати акринатрин, алетрин, циперметрин, біфентрин, циклопротрин, цифлутрин, циперметрин,

дельтаметрин, димефлутрин, есфенвалерат, етофенпрокс, фенпропатрин, фенвалерат, флуброцитринат, фульцитринат, флувалінат, галфенпрокс, цигалотрин, метофлутрин, момфлуоротрин, перметрин, профлутрин, тифлутрин, тралометрин, цифлутрин, капа-біфентрин, іміпротрин, піретрин, хлоропалетрин, епсилон-метофлутрин, цифенотрин тощо.

50 Сполука токсину Neres може включати картап, бензултап, тіоциклам, моносултап, бісултап тощо.

Неонікотинної сполука може включати ацетаміпрід, клотіанідін, динотетран, імідаклопрід, нітенпірам, тіаклопрід, тіаметоксам тощо.

55 Сполука бензоїлсечовини може включати бістрифлурон, хлорфлуазурон, дифлубензулон, флуциклоксурон, флуфеноксурон, гексафлумурон, луфенурон, новалурон, новіфлумурон, тифлубензулон, трифлумурон тощо.

Інші сполуки для регулювання розвитку комах можуть включати бупрофезин, хромафенозид, цирмазин, галофенозид, метоксифенозид, тебуфенозид, пірипроксифен тощо.

Органічна хлорована сполука може включати альдрин, діельдрин, ендосульфат, метоксихлор, ліндан, ДДТ тощо.

Сполука природного походження може включати абамектин, життєздатні спори, отримані з *Bacillus thuringiensis*, і вироблені кристалічні токсини та їх суміші, бенсултап, емабектинбензоат, лепімектин, мілбекектин, спінеторам, спиносад, машинні олії, крохмаль, крохмаль зі зниженим оцукрюванням, рапсову олію, олеат натрію, пропіленгліколеві моноестери жирної кислоти, гліцерид жирної кислоти, фосфат заліза тощо.

Інші сполуки для використання в інсектициді можуть включати авермектин, хлорантраніліпрол, хлорфенапір, ціантраніліпрол, діафентіурон, етипрол, фіпроніл, флонікамід, флубендіамід, флуенсульфон, флупірадіфурон, індоксакарб, метафлумізон, мета-альдегід, піметрозин, піридарил, пірифлухіазон, силафлуофен, спіротетрамат, сульфоксафлор, толфенпірад, афідопіропен, брофланілід, цикланіліпрол, дихлоромезотіаз, фуromетокін, флуазаіндолізін, флугексафон, флуксаметамід, пірипрол, тетраніліпрол, трифлумезопірим, метопрен, тиклопіразофлор, флупіримін, спіропідіон, бензпіримоксан, цигалодіамід, сульфлурамід тощо.

(5-3) Активний інгредієнт для використання в майтициді

Переважаючий активний інгредієнт для використання в майтициді (акарицидний активний компонент) може включати, наприклад, ацехіноцил, амідофлумет, амітраз, азоциклотин, біфеназат, бромпропіонат, пропілат, хлорфесон, хінометіонат, фенізобромолат, бензоксимат, клофентезин, ціенопірафен, цифлуметофен, цигексатин, дифловідазин, діенохлор, етоксазол, феназахін, фенбутатиноксид, фенпіроксимат, фенотіокарб, флуакрипірим, гекситіазокс, пропаргіт (BPPS), піфлубумід, піридабен, піримідифен, спіродиклофен, спіромесифен, тебуфенпірад, тетратетрадіфон, ацинонапір, суміш олій тощо.

(5-4) Активний інгредієнт для використання в нематоциді

Переважаючий активний інгредієнт для використання в нематоциді (нематоцидний активний компонент) може включати, наприклад, D-D (1,3-дихлоропропен), DCIP (дихлордіізопропіловий етер), метилізотіоціанат, натрієву сіль карбаму, кадусфос, фостіазат, іміціяфос, морантелтартарат, левамизолу гідрохлорид, немадектин, тіоксазафен тощо.

(5-5) Активний інгредієнт для використання в регуляторі росту рослин

Оптимальний активний інгредієнт для використання в регуляторі росту рослин може включати, наприклад, аміноетоксивінілгліцин, хлормекват, хлорпрофам, цикланілід, дикегулак, дамінозид, етефон, флурпримідол, флуметралін, форхлорфенурон, гіберелін, гідразидну сіль малеїнової кислоти, мепікватхлорид, метилциклопропен, бензиламинопури, паклобутразол, прогексадіон, тидіазурон, трибутилфосфотритіоат, тринексапак-етил, уніконазол тощо.

Спосіб лікування захворювань рослин

Сільськогосподарський або садівницький хімічний агент у цьому варіанті здійснення можна використовувати на сільськогосподарських угіддях, таких як ферми, рисові поля, газони та фруктові ферми й на несільськогосподарських угіддях. Сільськогосподарський або садівницький хімічний агент у цьому варіанті втілення також можна використовувати на додаток до обробки стебел і листя, наприклад для позакореневого нанесення, шляхом обробки насіння, включаючи обробку цибулин та бульб, обробку зрощенням та нелистою обробку, наприклад, обробку водної поверхні. Спосіб боротьби із захворюваннями рослин у цьому варіанті здійснення, відповідно являє собою спосіб, який включає процедури виконання обробки листя або нелистою обробку з використанням описаного вище сільськогосподарського або садівницького хімічного агента. Проведення нелистою обробки дозволяє зменшити трудовитрати порівняно з випадком, коли проводять обробку листя.

У разі використання агента при обробці насіння забезпечують прилипання хімічного агента до насіння шляхом змішування й перемішування з гідратуючим агентом чи порошкоподібним агентом або занурення насіння в розведений гідратуючий агент. Обробка включає обробку насінневої оболонки. При обробці насіння кількість використовуваного активного інгредієнта становить, наприклад, від 0,01 до 10 000 г до 100 кг насіння, переважно від 0,1 до 1000 г. Насіння, яке оброблене хімічним агентом для сільського господарства або садівництва, утилізують так само, як і звичайне насіння.

Коли агент використовують при обробці зрощенням, посадкові лунки та їх периферію обробляють гранульованим агентом при висаджуванні розсади тощо. Ґрунт навколо насіння або рослин обробляють гранульованим агентом і гідратуючим засобом. При проведенні обробки зрощенням кількість використовуваного активного інгредієнта становить, наприклад, від 0,01 до 10 000 г, переважно від 0,1 до 1000 г на квадратний метр (м²) сільськогосподарських або садівницьких угідь.

При використанні агента для обробки водної поверхні рисового поля обробляють гранульованим агентом тощо. При проведенні обробки водної поверхні кількість використовуваного активного інгредієнта становить, наприклад, від 0,1 до 10 000 г на 10 арів (а) рисового поля, переважно від 1 до 1000 г.

5 При використанні агента для фуражного внесення кількість використовуваного активного інгредієнта становить, наприклад, від 20 до 5000 г, більш переважно від 50 до 2000 г на гектар (га) сільськогосподарських або садівницьких угідь, таких як ферма, рисове поле, фруктові ферма або теплиця.

10 Використовувані концентрацію та кількість змінюють залежно від дозованої форми, часу її застосування, витрати, місця застосування та цільової культури і, таким чином, їх можна збільшувати або зменшувати, не дотримуючись описаного вище діапазону.

Захисний агент для промислового матеріалу, що містить азольне похідне (I) як активний інгредієнт, крім азольного похідного (I) може містити різні компоненти. Захисний агент для промислового матеріалу, що містить азольне похідне (I) як активний інгредієнт, можна 15 використовувати, розчиняючи чи диспергуючи його у відповідному рідкому носії або змішуючи його з твердим носієм. Захисний агент для промислового матеріалу, що містить азольне похідне (I) як активний інгредієнт, може містити, за необхідності, емульгатор, диспергуючий агент, диспергуючий агент, просочуючий агент, зволожуючий агент, стабілізатор тощо. Приклади дозованої форми захисного агента для промислового матеріалу, що містить 20 азольне похідне (I) як активний інгредієнт, можуть включати гідратуючий агент, порошкоподібний агент, гранульований агент, таблетку, пасту, суспензію, аерозоль тощо. Захисний агент для промислового матеріалу, що містить азольне похідне (I) як активний інгредієнт, може містити інші герміциди, інсектициди, засоби, що запобігають пошкодженню, тощо.

25 Відсутні обмеження щодо рідкого носія, зокрема за умови, що він не вступає в реакцію з активним інгредієнтом. Рідкий носій може включати, наприклад, воду, спирти (наприклад, метиловий спирт, етиловий спирт, етиленгліколь, целозоль тощо), кетони (наприклад, ацетон, метилетилкетон тощо), етери (наприклад, диметиловий етер, діетиловий етер, діоксан, тетрагідрофуран тощо), ароматичні вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилол, 30 метилнафталін тощо), аліфатичні вуглеводні (наприклад, бензин, керосин, кам'яновугільну олію, машинне масло, мазут тощо), амідні кислот (наприклад, диметилформамід, N-метилпіролідон тощо), галогеновані вуглеводні (наприклад, хлороформ, тетрахлорметан тощо), естери (наприклад, етилацетатний естер, естер гліцерину й жирної кислоти тощо), нітрили (наприклад, ацетонітрил тощо), диметилсульфоксид тощо.

35 Як твердий носій можна використовувати дрібний порошок або гранульований матеріал: каолін, бентоніт, кисла глина, пірофіліт, тальк, діатомова земля, кальцит, сечовина чи сульфат амонію.

Як емульгатор або диспергуючий агент можна використовувати поверхнево-активні речовини, такі як мила, алкілсульфонати, алкіларилсульфонати, діалкілсульфосукцинати, 40 четвертинні амонієві солі, оксіалкіламіни, естери жирних кислот, поліалкіленокси, ангідросорбітоли тощо.

Якщо азольне похідне (I) міститься у фармацевтичному препараті як активний інгредієнт, його вміст залежить від дозованої форми та передбачуваного застосування, але він може бути встановлений рівним від 0,1 до 99,9 мас. % у розрахунку на всю кількість 45 фармацевтичного препарату. При фактичному застосуванні азольного похідного бажано, щоб до нього відповідним чином був доданий розчинник, розріджувач або наповнювач, щоб концентрація обробки зазвичай становила від 0,005 до 5 мас. %, переважно від 0,01 до 1 мас. %.

Як було пояснено вище, азольне похідне (I) виявляє чудову герміцидну дію щодо багатьох 50 мікроорганізмів, які викликають захворювання рослин. Агент для боротьби з хворобами сільськогосподарських або садівницьких рослин, який містить як активний інгредієнт азольне похідне (I), має низьку токсичність для людей і тварин та високий ступінь безпеки поводження з ним, і може виявляти відмінний ефект протидії різним захворюванням рослин.

(Додаткова інформація)

55 Цей винахід не обмежується варіантами втілення, описаними вище, і в межах обсягу формули винаходу можуть бути запропоновані різні зміни. Варіанти втілення, отримані шляхом комбінування технічних засобів, які відповідним чином змінені в межах обсягу формули винаходу, таким чином, включені до технічного обсягу цього винаходу.

Суть винаходу

Азольне похідне за цим винаходом переважно являє собою сполуку або її сіль, представлену загальною формулою (I), у якій

R¹ являє собою водень, C₁-C₆-алкільну групу, C₂-C₆-алкенільну групу, C₂-C₆-алкінільну групу чи COXR⁵;

R² являє собою -OR⁷;

R⁵ являє собою водень, C₁-C₆-алкільну групу, C₂-C₆-алкенільну групу чи C₂-C₆-алкінільну групу;

R⁶ являє собою водень, C₁-C₆-алкільну групу, C₂-C₆-алкенільну групу чи C₂-C₆-алкінільну групу;

R³ являє собою галогенову групу, ціаногрупу, C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-алкоксильну групу, -SOR¹⁰ чи -SF₅; і

R⁴ являє собою галогенову групу, нітрогрупу, ціаногрупу, аміногрупу, C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-алкоксильну групу, C₁-C₄-галогеналкоксильну групу, C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-діалкіламіногрупу, C₁-C₄-алкілациламіногрупу, -SOR¹⁰ чи -SF₅.

Азольне похідне за цим винаходом переважно являє собою сполуку або її сіль, представлену загальною формулою (I), у якій

R¹ являє собою водень, C₁-C₆-алкільну групу чи COXR⁵;

R⁵ являє собою водень чи C₁-C₆-алкільну групу;

R⁶ являє собою водень;

R³ являє собою галогенову групу, ціаногрупу, C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-алкоксильну групу, -SOR¹⁰ чи -SF₅; і

R⁴ являє собою галогенову групу, нітрогрупу, ціаногрупу, аміногрупу, C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-алкоксильну групу, C₁-C₄-галогеналкоксильну групу, C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-діалкіламіногрупу, C₁-C₄-алкілациламіногрупу, -SOR¹⁰ чи -SF₅.

Азольне похідне за цим винаходом переважно являє собою сполуку або її сіль, представлену загальною формулою (I), у якій

R¹ являє собою водень чи C₁-C₆-алкільну групу;

R⁷ являє собою C₁-C₆-алкільну групу;

R³ являє собою галогенову групу, ціаногрупу, C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-алкоксильну групу; і

R⁴ являє собою галогенову групу, ціаногрупу, C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-алкоксильну групу чи C₁-C₄-галогеналкоксильну групу.

Азольне похідне за цим винаходом переважно являє собою сполуку або її сіль, представлену загальною формулою (I), у якій E являє собою фенільну групу.

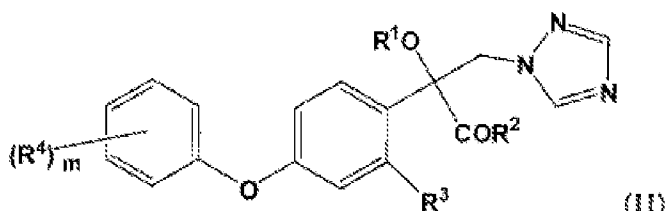
Азольне похідне за цим винаходом переважно являє собою сполуку або її сіль, представлену загальною формулою (I), у якій Z являє собою фенільну групу, нафтильну групу або 5-членне чи 6-членне гетероароматичне кільце, яке містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних із N і S.

Азольне похідне за цим винаходом переважно являє собою сполуку або її сіль, представлену загальною формулою (I), у якій Z являє собою фенільну групу.

Азольне похідне за цим винаходом переважно являє собою сполуку або її сіль, представлену загальною формулою (I), у якій Y являє собою атом кисню.

Азольне похідне за цим винаходом переважно являє собою сполуку або її сіль, представлену загальною формулою (I), у якій A являє собою N, і D являє собою водень.

Азольне похідне за цим винаходом переважно являє собою сполуку або її сіль, представлену наступною загальною формулою (II).

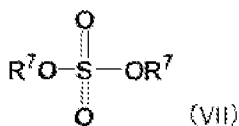


Хімічна формула 19

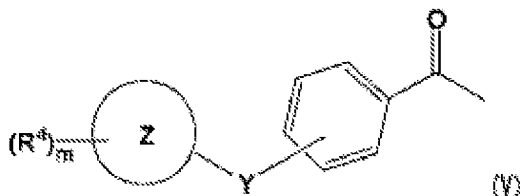
Спосіб отримання азольного похідного за цим винаходом переважно являє собою спосіб отримання сполуки, представленої описаною вище загальною формулою (I), який включає стадію перетворення сполуки, представленої наступною загальною формулою (V), у сполуку,

представлену наступною загальною формулою (VI), із використанням діалкілсульфату, представленого наступною загальною формулою (VII), або R^7 -LG, де LG являє собою нуклеофільнозаміщену відхідну групу, йоду й карбонату в диметилсульфоксиді. LG переважно являє собою галогенову групу.

5

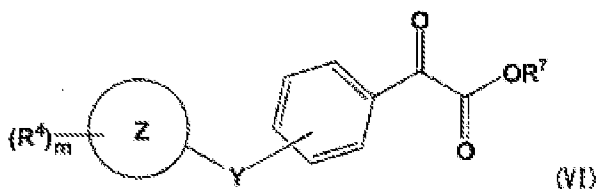


Хімічна формула 20



10

Хімічна формула 21



Хімічна формула 22

15

Цей винахід включає спосіб отримання сполуки, представленої описаною вище загальною формулою (VI), який являє собою спосіб отримання, який включає перетворення сполуки, представленої загальною формулою (V), на сполуку, представлену загальною формулою (VI), із використанням діалкілсульфату, представленого наступною описаною вище загальною формулою (VII) або R^7 -LG, йоду й карбонату в диметилсульфоксиді. У цьому випадку LG являє собою нуклеофільнозаміщену відхідну групу.

20

Сільськогосподарський або садівницький хімічний агент або захисний засіб для промислового матеріалу, який містить як активний інгредієнт азольне похідне за цим винаходом, знаходиться в межах обсягу цього винаходу.

Приклад

25

Далі даний винахід буде детально описаний із посиланням на приклади отримання, приклади виготовлення та тестові приклади. Слід зазначити, що цей винахід не обмежується наведеними нижче прикладами отримання, прикладами виготовлення та тестовими прикладами за умови, що вони не відступають від суті цього винаходу.

Приклад 1 синтезу. Синтез контрольної сполуки В (сполуки, описаної в джерелі 2 патентної літератури)

30

Синтез метил 2-оксо-2-(4-феноксифеніл)ацетату

Розчиняли 1,00 г комерційно доступного дифенілового етеру в 12 мл метиленхлориду, і розчин охолоджували в крижаній бані. До розчину додавали 0,936 г хлориду алюмінію, після чого протягом 30 хвилин краплями додавали 0,864 г метилхлоргліюксилату. Після перемішування суміші за цієї ж температури протягом 30 хвилин суміш вливали до змішаного розчину льоду й концентрованої соляної кислоти. Суміш екстрагували метиленхлоридом, і органічний шар промивали 2 М соляної кислоти, води й насиченого сольового розчину та висушували безводним сульфатом натрію. Після відгонки розчинника залишок очищували із застосуванням колонкової хроматографії (20 г силікагелю, гексан/етилацетат = 10/1), таким чином отримуючи 0,973 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини. Вихід склав 64,6 %.

35

40

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,00 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,42 (дд, J = 8,5, 7,6 Гц, 2H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,08 (дд, J = 8,5, 7,5 Гц, 2H), 7,02 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H).

Синтез метил 2-(4-феноксифеніл)акрилату

Зважували 184 мг гідриду натрію в 25 мл тригорлій колбі, і до нього додавали 7 мл диметилсульфоксиду (далі згадуваний як ДМСО). Після перемішування суміші за кімнатної температури протягом 20 хвилин суміш охолоджували до 10 °С й поволі додавали 1,75 г метилтрифенілфосфінброміду (МТРВ). Після нагрівання суміші до кімнатної температури її знову перемішували протягом 30 хвилин, розчиняли 0,938 г метил 2-оксо-2-(4-феноксифеніл)ацетату, синтезованого в попередньому пункті, у 2 мл ДМСО й додавали краплями протягом 5 хвилин, і перемішували суміш за кімнатної температури протягом 1 години. Після завершення реакції до суміші додавали воду й екстрагували толуолом. Органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (15 г силікагелю, гексан/етилацетат = 10/1), таким чином отримуючи 0,595 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини. Вихід склав 63,9 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,39 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,34 (дд, J = 8,6, 7,4 Гц, 2H), 7,15-7,10 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 8,5, 1,0 Гц, 2H), 6,98 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H).

Синтез метил 2-гідрокси-2-(4-феноксифеніл)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (контрольної сполуки В)

Розчиняли 0,590 г метил 2-(4-феноксифеніл)акрилату, синтезованого в попередньому пункті, у 6 мл ацетонітрилу та 6 мл метанолу, і отриманий розчин охолоджували до 0 °С. До вказаного розчину додавали 0,767 г адукту перекису водню-сечовини й 0,385 г карбонату калію та перемішували за кімнатної температури протягом 7,25 години. До цієї суміші додавали 0,100 г карбонату калію й далі перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Після завершення реакції до суміші додавали воду й екстрагували толуолом, і органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, отримуючи 0,585 г неочищеної сполуки у вигляді безбарвної рідини. Розчиняли 0,560 г неочищеної сполуки в 8 мл диметилформаміду (DMF), і до суміші додавали 0,144 г триазолу й 0,189 г триазолнатрію та перемішували при 50 °С протягом 1,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 1/4), таким чином отримуючи 0,484 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 61,4 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,17 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,39-7,34 (м, 2H), 7,17-7,12 (м, 1H), 7,04-6,99 (м, 2H), 7,01 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 5,03 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 4,44 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 3,83 (с, 3H).

Приклад 2 синтезу. Синтез сполуки І-5

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-оксоацетату

Із застосуванням такої ж операції, що і для синтезу метил 2-оксо-2-(4-феноксифеніл)ацетату за прикладом 1 синтезу, з 1,21 г 4-хлордифенілового етеру отримали 0,998 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини. Вихід склав 58,0 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,02 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,06-7,00 (м, 4H), 3,97 (с, 3H).

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)феніл)акрилату

Із застосуванням такої ж операції, що і для синтезу метил 2-(4-феноксифеніл)акрилату за прикладом 1 синтезу, з 0,980 г метил 2-(4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-оксоацетату отримали 0,431 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини. Вихід склав 44,3 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,39 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,30 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,99-6,94 (м, 4H), 3,83 (с, 3H).

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (І-5)

Із застосуванням такої ж операції, що і для синтезу контрольної сполуки В за прикладом 1 синтезу, з 0,413 г метил 2-(4-(4-хлорфенокси)феніл)акрилату отримали 0,276 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 51,6 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,16 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,31 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,96 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 5,02 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,43 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H).

Приклад 3 синтезу. Синтез сполуки І-21

Синтез 1-(2-хлор-4-(2,4-дихлорфенокси)феніл)етан-1-ону

Розчиняли 1,54 г 2-хлор-4-фторацетофенону в 16 мл DMF, і до цього розчину додавали 1,47 г 2,4-дихлорфенолу й 1,48 г карбонату калію та перемішували при 100 °С протягом 0,75 годин.

Температуру в бані підвищували до 120 °С, і додатково перемішували суміш протягом 2 годин. До цієї суміші додавали 0,144 г 2,4-дихлорфенолу й додатково перемішували протягом 2 годин. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (75 г силікагелю, гексан/етилацетат = 10/1), таким чином отримуючи 1,922 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 68,3 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,64 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,83 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H).

Синтез метил-2-(2-хлор-4-(2,4-дихлорфенокси)феніл)-2-оксоацетату

Зважували 1,86 г 1-(2-хлор-4-(2,4-дихлорфенокси)феніл)етан-1-ону, синтезованого в попередньому пункті, у 100 мл грушоподібній колбі й додавали 24 мл ДМСО для розчинення. До цієї суміші додавали 4,76 г йоду й перемішували при 100 °С протягом 0,5 години в масляній бані. Після завершення реакції суміш охолоджували до 60 °С, додавали 5,69 г карбонату калію й перемішували при 100 °С протягом 0,5 години. Суміш охолоджували до 35 °С, додавали 1,17 мл йодметану й перемішували при 35 °С протягом 1,5 години. Після завершення реакції надлишок йоду гасили 60 мл насиченого водного розчину сульфату натрію, додавали 60 мл толуолу й осаджений розчин фільтрували за допомогою целіту. Відфільтровану тверду речовину декантували толуолом і додавали до попереднього розчину. Органічний шар розчину відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. Органічні шари об'єднували та промивали водою й насиченим сольовим розчином. Органічний шар висушували безводним сульфатом натрію, і відганяли розчинник. Залишок очищували із застосуванням колонкової хроматографії (60 г силікагелю, гексан/етилацетат = 7/1), таким чином отримуючи 1,2786 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої рідини. Вихід склав 60,5 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,82 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,89 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H).

Синтез метил-2-(2-хлор-4-(2,4-дихлорфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-21)

Розчиняли 0,525 г метил-2-(2-хлор-4-(2,4-дихлорфенокси)феніл)-2-оксоацетату, отриманого в попередньому пункті, у 3 мл диметилацетаміду (DMAc), і до цього розчину додавали 0,387 г йодиду триметилсульфоксонію (TMSOI) і 0,174 г триазолнатрію, і перемішували при 40 °С протягом 0,75 години та при 50 °С протягом 2 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (15 г силікагелю, гексан/етилацетат = 1/4), таким чином отримуючи 0,235 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Вихід склав 36,3 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,00 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,49 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,76 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,92 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,90 (уш. с, 1H), 3,79 (с, 3H).

Приклад 4 синтезу. Синтез сполуки I-18

Синтез 1-(2-хлор-4-(4-метоксифенокси)феніл)етан-1-ону

Розчиняли 2,015 г 2-хлор-4-фторацетофенону в 21 мл DMF, і до цього розчину додавали 1,462 г 4-метоксифенолу та 1,935 г карбонату калію й перемішували при 80 °С протягом 3,5 години. До цієї суміші додавали 0,435 г 4-метоксифенолу та 0,484 г карбонату калію й додатково перемішували протягом 2,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (75 г силікагелю, гексан/етилацетат = 10/1), таким чином отримуючи 2,367 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 73,3 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,62 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 6,94-6,91 (м, 3H), 6,84 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,64 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-метоксифенокси)феніл)-2-оксоацетату

Зважували 2,0879 г 1-(2-хлор-4-(4-метоксифенокси)феніл)етан-1-ону, синтезованого в попередньому пункті, у 100 мл грушоподібній колбі й додавали 30 мл ДМСО для розчинення. До суміші додавали 6,151 г йоду й перемішували 0,5 години в масляній бані при 100 °С. Після завершення реакції суміш охолоджували до 60 °С, додавали 7,35 г карбонату калію й перемішували при 100 °С протягом 0,5 години. Суміш охолоджували до 35 °С, додавали 1,50 мл йодметану й

перемішували при 35 °С протягом 1,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали 60 мл насиченого водного розчину сульфату натрію та 60 мл толуолу, і фільтрували осаджений розчин за допомогою целіту. Відфільтровану тверду речовину декантували толуолом і додавали до попереднього розчину. Органічний шар розчину відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. Органічні шари об'єднували та промивали водою й насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушували безводним сульфатом натрію, і відганяли розчинник. Залишок очищували із застосуванням колонкової хроматографії (60 г силікагелю, гексан/етилацетат = 7/1), таким чином отримуючи 1,6922 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід склав 69,9 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,81 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 6,97-6,89 (м, 4H), 3,94 (с, 3H), 3,83 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-метоксифенокси)феніл)акрилату

Зважували 210 мг гідриду натрію в 25 мл тригорлій колбі, і до нього додавали 8 мл ДМСО. Після перемішування суміші за кімнатної температури протягом 20 хвилин суміш охолоджували за допомогою льоду й поволі додавали 1,91 г МТРВ. Після нагрівання суміші до кімнатної температури її знову перемішували протягом 30 хвилин, розчиняли 1,34 г метил 2-(2-хлор-4-(4-метоксифенокси)феніл)-2-оксоацетату, синтезованого в попередньому пункті, у 2 мл ДМСО й додавали краплями протягом 2 хвилин, і перемішували суміш за кімнатної температури протягом 1 години. Після завершення реакції до суміші додавали воду й екстрагували толуолом. Органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (30 г силікагелю, гексан/етилацетат = 7/1), таким чином отримуючи 1,05 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 79,1 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,16 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,91 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,94-6,81 (м, 1H), 6,83 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,76 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,78 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)оксиран-2-карбоксилату

Розчиняли 0,8681 г метил 2-(2-хлор-4-(4-метоксифенокси)феніл)акрилату, синтезованого в попередньому пункті, у 7 мл ацетонітрилу та 9,4 мл метанолу, і отриманий розчин охолоджували до 0 °С. До вказаного розчину додавали 0,898 г адукту перекису водню-сечовини та 0,383 г карбонату калію й перемішували за кімнатної температури протягом 5,5 години. До цієї суміші додавали 0,388 г карбонату калію й далі перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Після завершення реакції до суміші додавали воду й екстрагували толуолом, і органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, отримуючи 0,827 г неочищеного оксирану у вигляді безбарвної рідини.

Синтез метил-2-(2-хлор-4-(4-метоксифенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-18)

Розчиняли 0,796 г метил 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)оксиран-2-карбоксилату, синтезованого в попередньому пункті, у 9,5 мл DMF, і до цього розчину додавали 0,167 г триазолу та 0,222 г триазолнатрію й перемішували при 50 °С протягом 1,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 1/4 → етилацетат → хлороформ-метанол 20/1), таким чином отримуючи 0,693 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 63,0 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,99 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,35 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 6,93-6,89 (м, 3H), 6,76 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,01 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,92 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,83 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,79 (с, 3H).

Приклад 5 синтезу. Синтез сполуки I-1

Синтез 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-оксооцтової кислоти

Після додавання 761 мг комерційно доступного 1-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)-етан-1-ону й 10,8 мл ДМСО та їх розчинення у 100 мл грушоподібній колбі, до суміші додавали 2,21 г йоду, нагрітого до 100 °С, і перемішували. Через 3 години від початку реакції до суміші додавали насичений водний розчин сульфату натрію для зупинки реакції та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник і

отримували 181 мг помаранчевого рідкого неочищеного продукту, але цільовий продукт в суміші був відсутній. До водного шару додавали водний розчин 1 н. HCl, щоб він був кислим, тричі екстрагували етилацетатом і один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування за допомогою безводного сульфату натрію розчинник відганяли, і отримали

5 зазначену в заголовку сполуку у вигляді білого неочищеного твердого продукту (551,1 мг, вихід 65,4 %).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,78 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,18 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,05 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-оксоацетату

10 Після додавання 177 мг 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-оксооцтової кислоти та 1,1 мл DMF і їх розчинення в 100 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 223 мг карбонату цезію й 57 мкл метилйодиду та перемішували. Через 1 годину від початку реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію для зупинки реакції та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим

15 розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 171,5 мг безбарвного рідкого неочищеного продукту: α -кетоестера. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (5 г силікагелю, гексан : етилацетат = 9 : 1), отримали 161,4 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідкої сполуки (вихід 87,1 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,87 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,03-6,97 (м, 3H), 6,87 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ : 165,3; 160,5; 153,6; 135,84 133,4; 130,2; 129,7; 124,0; 121,5; 120,2; 119,8; 115,5; 52,3.

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)оксиран-2-карбоксилату

25 Після додавання 130,4 мг метил 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-оксоацетату, 68 мкл дийодметану та 1,0 мл THF і їх розчинення в 50 мл грушоподібній колбі суміш охолоджували в ацетоновій бані із сухим льодом, додавали 0,68 мл хлориду ізопропілмагнію й безперервно перемішували. Через 0,5 години від початку реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію для зупинки реакції та тричі екстрагували етилацетатом. Екстракт один раз

30 промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 187,1 мг безбарвного рідкого неочищеного продукту: метил 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)оксиран-2-карбоксилату. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (6 г силікагелю, гексан : етилацетат = 9 : 1) отримали 91,6 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідкої суміші.

Синтез метил 2-гідрокси-2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-

35 іл)пропаноату (I-1)
Після додавання 91,6 мг суміші метил 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)оксиран-2-карбоксилату й 1,2 мл DMF та їх розчинення в 100 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 43,7 мг натрієвої солі триазолу, нагрітої до 40 °C, і перемішували. Під час реакції відповідним чином відбирали зразки та здійснювали відстеження з використанням вискоєфективної

40 рідинної хроматографії (high performance liquid chromatography, HPLC). Через 4 години від початку реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію для зупинки реакції і суміш тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 187 мг безбарвного рідкого

45 неочищеного продукту. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (2 г силікагелю, гексан : етилацетат = 1 : 1) отримали 27,0 мг безбарвної в'язкої рідкої суміші. Суміш кристалізували з толуолом, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (I-1) у вигляді 12,8 мг білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,00 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,99-6,95 (м, 3H), 6,81 (дд, J = 8,8 Гц, 1H), 5,0 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,93 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,88 (уш, 1H), 3,80 (с, 3H).

Приклад 6 синтезу. Синтез сполуки I-46

Синтез метил-2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-

55 іл)пропаноату (I-46)
Розчиняли 46,4 мг сполуки (I-1), синтезованої в прикладі 5 синтезу, в 2 мл етилацетату. До цієї суміші додавали 19,0 мг 20 % розчину етоксиду натрію/етанолу й перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. До суміші додавали 11,6 мг трет-бутоксиду натрію (STB) і перемішували за кімнатної температури протягом 1 години, додавали 2 мл етанолу й перемішували протягом 2 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений

60 водний розчин хлориду амонію й екстрагували хлороформом. Органічний шар промивали

водою й потім висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і шляхом вакуумного висушування отримали 45,4 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 94,6 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,00 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,98-6,94 (м, 3H), 6,80 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,97 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,25-4,19 (м, 2H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Приклад 7 синтезу. Синтез сполуки I-22

Синтез 1-(2-хлор-4-(4-(трифторметокси)фенокси)феніл)етан-1-ону

Розчиняли 1,50 г 2-хлор-4-фторацетофенону в 16 мл DMF, і до цього розчину додавали 1,704 г 4-трифторметоксифенолу та 1,44 г карбонату калію й перемішували при 120 °С протягом 2,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (75 г силікагелю, гексан/етилацетат = 10/1), таким чином отримуючи 2,627 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 91,3 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,65 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,08 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,01 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,90 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-(трифторметокси)фенокси)феніл)-2-оксоацетату

Зважували 2,61 г 1-(2-хлор-4-(4-(трифторметокси)фенокси)феніл)етан-1-ону, синтезованого в попередньому пункті, у 100 мл грушоподібній колбі й додавали 25 мл ДМСО для розчинення. До суміші додавали 6,418 г йоду й перемішували 0,5 години в масляній бані при 100 °С. Після завершення реакції суміш охолоджували до 60 °С, додавали 7,65 г карбонату калію й перемішували при 100 °С протягом 0,5 години. Суміш охолоджували до 35 °С, додавали 1,58 мл йодметану й перемішували при 35 °С протягом 1,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин сульфату натрію та толуол, і фільтрували осадований розчин за допомогою целіту. Відфільтровану тверду речовину декантували толуолом і додавали до попереднього розчину. Органічний шар розчину відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. Органічні шари об'єднували та промивали водою й насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушували безводним сульфатом натрію, і відганяли розчинник. Залишок очищували із застосуванням колонкової хроматографії (60 г силікагелю, гексан/етилацетат = 7/1), таким чином отримуючи 1,879 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої рідини. Вихід склав 63,5 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,82 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 7,12 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 7,00 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-(трифторметокси)фенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-22)

Розчиняли 0,563 г метил 2-(2-хлор-4-(4-(трифторметокси)фенокси)феніл)-2-оксоацетату, отриманого в попередньому пункті, у 3 мл DMF, і до цього розчину додавали 0,320 г броміду триметилсульфоксонію (TMSOB) та 0,177 г триазолнатрію й перемішували при 50 °С протягом 2,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію відганяли розчинник, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (15 г силікагелю, гексан/етилацетат = 1/4), таким чином отримуючи 0,172 г зазначеної в заголовку сполуки (I-22) у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 25,1 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,00 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,41 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,23 (уш. д, J = 9,1 Гц, 2H), 7,03 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 7,00 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,81 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,94 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,89 (уш. с, 1H), 3,80 (с, 3H).

Приклад 8 синтезу. Синтез сполуки I-23

Синтез 1-(2-хлор-4-(4-(трифторметил)фенокси)феніл)етан-1-ону

Розчиняли 1,53 г 2-хлор-4-фторацетофенону в 16 мл N-метил-2-піролідону (NMP), і до цього розчину додавали 2,15 г 4-трифторметилфенолу та 4,99 г карбонату калію й перемішували при 140 °С протягом 1 години. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (75 г силікагелю, гексан/етилацетат = 10/1), таким чином отримуючи 1,58 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 56,6 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,68-7,62 (м, 3H), 7,13 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,06 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 6,95 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 2,67 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-(трифторметил)фенокси)феніл)-2-оксоацетату

Зважували 1,56 г 1-(2-хлор-4-(4-(трифторметил)фенокси)феніл)етан-1-ону, синтезованого в попередньому пункті, у 100 мл грушоподібній колбі й додавали до нього 20 мл ДМСО для розчинення. До суміші додавали 4,01 г йоду й перемішували 0,5 години в масляній бані при 100 °С. Після завершення реакції суміш охолоджували до 60 °С, додавали 4,76 г карбонату калію й перемішували при 100 °С протягом 0,5 години. Суміш охолоджували до 35 °С, додавали 1,0 мл йодметану й перемішували при 35 °С протягом 1,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин сульфату натрію та толуол, і фільтрували осаджений розчин за допомогою целіту. Відфільтровану тверду речовину декантували толуолом і додавали до попереднього розчину. Органічний шар розчину відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. Органічні шари об'єднували та промивали водою й насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушували безводним сульфатом натрію, і відганяли розчинник. Залишок очищували із застосуванням колонкової хроматографії (37 г силікагелю, гексан/етилацетат = 10/1), таким чином отримуючи 1,064 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої рідини. Вихід склав 60,0 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,84 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,19 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,04 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-(трифторметил)фенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-23)

Розчиняли 0,508 г метил 2-(2-хлор-4-(4-(трифторметил)фенокси)феніл)-2-оксоацетату, отриманого в попередньому пункті, у 2,6 мл DMF, і до цього розчину додавали 0,270 г TMSOB і 0,170 г триазолнатрію й перемішували при 50 °С протягом 2 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію відганяли розчинник, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (15 г силікагелю, гексан/етилацетат = 1/3), таким чином отримуючи 0,160 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини з кольором від світло-жовтого до білого. Вихід склав 25,5 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,01 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,63 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,05 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,88 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,95 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,90 (уш. с, 1H), 3,81 (с, 3H).

Приклад 9 синтезу. Синтез сполуки I-24

Синтез 1-(4-(4-(трет-бутил)фенокси)-2-хлорфеніл)етан-1-ону

Розчиняли 1,51 г 2-хлор-4-фторацетофенону в 16 мл DMF, і до цього розчину додавали 1,45 г 4-трет-бутилфенолу та 1,45 г карбонату калію й перемішували при 110 °С протягом 2,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (75 г силікагелю, гексан/етилацетат = 10/1), таким чином отримуючи 1,60 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 60,4 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,63 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 6,89 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 1,34 (с, 9H).

Синтез метил 2-(4-(4-(трет-бутил)фенокси)-2-хлорфеніл)-2-оксоацетату

Зважували 1,586 г 1-(4-(4-(трет-бутил)фенокси)-2-хлорфеніл)етан-1-ону, синтезованого в попередньому пункті, у 100 мл грушоподібній колбі й додавали до нього 18 мл ДМСО для розчинення. До суміші додавали 4,21 г йоду й перемішували 0,5 години в масляній бані при 100 °С. Після завершення реакції суміш охолоджували до 60 °С, додавали 5,07 г карбонату калію й перемішували при 100 °С протягом 0,5 години. Суміш охолоджували до 35 °С, додавали 1,05 мл йодметану й перемішували при 35 °С протягом 1,5 години. Після завершення реакції надлишок йоду гасили насиченим водним розчином сульфату натрію, додавали толуол і осаджений розчин фільтрували за допомогою целіту. Відфільтровану тверду речовину декантували толуолом і додавали до попереднього розчину. Органічний шар розчину відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. Органічні шари об'єднували та промивали водою й насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушували безводним сульфатом натрію, і відганяли розчинник. Залишок очищували із застосуванням колонкової хроматографії (37 г силікагелю, гексан/етилацетат = 10/1), таким чином отримуючи 1,22 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої рідини. Вихід склав 62,3 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,80 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,00 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,97 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 1,35 (с, 9H).

Синтез метил 2-(4-(4-(трет-бутил)фенокси)-2-хлорфеніл)оксиран-2-карбоксилату

Розчиняли 0,465 г метил 2-(4-(4-(трет-бутил)фенокси)-2-хлорфеніл)-2-оксоацетату, отриманого в попередньому пункті, у 2,5 мл DMF, і до цього розчину додавали 0,280 г TMSOB і 0,135 г трет-бутоксиду натрію, перемішували за кімнатної температури протягом 0,5 години й перемішували при 50 °С протягом 0,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин

хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію відганяли розчинник, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (15 г силікагелю, гексан/етилацетат = 7/1), таким чином отримуючи 0,0905 г

зазначеної в заголовку сполуки у вигляді рідини з кольором від світло-жовтого до білого. Вихід склав 18,7 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,38 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,89 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,57 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 3,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 1,33 (с, 9H).
Синтез метил 2-(4-(4-(трет-бутил)фенокси)-2-хлорфеніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-24)

Розчиняли 89,5 мг метил 2-(4-(4-(трет-бутил)фенокси)-2-хлорфеніл)оксиран-2-карбоксилату, отриманого в попередньому пункті, в 1 мл DMF, і до цього розчину додавали 17,4 мг триазолу та 23,0 мг триазолнатрію й перемішували при 50 °С протягом 3 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом.

Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію відганяли розчинник, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (3 г силікагелю, гексан/етилацетат = 1/3), таким чином отримуючи 78,5 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 75,4 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,00 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,38 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,82 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,92 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,79 (уш. с, 1H), 3,79 (с, 3H), 1,33 (с, 9H).

Приклад 10 синтезу. Синтез сполуки I-80

Синтез трет-бутил 2-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфеніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-80)
Розчиняли 37,6 мг трет-бутил 2-(2-хлор-4-((4-хлорбензил)окси)феніл)-2-оксоацетату в 0,5 мл DMF, і до цього розчину додавали 11,3 мг триазолнатрію та 8,9 мг триазолу й перемішували при 50 °С протягом 8 годин. Після завершення реакції до суміші додавали етилацетат, і органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (3 г силікагелю, гексан/етилацетат = 1/3), таким чином отримуючи 36,5 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 82,7 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,04 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,48 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,80 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 4,99 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,95 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,53 (с, 1H), 1,46 (с, 9H).

Приклад 11 синтезу. Синтез сполуки I-47

Синтез 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропанової кислоти

Розчиняли 135 мг сполуки (I-1), синтезованої в прикладі 5 синтезу, в 1 мл метанолу, і додавали в розчин 2 мл 2 моль/л водного розчину гідроксиду натрію й перемішували за кімнатної температури протягом 6,5 години. Після завершення реакції вміст соляної кислоти в суміші доводили 1 моль/л соляною кислотою для забезпечення рН від 3 до 4 й екстрагували суміш етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і шляхом вакуумного висушування отримали 115 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Синтез ізопропіл 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-47)

Розчиняли 49,9 мг 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропанової кислоти, отриманої в попередньому пункті, в 1 мл DMF, і до цього розчину додавали 58,7 мг карбонату цезію. До цієї суміші додавали 26,1 мг 2-йодпропану й перемішували при 50 °С протягом 2 годин. До цієї суміші додавали 17,0 мг 2-йодпропану й додатково перемішували за тієї ж температури протягом 3,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали етилацетат, і органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищали залишок із застосуванням колонкової хроматографії (2,5 г силікагелю, гексан/етилацетат = 1/3), таким

чином отримуючи 51,6 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 93,4 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,02 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,39 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,98 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,80 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,10 (септ, J = 6,3 Гц, 1H), 5,01 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,94 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,74 (с, 1H), 1,26 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,23 (д, J = 6,3 Гц, 3H).

Приклад 12 синтезу. Синтез сполуки I-48

Синтез циклопропілметил 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-48)

Розчиняли 54,5 мг 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропанової кислоти, отриманої в попередньому пункті, в 1 мл DMF, і до цього розчину додавали 68,7 мг карбонату цезію. До цієї суміші додавали 16 мкл циклопропілметилброміду й перемішували при 50 °C протягом 3 годин. До цієї суміші додавали 16 мкл циклопропілметилброміду й додатково перемішували за тієї ж температури протягом 2 годин. Після завершення реакції до суміші додавали етилацетат, і органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищали залишок із застосуванням колонкової хроматографії (3 г силікагелю, гексан/етилацетат = 1/2), таким чином отримуючи 38,2 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 61,6 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,02 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,41 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,98 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,81 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,96 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,03 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 1,17-1,08 (м, 1H), 0,58-0,53 (м, 1H), 0,31-0,24 (м, 1H).

Приклад 13 синтезу. Синтез сполуки I-27

Синтез 1-(2-хлор-4-(3,4-дихлорфенокси)феніл)етан-1-ону

Розчиняли 1,560 г 2-хлор-4-фторацетофенону в 16 мл DMF, і до цього розчину додавали 1,615 г 3,4-дихлорфенолу й 1,510 г карбонату калію та перемішували при 90 °C протягом 6 годин. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (60 г силікагелю, гексан/етилацетат = 10/1), таким чином отримуючи 1,701 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 62,1 %.

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(3,4-дихлорфенокси)феніл)-2-оксоацетату

Зважували 1,70 г 1-(2-хлор-4-(3,4-дихлорфенокси)феніл)етан-1-ону, синтезованого в попередньому пункті, у 100 мл грушоподібній колбі й додавали 20 мл ДМСО для розчинення. До суміші додавали 4,37 г йоду й перемішували 0,5 години в масляній бані при 100 °C. Після завершення реакції суміш охолоджували до 60 °C, додавали 5,212 г карбонату калію й перемішували при 100 °C протягом 0,5 години. Суміш охолоджували до 35 °C, додавали 1,1 мл йодметану й перемішували при 35 °C протягом 1,5 години. Після завершення реакції надлишок йоду гасили насиченим водним розчином сульфату натрію, додавали толуол і осаджений розчин фільтрували за допомогою целіту. Відфільтровану тверду речовину декантували толуолом і додавали до попереднього розчину. Органічний шар розчину відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. Органічні шари об'єднували та промивали водою й насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушували безводним сульфатом натрію, і відганяли розчинник. Залишок очищували із застосуванням колонкової хроматографії (60 г силікагелю, гексан/етилацетат = 10/1), таким чином отримуючи 1,175 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої рідини. Вихід склав 60,6 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,82 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,96 (дд, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(3,4-дихлорфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-27)

Розчиняли 0,813 г метил 2-(2-хлор-4-(3,4-дихлорфенокси)феніл)-2-оксоацетату, отриманого в попередньому пункті, у 4,5 мл DMF, і до цього розчину додавали 0,548 г йодиду триметилсульфоксонію (TMSOI) та 0,247 г натрієвої солі триазолу при 0 °C і перемішували протягом 30 хвилин, з одночасним нагріванням до кімнатної температури. Суміш поміщали до бані з температурою 50 °C і перемішували протягом 2 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію відганяли розчинник, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (15 г силікагелю, гексан/етилацетат = 1/3),

таким чином отримуючи 0,242 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 24,2 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,01 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,43 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,13 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,89 (дд, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 6,83 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,93 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H).

Приклад 14 синтезу. Синтез сполуки I-7

Синтез 1-(4-хлорфенокси)-3-(трифторметокси)бензолу

Розчиняли 2,67 г 3-трифторметоксифторбензолу в 18 мл NMP, і до розчину додавали 2,39 г 4-хлорйодбензолу, 6,55 г карбонату цезію, 0,205 г йодиду міді та 0,401 г гідрохлориду диметилгліцину (DMG) і перемішували при 90 °С протягом 6 годин. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (75 г силікагелю, гексан/етилацетат = 10/1), таким чином отримуючи 1,171 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 40,6 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,35-7,28 (м, 3H), 7,00-6,94 (м, 3H), 6,93-6,88 (м, 1H), 6,86-6,84 (м, 1H).

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметокси)феніл)-2-оксоацетату

Зважували 1,17 г 1-(4-хлорфенокси)-3-(трифторметокси)бензолу, синтезованого в попередньому пункті, у 100 мл грушоподібній колбі й розчиняли в 5,0 мл метиленхлориду. Розчин охолоджували до -20 °С і додавали 0,523 г хлориду алюмінію. Крім того, суміш охолоджували до -40 °С і до неї додавали краплями розчин, отриманий шляхом додавання краплями 0,487 г хлориду метилглюксілової кислоти в 5 мл метиленхлориду протягом 9 хвилин. Суміш нагрівали протягом 1 години до -5 °С. Після завершення реакції у суміш додавали лід + концентровану соляну кислоту й екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою й насиченим сольовим розчином і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і залишок знову розчиняли в 5,0 мл метиленхлориду. Суміш охолоджували до -5 °С і додавали 0,548 г хлориду алюмінію. У суміш додавали краплями розчин, у якому 0,499 г хлориду метилглюксілової кислоти були розчинені протягом 1 хвилини в 5 мл метиленхлориду. Суміш перемішували протягом 2 годин з одночасним нагріванням до кімнатної температури. Після завершення реакції до суміші додавали лід + концентровану соляну кислоту й екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою й насиченим сольовим розчином і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (30 г силікагелю, гексан/етилацетат = 10/1), таким чином отримуючи 0,287 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 22,1 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,94 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,04 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,93-6,89 (м, 2H), 3,94 (с, 3H).

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-7)

Розчиняли 0,259 г метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметокси)феніл)-2-оксоацетату, отриманого в попередньому пункті, в 1,5 мл DMAc, і до розчину додавали 0,171 г TMSOI та 0,076 г триазолнатрію й перемішували за кімнатної температури протягом 0,5 години і при 50 °С протягом 2 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію відганяли розчинник, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (9 г силікагелю, гексан/етилацетат = 1/3), таким чином отримуючи 0,108 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 34,2 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,06 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,45 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,98 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,98-6,93 (м, 1H), 6,77 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,01 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,76 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 3,79 (с, 3H).

Приклад 15 синтезу. Синтез сполуки I-4

Синтез 1-бром-4-(4-хлорфенокси)-2-ціанбензолу

В атмосфері азоту розчиняли 10,494 г 1-бром-2-ціано-4-фторбензолу та 0,337 г 4-хлорфенолу в 4,5 мл NMP, і до цього розчину додавали 0,420 г карбонату калію за кімнатної температури, нагрівали до 100 °С, перемішували протягом 23 годин, а потім перемішували при 160 °С протягом 1 години. Після цього реакцію зупиняли шляхом додавання води, суміш екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, а потім висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли й очищували 0,845 г неочищеного продукту із застосуванням колонкової хроматографії (20 г силікагелю,

гексан/етилацетат = 19/1) з отриманням суміші, що містить зазначену в заголовку сполуку як основний продукт у вигляді 0,656 г безбарвної олії.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,60 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,39-7,36 (м, 2H), 7,21 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,08 (дд, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 6,98-6,95 (м, 2H).

5 Синтез метил 3-бром-2-(4-(4-хлорфенокси)-2-ціанофеніл)-2-гідроксипропаноату

В атмосфері азоту до 3 мл тетрагідрофуранового (THF) розчину 0,195 г 1-бром-4-(4-хлорфенокси)-2-ціанобензолу, отриманого в попередньому пункті, охолодженого до 0 °С, додавали 0,5 мл THF-розчину iPrMgCl·LiCl, нагрівали до кімнатної температури, а потім перемішували протягом 20 хвилин. Потім цей розчин один раз охолоджували до 0 °С, додавали 10 THF-розчин 0,08 мл метил 3-бромпіруватату, нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 1 години. Після цього до розчину додавали 1 н. водний розчин соляної кислоти для зупинки реакції, суміш екстрагували етилацетатом, і органічний шар промивали насиченим водним бікарбонатом натрію й насиченим сольовим розчином і потім висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і отримані 0,243 г неочищеного продукту очищували із застосуванням колонкової хроматографії (10,0 г силікагелю, гексан/етилацетат = 9/1), таким чином отримуючи 0,055 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії. Вихід склав 21,0 %.

20 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,63 (уш. с, 1H), 7,50 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,36-7,34 (м, 3H), 7,26 (дд, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 4,12 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,72 (д, J = 11,6 Гц, 1H).

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-ціанофеніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-4)

В атмосфері азоту 0,011 г триазолнатрію додавали до 2 мл DMF-розчину 0,039 г бромгідрину, суміш нагрівали до 40 °С і перемішували протягом 1 години, а потім перемішували при 25 50 °С протягом 2 годин. Після охолодження суміші до кімнатної температури до суміші додавали 0,004 г триазолнатрію, нагрівали до 50 °С і перемішували протягом 1 години. Після цього до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію для зупинки реакції та екстрагували хлороформом, а органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і потім висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і отримані 0,052 г неочищеного 30 продукту очищували із застосуванням колонкової хроматографії (6,3 г силікагелю, гексан/етилацетат = 1/1 → 1/4 → 0/1), таким чином отримуючи 0,005 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Вихід склав 10,4 %.

35 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,08 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,57 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 7,36-7,34 (м, 3H), 7,29-7,25 (м, 1H), 6,98 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,04 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,78 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H).

Приклад 16 синтезу. Синтез сполуки I-122

Синтез 1-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл)етан-1-ону

Після додавання 825 мг 4-фтор-2-(трифторметил)ацетофенону та 7,2 мл DMF і розчинення в 25 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 567 мг 4-хлорфенолу та 663 мг карбонату калію, 40 нагрівали й перемішували в масляній бані при 120 °С. Через 1,5 години від початку реакції до суміші додавали воду для зупинки реакції та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 1,33 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої рідини.

45 Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл)-2-оксоацетату

Додавали 1,3257 г 1-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл)етан-1-ону та 16 мл ДМСО до 100 мл грушоподібної колби та розчиняли в ній, до суміші додавали 3,2500 г йоду, нагрівали й перемішували в масляній бані при 100 °С. Через 0,5 години від початку реакції реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали 3,8714 г 50 карбонату калію, та знову нагрівали й перемішували в масляній бані при 100 °С. Через 0,5 години реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, додавали 0,80 мл метилйодиду й безперервно перемішували. Через 3,5 години суміш нагрівали й перемішували у водяній бані при 35 °С. Через 1 годину до суміші додавали насичений водний розчин сульфату натрію для зупинки реакції, фільтрували, додавали воду та тричі екстрагували 55 толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 1,3677 г коричневого рідкого неочищеного продукту: кетоестеру. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (50 г силікагелю, гексан : етилацетат = 9 : 1) отримали 840,2 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді помаранчевої рідкої 60 сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,66 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,34 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,14 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H).

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл)-2-гідроксипропаноату

Додавали 840 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл)-2-оксоацетату та 12,2 мл THF у 50 мл тригорлу колбу й охолоджували до -78 °С в ацетоновій бані, до суміші додавали краплями 3,11 мл броміду метилмагнію й безперервно перемішували. Через дві години після завершення додавання краплями до суміші додавали 5 мл 1 н. соляної кислоти, водний шар відокремлювали й відганяли THF органічного шару. Водний шар двічі екстрагували толуолом, об'єднували з відігнаним з органічного шару THF, промивали один раз водою та промивали один раз насиченим сольовим розчином. Після висушування суміші безводним сульфатом натрію розчинник відганяли з отриманням 900 мг жовтого рідкого неочищеного продукту: гідроксіестеру. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (30 г силікагелю, гексан : етилацетат = 4 : 1) отримали 689 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої рідкої сполуки. Вихід склав 78,5 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,60 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,09 (дд, J = 8,8, 2,7 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,66 (с, 1H), 1,87 (с, 3H).

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл)акрилату

Після додавання 651 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл)-2-гідроксипропаноату та 13,0 мл толуолу й розчинення в 50 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 165 мг моногідрату тозилату й з'єднували з пробіркою Діна-Старка для зневоднення та нагрівання зі зворотним холодильником. Через 1,5 години додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію та тричі екстрагували толуолом. Екстракт один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 669 мг чорної рідкої суміші. Після додавання 8,7 мл толуолу й розчинення в 50 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 90 мкл концентрованої сірчаної кислоти й з'єднували з пробіркою Діна-Старка для зневоднення та нагрівання зі зворотним холодильником. Через 1 годину до суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію та тричі екстрагували толуолом. Екстракт один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 592 мг чорної рідкої суміші. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (20 г силікагелю, гексан : етилацетат = 9 : 1) отримали 689 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої рідкої сполуки. Вихід склав 94,4 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,35 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,28 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,60 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,76 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H).

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл)оксиран-2-карбоксилату

Після додавання 570,0 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл)акрилату (9) та 4,0 мл ацетонітрилу й розчинення в 100 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 452 мг карбонату калію, 452 мг перекису водню-сечовини та 4,0 мл метанолу й перемішували. Через 2 години до суміші додавали насичений водний розчин сульфату натрію й 1 н. соляну кислоту та тричі екстрагували толуолом. Екстракт один раз промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 590 мг безбарвного рідкого неочищеного продукту: оксирану. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (15 г силікагелю, гексан : етилацетат = 9 : 1) отримали 459,5 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 77,2 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,58 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,26 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,64 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 3,05 (д, J = 6,2 Гц, 1H).

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-122)

Після додавання 454,6 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл)оксиран-2-карбоксилату та 1,22 мл DMF і розчинення в 100 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 26,0 мг карбонату натрію, нагрівали й перемішували в масляній бані при 60 °С.

Через 2 години до суміші додавали 22,3 мг триазолнатрію й безперервно перемішували. Через 1,5 години до суміші додавали 103,5 мг карбонату натрію й безперервно перемішували. Через 2 години до суміші додавали 55,8 мг триазолнатрію й безперервно перемішували. Через 4 години суміш тричі екстрагували насиченим водним розчином хлориду амонію та толуолом. Екстракт двічі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після

висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 474 мг безбарвного рідкого неочищеного продукту: азолю. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (15 г силікагелю, гексан : етилацетат = 1 : 1 → хлороформ: етилацетат = 1 : 1) отримали 314 мг зазначеної в заголовку сполуки (I-122) у вигляді білої твердої сполуки.

5 Вихід склав 58,2 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,11 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,06 (дд, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 5,08 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,70 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H), 3,80 (с, 3H).

Приклад 17 синтезу. Синтез сполуки I-228

10 Синтез 1-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)феніл)етан-1-ону

Після додавання 869 мг 2-бром-4-фторацетофенону та 7,2 мл DMF і розчинення в 25 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 567 мг п-хлорфенолу та 665 мг карбонату калію, нагрівали й перемішували в масляній бані при 120 °С. Через 2,5 години від початку реакції до суміші додавали воду для зупинки реакції та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 1,33 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої рідини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,55 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,20 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,94 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H).

20 Синтез метил 2-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-оксоацетату (6)

Після додавання 1,33 г 1-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)феніл)етан-1-ону та 16 мл ДМСО й розчинення в 100 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 3,25 г йоду, нагрівали й перемішували в масляній бані при 100 °С. Через 0,5 години від початку реакції реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали 3,87 г карбонату калію й безперервно перемішували.

25 Через 0,5 години реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали 0,80 мл метилйодиду, нагрівали у водяній бані при 35 °С і перемішували. Через 1 годину до суміші додавали насичений водний розчин сульфату натрію для зупинки реакції, фільтрували, додавали воду та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування суміші безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 1,49 г коричневого рідкого неочищеного продукту: кетоестеру. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (50 г силікагелю, гексан : етилацетат = 9 : 1) отримали 1,05 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді помаранчевої рідкої сполуки. Вихід склав 71,2 %.

35 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,82 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,35 (тд, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,25 (тд, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,89 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-гідроксипропаноату

40 Після додавання 1,0149 г метил 2-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-оксоацетату та 14,3 мл THF в 50 мл тригорлу колбу й охолодження до -78 °С в ацетоновій бані до суміші додавали краплями 3,64 мл броміду метилмагнію й безперервно перемішували. Через дві години після завершення додавання краплями до суміші додавали 5 мл 2 н. соляної кислоти, водний шар відокремлювали й відганяли THF органічного шару. Водний шар двічі екстрагували толуолом, об'єднували з відігнаним з органічного шару THF, промивали один раз водою та промивали один раз насиченим сольовим розчином. Після висушування суміші безводним сульфатом натрію розчинник відганяли з отриманням 1,04 г жовтого рідкого неочищеного продукту: гідроксіестеру.

45 Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (35 г силікагелю, гексан : етилацетат = 4 : 1) отримали 718,7 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 67,9 %.

50 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,55 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,19 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,94 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,70 (с, 1H), 1,85 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)феніл)акрилату

55 Після додавання 701 мг метил 2-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-гідроксипропаноату (8), 13,6 мл толуолу й розчинення в 50 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 174 мг моногідрату тозилату й з'єднували з пробіркою Діна-Старка для зневоднення та нагрівання зі зворотним холодильником. Через 1,5 години додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію та тричі екстрагували толуолом. Екстракт один раз промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію розчинник відганяли з отриманням 656 мг чорного рідкого неочищеного продукту: ненасиченого естеру. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (20 г силікагелю, гексан :

60

етилацетат = 9 : 1) отримали 634 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої рідкої сполуки. Вихід склав 94,4 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,34 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,21 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,93 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,51 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,77 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)феніл)оксиран-2-карбоксилату

Після додавання 596,0 мг метил 2-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)феніл)акрилату та 3,88 мл ацетонітрилу й розчинення в 100 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 666 мг карбонату калію, 441 мг перекису водню-сечовини та 3,88 мл метанолу й перемішували. Через 2 години до суміші додавали насичений водний розчин сульфату натрію й 2 н. соляну кислоту та тричі екстрагували толуолом. Екстракт один раз промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 465 мг безбарвного рідкого неочищеного продукту: оксирану. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (15 г силікагелю, гексан : етилацетат = 9 : 1) отримали 439 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 70,6 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,38 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,18 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,94 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,62 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 3,01 (д, J = 6,3 Гц, 1H).

Синтез метил 2-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-228)

Після додавання 455 мг метил 2-(2-бром-4-(4-хлорфенокси)феніл)оксиран-2-карбоксилату та 1,22 мл DMF і розчинення в 100 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 22,3 мг триазолнатрію, нагрівали й перемішували в масляній бані при 60 °С. Через 1,5 години суміш тричі екстрагували насиченим водним розчином хлориду амонію та толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 474 мг безбарвного рідкого неочищеного продукту: азолу. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (12 г силікагелю, хлороформ : етилацетат = 1 : 1) отримали 292 мг зазначеної в заголовку сполуки (I-228) у вигляді білої твердої сполуки. Вихід склав 57,2 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,97 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,18 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,85 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,86 (с, 1H), 3,80 (с, 3H).

Приклад 18 синтезу. Синтез сполуки I-334

Синтез 1-(4-хлорфенокси)-3-фторбензолу

Після додавання 674 мг м-фторфенолу, 954,0 мг п-хлорйодбензолу (3) та 6,0 мл NMP і розчинення в 25 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 76,5 мг йодиду міді та 2,61 г карбонату цезію, нагрівали й перемішували в масляній бані при 160 °С. Через 4,5 години від початку реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію для зупинки реакції та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію розчинник відганяли з отриманням 1,39 г чорного рідкого неочищеного продукту: діарилового етеру. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (70 г силікагелю, гексан) отримали 355 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 39,8 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,32 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,28 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,81 (тдд, J = 8,3, 2,4, 0,8 Гц, 1H), 6,76 (дд, J = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,69 (тд, J = 10,1, 2,4 Гц, 1H).

Синтез 1-(4-(4-хлорфенокси)-2-фторфеніл)етан-1-ону

Після додавання 111 мг 1-(4-хлорфенокси)-3-фторбензолу та 0,5 мл дихлорметану й розчинення в 10 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 42 мкл ацетилхлориду та 80,6 мг хлориду алюмінію й перемішували. Через 1,5 години від початку реакції до суміші додавали 2 н. соляну кислоту для зупинки реакції та тричі екстрагували дихлорметаном. Отримали 129 мг безбарвного рідкого неочищеного продукту: феноксикетону. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (6,5 г силікагелю, гексан : етилацетат = 19 : 1) отримали 97,7 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 86,7 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,89 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,03 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,79 (дд, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 6,66 (дд, J = 12,3, 2,3 Гц, 1H), 2,61 (д, J = 5,1 Гц, 3H).

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-фторфеніл)-2-оксоацетату

Додавали 289 мг 1-(4-(4-хлорфенокси)-2-фторфеніл)етан-1-ону та 4,4 мл ДМСО й розчиняли в 50 мл грушоподібній колбі, до суміші додавали 888 мг йоду, нагрівали й перемішували в масляній бані при 100 °С. Через 0,5 години від початку реакції реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали 1,0597 г карбонату калію, та знову нагрівали й перемішували в масляній бані при 100 °С. Через 0,5 години реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали 218 мкл метилйодиду, нагрівали у водяній бані при 35 °С і перемішували. Через 1 годину до суміші додавали насичений водний розчин сульфату натрію для зупинки реакції, фільтрували, додавали воду та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 266,7 мг жовтого рідкого неочищеного продукту: кетоестеру. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (13 г силікагелю, гексан : етилацетат = 9 : 1) отримали 176,3 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої рідкої сполуки. Вихід склав 52,3 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,92 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,04 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,85 (ддд, J = 8,7, 2,3, 0,6 Гц, 1H), 6,65 (дд, J = 12,1, 2,3 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H).

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-фторфеніл)-2-гідроксипропаноату

Після додавання 176 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-фторфеніл)-2-оксоацетату та 3,0 мл THF в 25 мл тригорлу колбу й охолодження до -78 °С в ацетоновій бані, до суміші додавали краплями 0,76 мл MeMgBr й безперервно перемішували. Через 1,5 години після завершення додавання краплями до суміші додавали краплями 2 н. соляну кислоту та тричі екстрагували етилацетатом. Екстракт один раз промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 184 мг жовтого рідкого неочищеного продукту: гідроксіестеру. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (30 г силікагелю, гексан : етилацетат = 4 : 1) отримали 119,4 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 64,4 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,47 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,98 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,76 (ддд, J = 8,7, 2,5, 0,9 Гц, 1H), 6,66 (дд, J = 12,4, 2,5 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,70 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 2,04 (с, 3H).

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-фторфеніл)акрилату

Після додавання 119 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-фторфеніл)-2-гідроксипропаноату та 2,8 мл толуолу й розчинення в 50 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 35,4 мг моногідрату тозилату й з'єднували з пробіркою Діна-Старка для зневоднення та нагрівання зі зворотним холодильником. Через 1,25 години додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію та тричі екстрагували толуолом. Екстракт один раз промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 109,7 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої рідини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,34 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,23 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,76 (ддд, J = 8,4, 2,4, 0,7 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 11,1, 2,4 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,87 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H).

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(фторфеніл)оксиран-2-карбоксилату

Після додавання 110 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(фторфеніл)акрилату та 0,92 мл ацетонітрилу й розчинення в 100 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 158 мг карбонату калію, 104 мг перекису водню-сечовини та 0,92 мл метанолу й перемішували. Через 2 години до суміші додавали насичений водний розчин сульфату натрію та тричі екстрагували толуолом. Екстракт один раз промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 124 мг жовтого рідкого неочищеного продукту: оксирану. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (6 г силікагелю, гексан : етилацетат = 9 : 1) отримали 68,3 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 54,4 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,34 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,76 (ддд, J = 8,4, 2,4, 0,8 Гц, 1H), 6,70 (дд, J = 10,9, 2,4 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,51 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 3,05 (д, J = 6,4 Гц, 1H).

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-фторфеніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-334)

Після додавання 68,3 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-фторфеніл)оксиран-2-карбоксилату та 0,63 мл DMF і розчинення в 50 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 24,1 мг триазолнатрію, нагрівали й перемішували в масляній бані при 50 °С. Через 1 годину до суміші

додавали насичений водний розчин хлориду амонію та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 46,9 мг безбарвного рідкого неочищеного продукту: азолу. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (2,5 г силікагелю, хлороформ : етилацетат = 1 : 1) отримали 25,4 мг зазначеної в заголовку сполуки (I-334) у вигляді білої твердої сполуки. Вихід склав 30,6 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,13 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,47 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,98 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,74 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,68 (дд, J = 12,7, 2,5 Гц, 1H), 5,11 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,74 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,61 (с, 1H), 3,82 (с, 3H).

Приклад 19 синтезу. Синтез сполуки I-2

Синтез 1-(4-хлорфенокси)-3-метилбензолу

Після додавання 541 мг м-крезолу та 7,5 мл DMF і розчинення в 25 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 1,79 г п-хлорйодбензолу, 3,26 г карбонату цезію та 95,6 мг йодиду міді (I), нагрівали й перемішували в масляній бані при 90 °C. Через 6 годин від початку реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію для зупинки реакції та тричі екстрагували гексаном. Екстракт двічі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію розчинник відганяли з отриманням 1,61 г коричневого рідкого неочищеного продукту: діарилового етеру. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (50 г силікагелю, гексан) отримали 314,4 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 28,7 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,28 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,22 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,94-6,90 (м, 3H), 6,82-6,78 (м, 2H), 2,33 (с, 3H).

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метилфеніл)-2-оксоацетату

Після додавання 314 мг 1-(4-хлорфенокси)-3-метилбензолу та 1,44 мл дихлорметану й розчинення в 50 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 158 мкл метилхлорглюксилату та 231 мг хлориду алюмінію й перемішували. Через 1 годину від початку реакції до суміші додавали воду для зупинки реакції та тричі екстрагували хлороформом. Отримали 436 мг безбарвного рідкого неочищеного продукту: кетоестеру. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (6,5 г силікагелю, гексан : етилацетат = 9 : 1) отримали 323 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини. Вихід склав 73,7 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,88 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,00 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,85-6,81 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,34 (с, 3H).

Синтез метил-2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метилфеніл)акрилату

Після додавання 53,7 мг 55 % гідриду натрію та 1,8 мл ДМСО в 25 мл грушоподібну колбу й охолодження на крижаній бані до суміші додавали 492 мг броміду метилтрифенілфосфонію (МТРВ), нагрівали до кімнатної температури й перемішували. Через 30 хвилин до суміші додавали краплями ДМСО-розчин (0,5 мл) 323 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метилфеніл)-2-оксоацетату й безперервно перемішували. Через 1 годину до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію розчинник відганяли з отриманням 636 мг помаранчевого твердого неочищеного продукту: ненасиченого естеру. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (30 г силікагелю, гексан : етилацетат = 9 : 1) отримали 240 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 74,7 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,31-7,20 (м, 2H), 6,89-6,93 (м, 2H), 6,90 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,68 (с, 1H), 6,30 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,77 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,30 (с, 3H).

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(метилфеніл)оксиран-2-карбоксилату

Після додавання 239,7 мг метил-2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метилфеніл)акрилату, 1,98 мл ацетонітрилу та 1,98 мл метанолу в 100 мл грушоподібну колбу й охолодження в крижаній бані до суміші додавали 110 мг карбонату калію та 232 мг перекису водню-сечовини, нагрівали до кімнатної температури й перемішували. Через 22 години до суміші додавали насичений водний розчин сульфату натрію та тричі екстрагували толуолом. Екстракт один раз промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 179 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої рідини.

Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метилфеніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-2)

Після додавання 179 мг неочищеного метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метилфеніл)оксиран-2-карбоксилату та 2,25 мл DMF і розчинення в 100 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 38,8 мг

триазолу й 51,5 мг триазолнатрію, нагрівали та перемішували в масляній бані при 50 °С. Через 2,5 години до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 212

5 мг безбарвного рідкого неочищеного продукту: азолу. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (10 г силікагелю, хлороформ : етилацетат = 1 : 1) отримали 25,4 мг зазначеної в заголовку сполуки (I-2) у вигляді білої твердої сполуки. Вихід 2-стадійного процесу склав 23,8 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,06 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,33-7,27 (м, 3H), 6,94-6,88 (м, 3H), 6,66 (с, 1H), 5,01 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,85 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,42 (с, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

Приклад 20 синтезу. Синтез сполуки I-3

Синтез 1-(4-хлорфенокси)-3-метоксибензолу

Після додавання 621 мг м-метоксифенолу та 7,5 мл DMF і розчинення в 25 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 1,7888 г п-хлорйодбензолу, 3,27 г карбонату цезію та 95,6 мг йодиду міді (I), нагрівали й перемішували в масляній бані при 90 °С. Через 6 годин від початку реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію для зупинки реакції та тричі екстрагували гексаном. Екстракт двічі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію розчинник відганяли з отриманням 1,58 г коричневого рідкого неочищеного продукту: діарилового етеру.

20 Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (50 г силікагелю, гексан) отримали 303 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 25,8 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,29 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,23 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,67 (ддд, J = 8,3, 2,4, 0,8 Гц, 1H), 6,59-6,54 (м, 2H), 3,78 (с, 3H).

25 Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метилфеніл)-2-оксоацетату

Після додавання 303 мг 1-(4-хлорфенокси)-3-метоксибензолу та 1,29 мл дихлорметану й розчинення в 50 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 142 мкл метилхлоргліюксилату та 231 мг хлориду алюмінію й перемішували. Через 1 годину від початку реакції до суміші додавали воду для зупинки реакції та тричі екстрагували хлороформом. Отримали 424 мг безбарвного рідкого неочищеного продукту: кетоестеру. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (21 г силікагелю, гексан : етилацетат = 7 : 1) отримали 206 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 49,8 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,98 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,02 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,76 (дд, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,27 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,70 (с, 3H).

35 Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метоксифеніл)акрилату

Після додавання 32,8 мг 55 % гідриду натрію та 1,1 мл ДМСО в 10 мл грушоподібну колбу й охолодження на крижаній бані до суміші додавали 299 мг МТРВ, нагрівали до кімнатної температури й перемішували. Через 30 хвилин до суміші додавали краплями ДМСО-розчин (0,3 мл) 206 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метоксифеніл)-2-оксоацетату й безперервно перемішували. Через 1 годину до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію розчинник відганяли з отриманням 411 мг коричневого твердого неочищеного продукту: ненасиченого естеру. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (20 г силікагелю, гексан : етилацетат = 7 : 1) отримали 139 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 68,1 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,30-7,24 (м, 3H), 6,92 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,69 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,40 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,28 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,87 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,62 (с, 3H).

50 Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-(метоксифеніл)оксиран-2-карбоксилату

Після додавання 139,4 мг 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метоксифеніл)акрилату, 1,09 мл ацетонітрилу та 1,09 мл метанолу в 50 мл грушоподібну колбу й охолодження в крижаній бані до суміші додавали 60,9 мг карбонату калію та 128 мг перекису водню-сечовини, нагрівали до кімнатної температури й перемішували. Через 22 години до суміші додавали насичений водний розчин сульфату натрію та тричі екстрагували толуолом. Екстракт один раз промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 104 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої рідини.

60 Синтез метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-3)

Після додавання 104 мг метил 2-(4-(4-хлорфенокси)-2-метилфеніл)оксиран-2-карбоксилату та 1,24 мл DMF і розчинення в 100 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 21,5 мг триазолу та 28,3 мг триазолнатрію, нагрівали й перемішували в масляній бані при 50 °С. Через 2,5 години до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 119 мг безбарвного рідкого неочищеного продукту: азолу. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (10 г силікагелю, хлороформ : етилацетат = 1 : 1) отримали 101 мг зазначеної в заголовку сполуки (I-3) у вигляді безбарвної в'язкої рідкої сполуки. Вихід 2-стадійного процесу склав 59,8 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,07 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,35 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,92 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,64 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,37 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 5,00 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,84 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,40 (с, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,56 (с, 3H).

Приклад 21 синтезу. Синтез сполуки I-19

Синтез 1-(2-хлор-4-(2-хлорфенокси)феніл)етан-1-ону

Після додавання 692 мг 2-хлор-4-фторацетофенону та 7,2 мл DMF і розчинення в 25 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 568 мг 2-хлорфенолу та 664 мг карбонату калію, нагрівали й перемішували в масляній бані при 120 °С. Через 1,5 години від початку реакції до суміші додавали воду для зупинки реакції та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 1,1159 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої рідини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,65 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,32 (тд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,22 (тд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,83 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(2-хлорфенокси)феніл)-2-оксоацетату

Після додавання 1,12 г 1-(2-хлор-4-(2-хлорфенокси)феніл)етан-1-ону та 16 мл ДМСО й розчинення в 100 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 3,25 г йоду, нагрівали й перемішували в масляній бані при 100 °С. Через 0,5 години від початку реакції реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали 3,87 г карбонату калію, та знову нагрівали й перемішували в масляній бані при 100 °С. Через 0,5 години реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали 0,80 мл метилйодиду, нагрівали у водяній бані при 35 °С і перемішували. Через 1 годину до суміші додавали насичений водний розчин сульфату натрію для зупинки реакції, фільтрували, додавали воду та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 946 мг коричневого рідкого неочищеного продукту: кетоестеру. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (45 г силікагелю, гексан : етилацетат = 9 : 1) отримали 474,9 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді помаранчевої рідини. Вихід 2-стадійного процесу склав 36,5 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,82 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,35 (тд, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,25 (тд, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,89 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(2-хлорфенокси)феніл)оксиран-2-карбоксилату

Після додавання 26,9 мг 55 % гідриду натрію, 1,0 мл ДМСО та 133 мг йодиду триметилсульфоксонію до 25 мл грушоподібної колби й перемішування в крижаній бані до суміші додавали 1,5 мл ДМСО-розчину метил 2-(2-хлор-4-(2-хлорфенокси)феніл)-2-оксоацетату й безперервно перемішували за кімнатної температури. Через 1,5 години до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію для зупинки реакції та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 208 мг коричневого рідкого неочищеного продукту: оксирану. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (10 г силікагелю, гексан : етилацетат = 9 : 1) отримали 59,2 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 34,5 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,49 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,29 (тд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,84 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,51 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 3,05 (д, J = 6,4 Гц, 1H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(2-хлорфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-19)

Після додавання 59,2 мг метил 2-(2-хлор-4-(2-хлорфенокси)феніл)оксиран-2-карбоксилату та 0,70 мл DMF і розчинення в 100 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 12,8 мг триазолу та 16,0 мг триазолнатрію, нагрівали й перемішували в масляній бані при 50 °С. Через 2 години масляну баню нагрівали до 60 °С і здійснювали безперервне перемішування. Через 1 годину до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію та тричі екстрагували толуолом. Екстракт один раз промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 64,3 мг безбарвного рідкого неочищеного продукту: азолу. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (3 г силікагелю, хлороформ : етилацетат = 1 : 1) отримали 59,0 мг зазначеної в заголовку сполуки (I-19) у вигляді білої твердої сполуки. Вихід склав 82,8 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,00 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,48 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,29 (тд, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,77 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,92 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,83 (с, 1H), 3,79 (с, 3H).

Приклад 22 синтезу. Синтез сполуки I-20

Синтез 1-(2-хлор-4-(3-хлорфенокси)феніл)етан-1-ону

Після додавання 691 мг 2-хлор-4-фторацетофенону та 7,2 мл DMF і розчинення в 25 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 568 мг 3-хлорфенолу та 665 мг карбонату калію, нагрівали й перемішували в масляній бані при 120 °С. Через 1,5 години від початку реакції до суміші додавали воду для зупинки реакції та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 1,18 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої рідини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,65 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,33 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,20 (ддд, J = 8,1, 2,2, 1,0 Гц, 1H), 7,06 (т, J = 2,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,95 (ддд, J = 8,1, 2,2, 1,0 Гц, 1H), 6,92 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(3-хлорфенокси)феніл)-2-оксоацетату

Після додавання 1,18 г 1-(2-хлор-4-(3-хлорфенокси)феніл)етан-1-ону та 16 мл ДМСО й розчинення в 100 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 3,25 г йоду, нагрівали й перемішували в масляній бані при 100 °С. Через 0,5 години від початку реакції реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали 3,87 г карбонату калію, та знову нагрівали й перемішували в масляній бані при 100 °С. Через 0,5 години реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали 0,80 мл метилйодиду, нагрівали у водяній бані при 35 °С і перемішували. Через 1 годину до суміші додавали насичений водний розчин сульфату натрію для зупинки реакції, фільтрували, додавали воду та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 1,13 мг коричневого рідкого неочищеного продукту: кетоестеру. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (45 г силікагелю, гексан : етилацетат = 9 : 1) отримали 427,6 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді помаранчевої рідкої сполуки. Вихід склав 32,8 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,83 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,36 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,24 (ддд, J = 8,1, 2,0, 0,9 Гц, 1H), 7,11 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,01-6,95 (м, 3H), 3,96 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(3-дихлорфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-20)

Після додавання 261 мг метил 2-(2-хлор-4-(3-хлорфенокси)феніл)-2-оксоацетату та 1,20 мл DMAc й розчинення в 50 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 95,5 мг триазолнатрію та 212,5 мг йодиду триметилсульфоксонію, нагрівали й перемішували в масляній бані при 50 °С. Через 2,5 години до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію для зупинки реакції та тричі екстрагували толуолом. Речовину екстракту один раз промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 331 мг помаранчевого рідкого неочищеного продукту: азолу. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (14 г силікагелю, хлороформ : етилацетат = 1 : 1) отримали 146,9 мг зазначеної в заголовку сполуки (I-20) у вигляді безбарвної в'язкої рідкої сполуки. Вихід склав 44,9 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,01 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,43 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,30 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,16 (ддд, J = 8,2, 2,3, 0,9 Гц, 1H), 7,03 (т, J = 2,3 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,91 (ддд, J = 8,2, 2,3, 0,9 Гц, 1H), 6,85 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,93 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,85 (с, 1H), 3,80 (с, 3H).

Приклад 23 синтезу. Синтез сполуки I-6

Синтез 1-хлор-2-(4-хлорфенокси)бензолу

Після додавання 1,20 г п-йодхлорбензолу, 965 мл о-хлорфенолу та 10,0 мл DMF і розчинення в 25 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 3,26 г карбонату цезію, 95,7 мг йодиду міді (I) і 210 мг гідрохлориду N,N-диметилгліцину, нагрівали й перемішували в масляній бані при 90 °С. Через 1 годину від початку реакції масляну баню нагрівали до 135 °С. Через 5 годин масляна баня охолоджувалася до кімнатної температури, і речовину двічі промивали водою через коротку колонку. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію розчинник відганяли з отриманням 674 мг коричневого рідкого неочищеного продукту: діарилового етеру. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (20 г силікагелю, гексан) отримали 392,4 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 32,7 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,47 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,24 (тд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,12 (тд, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 9,0 Гц, 2H).

Синтез метил 2-(3-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-оксоацетату

Після додавання 392 мг 1-хлор-2-(4-хлорфенокси)бензолу та 1,64 мл дихлорметану й розчинення в 100 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 181 мкл метилхлорглюксилату та 266 мг хлориду алюмінію й перемішували. Через 1,5 години від початку реакції до суміші додавали 2 н. соляну кислоту для зупинки реакції та тричі екстрагували метилехлоридом. Після висушування суміші безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 534 мг безбарвного рідкого неочищеного продукту: кетоестеру. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (21 г силікагелю, гексан : етилацетат = 9 : 1) отримали 460,8 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 86,4 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,19 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,02 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,90 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H).

Синтез метил 2-(3-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)оксиран-2-карбоксилату

Після додавання 461 мг метил 2-(3-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-оксоацетату та 2,1 мл DMAc і розчинення в 100 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 558 мг карбонату цезію та 295 мг броміду триметилсульфоксонію й перемішували. Через 2 години суміш нагрівали в масляній бані при 50 °С. Через 1 годину до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію для зупинки реакції та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 474,7 мг жовтого рідкого неочищеного продукту: оксирану. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан : етилацетат = 9 : 1 → 7 : 3) отримали 75,2 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 15,6 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,64 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,95 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,45 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 2,96 (д, J = 6,3 Гц, 1H).

Синтез метил 2-(3-хлор-4-(4-дихлорфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-6)

Після додавання 75,2 мг метил 2-(3-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)оксиран-2-карбоксилату та 0,70 мл DMF і розчинення в 50 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 15,7 мг триазолу та 20,6 мг триазолнатрію, нагрівали й перемішували в масляній бані при 60 °С. Через 1 годину до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію та тричі екстрагували толуолом. Екстракт один раз промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 65,8 мг безбарвного рідкого неочищеного продукту: азолу. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (3 г силікагелю, хлороформ : етилацетат = 1 : 1) отримали 55,2 мг зазначеної в заголовку сполуки (I-6) у вигляді безбарвної в'язкої рідкої сполуки. Вихід склав 61,0 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,17 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,80 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,97 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 5,01 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 4,42 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 4,40 (с, 1H), 3,85 (с, 3H).

Приклад 24 синтезу. Синтез сполуки IIa-1

Синтез 2-бром-1-хлор-4-(4-хлорфенокси)бензолу

Після додавання 1,05 г 2-бром-1-фторбензолу та 9,0 мл NMP і розчинення в 25 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 706 мг 4-хлорфенолу та 829 мг карбонату калію, нагрівали й перемішували в масляній бані при 160 °С. Через 6,5 години від початку реакції до суміші додавали воду для зупинки реакції та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування

екстракту безводним сульфатом натрію отримали 1,93 г коричневого рідкого неочищеного продукту: арилброміду. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (55 г силікагелю, гексан) отримали 903 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 56,8 %.

5 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,39 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,23 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,89 (дд, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H).

Синтез метил 2-(2-хлор-5-(4-хлорфенокси)феніл)-2-оксоацетату

Після додавання 897 мг 2-бром-1-хлор-4-(4-хлорфенокси)бензолу, 402 мг диметилноксалу та 14,1 мл тетрагідрофурану й розчинення в 25 мл грушоподібній колбі суміш охолоджували до -78°C в ацетоновій бані із сухим льодом, додавали 1,16 мл н-бутиллітію й перемішували. Через 1 годину від початку реакції до суміші додавали 2 н. соляну кислоту для зупинки реакції та тричі екстрагували хлороформом. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 1,11 мг безбарвного рідкого неочищеного продукту: кетоестеру. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан : етилацетат = 92 : 8 $\rightarrow$ 71 : 29) отримали 625 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 68,1 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,40 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,33 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,15 (дд, J = 8,8, 3,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-5-(4-хлорфенокси)феніл)оксиран-2-карбоксилату

20 Після додавання 621 мг метил 2-(2-хлор-5-(4-хлорфенокси)феніл)-2-оксоацетату та 2,86 мл дихлорметану й розчинення в 25 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 398 мг броміду триметилсульфоксонію та 100 мг гідриду натрію й перемішували. Через 1 годину до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію для зупинки реакції та тричі екстрагували дихлорметаном. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 716 мг жовтого рідкого неочищеного продукту: оксирану. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан : етилацетат = 97 : 3 $\rightarrow$ 76 : 24) отримали 243 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 37,5 %.

30 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,33 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,09 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 6,97-6,92 (м, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,61 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 2,99 (д, J = 6,3 Гц, 1H).

Синтез метил 2-(2-хлор-5-(4-хлорфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату

Після додавання 223 мг метил 2-(2-хлор-5-(4-хлорфенокси)феніл)оксиран-2-карбоксилату та 2,63 мл DMF і розчинення в 100 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 45,7 мг триазолу та 60,3 мг триазолнатрію, нагрівали й перемішували в масляній бані при 60°C . Через 2 години до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 267 мг безбарвного рідкого неочищеного продукту: азолу. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (8 г силікагелю, хлороформ : етилацетат = 1 : 1) отримали 205 мг зазначеної в заголовку сполуки (II-1) у вигляді білої твердої сполуки. Вихід склав 76,3 %.

40 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,92 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,32 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,07 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 6,88 (дд, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 4,99 (с, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,94 (с, 1H), 3,80 (с, 3H).

45 Приклад 25 синтезу. Синтез сполуки I-26

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-фторфенокси)феніл)-2-оксоацетату

Після додавання 0,54 мл 2-хлор-4-фторацетофенону та 7,2 мл зневодненого DMF і розчинення в 25 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 0,448 г п-фторфенолу (1) і 0,663 г карбонату калію, нагрівали й перемішували в масляній бані при 120°C . Через 1,5 години від початку реакції до суміші додавали воду для зупинки реакції та тричі екстрагували толуолом. Екстракт двічі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію розчинник відганяли з отриманням неочищеного продукту: маси діарилового етеру. Після додавання неочищеної маси діарилового етеру та 16 мл зневодненого ДМСО й розчинення в 100 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 3,25 г йоду, нагрівали та перемішували в масляній бані при 100°C . Через 0,5 години від початку реакції реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали 3,87 г карбонату калію, знову нагрівали й перемішували в масляній бані при 100°C . Через 0,5 години реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали 0,80 мл метилйодиду, нагрівали у водяній бані при 35°C і перемішували. Через 0,5 години до суміші додавали насичений водний розчин сульфату натрію для зупинки реакції, фільтрували, додавали

воду та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 1,14 г коричневого рідкого неочищеного продукту: маси кетоестеру (4). Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (50 г силікагелю, гексан : етилацетат = 9 : 1) отримали 0,506 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої рідкої сполуки. Вихід 2-стадійного процесу склав 41 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,81 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,16-7,04 (м, 4H), 6,95-6,91 (м, 2H), 3,95 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-фторфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-26)

В атмосфері аргону додавали 0,506 г метил 2-(2-хлор-4-(4-фторфенокси)феніл)-2-оксоацетату та 3,0 мл зневодненого DMAc і розчиняли в 50 мл грушоподібній колбі, і до суміші додавали 0,189 г t-BuONa та 0,302 мг броміду триметилсульфоксонію й перемішували за кімнатної температури. Через 0,5 години до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію для зупинки реакції та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 0,239 г жовтого рідкого неочищеного продукту. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (10 г силікагелю, гексан : етилацетат = 9 : 1) отримали 0,054 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Суміш додавали до 0,47 мл зневодненого DMF і розчиняли в 50 мл грушоподібній колбі, додавали 0,011 г триазолу та 0,015 г триазолнатрію, нагрівали й перемішували в масляній бані при 60 °C. Через 2,0 години до суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію та тричі екстрагували толуолом. Суміш тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 0,077 мг безбарвного рідкого неочищеного продукту: маси азолу. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (10 г силікагелю, хлороформ : етилацетат = 1 : 1) отримали 0,022 г зазначеної в заголовку сполуки (I-26) у вигляді білої рідкої сполуки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,00 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,38 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,08 (т, J = 9,2 Гц, 2H), 7,00 (дд, J = 9,2, 4,5 Гц, 2H), 6,94 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,93 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 3,78 (с, 3H).

Приклад 26 синтезу. Синтез сполуки I-25

Синтез 1-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфеніл)етан-1-ону

Після додавання 691 мг 2-хлор-4-фторацетофенону та 7,2 мл зневодненого DMF і розчинення в 25 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 767 г п-бромфенолу та 666 мг карбонату калію, нагрівали й перемішували в масляній бані при 120 °C. Через 1,5 години від початку реакції до суміші додавали 10 мл води для зупинки реакції, та тричі екстрагували толуолом. Органічний шар окремо промивали водою й насиченим сольовим розчином, а потім висушували безводним сульфатом натрію. Відганяли розчинник з отриманням 1330 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневого рідкого неочищеного продукту.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,65 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,90 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H).

Синтез метил 2-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфеніл)-2-оксоацетату

Додавали 1330 мг 1-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфеніл)етан-1-ону та 16 мл зневодненого ДМСО та розчиняли в 100 мл грушоподібній колбі, до суміші додавали 1657 мг йоду, нагрівали й перемішували в масляній бані при 100 °C. Через 0,5 години від початку реакції реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали 3870 мг карбонату калію та знову нагрівали й перемішували в масляній бані при 100 °C. Через 0,5 години реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали 0,80 мл метилйодиду, нагрівали у водяній бані при 35 °C і перемішували. Через 47 хвилин до реакційного розчину додавали 10 мл насиченого водного розчину сульфату натрію для зупинки реакції, фільтрували й потім екстрагували толуолом. Органічний шар окремо промивали водою й насиченим сольовим розчином, а потім висушували безводним сульфатом натрію. Відганяли розчинник з отриманням 1,24 г коричневого рідкого неочищеного продукту: кетоестеру. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (50 г силікагелю, гексан : етилацетат = 9 : 1) отримали 700,9 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої рідкої сполуки. Вихід 2-стадійного процесу склав 48,0 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,81 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,01-6,93 (м, 4H), 3,95 (с, 3H).

Синтез метил 2-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфеніл)оксиран-2-карбоксилату та трет-бутил 2-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфеніл)оксиран-2-кабоксилату

Додавали 2,0 мл зневодненого DMAc-розчину 700,9 мг метил 2-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфеніл)-2-оксоацетату в 25 мл грушоподібну колбу й перемішували при 0 °C в атмосфері аргону. До суміші додавали 507,6 мг йодиду триметилсульфоксонію та 218,8 мг STB у вказаному порядку та перемішували. Через 12 хвилин до суміші додавали 10 мл насиченого водного розчину хлориду амонію для зупинки реакції. Органічний шар екстрагували толуолом, окремо промивали насиченим водним розчином хлориду амонію, водою та насиченим сольовим розчином і висушували сульфатом натрію. Відганяли розчинник з отриманням 691,0 мг коричневого рідкого неочищеного продукту: оксирану. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (30 г силікагелю, гексан : етилацетат = 5 : 1) отримали зазначену в заголовку сполуку: 129,4 мг метил 2-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфеніл)оксиран-2-карбоксилату у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 17,8 %. Крім того, в іншій фракції отримали 42,3 мг трет-бутилу 2-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфеніл)оксиран-2-карбоксилату. Вихід склав 5,2 %.

Метил 2-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфеніл)оксиран-2-карбоксилат

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,49 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,40 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,89 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,59 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 3,02 (д, J = 6,3 Гц, 1H).

трет-Бутил 2-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфеніл)оксиран-2-карбоксилат

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,50 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,89 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 3,52 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 2,95 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 1,44 (с, 9H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-бромфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-25)

Після додавання 129,4 мг метил 2-(4-(4-бромфенокси)-2-хлорфеніл)оксиран-2-карбоксилату та 1,3 мл зневодненого DMF і розчинення в 25 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 23,5 мг триазолу та 31,2 мг солі триазолнатрію, нагрівали й перемішували в масляній бані при 60 °C. Через 2 години до суміші додавали 10 мл насиченого водного розчину хлориду амонію й екстрагували толуолом. Органічний шар окремо промивали водою й насиченим сольовим розчином, а потім висушували безводним сульфатом натрію. Відганяли розчинник з отриманням 114,6 мг безбарвного рідкого неочищеного продукту: азолу. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (5 г силікагелю, хлороформ : етилацетат = 1 : 1) отримали 82,2 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини. Отриману тверду речовину повторно розчиняли в 1,0 мл толуолу при 80 °C і повторно кристалізували за кімнатної температури, і отриману кристалічну речовину промивали толуолом при 0 °C. Після цього виконували висушування, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (I-25) у вигляді 60,1 мг безбарвної кристалічної речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,00 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,49 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,82 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,94 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 3,80 (с, 3H).

Приклад 27 синтезу. Синтез сполуки I-28

Синтез 1-(2-хлор-4-(3,4-дифторфенокси)феніл)етан-1-ону

Розчиняли 1,35 г 2-хлор-4-фторацетофенону в 10 мл DMF, і до цієї суміші додавали 1,13 г 3,4-дифторфенолу та 1,31 г карбонату калію й перемішували при 90 °C протягом 6 годин. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (60 г силікагелю, гексан/етилацетат = 10/1), таким чином отримуючи 1,528 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 69,0 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,65 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 6,99 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,94-6,88 (м, 1H), 6,90 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,83-6,78 (м, 1H), 2,65 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(3,4-дифторфенокси)феніл)-2-оксоацетату

Зважували 1,453 г 1-(2-хлор-4-(3,4-дифторфенокси)феніл)етан-1-ону, синтезованого в попередньому пункті, у 100 мл грушоподібній колбі й додавали 20 мл ДМСО для розчинення. До суміші додавали 4,19 г йоду й перемішували 0,5 години в масляній бані при 100 °C. Після завершення реакції суміш охолоджували до 60 °C, додавали 4,967 г карбонату калію й перемішували при 100 °C протягом 0,5 години. Суміш охолоджували до 35 °C, додавали 1,05 мл йодметану й перемішували при 35 °C протягом 1,5 години. Після завершення реакції надлишок йоду гасили насиченим водним розчином сульфату натрію, додавали толуол і осаджений розчин фільтрували за допомогою целіту. Відфільтровану тверду речовину декантували толуолом і додавали до попереднього розчину. Органічний шар розчину відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. Органічні шари об'єднували та промивали водою й насиченим сольовим

розчином. Органічні шари висушували безводним сульфатом натрію, і відганяли розчинник. Залишок очищали із застосуванням колонкової хроматографії (30 г силікагелю, гексан/етилацетат = 10/1), таким чином отримуючи 0,962 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини. Вихід склав 57,3 %.

5 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,82 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 6,99-6,93 (м, 3H), 6,87-6,82 (м, 1H), 3,96 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(3,4-дифторфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-28)

10 Розчиняли 0,610 г метил 2-(2-хлор-4-(3,4-дифторфенокси)феніл)-2-оксоацетату, отриманого в попередньому пункті, в 3,5 мл DMF, і додавали до суміші 0,355 г TMSOB і 0,207 г триазолнатрію при -20°C і перемішували протягом 1 години з нагріванням до кімнатної температури. Суміш поміщали до бані з температурою 50°C і перемішували протягом 2 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію відганяли розчинник, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (15 г силікагелю, гексан/етилацетат = 1/3), таким чином отримуючи 0,180 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 24,4 %.

20 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,00 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,43 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,17 (дт, $J = 9,7, 9,0$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,87 (ддд, $J = 10,8, 6,6, 2,9$ Гц, 1H), 6,81 (дд, $J = 8,8, 2,5$ Гц, 1H), 6,74-6,79 (м, 1H), 5,02 (д, $J = 14,3$ Гц, 1H), 4,94 (д, $J = 14,3$ Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 3,80 (с, 3H).

Приклад 28 синтезу. Синтез сполуки I-76

Синтез 1-бром-2-хлор-4-((4-хлорбензил)окси)бензолу

25 Розчиняли 1,156 г 4-бром-3-хлорфенолу в 10 мл DMF, і до розчину додавали 0,924 г п-хлорбензилхлориду та 0,937 г карбонату калію й перемішували при 80°C протягом 1 години. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, отримуючи 1,808 г зазначеної в заголовку сполуки неочищеного продукту у вигляді світло-жовтої в'язкої рідини. Вихід склав 97,7 %.

30 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,47 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,32 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,06 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 6,73 (дд, $J = 8,9, 2,4$ Гц), 4,98 (с, 2H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-((4-хлорбензил)окси)феніл)-2-оксоацетату

35 Зважували 1,000 г 1-бром-2-хлор-4-((4-хлорбензил)окси)бензолу, синтезованого в попередньому пункті, у 25 мл чотиригорлій колбі та розчиняли в 6,0 мл THF. Розчин охолоджували до внутрішньої температури -70°C і додавали краплями 1,25 мл розчину 2,67 М/н-бутиллітій/гексану протягом 4 хвилин. Після перемішування суміші за одної й тієї самої температури протягом 30 хвилин до суміші додавали краплями розчин з 0,427 г диметилноксалу протягом 3 хвилин і перемішували протягом 0,75 годин. Після завершення реакції до суміші додавали концентровану соляну кислоту й екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою й насиченим сольовим розчином і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (30 г силікагелю, гексан/етилацетат = 7/1), таким чином отримуючи 0,635 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 62,2 %.

45 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,82 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,34 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,02 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J = 8,8, 2,4$ Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,95 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-((4-хлорбензил)окси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-76)

50 Розчиняли 0,604 г метил 2-(2-хлор-4-((4-хлорбензил)окси)феніл)-2-оксоацетату, отриманого в попередньому пункті, у 3,5 мл DMAc, і до розчину додавали 0,336 г TMSOB та 0,195 г триазолнатрію й перемішували за кімнатної температури протягом 0,5 години і при 50°C протягом 2 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію відганяли розчинник, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (15 г силікагелю, гексан/етилацетат = 1/4), таким чином отримуючи 0,192 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 25,5 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,97 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,38-7,31 (м, 5H), 6,98 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,77 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 4,99 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,93 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,85 (с, 1H), 3,78 (с, 3H).

Приклад 29 синтезу. Синтез сполуки IIIc-1

5 Синтез 1-(2-хлор-4-(нафталін-2-ілокси)феніл)етан-1-ону

Розчиняли 1,23 г 2-хлор-4-фторацетофенону в 11 мл DMF, і до цього розчину додавали 1,12 г 2-нафтолу та 1,18 г карбонату калію й перемішували при 90 °С протягом 4 годин. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (40 г силікагелю, гексан/етилацетат = 10/1), таким чином отримуючи 0,968 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 45,9 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,89 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,54-7,45 (м, 3H), 7,23 (дд, J = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-нафталін-2-ілокси)феніл)-2-оксоацетату

Зважували 0,952 г 1-(2-хлор-4-(нафталін-2-ілокси)феніл)етан-1-ону, синтезованого в попередньому пункті, у 100 мл грушоподібній колбі й додавали 10 мл ДМСО для розчинення. До суміші додавали 2,60 г йоду й перемішували 0,5 години в масляній бані при 100 °С. Після завершення реакції суміш охолоджували до 60 °С, додавали 3,11 г карбонату калію й перемішували при 100 °С протягом 0,5 години. Суміш охолоджували до 35 °С, додавали 0,65 мл йодметану й перемішували при 35 °С протягом 1,5 години. Після завершення реакції надлишок йоду гасили насиченим водним розчином сульфату натрію, додавали толуол і осаджений розчин фільтрували за допомогою целіту. Відфільтровану тверду речовину декантували толуолом і додавали до попереднього розчину. Органічний шар розчину відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. Органічні шари об'єднували та промивали водою й насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушували безводним сульфатом натрію, і відганяли розчинник. Залишок очищали із застосуванням колонкової хроматографії (30 г силікагелю, гексан/етилацетат = 10/1), таким чином отримуючи 0,579 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини. Вихід склав 53,0 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,91 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 8,4, 0,5 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,56-7,47 (м, 3H), 7,23 (дд, J = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,03-6,98 (м, 2H), 3,95 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(нафталін-2-ілокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (IIIc-1)

Розчиняли 0,530 г метил 2-(2-хлор-4-(4-нафталін-2-ілокси)феніл)-2-оксоацетату, отриманого в попередньому пункті, у 3 мл DMF, і до цього розчину додавали 0,345 г TMSOI та 0,157 г триазолнатрію й перемішували за кімнатної температури протягом 0,5 години. Суміш поклали до бані з температурою 50 °С і перемішували протягом 2 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію відганяли розчинник, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (9 г силікагелю, гексан/етилацетат = 1/3), таким чином отримуючи 0,402 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 28,4 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,01 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,89-7,84 (м, 2H), 7,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53-7,40 (м, 4H), 7,21 (дд, J = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,88 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 5,04 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,95 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 3,80 (с, 3H).

Приклад 30 синтезу. Синтез сполуки I-35

Синтез 1-(2-хлор-4-(4-ціанофенокси)феніл)етан-1-ону

Розчиняли 1,21 г 2-хлор-4-фторацетофенону в 15 мл N-метил-2-піролідону (NMP), і до цього розчину додавали 1,26 г 4-ціанофенолу та 3,89 г карбонату цезію й перемішували при 130 °С протягом 1 години. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (75 г силікагелю, гексан/етилацетат = 10/1), таким чином отримуючи 1,466 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 73,9 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,70-7,67 (м, 3H), 7,12-7,09 (м, 3H), 6,99 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 2,67 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-ціанофенокси)феніл)-2-оксоацетату

Зважували 1,43 г 1-(2-хлор-4-(4-ціанофенокси)феніл)етан-1-ону, синтезованого в попередньому пункті, у 100 мл грушоподібній колбі й додавали 20 мл ДМСО для розчинення. До суміші додавали 3,894 г йоду й перемішували 0,5 години в масляній бані при 100 °С. Після завершення реакції суміш охолоджували до 60 °С, додавали 4,66 г карбонату калію й перемішували при 100 °С протягом 0,5 години. Суміш охолоджували до 35 °С, додавали 1,0 мл йодметану й перемішували при 35 °С протягом 2,5 години. Після завершення реакції надлишок йоду гасили насиченим водним розчином сульфату натрію, додавали толуол і осаджений розчин фільтрували за допомогою целіту. Відфільтровану тверду речовину декантували толуолом і додавали до попереднього розчину. Органічний шар розчину відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. Органічні шари об'єднували та промивали водою й насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушували безводним сульфатом натрію, і відганяли розчинник. Після очищення залишку із застосуванням колонкової хроматографії (35 г силікагелю, толуол/етилацетат = 5/1) перекристалізацію проводили гексаном/етилацетатом з отриманням 0,643 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід склав 38,8 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,85 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,16 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,08 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-ціанофенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-35)

Розчиняли 0,620 г метил 2-(2-хлор-4-(4-ціанофенокси)феніл)-2-оксоацетату, отриманого в попередньому пункті, в 4,5 мл DMF, і до розчину додавали 0,374 г TMSOB та 0,216 г триазолнатрію й перемішували за кімнатної температури протягом 0,5 годин, а потім перемішували при 50 °С протягом 1,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію відганяли розчинник, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (15 г силікагелю, гексан/етилацетат = 1/4), таким чином отримуючи 0,202 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 25,8 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,01 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,90 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,96 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H).

Приклад 31 синтезу. Синтез сполуки I-29

Синтез 1-(2-хлор-4-(4-хлор-3-фторфенокси)феніл)етан-1-ону

Розчиняли 1,43 г 2-хлор-4-фторацетофенону в 15 мл DMF, і до цієї суміші додавали 1,50 г 4-хлор-3-фторфенолу та 1,62 г карбонату калію й перемішували при 100 °С протягом 3 годин. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (60 г силікагелю, гексан/етилацетат = 10/1), таким чином отримуючи 2,222 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 89,4 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,65 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,41 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,93 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,88 (дд, J = 9,6, 2,7 Гц, 1H), 6,83 (ддд, J = 8,7, 2,7, 1,3 Гц), 2,66 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-хлор-3-фторфенокси)феніл)-2-оксоацетату

Зважували 1,508 г 1-(2-хлор-4-(4-хлор-3-фторфенокси)феніл)етан-1-ону, синтезованого в попередньому пункті, у 100 мл грушоподібній колбі й додавали 20 мл ДМСО для розчинення. До цієї суміші додавали 4,09 г йоду й перемішували в масляній бані при 100 °С протягом 0,5 години. Після завершення реакції суміш охолоджували до 60 °С, додавали 4,85 г карбонату калію й перемішували при 100 °С протягом 0,5 години. Суміш охолоджували до 35 °С, додавали 1,0 мл йодметану й перемішували при 35 °С протягом 3,5 години. Після завершення реакції надлишок йоду гасили насиченим водним розчином сульфату натрію, додавали толуол і осаджений розчин фільтрували за допомогою целіту. Відфільтровану тверду речовину декантували толуолом і додавали до попереднього розчину. Органічний шар розчину відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. Органічні шари об'єднували та промивали водою й насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушували безводним сульфатом натрію, і відганяли розчинник. Залишок очищували із застосуванням колонкової хроматографії (33 г силікагелю, гексан/етилацетат = 6/1), таким чином отримуючи 1,064 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої рідини. Вихід склав 61,5 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,83 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,45 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,98 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,92 (дд, J = 9,4, 2,7 Гц, 1H), 6,86 (ддд, J = 8,7, 2,7, 1,3 Гц), 3,96 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-хлор-3-фторфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-29)

Розчиняли 1,05 г метил 2-(2-хлор-4-(4-хлор-3-фторфенокси)феніл)-2-оксоацетату, отриманого в попередньому пункті, у 6 мл DMF, і до розчину додавали 0,579 г TMSOB та 0,335 г триазолнатрію при 0 °С і перемішували протягом 30 хвилин з нагріванням до кімнатної температури. Суміш перемішували в бані з температурою 50 °С протягом 2,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (20 г силікагелю, гексан/етилацетат = 1/4), таким чином отримуючи 0,380 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Вихід склав 29,3 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,01 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,43 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,38 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,87-6,82 (м, 2H), 6,76 (ддд, J = 8,7, 2,7, 1,3 Гц), 5,02 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,94 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H).

Приклад 32 синтезу. Синтез сполуки IIb-12

Синтез 1-(2-(4-хлорфенокси)феніл)етан-1-ону

Розчиняли 1,24 г 2-фторацетофенону в 15 мл DMF, і до цього розчину додавали 1,269 г 4-хлорфенолу та 3,82 г карбонату цезію й перемішували при 100 °С протягом 5,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (30 г силікагелю, гексан/етилацетат = 7/1), таким чином отримуючи 1,30 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 58,7 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,83 (дд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,45 (ддд, J = 8,3, 7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,20 (ддд, J = 7,8, 7,3, 1,1 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,90 (дд, J = 8,3, 1,1 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-(4-хлорфенокси)феніл)-2-оксоацетату

Зважували 1,28 г 1-(2-(4-хлорфенокси)феніл)етан-1-ону, синтезованого в попередньому пункті, у 100 мл грушоподібній колбі й додавали 20 мл ДМСО для розчинення. До цієї суміші додавали 4,20 мг йоду й перемішували у водняній бані при 100 °С протягом 0,5 години. Після завершення реакції суміш охолоджували до 60 °С, додавали 5,00 г карбонату калію й перемішували при 100 °С протягом 0,5 години. Суміш охолоджували до 35 °С, додавали 1,05 мл йодметану й перемішували при 35 °С протягом 2 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин сульфату натрію та толуол, і фільтрували осаджений розчин за допомогою целіту. Відфільтровану тверду речовину декантували толуолом і додавали до попереднього розчину. Органічний шар розчину відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. Органічні шари об'єднували та промивали водою й насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушували безводним сульфатом натрію, і відганяли розчинник. Залишок очищували із застосуванням колонкової хроматографії (32 г силікагелю, гексан/етилацетат = 7/1), таким чином отримуючи 1,011 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої рідини. Вихід склав 67,2 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,96 (дд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,55 (ддд, J = 8,5, 7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,26-7,22 (м, 1H), 7,00 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,86 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H).

Синтез метил 2-(2-(4-хлорфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (IIb-12)

Розчиняли 1,01 г метил 2-(2-(4-хлорфенокси)феніл)-2-оксоацетату, отриманого в попередньому пункті, у 7 мл DMF, і до розчину додавали 0,660 г TMSOB та 0,381 г триазолнатрію при 0 °С і перемішували протягом 30 хвилин з нагріванням до кімнатної температури. Суміш перемішували в бані з температурою 50 °С протягом 2,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію відганяли розчинник, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (20 г силікагелю, гексан/етилацетат = 1/3), таким чином отримуючи 0,273 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 21,0 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,05 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,44 (дд, J = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,30 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,20 (ддд, J = 8,6, 7,3, 1,1 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,86

(дд, J = 8,1, 1,0 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,87 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,59 (с, 1H), 3,55 (с, 3H).

Приклад 33 синтезу. Синтез сполуки IIIb-10

Синтез 2-(4-бром-3-хлорфенокси)-5-хлорпіридину

Після додавання 741,3 мг 2,5-дихлорпіридину та 9,0 мл N-метилпіролідону й розчинення в 25 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 1,14 г 4-бром-3-хлорфенолу та 1,96 г карбонату калію, нагрівали й перемішували в масляній бані при 160 °С. Через 5 годин до суміші додавали водний розчин хлориду амонію та тричі екстрагували толуолом. Екстракт тричі промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію розчинник відганяли з отриманням 1,91 г коричневого рідкого неочищеного продукту: діарилового етеру. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан : етилацетат = 100 : 0→95 : 5) отримали 1,53 г 2-(4-бром-3-хлорфенокси)-5-хлорпіридину, який являє собою зазначену в заголовку сполуку, у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 95,9 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,12 (дд, J = 2,7, 0,6 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 8,7, 2,7 Гц, 1H), 6,93 (дд, J = 8,7, 0,6 Гц, 1H).

Синтез метил 2-(2-хлор-4-((5-хлорбензил-2-іл)окси)феніл)-2-оксоацетату

Після додавання 640 мг 2-(4-бром-3-хлорфенокси)-5-хлорпіридину, 284 мг диметилноксалу та 5,0 мл тетрагідрофурану й розчинення в 25 мл грушоподібній колбі суміш охолоджували до -78 °С в ацетоновій бані із сухим льодом, додавали 0,82 мл (2,67 М) н-бутиллітію та перемішували. Через 1,5 години від початку реакції до суміші додавали 2 н. соляну кислоту для зупинки реакції та тричі екстрагували хлороформом. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 748 мг помаранчевого рідкого неочищеного продукту: кетоестеру. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан : етилацетат = 88 : 12 до 67 : 33) отримали 338 мг метил 2-(2-хлор-4-((5-хлорпіридин-2-іл)окси)феніл)-2-оксоацетату, який являє собою зазначену в заголовку сполуку, у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 51,6 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,17 (дд, J = 2,7, 0,6 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 8,7, 0,6 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H).

Синтез 2-(2-хлор-4-((5-хлорбензил-2-іл)окси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (сполуки IIIb-10)

Після додавання 313 мг метил 2-(2-хлор-4-(5-хлорпіридин-2-іл)окси)феніл)-2-оксоацетату, отриманого в попередньому пункті, та 1,44 мл N,N-диметилацетаміду та розчинення в 50 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 114 мг триазолнатрію та 200 мг TMSOB, нагрівали й перемішували в масляній бані при 50 °С. Через 3 години від початку реакції до суміші додавали водний розчин хлориду амонію та тричі екстрагували толуолом. Екстракт один раз промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 338 мг жовтого рідкого неочищеного продукту: азолу. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, хлороформ : етилацетат = 47 : 53→ 0 : 100) отримали 166 мг 2-(2-хлор-4-((5-хлорпіридин-2-іл)окси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату, який являє собою зазначену в заголовку сполуку, у вигляді безбарвної в'язкої речовини. Вихід склав 42,3 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,14 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,69 (дд, J = 8,6, 2,7 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 5,06 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,91 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 3,79 (с, 3H).

Приклад 34 синтезу. Синтез сполуки I-33

Синтез (4-(4-бром-3-хлорфенокси)феніл)пентафтор-λ⁶-сульфану

Після додавання 890,8 мг 4-фторфенілсіркопентафториду та 7,2 мл DMF і розчинення в 30 мл центрифужній пробірці до суміші додавали 914,8 мг 4-бром-3-хлорфенолу та 1,5680 г карбонату цезію, нагрівали й перемішували в масляній бані при 120 °С. Через 4 години від початку реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію для зупинки реакції та тричі екстрагували бензолом. Екстракт один раз промивали водою й двічі промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію отримали 1,5400 г коричневого рідкого неочищеного продукту: арилброміду. При очищенні із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан) отримали 1,3452 г (4-(4-бром-3-

хлорфенокси)феніл)пентафтор-λ⁶-сульфану, який являє собою зазначену в заголовку сполуку, у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 81,9 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,74 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 7,62 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 6,85 (дд, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H).

5 Синтез 2-(2-хлор-4-(4-пентафтор-λ⁶-сульфаніл)фенокси)феніл)-2-метилоксоацетату

Додавали 409,9 мг (4-(4-бром-3-хлорфенокси)феніл)пентафтор-λ⁶-сульфану, отриманого в попередньому пункті, та 1,5 мл тетрагідрофурану й розчиняли в 25 мл грушоподібній колбі, а потім охолоджували водою, і до суміші додавали 1,18 мл (1,27 М) комплексу хлориду ізопропілмагнію хлориду літію й перемішували. Через 30 хвилин до суміші додавали 0,15 мл метилхлоргліоксилату й безперервно перемішували. Через 1 годину до суміші додавали 2 н. соляну кислоту для зупинки реакції та тричі екстрагували хлороформом. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 524,6 г помаранчевого рідкого неочищеного продукту. При очищенні із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 9/1) отримали 59,2 мг 2-(2-хлор-4-(4-пентафтор-λ⁶-сульфаніл)фенокси)феніл)-2-метилоксоацетату, який являє собою зазначену в заголовку сполуку, у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 14,2 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,85 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 7,14 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 7,07 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H).

Синтез 2-(2-хлор-4-(4-(пентафтор-λ⁶-сульфаніл)фенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)метилпропіонату (сполуки I-33)

Після додавання 59,2 мг 2-(2-хлор-4-(4-пентафтор-λ⁶-сульфаніл)фенокси)феніл)-2-метилоксоацетату, отриманого в попередньому пункті, та 0,2 мл DMAc і розчинення в 50 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 16,9 мг триазолнатрію та 29,5 мг TMSOB, нагрівали й перемішували в масляній бані при 50 °C. Через 3 години до суміші додавали водний розчин хлориду амонію та тричі екстрагували толуолом. Екстракт один раз промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 59,1 мг жовтого рідкого неочищеного продукту. При очищенні із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, хлороформ/етилацетат = 1/1) отримали 25,1 мг 2-(2-хлор-4-(4-(пентафтор-λ⁶-сульфаніл)фенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)метилпропіонату, який являє собою зазначену в заголовку сполуку, у вигляді безбарвної рідкої сполуки. Вихід склав 35,3 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,00 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,76 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 6,90 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,96 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 3,81 (с, 3H).

35 Приклад 35 синтезу. Синтез сполуки I-31

Синтез 1-(2-хлор-4-(2,4-дихлорфенокси)феніл)етан-1-ону

Розчиняли 1,31 г 2-хлор-4-фторацетофенону в 14 мл NMP, і до цього розчину додавали 1,02 г 2,4-дифторфенолу й 1,27 г карбонату калію та перемішували при 100 °C протягом 5,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищали залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 9/1), таким чином отримуючи 1,65 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 77,3 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,64 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,16 (тд, J = 8,9, 5,5 Гц, 1H), 7,02-6,90 (м, 3H), 7,01 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H).

45 Синтез 2-(2-хлор-4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-2-метилоксоацетату

Додавали 1,652 г 1-(2-хлор-4-(2,4-дифторфенокси)феніл)етан-1-ону, синтезованого в попередньому пункті, і 20 мл ДМСО й розчиняли в 100 мл грушоподібній колбі. До цієї суміші додавали 5,70 мг йоду й перемішували у водяній бані при 100 °C протягом 0,5 години. Після завершення реакції суміш охолоджували до 60 °C, додавали 5,76 г карбонату калію й перемішували при 100 °C протягом 0,5 години. Суміш охолоджували до 35 °C, додавали 1,2 мл йодметану й перемішували при 35 °C протягом 2,5 години. Після завершення реакції надлишок йоду гасили насиченим водним розчином сульфату натрію, додавали толуол і осажденний розчин фільтрували цілітом. Відфільтровану тверду речовину декантували толуолом і додавали до попереднього розчину. Органічний шар розчину відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. Органічні шари об'єднували та промивали водою й насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушували безводним сульфатом натрію, і відганяли розчинник. Залишок очищали із застосуванням колонкової хроматографії (30 г силікагелю, гексан/етилацетат = 5/1), таким чином отримуючи 1,20 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини. Вихід склав 62,7 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,81 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 8,9, 5,4 Гц, 1H), 7,04-6,90 (м, 4H), 3,95 (с, 3H).

Синтез 2-(2-хлор-4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)метилпропаноату (сполуки I-31)

Розчиняли 1,20 г 2-(2-хлор-4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-2-метилоксоацетату, отриманого в попередньому пункті, в 5,5 мл DMAc, і до цього розчину додавали 0,757 г TMSOB і 0,434 г триазолнатрію й перемішували за кімнатної температури протягом 0,5 години. Суміш поміщали до бані з температурою 50 °C і перемішували протягом 4 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію розчинник відганяли, і очищали залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 1/3), таким чином отримуючи 0,402 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 24,0 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,99 (1H, с), 7,88 (1H, с), 7,39 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,11 (тд, J = 8,9, 5,5 Гц, 1H), 7,00-6,90 (м, 3H), 6,76 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,90 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,83 (с, 1H), 3,79 (с, 3H).

Приклад 36 синтезу. Синтез сполуки I-236

Синтез 1-(2-бром-4-(4-бромфенокси)феніл)етан-1-ону

Розчиняли 1,26 г 2-бром-4-фторацетофенону в 10 мл DMF, і до цього розчину додавали 1,11 г 4-бромфенолу та 2,46 г карбонату цезію й перемішували при 100 °C протягом 1 години. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищали залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 9/1), таким чином отримуючи 1,93 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 89,2 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,57-7,49 (м, 3H), 7,20 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,10-6,93 (м, 3H), 2,64 (с, 3H).

Синтез 2-(2-бром-4-(4-бромфенокси)феніл)-2-метилоксоацетату

Додавали 1,91 г 1-(2-бром-4-(4-бромфенокси)феніл)етан-1-ону, синтезованого в попередньому пункті, і 20 мл ДМСО й розчиняли в 100 мл грушоподібній колбі. До цієї суміші додавали 4,20 мг йоду й перемішували у водяній бані при 100 °C протягом 0,5 години. Після завершення реакції суміш охолоджували до 60 °C, додавали 5,00 г карбонату калію й перемішували при 100 °C протягом 0,5 години. Суміш охолоджували до 35 °C, додавали 1,05 мл йодметану й перемішували при 35 °C протягом 3,5 години. Після завершення реакції надлишок йоду гасили насиченим водним розчином сульфату натрію, додавали толуол і осаджений розчин фільтрували за допомогою целіту. Відфільтровану тверду речовину декантували толуолом і додавали до попереднього розчину. Органічний шар розчину відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. Органічні шари об'єднували та промивали водою й насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушували безводним сульфатом натрію, і відганяли розчинник. Залишок очищали із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 7/1), таким чином отримуючи 1,38 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої рідини. Вихід склав 64,7 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,73 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,18 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,01-6,96 (м, 3H), 3,95 (с, 3H).

Синтез 2-(2-бром-4-(бромфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)метилпропаноату (сполуки I-236)

Розчиняли 1,38 г 2-(2-бром-4-(4-бромфенокси)феніл)-2-метилоксоацетату, отриманого в попередньому пункті, у 5 мл DMF, і додавали до суміші 0,696 г TMSOB та 0,397 г триазолнатрію й перемішували протягом 30 годин із нагріванням до кімнатної температури. Суміш перемішували в бані з температурою 50 °C протягом 3 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію розчинник відганяли, і очищали залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 1/3), таким чином отримуючи 0,335 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід склав 20,2 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,97 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,48 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,85 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,98 (с, 1H), 3,80 (с, 3H).

Приклад 37 синтезу. Синтез сполуки I-130

Синтез 1-(4-(4-бромфенокси)-2-(трифторметил)феніл)етан-1-ону

Розчиняли 1,61 г 2-трифторметил-4-фторацетофенону в 10 мл DMF, і до цієї суміші додавали 1,48 г 4-бромфенолу та 3,27 г карбонату калію й перемішували при 100 °С протягом 1 години. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і шляхом вакуумного висушування отримали 2,50 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 89,3 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,55-7,49 (м, 3H), 7,31 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H).

Синтез 2-(4-(4-бромфенокси)-2-(трифторметил)феніл)-2-метилоксоацетату

Додавали 2,48 г 1-(4-(4-бромфенокси)-2-(трифторметил)феніл)етану-1-ону та 15 мл ДМСО й розчиняли в 100 мл грушоподібній колбі. До цієї суміші додавали 5,61 мг йоду й перемішували у водній бані при 100 °С протягом 0,5 години. Після завершення реакції суміш охолоджували до 60 °С, додавали 6,70 г карбонату калію й перемішували при 100 °С протягом 0,5 години. Суміш охолоджували до 35 °С, додавали 1,05 мл йодметану й перемішували при 35 °С протягом 3,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин сульфату натрію та толуол, і фільтрували осаджений розчин за допомогою целіту. Органічний шар розчину відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. Органічні шари об'єднували та промивали водою й насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушували безводним сульфатом натрію, і відганяли розчинник. Залишок очищали із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 7/1), таким чином отримуючи 1,38 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої рідини. Вихід склав 49,5 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,66 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,34 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,14 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H).

Синтез 2-(4-(4-бромфенокси)-2-(трифторметил)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)метилпропаноату (сполуки I-130)

Розчиняли 1,38 г 2-(4-(4-бромфенокси)-2-(трифторметил)феніл)-2-метилоксоацетату, отриманого в попередньому пункті, у 5 мл DMF, і додавали до суміші 0,707 г TMSOB та 0,406 г триазолнатрію й перемішували протягом 30 годин із нагріванням до кімнатної температури. Суміш перемішували в бані з температурою 50 °С протягом 5 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію розчинник відганяли, і очищали залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 1/3), таким чином отримуючи 0,147 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 4,3 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,11 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 8,9, 2,8 Гц), 6,93 (д, J = 8,8 Гц), 5,08 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,72 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 3,80 (с, 3H).

Приклад 38 синтезу. Синтез сполуки I-234

Синтез 1-(2-бром-4-(4-(трифторметил)фенокси)феніл)етан-1-ону

Розчиняли 1,24 г 2-бром-4-фторацетофенону в 10 мл NMP, і до суміші додавали 1,10 г 4-трифторфенолу та 2,46 г карбонату калію й перемішували при 100 °С протягом 0,5 годин, при 120 °С протягом 1 години та при 140 °С протягом 1,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 9/1), таким чином отримуючи 1,04 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 50,9 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,65 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,58 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,01 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H).

Синтез 2-(2-бром-4-(4-(трифторметил)фенокси)феніл)-2-метилоксоацетату

Зважували 1,02 г 1-(2-бром-4-(4-(трифторметил)фенокси)феніл)етан-1-ону, отриманого в попередньому пункті, додавали 11,5 мл ДМСО й розчиняли в 100 мл грушоподібній колбі. До цієї суміші додавали 2,33 г йоду й перемішували при 100 °С протягом 0,5 години в масляній бані. Після завершення реакції суміш охолоджували до 60 °С, додавали 2,76 г карбонату калію й перемішували при 100 °С протягом 0,5 години. Суміш охолоджували до 35 °С, додавали 0,60 мл йодметану й перемішували при 35 °С протягом 3 годин. Після завершення реакції надлишок йоду гасили насиченим водним розчином сульфату натрію, додавали толуол і осаджений розчин фільтрували за

допомогою целіту. Відфільтровану тверду речовину декантували толуолом і додавали до попереднього розчину. Органічний шар розчину відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. Органічні шари об'єднували та промивали водою й насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушували безводним сульфатом натрію, і відганяли розчинник. Залишок очищали із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 7/1), таким чином отримуючи 0,677 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої рідини. Вихід склав 58,9 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,76 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,25 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,05 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H).

Синтез 2-(2-бром-4-(4-трифторметил)фенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)метилпропіонату (сполуки I-234)

Розчиняли 0,663 г 2-(2-бром-4-(4-трифторметил)фенокси)феніл)-2-метилоксоацетату, отриманого в попередньому пункті, у 4,5 мл DMF, і додавали до суміші 0,344 г TMSOB та 0,195 г триазолнатрію й перемішували протягом 30 годин із нагріванням до кімнатної температури. Суміш перемішували в бані з температурою 50 °C протягом 4 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію розчинник відганяли, і очищали залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 1/3), таким чином отримуючи 0,142 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 17,8 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,98 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,63 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 6,91 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 5,00 (с, 1H), 3,81 (с, 3H).

Приклад 39 синтезу. Синтез сполуки I-128

Синтез 1-(2-(трифторметил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)феніл)етан-1-ону

Розчиняли 1,20 г 2-трифторметил-4-фторацетофенону в 10 мл NMP, і до цієї суміші додавали 1,16 г 4-трибромфенолу та 2,48 г карбонату калію й перемішували при 120 °C протягом 1,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 7/1), таким чином отримуючи 1,31 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 64,5 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,66 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,53 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H).

Синтез 2-(2-(трифторметил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)феніл)-2-метилоксоацетату

Зважували 1,30 г 1-(2-трифторметил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)феніл)етан-1-ону, отриманого в попередньому пункті, і додавали 15 мл ДМСО й розчиняли в 100 мл грушоподібній колбі. До цієї суміші додавали 3,03 г йоду й перемішували при 100 °C протягом 0,5 години в масляній бані. Після завершення реакції суміш охолоджували до 60 °C, додавали 3,61 г карбонату калію й перемішували при 100 °C протягом 0,5 години. Суміш охолоджували до 35 °C, додавали 0,75 мл йодметану й перемішували при 35 °C протягом 2 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин сульфату натрію та толуол, і фільтрували осаджений розчин за допомогою целіту. Органічний шар розчину відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. Органічні шари об'єднували та промивали водою й насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушували безводним сульфатом натрію, і відганяли розчинник. Залишок очищали із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 7/1), таким чином отримуючи 0,755 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої рідини. Вихід склав 51,6 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,70 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,69 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 3H), 3,95 (с, 3H).

Синтез 2-гідрокси-2-(2-(трифторметил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)феніл)метилпропіонату

Після розчинення 0,386 г 2-(2-(трифторметил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)феніл)-2-метилоксоацетату, отриманого в попередньому пункті, у 4 мл дихлоретану й охолодження до -15 °C до суміші додавали краплями 1,4 мл (1,4 М) розчину триметилалюмінію в гексані протягом 10 хвилин. Після перемішування суміші за одної й тієї самої температури протягом 30 хвилин до суміші додавали водний розчин соляної кислоти й екстрагували хлороформом. Після промивання органічного шару соляною кислотою, водою та насиченим сольовим розчином органічний шар висушували безводним сульфатом натрію, і розчинник відганяли. Шляхом

вакуумного висушування отримали 0,392 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини.

Синтез 2-(2-(трифторметил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)феніл)метилакрилату

Розчиняли 0,392 г

2-гідрокси-2-(2-(трифторметил)-4-(4-

(трифторметил)фенокси)феніл)метилпропіонату, отриманого в попередньому пункті, у 5 мл толуолу, і до суміші додавали 94,8 мг моногідрату п-толуолсульфонової кислоти й нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. До суміші протягом 1 години додавали 91,8 мг моногідрату п-толуолсульфонової кислоти, протягом 30 хвилин 0,5 г молекулярних сит 4А та протягом 1 години 109 мг моногідрату п-толуолсульфонової кислоти й нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Після завершення реакції видаляли тверду речовину шляхом фільтрування та промивали суміш водним розчином гідрокарбонату натрію, водою й насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію розчинник відганяли, і очищали залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 10/1), таким чином отримуючи 0,258 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини. Вихід склав 68,8 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,64 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,35 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,62 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 3,77 (с, 1H).

Синтез

2-(2-(трифторметил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)феніл)оксиран-2-

метилкарбоксилату

Після розчинення 0,250 г метил

2-(2-(трифторметил)-4-(4-

(трифторметил)фенокси)феніл)метилакрилату, синтезованого в попередньому пункті, в 1,6 мл ацетонітрилу та 1,6 мл метанолу й охолодження в крижаній бані до суміші додавали 184 мг адукту перекису водню-сечовини та 89,2 мг карбонату калію й перемішували за кімнатної температури протягом 6,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали 2 н. соляну кислоту й екстрагували етилацетатом. Після промивання органічного шару водою та насиченим сольовим розчином відганяли розчинник. Залишок очищали із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 7/1), таким чином отримуючи 0,239 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини. Вихід склав 91,7 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,64 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,63 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,66 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 3,06 (д, J = 6,2 Гц, 1H).

Синтез

2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2-(трифторметил)-4-(4-

трифторметил)фенокси)феніл)метилпропіонату (сполуки I-128)

Розчиняли 0,230 г 2-(2-(трифторметил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)феніл)оксиран-2-метилкарбоксилату, отриманого в попередньому пункті, у 2 мл DMF, і до суміші додавали 51,7 мг триазолу та 39,4 мг триазолнатрію й перемішували при 50 °C протягом 3 годин та при 60 °C протягом 3 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, а потім висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищали залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 1/3), таким чином отримуючи 0,187 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 69,5 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,12 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,70-7,64 (м, 3H), 7,45 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 5,09 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,73 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H).

Приклад 40 синтезу. Синтез сполуки I-40

Синтез 1-(4-(4-бром-3-фторфенокси)-2-хлорфеніл)етан-1-ону

Розчиняли 1,30 г 2-хлор-4-фторацетофенону в 10 мл DMF, і до цієї суміші додавали 1,60 г 4-бром-3-фторфенолу та 3,17 г карбонату калію й перемішували при 80 °C протягом 3 годин. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 9/1), таким чином отримуючи 2,03 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 78,3 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,65 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 8,8, 8,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,84 (дд, J = 9,2, 2,7 Гц, 1H), 6,77 (ддд, J = 8,8, 2,7, 0,9 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H).

Синтез 2-(4-(4-бром-3-фторфенокси)-2-хлорфеніл)-2-метилоксаоцетату

Додавали 2,01 г 1-4-(4-бром-3-фторфенокси)-2-хлорфеніл)етан-1-ону, отриманого в попередньому пункті, та розчиняли в 11,5 мл ДМСО. До цієї суміші додавали 4,74 г йоду й перемішували при 100 °С протягом 0,5 години в масляній бані. Після завершення реакції суміш охолоджували до 60 °С, додавали 56,8 г карбонату калію й перемішували при 100 °С протягом 0,5 години. Суміш охолоджували до 35 °С, додавали 1,2 мл йодметану й перемішували при 35 °С протягом 2,5 години. Після завершення реакції надлишок йоду гасили насиченим водним розчином сульфату натрію, додавали толуол і осажденний розчин фільтрували за допомогою целіту. Відфільтровану тверду речовину декантували толуолом і додавали до попереднього розчину. Органічний шар розчину відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. Органічні шари об'єднували та промивали водою й насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушували безводним сульфатом натрію, і відганяли розчинник. Залишок очищали із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 7/1), таким чином отримуючи 1,36 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої рідини. Вихід склав 59,8 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,83 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 8,7, 7,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,99 (дд, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,90 (дд, J = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 6,80 (ддд, J = 8,7, 2,7, 1,2 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H).

Синтез 2-(4-(4-бром-3-фторфенокси)-2-(хлорфеніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)метилпропіонату (сполуки I-40)

Розчиняли 1,11 г 2-(4-(4-бром-3-фторфенокси)-2-хлорфеніл)-2-метилоксоацетату, отриманого в попередньому пункті, у 6 мл DMAc, і до суміші додавали 0,603 г TMSOB та 0,345 г триазолнатрію й перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Суміш перемішували в бані з температурою 50 °С протягом 2 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію розчинник відганяли, і очищали залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 1/3), таким чином отримуючи 0,365 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Вихід склав 27,2 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,01 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,52 (дд, J = 8,7, 7,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,86 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,81 (дд, J = 9,3, 2,7 Гц, 1H), 6,72 (ддд, J = 8,7, 2,7, 1,1 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,94 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,88 (с, 3H), 3,80 (с, 3H).

Приклад 41 синтезу. Синтез сполуки I-133

Синтез 1-(4-(3,4-дифторфенокси)-2-(трифторметил)феніл)етан-1-ону

Розчиняли 1,85 г 2-трифторметил-4-фторацетофенону в 15 мл DMAc, і до цієї суміші додавали 1,40 г 3,4-дифторфенолу та 3,81 г карбонату калію й перемішували при 90 °С протягом 1 години. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і отримали 2,75 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 96,6 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,51 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,25-7,15 (м, 1H), 7,13 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,92 (ддд, J = 10,7, 6,6, 2,9 Гц, 1H), 6,83-6,77 (м, 1H), 2,58 (с, 3H).

Синтез 2-(4-(3,4-дифторфенокси)-2-(трифторметил)феніл)-2-метилоксоацетату

Зважували 2,73 г 1-(4-(3,4-дифторфенокси)-2-(трифторметил)феніл)етан-1-ону, синтезованого в попередньому пункті, і додавали 35 мл ДМСО для розчинення. До цієї суміші додавали 6,91 г йоду й перемішували при 100 °С протягом 0,5 години в масляній бані. Після завершення реакції суміш охолоджували до 60 °С, додавали 8,35 г карбонату калію й перемішували при 100 °С протягом 0,5 години. Суміш охолоджували до 35 °С, додавали 1,7 мл йодметану й перемішували при 35 °С протягом 2 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин сульфату натрію та толуол, і фільтрували осажденний розчин за допомогою целіту. Органічний шар розчину відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. Органічні шари об'єднували та промивали водою й насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушували безводним сульфатом натрію, і відганяли розчинник. Залишок очищали із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 7/1), таким чином отримуючи 1,60 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої рідини. Вихід склав 51,3 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,67 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 1H), 7,15 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц), 6,96 (ддд, J = 10,5, 6,6, 2,9 Гц, 1H), 6,87-6,82 (м, 1H), 3,95 (с, 3H).

Синтез 2-(4-(3,4-дифторфенокси)-2-(трифторметил)феніл)метилакрилату

Після розчинення 1,59 г 2-(4-(3,4-дифторфенокси)-2-(трифторметил)феніл)-2-метилоксоацетату, отриманого в попередньому пункті, у 17,6 мл дихлоретану й охолодження до -15°C до суміші додавали краплями 6,3 мл (1,4 М) розчину триметилалюмінію в гексані протягом 6 хвилин. Після перемішування суміші за одної й тієї самої температури протягом 30 хвилин до суміші додавали водний розчин соляної кислоти й екстрагували хлороформом. Після промивання органічного шару соляною кислотою, водою та насиченим сольовим розчином органічний шар висушували безводним сульфатом натрію, і розчинник відганяли. Цей розчин розчиняли в 15 мл толуолу, додавали 426 мг 98 % сірчаної кислоти й нагрівали зі зворотним холодильником протягом 0,5 години. Після завершення реакції цей розчин додавали краплями до насиченого водного розчину бікарбонату натрію та промивали водою й насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 10/1), таким чином отримуючи 0,757 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 77,9 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,28 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,22-7,14 (м, 1H), 7,10 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,91 (ддд, J = 10,9, 6,6, 2,9 Гц, 1H), 6,83-6,77 (м, 1H), 6,60 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 5,77 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H).

Синтез 2-(4-(3,4-дифторфенокси)-2-(трифторметил)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)метилпропаноату (сполуки I-133)

Після розчинення 0,726 г 2-(4-(3,4-дифторфенокси)-2-(трифторметил)феніл)метилакрилату, синтезованого в попередньому пункті, у 4,6 мл ацетонітрилу та 4,6 мл метанолу й охолодження в крижаній бані до суміші додавали 532 мг адукту перекису водню-сечовини та 258 мг карбонату калію й перемішували за кімнатної температури протягом 7 годин. Після завершення реакції до суміші додавали 2 н. соляну кислоту й екстрагували етилацетатом. Після промивання органічного шару водою та насиченим сольовим розчином органічний шар висушували безводним сульфатом натрію, і розчинник відганяли. Цей розчин розчиняли в 5 мл DMF, додавали 130 мг триазолу та 170 мг триазолнатрію й перемішували при 60°C протягом 5 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, а потім висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищали залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 1/3), таким чином отримуючи 0,187 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 79,4 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,11 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,64 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 6,89 (ддд, J = 10,7, 6,6, 2,9 Гц, 1H), 5,08 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,72 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H).

Приклад 42 синтезу. Синтез сполуки IIIc-4

Синтез 1-(2-хлор-4-(хінолін-6-ілокси)феніл)етан-1-ону

Розчиняли 1,01 г 2-хлор-4-фторацетофенону в 10 мл NMP, і до цієї суміші додавали 1,02 г 6-хінолінолу та 2,46 г карбонату калію й перемішували при 80°C протягом 3,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водним розчином 2 н. гідроксиду натрію, водою та насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 2/3), таким чином отримуючи 1,19 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 68,1 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,91 (дд, J = 4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,09 (дд, J = 8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 8,4, 4,2 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,99 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 2,67 (с, 3H).

Синтез 2-(2-хлор-4-(хінолін-6-ілокси)феніл)-2-метилоксоацетату

Додавали 1,18 г 1-(2-хлор-4-(хінолін-6-ілокси)феніл)етан-1-ону, отриманого в попередньому пункті, і розчиняли в 15 мл ДМСО. До цієї суміші додавали 3,24 г йоду й перемішували при 100°C протягом 0,5 години в масляній бані. Після завершення реакції суміш охолоджували до 60°C , додавали 3,84 г карбонату калію й перемішували при 100°C протягом 0,5 години. Суміш охолоджували до 35°C , додавали 0,8 мл йодметану й перемішували при 35°C протягом 3 годин. Після завершення реакції надлишок йоду гасили насиченим водним розчином сульфату натрію, додавали толуол і осаджений розчин фільтрували за допомогою целіту. Відфільтровану тверду речовину декантували толуолом і додавали до попереднього розчину. Органічний шар розчину відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. Органічні шари об'єднували та промивали водою й насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушували безводним сульфатом натрію, і відганяли розчинник. Залишок очищали із застосуванням колонкової

хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 1/3), таким чином отримуючи 242 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-помаранчевої рідини. Вихід склав 17,8 %.

Синтез 2-(2-хлор-4-(хінолін-6-ілокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)метилпропіонату (сполуки IIIc-4)

Розчиняли 239 мг 2-(2-хлор-4-(хінолін-6-ілокси)феніл)-2-метилоксоацетату, отриманого в попередньому процесі, у 2,1 мл DMAc, і до суміші додавали 148 мг TMSOB та 83,1 мг триазолнатрію й перемішували за кімнатної температури протягом 30 годин. Суміш перемішували в бані з температурою 50 °C протягом 6 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію й подальшої відгонки розчинника, залишок очищали із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, хлороформ/метанол = 20/1), а потім повторно кристалізували з етилацетату, таким чином отримуючи 37,4 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 12,6 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,89 (дд, J = 4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,46 (дд, J = 9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 8,3, 4,2 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,91 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,04 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,97 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H).

Приклад 43 синтезу. Синтез сполуки IIIId-1

Синтез 1-(2-хлор-4-(нафталін-1-ілокси)феніл)етан-1-ону

Розчиняли 1,20 г 2-трифторметил-4-фторацетофенону в 10 мл NMP, і до цієї суміші додавали 1,21 г 1-нафтолу та 2,96 г карбонату цезію й перемішували при 100 °C протягом 4 годин. Після завершення реакції до суміші додавали толуол, і органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і отримали 1,37 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-помаранчевої твердої речовини. Вихід склав 58,7 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,57-7,44 (м, 3H), 7,14 (дд, J = 7,5, 0,8 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,89 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H).

Синтез 2-(2-хлор-4-(нафталін-1-ілокси)феніл)-2-метилоксоацетату

Зважували 1,36 г 1-(2-хлор-4-(нафталін-1-ілокси)феніл)етан-1-ону, синтезованого в попередньому пункті, і додавали 15 мл ДМСО для розчинення. До цієї суміші додавали 3,48 г йоду й перемішували при 100 °C протягом 0,5 години в масляній бані. Після завершення реакції суміш охолоджували до 60 °C, додавали 4,09 г карбонату калію й перемішували при 100 °C протягом 0,5 години. Суміш охолоджували до 35 °C, додавали 0,95 мл йодметану й перемішували при 35 °C протягом 3 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин сульфату натрію та толуол, і фільтрували осаджений розчин за допомогою целіту. Органічний шар розчину відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. Органічні шари об'єднували та промивали водою й насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушували безводним сульфатом натрію, і відганяли розчинник. Залишок очищали із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 7/1), таким чином отримуючи 1,07 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Вихід склав 69,0 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,92 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,80 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,58-7,47 (м, 3H), 7,18 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H).

Синтез 2-(2-хлор-4-(нафталін-1-ілокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)метилпропіонату (сполуки IIIId-1)

Розчиняли 2-(2-хлор-4-(нафталін-1-ілокси)феніл)-2-метилоксоацетат, отриманий у попередньому пункті, у 6 мл DMAc, і до суміші додавали 0,641 г TMSOB та 0,368 мг триазолнатрію й перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Суміш перемішували в бані з температурою 50 °C протягом 3 годин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар тричі промивали водою, і потім промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію розчинник відганяли, і очищали залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 1/3), таким чином отримуючи 0,368 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 27,9 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,02 (уш.д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,99 (уш.д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,70 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,57-7,47 (м, 2H), 7,44 (дд, J = 8,1, 7,7 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,86 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,92 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,86 (с, 1H), 3,79 (с, 3H).

5 Приклад 44 синтезу. Синтез сполуки IIIf-2

Синтез 1-(6-(4-хлорфенокси)піридин-3-іл)етан-1-ону

Розчиняли 0,998 г комерційно доступного 2-хлор-5-ацетилпіридину в 13 мл DMF, і до суміші додавали 0,908 г 4-хлорфенолу та 2,51 г карбонату калію й перемішували в масляній бані при 80 °С протягом 1,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали етилацетат, і органічний шар промивали водним розчином гідроксиду натрію, водою та насиченим сольовим розчином і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищали залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, хлороформ/етилацетат = 50/1), таким чином отримуючи 1,33 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини. Вихід склав 83,9 %.

15 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,74 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,10 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,00 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 2,57 (с, 3H).

Синтез 2-(6-(4-хлорфенокси)піридин-3-іл)-2-метилоксоацетату

Зважували 1,00 г 1-(6-(4-хлорфенокси)піридин-3-іл)етан-1-ону, синтезованого в попередньому пункті, і додавали 6 мл ДМСО для розчинення. До цієї суміші додавали 3,26 г йоду й перемішували при 100 °С протягом 0,5 години в масляній бані. Після завершення реакції суміш охолоджували до 60 °С, додавали 3,93 г карбонату калію й перемішували при 100 °С протягом 0,5 години. Суміш охолоджували до 35 °С, додавали 0,303 мл йодметану й перемішували при 35 °С протягом 2,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин сульфату натрію та толуол, і фільтрували осаджений розчин за допомогою целіту. Органічний шар розчину відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. Органічні шари об'єднували та промивали водою й насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушували безводним сульфатом натрію, і відганяли розчинник. Залишок очищали із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 5/1), таким чином отримуючи 0,156 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Вихід склав 51,3 %.

30 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,88 (дд, J = 2,4, 0,7 Гц, 1H), 8,38 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,11 (д, J = 8,9 Гц), 7,04 (дд, J = 8,7, 0,7 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H).

Синтез 2-(6-(4-хлорфенокси)піридин-3-іл)метилакрилату

Зважували 24,7 мг гідриду натрію в 20 мл грушоподібній колбі, декантували гексаном і суспендували в 1 мл ДМСО. Після додавання до суміші 0,270 мг йодиду метилтрифенілфосфіну й перемішування за кімнатної температури протягом 30 хвилин розчиняли 0,148 г синтезованого у попередньому пункті метил 2-(6-(4-хлорфенокси)піридин-3-іл)-2-оксоацетату в 1,5 мл ДМСО, додавали краплями протягом 2 хвилин і перемішували цю суміш за кімнатної температури протягом 3 годин. Після завершення реакції до суміші додавали 1 моль/л соляну кислоту й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищали залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 5/1), таким чином отримуючи 55,1 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини. Вихід склав 37,6 %.

45 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,20 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,09 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,92 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,43 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 5,92 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H).

Синтез 2-(6-(4-хлорфенокси)піридин-3-іл)оксиран-2-метилкарбоксилату

Розчиняли 55,1 мг 2-(6-(4-хлорфенокси)піридин-3-іл)метилакрилату, синтезованого у попередньому пункті, у 0,5 мл ацетонітрилу та 0,5 мл метанолу, і до суміші додавали 56,7 мг адукту перекису водню-сечовини (UHP) і 25,9 мг карбонату калію, охолоджуючи суміш в крижаній бані та перемішуючи за кімнатної температури протягом 3 годин. Після завершення реакції до суміші додавали водний розчин хлориду амонію, а потім екстрагували етилацетатом. Після промивання органічного шару водою та насиченим сольовим розчином органічний шар висушували безводним сульфатом натрію, і розчинник відганяли. Розчинник відганяли, і очищали залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 3/1), таким чином отримуючи 28,7 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини. Вихід склав 49,4 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,31 (д, J = 2,5, 0,7 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,09 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,93 (дд, J = 8,6, 0,7 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,46 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 2,97 (д, J = 6,3 Гц, 1H).

Синтез 2-(6-(4-хлорфенокси)піридин-3-іл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)метилпропіонату (сполуки IIIf-2)

Розчиняли 28,7 мг 2-(6-(4-хлорфенокси)піридин-3-іл)оксиран-2-карбоксилату, синтезованого в попередньому пункті, у 0,5 мл DMF, і до цього розчину додавали 7,4 мг триазолу та 9,6 мг триазолнатрію й перемішували при 50 °С протягом 40 хвилин. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою й насиченим сольовим розчином, а потім висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли, і очищали залишок із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 1/5), таким чином отримуючи 23,7 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 67,4 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,47 (д, J = 2,5, 0,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,01 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,37 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,08 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,96 (дд, J = 8,7, 0,6 Гц, 1H), 4,99 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,40 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H).

Приклад 45 синтезу. Синтез сполуки I-63

Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-метокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропіонату (I-63)

Після розчинення 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропіонату, синтезованого в прикладі 11 синтезу, в 1 мл DMF, до суміші додавали карбонат цезію та йодметан і перемішували. Через 3 години до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували хлороформом. Екстракт промивали водою й насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням коричневого рідкого неочищеного продукту: азолу. При очищенні із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат = 9/1→0/1) отримали зазначену в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,71 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,33 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 7,10 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,99-6,94 (м, 3H), 6,71 (дд, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 4,99 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,53 (с, 3H).

Приклад 46 синтезу. Синтез сполуки I-440

Синтез N-бензил-2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропанаміду (I-440)

Після розчинення 91 мг сполуки (I-1), синтезованої в прикладі 5 синтезу, в 1 мл DMF, до суміші додавали 30 мг бензиламіну, 77 мг 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфолін хлоридгідрату (DMT-ММ) і залишали за кімнатної температури протягом 12 годин, потім перемішували протягом 12 годин і знову залишали на 12 годин. Після відгонки розчинника до суміші додавали воду й екстрагували хлороформом, висушували безводним сульфатом натрію, неочищений продукт, отриманий шляхом відгонки розчинника, очищали із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, хлороформ : метанол = 39 : 1) з отриманням 12,2 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід склав 12 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,24 (с, 1H), 7,95 (т, J = 6 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,48 (д, J = 2,2 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,28 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 7,22 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 7,21 (т, J = 9,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,86 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 5 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,91 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,28 (дд, J = 14,9, 6,3 Гц, 1H), 4,20 (дд, J = 15, 5,9 Гц, 1H).

Приклад 47 синтезу. Синтез сполуки I-64

Синтез метил 2-ацетокси-2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (I-1)

Додавали 83,0 мг сполуки (I-1), синтезованої в прикладі 5 синтезу, та 0,2 мл піридину й розчиняли в 10 мл грушоподібній колбі, додавали 28 мкл ацетилхлориду й перемішували. Через 6 години до суміші додавали 2,8 мг N,N-диметиламінопіридину й безперервно перемішували. Через 5 годин до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію для зупинки реакції та тричі екстрагували толуолом. Екстракт один раз промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 107 мг коричневого рідкого неочищеного продукту. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, хлороформ : етилацетат = 72 : 28→21 : 79) отримали 7,7 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 5,6 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,81 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,34 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,28 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,00-6,94 (м, 3H), 6,77 (дд, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 5,38 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 5,28 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

Приклад 48 синтезу. Синтез сполуки I-441

5 Синтез метил 2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)-2-((фенілкарбамоїл)окси)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (сполуки I-441)

Після додавання 82,2 мг сполуки (I-1), синтезованої в прикладі 5 синтезу, і 0,2 мл N,N-диметилформаміду та їх розчинення в 10 мл грушоподібній колбі до суміші додавали 26 мкл фенілізоціанату й перемішували за кімнатної температури. Через 7,5 години до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію для зупинки реакції та тричі екстрагували толуолом. Екстракт один раз промивали водою й один раз промивали насиченим сольовим розчином. Після висушування екстракту безводним сульфатом натрію відганяли розчинник з отриманням 114 мг білого неочищеного твердого продукту. Шляхом очищення із застосуванням колонкової хроматографії (хлороформ: етилацетат = 100:0→70:30) отримали 16,1 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Вихід склав 15 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,79 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,44-7,31 (м, 7H), 7,16-7,10 (м, 2H), 7,00-6,94 (м, 3H), 6,78 (уш., 1H), 5,50 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 5,42 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H).

Приклад 49 синтезу. Синтез сполуки I-442

20 Синтез метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)окси)-2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (сполуки I-442)

Розчиняли 81,6 мг сполуки (I-1), синтезованої в прикладі 5 синтезу, в 0,2 мл N,N-диметилформаміду, і до суміші додавали 11,0 мг гідриду натрію, 92 мкл ди-трет-бутилдикарбонату та 5,6 мг диметиламінопіридину й перемішували за кімнатної температури протягом 0,5 години. Після завершення реакції до суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію, екстрагували толуолом і промивали водою та насиченим сольовим розчином. Після висушування органічного шару безводним сульфатом натрію розчинник відганяли, і очищували залишок із застосуванням колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/етилацетат) з отриманням 105 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 100 %.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,77 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,35 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,98-6,94 (м, 1H), 6,96 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,77 (дд, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 5,39 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 5,34 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 1,54 (с, 9H).

Приклад 50 синтезу. Синтез сполуки I-54

35 Синтез метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)окси)-2-(2-хлор-4-(4-хлорфенокси)феніл)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (сполуки I-54)

Зважували 75,0 мг сполуки (I-1), синтезованої в прикладі 5 синтезу, у стійкій до тиску реакційній пробірці й додавали 4 мл 2 моль/л метиламіну, реакція в суміші відбувалася при 80 °C протягом 21 години й за кімнатної температури протягом 8 днів. Після завершення реакції розчинник і надлишок аміну відганяли при зниженому тиску, і очищали залишок із застосуванням колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/етанол = 15/1) з отриманням 9,0 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід склав 12 %.

45 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,10 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,49 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,00 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,82 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,56 (уш.к, J = 5,0 Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 5,12 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 5,04 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 2,78 (д, J = 5,0 Гц, 3H).

Приклад приготування

50 Гідрати та емульсії вводили до складу сполуки наступним чином, використовуючи будь-яке синтезоване азольне похідне, описане в цьому документі.

Приклад 1 приготування (змочуваний агент)

21,4 частини азольного похідного

2 частини лаурилсульфату натрію

55 5 частин натрієвої солі продукту конденсації формальдегіду й алкілнафталінусульфонової кислоти

0,2 частини стеарату цинку

3 частини білої сажі і

68,4 частини глини

60 подрібнювали та змішували для отримання змочуваного агента, який використовували розведеним водою.

Приклад 2 приготування (емульсія)

5,4 частини азольного похідного

3,7 частини суміші алкілового етеру поліоксіалкілену · солі металу алкілбензолсульфонової кислоти · алкілбензолу

5 11,2 частини алкілового етеру поліоксіалкілену й

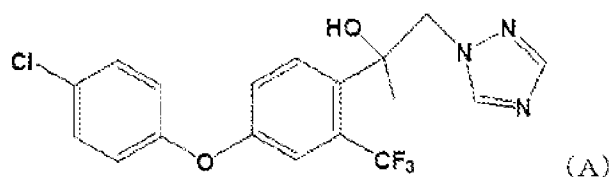
47,8 частини N,N-диметилоктанаміду · N,N-диметилдеканаміду

31,9 частини метилового естеру жирної кислоти сої

рівномірно перемішували й розчиняли для отримання емульсії.

Приклад 1 дослідження. Тест на антимікробну дію на патогенні мікроорганізми рослин

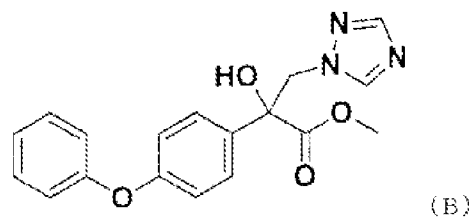
10 За допомогою тесту в чашці Петрі були досліджені протимікробні властивості сполук за цим винаходом щодо різних патогенних мікроорганізмів рослин. Як контрольну сполуку використовували контрольну сполуку А й контрольну сполуку В, синтезовані у вищенаведеному прикладі отримання. Контрольна сполука А являє собою сполуку, описану в патентній літературі 1 і представлену наступною хімічною формулою (А). Крім того,
15 контрольна сполука В являє собою сполуку, описану в патентній літературі 2 і представлену наступною хімічною формулою (В).



(A)

Хімічна формула 23

20



(B)

Хімічна формула 24

Після стерилізації в автоклаві сполуки за цим винаходом розчиняли в диметилсульфоксиді таким чином, щоб досягти заданої концентрації агента в середовищі PDA (середовище картопляного агару з декстрозою), розчин охолоджували до приблизно 60 °C і 1 % (об.) додавали до середовища PDA. Сполуки добре перемішували, щоб концентрація агента в середовищі PDA стала рівномірною, і середовище виливали в чашку Петрі для приготування посівного середовища, що містить сполуки за цим винаходом.

30 З іншого боку, біомасу різних патогенних мікроорганізмів рослин, заздалегідь вирощену на середовищі PDA, пробивали свердлом для пробки діаметром 4 мм та інокулювали до середовища, що містить вищезазначені агенти. Після культивування протягом заданого періоду часу та за температури відповідно до таблиці 2 вимірювали діаметр росту біомаси на обробленій агентом чашці. Порівняно з діаметром біомаси на необробленій плоскій чашці, що не містить агента, швидкість інгібування подовження міцелію (%) обчислювали за наступним рівнянням.

35 $R = 100 (dc - dt)/dc$

(У наведеному рівнянні R = швидкість інгібування подовження міцелію (%), dc = діаметр біомаси на необробленій чашці, dt = діаметр біомаси на обробленій агентом чашці)

40 Отримані результати оцінювали в 5 етапів за критеріями, наведеними в таблиці 9. Чим більшим є протимікробний індекс, тим кращими є протимікробні властивості.

Таблиця 9

Швидкість інгібування подовження міцелію	Протимікробний індекс
80 % або більше	5
Менше 80 % і 60 % або більше	4
Менше 60 % і 40 % або більше	3
Менше 40 % і 20 % або більше	2
Менше 20 %	1

Приклад дослідження А. *Fusarium graminearum*

Протимікробний тест проводили з *Fusarium graminearum* із використанням способу, описаного вище. У випробуваній речовині з 5 мг/л будь-яка зі сполук І-1, І-122, І-228, І-334, І-20, І-21, І-23, І-25, І-24, І-47, І-48, І-7, І-29, І-236, І-130, І-234, І-128, І-40, І-133 та ІІІd-1 мала протимікробний індекс 5. На відміну від цього, контрольна сполука В мала протимікробний індекс 3. Крім того, при 1,25 мг/л контрольна сполука А мала протимікробний індекс 4, тоді як сполуки І-1, І-25, І-122 та І-130 мали протимікробний індекс 5.

Приклад дослідження В. *Pyrenophora teres*

Протимікробний тест проводили з *Pyrenophora teres* із використанням способу, описаного вище. У випробуваній речовині з 5 мг/л контрольна сполука А мала протимікробний індекс 2, тоді як сполуки І-1, І-228, І-3, І-27, І-29, І-236 та І-130 мали протимікробний індекс 5. У той же час контрольна сполука В мала протимікробний індекс 2.

Приклад дослідження С. *Pyricularia oryzae*

Протимікробний тест проводили з *Pyricularia oryzae* з використанням способу, описаного вище. У випробуваній речовині з 5 мг/л будь-яка зі сполук І-1, І-122, І-228, І-334, І-20, І-21, І-23, І-25, І-26, І-52, І-27, І-28, І-47, І-48, І-7, І-29, І-31, І-236, І-130, ІІ-1 і ІІІс-1 мала протимікробний індекс 5. У той же час контрольна сполука В мала протимікробний індекс 2. Крім того, при 0,63 мг/л контрольна сполука А мала протимікробний індекс 3, тоді як сполуки І-1, І-122 та І-228 мали протимікробний індекс 5.

Приклад дослідження D. *Gaeumannomyces graminis*

Протимікробний тест проводили з *Gaeumannomyces graminis* із використанням способу, описаного вище. У випробуваній речовині з 5 мг/л будь-яка зі сполук І-1, І-122, І-228, І-334, І-2, І-5, І-18, І-19, І-20, І-21, І-23, І-24, І-25, І-26, І-52, І-27, І-28, І-47, І-48, І-7, І-29, І-35, І-33, І-31, І-236, І-130, ІІ-1, ІІІb-9 і ІІІс-1 мала протимікробний індекс 5. Крім того, при 0,08 мг/л контрольна сполука А мала протимікробний індекс 3, а контрольна сполука В мала протимікробний індекс 1, тоді як сполуки І-1, І-23, І-25, І-1222, І-128, І-27, І-29, І-236 та І-130 мали протимікробний індекс 5.

Приклад дослідження Е. *Ustilago nuda*

Протимікробний тест проводили з *Ustilago nuda* з використанням способу, описаного вище. У випробуваній речовині з 5 мг/л будь-яка зі сполук І-1, І-122, І-228, І-334, І-19, І-20, І-21, І-25, І-27, І-7, І-29, І-236 та І-130 мала протимікробний індекс 5. У той же час, контрольна сполука В мала протимікробний індекс 1. Крім того, при 1,25 мг/л контрольна сполука А мала протимікробний індекс 3, тоді як сполуки І-1, І-122, І-228, І-334, І-236 та І-130 мали протимікробний індекс 5.

Приклад дослідження F. *Rhizoctonia solani*

Протимікробний тест проводили з *Rhizoctonia solani* з використанням способу, описаного вище. У випробуваній речовині з 5 мг/л будь-яка зі сполук І-5, І-6, І-22, І-334, І-27, І-236 та І-130 мала протимікробний індекс 5. У той же час контрольна сполука В мала протимікробний індекс 2.

Приклад дослідження G. *Sclerotinia sclerotiorum*

Протимікробний тест проводили з *Sclerotinia sclerotiorum* із використанням способу, описаного вище. У випробуваній речовині з 5 мг/л будь-яка зі сполук І-1, І-122, І-228, І-334, І-18, І-20, І-21, І-23, І-25, І-26, І-27, І-47, І-48, І-7, І-29, І-33, І-31, І-236, І-130 і ІІІс-1 мала протимікробний індекс 5. У той же час контрольна сполука В мала протимікробний індекс 2.

Приклад дослідження H. *Microdochium nivale*

Протимікробний тест проводили з *Microdochium nivale* з використанням способу, описаного вище. У випробуваній речовині з 5 мг/л будь-яка зі сполук І-1, І-122, І-228, І-21, І-25, І-52, І-27, І-47, І-48, І-29, І-236 та І-130 мала протимікробний індекс 5. У той же час контрольна сполука В мала протимікробний індекс 1.

Приклад дослідження I. *Gibberella fujikuroi*

Протимікробний тест проводили з *Gibberella fujikuroi* з використанням способу, описаного вище.

У випробуваній речовині з 5 мг/л будь-яка зі сполук I-1, I-122, I-228, I-334, I-19, I-20, I-21, I-23, I-25, I-26, I-27, I-47, I-48, I-7, I-29, I-31, I-236, I-130 і IIIc-1 мала протимікробний індекс 5. У той же час контрольна сполука В мала протимікробний індекс 2.

5 Приклад дослідження *J. Zymoseptoria tritici*

Протимікробний тест проводили з *Zymoseptoria tritici* з використанням способу, описаного вище. У випробуваній речовині з 5 мг/л будь-яка зі сполук I-1, I-122, I-228, I-334, I-20, I-21, I-52, I-47, I-7, I-29, I-236, I-130 та IIIc-1 мала протимікробний індекс 5. У той же час контрольна сполука А мала протимікробний індекс 4, а контрольна сполука В мала протимікробний індекс 1.

10 Температура культивування та кількість днів росту культури для патогенних мікроорганізмів

Таблиця 10

Скорочення	Назва мікроорганізму	Температура культивування	Кількість днів росту культури (днів)
<i>F. g</i>	<i>Fusarium graminearum</i>	25	3
<i>P. t</i>	<i>Pyrenophora teres</i>	25	3
<i>P. o</i>	<i>Pyricularia oryzae</i>	25	7
<i>G. g</i>	<i>Gaeumannomyces graminis</i>	20	3
<i>U. n</i>	<i>Ustilago nuda</i>	25	7
<i>R. s</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>	25	1
<i>M. n</i>	<i>Microdochium nivale</i>	25	3
<i>G. f</i>	<i>Gibberella fujikuroi</i>	25	3
<i>Z. t</i>	<i>Zymoseptoria tritici</i>	25	14

15 Приклад 2 дослідження. Дослідження ефективності боротьби з *Russcinia recondite*

Сполуки за цим винаходом розчиняли в ацетоні таким чином, щоб забезпечити задану концентрацію агента, і 5 % (об.) додавали до води після іонного обміну, яка містила грамін S (кінцева концентрація граміну S 60 м. д.). Отриманим рідким препаратом обприскували пшеницю на другій фазі листа (сорт: агрокультура № 61), вирощувану в прямокутному пластмасовому горщику (6 см × 6 см), із витратою 1000 л/га (площа, оброблювана агентом). Крім того, була підготовлена необроблена ділянка, на якій пшеницю обприскували водою після іонного обміну (кінцева концентрація граміну S 60 м. д.), яка містила 5 % ацетону, який не містив сполуку. Після обприскування розпилюваний розчин на листі пшениці був висушений повітрям, і рідину зі спорами (доведену до 200 спор/поле зору, 60 м. д. граміну S) мікроорганізмів, що викликають ураження *Russcinia recondite*, інокулювали шляхом розпилення та підтримування протягом 48 годин за умов підвищеної вологості при 25 °С. Після цього в теплиці наглядали за листям пшениці. Через 14 днів після інокулювання визначали захворюваність *Russcinia recondita* й обчислювали значення ступеню контролю за допомогою наступного рівняння.

Значення ступеню контролю (%) = (1 - середня захворюваність на обробленій агентом ділянці/середня захворюваність на необробленій ділянці) × 100

Крім того, захворюваність визначали на підставі наступної таблиці 11.

Таблиця 11

Шкала Петерсона (Mr. Peterson) рівня ураження хворобою іржі

Захворюваність	Співвідношення за ураженою площею
0	Не заражена
0,5	Менше 1 %
1	1 % або більше й менше 5 %
2	5 % або більше й менше 10 %
3	10 % або більше й менше 30 %
4	30 % або більше й менше 50 %
5	50 % або більше

У наведених вище тестах, наприклад при концентрації 100 г/га, будь-яка зі сполук I-1, I-122, I-228, I-334, I-2, I-5, I-20, I-22, I-23, I-25, I-26, I-19, I-52, I-27, I-28, I-47, I-48, I-29, I-31, II-1 і IIIb-9 мала значення ступеню контролю 70 % або більше.

Крім того, при 3,13 г/га значення ступеню контролю для сполуки I-1 становило 73 %, а значення ступеню контролю для I-20 становило 80 %, тоді як для контрольної сполуки А воно становило 20 %.

Приклад 3 дослідження. Визначення ефективності боротьби з сірою цвілью огірка

Сполуку за цим винаходом довели до заданої концентрації (100 г/л) згідно з прикладом 2 дослідження для сім'ядольного огірка (сорт: огірок Sagami Hanjiro), вирощування якого здійснювали із застосуванням прямокутного пластмасового горщика (6 см × 6 см), і обприскували зі співвідношенням 1000 л/га. Після висушування повітрям обприсканого листя розміщали паперовий диск (діаметром 8 мм), просочений споровим розчином грибів сірої цвілі, та підтримували температуру 20 °C і високу вологість. Через 4 дні після інокулювання визначали захворюваність сірою цвілью огірка й обчислювали значення ступеню контролю з використанням наступного рівняння.

Значення ступеню контролю (%) = (1 - середня захворюваність на обприскуваній ділянці / середня захворюваність на необприскуваній ділянці) × 100

Крім того, захворюваність визначали на підставі наступної таблиці 12.

Таблиця 12

Захворюваність	Співвідношення за ураженою площею
0	Не заражена
0,5	Співвідношення за площею патологічної плями менше 5 %
1	Співвідношення за площею патологічної плями 5 % чи більше й менше 10 %
2	Співвідношення за площею патологічної плями 10 % чи більше й менше 25 %
3	Співвідношення за площею патологічної плями 25 % чи більше й менше 50 %
4	Співвідношення за площею патологічної плями 50 % чи більше й менше 80 %
5	Співвідношення за площею патологічної плями 80 % чи більше

У вищенаведених тестах, наприклад при концентрації 100 г/га, контрольна сполука В мала значення ступеню контролю 0 %, тоді як будь-яка зі сполук I-1, I-122, I-228, I-334, I-20 і I-25 мала значення ступеню контролю 90 % або більше.

Приклад 4 дослідження. Вплив на ріст пшениці при обробці насіння й визначення ефективності боротьби з *Russinia secondite*

Оцінювали вплив на ріст пшениці при обробці насіння й визначали ефективність боротьби з *Russinia secondite*. Після розчинення сполуки в ДМСО проводили змащування насіння пшениці (сорт: агрокультура № 61) у пластмасовій пробірці таким чином, щоб витрата становила 200 г а. і. (активного інгредієнта)/100 кг насіння, 20 г а. і./100 кг насіння чи 2 г а. і./100 кг насіння, висівали по 8 зерен пшениці в горщик із площею 80 см². У теплиці забезпечили нижній полив водою, висоту рослин пшениці визначали через 16 днів після висівання, ступінь зростання (%) пшениці визначали за допомогою наведеного нижче рівняння, ступінь зростання обчислювали за наступним рівнянням.

Ступінь зростання (%) = (висота рослини на обробленій агентом ділянці/висота рослини на необробленій ділянці) × 100

Результати ви значення ступеня зростання представлені в наведеній нижче таблиці 13.

Таблиця 13

Сполука	I-1	Контрольна сполука А
Витрата (г а. і./100 кг насіння)	20	20
Ступінь зростання (%)	100	90

5

Рідину зі спорами мікроорганізмів, що викликають ураження *Russinia recondita* (доведену до 200 спор/поле зору, 60 м. д. граміну S), інокулювали шляхом розпилення та підтримували протягом 48 годин за умов підвищеної вологості при 25 °С. Після цього дослідження продовжили в теплиці. Через 11 днів після інокулювання визначали захворюваність *Russinia recondita* й обчислювали значення ступеню контролю за допомогою наступного рівняння. Захворюваність визначали за тією же шкалою, що й у прикладі 2 дослідження.

10

Значення ступеню контролю (%) = (1 - середня захворюваність на обробленій агентом ділянці/середня захворюваність на необробленій ділянці) × 100

Отримані значення ступеню контролю представлені в наведеній нижче таблиці 14.

15

Таблиця 14

Сполука	I-1	Контрольна сполука А
Витрата (г а. і./100 кг насіння)	20	20
Значення ступеню контролю (%)	99	86

Як було описано вище, сполука I-1 продемонструвала більшу ефективність боротьби із захворюванням, ніж контрольна сполука А, при обробці насіння. Також було встановлено, що вплив на ріст пшениці був слабким, і була незначною фітотоксичність.

20

Приклад дослідження 5. Польовий тест із *Septoria tritici*

Дослідження ефективності боротьби з *Septoria tritici* проводили на дослідному полі у Великобританії, використовуючи емульсію (приготовану за прикладом 2 приготування), яка містила як активні інгредієнти сполуку (I-1) і контрольну сполуку А. Кількість агента, що містився в кожній емульсії, доводили до кількості, представленій в таблиці 15, обприскування виконували двічі на стадіях росту ВВСН 31-32 та 37-39 (200 л/га). Жорсткість подовженого листа та другого листа оцінювали через 50 днів після другого обприскування. Значення ступеню контролю обчислювали за середньою жорсткістю подовженого листа та другого листа.

25

Значення ступеню контролю (%) = (1 - середня жорсткість на обробленій агентом ділянці/середня жорсткість на необробленій ділянці) × 100

30

Результати показано нижче в таблиці 15.

Таблиця 15

Випробувальна сполука	Дозування	Значення ступеню контролю
Сполука (I-1)	150	93
Сполука (I-1)	90	92
Контрольна сполука А	150	88

Як описано вище, було виявлено, що емульсія, яка містить сполуку I-1 як активний інгредієнт, мала більш високе значення ступеню контролю над *Septoria tritici*, ніж емульсія, яка містить контрольну сполуку А як активний інгредієнт.

35

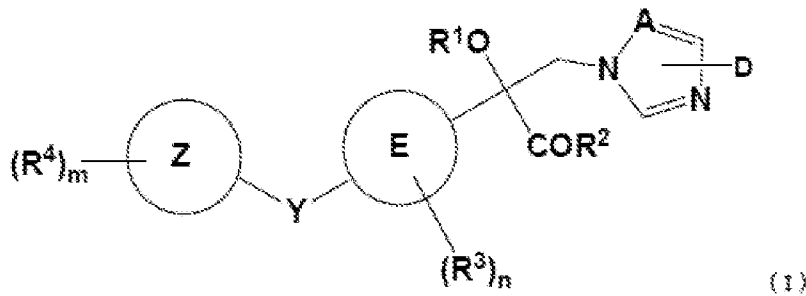
Промислове застосування

Азольне похідне за цим винаходом може бути відповідним чином використане як активний інгредієнт сільськогосподарського та садівницького герміциду, регулятора росту рослин і захисного засобу для промислових матеріалів.

40

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, представлена наступною загальною формулою (I), або її N-оксид чи агрохімічно прийнятна сіль:



де

у загальній формулі (I)

A являє собою N або CH;

D являє собою водень, галогенову групу чи SR^D ;

у якій R^D являє собою водень, ціаногрупу, C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_6 -галогеналкільну групу, C_2 - C_6 -алкенільну групу, C_2 - C_6 -галогеналкенільну групу, C_2 - C_6 -алкінільну групу чи C_2 - C_6 -галогеналкінільну групу;

R^1 являє собою водень, C_1 - C_6 -алкільну групу, C_2 - C_6 -алкенільну групу, C_2 - C_6 -алкінільну групу, C_3 - C_8 -циклоалкільну групу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_4 -алкільну групу, фенільну групу, феніл- C_1 - C_4 -алкільну групу, феніл- C_2 - C_4 -алкенільну групу, феніл- C_2 - C_4 -алкінільну групу чи $COXR^5$;

у якій R^5 являє собою водень, C_1 - C_6 -алкільну групу, C_2 - C_6 -алкенільну групу, C_2 - C_6 -алкінільну групу, C_3 - C_8 -циклоалкільну групу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_4 -алкільну групу, фенільну групу, феніл- C_1 - C_4 -алкільну групу, феніл- C_2 - C_4 -алкенільну групу чи феніл- C_2 - C_4 -алкінільну групу;

X являє собою одинарний зв'язок, -O- чи $-NR^6$;

R^6 являє собою водень, C_1 - C_6 -алкільну групу, C_2 - C_6 -алкенільну групу, C_2 - C_6 -алкінільну групу, C_3 - C_8 -циклоалкільну групу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_4 -алкільну групу, фенільну групу, феніл- C_1 - C_4 -алкільну групу, феніл- C_2 - C_4 -алкенільну групу чи феніл- C_2 - C_4 -алкінільну групу; та R^5 і R^6 можуть утворювати кільце;

R^2 являє собою $-OR^7$ чи $-NR^8R^9$;

у якій кожний із R^7 , R^8 і R^9 незалежно являє собою водень, C_1 - C_6 -алкільну групу, C_2 - C_6 -алкенільну групу, C_2 - C_6 -алкінільну групу, C_3 - C_8 -циклоалкільну групу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_4 -алкільну групу, фенільну групу, феніл- C_1 - C_4 -алкільну групу, феніл- C_2 - C_4 -алкенільну групу чи феніл- C_2 - C_4 -алкінільну групу; та R^8 і R^9 можуть утворювати кільце;

причому аліфатичні групи в R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 і R^9 можуть мати 1, 2, 3 або максимально можливу кількість однакових або різних груп R^a , і R^a незалежно вибирають із галогенової групи, ціаногрупи, нітрогрупи, C_1 - C_4 -алкоксильної групи й C_1 - C_4 -галогеналкоксильної групи;

R^4 являє собою галогенову групу, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, фенільну групу, фенілоксигрупу, C_1 - C_4 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксильну групу, C_1 - C_4 -галогеналкоксильну групу, C_1 - C_4 -алкіламіногрупу, C_1 - C_4 -діалкіламіногрупу, C_1 - C_4 -алкілациламіногрупу, $-SOR^{10}$ чи $-SF_5$;

причому частини циклоалкільної групи чи фенільної групи в R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 і R^9 або частина фенільної групи в R^4 можуть мати 1, 2, 3, 4, 5 чи максимально можливу кількість однакових або різних груп R^b , і R^b незалежно вибирають із галогенової групи, ціаногрупи, нітрогрупи, C_1 - C_4 -алкільної групи, C_1 - C_4 -алкоксильної групи, C_1 - C_4 -галогеналкільної групи й C_1 - C_4 -галогеналкоксильної групи;

R^3 являє собою галогенову групу, ціаногрупу, нітрогрупу, фенільну групу, фенілоксигрупу, C_1 - C_4 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксильну групу, C_1 - C_4 -галогеналкоксильну групу, $-SOR^{10}$ чи $-SF_5$;

у якій R^{10} являє собою C_1 - C_4 -алкільну групу чи C_1 - C_4 -галогеналкільну групу;

E являє собою фенільну групу або 6-членне гетероароматичне кільце, яке містить 1 або 2 атоми N;

n R^3 пов'язані з будь-якими ділянками заміщення;

якщо E являє собою фенільну групу, то n дорівнює 0, 1, 2, 3 чи 4, а якщо E являє собою 6-членне гетероароматичне кільце, яке містить 1 або 2 атоми N, то n дорівнює 0, 1 чи 2;

Y являє собою атом кисню, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-NH-$, $-N(-C_1-C_4\text{-алкіл})-$, $-N(-C_3-C_6\text{-циклоалкіл})-$ чи $-S(O)_p-$, який зв'язаний із будь-якими ділянками E;

у якій p дорівнює 0, 1 або 2;

Z являє собою ароматичну вуглеводневу групу, яка являє собою фенільну групу або нафтильну групу чи 5-членне або 6-членне гетероароматичне кільце чи 9-членне або 10-членне гетероароматичне кільце, утворене з 2 кілець, які містять від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з O, N і S; і

5 m R⁴ пов'язані з будь-якими ділянками заміщення;

якщо Z являє собою фенільну групу, то m дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5, а якщо Z являє собою нафтильну групу або гетероароматичне кільце, то m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

2. Сполука або її сіль за п. 1, у якій у загальній формулі (I)

10 R¹ являє собою водень, C₁-C₆-алкільну групу, C₂-C₆-алкенільну групу, C₂-C₆-алкінільну групу чи COXR⁵;

R² являє собою -OR⁷;

R⁵ являє собою водень, C₁-C₆-алкільну групу, C₂-C₆-алкенільну групу чи C₂-C₆-алкінільну групу;

R⁶ являє собою водень, C₁-C₆-алкільну групу, C₂-C₆-алкенільну групу чи C₂-C₆-алкінільну групу;

15 R³ являє собою галогенову групу, ціаногрупу, C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-алкоксильну групу, -SOR¹⁰ чи -SF₅; і

R⁴ являє собою галогенову групу, нітрогрупу, ціаногрупу, аміногрупу, C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-алкоксильну групу, C₁-C₄-галогеналкоксильну групу, C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-діалкіламіногрупу, C₁-C₄-алкілациламіногрупу, -SOR¹⁰ чи -SF₅.

3. Сполука або її сіль за п. 1 чи 2, у якій у загальній формулі (I)

20 R¹ являє собою водень, C₁-C₆-алкільну групу чи COXR⁵;

R⁵ являє собою водень чи C₁-C₆-алкільну групу;

R⁶ являє собою водень;

R³ являє собою галогенову групу, ціаногрупу, C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-алкоксильну групу, -SOR¹⁰ чи -SF₅; і

25 R⁴ являє собою галогенову групу, нітрогрупу, ціаногрупу, аміногрупу, C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-алкоксильну групу, C₁-C₄-галогеналкоксильну групу, C₁-C₄-алкіламіногрупу, C₁-C₄-діалкіламіногрупу, C₁-C₄-алкілациламіногрупу, -SOR¹⁰ чи -SF₅.

4. Сполука або її сіль за будь-яким із пп. 1-3, у якій у загальній формулі (I)

R¹ являє собою водень чи C₁-C₆-алкільну групу;

30 R⁷ являє собою C₁-C₆-алкільну групу;

R³ являє собою галогенову групу, ціаногрупу, C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-алкоксильну групу; і

R⁴ являє собою галогенову групу, ціаногрупу, C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-алкоксильну групу чи C₁-C₄-галогеналкоксильну групу.

35 5. Сполука або її сіль за будь-яким із пп. 1-4, у якій у загальній формулі (I) E являє собою фенільну групу.

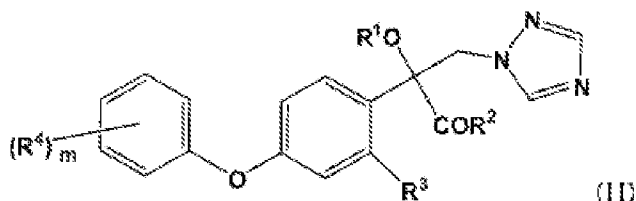
6. Сполука або її сіль за будь-яким із пп. 1-5, у якій у загальній формулі (I) Z являє собою фенільну групу, нафтильну групу або 5-членне чи 6-членне гетероароматичне кільце, яке містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних із N і S.

40 7. Сполука або її сіль за будь-яким із пп. 1-6, у якій у загальній формулі (I) Z являє собою фенільну групу.

8. Сполука або її сіль за будь-яким із пп. 1-7, у якій у загальній формулі (I) Y являє собою атом кисню.

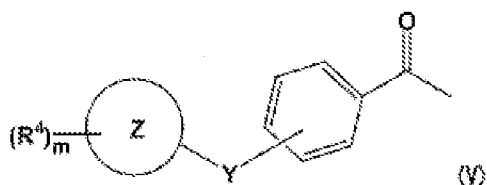
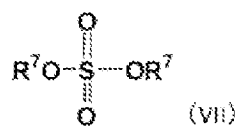
45 9. Сполука або її сіль за будь-яким із пп. 1-8, у якій у загальній формулі (I) A являє собою N, і D являє собою водень.

10. Сполука або її сіль за будь-яким із пп. 1-9, причому сполука представлена наступною загальною формулою (II):

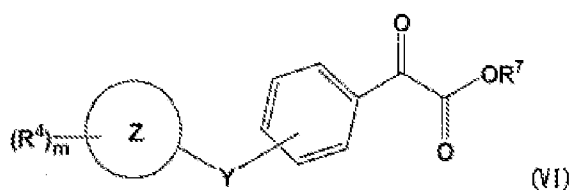


50 11. Спосіб отримання сполуки за будь-яким із пп. 1-10, яка представлена описаною вище загальною формулою (I), який включає стадію перетворення сполуки, представленої наступною загальною формулою (V), у сполуку, представлену наступною загальною формулою (VI), із використанням діалкілсульфату, представленого наступною загальною формулою (VII), або R⁷-LG, де R⁷ являє собою C₁-C₆-алкільну групу, C₂-C₆-алкенільну групу, C₂-C₆-алкінільну групу, C₃-C₈-циклоалкільну групу, C₃-C₈-циклоалкіл-C₁-C₄-алкільну групу, фенільну

групу, феніл-С₁-С₄-алкільну групу, феніл-С₂-С₄-алкенільну групу чи феніл-С₂-С₄-алкінільну групу, де LG у R⁷-LG вибрана з галогенових груп, алкілсульфонілоксигруп і арилсульфонілоксигруп; йоду й карбонату в диметилсульфоксиді:



5



12. Спосіб отримання за п. 11, у якому LG у R⁷-LG являє собою галогенову групу.

10 13. Сільськогосподарський або садівницький хімічний агент чи захисний засіб для промислового матеріалу, який містить сполуку за будь-яким із пп. 1-10, представлену описаною вище загальною формулою (I), як активний інгредієнт.